

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

**DİHİDRO-BENZOTİYAZOLO-FUROPİRİMİDİN VE
DİHİDROFURO-TİYAZOLO-PİRİMİDİN BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ VE ENZİM İNHİBİSYONLARININ İNCELENMESİ**

ASLI USTALAR İNAL

KOCAELİ 2018

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DİHİDRO-BENZOTİYAZOLO-FUROPİRİMİDİN VE
DİHİDROFURO-TİYAZOLO-PİRİMİDİN BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ VE ENZİM İNHİBİSYONLARININ İNCELENMESİ

ASLI USTALAR İNAL

Doç. Dr. Mehmet YILMAZ
Danışman, Kocaeli Üniv.

Mehmet Yılmaz

Doç. Dr. Selahaddin GÜNER
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniv.

S. Güner

Doç. Dr. Canan SEVİMLİ GÜR
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniv.

C. Sevimli Gür

Prof. Dr. Hakan GÖKER
Jüri Üyesi, Ankara Üniv.

H. Goker

Prof. Dr. Ali DIŞLI
Jüri Üyesi, Gazi Üniv.

A. Disli

Tezin Savunulduğu Tarih: 26.04.2018

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu tez kapsamında tiyazol, benzotiyazol, primidobenzotiyazol, tiyazoloprimidin ve furan halkalarını yapısında barındıran dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşikleri sentezlendi ve enzim inhibisyonları incelendi. Bu bileşikler literatürde ilk defa sentezlendiği için literatüre katkıları büyük olacağı düşünülmektedir.

Bu tez konusunu çalışmamı sağlayan, tez çalışmam boyunca daima yanımda olan, desteğini, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyerek bu süreci oldukça verimli şekilde tamamlamamı sağlayan değerli danışman Hocam Doç. Dr. Mehmet YILMAZ'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez TÜBİTAK (TBAG-112T884 numaralı proje) ve Kocaeli Üniversitesi BAP birimi (2016/70 numaralı proje) tarafından desteklenmiştir.

Çalışmalarım sırasında beni destekleyen TÜBİTAK BİDEB'e (Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı) 2211C-Öncelikli Alanlar Doktora Bursu için teşekkür ederim.

HRMS analizleri için laboratuvar olanaklarını sağlayan UNAM'a (Bilkent Üniversitesi, Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi) teşekkür ederim.

NMR analizlerimi titizlikle ve özveriyle gerçekleştiren Prof. Dr. Hakan GÖKER'e (Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi) teşekkür ederim.

Enzim çalışmaları konusunda yardımlarını esirgemeyen Yard. Doç. Dr. Yonca AVCI DUMAN'a, (Kocaeli Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya bölümü), biyokimya laboratuvarında çalışmalarına yardımcı olan Aygül KINA'ya, hem enzim çalışmalarına hem de bu tezin düzeltilmesine yardımcı olan, manevi desteğini hiç bir zaman eksik etmeyen Halil İbrahim TOYGAR'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince beni destekleyen Doç. Dr. Selahaddin GÜNER'e ve yüksek lisans öğrencisi Sevim GEÇİCİ'ye (Kocaeli Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya bölümü), laboratuvar arkadaşlarım Ar. Gör. Sait SARI'ya, Nazlıcan ULUÇAY'a ve Seda ÜNALAN'a, her daim yanımda olan Sedanur BİRİNCİOĞLU'na teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olan, maddi manevi desteklerini esirgemeyen, bana ve hayatıma kattıkları anlam ve değer için annem Asuman USTALAR'a ve babam Adil USTALAR'a, eşim Rasim İNAL'a, uzakta ama varlığını hep yanımda hissettiğim arkadaşım Hamide Hilal KOÇAKEL'e sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Nisan - 2018

Aslı USTALAR İNAL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
GİRİŞ.....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1. Benzotiyazol ve Tiyazol Bileşikleri ve Sentez Yöntemleri.....	2
1.2. Pirimidobenzotiyazol ve Tiyazolopirimidin Bileşikleri ve Sentez Yöntemleri.....	8
1.3. Furopirimidin Bileşikleri ve Sentez Yöntemleri.....	13
1.4. Dihidrofuran Bileşikleri ve Sentez Yöntemleri.....	16
1.4.1. Dihidrofuranların Pd katalizli sentezi.....	17
1.4.2. Dihidrofuranların iyodohalkalaşma ile sentezi.....	18
1.4.3. Dihidrofuranların gümüş(I)/selit katalizli sentezi.....	19
1.4.4. Dihidrofuranların rodyum katalizli sentezi.....	20
1.4.5. Dihidrofuranların iyodobenzen katalizli sentezi.....	21
1.4.6. Dihidrofuranların geçiş metali katalizli sentezi.....	23
1.4.6.1. Dihidrofuranların seryum(IV) amonyum nitrat aracılığıyla sentezi.....	24
1.4.6.2. Mangan (III) asetat aracılığıyla dihidrofuran sentezi.....	30
1.5. Siklik Adenozin Mono Fosfat Fosfodiesteraz (cAMP PDE).....	41
1.6. Asetilkolinesteraz (AChE).....	42
2. MALZEME VE YÖNTEM.....	43
2.1. Malzeme.....	43
2.1.1. Kullanılan malzemeler.....	43
2.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler.....	43
2.2. Yöntem.....	44
2.2.1. Bis-(2,4,6-triklorofenil)malonatlar (2a-d) ın sentezi.....	44
2.2.2. 2-hidroksi-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3a-k) ve 7-Hidroksi-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3l-s) bileşiklerinin genel sentezi.....	44
2.2.3. Alkenlerin Grignard reaksiyonuyla genel sentezi.....	44
2.2.4. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve Dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşiklerinin (6a-o) genel sentez yöntemi.....	45
2.2.4.1. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve Dihidro furo-tiyazolo-pirimidin (6a-o) bileşiklerinin mikrodalgada genel sentez yöntemi.....	45
2.2.4.2. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve Dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin (6a-o) bileşiklerinin klasik yöntemle sentezi.....	45
2.2.5. c-AMP PDE inhibisyon çalışması.....	46
2.2.6. Asetilkolin esteraz inhibisyon çalışması.....	46

3. BULGULAR.....	47
3.1. Bis(2,4,6-triklorofenil)malonatlar (2a-d) ın Sentezi	47
3.1.1. Bis(2,4,6-triklorofenil)malonat (2a) ın sentezi	47
3.1.2. Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-etilmalonat (2b) ın sentezi.....	47
3.1.3. Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-allilmalonat (2c) ın sentezi.....	48
3.1.4. Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-fenilmalonat (2d) ın sentezi.....	48
3.2. 2-Hidroksi-4H-benzo [4,5]tiyazolo[3,2-a] pirimidin-4-on (3a-k) ve 7- hidroksi-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3l-s) Bileşiklerinin Sentezi.....	49
3.2.1. 2-Hidroksi-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3a) un sentezi	49
3.2.2. 2-Hidroksi-8-metil-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3b) un sentezi.....	49
3.2.3. 8-Kloro-2-hidroksi-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3c) un sentezi.....	50
3.2.4. 2-Hidroksi-8-nitro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3d) un sentezi.....	50
3.2.5. 8-Etoksi-2-hidroksi-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3e) un sentezi.....	51
3.2.6. 2-Hidroksi-8-(triflorometil)-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin- 4-on (3f) un sentezi	51
3.2.7. 8-Floro-2-hidroksi-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-o (3g) un sentezi.....	52
3.2.8. 6,8-Difloro-4-hidroksi-2H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-2-on (3h) un sentezi.....	52
3.2.9. 3-Etil-2-hidroksi-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3i) un sentezi	53
3.2.10. 3-Alil-2-hidroksi-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3j) un sentezi	53
3.2.11. 2-Hidroksi-3-fenil-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3k) un sentezi.....	54
3.2.12. 2-Hidroksi-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3l) un sentezi.....	54
3.2.13. 7-Hidroksi-2-metil-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3m) un sentezi.....	54
3.2.14. 7-Hidroksi-3-metil-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3n) un sentezi.....	55
3.2.15. 7-Hidroksi-2-nitro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3o) un sentezi.....	55
3.2.16. 6-Etil-7-hidroksi-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3p) un sentezi	55
3.2.17. 6-Alil-7-hidroksi-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3r) un sentezi	56
3.2.18. 7-Hidroksi-6-fenil-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3s) un sentezi	56
3.3. Alkenlerin Sentezi.....	57
3.3.1. 1,1-Di-(4-metilfenil)-etilen (4d) ın sentezi	57
3.3.2. 1,1-Di-(4-florofenil)-etilen (4e) ın sentezi	58
3.3.3. Fenilsiklohekzen (4f) ın sentezi	58
3.3.4. 2-(1-Fenilvinil)furan (4g) ın sentezi	59
3.3.5. 2-(1-Fenilvinil)tiyofen (4h) ın sentezi.....	60
3.3.6. 2-[1-(4-Metilfenil)vinil]tiyofen (4i) ın sentezi.....	61
3.3.7. 2-[1-(4-Florofenil)vinil]tiyofen (4j) ın sentezi.....	61
3.4. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin Bileşiklerinin Sentezi	62
3.4.1. 2-Fenil-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimi din-4-on (5a) un sentezi	62
3.4.2. 2-Metil-2-fenil-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d] pirimidin-4-on (5b) un sentezi	63
3.4.3. 2,2-Difenil-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d] pirimidin-4-one (5c) un sentezi.....	63

3.4.4. 2,2-Di-p-tolil-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d] pirimidin-4-on (5d) un sentezi	64
3.4.5. 2,2-Bis(4-florofenil)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo [2,3-d]pirimidin-4-one (5e) un sentezi.....	64
3.4.6. 2-Fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a] furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5f) un sentezi	65
3.4.7. 2-(Tiyofen-2-il)-2-(p-tolil)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo [3,2-a] furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5g) un sentezi.....	65
3.4.8. 2-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4Hbenzo[4,5]tiyazolo [3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5h) un sentezi.....	66
3.4.9. 8-Metil-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo [3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5i) un sentezi.....	66
3.4.10. 8-Kloro-2,2-difenil-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo [2,3-d]pirimidin-4-on (5j) un sentezi	67
3.4.11. 8-Kloro-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo [3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5k) un sentezi.....	67
3.4.12. 8-Etoksi-2,2-difenil-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a] furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5l) un sentezi.....	68
3.4.13. 2,2-Difenil-8-(triflorometil)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5] tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5m) un sentezi	69
3.5. Dihidrofuro-Tiyazolo-Pirimidin Bileşiklerinin Sentezi	69
3.5.1. 7-Fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6a) un sentezi.....	69
3.5.2. 7-Metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-one (6b) un sentezi	70
3.5.3. 7,7-Difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a] pirimidin-5-on (6c) un sentezi	70
3.5.4. 7,7-Di-p-tolil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6d) un sentezi.....	71
3.5.5. 7,7-Bis(4-florofenil)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a] pirimidin-5-on (6e) un sentezi.....	71
3.5.6. (5bR,9aR)-9a-Fenil-5b,6,7,8,9,9a-hekzahidro-5H-benzofuro [2,3-d] tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-one (6f) ve (5bR,9R,9aR)-5-Okso-9a-fenil-5b,6,7,8,9,9a-hekzahidro-5H-benzofuro[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]piri midin-9-il asetat (6g) un sentezi.....	72
3.5.7. 7-(Furan-2-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a] pirimidin-5-on (6h) un sentezi	73
3.5.8. 7-Fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo [3,2-a] pirimidin-5-on (6i) un sentezi	73
3.5.9. 7-(Tiyofen-2-il)-7-(p-tolil)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo [3,2-a]pirimidin-5-on (6j) un sentezi	74
3.5.10. 7-(4-Florofenil)-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo [3,2-a]pirimidin-5-on (6k) un sentezi.....	74
3.5.11. 2-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a] pirimidin-5-on (6l) un sentezi	75
3.5.12. 2-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3d]tiyazolo [3,2-a]pirimidin-5-on (6m) un sentezi	75
3.5.13. 3-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-furo [2,3-d]tiyazolo[3,2-a] pirimidin-5-on (6n) un sentezi	76
3.5.14. 3-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo [3,2-a]pirimidin-5-on (6o) un sentezi.....	76
4. TARTIŞMA	78

4.1. Benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve Tiyazolo-pirimidin (3l-r) Bileşikleri nin Sentezi ve cAMP PDE'ye Karşı İnhibisyonlarının incelenmesi.....	78
4.1.1. Benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşiklerinin sentezi	78
4.1.2. Benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşiklerinin cAMP PDE'ye karşı inhibisyonlarının incelenmesi	83
4.1.2.1. Standart grafiğin hazırlanması.....	83
4.1.2.2. Örnek hazırlanması.....	84
4.1.2.3. İnhibisyon ölçümü	84
4.2. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve Dihidrofuro-tiyazolo- pirimidin (6a-p) Bileşiklerinin Sentezi ve AchE'ye Karşı İnhibisyonlarının İncelenmesi.....	85
4.2.1. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve dihidrofuro-tiyazolo- pirimidin (6a-o) bileşiklerinin sentezi.....	85
4.2.2. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve dihidrofuro-tiyazolo- pirimidin (6a-o) bileşiklerinin AchE'ye karşı inhibisyonları nın incelenmesi	95
4.2.2.1. Standart grafiğinin çizimi	95
4.2.2.2. İnhibisyon ölçümü	96
4.2.2.3. Kinetik çalışma	97
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	100
KAYNAKLAR	101
EKLER.....	110
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER	232
ÖZGEÇMİŞ	234

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Biyolojik olarak aktif benzotiyazol ve tiyazol bileşikleri	3
Şekil 1.2.	Tiazofurinin ve sentezlenen türevlerinin yapıları.....	6
Şekil 1.3.	Ticari olarak kullanılan tiyazolopirimidin.....	9
Şekil 1.4.	Gabr ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirimido[2,1-b].....	9
Şekil 1.5.	Sentezlenen mezoionik tiyazolopirimidin ve benzotiya zopirimidin	11
Şekil 1.6.	Antikanser aktivite gösteren pirimidobenzotiyazoller bileşik lerinin sentezi	12
Şekil 1.7.	En etkili anti VZV etkili furopirimidin	13
Şekil 1.8.	Fuopirimidin bileşiklerinin sentez yolları	14
Şekil 1.9.	Varicella-Zoster virüsüne karşı inhibisyon gösteren.....	15
Şekil 1.10.	Dihidrofuran içeren doğal ürünler	16
Şekil 1.11.	Diasetoksi-iyodobenzen aracılığıyla	21
Şekil 1.12.	Dihidrofuran bileşiklerinin geçiş metali katalizli sentez mekanizması.....	23
Şekil 1.13.	<i>Isoerlangeafusciol</i> ve türevinin CAN aracılığıyla sentezi	28
Şekil 1.14.	CAN aracılığıyla <i>Brevione B</i> sentezi	29
Şekil 1.15.	<i>Aglaia eliptifolia</i> 'dan izole edilen <i>Rocaglamide</i> 'in yapısı	29
Şekil 1.16.	CAN aracılığıyla <i>Rocaglamide</i> analoglarının sentezi	29
Şekil 1.17.	Benzoilasetonun 2-(1-feniletetil)tiyofen türevleri ile gerçek leştirilen reaksiyon mekanizması	34
Şekil 1.18.	Hekzahidrobenzofuran-2(3H)-ilidenpropen-2-on bileşiğinin sentez mekanizması.....	37
Şekil 1.19.	Konokarpan'ın Mn(OAc) ₃ kullanılarak gerçekleştirilen sentezi.....	41
Şekil 1.20.	Fosfodiesterazın hidroliz tepkimesi	41
Şekil 1.21.	Ticari PDE inhibitörleri.....	42
Şekil 1.22.	Asetilkolinesteraz'ın hidroliz tepkimesi.....	42
Şekil 1.23.	Ticari AchE inhibitörleri	42
Şekil 3.1.	Bis(2,4,6-triklorofenil)malonat (2a) ın sentezi.....	47
Şekil 3.2.	Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-etilmalonat (2b) ın sentezi	47
Şekil 3.3.	Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-allilmalonat (2c) ın sentezi	48
Şekil 3.4.	Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-fenilmalonat (2d) ın sentezi	48
Şekil 3.5.	2-Hidroksi-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3a) un sentezi.....	49
Şekil 3.6.	2-Hidroksi-8-metil-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin- 4-on (3b) un sentezi.....	49
Şekil 3.7.	8-Kloro-2-hidroksi-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin- 4-on (3c) un sentezi	50
Şekil 3.8.	2-Hidroksi-8-nitro-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin- 4-on (3d) un sentezi	50
Şekil 3.9.	8-Etoksi-2-hidroksi-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin- 4-on (3e) un sentezi	51

Şekil 3.10.	2-Hidroksi-8-(triflorometil)-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2 <i>a</i>]pirimidin-4-on(3f) un sentezi	51
Şekil 3.11.	8-Floro-2-hidroksi-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-4-on (3g) un sentezi	52
Şekil 3.12.	6,8-Difloro-4-hidroksi-2 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2 <i>a</i>]pirimidin-2-on (3h) un sentezi	52
Şekil 3.13.	3-Etil-2-hidroksi-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-4-on (3i) un sentezi	53
Şekil 3.14.	3-Alil-2-hidroksi-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-4-on (3j) sentezi	53
Şekil 3.15.	2-Hidroksi-3-fenil-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-4-on (3k) un sentezi	54
Şekil 3.16.	2-Hidroksi-5 <i>H</i> -tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (3l) un sentezi	54
Şekil 3.17.	7-Hidroksi-2-metil-5 <i>H</i> -tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (3m) un sentezi	54
Şekil 3.18.	7-Hidroksi-3-metil-5 <i>H</i> -tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (3n) un sentezi	55
Şekil 3.19.	7-Hidroksi-2-nitro-5 <i>H</i> -tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (3o) un sentezi	55
Şekil 3.20.	6-Etil-7-hidroksi-5 <i>H</i> -tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (3p) un sentezi	55
Şekil 3.21.	6- Alil-7-hidroksi-5 <i>H</i> -tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (3r) un sentezi	56
Şekil 3.22.	7-Hidroksi-6-fenil-5 <i>H</i> -tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (3s) un sentezi	56
Şekil 3.23.	1,1-Di-(4-metilfenil)-etilen (4d) sentezi için tepkime denklemi	57
Şekil 3.24.	1,1-Di-(4-florofenil)-etilen (4e) sentezi için tepkime denklemi	58
Şekil 3.25.	2-Siklohekzen-1-ilbenzen (4f) sentezi için tepkime denklemi	58
Şekil 3.26.	2-(1-Fenilvinil)furan (4g) sentezi için tepkime denklemi	59
Şekil 3.27.	2-(1-Fenilvinil)tiyofen (4h) sentezi için tepkime denklemi	60
Şekil 3.28.	2-[1-(4-Metilfenil)vinil]tiyofen (4i) sentezi için tepkime denklemi	61
Şekil 3.29.	2-[1-(4-Florofenil)vinil]tiyofen sentezi (4j) için tepkime denklemi	61
Şekil 3.30.	2-Fenil-2,3-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]furo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-on (5a) un sentezi	62
Şekil 3.31.	2-Metil-2-fenil-2,3-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]furo[2,3- <i>d</i>] pirimidin-4-on (5b) un sentezi	63
Şekil 3.32.	2,2-Difenil-2,3-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]furo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-on (5c) un sentezi	63
Şekil 3.33.	2,2-Di- <i>p</i> -tolil-2,3-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]furo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-on (5d) un sentezi	64
Şekil 3.34.	2,2-Bis(4-florofenil)-2,3-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]furo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-on (5e) un sentezi	64
Şekil 3.35.	2-Fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4 <i>H</i> benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]furo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-on (5f) un sentezi	65

Şekil 3.36.	2-(Tiyofen-2-il)-2-(<i>p</i> -tolil)-2,3-dihidro-4 <i>H</i> benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]furo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-on (5g) un sentezi.....	65
Şekil 3.37.	2-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4 <i>H</i> benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]furo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-on (5h) un sentezi.....	66
Şekil 3.38.	8-Metil-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4 <i>H</i> benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]furo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-on (5i) un sentezi.....	66
Şekil 3.39.	8-Kloro-2,2-difenil-2,3-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]furo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-on (5j) un sentezi	67
Şekil 3.40.	8-Kloro-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4 <i>H</i> benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]furo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-on (5k) un sentezi.....	67
Şekil 3.41.	8-Etoksi-2,2-difenil-2,3-dihidro-4 <i>H</i> -benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]furo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-on (5l) un sentezi	68
Şekil 3.42.	2,2-Difenil-8-(triflorometil)-2,3-dihidro-4 <i>H</i> benzo[4,5]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]furo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-on (5m) un sentezi.....	69
Şekil 3.43.	7-Fenil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>d</i>]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (6a) un sentezi.....	69
Şekil 3.44.	7-Metil-7-fenil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>d</i>]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (6b) un sentezi	70
Şekil 3.45.	7,7-Difenil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>d</i>]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (6c) un sentezi.....	70
Şekil 3.46.	7,7-Di- <i>p</i> -tolil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>d</i>]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (6d) un sentezi.....	71
Şekil 3.47.	7,7-Bis(4-florofenil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>d</i>]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (6e) un sentezi.....	71
Şekil 3.48.	(5 <i>bR</i> ,9 <i>aR</i>)-9 <i>a</i> -Fenil-5 <i>b</i> ,6,7,8,9,9 <i>a</i> -hekzahidro-5 <i>H</i> -benzofuro[2,3- <i>d</i>]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-one (6f) ve (5 <i>bR</i> ,9 <i>aR</i>)-5-Okso-9 <i>a</i> -fenil-5 <i>b</i> ,6,7,8,9,9 <i>a</i> -hekzahidro-5 <i>H</i> benzofuro[2,3- <i>d</i>]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-9-il asetat (6g) un sentezi	72
Şekil 3.49.	7-(Furan-2-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>d</i>]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (6h) un sentezi.....	73
Şekil 3.50.	7-Fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>d</i>]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (6i) un sentezi	73
Şekil 3.51.	7-(Tiyofen-2-il)-7-(<i>p</i> -tolil)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>d</i>]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (6j) un sentezi.....	74
Şekil 3.52.	7-(4-Florofenil)-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>d</i>]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (6k) un sentezi.....	74
Şekil 3.53.	2-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>d</i>]tiyazolo [3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (6l) un sentezi	75
Şekil 3.54.	2-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>d</i>]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (6m) un sentezi.....	75
Şekil 3.55.	3-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>d</i>]tiyazolo [3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (6n) un sentezi	76
Şekil 3.56.	3-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -furo[2,3- <i>d</i>]tiyazolo[3,2- <i>a</i>]pirimidin-5-on (6o) un sentezi.....	76
Şekil 4.1.	Sentezlenen bileşiklerin (3a-k) enol yapıları.....	80
Şekil 4.2.	3a ve 3h bileşiklerinin yapıları ve ¹ H NMR'ları	80
Şekil 4.3.	PDE'nin hidroliz mekanizması	83
Şekil 4.4.	PDE için çizilen standart grafiği	84

Şekil 4.5.	Tez kapsamında sentezlenecek dihidrofuranların genel sentez yöntemi.....	86
Şekil 4.6.	Radikalik halkalaşmalarda kullanılan 1,3-dikarbonil bileşikleri.....	87
Şekil 4.7.	Radikalik halkalaşmalarda kullanılan alkenler	87
Şekil 4.8.	Radikal halkalaşma tepkimeleri için önerilen reaksiyon mekanizması.....	94
Şekil 4.9.	5c bileşiğinin ortep diyagramı.....	94
Şekil 4.10.	6c bileşiğinin ortep diyagramı.....	95
Şekil 4.11.	AchE'nin hidroliz mekanizması.....	95
Şekil 4.12.	AchE için çizilen standart grafiği.....	96
Şekil 4.13.	AchE için çizilen Michaelis-Menten grafiği	97
Şekil 4.14.	AchE için çizilen Lineweaver-Burk grafiği	98
Şekil 4.15.	6c bileşiğinin IC ₅₀ değerinin hesaplanması için çizilen grafik	98
Şekil 4.16.	6c bileşiği için çizilen Lineweaver-Burk grafiği.....	99

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1.	Sentezlenen 2-süstitüe 4-(2,5-diklorotiyenil)-1,3-tiyazoller ve antimikrobiyal aktivileri	3
Tablo 1.2.	Sentezlenen 2-(3-piridil)-4,5-disüstitüe tiyazoller ve antimikrobiyal aktivileri	4
Tablo 1.3.	Sentezlenen 2-hidroksiaroil-N-(tiyazol-2-il)amitler ve antiviral aktivileri.....	4
Tablo 1.4.	Sentezlenen 2-feniltiyazolo-4-karboksamit türevleri ve antikanser aktivileri	5
Tablo 1.5.	Sentezlenen diğer 2-feniltiyazol-4-karboksiamit türevleri ve antikanser aktivileri	5
Tablo 1.6.	Sentezlenen 2-alkiltiyazo-4-(2,3,4-trimetoksifenil)-5-aril-tiyazol bileşikleri ve antikanser aktivileri	6
Tablo 1.7.	Sentezlenen benzotiyazol bileşikleri ve aktivileri	7
Tablo 1.8.	Sentezlenen üre süstitüe benzotiyazoller ve aktivileri	7
Tablo 1.9.	Sentezlenen benzotiyazoil-üre bileşikleri ve ABAD inhibisyonları.....	8
Tablo 1.10.	Sentezlenen amit-imidazol bileşikleri ve antifungal aktivileri.....	8
Tablo 1.11.	Sentezlenen pirimidobenzotiyazol bileşikleri ve antialerjik aktivileri.....	10
Tablo 1.12.	Sentezlenen 2-süstitüe pirimidobenzotiyazol bileşikleri ve aktivileri.....	11
Tablo 1.13.	Sentezlenen pirimidobenzotiyazol bileşikleri ve antiinflamatuvar aktivileri	12
Tablo 1.14.	Sentezlenen tiyazolopirimidin bileşikleri ve antimalaryal aktivileri.....	13
Tablo 1.15.	Sentezlenen furopirimidin bileşikleri ve antikanser aktivileri	15
Tablo 1.16.	Sentezlenen asiklovir analogları ve antiviral aktivileri	16
Tablo 1.17.	Palladyum katalizli sentezlenen dihidrofurokumarinler	17
Tablo 1.18.	Miao ve arkadaşları tarafından sentezlenen dihidrofuranlar	18
Tablo 1.19.	Antonioletti ve arkadaşları tarafından sentezlenen dihidrofuranlar	18
Tablo 1.20.	Gümüş karbonat katalizli sentezlenen dihidrofurokumarinler	19
Tablo 1.21.	Gümüş/selit katalizli sentezlenen dihidrofurokumarinler	20
Tablo 1.22.	Rodyum katalizli sentezlenen dihidrofurokumarinler	21
Tablo 1.23.	Diasetoksi-iyodobenzen kullanılarak sentezlenen dihidrofuran bileşikleri	22
Tablo 1.24.	1,3-Sikloheksadionun diasetoksi-iyodobenzen aracılığıyla alkenlerle reaksiyonları	22
Tablo 1.25.	4-Hidroksikumarinin CAN aracılığıyla alkenlerle reaksiyonları	24
Tablo 1.26.	CAN aracılığıyla açıl ve düzlemsel dihidrofuranların sentezi	24
Tablo 1.27.	1,3-Dikarbonillerin doymamış ester ve dienlerle reaksiyonları	25
Tablo 1.28.	4-Hidroksi-enonların fenilasetilenle reaksiyonları.....	26

Tablo 1.29.	4-Hidroksikumarinin konjuge dienlerle CAN aracılığıyla reaksiyonları	26
Tablo 1.30.	1,3-dikarbonil bileşiklerinin konjuge dienlere CAN varlığında reaksiyonları	27
Tablo 1.31.	3-Oksopropannitrillerin alkenlere katılma reaksiyonları	27
Tablo 1.32.	Naftakinondan elde edilen dihidrofuronaftakinonlar	28
Tablo 1.33.	4-Hidroksi kumarinin $Mn(OAc)_3$ varlığında gerçekleştirilen reaksiyonları	30
Tablo 1.34.	Kinolin alkaloidlerinin $Mn(OAc)_3$ varlığında sentezi.....	31
Tablo 1.35.	β -diketonların çeşitli alkenlerle $Mn(OAc)_3$ varlığında reaksiyonu	32
Tablo 1.36.	β -Dikarbonil bileşiklerinin enolik laktonlara ve enolik eterlere katılma reaksiyonları	32
Tablo 1.37.	β -Dikarbonil bileşiklerinin çeşitli doymamış gruplara $Mn(OAc)_3$ varlığında katılmaları.....	33
Tablo 1.38.	1,3-Dikarbonil bileşiklerinin 2-tiyenil ve 3-tiyenil süstitüe alkenlere $Mn(OAc)_3$ varlığında katılmaları.....	34
Tablo 1.39.	Benzoilasetonun 2-(1-feniletienil)tiyofen türevlerine $Mn(OAc)_3$ varlığında katılmaları	35
Tablo 1.40.	Triflorometil 1,3-dikarbonil bileşiklerinin dienlere katılma reaksiyonları	35
Tablo 1.41.	Triflorometil 1,3-dikarbonillerden elde edilen dihidrofuranlar.....	36
Tablo 1.42.	Triflorometil 1,3-dikarbonillerin fenilsiklohekzen ile gerçekleştirilen reaksiyonları	37
Tablo 1.43.	3-Oksopropanitrid bileşiklerinin 1,1-difenil-1-büten ve 1,2-difenil-1-pentene $Mn(OAc)_3$ aracılığıyla katılması.....	38
Tablo 1.44.	3-Oksopropanitrid bileşiklerinin doymamış amitlere $Mn(OAc)_3$ aracılığıyla katılması	39
Tablo 1.45.	2-Hidroksinaftakinonun $Mn(OAc)_3$ aracılığıyla reaksiyonları	40
Tablo 1.46.	2-Hidroksi-1,4-naftakinonun çeşitli alkenlerle $Mn(OAc)_3$ aracılığıyla katılma reaksiyonları	40
Tablo 4.1.	3a bileşiğinin optimizasyon çalışması.....	79
Tablo 4.2.	Sentezlenen benzotiyazolo-pirimidin bileşikleri	81
Tablo 4.3.	Sentezlenen tiyazolo-pirimidin bileşikleri	82
Tablo 4.4.	PDE inhibisyon çalışma sonuçları.....	85
Tablo 4.5.	5c bileşiğinin optimizasyon çalışma sonuçları.....	88
Tablo 4.6.	Sentezlenen dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin bileşikleri	89
Tablo 4.7.	Süstitüe dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin bileşikleri.....	90
Tablo 4.8.	Sentezlenen dihidrofuro-pirimido-tiyazol bileşikleri	92
Tablo 4.9.	Sentezlenen süstitüe dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşikleri.....	93
Tablo 4.10.	AchE inhibisyon çalışma sonuçları	97

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar

AchE	: Asetilkolinesteraz
cAMP PDE	: Siklik Adenozin Mono Fosfat Fosfodiesteraz
CAN	: Seryum (IV) Amonyum Nitrat
d	: İkili
dd	: İkilinin İkilisi
ddd	: İkilinin İkilisinin İkilisi
ddt	: İkilinin İkilisinin Üçlüsü
dt	: İkilinin Üçlüsü
m	: Çoklu
MAH	: Mangan(III) Asetat
MW	: Mikrodalga
PİT	: Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi
s	: Tekli
t	: Üçlü
td	: Üçlünün İkilisi
tt	: Üçlünün Üçlüsü

DİHİDRO-BENZOTİYAZOLO-FUROPİRİMİDİN VE DİHİDROFURO-TİYAZOLO-PİRİMİDİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ENZİM İNHİBİSYONLARININ İNCELENMESİ

ÖZET

Tiyazol, benzotiyazol, primidobenzotiyazol ve tiyazoloprimidin halkaları biyoaktif heterosiklik bileşiklerdir ve pürin bazlarına benzerliği nedeniyle çok geniş biyolojik aktivite göstermektedir. Bu özelliklerinden dolayı pek çok ilacın yapısında yer alır. Dihidrofuranlar doğal ürünlerin yapısında bulunur ve literatürde bulunan pek çok dihidrofuran türevi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Bu tez çalışmasında benzotiyazol veya tiyazol, primidin ve dihidrofuran heterosiklik gruplarını bir arada içeren bir bileşik sınıfı sentezlendi ve elde edilen bileşiklerin enzim inhibisyonları incelendi.

Bu çalışmada, öncelikle benzotiyazol (1a-h) ve tiyazol (1i-l) türevlerinin çeşitli malonatlarla (2a-d) reaksiyonları sonucunda benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşikleri sentezlendi ve bu bileşiklerin cAMP PDE'ye karşı inhibisyonları incelendi. Daha sonra elde edilen bu benzotiyazolo-pirimidin (3a-c, e, f) ve tiyazolo-pirimidin (3l-n) bileşiklerinin mangan(III) asetat aracılığıyla alkenlere (4a-j) radikalik katılma reaksiyonları sonucunda dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşikleri (6a-o) elde edildi ve bu bileşiklerin AchE'ye karşı inhibisyon etkileri incelendi.

Günümüze kadar dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin (6a-o) bileşiklerinin enzim inhibisyonları üzerine herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Bu nedenle bu bileşiklerinin enzim inhibisyonu göstermesinin literatüre ve ilaç sektörüne önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Benzotiyazol, Dihidrofuran, Enzim İnhibisyonu, Halkalaşma Reaksiyonu, Primidobenzotiyazol, Tiyazol, Tiyazoloprimidin.

SYNTHESIS OF DIHYDRO-BENZOTHAZOLO-FURO PYRIMIDINE AND DIHYDROFURO-THIAZOLO-PYRIMIDINE COMPOUNDS AND INVESTIGATION OF THEIR ENZYME INHIBITIONS

ABSTRACT

It is known that bioactive heterocyclic compounds such as thiazole, benzothiazole, pyrimidobenzothiazole and thiazolopyrimidine show wide range of biological activity and many drugs consisting of these groups are commercial available because of their similarity to purine bases. Dihydrofuran group exist in many natural compounds and dihydrofuran derivatives which synthesized in literature have a lot of biological activities. In this work, enzyme inhibition of a novel class of compounds having heterocyclic groups of thiazole (or benzothiazole), pyrimidine, dihydrofuran will be investigated.

In this work, benzothiazolo-pyrimidine (3a-k) and thiazolo-pyrimidine (3l-r) compounds synthesized from the reactions between benzothiazole (1a-h) or thiazole (1i-l) derivatives and various malonates (2a-d) and their inhibition effects against cAMP PDE were investigated. Radical addition reactions between the resulting benzothiazolo-pyrimidin (3a-c, e, f) and thiazolo-pyrimidine (3l-n) compounds with alkenes (4a-j) give dihydro-benzothiazolo-fuopyrimidine (5a-m) and dihydrofuro-thiazolo-pyrimidine (6a-o) compounds using manganese(III) acetate. The inhibition effects of these compounds (5a-m, 6a-o) against AchE were studied.

Enzyme inhibition of dihydro-benzothiazolo-fuopyrimidine (5a-m) and dihydrofuro-thiazolo-pyrimidine (6a-o) compounds has not been investigated to date. Therefore, enzyme inhibition of these compounds contribute to literature and pharmaceutical industry.

Keywords: Benzothiazole, Dihydrofuran, Enzyme Inhibition, Cyclization Reaction, Pyrimidothiazole, Thiazole, Thiazolopyrimidine.

GİRİŞ

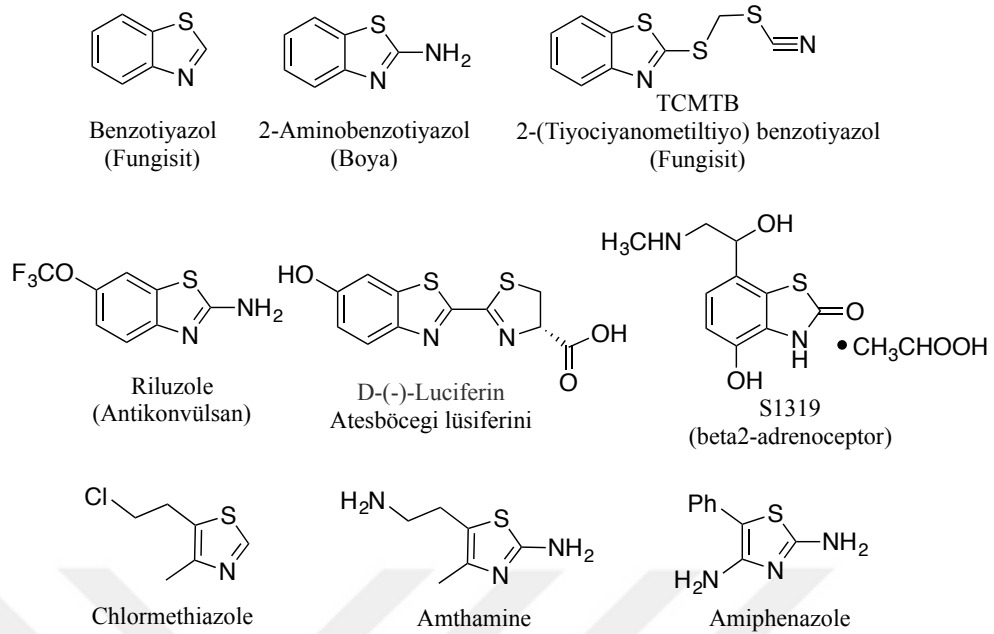
Bu tezin amacı dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşiklerinin sentezi ve bu bileşiklerin enzim inhibisyonlarının incelenmesidir. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşiklerini sentezlemek amacıyla ilk olarak benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşikleri sentezlendi ve bu bileşiklerin (3a-r) cAMP PDE'ye karşı inhibisyonları incelendi. Daha sonra bu benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşiklerinin mangan(III) asetat aracılığıyla alkenlere (4a-j) radikalik katılma reaksiyonları sonucunda dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşikleri (6a-o) elde edildi ve bu bileşiklerin AchE'ye karşı inhibisyon etkileri incelendi.

Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşikleri benzotiyazol, tiyazol, pirimidin ve dihidrofuran halkalarının kaynaşması ile oluşmaktadır. Bu üç önemli halkanın bir arada bulunduğu yeni bileşik sınıfının ilk örnekleri literatüre tarafımızdan kazandırıldığı için, benzer bileşiklerin sentezi veya herhangi bir özelliği hakkında doğrudan bilgi verilememektedir. Bu nedenle; benzotiyazol-tiyazol, primidobenzotiyazol, tiyazoloprimidin ve dihidrofuran bileşikleri hakkında bilgi verildi. Bu bilgilerin ardından çalışmada kullanılan enzimler (AchE ve cAMP PDE) kısaca anlatıldı.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Benzotiyazol ve Tiyazol Bileşikleri ve Sentez Yöntemleri

Benzotiyazol ve tiyazol çekirdekleri doğal ürünlerin ve farmasötik ajanların yapısında bulunan en önemli heterosiklik bileşiklerdir. Sadece bilimsel araştırmalar değil aynı zamanda endüstriyel alanlarda da önemli bir role sahiptir (Ayati ve diğ., 2015; Keri ve diğ., 2015). Nadir olarak çeşitli deniz ve karasal doğal bileşiklerin yapısında bulunmaktadır. Ailenin en basit üyesi olan benzotiyazol bile bir fungusittir (Reemtsma ve diğ., 1995). Metabenzotiyazuron, mısır mahsullerinde böcek öldürücü olarak kullanılan Tribunil (AgNOVA TECH.) ve Ormet (AGRO CHEM.) in aktif yapısını oluşturur ve ayrıca kağıt endüstrisinde balçık önleyici olarak kullanılmaktadır (Wegler ve diğ., 1977). Riluzole (Rilutek, Rhone-Poulenc Rorer) ALS hastalarının yaşam sürelerini uzatmak amacıyla kullanılan ticari bir ilaçtır (Doble, 1996). Ateşböceğinin lüsiferininde ((4S)-2-(6-hidroksi-1,3-benzotiyazol-2-il)-4,5-dihidrotiyazol-4-karboksi lik asit), çay ve yaban mersini yapraklarının aromasında ve *Aspergillus calavatus* ve *Polyporus frondosus* tarafından üretilen lezzet veren ürünlerin yapısında bulunur (Gunawardana ve diğ., 1988, 1989). Benzer şekilde tiyazol halkası, tiyazofurin ve dasatinib (anti neoplastik ajan) (Das ve diğ., 2006), ritonavir (anti HIV) (De Souza ve diğ., 2003), nitazoxanide (anti parazitik) (Fox ve diğ., 2005), fanetizole, meloksikam, fanetizol (anti inflamatori) (Lednicer ve diğ., 1990) ve nizatidin (anti ülser) (Knadler ve diğ., 1986) gibi ticari bir çok ilacın yapısında bulunmaktadır (Şekil 1.1). Bu nedenle benzotiyazol ve tiyazol türevleri ilgi çekmeye devam etmektedir ve literatürde bu bileşiklerin anti kanser, anti mikrobiyal, anti viral, anti inflamatori, anti konvulsant, anti diabetik ve analjezik amaçlı sentezlenen bir çok çalışma mevcuttur.



Şekil 1.1. Biyolojik olarak aktif benzotiyazol ve tiyazol bileşikleri

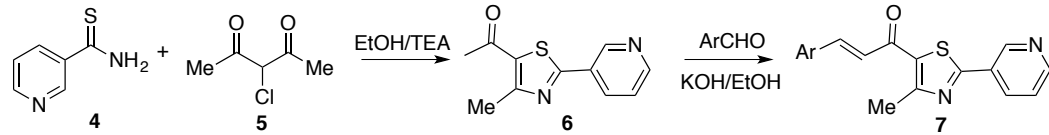
Sarojini ve arkadaşları (2010) tarafından 2-süstitüe 4-(2,5-dikloro tiyenil)-1,3-tiyazoller (3) sentezlendi ve antimikrobiyal aktivileri incelendi. Yapılan bu çalışma sonucunda, amino ve kinolin süstitüe türevleri en yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu rapor ettiler (Tablo 1.1).

Tablo 1.1. Sentezlenen 2-süstitüe 4-(2,5-diklorotiyenil)-1,3-tiyazoller ve anti mikrobiyal aktivileri

sıra	R	verim (%)	<i>A. flavus</i>	<i>A. fumigatus</i>
1	-NH ₂	80	6,25	6,25
2		85	-	-
3		78	100	-
4		75	6,25	12,5
5		85	-	-
Amfoterisin B		-	<6,25	<6,25

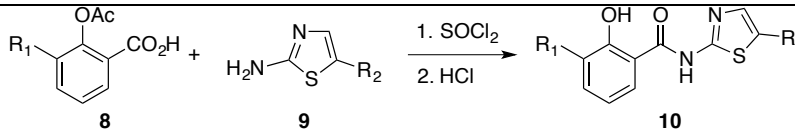
Sentezlenen bazı 2-(3-piridil)-4,5-disübstitüe tiyazollerin 10 bakteri ve 5 fungiye karşı antimikrobiyal aktiviteleri Bondock ve arkadaşları (2013) tarafından rapor edildi. 5-Asetil-4-metil-2(3-piridil) tiyazol (6) bileşiği *Staphylococcus epidermidis*'e karşı ampisilinden iki kat daha fazla inhibisyon gösterirken, *Geotricum candidum*'a karşı amphotricin B'ye çok yakın değerler göstermiştir (Tablo 1.2).

Tablo 1.2. Sentezlenen 2-(3-piridil)-4,5-disübstitüe tiyazoller ve antimikrobiyal aktiviteleri

				
sıra	Ar	verim (%)	<i>S. epidermidis</i>	<i>G. candidum</i>
1	C ₆ H ₅	78	31,25	62,5
2	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	91	3,9	7,81
3	4-ClC ₆ H ₄	85	31,25	31,25
4	2-NO ₂ C ₆ H ₄	55	0,97	7,81
5	2,4-F ₂ C ₆ H ₃	72	31,25	62,5

Stachulski ve arkadaşları (2011) 2-hidroksiaroil-N-(tiyazol-2-il)amitleri (10) sentezlemiş ve antiviral aktivitelerini rapor etmiştir. Bu sonuçlardan hidroksibenzoil-N-(5-klorotiyazol-2-il)amit (Tablo 1.3, sıra 2) hepatit B'ye karşı seçici olduğu ve aynı zamanda geniş spektrumlu antiinfektif ajan olduğu görülmüştür.

Tablo 1.3. Sentezlenen 2-hidroksiaroil-N-(tiyazol-2-il)amitler ve antiviral aktiviteleri

			
sıra	R ₁	R ₂	EC ₅₀
1	H	NO ₂	0,15
2	H	Cl	0,33
3	Me	NO ₂	0,64
4	Me	Br	3,50
5	Me	Cl	>10,0
6	H	F	3,1

2-Feniltiyazolo-4-karboksamit türevlerinin benzer şekilde antikanser aktiviteleri incelenmiştir (Mohammadi-Farani ve diğ., 2014). *p*-Nitro ve *m*-klor türevlerinin bütün kanser hücrelerine karşı yüksek derecede inhibitör etkisi olduğu rapor edilmiştir (Tablo 1. 4).

Tablo 1.4. Sentezlenen 2-feniltiyazolo-4-karboksamit türevleri ve antikanser aktiviteleri

11	12	13	14	
sıra	R	verim (%)	SKNMC	HEP-G2
1	<i>o</i> -NO ₂	52	16,2	12,7
2	<i>m</i> -NO ₂	52	15,3	18,5
3	<i>p</i> -NO ₂	40	10,8	14,1
4	<i>m</i> -Cl	33	25,1	11,6
5	<i>p</i> -Cl	33	17,8	22,3
6	<i>p</i> -F	31	16,2	14,7
Doksorubisin	-	-	5,7	5,8

Aynı araştırma grubu tarafından benzer şekilde bazı 2-feniltiyazol-4-karboksiamit (15) türevlerinin potansiyel antikanser ajanı olduğu ve 3 insan kanser hücrelerine (T47D: göğüs kanseri; Caco-2: kolorektal kanseri; HT-29: kolon kanseri) karşı aktiviteler gösterdiği bildirildi. Tablo 1.5'e bakıldığında 4-metoksi ürünün Caco-2 hücrelerine karşı en iyi aktiviteyi gösterirken, 2-metoksi süstitüe ürün HT-29 ve T47D hücrelerine karşı en yüksek aktiviteyi göstermiştir. 3-Flor analogu ise bütün kanser hücrelerine karşı en iyi sitotoksik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Aliabadi ve diğ., 2010).

Tablo 1.5. Sentezlenen diğer 2-feniltiyazol-4-karboksiamit türevleri ve antikanser aktiviteleri

15					
sıra	X	verim (%)	Caco-2	HT-29	T47D
1	3-Cl	78	154,79	64,33	37,62
2	3-F	77	4,32	9,84	2,02
3	2-OCH ₃	69	28,07	4,46	6,83
4	3-OCH ₃	71	41,09	447,17	40,29
5	4-OCH ₃	75	1,88	>1000	21,58
Metotreksat	-	-	0,32	0,23	0,16

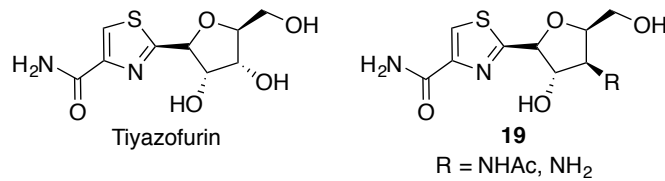
Combretastatin A4 (CA-4) potansiyel sitotoksik bir ajan olarak bilinmektedir. CA-4'ün cis-analogları dizayn edilmiş ve olefinik grubuna karbosiklik ve heterosiklik halkalar takılmıştır (Tablo 1.6).

Bir seri 2-alkiltiyo-4-(2,3,4-trimetoksifenil)-5-ariltiyazol bileşikleri (18) sentezlenerek çeşitli kanser hücrelerine karşı aktiviteleri incelenmiştir. En iyi sitotoksisite etki p-klor, flor ve nitro içeren türevlerle elde edilmiştir (Salehi ve diğ., 2013).

Tablo 1.6. Sentezlenen 2-alkiltiyo-4-(2,3,4-trimetoksifenil)-5-aril-tiyazol bileşikleri ve antikanser aktiviteleri

sıra	R	verim (%)	MCF-7	AGS
1	H	52	27,3	38,5
2	Cl	67	12,3	15,8
3	F	74	18,5	18,1
4	NO ₂	75	11,0	13,8

Popsavin ve arkadaşları (2006, 2012) ticari bir antineoplastik olan tiazofurinin çeşitli türevlerini (19) sentezlemişlerdir. Sitotoksisite sonuçlarına göre molekülde NH₂ olduğunda tiyazofurinden yaklaşık olarak 100 kat daha kuvvetli olduğunu göstermişlerdir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Tiazofurinin ve sentezlenen türevlerinin yapıları

2-Aminotiyofenolün çeşitli aromatik aldehytlerle DMF içerisindeki reaksiyonu sonucunda elde edilen bazı benzotiyazol bileşiklerinin (22) *in vitro* β -glukuronidaz aktiviteleri incelendi (Khan ve diğ., 2011). Sentezlenen bu bileşiklerin standart olarak kullanılan D-sakkarik asit-1,4-dilaktondan daha iyi sonuçlar verdiği rapor edildi (Tablo 1.7).

Tablo 1.7. Sentezlenen benzotiyazol bileşikleri ve aktiviteleri

20	21	22
sıra	R	IC ₅₀
1	4-OH	8,9
2	3-OH	36,1
3	2,5-OH	8,9
4	2-OH	4,23
5	2,4,5-OH	2,26
6	2,4-OH	19,4

Harrouche ve arkadaşları (2016) tarafından, üre sübstütüe benzotiyazoller (25) sentezlenerek kas gevşetici özellikleri ve insüline karşı inhibisyonları incelendi. Bunun sonucunda kuvvetli elektron çekici gruplara sahip moleküller ile çok iyi sonuçlar elde edildi (Tablo 1.8).

Tablo 1.8. Sentezlenen üre sübstütüe benzotiyazoller ve aktiviteleri

23	24	25		
sıra	Y	R	verim (%)	EC ₅₀
1	Br	izopropil	50	22,7
2	Br	<i>t</i> -bütil	40	13,3
3	NO ₂	izopropil	59	16,1
4	NO ₂	<i>t</i> -bütil	65	10,7
5	H	izopropil	50	35,4
6	CH ₃	izopropil	44	18,4
7	C ₂ H ₅	izopropil	70	24,4
8	C ₂ H ₅	<i>t</i> -bütil	85	25,2
9	CN	pentil	61	14,7
10	CN	<i>t</i> -bütil	56	2,7
11	NO ₂	pentil	58	2,1

Bazı seri benzotiyazoil-üre bileşiklerinin ABAD (amiloid bağlayan alkol dehidrojenaz) inhibisyonları Hroch ve arkadaşları (2016) tarafından çalışıldı. Bu amaç için öncelikle *p*-klor ve *p*-flor anilinden yola çıkılarak benzotiyazol aminler (28) sentezlendi. Ardından, N,N'-karbonildiimidazol ile aktive edilen bileşiklerin çeşitli

aminler ile muamelesi sonucunda istenilen benzotiyazoil-üre bileşikleri elde edildi (Tablo 1.9).

Tablo 1.9. Sentezlenen benzotiyazoil-üre bileşikleri ve ABAD inhibisyonları

	26	27	28
sıra	R ₁	R ₂	% aktivite
1	F	3-Cl, 4-OH	39,8
2	Cl	3-Cl, 4-OH	38,6
3	OCF ₃	3-Cl, 4-OH	17,3
4	OCF ₃	2-OH, 4-Cl	65,5
5	OCF ₃	3,5-Cl, 4-OH	20,3

a: N,N'-karbonildiimidazol, diklorometan; b: Ar-NH₂, asetonitril.

Amit-imidazol türevi bileşiklerin (31) *Candida albicans* ve *Cryptococcus neoformans* fungilerine üzerinde mükemmel inhibisyona sahip oldukları gözlenmiştir (Tablo 1.10) (Zhao, 2016).

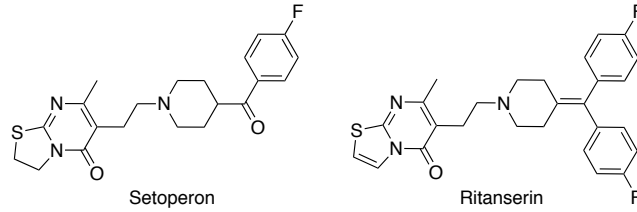
Tablo 1.10. Sentezlenen amit-imidazol bileşikleri ve antifungal aktiviteleri

	29	30		31	
sıra	R ₁	R ₂	verim (%)	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>
1	6-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	50	0,5	1
2	6-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	57	0,25	0,5
3	6-Cl	-CH(CH ₃) ₂	52	0,25	1
4	6-Cl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	54	0,125	0,5
5	6-Br	-CH(CH ₃) ₂	55	0,125	0,5
6	6-Br	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	59	0,125	0,25
7	6-CF ₃	-CH(CH ₃) ₂	50	0,125	1
8	6-CF ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	54	0,125	0,5

1.2. Pirimidobenzotiyazol ve Tiyazolopirimidin Bileşikleri ve Sentez Yöntemleri

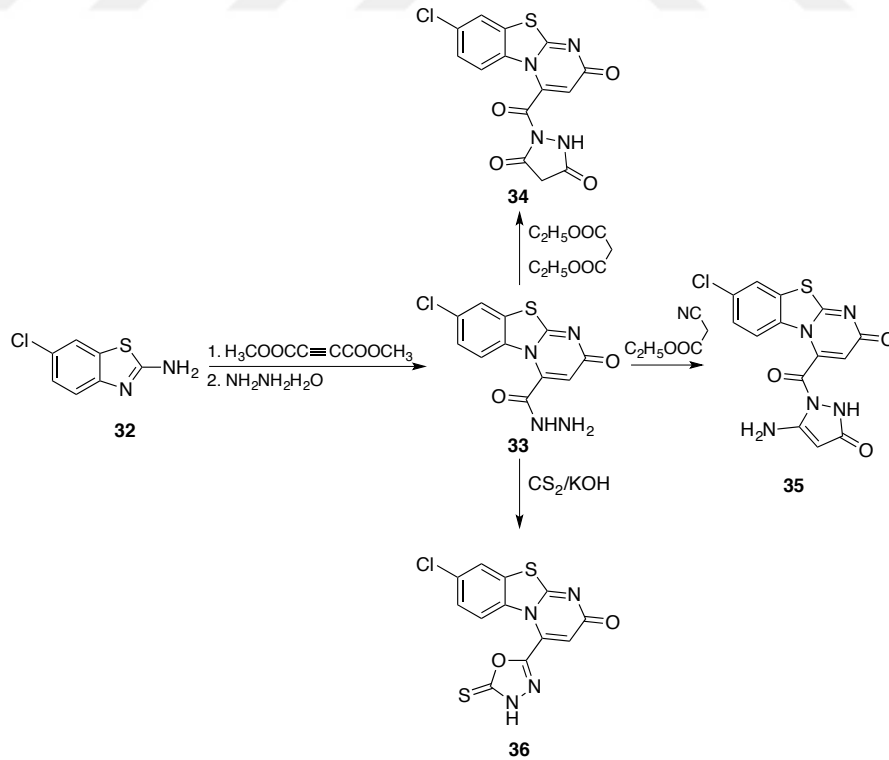
Pirimidin halkası genellikle nükleik asitlerde ve bazı koenzim ile vitaminlerin yapısında bulunur. DNA' nın ana yapısını oluşturan pürin bazları pirimidin halkası içermektedirler. Benzotiyazol-tiyazol ve pirimidin halkalarını birlikte içeren sistemler sahip oldukları biyolojik aktiviteler nedeniyle organizmalar içinde önemli bir rol oynamaktadır. Önemli tiyazolopirimidin türevlerinden olan Ritanserin,

serotonin reseptör antagonistidir (Back ve diğ., 1998) (Şekil 1.3). Setoperon ise kronik şizofreni tedavisinde kullanılmaktadır (Danel ve diğ., 1998). Ayrıca literatürde antifungal, antiinflamatori ve asetil kolin esteraz inhibitör etkileri olan bileşiklerin sentezi mevcuttur.



Şekil 1.3. Ticari olarak kullanılan tiyazolopirimidin bileşikleri

Gabr ve arkadaşları (2014) tarafından yeni pirimido[2,1-b]benzotiyazol bileşikleri (33) sentezlendi ve bu bileşiklerin çeşitli kanser hücrelerine karşı aktiviteleri incelendi. 2-Amino-6-klorobenzotiyazolün (32) önce dimetil asetilendikarboksilat ardından hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucunda elde edilen bileşiğin türevlendirilmesi ile çeşitli pirimido[2,1-b]benzotiyazol bileşikleri (34-36) sentezlendi ve antikanser aktiviteye sahip oldukları bildirildi (Şekil 1.4).



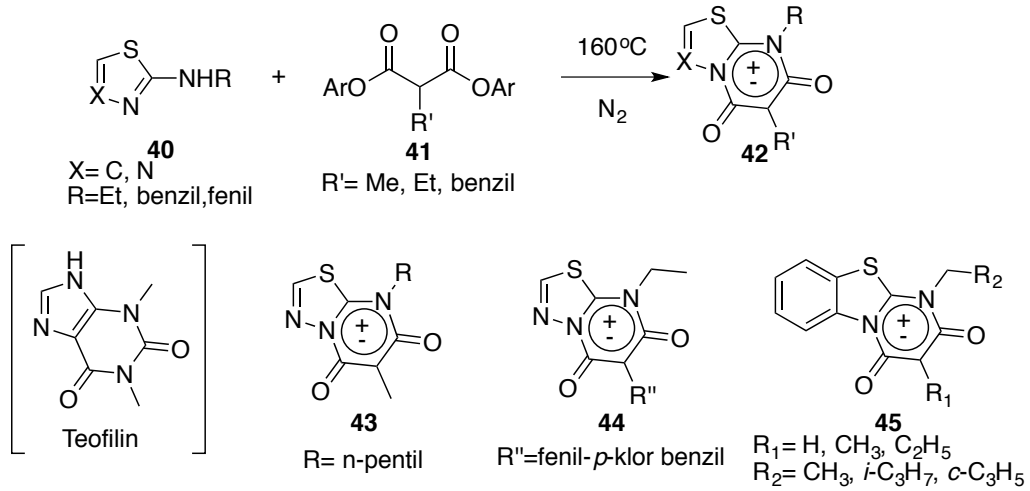
Şekil 1.4. Gabr ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirimido[2,1-b] benzotiyazol bileşikleri

2-Aminobenzotiyazolün (38) dimetilaminofumarat (DMAF) ve dietil etoksi metilen malonat (DEEM) ile reaksiyonu sonucunda çeşitli pirimidobenzotiyazol (37, 39) bileşikleri sentezlenmiştir (Wade ve diğ., 1983). Sentezlenen bir çok ürün disodyum kromoglisat (DSCG) ile karşılaştırılabilir antialerjik aktivite gösterdiği bulunmuştur (Tablo 1.11).

Tablo 1.11. Sentezlenen pirimidobenzotiyazol bileşikleri ve antialerjik aktiviteleri

sıra	R ₁	R ₂	verim (%)	% aktivite
1	CONHCHN ₄	-	85	1,25
2	CHN ₄	-	36	1,25
3	-	CONHCHN ₄	61	1,25
4	-	CHN ₄	79	5

Alkilaminoheterosiklik türevlerin (40) bis(2,4,6-triklorofenil)-2-alkilmalonat esteriyile (41) azot gazı altında termal kondenzasyonu sonucunda elde edilen tiyazolopirimidin bileşiklerinin (42) trombosit agregasyona engel oldukları gözlemlendi (Hellberg ve diğ., 2000). Anhidro-(6-etil-8-izopentil-7-okso-5-hidroksi-1,3,4-tiyadiazolo[3,2-a]pirimi dinyum hidroksit (43) bileşiğinin teofilinden 40 kat daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (Şekil 1.5). Benzer mezoionik tiyazolopirimidin bileşiklerinin etkileri siklik adenosin mono fosfat fosfodiesteraz (cAMP PDE) inhibitörü olarak etkileri çalışıldı (Glennon ve diğ., 1981a). 6-Pozisyonundaki küçük alkil gruplarının aktiviteye karşı bir etkisi olmazken, fenil ve benzil sübstitute türevleri aktiviteyi arttırmaktadır. 6-Konumunda fenil veya 4-klorobenzil (44) olduğunda teofilinden 20 ile 40 kat daha aktif olduğu kanıtlanmıştır. Benzer şekilde mezoionik benzotiyazolopirimidin bileşiklerinin (45) PDE üzerinde yapılan çalışmalara göre bitişik halkalı olmayan analoglarına kıyasla daha aktif oldukları gözlenmiştir (Glennon ve diğ., 1981b).



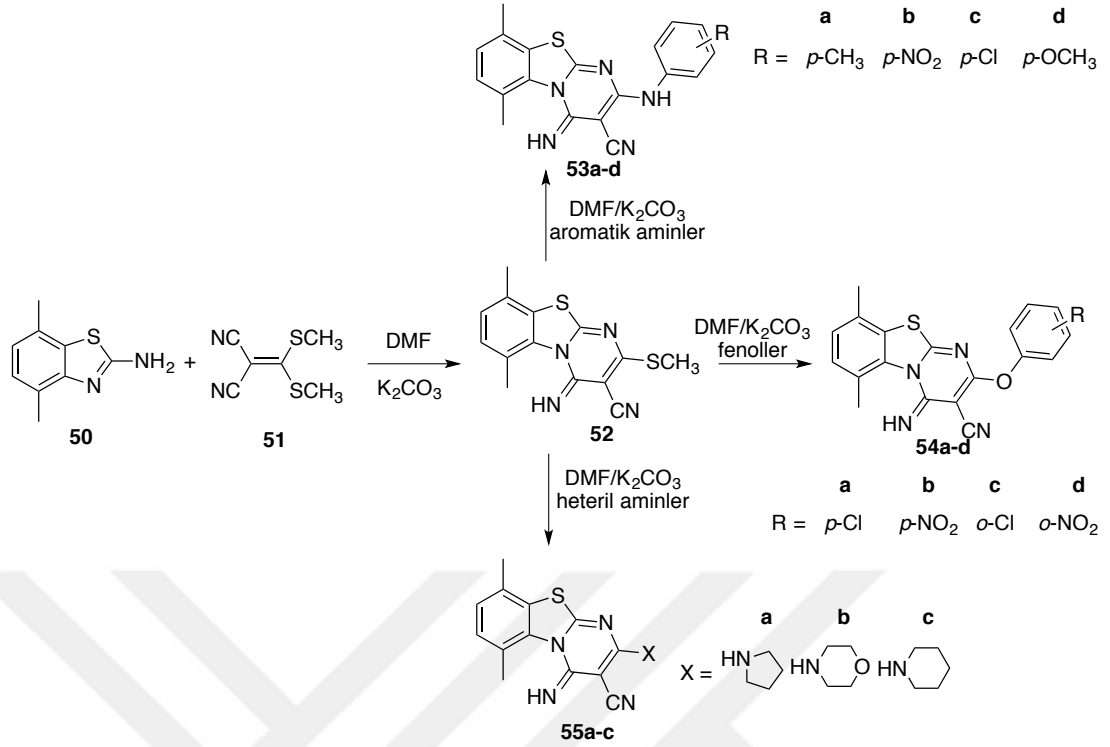
Şekil 1.5. Sentezlenen mezoionik tiyazolopirimidin ve benzotiyazolopirimidin bileşikleri

Bazı 2-sübstitüe pirimidobenzotiyazol bileşikleri (49) sübstitüe anilinin (46) potasyum tiyosiyanat ile reaksiyonunu sonucunda oluşan aminobenzotiyazollerin bis-metiltiyokrilat (48) ile tepkimesi sonucunda sentezlendi. Sentezlenen bütün bileşiklerin anti-inflamatori, antibakteriyal ve antifungal özellikleri incelendi. (Singh ve diğ., 2009). Bu aktiviteler sonucunda; elde edilen ürünlerin referans olarak kullanılan ilaçlardan bile daha iyi sonuçlar verdiği gözlemlendi (Tablo 1.12).

Tablo 1.12. Sentezlenen 2-sübstitüe pirimidobenzotiyazol bileşikleri ve aktiviteleri

sıra	R	verim (%)	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. flavus</i>	antiinflamatori
1	2-Me	51	14	14	14	08	0,061
2	3-Me	47	07	16	11	11	0,058
3	4-NO ₂	49	09	08	07	12	0,056
4	2-Cl	56	11	07	09	09	0,052

Sübstitüe 2-aminobenzotiyazol (50) ve bis-metiltiyometilen malonontiril (51) kullanılarak hazırlanan pirimidobenzotiyazollerin 60 insan kanser hücresine karşı aktiviteleri incelendi ve birçok molekülün kayda değer aktivite gösterdiği kanıtlandı (Şekil 1.6) (Waghmare ve diğ., 2013).



Şekil 1.6. Antikanser aktivite gösteren pirimidobenzotiyazoller bileşiklerinin sentezi

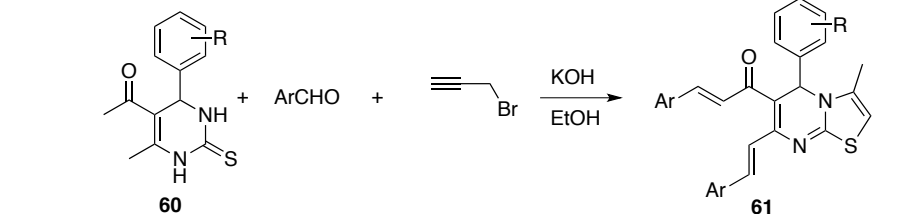
Süstitüe benzaldehit türevlerinin (57), etilsiyanoasetat (56) ve 2-aminobenzotiazolün (58) tek basamaklı multi komponent reaksiyonu sonucunda pirimidobenzotiyazol (59) bileşikleri sentezlenerek antiinflamatori ve antikanser aktiviteleri incelendi (Nalawade ve diğ., 2013). Bunun sonucunda; sentezlenen moleküller ile elde edilen değerlerin, referans olarak kullanılan diklofenak sodyum ile elde edilen değerlere çok yakın olduğu gözlemlendi (Tablo 1.13).

Tablo 1.13. Sentezlenen pirimidobenzotiyazol bileşikleri ve antiinflamatuar aktiviteleri

56	57	58	59	
sıra	R ₁	R ₂	verim (%)	antiinflamatuar
1	4-Cl	6-Cl	84	73,68
2	3-NO ₂	6-Cl	80	84,21
3	4-OH	6-Cl	82	68,42
4	3,4,5-OCH ₃	6-Cl	92	89,47
5	3,4,5-OCH ₃	4-OCH ₃	85	78,94
diklofenak sodyum	-	-	-	94,73

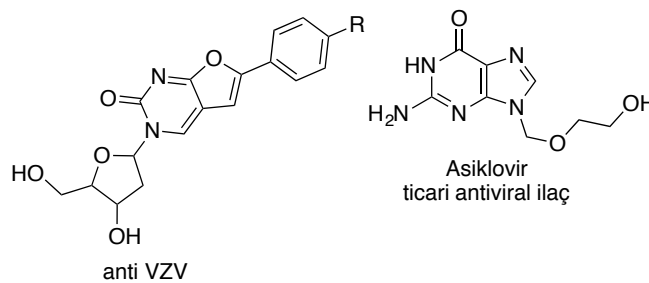
Fatima ve arkadaşları tarafından bazı tiyazolopirimidin bileşikleri (61) sentezlendi ve antimalaryal aktiviteleri incelendi (Fatima ve diğ., 2012). Sentezlenen bileşiklerinin çoğunun potansiyel antimalaryal oldukları kanıtlandı (Tablo 1.14).

Tablo 1.14. Sentezlenen tiyazolopirimidin bileşikleri ve antimalaryal aktiviteleri

				
sıra	R	Ar	verim (%)	<i>P. falciparum</i>
1	H	Ph	70	0,79
2	2-Cl	2-Cl	71	0,36
3	4-MeO	3-Me	71	0,85
4	4-Cl	3-Me	69	0,27
5	4-Cl	4-Cl	67	0,60
Klorokuin	-	-	-	0,60

1.3. Fuopirimidin Bileşikleri ve Sentez Yöntemleri

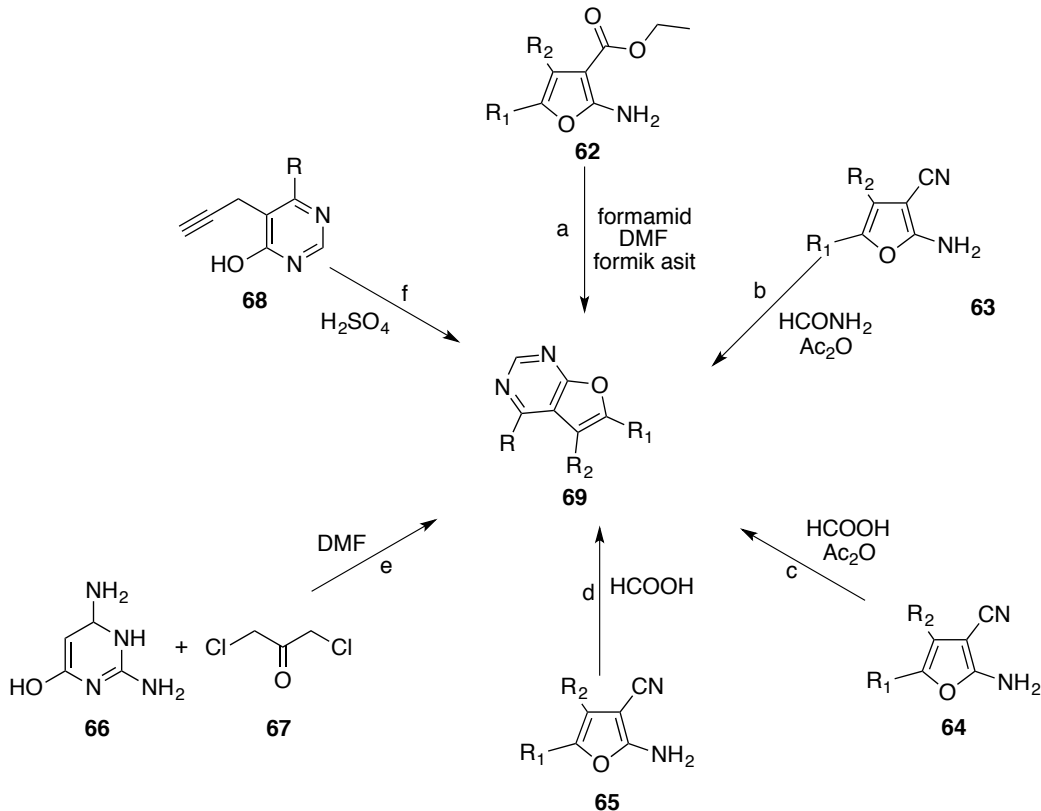
Fuopirimidinler antifungal, antibakteriyel, antifolat, antitümör ve antiviral gibi aktivitelere sahip önemli bir bileşik sınıfıdır. Varicella-Zoster Virüsüne (VZV) karşı bugüne kadar bildirilen en etkili molekül bir fuopirimidindir (Şekil 1.7) ve ticari bir ilaç olan asiklovirden bin kat daha kuvvetli olduğu kanıtlandı (De Clercq, 2003).



Şekil 1.7. En etkili anti VZV etkili fuopirimidin ve Asiklovir'in yapısı

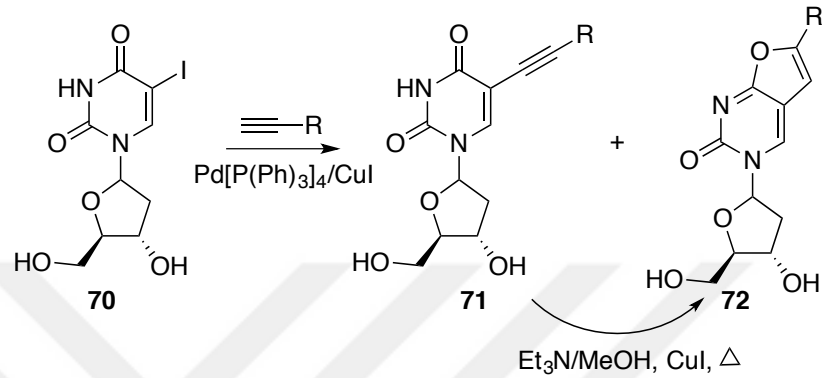
Fuopirimidin bileşiklerinin sentezi için sayısız sentetik metot geliştirilmiştir (Şekil 1.8). Bunlardan bazıları; 2-aminofuran bileşiğinin (62) formamid/DMF/formik asit ile reaksiyonu sonucunda fuopirimidin türevi (69) elde edilmiştir (a) (Martin-Kohler ve diğ., 2004). Elde edilen bileşiklerin tirozin kinaz inhibitörü oldukları bildirilmiştir. Sübstitüe 5-amino-4-siyanofuran (63) istenilen fuopirimidin bileşiğinin sentezi için

farklı yollar kullanılarak yapılan bir çok reaksiyonda kullanılmıştır. Bu bileşiğin formamid/asetik anhidrit ile (b) veya formik asit/asetik anhidrit ile (c) reaksiyonu sonucunda fuopirimidin bileşiği (69) elde edilmiştir ve kinaza karşı inhibisyon etkileri araştırılmıştır (Kim ve diğ., 2007). R₁ ve R₂ gruplarının sırasıyla 2-tiyenil ve metil olması durumunda en yüksek aktivite elde edilmiştir. Ayrıca, formik asit ile 4 saat kaynatılması sonucunda gene istenilen fuopirimidin bileşikler (69) sentezlenmiştir (d) ve 3 fungi ve 4 bakteriye karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir (Bhuiyan ve diğ., 2005). Standart ilaç olan Nistatin'den bile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. 2-Aminopiridin-4-ol (66) ve 2-kloroasetilin (67) DMF içinde ve oda sıcaklığında kondenzasyonu sonucunda fuopirimidin türevleri (69) elde edilmiştir (e) (Gangjee ve diğ., 2009). Elde edilen fuopirimidin bileşiklerinin tirozin kinaz ve dihidrofolat reduktaz inhibisyonları incelenmiştir. Propinilpirimidin bileşiğinin (68) molekül içi halkalaşması ile fuopirimidin türevi bileşiklerin (69) elde edilmiş ve bu bileşiklerin tirozin kinaz ve antitümör aktiviteleri incelenmiştir (Zhang ve diğ., 2014). HCl tuzu yapılan fuopirimidin bileşiği ticari olarak kullanılan Docetaxel ve Sunitinib ile karşılaştırıldığında bir çok yönden çok daha etkili olduğu bildirilmiştir (f).



Şekil 1.8. Fuopirimidin bileşiklerinin sentez yolları

Fuopirimidin-nükleozit analogları (72) yeni bir sınıf olarak 5-iyot nükleozit türevlerinin (70) Pd-katalizli terminal alkinlere katılması ve halkalaşması sonucunda sentezlendi (Şekil 1.9) ve Varicella-Zoster virüsüne karşı beklenmedik selektif inhibisyon gösterdi (McGuigan ve diğ., 1999). Sentezlenen ürünlerin hem laboratuvar hem de klinik izolatlarını inhibe ettiği bildirildi.



Şekil 1.9. Varicella-Zoster virüsüne karşı inhibisyon gösteren fuopirimidin bileşiklerinin sentezi

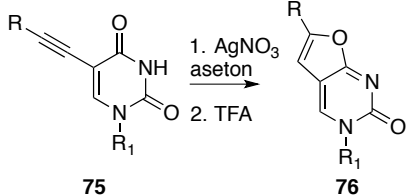
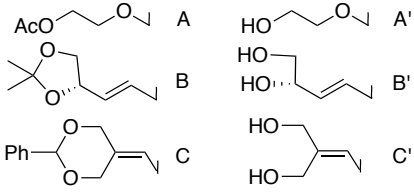
1,4-Disubstitüe 1,2,3-triazol bağlı pirimidin-dion türevlerinin (73) palladyum/bakır katalizli Sonogashira eşleşmesini ardından molekül içi halkalaşması sonucunda sentezlenen fuopirimidinlerin (74a,b) 5-insan kanser hücresine karşı etkileri incelendi (Tablo 1.15) (Gregoric ve diğ., 2017).

Tablo 1.15. Sentezlenen fuopirimidin bileşikleri ve antikanser aktiviteleri

sıra	R ₁	R ₂	verim (%)	IC ₅₀ (A549)
1			40	38,28
2			34, 13	39,01; 60,95
3			54, 10	4,81; 45,00

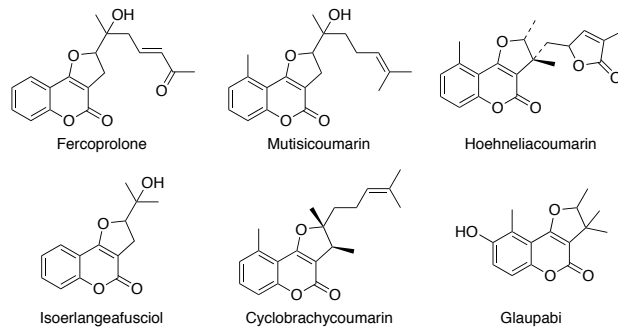
Bir antiviral ilaç olan asiklovir analogu çeşitli 5-alkinil ve 6-alkinil furo[2,3-*d*]pirimidin bileşikleri (76) sentezlendi ve antiviral aktiviteleri incelendi (Tablo 1.16) (Amblard ve diğ., 2005).

Tablo 1.16. Sentezlenen asiklovir analogları ve antiviral aktiviteleri

					
sıra	R	R ₁	R ₂	verim (%)	IC ₅₀
1	C ₈ H ₁₇	A	A'	93	52,9
2	PhC ₅ H ₁₁	A	A'	92	>100
3	C ₅ H ₁₁	A	A'	94	54,4
4	C ₈ H ₁₇	B	B'	91	9,8
5	PhC ₅ H ₁₁	B	B'	95	>100
6	C ₈ H ₁₇	C	C'	98	91,0
7	PhC ₅ H ₁₁	C	C'	95	11,1
zidovudin	-	-	-	-	>100

1.4. Dihidrofuran Bileşikleri ve Sentez Yöntemleri

Dihidrofuran bileşikleri heterosiklik bileşikler arasında en önemli ve en yaygın kullanım alanlarına sahip bileşik sınıfıdır. Bu nedenden dolayı bu bileşiklerin sentezleri üzerine son yıllarda sayısız çalışma olmasına rağmen daha kolay ve verimli yöntemler üzerine çalışmalar halen devam etmektedir. *Fercoprolone* (Mellor ve diğ., 1991), *mutisicoumarin* (Miski ve diğ., 1990), *hoehneliacoumarin* (Zdero ve diğ., 1986), *cyclobrachycoumarin* (Schuster ve diğ., 1993) ve *isoerlangefusciol* (Rustalyan ve diğ., 1980) gibi doğal ürünlerin yapıları dihidrofurokumarinler içermektedir (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. Dihidrofuran içeren doğal ürünler

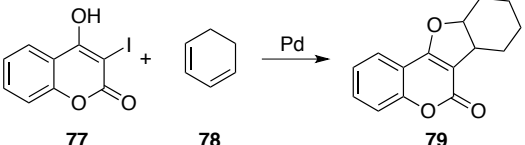
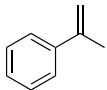
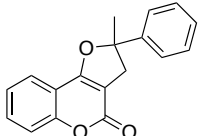
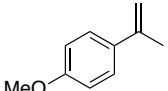
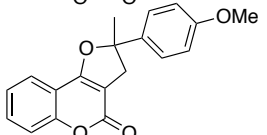
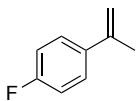
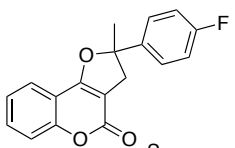
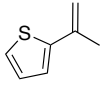
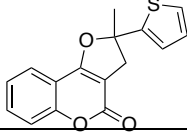
Aynı zamanda dihidrofuran bileşikleri önemli biyolojik aktivitelere sahiptir ve ilaç sektöründe yaygın kullanım alanına sahiptir. Bu iskelet yapısına benzer pek çok bileşiğin; antikoagulant, insektisidal, antihelmintik, antifungal ve HIV proteaz inhibitörü gibi biyolojik aktiviteler gösterdiği bilinmektedir (Heltzel ve diğ., 1993).

Dihidrofuran bileşikleri mangan (III) asetat dihidrat ($\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; MAH), seryum amonyum nitrat ($\text{Ce}(\text{NO}_3)_6(\text{NH}_4)_2$; CAN), palladyum, azobisisobütironitril (AIBN), rodyum asetat ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$), gümüş karbonat (Ag_2CO_3) ve sodyumperiyodat (NaIO_4) aracılığıyla yapılan reaksiyonlar sonucunda sentezlenebilirler. Bunların arasından MAH ve CAN ucuz ve reaksiyonlardaki yüksek verimliliklerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır.

1.4.1. Dihidrofuranların Pd katalizli sentezi

Son yıllarda dihidrofuran halkalarının palladyum katalizli sentezi oldukça ilgi çekmektedir. Grigg ve arkadaşları (2004) tarafından o-iyotasetiloksikumarinler (77) ile 1,3-dienler (78) arasında paladyum katalizli gerçekleştirilen reaksiyonların sonucunda dihidrofurokumarin bileşikleri (79) elde edildi. Sentezlenen dihidrofurokumarinler ve verimleri Tablo 1.17’de verilmektedir.

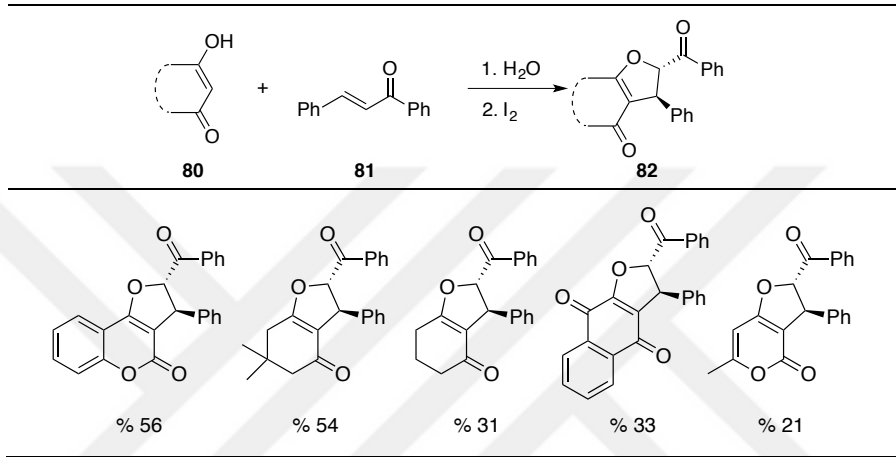
Tablo 1.17. Palladyum katalizli sentezlenen dihidrofurokumarinler

				
sıra	R	ürün	verim (%)	
1			62	
2			65	
3			54	
4			53	

1.4.2. Dihidrofuranların iyodohalkalaşma ile sentezi

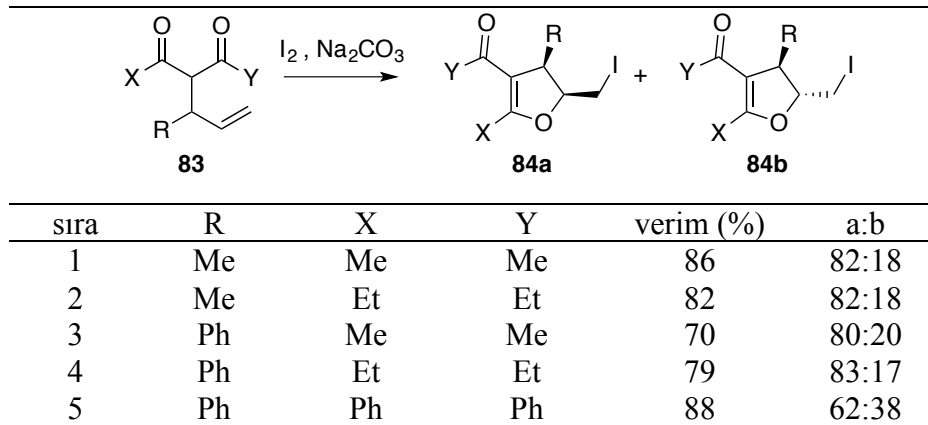
I_2 organik reaksiyonlarda önemli uygulama alanına sahip, ucuz, toksik olmayan ve kolaylıkla bulunabilen bir reaktiftir. Miao ve arkadaşları (2017) I_2 -aracılığıyla poli-süstitüe dihidrofuran bileşiklerini (82) 1,3-dikarbonil bileşiklerinin (80) α , β -doymamış ketonlara (81) [3+2] siklokattılması ile sentezledi (Tablo 1.18).

Tablo 1.18. Miao ve arkadaşları tarafından sentezlenen dihidrofuranlar



I_2 ile gerçekleştirilen diğer bir reaksiyon Antonioletti ve arkadaşları (2002) tarafından yapıldı. 2-Alkenil-1,3-dikarbonillerin (83) I_2 -aracılığıyla molekül içi halkalaşması sonucunda fonksiyonel dihidrofuranlar (84a,b) elde edildi (Tablo 1.19).

Tablo 1.19. Antonioletti ve arkadaşları tarafından sentezlenen dihidrofuranlar



1.4.3. Dihidrofuranların gümüş(I)/selit katalizli sentezi

$\text{AgCO}_3/\text{selit}$ (Fétizon reaktifi) sistemi dihidrofuran sentezi için basit ve uygun bir sistemdir. Lee ve arkadaşları (1998) 4-Hidroksi kumarin türevlerinin (85), $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{selit}$ katalizörlüğünde alkenlerle (86) ile gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda dihidrofurokumarinler (87) sentezlediler. Elde edilen bileşikler ve verimleri Tablo 1.20’de verilmektedir.

Tablo 1.20. Gümüş karbonat katalizli sentezlenen dihidrofurokumarinler

ürün	4-hidroksikumarin	olefin	dihidrofurokumarin	verim (%)
1				40
2				32
3				56
4				51
5				37

Ayrıca bu sistem biyolojik olarak aktif dihidrofurokinolin alkaloidlerinin (90) sentezi için ideal bir yöntem olarak kullanılır. Aynı grup tarafından (Lee ve diğ., 2000) kinolinlerin (88) çeşitli olefinler (89) ile reaksiyonları gerçekleştirildi (Tablo 1.21).

Tablo 1.21. Gümüş/selit katalizli sentezlenen dihidrofurokumarinler

sıra	alken	dihidrofuran	verim (%)
1			41
2			40
3			45
4			64
5			50

1.4.4. Dihidrofuranların rodyum katalizli sentezi

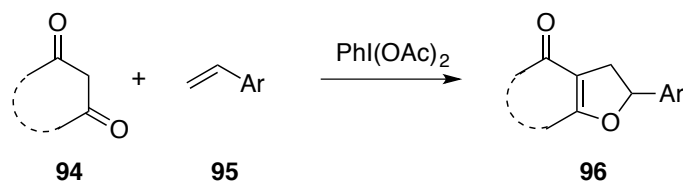
Diazo bileşiklerinin geçiş metali katalizli bozunması üzerine çalışmalar literatürde bir hayli yaygındır. Bu reaksiyonlar için özellikle rodyum(II) ve rodyum(II) asetat ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$) bu reaksiyonlar için en etkili reaktiftir. α -Karbonilkarbenler (91) ve vinil eterlerin (92) rodyum (Rh) katalizli reaksiyonları sonucunda dihidrofurokumarinler (93) elde edildi (Cenini ve diğ., 2000). Bu bileşikler ve bileşiklerin verimleri Tablo 1.22’de verilmektedir. Düz zincirli vinil eterlerin Rh katalizli reaksiyonlarında elde edilen ürünlerin verimleri halkalı vinil eterlerinkine göre daha yüksektir. İki vinil grubu içeren bileşiğin halkalaşma reaksiyonu en yüksek verimle (% 86) dihidrofurokumarin meydana getirdi (Tablo 1.22, sıra 3).

Tablo 1.22. Rodyum katalizli sentezlenen dihidrofurokumarinler

sıra	vinil	ürün	verim (%)
1			73
2			75
3			86
4			78
5			78
6			58

1.4.5. Dihidrofuranların iyodobenzen katalizli sentezi

Hipervalent iyot reaktiflerinin sentetik alanlarda kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Diasetoksi-iyodobenzen kolay bulunabilen ve çeşitli oksidatif reaksiyonlarda kullanılan bir hipervalent iyot reaktifidir. Çeşitli 1,3-dikarbonil (94) bileşiklerinin bu reaktif ile olefinlere (95) katılması sonucunda fonksiyonel dihidrofuran bileşikleri (96) rahatlıkla elde edilebilmektedir (Şekil 1.11).



Şekil 1.11. Diasetoksi-iyodobenzen aracılığıyla dihidrofuran bileşiklerinin sentezi

Karade ve arkadaşları (2003) tarafından bu reaktif kullanılarak, alkenlerin 0°C’de 1,3-dikarbonil bileşikleri ile reaksiyonu sonucunda dihidrofuran bileşikleri elde edildi (Tablo 1.23).

Tablo 1.23. Diasetoksi-iyodobenzen kullanılarak sentezlenen dihidrofuran bileşikleri

sıra	1,3-dikarbonil	alken	dihidrofuran	verim (%)
1				71
2				77
3				59
4				43

Diğer bir çalışmada, sübstitüe 1,3-sikloheksadion, ve alkenlerin diasetoksi-iyodobenzen varlığında fotokimyasal aktivasyonu altındaki reaksiyonları sonucunda dihidrofuran bileşiklerinin sentezidir (Tablo 1.24) (Kalpogiannaki ve diğ., 2013).

Tablo 1.24. 1,3-Sikloheksadionun diasetoksi-iyodobenzen aracılığında alkenlerle reaksiyonları

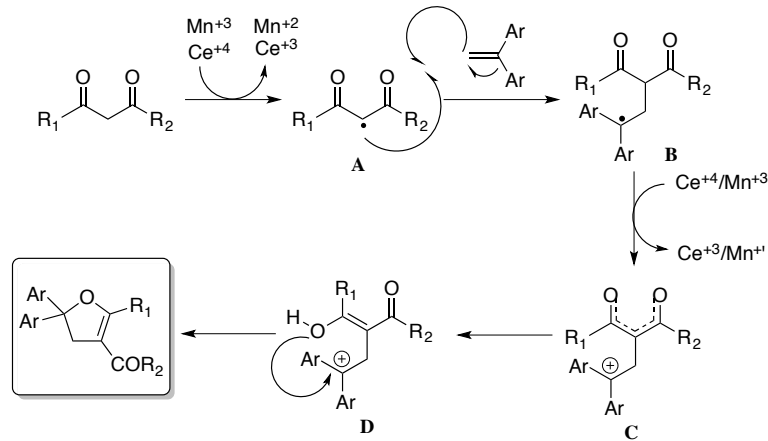
sıra	alken	dihidrofuran	verim (%)
1			86
2			81
3			64
4			39

1.4.6. Dihidrofuranların geçiş metali katalizli sentezi

Tek elektron aktarımı yapabilen geçiş metali tuzları (Mn^{+3} , Co^{+3} , Cu^{+2} , Ce^{+4}) enolize olabilen organik bileşiklerde α -karbon radikali oluşturmakta ve radikalin doymamış sistemlere katılması sonucunda yeni C-C bağı meydana getirmektedir. Mangan(III) asetat ($Mn(OAc)_3$; MAH) (Mellor ve diğ., 1993; Bar ve diğ., 2001)ve seryum(IV) amonyum nitrat (CAN) (Kobayashi, 2003; Nair ve diğ., 2001) aracılığıyla 1,3-dikarbonil bileşiklerinin (malon esteri, asetilaseton, dimedon ve bunların birçok türevi) eşitli olefinler ile radikalik halkalaşma reaksiyonları iyi bilinmektedir.

Mangan(III) asetat ve seryum(IV) amonyum nitrat enolize olabilen aktif metilen bileşiklerinin alkenlerle tepkimelerinden dihidrofuranlar elde edilmektedir. Bu amaçla; 1,3-dikarbonil bileşikleri, β -ketoesterler, triflorometil-1,3-dikarboniller, 3-oksopropannitriller, 2-hidroksi-1,4-naftakinonlar, 4-hidroksikumarinlerin alkenlerle radikal halkalaşma tepkimeleri araştırıldı. Bu çalışmaların sonucunda değişik fonksiyonlu grup içeren dihidrofuranlar elde edildi (Yılmaz ve diğ., 2001, 2008, 2011, 2016).

Dihidrofuran bileşiklerinin sentezi için onerilen reaksiyon mekanizması şekil 1.12’de verilmektedir. Bu mekanizmaya göre; $Mn(OAc)_3$ veya CAN’ın 1,3-dikarbonil ile reaksiyonundan bir α -karbon radikali (A) oluşur. Bu radikalin bir alkene katılmasıyla B ara ürünü meydana gelir. B bileşiği eşdeğer $Mn(OAc)_3$ veya CAN ile karbokatyona (C) yükseltgenir. C bileşiğinin molekül içi halkalaşması sonucunda dihidrofuran bileşiği meydana gelir.



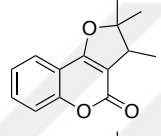
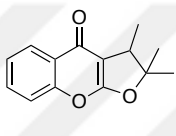
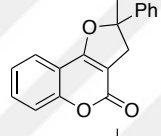
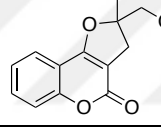
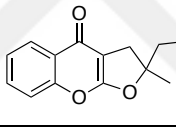
şekil 1.12. Dihidrofuran bileşiğlerinin geiş metali katalizli sentez mekanizması

1.4.6.1. Dihidrofuranların seryum(IV) amonyum nitrat aracılığıyla sentezi

- 4-Hidroksi kumarin bileşiklerinin CAN aracılığıyla reaksiyonları

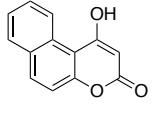
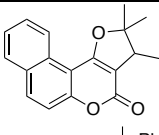
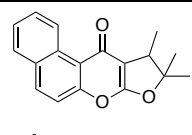
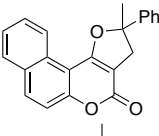
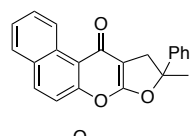
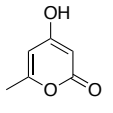
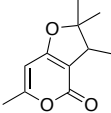
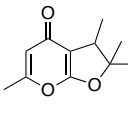
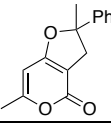
Bu konu ile ilgili ilk bilgiler Kobayashi tarafından bildirildi. Tablo 1.25'te 4-hidroksi kumarinin CAN aracılığında alkenlerle reaksiyonları verilmektedir. Bazı alkenler ile reaksiyonlarda açıl ve düzlemsel ürünler oluşurken 2-fenilpropen ile ise sadece açıl dihidrofurokumarin bileşiği (% 62) meydana geldi (Kobayashi, 1999).

Tablo 1.25. 4-Hidroksikumarinin CAN aracılığında alkenlerle reaksiyonları

sıra	alken	açıl ve düzlemsel dihidrofuranlar	verim (%)
1		 	25, 45
2			62
3		 	33, 30

4-Hidroksi-3H-benzo[f]kromen-3-on ve 4-hidroksi-6-metil-2H-piran-2-on bileşikleri CAN aracılığında alkenlerle halkalaşarak dihidrofuranları oluşturur (Tablo 1.26). 2-Metil-2-bütenin halkalaşma reaksiyonlarında her iki dihidrofuran oluşurken, 2-fenilpropende baskın olarak açıl ürün oluşmaktadır (Kobayashi, 1999).

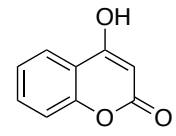
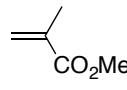
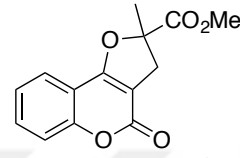
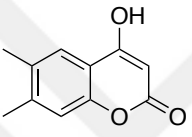
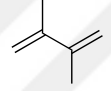
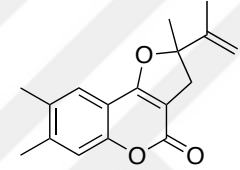
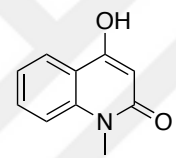
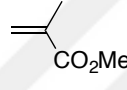
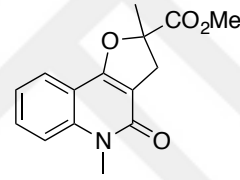
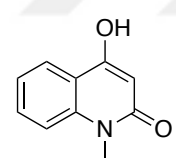
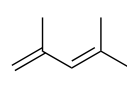
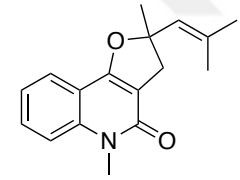
Tablo 1.26. CAN aracılığında açıl ve düzlemsel dihidrofuranların sentezi

sıra	1,3-dikarbonil	alken	dihidrofuran	verim (%)
1			 	32, 18
2			 	49, 7
3			 	21, 21
4				62

CAN

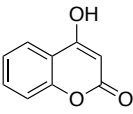
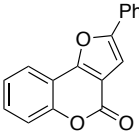
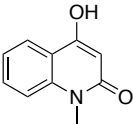
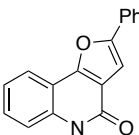
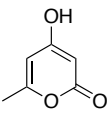
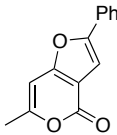
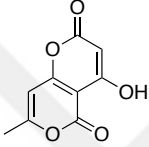
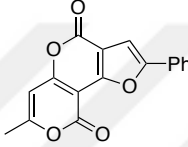
aracılığında bazı halkalı 1,3-dikarbonil bileşiklerinin doymamış ester ve dienlerle halkalaşma reaksiyonları Tablo 1.27’de verilmektedir. Dienlerle gerçekleştirilen reaksiyon verimlerinin doymamış esterlere oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Reaksiyonlar sonucunda yalnızca açısallı dihidrofuranlar oluşmaktadır (Lee, 2000).

Tablo 1.27. 1,3-Dikarbonillerin doymamış ester ve dienlerle reaksiyonları

sıra	1,3-dikarbonil	alken	ürün	verim (%)
1				35
2				40
3				30
4				46

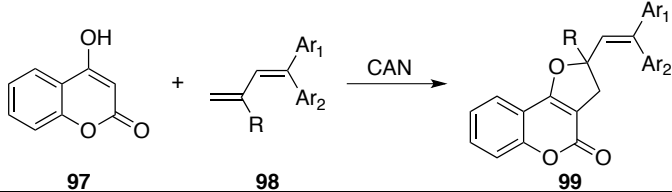
4-Hidroksi-enonların CAN ortamında alkinlerle halkalaşması ile furan türevleri elde edilmiştir. Tablo 1.28’de fenilasetilenin 4-hidroksi-enonlarla radikalik halkalaşma reaksiyonları ve ürün verimleri karşılaştırılmıştır. 4-Hidroksikinolin ve 4-hidroksi-pirano[4,3-b]piran-2-on’ un halkalaşmasında açısallı furanlar, diğer 4-hidroksienonların reaksiyonlarında iki izomer meydana gelmektedir (Kobayashi 1999, 2003).

Tablo 1.28. 4-Hidroksi-enonların fenilasetilenle reaksiyonları

sıra	4-hidroksi-enon	furanlar	verim (%)
1			28, 25
2			39
3			18, 30
4			62

4-Hidroksikumarinin (97) konjuge dienlerle (98) CAN aracılığıyla gerçekleştirilen reaksiyonları sonucunda etenil süstitüe 2,3-dihidrofurokumarin (99) bileşikleri elde edildi (Tablo 1.29) (Ustalar ve diğ., 2017).

Tablo 1.29. 4-Hidroksikumarinin konjuge dienlerle CAN aracılığıyla reaksiyonları

				
sıra	Ar ₁	Ar ₂	R	verim (%)
1	Ph	H	H	65
2	Ph	Ph	H	83
3	Ph	H	Ph	78
4	Ph	H	Me	70
5	tiyofen	H	H	46
6	tiyofen	H	Me	36

- Beto keto esterlerin CAN aracılığıyla reaksiyonları

1,3-dikarbonil bileşiklerinin (100) konjuge dienlere (101) CAN varlığında radikalik katılması ve halkalaşması sonucunda 4,5-dihidrofuran bileşikleri (102) mükemmel verimlerle elde edildi (Tablo 1.30) (Yılmaz ve diğ., 2016).

Tablo 1.30. 1,3-dikarbonil bileşiklerinin konjuge dienlere CAN varlığında reaksiyonları

sıra	R ₁	R ₂	R ₃	verim (%)
1	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	85
2	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	80
3	CH ₃	CH ₃	H	65
4	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	63
5	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		Me	92
6	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		Me	88
7	CH ₃	CH ₃	Me	75
8	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	Me	71

- 3-Oksopropannitrillerin CAN aracılığıyla reaksiyonları

3-Oksopropannitrillerin (103) alkenlerle (104) CAN aracılığıyla THF içerisinde 60 °C deki reaksiyonları çok yüksek verimlerle gerçekleştirildi. Elde edilen ürünler ve verimler Tablo 1.31’de gösterilmektedir (Yılmaz, 2011).

Tablo 1.31. 3-Oksopropannitrillerin alkenlere katılma reaksiyonları

sıra	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	verim (%)
1	Ph	Ph	Ph	H	97
2	Ph	Ph	H	Me	75
3	Ph	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	86
4	1-benzofuran-2-il	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	88
5	2-tiyenil	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	85

- Naftakinonun CAN aracılığıyla reaksiyonları

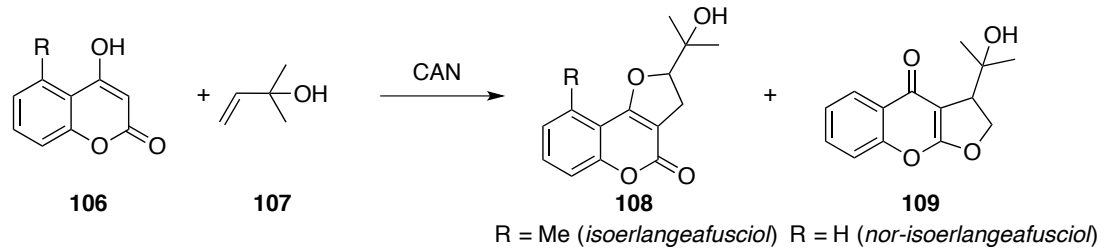
2-Hidroksinaftakinonun CAN aracılığıyla alifatik ve halkalı konjuge dienlerle reaksiyonları sonucunda dihidrofuronaftakinonlar elde edilmiştir (Tablo 1.32). Oluşan dihidrofuranonaftakinonların hem düzlemsel hem açısallık olarak oluştuğu görülmüştür. Çoğunlukla açısallık dihidrofuranonaftakinonların verimi daha yüksektir ancak 2,4-dimetilpenta-1,3-dien ile yapılan reaksiyon sonucunda yalnızca düzlemsel ürün % 75 verimle oluşmaktadır (Nair ve diğ., 2001).

Tablo 1.32. Naftakinondan elde edilen dihidrofuronaftakinonlar

sıra	2-hidroksinaftakinon	dien	düzlemsel ve açısal dihidrofuronaftakinon	verim (%)
1				20, 61
2				75
3				23, 57
4				49, 46

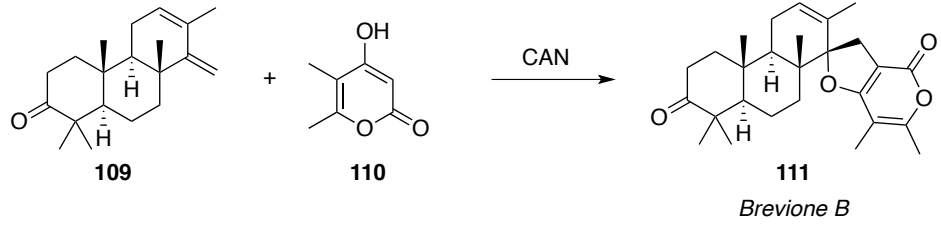
- Doğal ürünlerin sentezinde CAN kullanımı

4-Hidroksi kumarin ve metil türevinin (106) CAN aracılığıyla 2-metil-3-büten-2-ol (107) ile gerçekleştirilen reaksiyonu sonucunda doğal ürün olarak bilinen *isoerlangeafusciol* (108) ve türevi (109) elde edildi (Şekil 1.13) (Appendino ve diğ., 1999).



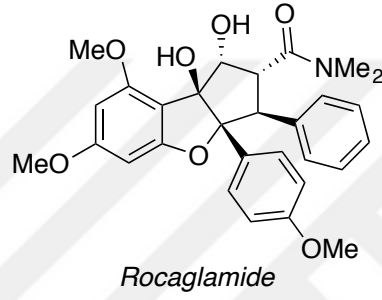
Şekil 1.13. *Isoerlangeafusciol* ve türevinin CAN aracılığıyla sentezi

Brevione B (111) *penicillium brevicompactum* dan izele edilen bir bileşiktir. Piron (110) ile bir fenantren türevinin (109) CAN aracılığıyla oksidatif katılma reaksiyonu sonunda Brevione B elde edildi (Şekil 1.14) (Yokoe ve diğ., 2011).



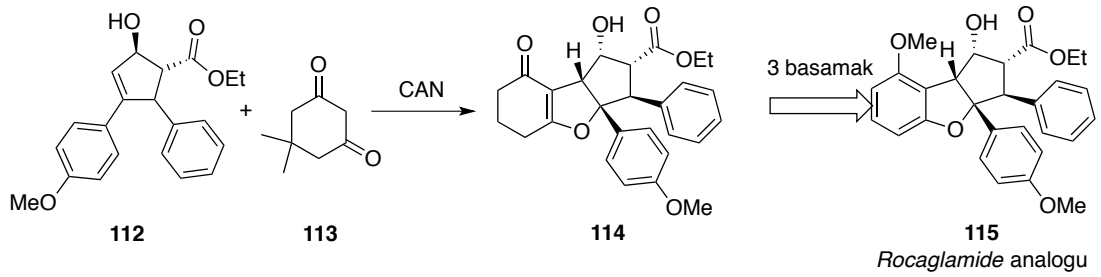
Şekil 1.14. CAN aracılığıyla Brevione B sentezi

Aglaiia eliptifolia'dan izole edilen *Rocaglamide* lösemi tedavisinde kullanılan ticari bir ilaçtır (Şekil 1.15) (King ve diğ., 1982). Ayrıca böcek öldürücü etkiye sahip olduğu da bulunmuştur (Janprasert ve diğ., 1993).



Şekil 1.15. Aglaia eliptifolia'dan izole edilen *Rocaglamide*'in yapısı

Rocaglamide analoglarının sentezinde en önemli basamak dimedonun (113) CAN aracılığıyla gerçekleştirilen oksidatif katılma ve halkalaşma reaksiyonudur. Bu reaksiyonun ardından basit 3 basamak sonucunda rocaglamide türevleri (115) rahatlıkla elde edildi (Şekil 1.16) (Schoop ve diğ., 2000).



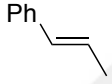
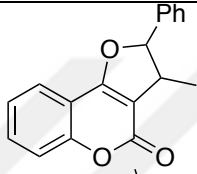
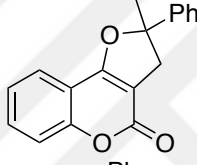
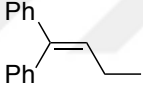
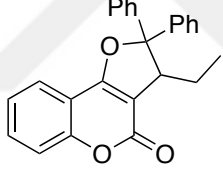
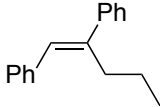
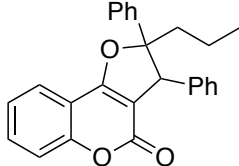
Şekil 1.16. CAN aracılığıyla *Rocaglamide* analoglarının sentezi

1.4.6.2. Mangan (III) asetat aracılığıyla dihidrofuran sentezi

- 4-Hidroksi kumarin bileşiklerinin mangan (III) asetat aracılığıyla reaksiyonları

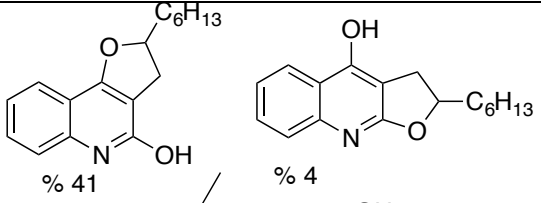
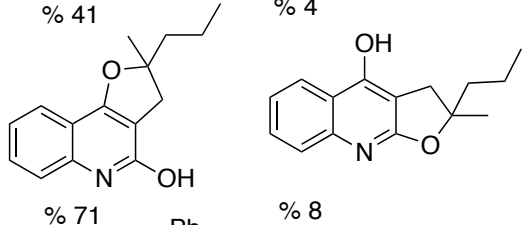
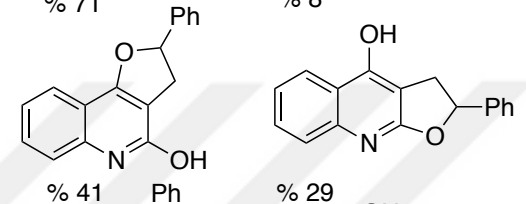
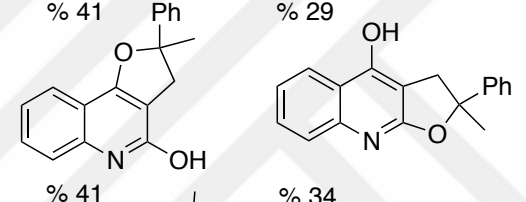
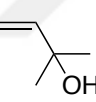
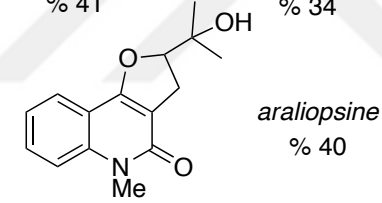
4-Hidroksi kumarinin elektronca zengin alkenlerle $Mn(OAc)_3$ aracılığıyla gerçekleştirilen reaksiyonları sonucunda elde edilen dihidrofurokumarin bileşikleri ve verimleri Tablo 1.33’de görülmektedir (Yılmaz, 2008).

Tablo 1.33. 4-Hidroksi kumarinin $Mn(OAc)_3$ varlığında gerçekleştirilen reaksiyonları

sıra	alken	dihidrofurokumarin	verim (%)
1			50
2			81
3			86
4			36

Bar ve grubu (2001) tarafından kinolin alkaloidleri 2,4,-kinolindiol kullanılarak $Mn(OAc)_3$ varlığında sentezlendi (Tablo 1.34). 4-Hidroksi-1-metil-2(1*H*)-kinolin bileşiği kullanıldığında doğal bir ürün olan *Araliopsine* elde edildi.

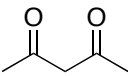
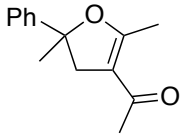
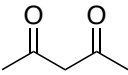
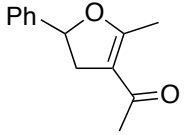
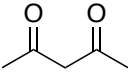
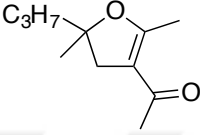
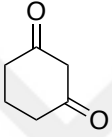
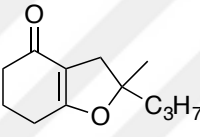
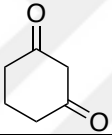
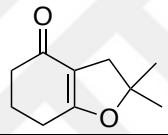
Tablo 1.34. Kinolin alkaloidlerinin $Mn(OAc)_3$ varlığında sentezi

sıra	alken	dihidrofurokinolin
1		 % 41 % 4
2		 % 71 % 8
3		 % 41 % 29
4		 % 41 % 34
5		 % 40 % 40

- Beto keto esterlerin mangan (III) asetat aracılığıyla reaksiyonları

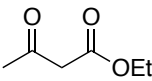
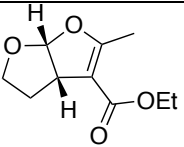
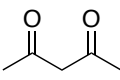
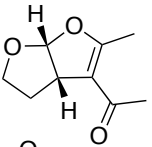
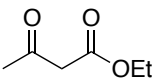
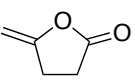
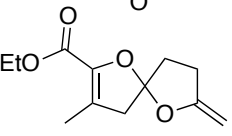
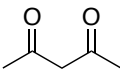
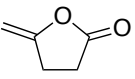
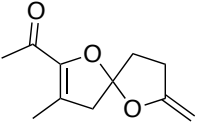
Bu konu ile ilgili ilk çalışmalar Heiba ve Dessau (1974) tarafından enolize olabilen β -diketon ve β -diketoesterler kullanılarak gerçekleştirildi. Halkalı ve düz zincirli β -diketonların çeşitli alkenlerle reaksiyonu sonucunda yüksek verimlerle dihidrofuran bileşikleri elde edildi (Tablo 1.35).

Tablo 1.35. β -diketonların çeşitli alkenlerle $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ varlığında reaksiyonu

sıra	β -diketon	alken	dihidrofuran	verim (%)
1				100
2				30
3				40
4				74
5				40

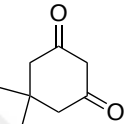
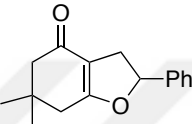
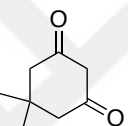
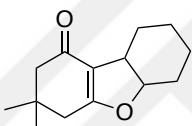
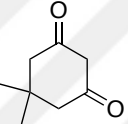
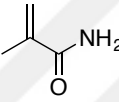
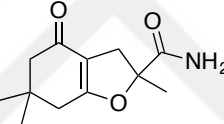
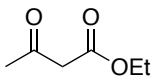
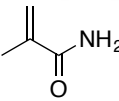
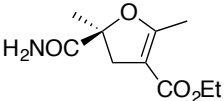
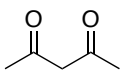
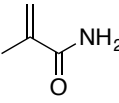
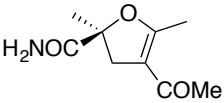
Mellor ve grubu (1993a, 1993b) çeşitli β -dikarbonil bileşiklerinin enolik laktonlara ve enolik eterlere katılma reaksiyonları detaylı bir şekilde incelemiştir. β -dikarbonil bileşiklerinin enolik laktonlara katılması sonucunda spiro dihidrofuran bileşikleri elde edilir (Tablo 1.36).

Tablo 1.36. β -Dikarbonil bileşiklerinin enolik laktonlara ve enolik eterlere katılma reaksiyonları

sıra	β -dikarbonil	alken	dihidrofuran	verim (%)
1				53
2				26
3				47
4				56

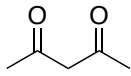
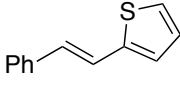
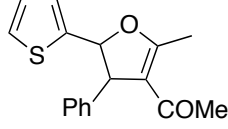
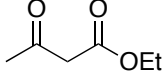
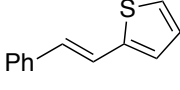
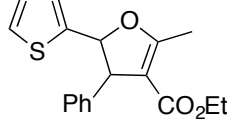
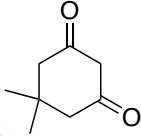
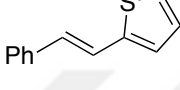
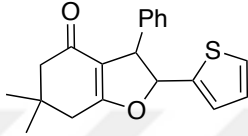
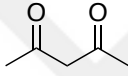
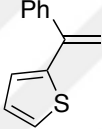
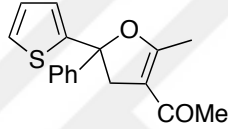
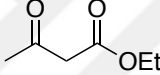
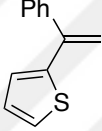
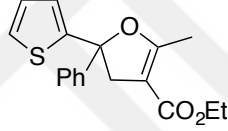
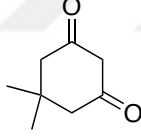
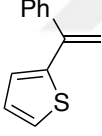
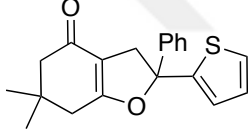
Yılmaz ve grubu tarafından β -dikarbonil bileşiklerinin çeşitli doymamış gruplara radikalik katılma ve halkalaşma reaksiyonları detaylı bir şekilde araştırılmıştır. bu konuyla ilgili ilk çalışmaları dimedon, asetilaseton ve etilasetoasetatin asiklik ve siklik alkenlere ve akrilamit türevlerine katılma reaksiyonlarıdır. Elde edilen bielsşiklerin bir kısmı ve verimleri Tablo 1.37’de verilmektedir (Yılmaz ve diğ., 2001a, 2001b).

Tablo 1.37. β -Dikarbonil bileşiklerinin çeşitli doymamış gruplara $Mn(OAc)_3$ varlığında katılmaları

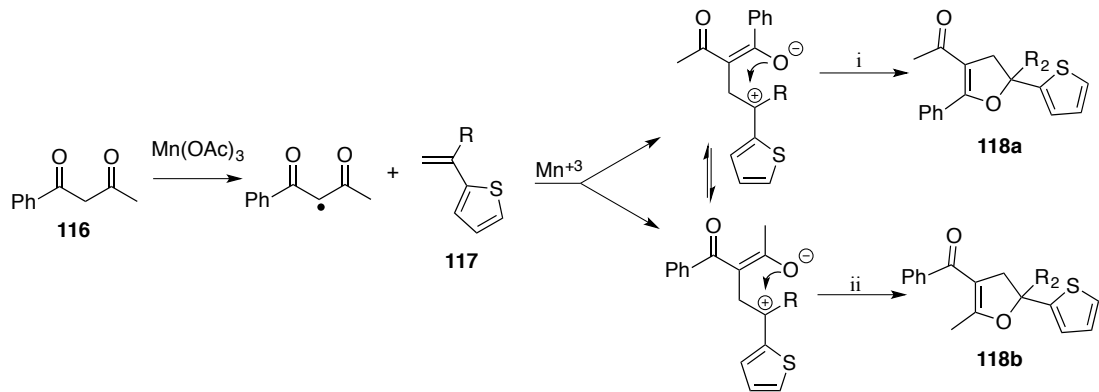
sıra	β -dikarbonil	alken	dihidrofuran	verim(%)
1				93
2				40
3				50
4				51
5				56

2-Tiyenil süstitüe 4,5-dihidrofuranlar 1,3-dikarbonil bileşiklerinin 2-tiyenil ve 3-tiyenil süstitüe alkenlere $Mn(OAc)_3$ kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonları sonucunda yüksek verimlerle elde edildi (Tablo 1.38) (Biçer ve diğ., 2012; 2013).

Tablo 1.38. 1,3-Dikarbonil bileşiklerinin 2-tiyenil ve 3-tiyenil sübstitüe alkenlere Mn(OAc)₃ varlığında katılmaları

sıra	β -dikarbonil	alken	dihidrofuran	verim (%)
1				53
2				62
3				71
4				86
5				89
6				91

İlginç bir şekilde benzoilasetonun (116) 2-(1-feniletienil)tiyofen türevleri (117) ile gerçekleştirilen reaksiyonunda farklı iki izomer dihidrofuran oluştuğu gözlemlendi. Bu reaksiyon için önerilen mekanizma aşağıda görülmektedir (Şekil 1.17).



Şekil 1.17. Benzoilasetonun 2-(1-feniletienil)tiyofen türevleri ile gerçekleştirilen reaksiyon mekanizması

Bu reaksiyon sonucunda elde edilen ürünler ve verimleri Tablo 1.39'da verilmektedir. Oluşan izomerler ^1H NMR spektrumundan kolaylıkla ayırt edilebilmektedir (Biçer ve diğ., 2012).

Tablo 1.39. Benzoiasetonun 2-(1-feniletetil)tiyofen türevlerine $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ varlığında katılmaları

sıra	R	a verim (%)	b verim (%)
1	Ph	54	30
2	4-Me-C ₆ H ₄	56	33
3	4-F-C ₆ H ₄	56	38

- Triflorometil 1,3-dikarbonil bileşiklerinin mangan (III) asetat aracılığıyla reaksiyonları

Triflorometil 1,3-dikarbonil bileşiklerinin (119) çeşitli dienlerle (120) $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ aracılığıyla gerçekleştirilen reaksiyonları sonucunda flor içeren 4,5-dihidrofuranlar (121) sentezlendi. (Tablo 1.40) (Yılmaz ve diğ., 2011).

Tablo 1.40. Triflorometil 1,3-dikarbonil bileşiklerinin dienlere katılma reaksiyonları

	Ar	R _F	R	verim (%)
1	Tiyofen-2-il	CF ₃	Me	72
2	Tiyofen-2-il	CF ₃ CF ₂ CF ₂	Me	74
3	Furan-2-il	CF ₃	Me	67
4	Ph	CF ₃	Me	70
5	Tiyofen-2-il	CF ₃	Ph	84
6	Tiyofen-2-il	CF ₃ CF ₂ CF ₂	Ph	88
7	Furan-2-il	CF ₃	Ph	77
8	Ph	CF ₃	Ph	75

Triflorometil 1,3-dikarbonil bileşiklerinin 2-tiyenil sübstitüe alkenlerle $Mn(OAc)_3$ aracılığıyla gerçekleştirilen reaksiyonları sonucunda triflorometil keton ve tiyofen içeren dihidrofuranlar sentezlendi.

Elde edilen ürünler ve verimleri Tablo 1.41’de verilmektedir. Beklenen ürün olan 3-triflorasetil-dihidrofuran bileşikleri bütün reaksiyonlarda elde edilirken, 4,4,4-trifloro-1-fenilbütan-1,3-dion ve 4,4,4-trifloro-1-(2-naftil)bütan-1,3-dion bileşiklerinin 2-izopropeniltiyofen ile reaksiyonları sonucunda 2-triflorometil-dihidrofuran bileşikleri elde edildi. Bu bileşiklerin oluşum mekanizması Şekil 1.17’de açıklandığı gibidir (Yılmaz, 2011).

Tablo 1.41. Triflorometil 1,3-dikarbonillerden elde edilen dihidrofuranlar

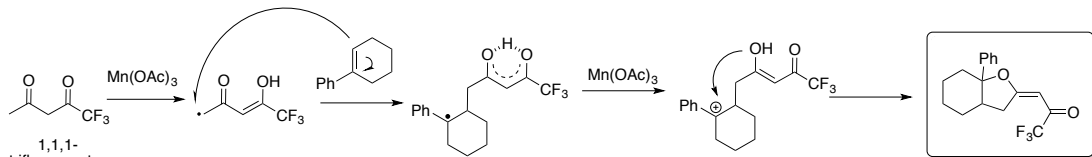
sıra	triflorometil 1,3-dikarbonil	alken	dihidrofuran	verim (%)
1				88
2				85
3				%73 %15
4				% 61 % 11
5				87
6				17

Bu konuyla ilgili diğer bir çalışma benzer triflorometil 1,3-dikarbonil bileşiklerinin fenilsikloheksen ile gerçekleştirilen reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonların sonucunda; hem 3-trifloroasetil-4,5-dihidrofuran hem de 2-asetiloksi-2-floroalkil-tetrahidrofuran bileşikleri elde edildi (Tablo 1.42) (Yılmaz ve diğ., 2011).

Tablo 1.42. Triflorometil 1,3-dikarbonillerin fenilsikloheksen ile gerçekleştirilen reaksiyonları

sıra	triflorometil 1,3-dikarbonil	dihidrofuranlar	
1			
2			
3			
4			
5			

Ancak şaşırtıcı bir şekilde 1,1,1-trifloropentan-2,4-dionun fenilsikloheksen ile reaksiyonu sonucunda heksahidrobenezofuran-2(3H)-ilidenpropen-2-on bileşiği elde edildi. Elde edilen bu bileşiğin oluşum mekanizması Şekil 1.18’de görülmektedir.



Şekil 1.18. Heksahidrobenezofuran-2(3H)-ilidenpropen-2-on bileşiğinin sentez mekanizması

- 3-Oksopropanitril bileşiklerinin mangan (III) asetat aracılığıyla reaksiyonları

3-oksopropanitril bileşiklerinin 1,1-difenil-1-büten ve 1,2-difenil-1-pentene $Mn(OAc)_3$ aracılığıyla katılması sonucunda 4,5-dihidrofuran-3-karbonitril bileşikleri elde edildi. Elde edilen ürünler ve verimleri Tablo 1.43'te verilmektedir. 1,1-difenil-1-büten ile gerçekleştirilen reaksiyonların verimlerinin 1,2-difenil-1-pentene oranla daha yüksek olduğu gözlemlendi (Yılmaz ve diğ., 2005).

Tablo 1.43. 3-Oksopropanitril bileşiklerinin 1,1-difenil-1-büten ve 1,2-difenil-1-pentene $Mn(OAc)_3$ aracılığıyla katılması

sıra	3-oksopropanitril	alken	dihidrofuran	verim (%)
1				63
2				44
3				23
4				30

Yılmaz ve arkadaşları tarafından 3-oksopropanitril bileşiklerinin 2-(5-metilfuril), 2-furil, 2-tienil, fenil ve fenilvinil süstitüe α,β -doymamış amitlere ve esterlere katılması sonucunda 4-siyano-2,3-dihidrofuranlar elde edildi (Tablo 1.44). Ayrıca 3-oksopropanitrillerin çeşitli tiyenil süstitüe alkenlere katılması ile 4,5-dihidrofuran-3-karbonitriller yüksek verimlerle sentezlendi (Burgaz ve diğ., 2007; Yılmaz ve diğ., 2011c).

Tablo 1.44. 3-Oksopropanonitril bileşiklerinin doymamış amitlere $Mn(OAc)_3$ aracılığıyla katılması

sıra	3-oksopropanonitril	doymamış amit	dihidrofuran	verim (%)
1				36
2				53
3				49
4				47
5				43
6				45
7				68
8				32

- Naftakinon bileşiklerinin mangan (III) asetat aracılığıyla reaksiyonları

Chuang ve arkadaşlar (1998) tarafından 2-hidroksinaftakinonun (122) $Mn(OAc)_3$ aracılığıyla dimetil *p*-metilbenzilmalonat (123) ile reaksiyonu sonucunda dihidronaftafuran bileşikleri (124) elde edildi. R grubu hidrojen olduğunda herhangi bir ürün gözlenmedi (Tablo 1.45).

Tablo 1.45. 2-Hidroksinaftakinonun $Mn(OAc)_3$ aracılığıyla reaksiyonları

122	123	124
sıra	R	verim (%)
1	<i>p</i> -Tol	23
2	3-tiyenil	9
3	H	0

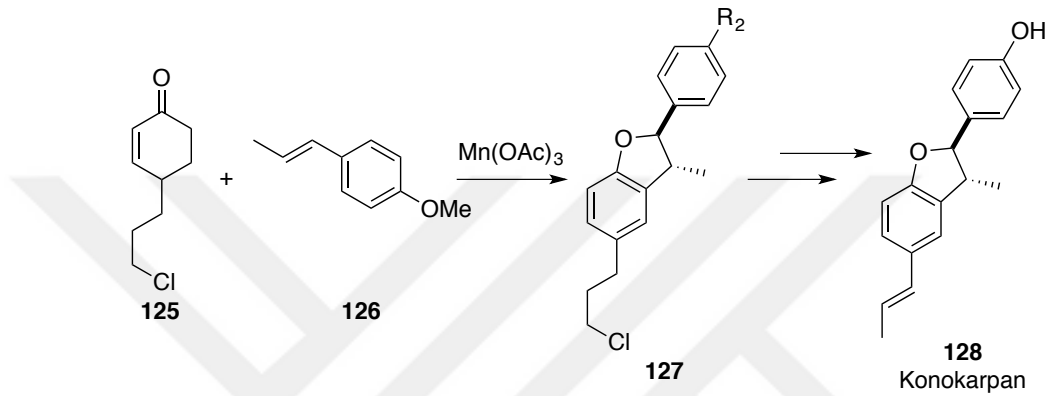
Yılmaz ve grubu (2008) tarafından 2-hidroksi-1,4-naftakinonun çeşitli alkenlerle reaksiyonları araştırıldı. Elde edilen ürünler ve verimleri Tablo 1.46'da gösterilmektedir.

Tablo 1.46. 2-Hidroksi-1,4-naftakinonun çeşitli alkenlerle $Mn(OAc)_3$ aracılığıyla katılma reaksiyonları

sıra	alken	dihidrofuronaftakinon	verim (%)
1			93
2			95
3			98
4			98
5			66

- Doğal ürünlerin sentezinde mangan(III) asetat kullanımı

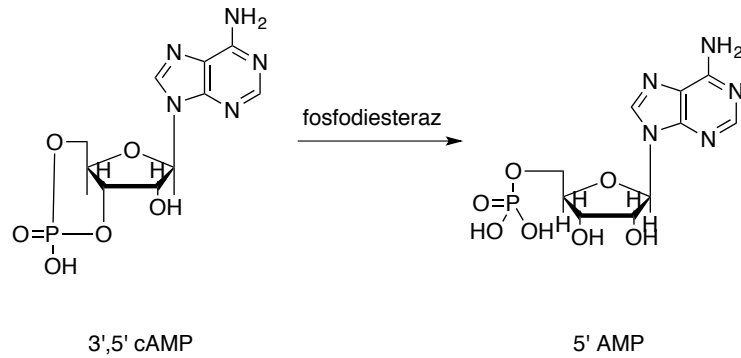
Konokarpan (128) mısır kurdu için kullanılan kuvvetli bir insektisittir. Snider tarafından bir ve arkadaşları (1997) siklohekzenon türevi (125) ve anetholün (126) $Mn(OAc)_3$ kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonu sonucunda elde edilen dihidrobenzofuran bileşiğinin (127) birkaç basamak sonrasında konokarpan elde edildi (Şekil 1.19).



Şekil 1. 19. Konokarpan'ın $Mn(OAc)_3$ kullanılarak gerçekleştirilen sentezi

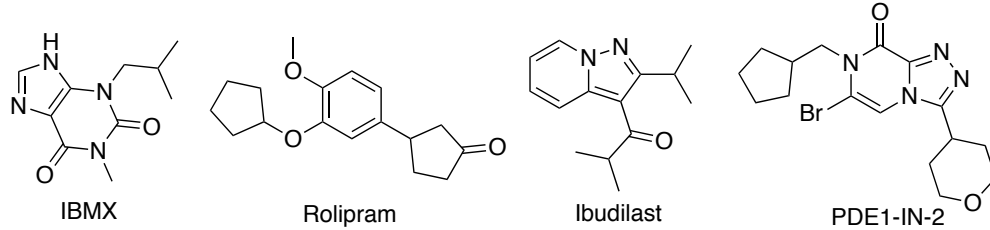
1.5. Siklik Adenozin Mono Fosfat Fosfodiesteraz (cAMP PDE)

Fosfodiesteraz (PDE), fosfodiester bağı kırarak bir enzimdir. Fosfodiesteraz enziminden bahsedilirken genellikle büyük klinik öneme sahip siklik nükleotid fosfodiesterazlardan bahsedilir. Siklik nükleotid fosfodiesteraz ikinci haberci molekül olan cAMP (siklik adenozin mono fosfat) ve cGMP (siklik guanozin mono fosfat)'nin yapısındaki fosfodiester bağı indirgeyen bir grup enzimden oluşmaktadır (Şekil 1.20). PDE enzimleri farklı substrat özgünlüğüne sahiptir. Bazıları cAMP-seçici ve diğerleri cGMP-seçici hidroliz yapar.



Şekil 1. 20. Fosfodiesterazın hidroliz tepkimesi

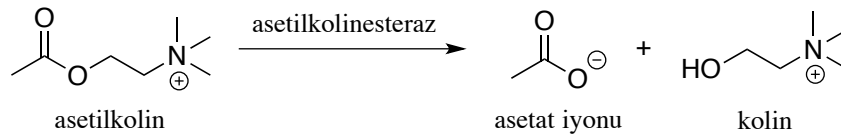
Fosfodiesteraz enzim ailesi çok geniştir ve PDE inhibitörleri akciğer atardamar hipertansiyonu, koroner kalp hastalığı, bunama, depresyon, astım, KOAH, protozoal enfeksiyonlar (sıtma dahil) ve şizofreni gibi bir çok alanda yeni potansiyel ilaç olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1.21) (Weiss ve diğ., 1977).



Şekil 1. 21. Ticari PDE inhibitörleri

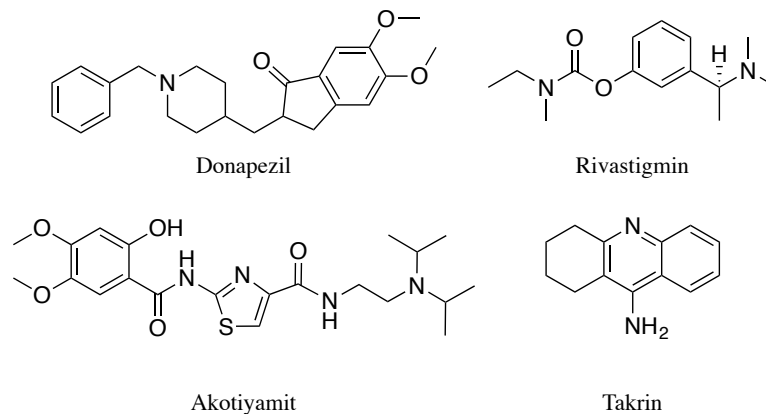
1.6. Asetilkolinesteraz (AChE)

Asetilkolinesteraz (AChE) nörotransmitter olarak görev yapan bazı kolin esterlerinin ve asetilkolinin parçalanmasını katalizleyen enzimdir (Şekil 1.22). Asetilkolinesteraz, asetilkolini asetat iyonuna ve koline parçalar. AChE sinir ve kaslar, merkezi ve çevresel dokular, motor ve duyu lifleri gibi bir çok tip iletken dokuda ve ayrıca kırmızı kan hücrelerinin membranlarında bulunur.



Şekil 1. 22. Asetilkolinesteraz'ın hidroliz tepkimesi

AChE inhibitörleri Alzheimer hastalığının, miyasterinin ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılır. Bu inhibitörlerin başında, donepezil, rivastigmin, akotiyamit ve takrin gelmektedir (Şekil 1.23) (Quinn, 1987).



Şekil 1. 23. Ticari AChE inhibitörleri

2. MALZEME VE YÖNTEM

2.1. Malzeme

2.1.1. Kullanılan malzemeler

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları Stuart SMP30 cihazı ile tayin edildi. IR spektrumları (ATR) Bruker Tensor27 400-4000 cm^{-1} aralıkta 2cm^{-1} çözünürlükte kaydedildi. ^1H NMR (400 MHz) ve ^{13}C NMR (100 MHz) spektrumları Varian Mercury 400 High Performance Digital FT-NMR spektroskopisinde kaydedildi. HRMS analizleri LC/MS - High Resolution Mass Time-of-Flight (TOF) cihazında ölçüldü. X-Işını analizleri Bruker Smart Apex II Quazar X-Işını Tek Kristal Kırınım Cihazı ile yapıldı.

2.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler

Bu çalışmada çözücü olarak kullanılan asetik asit, toluen, etil asetat, hekzan ve kloroform en yüksek saflıklarda kullanıldı. 2-Aminobenzotiyazol ve 2-aminotiyazol bileşikleri Sigma-Aldrich'ten temin edildi. Bis-(2,4,6-triklorofenil)malonatlar (2a-d) literatürde belirtildiği üzere sentezlendiler. Malonik asit, etil malonik asit, allyl malonik asit ve fenil malonik asit TCI-Chemicals'tan temin edildi. 2-Hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3a-k) ve 7-hidroksi-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3l-s) bileşikleri kendi geliştirdiğimiz yöntemle göre sentezlendiler. Alken olarak stiren (4a), α -metil stiren (4b), 1,1-difenilstiren (4c; eten-1,1-diil dibenzen), 1,1-di(4-metilfenil)eten (4d; 4,4'-(eten-1,1-diil)bis(metilbenzen)), 1,1-di(4-florofenil)eten (4e; 4,4'-(eten-1,1-diil)bis(flوروبenzen)), fenilsikloheksen (4f; 2,3,4,5-tetrahidro-1,1'-bifenil), 1-fenil-1-(2-furil)eten (4g; 2-(1-fenilvinil)furan), 1-fenil-1-(2-tiyenil)eten (4h; 2-(1-fenilvinil)tiyofen), 1-(4-metilfenil)-1-(2-tiyenil)eten (4i; 2-(1-(*p*-tolil)vinil)tiyofen) ve 1-(4-florofenil)-1-(2-tiyenil)eten (4j; 2-(1-(4-florofenil)vinil)tiyofen) bileşikleri kullanıldı ve literatürdeki yöntemlere göre sentezlendiler. Radikal yükseltgen olarak kullanılan $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ elektrokimyasal yöntemle elde edildi (Güvenç ve diğ., 2004). Elde edilen bileşiklerin

saflaştırılmasında kolon kromatografisi için silika jel-60 (230-400 mesh), preparatif ince tabaka kromatografisi için silika jel-60-PF_{254-366 nm} dolgu maddeleri ve ince tabaka kromatografisi için Merck alüminyum tabaka silika jel kullanıldı. c-AMP PDE inhibisyon çalışması için abcam 139460 PDE activity assay kit (colorimetric) kullanıldı. Asetilkolinesteraz inhibisyon çalışmasını gerçekleştirmek üzere kullanılan asetilkolinesteraz (electric eel; 500 UN), asetiltiyokolin iyodür, potasyum fosfat ve potasyum fosfat dibazik Sigma-Aldrich'ten, 5,5'-Ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) ve Donapezil.HCl TCI-Chemicals'tan temin edildi.

2.2. Yöntem

2.2.1. Bis-(2,4,6-triklorofenil)malonatlar (2a-d) ın sentezi

100 mL'lik 3 boyunlu balona uygun malonik asit (25 mmol) ve triklorofenol (50 mmol) alındı ve buz banyosuna konuldu. POCl₃ (50 mmol) yavaş yavaş eklendi ve ekleme bittikten yarım saat sonra buz banyosu kaldırıldı. Balon geri soğutucu altına yerleştirildi ve çıkışı bir hortumla baz çözeltisine bağlandı. Balon 100°C'deki yağ banyosuna konuldu ve geri soğutucu altında gaz çıkışı bitene kadar kaynatıldı. Gaz çıkışı bittikten sonra balona su eklendi. Oluşan katılar bol su ile yıkandı. Toluende kristallendirildi.

2.2.2. 2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3a-k) ve 7-Hidroksi-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3l-s) bileşiklerinin genel sentezi

100 mL'lik tek boyunlu balona; 2-aminobenzotiyazol veya 2-aminotiyazol (10 mmol), bis-(2,4,6-triklorofenil) malonat (11,2 mmol) ve 30 mL kuru toluen konuldu. Balon 100 °C'deki yağ banyosuna yerleştirildi ve 30 dakika süresince karıştırıldı. Oluşan beyaz katılar süzüldü, sıcak toluende yıkandı.

2.2.3. Alkenlerin Grignard reaksiyonu ile genel sentezi

Damlatma hunisi, azot gazı geçirme borusu ve çıkışına gaz tuzağı bulunan geri soğutucu takılmış 500 mL'lik üç boyunlu balon bek alevi ile iyice kurutuldu. Balona Mg (120 mmol) kondu ve reaksiyonu başlatmak için bir kristal iyot katıldı. Balona uygun alkil bromür (100 mmol) 50 mL eterdeki çözeltisi oda sıcaklığında 30 dakikada damla damla katıldı. Katma bittikten sonra 10 dakika daha karıştırmaya

devam edildi. Buz banyosunda soğutulan karışıma, ilgili ketonun (80 mmol) eterdeki çözeltisi damla damla katıldı. Katma bittikten sonra geri soğutucu altında iki saat kaynatıldı. Sonra buz banyosunda soğutulan reaksiyon karışımı H_2SO_4 çözeltisiyle hidroliz edildi. Karışım eterle çekildi. Birleştirilen eter fazı susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Elde edilen alkol saflaştırılmadan % 20'lik H_2SO_4 ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım eterle çekildi ve süzöntü nötral oluncaya kadar Na_2CO_3 ile nötrleştirildi. Eter fazı susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu, çözücü damıtıldı ve kalıntı hekzan ile silikajel dolgulu bir kolondan saflaştırıldı.

2.2.4. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşiklerinin (6a-o) genel sentez yöntemi

2.2.4.1. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin (6a-o) bileşiklerinin mikrodalgada genel sentez yöntemi

25 mL'lik bir balona; $Mn(OAc)_3$ (2,5mmol, 0,74 g), alken (1,2 mmol), 1,3-dikarbonil (1 mmol) ve 10 mL asetik asit konularak mikrodalga cihazına yerleştirildi. 350 watt'ta $Mn(OAc)_3$ 'ün koyu rengi kaybolana kadar (2 dakikada) reaksiyona devam edildi. Balona su ilave edildi (20 mL) ve kloroform ile (3x20 mL) çekildi. Birleştirilen organik fazlar susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Ham ürün hekzan/etil asetat çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

2.2.4.2. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin (6a-o) bileşiklerinin klasik yöntemle sentezi

- $Mn(OAc)_3$ aracılığı ile radikal halkalaşma reaksiyonları

100mL'lik bir balona $Mn(OAc)_3$ (2,5mmol, 0,74g) ve 10mL'lik asetik asit konularak yağ banyosuna yerleştirildi ve sıcaklık 80°C'ye çıkarılarak $Mn(OAc)_3$ 'ün çözünmesi sağlandı. Ardından sıcaklık istenilen değerde sabitlendi ve bu sıcaklıkta alken (1,2 mmol) ve 1,3-dikarbonil (1 mmol) 5 mL asetik asitteki çözeltisi balona ilave edildi. Reaksiyona $Mn(OAc)_3$ 'ün koyu kahverengi rengi açılana kadar devam edildi. Reaksiyon gidişi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Balona su ilave edildi (20 mL) ve kloroform ile (3x20 mL) çekildi. Birleştirilen organik fazlar susuz

Na₂SO₄ ile kurutuldu. Ham ürün uygun hekzan/etil asetat çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

- Seryum(IV) amonyum nitrat aracılığı ile radikal halkalaşma reaksiyonları

100 mL'lik balona 1,3-dikarbonil (1 mmol), alken (1,2 mmol) ve 15 mL THF konuldu. Karışım sıcaklığı 40 °C ye geldiğinde seryum(IV) amonyum nitrat (2,4 mmol) ve NaHCO₃ (2,4 mmol) balona ilave edildi. Reaksiyon gidişi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Balona su ilave edildi (20 mL) ve kloroformla (3x20 mL) ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Ham ürün uygun hekzan/etil asetat çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.

2.2.5. c-AMP PDE inhibisyon çalışması

c-AMP PDE inhibisyon çalışması için abcam 139460 PDE activity assay kit (colorimetric) kullanıldı. Ürünler 1x100 (kütlece) oranında DMSO'da çözüldü. 10µL örnekten alındı ve 20 µL substrat, 5 µL tampon, 10 µL 5'-nükleotidaz ve 5µL PDE enzimi ile birlikte 37°C ve 60 dakikada inkübe edildi. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra değerler 620 nm'de okundu. % inhibisyon Eşitlik (2.1)'e göre hesaplandı.

$$\% \text{inhibisyon} = (1 - \text{örnek/kontrol}) \times 100 \quad (2.1)$$

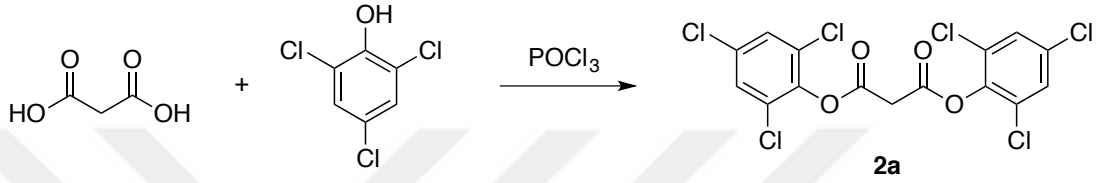
2.2.6. Asetilkolin esteraz inhibisyon çalışması

Asetilkolinesteraz üzerine inhibisyon çalışmaları için modifiye edilmiş Ellman metodu kullanıldı (Ellman ve diğ., 1961). Ürünler etanol:su (1:1) karışımında çözüldü. Toplam reaksiyon karışımı 1,585 mL'dir ve 1,480 mL tampon, 50 µL DTNB, 10 µL substrat, 25 µL enzim ve 20 µL ürün solüsyonunu içermektedir. Karışım 5 dakika 30°C'de inkübe edildi. Absorbans değeri, test ürünü, enzim, DTNB ve tampondan oluşan köre karşı 412 nm'de ölçüldü. Deneyler 3 defa tekrarlandı ve ortalama değerler esas alındı. Referans ilaç için Donapezil kullanıldı. % inhibisyon Eşitlik (2.1)'e göre hesaplandı.

3. BULGULAR

3.1. Bis(2,4,6-triklorofenil)malonatlar (2a-d) ın Sentezi

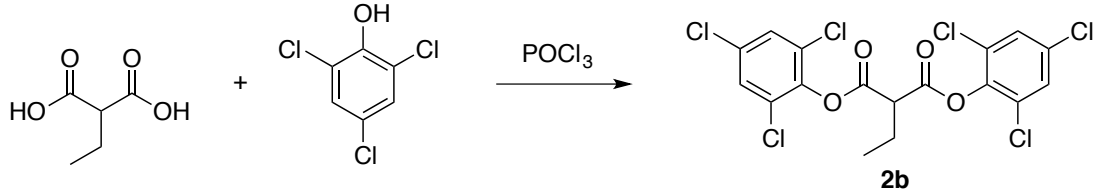
3.1.1. Bis(2,4,6-triklorofenil)malonat (2a) ın sentezi



Şekil 3.1. Bis(2,4,6-triklorofenil)malonat (2a) ın sentezi

100 mL'lik 3 boyunlu balona malonik asit (25 mmol) ve triklorofenol (50 mmol) alındı ve buz banyosuna konuldu. POCl₃ (50 mmol) yavaş yavaş eklendi ve ekleme bittikten yarım saat sonra buz banyosu kaldırıldı. Balon geri soğutucu altına yerleştirildi ve çıkışı bir hortumla baz çözeltisine bağlandı. Balon 100°C'deki yağ banyosuna konuldu ve geri soğutucu altında gaz çıkışı bitene kadar kaynatıldı. Gaz çıkışı bittikten sonra balona su eklendi. Oluşan katılar bol su ile yıkandı. Toluende kristallendirildi. Verim %90, en: 152-153°C (lit en: 152-153°C, Kappe, 1967).

3.1.2. Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-etilmalonat (2b) ın sentezi



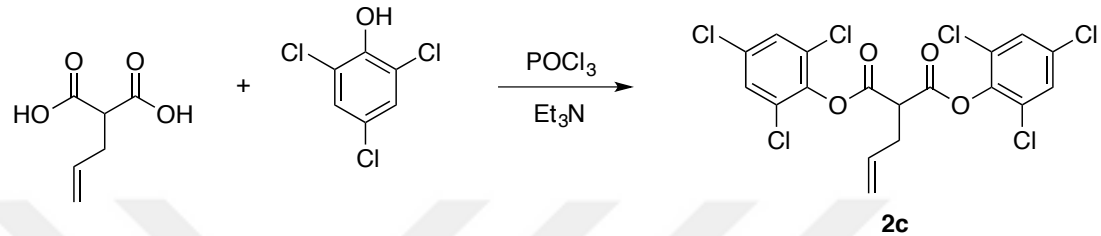
Şekil 3.2. Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-etilmalonat (2b) ın sentezi

100 mL'lik 3 boyunlu balona etil malonik asit (7,5 mmol) ve triklorofenol (15 mmol) alındı ve buz banyosuna konuldu. POCl₃ (15 mmol) yavaş yavaş eklendi ve ekleme bittikten yarım saat sonra buz banyosu kaldırıldı. Balon geri soğutucu altına yerleştirildi ve çıkışı bir hortumla baz çözeltisine bağlandı. Balon 100°C'deki yağ banyosuna konuldu ve geri soğutucu altında gaz çıkışı bitene kadar kaynatıldı. Gaz

çıkışı bittikten sonra balona su eklendi. Oluşan katılar bol su ile yıkandı. Toluende kristallendirildi. Verim %65, en: 101-102°C (lit en: 101-102°C Kappe, 1967).

¹H NMR: 1,24 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,32 (2H, m), 3,99 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,39 (4H, s).

3.1.3. Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-allilmalonat (2c) ın sentezi

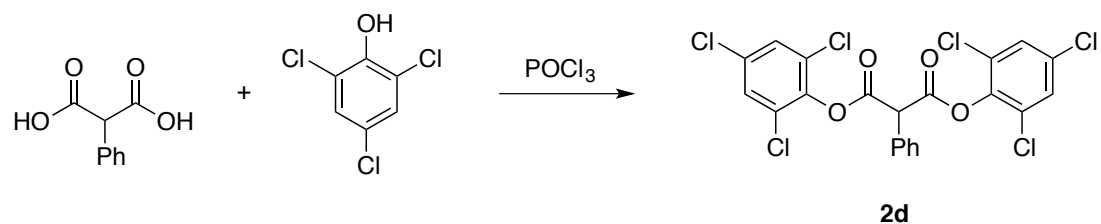


Şekil 3.3. Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-allilmalonat (2c) ın sentezi

100 mL'lik 3 boyunlu balona allil malonik asit (3 mmol), trietilamin (6 mmol) ve triklorofenol (6 mmol) alındı ve buz banyosuna konuldu. POCl₃ (6 mmol) yavaş yavaş eklendi ve ekleme bittikten yarım saat sonra buz banyosu kaldırıldı. Balon geri soğutucu altına yerleştirildi ve çıkışı bir hortumla baz çözeltisine bağlandı. Balon 100°C'deki yağ banyosuna konuldu ve geri soğutucu altında gaz çıkışı bitene kadar kaynatıldı. Gaz çıkışı bittikten sonra karışım kloroform ile çekildi ve süzüntü nötral oluncaya kadar Na₂CO₃ ile nötralleştirildi. Kloroform fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücü damıtıldı ve kalıntı hekan:etilasetat (3:1) ile silikajel dolgulu bir kolondan saflaştırıldı. Verim %94, en: 87-89°C (lit: 80-85°C, Güllü ve diğ., 2010).

¹H NMR: 3,01(2H, tt, J = 8,0, 0,8 Hz), 4,15 (1H, t, J = 7,2 Hz), 5,22 (1H, dd, J = 10,0, 1,2 Hz), 5,31 (1H, dd, J = 17,2, 1,2 Hz), 5,96 (1H, ddt, J = 17,2, 10,0, 8,0 Hz), 7,39 (4H, s).

3.1.4. Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-fenilmalonat (2d) ın sentezi



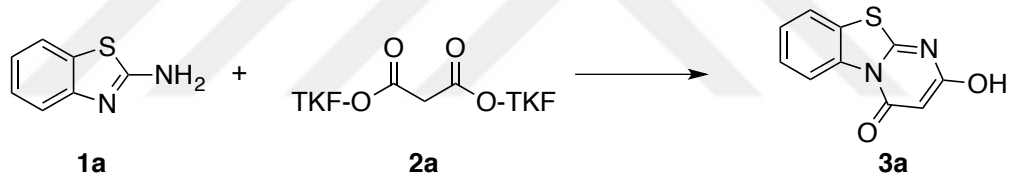
Şekil 3.4. Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-fenilmalonat (2d) ın sentezi

100 mL'lik 3 boyunlu balona allil malonik asit (30 mmol) ve triklorofenol (60 mmol) alındı ve buz banyosuna konuldu. POCl₃ (60 mmol) yavaş yavaş eklendi ve ekleme bittikten yarım saat sonra buz banyosu kaldırıldı. Balon geri soğutucu altına yerleştirildi ve çıkışı bir hortumla baz çözeltisine bağlandı. Balon 100°C'deki yağ banyosuna konuldu ve geri soğutucu altında gaz çıkışı bitene kadar kaynatıldı. Gaz çıkışı bittikten sonra karışım kloroform ile çekildi ve süzüntü nötral oluncaya kadar Na₂CO₃ ile nötrleştirildi. Kloroform fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücü damıtıldı ve hekzandan kristallendirildi. Verim %40, en: 97-98°C (lit en: 97-99°C Kappe, 1967).

¹H NMR: 5,32 (1H, s), 7,36 (4H, s), 7,44 (3H, m), 7,63 (2H, m).

3.2. 2-Hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3a-k) ve 7-hidroksi-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3l-s) Bileşiklerinin Sentezi

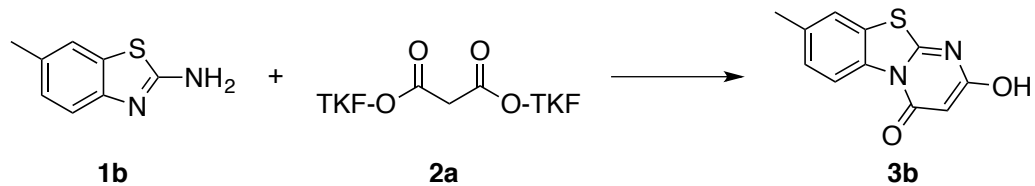
3.2.1. 2-Hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3a) un sentezi



Şekil 3.5. 2-Hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3a) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 256-258°C), verim: 4,05 g, %93; ¹H NMR: 5,41 (1H, s), 7,32 (1H, td, J = 7,2, 1,2 Hz), 7,45 (1H, td, J = 7,2, 1,2 Hz), 7,54 (2H, m), 8,02 (1H, dd, J = 6,8, 1,2 Hz), 8,90 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 11,90 (1H, s).

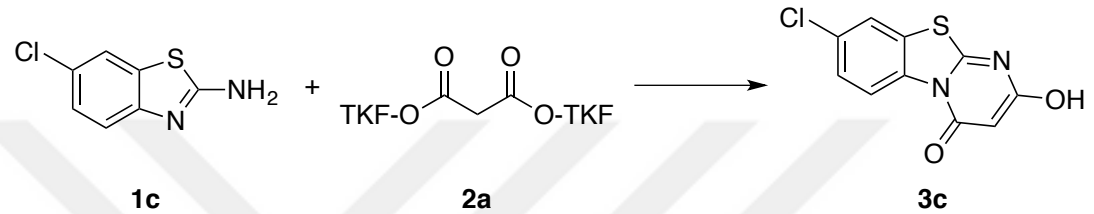
3.2.2. 2-Hidroksi-8-metil-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3b) un sentezi



Şekil 3.6. 2-Hidroksi-8-metil-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3b) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 286-288°C), verim: 1,3 g, %93; IR: 805, 1240, 1340, 1460, 1546, 1601, 1670, 2361, 3332; ¹H NMR: 2,41 (3H, s), 5,40 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,80 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,86 (1H, s); ¹³C NMR: 20,7, 85,0, 118,0, 122,5, 123,3, 127,5, 133,7, 136,1, 161,5, 162,2, 167,6; HRMS m/z bulunan 231,02251 (M-H)⁺, hesaplanan C₁₁H₈N₂O₂S: 231,02337.

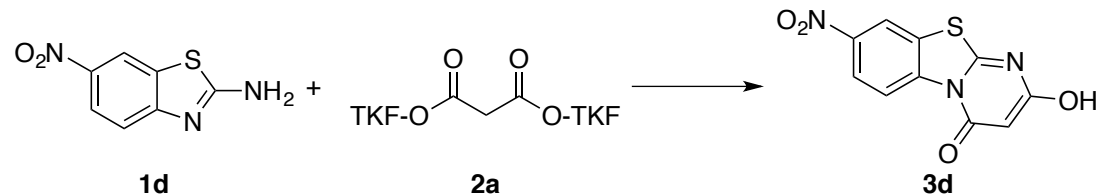
3.2.3. 8-Kloro-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3c) un sentezi



Şekil 3.7. 8-Kloro-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3c) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 277-278°C), verim: 0,630 g, %93; IR: 692, 801, 857, 989, 1101, 1145, 1259, 1357, 1444, 1483, 1526, 1580, 1600, 1670, 2778, 2888, 3074, 3125, 3248; ¹H NMR: 5,42 (2H,s), 7,60 (3H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,86 (3H, d, J = 9,2 Hz), 11,99 (1H, s); ¹³C NMR: 44,1, 85,7, 119,9, 121,8, 122,2, 122,9, 125,9, 126,9, 127,2, 128,2, 130,9, 133,6, 135,2, 147,7, 158,8, 162,0, 162,8, 166,3, 168,3; HRMS m/z bulunan 274,96432 (M+Na)⁺, hesaplanan C₁₀H₅ClN₂O₂S: 274,96524.

3.2.4. 2-Hidroksi-8-nitro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3d) un sentezi

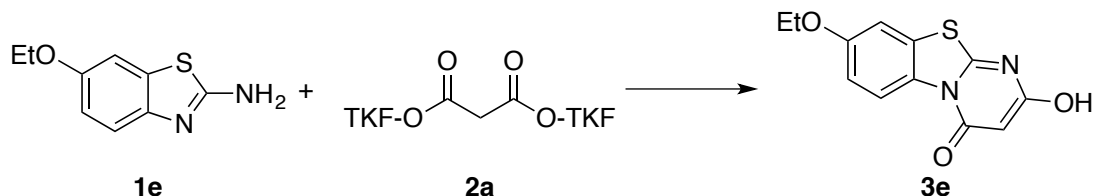


Şekil 3.8. 2-Hidroksi-8-nitro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3d) un sentezi

Yeşil katı ürün (e.n: 260-263°C), verim: 1,22 g, %92; IR: 688, 746, 847, 903, 1228, 1259, 1333, 1480, 1740, 2361, 3062; ¹H NMR: 7,93 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,40 (1H,

dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz), 8,85 (2H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 12,14 (1H, s); HRMS m/z bulunan 263,99734 ($M+H$)⁺, hesaplanan C₁₀H₅N₃O₄S: 264,00735.

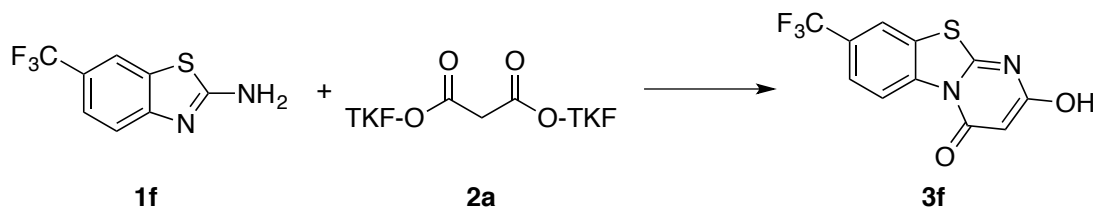
3.2.5. 8-Etoksi-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3e) un sentezi



Şekil 3.9. 8-Etoksi-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3e) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 270-272°C), verim: 1,22 g, %90; IR: 669, 725, 802, 854, 937, 995, 1042, 1070, 1221, 1255, 1288, 1347, 1392, 1462, 1499, 1595, 1651; ¹H NMR: 1,36 (3H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,09 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 5,39 (1H, s), 7,09 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (1H, s), 8,76 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 11,80 (1H, s); ¹³C NMR: 14,4, 63,7, 85,0, 107,5, 114,1, 119,1, 124,7, 129,5, 156,7, 161,4, 161,9, 167,4; HRMS m/z bulunan 263,04775 ($M+H$)⁺, hesaplanan C₁₂H₁₀N₂O₃S: 263,04848.

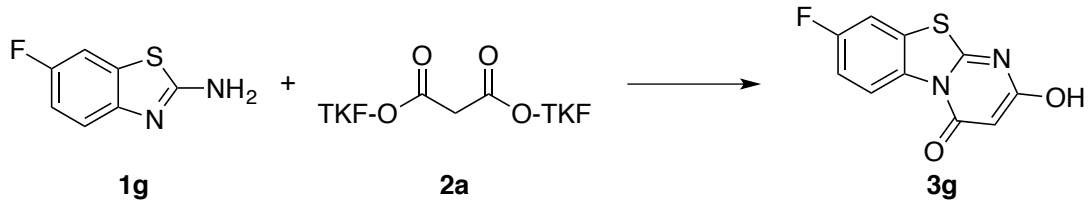
3.2.6. 2-Hidroksi-8-(triflorometil)-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3f) un sentezi



Şekil 3.10. 2-Hidroksi-8-(triflorometil)-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3f) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 303-305°C), verim: 1,15 g, %88; IR: 678, 810, 834, 1030, 1086, 1134, 1168, 1235, 1324, 1419, 1491, 1686, 2361; ¹H NMR: 5,41 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 1,2$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 9,02 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 12,05 (1H, s); ¹³C NMR: 85,2, 118,7, 120,4 (³J_{C-F} = 4,5 Hz), 123,7 (³J_{C-F} = 3,8 Hz), 123,5 (q, ¹J_{C-F} = 270,6 Hz), 126,4 (²J_{C-F} = 32,8 Hz), 124,9, 138,7, 160,7, 161,7, 167,9; HRMS m/z bulunan 218,10583 ($M-CF_3$)⁺, hesaplanan C₁₁H₅F₃N₂O₂S: 218,01444.

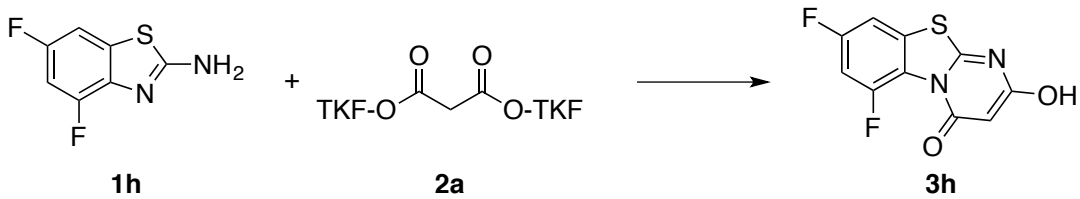
3.2.7. 8-Floro-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3g) un sentezi



Şekil 3.11. 8-Floro-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3g) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 278-280°C), verim: 1,27 g, %91%; IR: 689, 847, 888, 1248, 1357, 1456; ¹H NMR: 5,42 (1H, s), 7,41 (1H, ddd, ³J_{H-F} = 9,2 Hz, ³J_{H-H} = 8,4 Hz, ⁴J_{H-H} = 2,8 Hz), 7,98 (1H, dd, ³J_{H-H} = 8,8 Hz, ⁴J_{H-F} = 2,8 Hz), 8,90 (1H, dd, ³J_{H-F} = 9,2 Hz, ⁴J_{H-H} = 4,8 Hz), 11,93 (1H, s); ¹³C NMR: 85,2, 109,9 (²J_{C-F} = 28,1 Hz), 114,2 (²J_{C-F} = 23,6 Hz), 119,7 (³J_{C-F} = 8,4 Hz), 125,3 (³J_{C-F} = 11,4 Hz), 132,6 (⁴J_{C-F} = 2,3 Hz), 158,3, 161,5, 161,6 (¹J_{C-F} = 245,8 Hz), 167,7; HRMS m/z bulunan 237,01244 (M+H)⁺, hesaplanan C₁₀H₅FN₂O₂S: 237,01284.

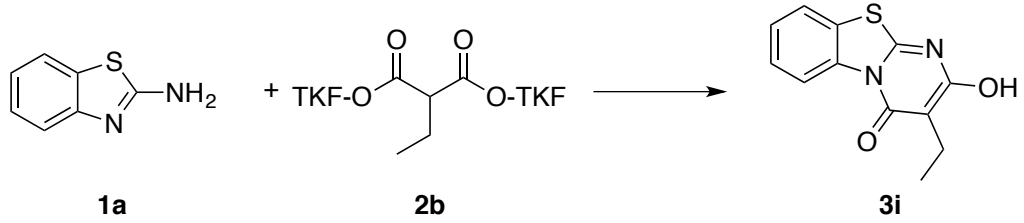
3.2.8. 6,8-Difloro-4-hidroksi-2*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-2-on (3h) un sentezi



Şekil 3.12. 6,8-Difloro-4-hidroksi-2*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-2-on (3h) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 260-263°C), verim: 0,920 g, %67; IR: 840, 904, 991, 1106, 1170, 1248, 1353, 1418, 1535, 1688, 2361, 2881, 3091, 3203; ¹H NMR: 3,88 (1H, s), 7,40 (1H, td, ³J_{H-F} = 9,6 Hz, ⁴J_{H-H} = 2,4 Hz), 7,83 (1H, dd, ³J_{H-F} = 10,4 Hz, ⁴J_{H-H} = 2,0 Hz), 12,93 (1H, s); ¹³C NMR: 43,4, 101,8 (²J_{C-F} = 28,9 Hz), 104,3 (dd, ²J_{C-F} = 27,0 Hz, ⁴J_{C-F} = 4,6 Hz), 133,7 (³J_{C-F} = 13,0 Hz), 134,6 (dd, ²J_{C-F} = 18,3 Hz, ⁴J_{C-F} = 5,4 Hz), 153,2 (dd, ¹J_{C-F} = 253,0 Hz, ⁴J_{C-F} = 13,7 Hz), 157,9 (⁴J_{C-F} = 2,3 Hz), 158,0 (dd, ¹J_{C-F} = 241,2 Hz, ³J_{C-F} = 10,5 Hz), 165,7, 167,4; HRMS m/z bulunan 276,98428 (M+Na)⁺, hesaplanan C₁₀H₄F₂N₂O₂S: 276,98537.

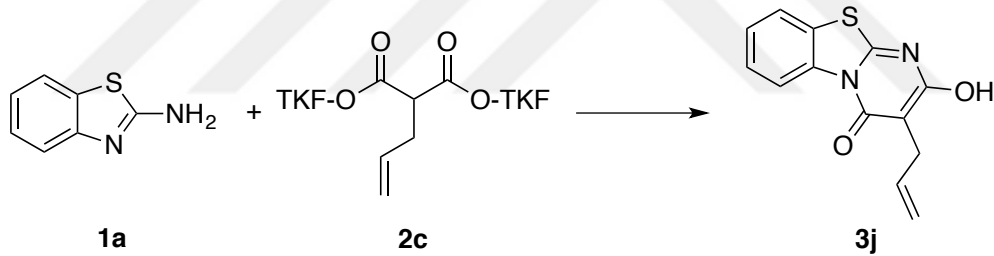
3.2.9. 3-Etil-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3i) un sentezi



Şekil 3.13. 3-Etil-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3i) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 290-292°C), verim: 0,600 g, %73; ¹H NMR: 1,01 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,42 (2H, q, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,49 (2H, m), 7,96 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 8,93 (1H, dd, J = 16,0, 1,6 Hz), 11,67 (1H, s).

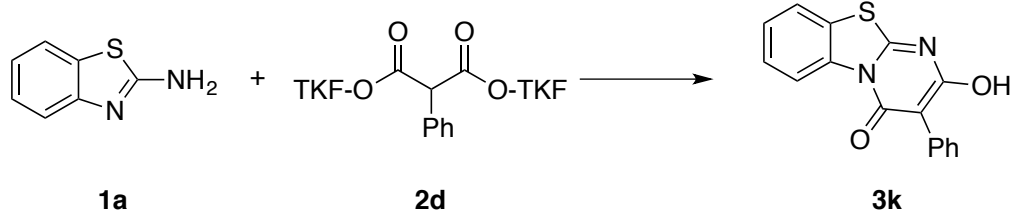
3.2.10. 3-Alil-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3j) un sentezi



Şekil 3.14. 3-Alil-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3j) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 240-242°C), verim: 0,620 g, %73; IR: 752, 831, 906, 1123, 1241, 1281, 1335, 1433, 1513, 1607, 1664, 2633, 2674, 3013; ¹H NMR: 4,93 (1H, dd, J = 10,0, 2,0 Hz), 5,04 (1H, dd, J = 17,2, 2,0 Hz), 5,87 (1H, m), 7,53 (2H, m), 8,01 (1H, dd, J = 7,2, 1,6 Hz), 8,95 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 11,82 (1H, s); ¹³C NMR: 26,7, 95,0, 114,6, 118,3, 122,9, 123,5, 126,4, 126,7, 135,4, 136,1, 159,2, 161,7, 164,2.

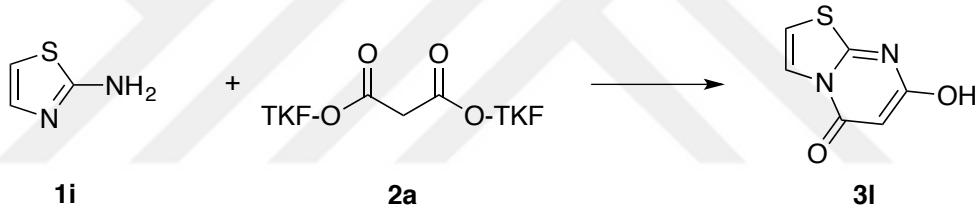
3.2.11. 2-Hidroksi-3-fenil-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3k) un sentezi



Şekil 3.15. 2-Hidroksi-3-fenil-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3k) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 286-288°C), verim: 0,620 g, %88; ¹H NMR: 7,24 (1H, tt, J = 7,4, 1,2 Hz), 7,34 (2H, td, J = 8,0, 0,2 Hz), 7,51 (4H, m), 8,02 (1H, dd, J = 0,2 Hz), 8,92 (1H, dd, J = 0,2 Hz), 11,84 (1H, s).

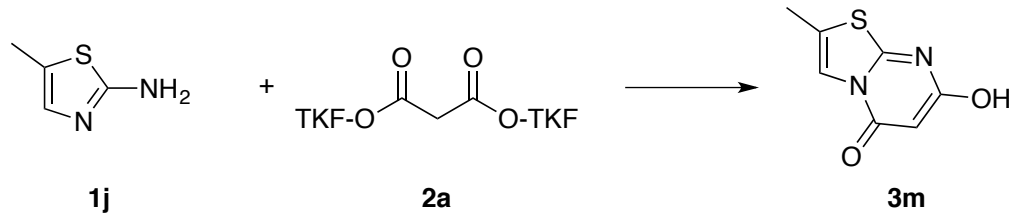
3.2.12. 2-Hidroksi-5*H*-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3l) un sentezi



Şekil 3.16. 2-Hidroksi-5*H*-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3l) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 244-246°C), verim: 3,182 g, %95; ¹H NMR: 5,30 (1H, s), 7,39 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 6,0 Hz), 11,70 (1H, s).

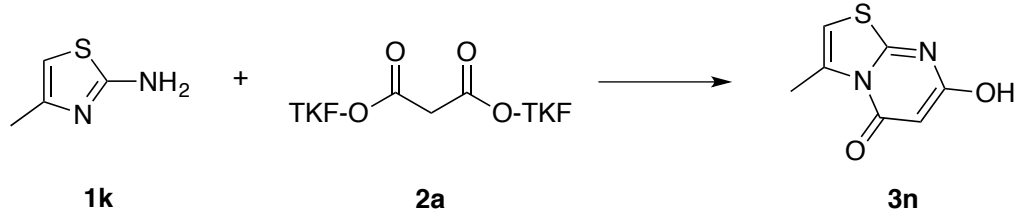
3.2.13. 7-Hidroksi-2-metil-5*H*-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3m) un sentezi



Şekil 3.17. 7-Hidroksi-2-metil-5*H*-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3m) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 251-253°C), verim: 0,745 g, %94; ¹H NMR: 2,38 (3H, d, J = 0,4 Hz), 5,27 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 1,2 Hz), 11,60 (1H, s).

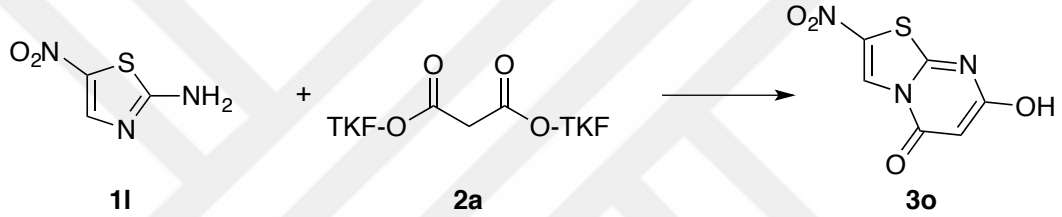
3.2.14. 7-Hidroksi-3-metil-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3n) un sentezi



Şekil 3.18. 7-Hidroksi-3-metil-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3n) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 215-217°C), verim: 0,64 g, %79; ¹H NMR: 2,63 (3H, d, J = 1,2 Hz), 5,17 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 1,2 Hz), 11,50 (1H, s).

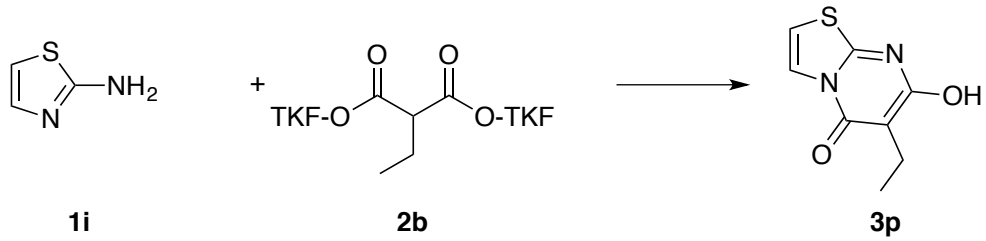
3.2.15. 7-Hidroksi-2-nitro-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3o) un sentezi



Şekil 3.19. 7-Hidroksi-2-nitro-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3o) un sentezi

Yeşil katı ürün (e.n: 198°C’de bozunuyor), verim: 1,18 g, %80; ¹H NMR: 5,25 (1H, s), 11,50 (1H, s).

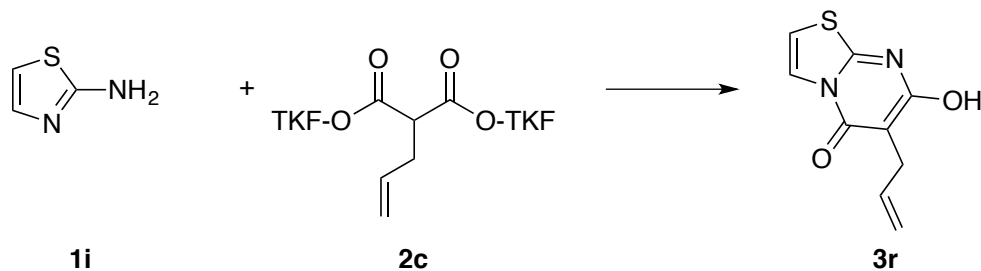
3.2.16. 6-Etil-7-hidroksi-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3p) un sentezi



Şekil 3.20. 6-Etil-7-hidroksi-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3p) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 229-230°C), verim: 0,830 g, %85; ¹H NMR: 0,95 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,36 (2H, q, J = 7,2, 7,6 Hz), 7,33 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 5,2 Hz), 11,50 (1H, s).

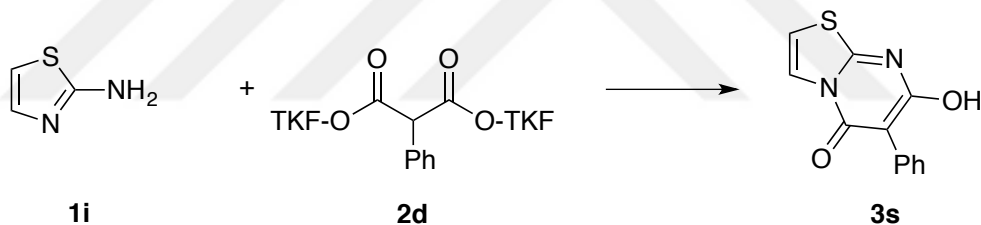
3.2.17. 6-Alil-7-hidroksi-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3r) un sentezi



Şekil 3. 21. 6- Alil-7-hidroksi-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3r) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 205-207°C), verim: 0,580 g, %85; IR: 703, 730, 782, 907, 998, 1082, 1134, 1204, 1291, 1450, 1509, 1653, 2618, 3125; ¹H NMR: 3,11 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,90 (1H, dd, J = 2,0, 9,6 Hz), 4,98 (1H, dt, J = 2,0, 17,2 Hz), 5,83 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 4,8 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 4,8 Hz), 11,60 (1H, s); ¹³C NMR: 32,4, 92,6, 114,2, 121,9, 135,6, 158,7, 159,9, 165,1.

3.2.18. 7-Hidroksi-6-fenil-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3s) un sentezi

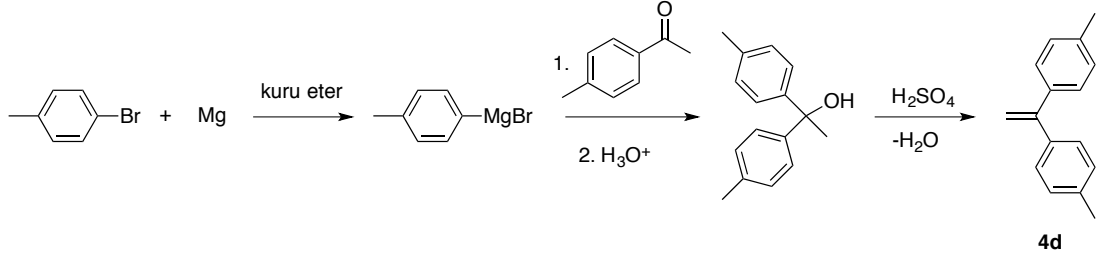


Şekil 3.22. 7-Hidroksi-6-fenil-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3s) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 248-250°C), verim: 0,580 g, %88; ¹H NMR: 7,22 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,33 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,48 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 4,8 Hz), 11,82 (1H, s).

3.3. Alkenlerin Sentezi

3.3.1. 1,1-Di-(4-metilfenil)-etilen (4d) in sentezi

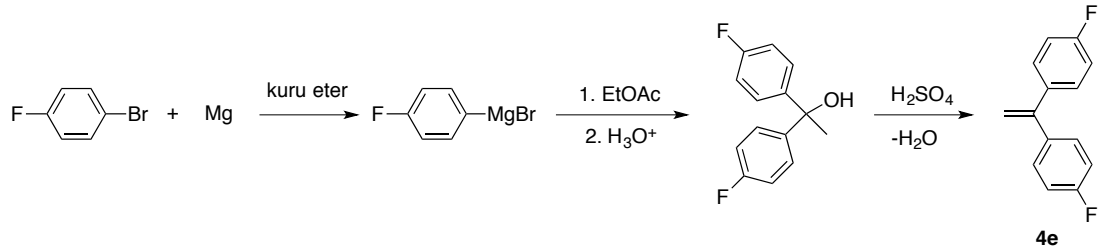


Şekil 3.23. 1,1-Di-(4-metilfenil)-etilen (4d) sentezi için tepkime denklemi

Damlatma hunisi, azot gazı geçirme borusu ve çıkışına gaz tuzağı bulunan geri soğutucu takılmış 500 mL lik üç boyunlu balon bek alevi ile iyice kurutuldu. Balona Mg (12 mmol, 0,29 g) kondu ve reaksiyonu başlatmak için bir kristal iyot katıldı. Balona 4-bromotoluenin (10 mmol, 1,72 g) 50 mL eterdeki çözeltisi oda sıcaklığında 30 dakikada damla damla katıldı. Katma bittikten sonra 10 dakika daha karıştırmaya devam edildi. Buz banyosunda soğutulan karışıma, *p*-metilasetofenonun (8 mmol, 1,07 g) 20 mL eterdeki çözeltisi damla damla katıldı. Katma bittikten sonra geri soğutucu altında iki saat kaynatıldı. Sonra buz banyosunda soğutulan reaksiyon karışımı H₂SO₄ çözeltisiyle hidroliz edildi. Karışım eterle çekildi. Birleştirilen eter fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen alkol saflaştırılmadan % 20'lik H₂SO₄ ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım eterle çekildi ve süzöntü nötral oluncaya kadar Na₂CO₃ ile nötralleştirildi. Eter fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücü damıtıldı ve kalıntı hekzan ile silikajel dolgulu bir kolondan saflaştırıldı. Verim: 1,41g, %85. Metanolden kristallendirildi, en: 59-61°C. [lit kn: 125-128°C (1,1 mmHg); en: 60,5°C (MeOH) (Garbisch, 1961)]

¹H NMR: 2,36 (6H, s, CH₃), 5,37 (2H, s, H_{olefin}), 7,13 (4H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (4H, d, J = 8,0 Hz).

3.3.2. 1,1-Di-(4-florofenil)-etilen (4e) in sentezi

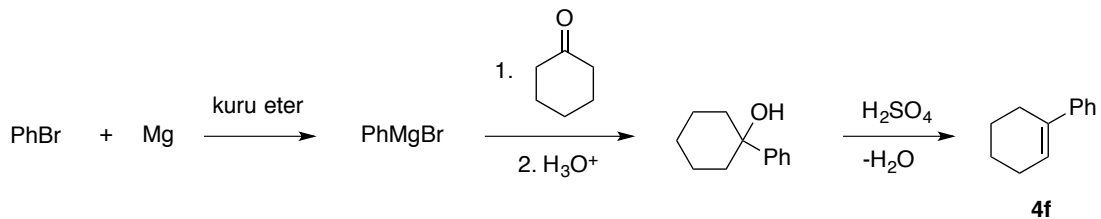


Şekil 3.24. 1,1-Di-(4-florofenil)-etilen (4e) sentezi için tepkime denklemi

500 mL lik üç boyunlu balon bek alevi ile iyice kurutuldu. Balona Mg (30 mmol, 0,7 g) kondu ve reaksiyonu başlatmak için bir kristal iyot katıldı. *p*-Florobromobenzenin (25 mmol, 4,38 g) 100 mL eterdeki çözeltisi oda sıcaklığında 30 dakikada damla damla katıldı. Katma bittikten sonra 10 dakika daha karıştırmaya devam edildi. Buz banyosunda soğutularak etilasetatın (10 mmol, 0,9 mL) 100 mL eterdeki çözeltisi damla damla katıldı ve geri soğutucu altında iki saat kaynatıldı. Buz banyosunda soğutulan karışım H₂SO₄ çözeltisiyle hidroliz edildi. Karışım eterle çekildi. Birleştirilen eter fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen alkol saflaştırılmadan % 20'lik H₂SO₄ ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım eterle çekildi ve süzüntü nötral oluncaya kadar Na₂CO₃ ile nötralleştirildi. Eter fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücü damıtıldı ve kalıntı hekzan ile silikajel dolgulu bir kolondan saflaştırıldı. Verim: 2,0 g, % 93. Etanolden kristalendirildi, en: 45-47°C [lit en: 46,2-46,5°C (EtOH) (Namai ve diğ., 2007)].

¹H NMR: 5,39 (2H, s, H_{olefin}), 7,02 (4H, t, J = 8,8 Hz), 7,28 (4H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz).

3.3.3. Fenilsiklohekzen (4f) in sentezi



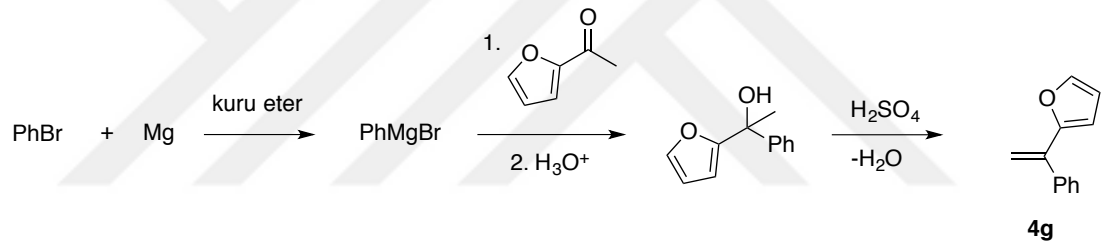
Şekil 3.25. 2-Siklohekzen-1-ilbenzen (4f) sentezi için tepkime denklemi

500 mL lik üç boyunlu balon bek alevi ile iyice kurutuldu. Balona Mg (60 mmol, 1,4 g) kondu ve reaksiyonu başlatmak için bir kristal iyot katıldı. 2-Bromobenzen (50 mmol, 5,2 mL) 100 mL eterdeki çözeltisi 30 dakika içinde damla damla, karıştırılarak katıldı. Katma bittikten sonra 10 dakika daha karıştırmaya devam

edildi. Buz banyosunda sikloheksanonun (50 mol, 5,1 mL) 100 mL eterdeki çözeltisi damla damla katıldı ve geri soğutucu altında iki saat kaynatıldı. Kaynatma bittikten sonra buz banyosunda soğutulan karışım H₂SO₄ çözeltisiyle hidroliz edildi. Karışım eterle çekildi. Birleştirilen eter fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen alkol saflaştırılmadan % 20'lik H₂SO₄ ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım eterle çekildi ve süzöntü nötral oluncaya kadar Na₂CO₃ ile nötralleştirildi. Eter fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücü damıtıldı ve kalıntı hekzan ile silikajel dolgulu bir kolondan saflaştırıldı. Yağimsı ürün; verim 6,4 g; % 80 (Biçer ve diğ., 2012).

¹H NMR: 1,64 (2H, m), 1,78 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,40 (2H, m), 6,10 (1H, m, H_{olefin}), 7,22 (1H, t, J = 7,2, 1,2 Hz), 7,34 (2H, td, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 4,8, 1,2 Hz).

3.3.4. 2-(1-Fenilvinil)furan (4g) ın sentezi

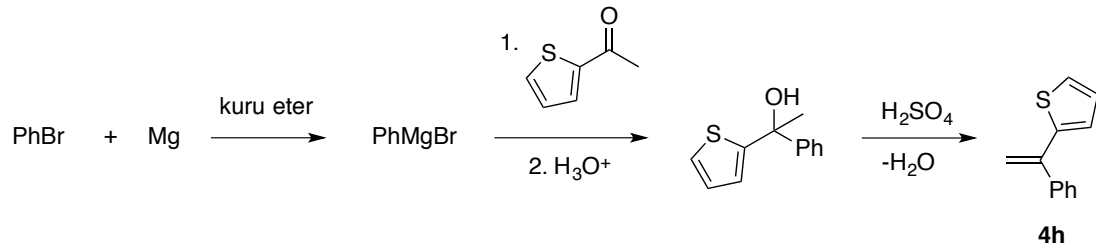


Şekil 3.26. 2-(1-Fenilvinil)furan (4g) sentezi için tepkime denklemi

500 mL lik üç boyunlu balon bek alevi ile iyice kurutuldu. Balona Mg (29 mmol, 0,7 g) kondu ve reaksiyonu başlatmak için bir kristal iyot katıldı. Bromobenzenin (24 mmol, 2,5 mL) 100 mL eterdeki çözeltisi 30 dakika içinde damla damla, karıştırılarak katıldı. Katma bittikten sonra 10 dakika daha karıştırmaya devam edildi. Buz banyosunda 2-asetilfuranın (24 mmol, 2,64 g) 100 mL eterdeki çözeltisi damla damla katıldı ve geri soğutucu altında iki saat kaynatıldı. Kaynatma bittikten sonra buz banyosunda soğutulan karışım H₂SO₄ çözeltisiyle hidroliz edildi. Karışım eterle çekildi. Birleştirilen eter fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen alkol saflaştırılmadan % 20'lik H₂SO₄ ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım eterle çekildi ve süzöntü nötral oluncaya kadar Na₂CO₃ ile nötralleştirildi. Eter fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücü damıtıldı ve kalıntı hekzan ile silikajel dolgulu bir kolondan saflaştırıldı. Verim 3,0 g; %75 [Lit. kn: 105-107°C, 2 Torr (Yılmaz, 2011)].

^1H NMR: 5,22 (1H, d, $J = 1,2$ Hz, H_{olefin}), 5,74 (1H, d, $J = 1,2$ Hz, H_{olefin}), 6,19 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 6,38 (1H, dd, $J = 3,6, 2,0$ Hz), 7,36 (3H, m), 7,42 (2H, m), 7,59 (1H, dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz).

3.3.5. 2-(1-Fenilvinil)tiyofen (4h) in sentezi

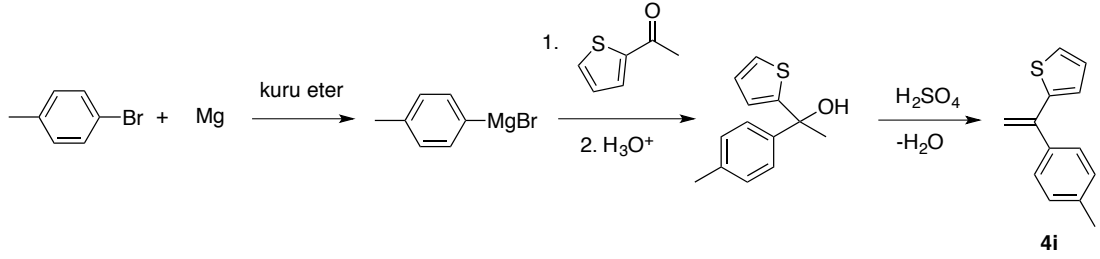


Şekil 3.27. 2-(1-Fenilvinil)tiyofen (4h) sentezi için tepkime denklemi

Damlatma hunisi, azot gazı geçirme borusu ve çıkışına gaz tuzağı bulunan geri soğutucu takılmış 1L'lik üç boyunlu balon bek alevi ile iyice kurutuldu. Balona Mg (0,29 mol, 6,9 g) kondu ve reaksiyonu başlatmak için bir kristal iyot katıldı. Bromobenzenin (0,24 mol, 25 mL) 100 mL eterdeki çözeltisi 30 dakika içinde damla damla, karıştırılarak katıldı. Katma bittikten sonra 10 dakika daha karıştırmaya devam edildi. Buz banyosunda 2-asetiltiyofenin (0,24 mol, 25 mL) 100 mL eterdeki çözeltisi damla damla katıldı ve geri soğutucu altında iki saat kaynatıldı. Kaynatma bittikten sonra buz banyosunda soğutulan karışım H_2SO_4 çözeltisiyle hidroliz edildi. Karışım eterle çekildi. Birleştirilen eter fazı susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Elde edilen alkol saflaştırılmadan % 20'lik H_2SO_4 ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım eterle çekildi ve süzüntü nötral oluncaya kadar Na_2CO_3 ile nötralleştirildi. Eter fazı susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu, çözücü damıtıldı ve kalıntı hekzan ile silikajel dolgulu bir kolondan saflaştırıldı. Verim 3,9 g; % 88, kn: 250°C (Luo ve diğ., 1992).

^1H NMR: 5,24 (1H, s, H_{olefin}), 5,58 (1H, s, H_{olefin}), 6,91 (1H, $J = 3,6, 2,0$ Hz), 6,98 (1H, dd, $J = 4,8, 3,2$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J = 4,8, 1,2$ Hz), 7,52 (3H, m), 7,44 (2H, m).

3.3.6. 2-[1-(4-Metilfenil)vinil]tiyofen (4i) in sentezi

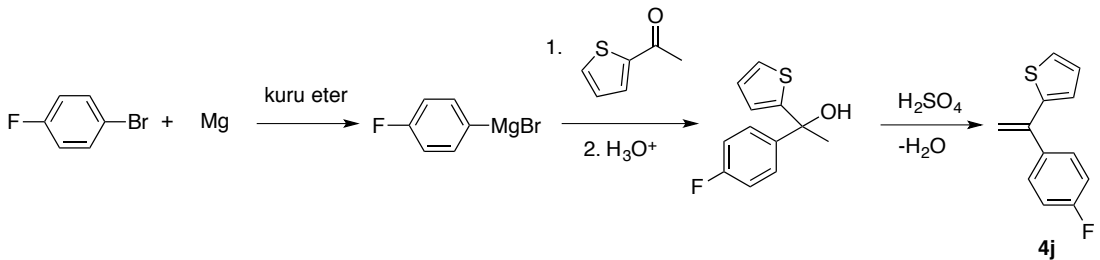


Şekil 3.28. 2-[1-(4-Metilfenil)vinil]tiyofen (4i) sentezi için tepkime denklemi

Damlatma hunisi, azot gazı geçirme borusu ve çıkışına gaz tuzağı bulunan geri soğutucu takılmış 1L lik üç boyunlu balon bek alevi ile iyice kurutuldu. Balona Mg (60 mmol, 1,44 g) kondu ve reaksiyonu başlatmak için bir kristal iyot katıldı. Balona 4-bromo toluenin (50 mmol, 8,5 g) 100 mL eterdeki çözeltisi 30 dakikada damla damla, karıştırarak katıldı. Katma bittikten sonra 10 dakika daha karıştırmaya devam edildi. Buz banyosunda soğutulan karışıma, 2-asetiltiyofenin (50 mmol, 5,2 mL) 100 mL eterdeki çözeltisi damla damla katıldı. Katma bittikten sonra geri soğutucu altında iki saat kaynatıldı. Sonra buz banyosunda soğutulan reaksiyon karışımı H₂SO₄ çözeltisiyle hidroliz edildi. Karışım eterle çekildi. Birleştirilen eter fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen alkol saflaştırılmadan % 20'lik H₂SO₄ ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım eterle çekildi ve süzüntü nötral oluncaya kadar Na₂CO₃ ile nötralleştirildi. Eter fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücü damıtıldı ve kalıntı hekzan ile silikajel dolgulu bir kolondan saflaştırıldı. Verim 8,1 g; % 81 (Berthiol ve diğ., 2003).

¹H NMR: 2,38 (3H, s, Me), 5,22 (1H, s, H_{olefin}), 5,54 (1H, s, H_{olefin}), 6,94 (2H, m), 7,19 (3H, m), 7,33 (2H, d, J = 6,9 Hz).

3.3.7. 2-[1-(4-Florofenil)vinil]tiyofen (4j) in sentezi



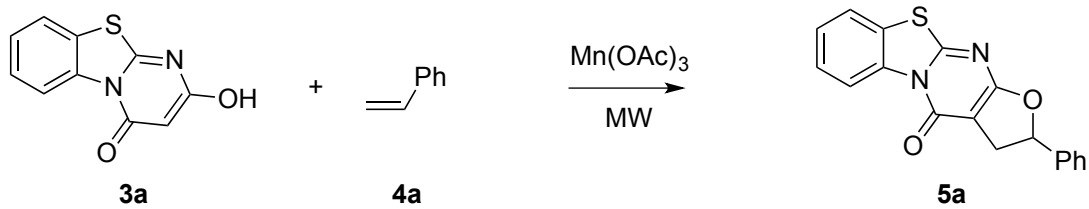
Şekil 3.29. 2-[1-(4-Florofenil)vinil]tiyofen sentezi (4j) için tepkime denklemi

Damlatma hunisi, azot gazı geçirme borusu ve çıkışına gaz tuzağı bulunan geri soğutucu takılmış 1L lik üç boyunlu balon bek alevi ile iyice kurutuldu. Balona Mg (60 mmol, 1,4 g) kondu ve reaksiyonu başlatmak için bir kristal iyot katıldı. Balona 4-florobromobenzenin (50 mmol, 8,8 g) 100 mL eterdeki çözeltisi 30 dakikada damla damla, karıştırarak katıldı. Katma bittikten sonra 10 dakika daha karıştırmaya devam edildi. Buz banyosunda soğutulan karışıma, 2-asetiltiyofenin (50 mol, 5,2 mL) 100 ml eterdeki çözeltisi damla damla katıldı. Katma bittikten sonra geri soğutucu altında iki saat kaynatıldı. Sonra buz banyosunda soğutulan reaksiyon karışımı H₂SO₄ çözeltisiyle hidroliz edildi. Karışım eterle çekildi. Birleştirilen eter fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen alkol saflaştırılmadan % 20'lik H₂SO₄ ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım eterle çekildi ve süzöntü nötral oluncaya kadar Na₂CO₃ ile nötralleştirildi. Eter fazı susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücü damıtıldı ve kalıntı hekzan ile silikajel dolgulu bir kolondan saflaştırıldı. Verim 7,8 g; % 77 (Berthiol ve diğ., 2003).

¹H NMR: 5,19 (1H, s, H_{olefin}), 5,55 (1H, s, H_{olefin}), 6,87 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 4,8, 1,2 Hz), 7,03 (2H, m), 7,23 (1H, dt, J = 6,8, 1,2 Hz), 7,40 (2H, dd, J = 10,0, 7,6 Hz).

3.4. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin Bileşiklerinin Sentezi

3.4.1. 2-Fenil-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5a) un sentezi

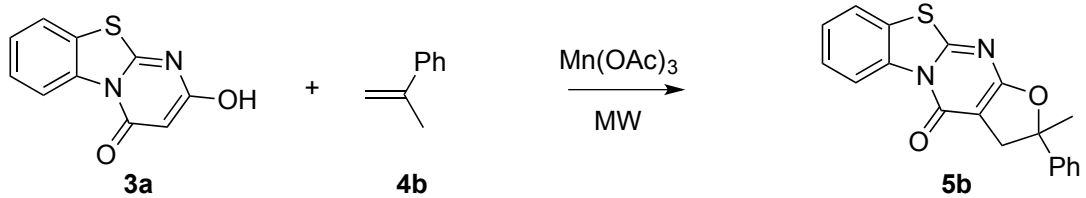


Şekil 3.30. 2-Fenil-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5a) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 192-194°C), verim: 126 mg, %40; IR: 425, 495, 618, 696, 754, 912, 957, 1024, 1076, 1127, 1212, 1272, 1345, 1422, 1496, 1578, 1695, 3060, 3109; ¹H NMR: 3,00 (1H, dd, J = 7,6, 7,2 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 10,4, 10,0 Hz), 6,05 (1H, dd, J = 8,0, 7,2 Hz), 7,42 (5H, m), 7,55 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,96 (1H, d, J = 8,0 Hz); ¹³C NMR: 33,1, 83,9, 93,7, 118,4, 123,0, 123,9, 125,9, 126,5, 126,8,

128,4, 128,7, 136,0, 140,5, 158,5, 164,2, 170,2. HRMS m/z bulunan 320,06225 ($M+H$)⁺, hesaplanan C₁₈H₁₂N₂O₂S kütlesi: 320,06139.

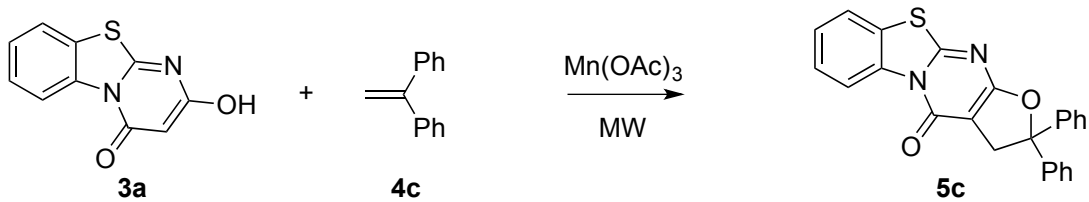
3.4.2. 2-Metil-2-fenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5b) un sentezi



Şekil 3.31. 2-Metil-2-fenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5b) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 183-186°C), verim: 201 mg, %60; IR: 699, 761, 959, 1022, 1056, 1191, 1219, 1247, 1273, 1339, 1423, 1447, 1498, 1592, 1689; ¹H NMR: 1,81 (3H, s), 3,24 (1H, d, *J* = 14,8 Hz), 3,50 (1H, d, *J* = 14,8 Hz), 7,35 (1H, t, *J* = 7,6 Hz), 7,40 (2H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,52 (4H, m), 8,04 (1H, dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz), 8,93 (1H, dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz); ¹³C NMR: 29,7, 91,5, 94,3, 119,1, 123,7, 124,6, 124,8, 127,1, 127,5, 128,2, 129,2, 136,7, 145,8, 159,2, 167,8, 169,8 (C=O); HRMS m/z bulunan 335,08325 ($M+H$)⁺, hesaplanan C₁₉H₁₄N₂O₂S: 335,08487.

3.4.3. 2,2-Difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-one (5c) un sentezi

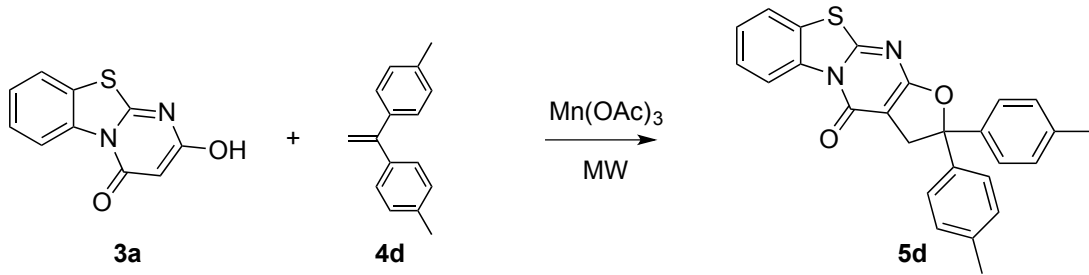


Şekil 3.32. 2,2-Difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-one (5c) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 215-217°C), verim: 350 mg, % 88; IR: 700, 756, 854, 958, 1085, 1155, 1224, 1333, 1418, 1446, 1493, 1579, 1692; ¹H NMR: 3,96 (2H, s), 7,28 (2H, td, *J* = 7,2, 1,6 Hz), 7,30 (4H, dt, *J* = 4,8, 1,6 Hz), 7,41 (1H, dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz), 7,46 (1H, dd, *J* = 10,2, 1,6 Hz), 7,50 (4H, dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz), 7,65 (1H, dd, *J* = 8,0, 7,6 Hz), 9,10 (1H, dd, *J* = 7,6, 0,8 Hz); ¹³C NMR: 94,1, 94,4, 119,1, 123,7, 124,6,

126,0, 127,2, 127,5, 128,5, 129,2, 136,7, 144,8, 159,0, 165,1, 169,7 (C=O); HRMS (m/z); (M+Na)⁺, C₂₄H₁₆N₂O₂S: bulunan 419,08033, hesaplanan: 419,08246.

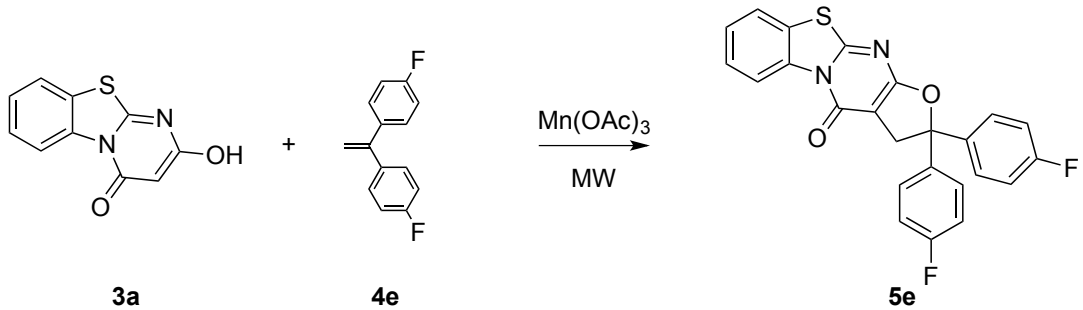
3.4.4. 2,2-Di-*p*-tolil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimi din-4-on (5d) un sentezi



Şekil 3.33. 2,2-Di-*p*-tolil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimi din-4-on (5d) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 203-206°C), verim: 267 mg, % 63; IR: 680, 757, 813, 845, 941, 1021, 1154, 1223, 1282, 1334, 1413, 1450, 1492, 1584, 1680; ¹H NMR: 2,27 (6H, s), 3,79 (2H, s), 7,20 (4H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (4H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (2H, m), 8,03 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 8,96 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz); ¹³C NMR: Madde çözünmediğinden dolayı ¹³C NMR alınamadı; HRMS m/z bulunan 425,12942 (M+H)⁺, hesaplanan C₂₆H₂₀N₂O₂S: 425,13182.

3.4.5. 2,2-Bis(4-florofenil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-one (5e) un sentezi

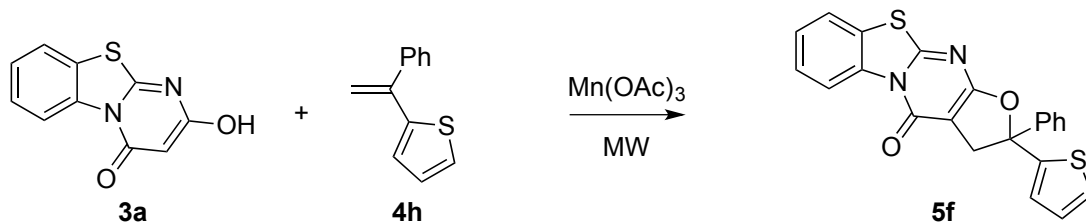


Şekil 3.34. 2,2-Bis(4-florofenil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-one (5e) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 194-196°C), verim: 281 mg, %65; IR: 632, 754, 830, 860, 959, 1020, 1153, 1227, 1328, 1416, 1450, 1493, 1587, 1689; ¹H NMR: 3,86 (2H, s), 7,02 (4H, t, J = 8,0 Hz), 7,44 (6H, m), 7,62 (1H, d, J = 0,8 Hz), 9,01 (1H, d, J = 8,0 Hz);

^{13}C NMR: 40,1, 92,5, 94,6, 115,5, 119,7, 121,8, 124,1, 135,5, 139,6, 158,4, 160,8, 163,3, 164,6, 170,0 (C=O); HRMS m/z bulunan 433,07706 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, hesaplanan $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 433,08167.

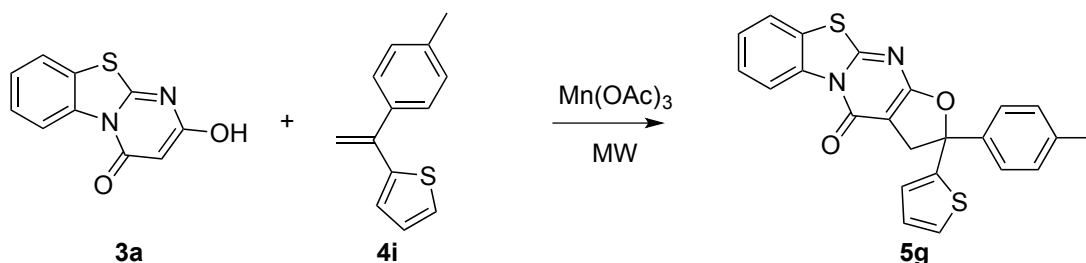
3.4.6. 2-Fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5f) un sentezi



Şekil 3.35. 2-Fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5f) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 205-206°C), verim: 334 mg, %83; IR: 700, 751, 838, 955, 1149, 1232, 1263, 1330, 1414, 1448, 1491, 1592, 1691; ^1H NMR: 3,71 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,05 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 3,6 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 3,6, 1,2 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,45 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,54 (5H, m), 8,06 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 8,94 (1H, dd, J = 1,2, 8,4 Hz); Madde çözünmediğinden dolayı ^{13}C NMR alınamadı; HRMS m/z bulunan 403,05372 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$: 403,05694.

3.4.7. 2-(Tiyofen-2-il)-2-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5g) un sentezi

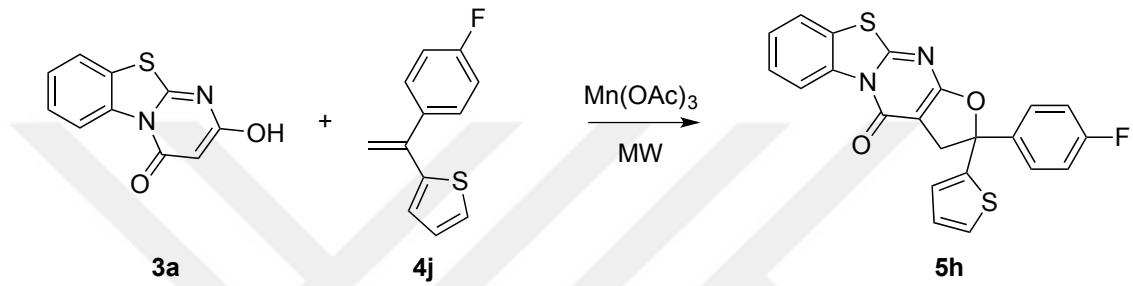


Şekil 3.36. 2-(Tiyofen-2-il)-2-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5g) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 196-198°C), verim: 392 mg, %94; IR: 716, 753, 814, 936, 1024, 1118, 1233, 1263, 1330, 1418, 1449, 1502, 1580, 1689, 1729; ^1H NMR: 2,30 (3H, s), 3,68 (1H, d, J = 3,2 Hz), 4,01 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 4,8, 3,6

Hz), 7,23 (3H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (3H, m), 8,05 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,96 (1H, d, J = 8,0 Hz); ^{13}C NMR: 21,2, 41,5, 91,9, 94,3, 119,2, 123,8, 124,7, 125,6, 126,6, 127,3, 127,6, 127,7, 129,7, 136,7, 138,2, 141,5, 148,4, 159,0, 165,2, 169,3 (C=O); HRMS m/z bulunan 439,05260 ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$, hesaplanan $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$: 439,05454.

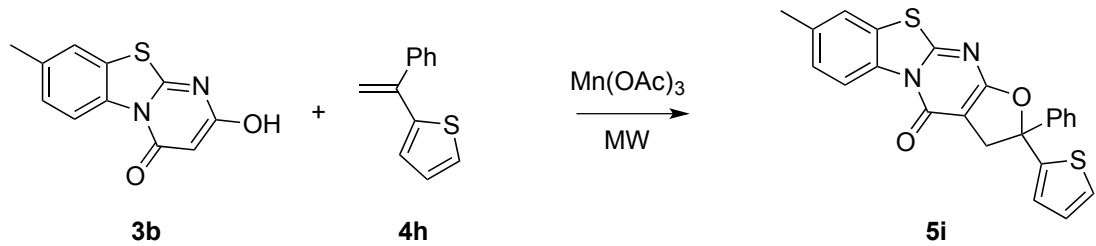
3.4.8. 2-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5h) un sentezi



Şekil 3. 37. 2-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5h) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 186-187°C), verim: 294 mg, %70; IR: 704, 753, 832, 956, 1013, 1152, 1232, 1263, 1330, 1415, 1450, 1494, 1591, 1691; ^1H NMR: 3,71 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,04 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 5,2, 4,0 Hz), 7,26 (3H, m), 7,56 (5H, m), 8,06 (1H, dd, J = 4,0, 1,6 Hz), 8,95 (1H, dd, J = 4,0, 1,6 Hz); ^{13}C NMR: 41,6, 91,5, 94,3, 115,9, 116,1, 119,2, 123,8, 124,7, 126,8, 127,3, 127,6, 127,7, 127,9, 128,0, 128,1, 136,7, 140,7, 148,1, 159,0, 161,1, 163,6, 165,3, 169,2 (C=O); HRMS m/z bulunan 443,02619 ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$, hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}_2$: 443,02946.

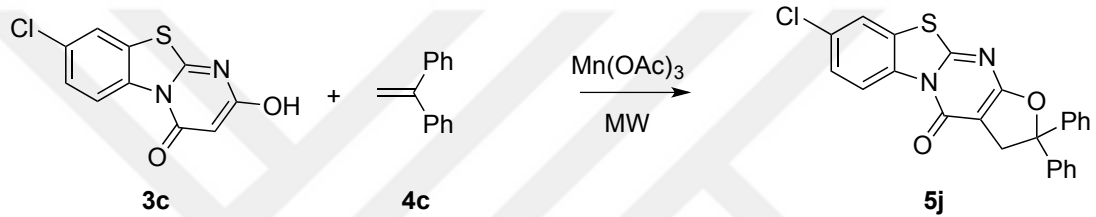
3.4.9. 8-Metil-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5i) un sentezi



Şekil 3.38. 8-Metil-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5i) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 200-202°C), verim: 374 mg, %90; IR: 696, 748, 812, 950, 1150, 1239, 1327, 1413, 1495, 1587, 1689, 1741; ¹H NMR: 2,41 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,03 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 4,8, 3,6 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 3,6, 1,2 Hz), 7,36 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,44 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,55 (1H, d, J = 4,8, 1,2 Hz), 7,83 (1H, s), 8,79 (1H, d, J = 8,8 Hz); Madde çözünmediğinden dolayı ¹³C NMR alınamadı; HRMS m/z bulunan 439,05254 (M+Na)⁺, hesaplanan C₂₃H₁₆N₂O₂S₂: 439,05454.

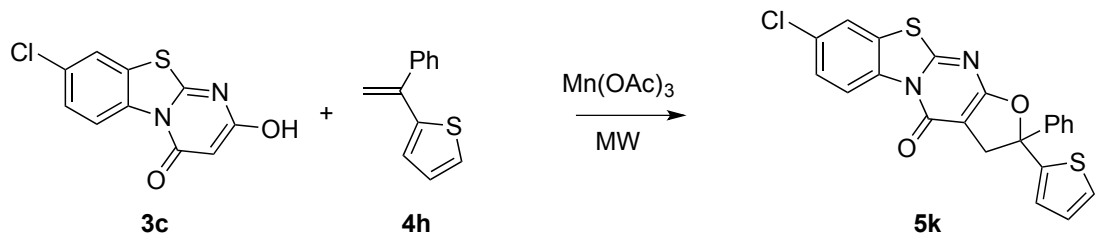
3.4.10. 8-Kloro-2,2-difenil-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5j) un sentezi



Şekil 3.39. 8-Kloro-2,2-difenil-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5j) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 250-252°C), verim: 383 mg, %89; IR: 640, 698, 748, 781, 832, 960, 1034, 1213, 1336, 1416, 1492, 1592, 1690, 1737; ¹H NMR: 3,86 (2H, s), 7,32 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,40 (4H, t, J = 6,8 Hz), 7,54 (4H, d, J = 7,2 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,91 (1H, d, J = 9,2 Hz); Madde çözünmediğinden dolayı ¹³C NMR alınamadı; HRMS m/z bulunan 431,05253 (M+H)⁺, hesaplanan C₂₄H₁₅ClN₂O₂S: 431,06155.

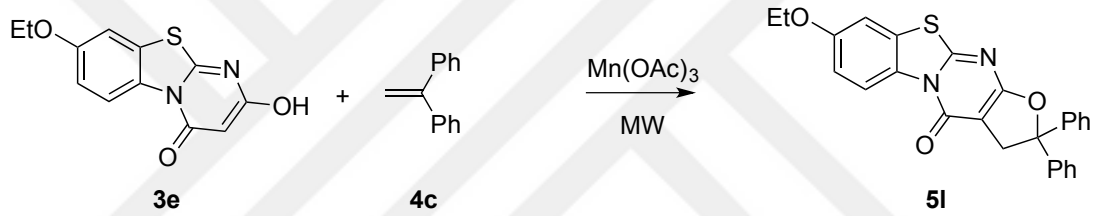
3.4.11. 8-Kloro-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5k) un sentezi



Şekil 3. 40. 8-Kloro-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5k) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 205-207°C), verim: 368 mg, % 84; IR: 701, 768, 812, 850, 912, 961, 1024, 1103, 1159, 1221, 1335, 1403, 1485, 1582, 1680; ¹H NMR: 3,70 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,05 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 4,8, 3,6 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 3,6, 1,2 Hz), 7,37 (1H, tt, J = 3,6, 1,6 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,53 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 4,8, 1,2 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,90 (1H, d, J = 9,2 Hz); ¹³C NMR: 41,5, 92,0, 94,5, 120,3, 123,4, 125,6, 126,7, 127,7, 127,7, 127,9, 128,8, 129,2, 131,3, 135,7, 144,4, 148,2, 158,8, 165,2, 169,4 (C=O); HRMS m/z bulunan 437,01646 (M+H)⁺, hesaplanan C₂₂H₁₃ClN₂O₂S₂: 437,01797.

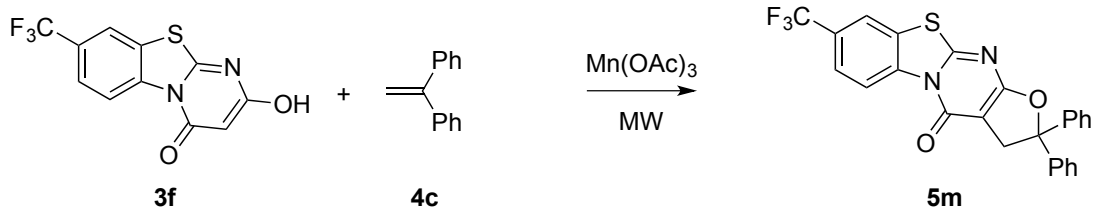
3.4.12. 8-Etoksi-2,2-difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5I) un sentezi



Şekil 3.41. 8-Etoksi-2,2-difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5I) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 180-183°C), verim: 339 mg, % 77; IR: 431, 549, 693, 833, 913, 942, 960, 1049, 1125, 1158, 1232, 1257, 1417, 1491, 1590, 1686, 2928, 2971, 2982, 3024, 3066; ¹H NMR: 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,82 (2H, s), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,28 (2H, tt, J = 8,0, 1,6, Hz), 7,36 (4H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,50 (4H, dt, J = 8,0, 2,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,78 (1H, d, J = 9,6 Hz); ¹³C NMR: 14,4, 63,6, 93,2, 93,6, 107,4, 114,4, 119,3, 125,2, 125,3, 127,7, 128,4, 129,6, 144,0, 156,7, 157,9, 163,7, 168,7; HRMS m/z bulunan 441,12741 (M+H)⁺, hesaplanan C₂₆H₂₀N₂O₃S: 441,12674.

3.4.13. 2,2-Difenil-8-(triflorometil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo [2,3-*d*]pirimidin-4-on (5m) un sentezi

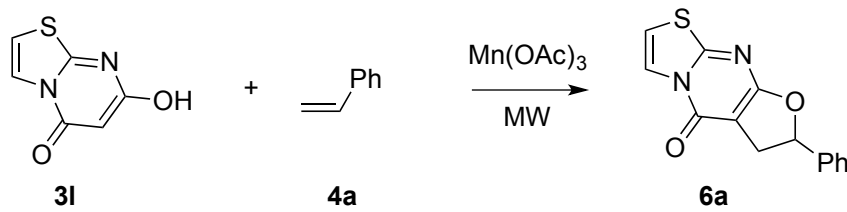


Şekil 3. 42. 2,2-Difenil-8-(triflorometil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5m) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 198-200°C), verim: 260 mg, % 56; IR: 426, 460, 721, 834, 963, 1126, 1275, 1320, 1338, 1448, 1592, 1691, 2926, 3055, 3126; ¹H NMR: 3,86 (2H, s), 7,29 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,38 (4H, t, J = 7,6 Hz), 7,52 (4H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,8, 1,2 Hz), 8,56 (1H, s), 9,08 (1H, d, J = 8,8 Hz); ¹³C NMR: 93,9 (²J_{C-F} = 30,5 Hz), 95,2, 95,9 (³J_{C-F} = 17,5 Hz), 101,7, (¹J_{C-F} = 262 Hz), 103,5, 112,6, 118,8, 120,6, 123,8, 125,0, 125,2, 125,3, 126,7 (²J_{C-F} = 32 Hz), 127,7, 128,4, 129,3, 138,8, 143,9, 158,2, 165,1, 169,1; HRMS m/z bulunan 465,08933 (M+H)⁺, hesaplanan C₂₅H₁₅F₃N₂O₂S: 465,08790.

3.5. Dihidrofuro-Tiyazolo-Pirimidin Bileşiklerinin Sentezi

3.5.1. 7-Fenil-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6a) un sentezi

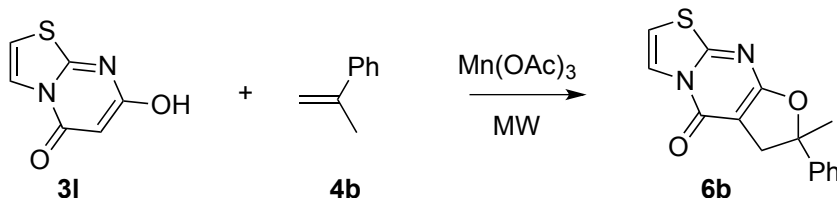


Şekil 3.43. 7-Fenil-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6a) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 123-125°C), verim: 216 mg, % 40; IR: 526, 600, 698, 762, 934, 1087, 1116, 1181, 1228, 1286, 1339, 1422, 1486, 1570, 1677, 2928, 2960, 3029, 3061, 3115, 3142; ¹H NMR: 3,16 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 10,0 Hz), 5,91 (1H, dd, J = 10,0, 7,6 Hz), 6,92 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,30 (6H, m), 7,95 (1H,

d, J = 5,2 Hz); ^{13}C NMR: 33,4, 84,4, 92,4, 110,2, 122,3, 125,6, 128,5, 128,7, 140,3, 156,2, 164,4, 172,0; LC-MS (m/z); (M+H) $^{+}$, $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 271,05357.

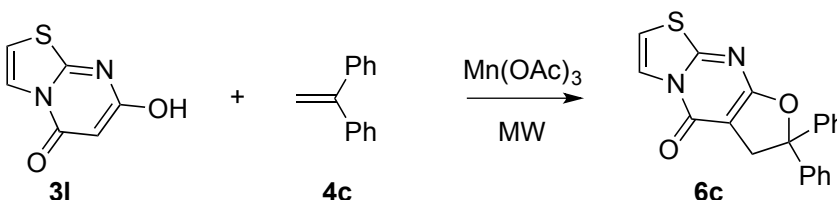
3.5.2. 7-Metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-one (6b) un sentezi



Şekil 3. 44. 7-Metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-one (6b) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 155-158°C), verim: 216 mg, % 76; IR: 762, 924, 1050, 1191, 1342, 1484, 1565, 1678, 3120, 3452; ^1H NMR: 1,83 (3H, s), 3,23 (1H, d, J = 14,8, 3,4 Hz), 3,35 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 14,4, 7,2 Hz), 7,37 (2H, t, J = 15,2, 7,6 Hz), 7,46 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 5,2 Hz); ^{13}C NMR: 29,9, 39,8, 91,2, 92,5, 109,8, 122,3, 124,2, 127,6, 128,5, 145,2, 156,4, 164,3, 171,0; HRMS (m/z); (M+H) $^{+}$, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: bulunan 285,06767, hesaplanan: 285,06922.

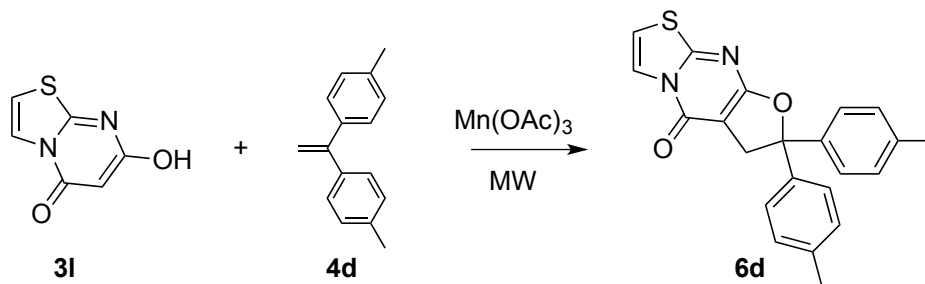
3.5.3. 7,7-Difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6c) un sentezi



Şekil 3.45. 7,7-Difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6c) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 172-174°C), verim: 332 mg, % 96; IR: 697, 967, 1302, 1335, 1416, 1486, 1565, 1676; ^1H NMR: 3,87 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,24 (3H, d, J = 2,8 Hz), 7,32 (3H, t, J = 3,2, 2,8 Hz), 7,45 (4H, d, J = 3,2 Hz), 7,90 (1H, d, J = 1,6 Hz); ^{13}C NMR: 39,6, 76,8, 77,1, 77,4, 92,6, 93,9, 110,1, 122,3, 125,6, 127,9, 128,5, 144,0, 156,1, 164,4, 170,9; HRMS (m/z); (M+Na) $^{+}$, $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: bulunan 369,06380, hesaplanan: 369,06681.

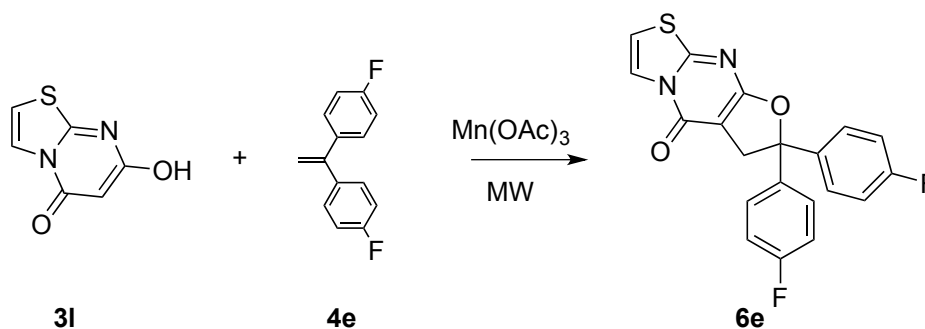
3.5.4. 7,7-Di-*p*-tolil-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6d) un sentezi



Şekil 3.46. 7,7-Di-*p*-tolil-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6d) un sentezi

Beyaz yağmsı ürün, verim: 348 mg, % 93; IR: 710, 749, 814, 938, 957, 1187, 1310, 1342, 1422, 1485, 1572, 1680, 2919, 3115; ¹H NMR: 2,30 (6H, s), 3,82 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,10 (4H, d, J = 3,2 Hz), 7,30 (4H, d, J = 3,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,0 Hz); ¹³C NMR: 21,0, 39,5, 76,7, 77,1, 77,4, 92,7, 94,0, 109,9, 122,3, 125,6, 129,1, 137,6, 141,2, 156,1, 164,3, 170,9; HRMS (m/z); (M+Na)⁺, C₂₂H₁₈N₂O₂S: bulunan 397,09654, hesaplanan: 397,09811.

3.5.5. 7,7-Bis(4-florofenil)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6e) un sentezi

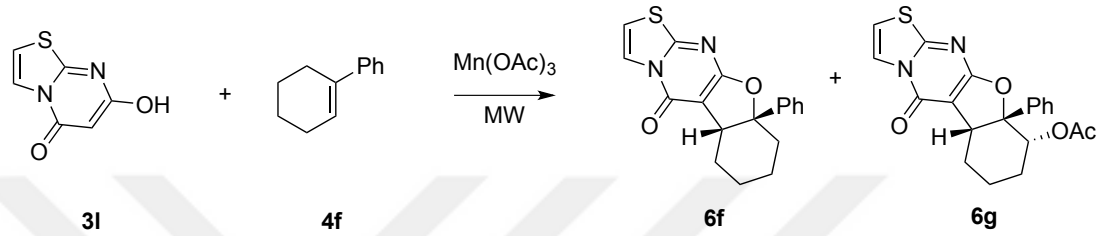


Şekil 3.47. 7,7-Bis(4-florofenil)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6e) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 127-129°C), verim: 341 mg, % 89; IR: 829, 971, 1227, 1302, 1417, 1486, 1564, 1675; ¹H NMR: 3,83 (2H, s), 7,24 (4H, t, J = 3,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,60 (4H, dd, J = 2,0 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,0 Hz); ¹³C NMR: 43,8, 44,0, 44,2, 44,4, 44,5, 44,6, 44,8, 45,0, 82,8, 83,4, 96,8, 97,4, 116,7, 120,1, 120,3, 126,9,

132,4, 132,5, 144,7, 160,7, 165,5, 168,0, 169,5, 175,1; HRMS (m/z); (M+Na)⁺, C₂₀H₁₂N₂O₂SF₂: bulunan 405,04503, hesaplanan: 405,04725.

3.5.6. (5b*R*,9a*R*)-9a-Fenil-5b,6,7,8,9,9a-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-one (6f) ve (5b*R*,9*R*,9a*R*)-5-Okso-9a-fenil-5b,6,7,8,9,9a-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-9-il asetat (6g) un sentezi

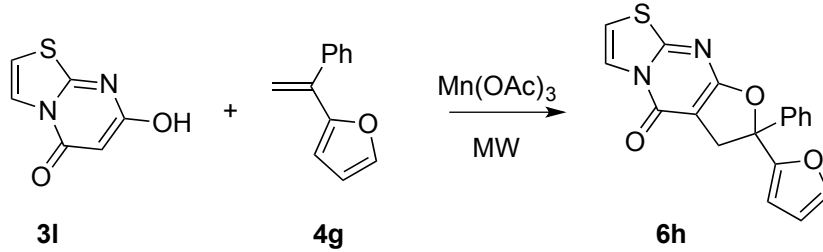


Şekil 3.48. (5b*R*,9a*R*)-9a-Fenil-5b,6,7,8,9,9a-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-one (6f) ve (5b*R*,9*R*,9a*R*)-5-okso-9a-fenil-5b,6,7,8,9,9a-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-9-il asetat (6g) un sentezi

6f: Beyaz yağimsı ürün, verim: 140 mg, % 43; IR: 697, 760, 907, 960, 1332, 1418, 1482, 1562, 1681, 2865, 2933, 3149; ¹H NMR: 1,60 (4H, m), 2,10 (4H, m), 3,75 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,88 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,33 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,50 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 5,2 Hz); ¹³C NMR: 18,6, 18,7, 25,0, 34,6, 43,6, 92,6, 97,1, 109,7, 122,3, 124,5, 127,5, 128,3, 145,5, 156,3, 164,2, 171,3; HRMS (m/z); (M+Na)⁺, C₁₈H₁₆N₂O₂S: bulunan 347,08095, hesaplanan: 347,08246.

6g: Beyaz yağimsı ürün, verim: 76 mg, % 22; IR: 625, 660, 707, 990, 1024, 1238, 1429, 1507, 1559, 1655, 1732, 2163, 2947, 3001; ¹H NMR: 1,32 (2H, m), 1,71 (3H, s), 1,85 (3H, m), 2,21 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 3,2, 2,8 Hz), 5,90 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,40 (3H, m), 7,70 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 4,8 Hz); ¹³C NMR: 15,4, 21,6, 26,3, 29,3, 32,1, 75,8, 78,4, 92,5, 111,8, 121,7, 128,2, 128,3, 128,4, 135,4, 157,3, 160,7, 165,4, 168,5; LC-MS: m/z % 383 [M+H]⁺, 100%.

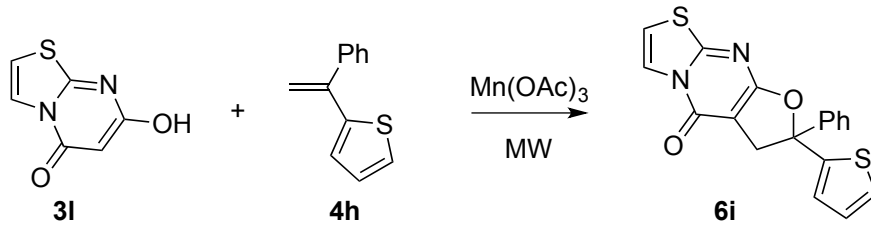
**3.5.7. 7-(Furan-2-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimi
din-5-on (6h) un sentezi**



Şekil 3.49. 7-(Furan-2-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiya
zolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6h) un sentezi

Beyaz yağmsı ürün, verim: 118 mg, % 35; IR: 762, 938, 1011, 1086, 1308, 1341, 1491, 1564, 1684, 2362, 3116; ¹H NMR: 3,58 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,05 (1H, d, J = 10,8 Hz), 6,11 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,30 (1H, dd, J = 3,2, 1,6 Hz), 6,90 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,30 (5H, m), 7,48 (2H, m), 7,93 (2H, m); ¹³C NMR: 38,2, 89,1, 92,7, 109,9, 110,4, 110,5, 122,5, 125,6, 128,5, 128,6, 141,9, 143,8, 154,6, 156,3, 164,6, 170,9; HRMS (m/z); (M+Na)⁺, C₁₈H₁₂N₂O₃S: bulunan 359,04455, hesaplanan: 359,04608.

**3.5.8. 7-Fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimi
din-5-on (6i) un sentezi**

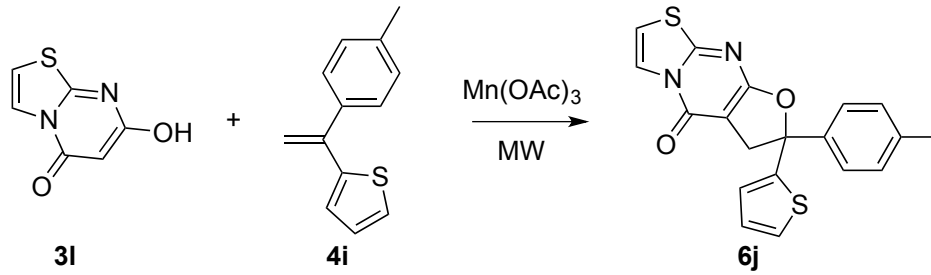


Şekil 3.50. 7-Fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiya
zolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6i) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 152-155°C), verim: 311 mg, % 88; IR: 698, 949, 1304, 1338, 1486, 1564, 1673; ¹H NMR: 3,75 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,01 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 2,0, 1,6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 2,8 Hz), 7,35 (2H, t, J = 7,6, 7,2 Hz), 7,50 (2H, d, J = 2,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 1,6 Hz); ¹³C NMR: 41,2, 76,7, 77,0, 77,3, 91,5, 92,4, 110,1, 122,4, 125,3, 125,9, 126,4, 126,6, 128,1, 128,4,

143,7, 170,5; HRMS (m/z); (M+Na)⁺, C₁₈H₁₂N₂O₂S₂: bulunan 375,02071, hesaplanan: 375,02324.

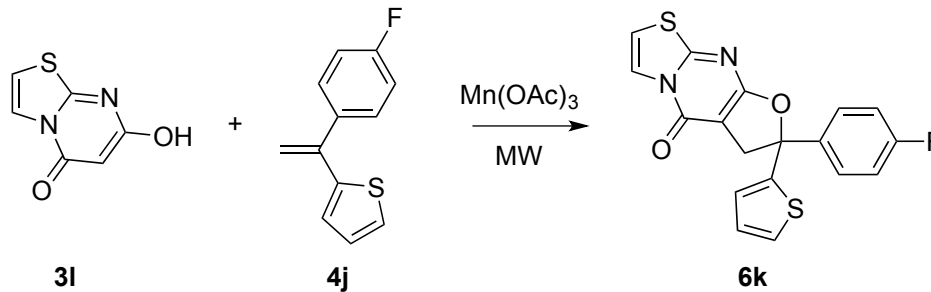
3.5.9. 7-(Tiyofen-2-il)-7-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6j) un sentezi



Şekil 3.51. 7-(Tiyofen-2-il)-7-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6j) un sentezi

Beyaz yağmsı ürün, verim: 335 mg, % 92; IR: 699, 749, 933, 1187, 1310, 1340, 1421, 1485, 1551, 1572, 1680, 3113; ¹H NMR: 2,32 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 6,0 Hz), 3,99 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,95 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,25 (2H, s), 7,49 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,98 (1H, d, J = 1,6 Hz); ¹³C NMR: 19,9, 40,0, 75,5, 75,8, 76,2, 90,4, 91,4, 108,9, 121,2, 124,1, 124,7, 125,2, 125,5, 127,9, 136,8; HRMS (m/z); (M+Na)⁺, C₁₉H₁₄N₂O₂S₂: bulunan 389,03601, hesaplanan: 389,03889.

3.5.10. 7-(4-Florofenil)-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6k) un sentezi

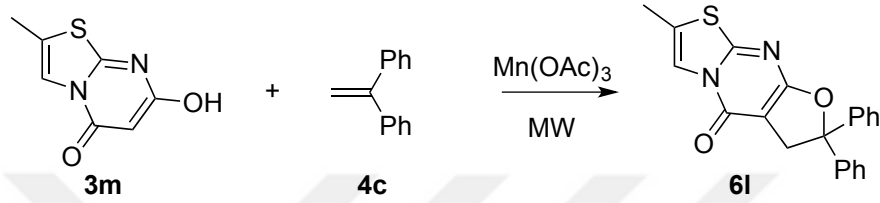


Şekil 3.52. 7-(4-Florofenil)-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6k) un sentezi

Beyaz yağmsı ürün, verim: 341 mg, % 92; IR: 831, 1190, 1226, 1311, 1341, 1420, 1485, 1551, 1572, 1680, 3115; ¹H NMR: 3,71 (1H, d, J = 6,0 Hz), 3,98 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,03 (2H, t, J = 3,6, 3,2

Hz), 7,27 (2H, s), 7,50 (2H, dd, J = 2,0, 1,6 Hz), 7,94 (1H, d, J = 1,6 Hz); ¹³C NMR: 45,6, 82,7, 98,4, 100,1, 115,7, 126,0, 127,0, 127,4, 128,7, 131,9, 138,5, 146,0, 158,3, 161,8, 161,9, 164,4; HRMS (m/z); (M+Na)⁺, C₁₈H₁₁N₂O₂S₂F: bulunan 393,01151, hesaplanan: 393,01381.

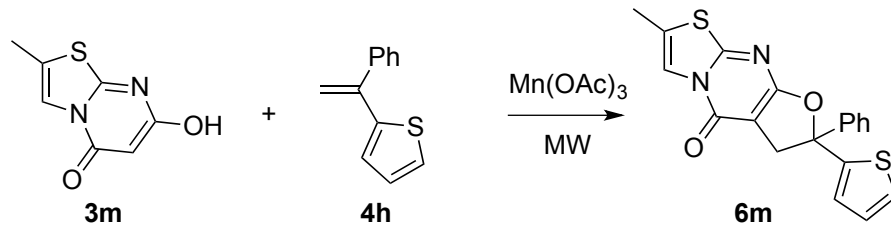
3.5.11. 2-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6l) un sentezi



Şekil 3.53. 2-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo [3,2-a]pirimidin-5-on (6l) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 144-146°C), verim: 166 mg, % 92; IR: 702, 756, 945, 1308, 1342, 1447, 1485, 1567, 1676, 2361, 3097; ¹H NMR: 2,39 (3H, d, J = 1,6 Hz), 3,80 (2H, s), 7,29 (2H, t, J = 14,8, 7,2 Hz), 7,38 (4H, t, J = 14,8, 6,8 Hz), 7,52 (4H, d, J = 7,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,2 Hz); ¹³C NMR: 13,3, 92,4, 93,5, 119,5, 124,9, 125,9, 128,4, 129,1, 144,8, 155,7, 164,4, 170,3; HRMS (m/z); (M+Na)⁺, C₂₁H₁₆N₂O₂S: bulunan 383,08023, hesaplanan: 383,08246.

3.5.12. 2-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6m) un sentezi

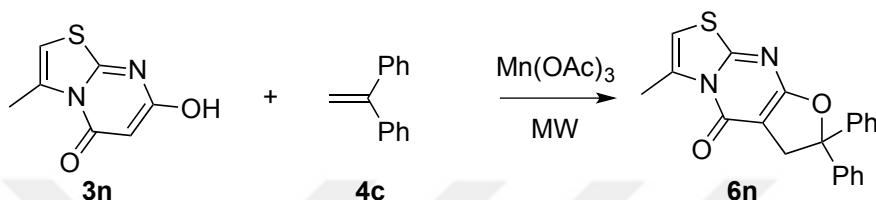


Şekil 3.54. 2-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6m) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 148-150°C), verim: 172 mg, % 94; IR: 704, 941, 1306, 1341, 1382, 1421, 1446, 1491, 1568, 1679, 3080; ¹H NMR: 2,36 (3H, d, J = 1,6 Hz), 3,6 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,94 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 4,8, 3,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 3,6, 1,2 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,36 (2H, t, J = 8,0, 6,8 Hz), 7,50

(3H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,6 Hz); ^{13}C NMR: 13,4, 41,3, 91,3, 92,3, 119,6, 125,1, 125,6, 126,6, 127,6, 127,7, 128,7, 129,1, 144,5, 148,4, 155,6, 164,4, 169,8; HRMS (m/z); (M+Na) $^{+}$, $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$: bulunan 389,03729, hesaplanan: 389,03889.

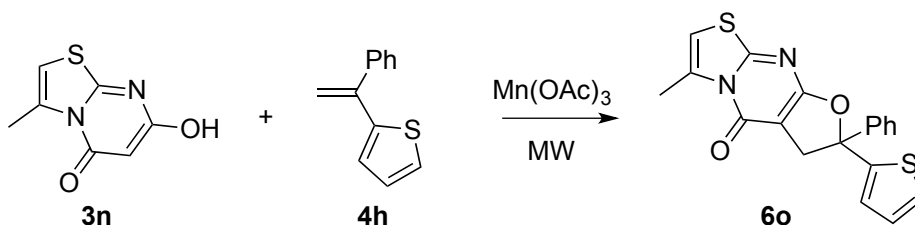
3.5.13. 3-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6n) un sentezi



Şekil 3.55. 3-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6n) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 221-223°C), verim: 150 mg, % 83; IR: 699, 738, 845, 952, 1335, 1451, 1488, 1566, 1692; ^1H NMR: 2,65 (3H, s), 3,74 (2H, s), 7,29 (2H, t, J = 14,8, 7,2 Hz), 7,38 (4H, t, J = 8,0, 7,2 Hz), 7,51 (4H, d, J = 8,0 Hz); ^{13}C NMR: 18,4, 92,9, 93,6, 107,2, 125,9, 128,4, 129,2, 136,7, 144,9, 158,9, 167,3, 170,1; HRMS (m/z); (M+H) $^{+}$, $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: bulunan 361,0987, hesaplanan: 361,10052.

3.5.14. 3-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6o) un sentezi



Şekil 3.56. 3-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6o) un sentezi

Beyaz katı ürün (e.n: 206-208°C), verim: 151 mg, % 87; IR: 701, 739, 944, 1334, 1422, 1488, 1568, 1694, 3102; ^1H NMR: 2,63 (3H, d, J = 1,2 Hz), 3,55 (1H, d, J = 14,8 Hz), 3,88 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,96 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,98 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 4,0, 3,6 Hz), 7,32 (1H, t, J = 14,4, 7,2 Hz), 7,38 (2H, t, J = 14,8, 8,0 Hz), 7,50 (3H, dd, J = 4,8, 1,2 Hz); ^{13}C NMR: 18,4, 41,5, 91,4, 92,8, 107,3,

125,6, 126,6, 127,6, 127,7, 128,7, 129,2, 136,8, 144,5, 148,4, 158,8, 167,4, 169,7;
HRMS (m/z); (M+Na)⁺, C₁₉H₁₄N₂O₂S₂: bulunan 389,03730, hesaplanan: 389,03889.



4. TARTIŞMA

Bu çalışmada öncelikle benzotiyazol (1a-h) ve tiyazol (1i-l) türevlerinin çeşitli malonatlarla (2a-d) reaksiyonları sonucunda benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşikleri sentezlendi ve bu bileşiklerin cAMP PDE'ye karşı inhibisyonları incelendi. Daha sonra elde edilen bu benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşiklerinin mangan(III) asetat aracılığıyla alkenlere (4a-j) radikalik katılma reaksiyonları sonucunda dihidro-benzotiyazolo-furopirimidin (5a-m) ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşikleri (6a-o) elde edildi ve bu bileşiklerin AchE'ye karşı inhibisyon etkileri incelendi.

4.1. Benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve Tiyazolo-pirimidin (3l-r) Bileşiklerinin Sentezi ve cAMP PDE'ye Karşı İnhibisyonlarının İncelenmesi

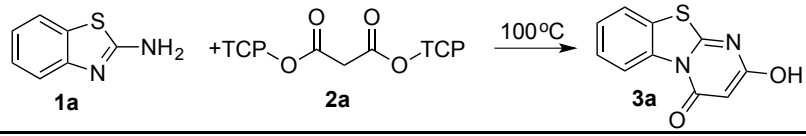
4.1.1. Benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşiklerinin sentezi

Benzotiyazolo-pirimidin ve tiyazolo-pirimidin bileşiklerinin çeşitli türevlerinin karbon suboksit kullanılarak karmaşık yollarla veya çeşitli malonatlardan kullanılarak düşük verimlerle sentezlendiği literatürde bilinmektedir (Ziegler, 1962; Dashkevich , 1962; Kumar, 2013; Chichetti, 2007). Ancak bu çalışmada benzotiyazolo-pirimidin ve tiyazolo-pirimidin bileşiklerinin daha yüksek verimlerle ılımlı koşullarda sentezlenebilen yeni bir yöntem geliştirildi. Bu yöntem benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşikleri 2-aminobenzotiyazol (1a-j) ve 2-aminotiyazol (1a-o) türevlerinin bis-(2,4,6-triklorofenil)malonatların (2a-d) toluen içerisinde kısa sürede elde edilmesine olanak sağladı. Bis-(2,4,6-triklorofenil)malonatlar (2a-d) literatürde tarif edildiği gibi POCl₃ varlığında 2,4,6-triklorofenol ve uygun malonik asit türevlerinin reaksiyonları sonucunda hazırlandı (Kappe, 1967).

Benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşiklerini elde etmek amacıyla; 2-aminobenzotiyazol (1a) ve bis-(2,4,6-triklorofenil)malonatın (2a)

tepkimesi temel alınarak bir optimizasyon çalışması yapıldı. Optimizasyon çalışmasında sıcaklık, çözücü ve süre gibi parametreler ele alındı. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.1’de verilmiştir.

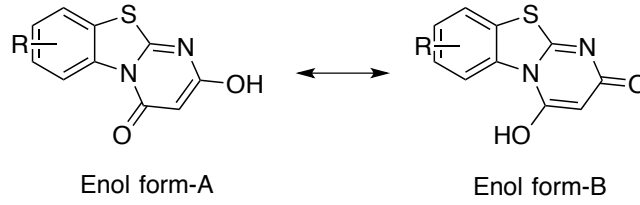
Tablo 4.1. 3a bileşiğinin optimizasyon çalışması

				
deney	malonat	çözücü	zaman (dk)	verim (%)
1	2a	HOAc	60	54
2	2a	dioksan	60	85
3	2a	PhMe	60	93
4	2a	PhMe	30	93
5	2a	PhMe	15	93
6	2a	PhMe	15 ^a	71
7	dietilmalonat	PhMe	1 gün	70

^a: Reaksiyon 80°C’de gerçekleştirildi.

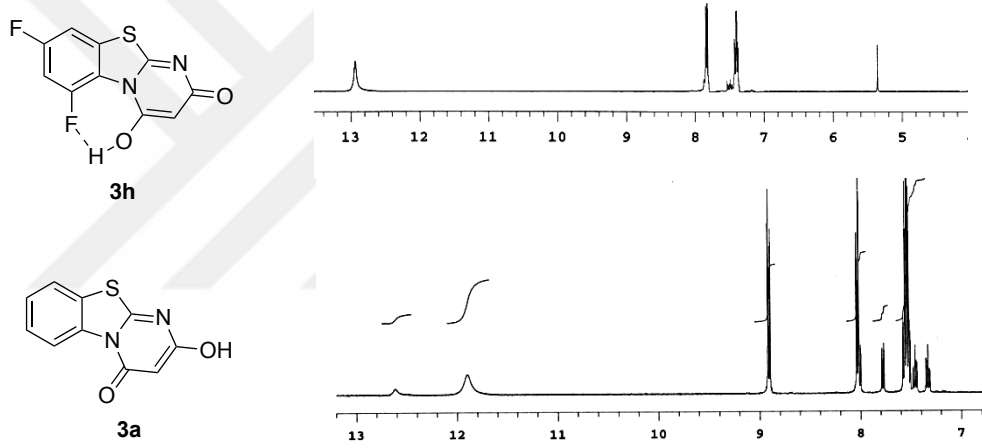
Bu reaksiyon için optimum sıcaklık 100 °C olarak belirlendi. Bu sıcaklığın üstündeki tepkimelerde ürünlerde renklenme meydana gelerek verim kaybına neden olmaktadır. Çözücü olarak HOAc kullanıldığında orta verimle (54%) 2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3a) elde edilirken, dioksan kullanıldığında tepkimede çok iyi verimle (85%) 3a elde edildi. Ancak, en iyi ürün verimi (93%) toluen kullanılarak elde edildi (Tablo 4.1, satır 3). Reaksiyon süresi olarak 15, 30 ve 60 dakikalar denendiğinde reaksiyon veriminin değişmediği görüldü. Fakat, 80 °C ve 15 dakikada reaksiyon veriminde hayli büyük bir düşüş gözlemlendi. Malonat 2a’nın yerine daha ucuz ve kolay bulunabilen dietil malonat kullanıldığında 1gün sonunda bile sadece %70 verimle 3a elde edildi. Bu bileşiğin 2-aminobenzotiyazol ve karbonsuboksit ile tepkimesinden %67 verimle elde edildiği rapor edilmiştir (Ziegler, 1962).

Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’te verilen tüm benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşikler enol şeklinde bulunmaktadır. Bazı bileşiklerin her iki enol formunda olduğu ve bunların bağıl oranları ¹H NMR spektrumlarından belirlendi. Bileşiklerin bağıl oranları 3a (83:17), 3c (76:24), 3f (92:8) ve 3g (80:20) olarak hesaplandı.



Şekil 4. 1. Sentezlenen bileşiklerin (3a-k) enol yapıları

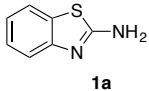
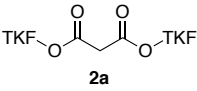
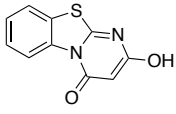
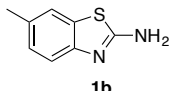
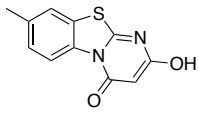
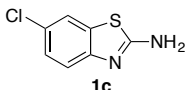
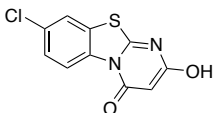
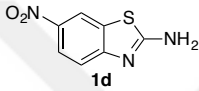
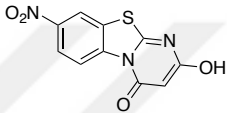
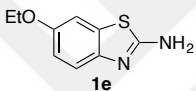
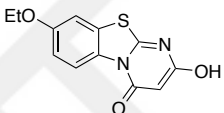
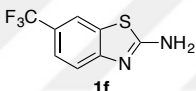
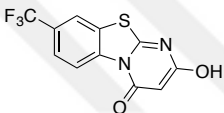
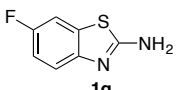
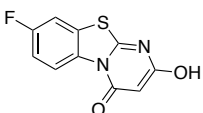
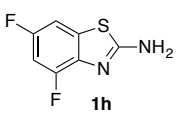
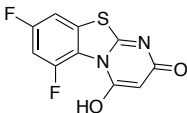
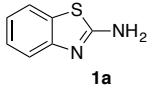
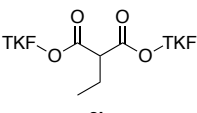
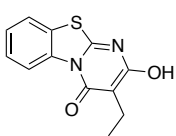
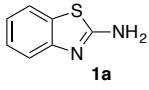
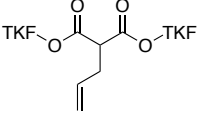
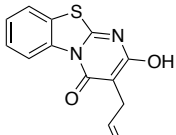
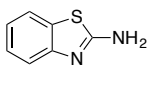
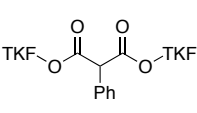
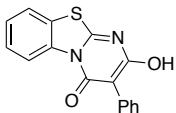
3a bileşiğinin A-enol formundaki -OH piki δ 11,90. ppm'de gelirken B-formunda δ 12,61 ppm'de rezonansa gelmektedir. Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te tüm bileşiklerin baskın enol formları verilmiştir. Ancak, 3h bileşiği diğer moleküllerin aksine B-formunda olduğu ($\delta_{OH} = 12,93$ ppm) düşünülmektedir. Bu yapıyı tercih etmesinin sebebi, aromatik halkadaki 6 konumundaki flor atomu ile -OH arasında hidrojen bağı yaptığı gerekçesiyle açıklanabilir.



Şekil 4.2. 3a ve 3h bileşiklerinin yapıları ve ^1H NMR'ları

Malonatların (2a-d) 2-aminobenzotiyazoller (1a-h) ile tepkimeleri sonucunda elde edilen ürünler ve verimleri Tablo 4.2'de görülmektedir. 2a'nın 1a-g ile muamelesi sonucunda istenilen benzotiyazolo-pirimidin bileşikleri mükemmel verimlerle elde edildi. 2-Amino-4,6-diflorobenzotiyazolün (1h) 2a ile reaksiyonu sonucunda 3h bileşiği %67 verimle elde edildi. Bu düşük verimin nedeninin 4 ve 6 konumundaki iki flor atomunun halkalaşma basamağında sterik engel oluşturduğu düşünülmektedir. 1a'nın bis-(2,4,6-triklorofenil)etilmalonat (2b) ve bis-(2,4,6-triklorofenil)alil malonat (2c) tepkimelerinden sırasıyla 3-etil ve 3-allil süstitüe benzotiyazolo-pirimidin bileşikleri aynı verimlerle (73%) elde edildi. Ayrıca 3k bileşiği bis-(2,4,6- triklorofenil)fenilmalonat (2d) ile 1a'nın reaksiyonu sonucunda yüksek verimle (%88) elde edildi.

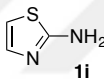
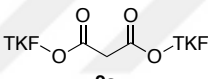
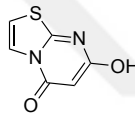
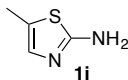
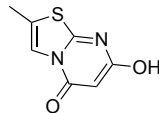
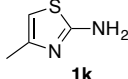
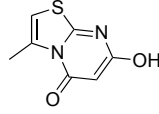
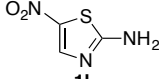
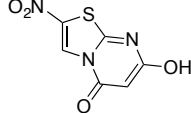
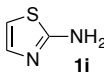
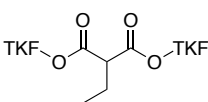
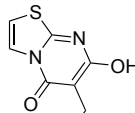
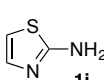
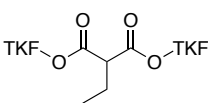
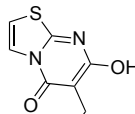
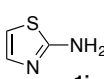
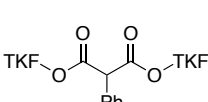
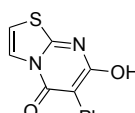
Tablo 4.2. Sentezlenen benzotiyazolo-pirimidin bileşikleri

no	2-aminobenzotiyazol	malonat	benzotiyazolopirimidin	verim (%) enol oranları
1				3a , 93 (83:17) ^a
2		2a		3b , 93
3		2a		3c , 93 (76:24) ^a
4		2a		3d , 90
5		2a		3e , 92
6		2a		3f , 88 (92:8) ^a
7		2a		3g , 91 (80:20) ^a
8		2a		3h , 67
9				3i , 73
10				3j , 73
11				3k , 88

a: enol formların oranları ¹H-NMR spectrumlarından belirlendi (moleküllerin baskın enol formlar verildi)

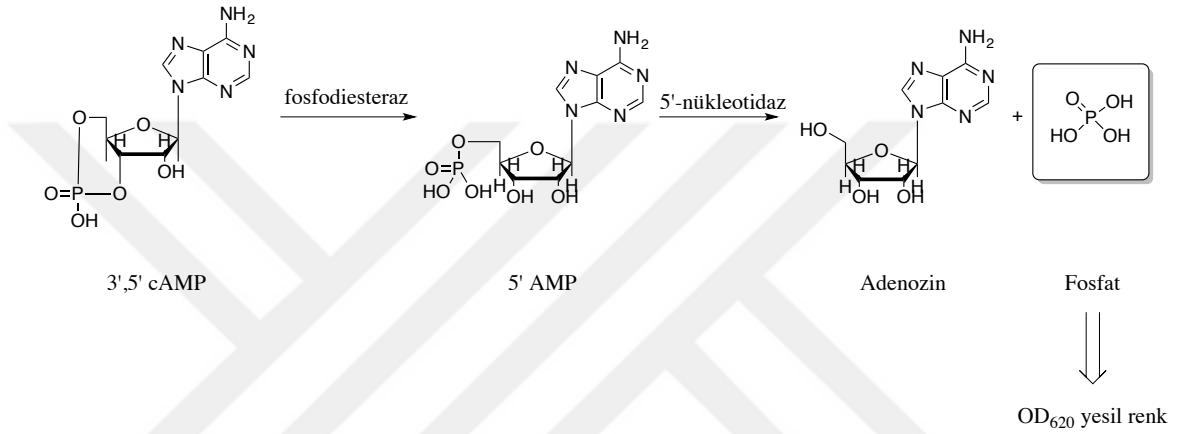
Elde edilen bu optimum koşullar 2-aminotiyazol ve türevlerinin (1i-l) reaksiyonlarına da uygulandı (Tablo 4.3). 2-Aminotiyazolün (1i) malonat 2a ile reaksiyonundan mükemmel verimle (%95) 3l bileşiği elde edildi. Halbuki bu ürünün karbon suboksit kullanılarak daha karmaşık işlemler sonucunda %93 verimle elde edildiği rapor edilmiştir (Ziegler, 1962). 2a'nın 5-metil-2-aminotiyazol (1j) ile tepkimesinden %94 verimle 3m (lit:%80, Dashkevich, 1962) ürünü oluşurken, 4-metil-2-aminotiyazolü ile tepkimesinden metil grubunun sterik etkisinden dolayı daha düşük verim (%79) elde edildi. Ayrıca, 7-hidroksi-2-nitro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3o) bileşiği %80 verimle elde edildi (lit.:%75, Kumar, 2013). Etil ve allil süstitüe thiazolopyrimidin bileşikleri (3p ve 3q) sırasıyla 2b ve 2c malonatların 1i ile tepkimelerinden %85 verimlerle elde edildiler. 6-Fenil-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3s) bileşiği 2-aminotiyazolün malonat 2d ile tepkimesinden %88 verimle elde edildi (lit: %81, Chichetti, 2007).

Tablo 4.3.Sentezlenen tiyazolo-pirimidin bileşikleri

no	2-aminothiazole	malonat	tiyazolo-pirimidin	verim (%)
1	 1i	 2a	 3l , 95	
2	 1j	2a	 3m , 94	
3	 1k	2a	 3n , 93	
4	 1l	2a	 3o , 80	
5	 1i	 2b	 3p , 85	
6	 1i	 2c	 3r , 85	
7	 1i	 2d	 3s , 88	

4.1.2. Benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşiklerinin cAMP PDE'ye karşı inhibisyonlarının incelenmesi

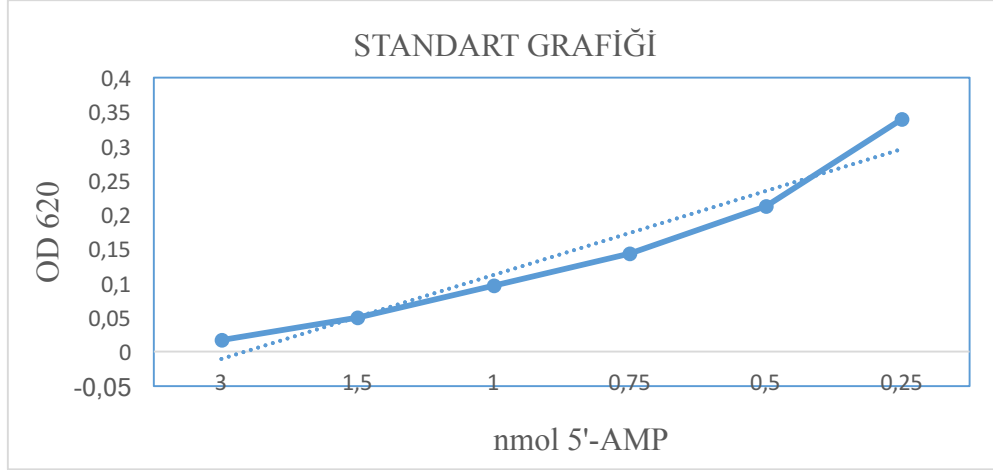
Bu amaç için Abcam PDE Activity Assay Kit (Colorimetric) (ab139460) kullanıldı. Deneyin temeli cAMP'nin siklik nükleotit fosfodiesteraz tarafından parçalanmasına dayanmaktadır. Serbest kalan 5'-nükleotid, 5'-nükleotidaz tarafından nükleozit ve fosfata ayrılır. Enzimatik parçalanma nedeniyle serbest kalan fosfat modifiye edilmiş malahit yeşili (green assay reagent) kullanılarak ölçülür (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. PDE'nin hidroliz mekanizması

4.1.2.1. Standart grafiğin hazırlanması

1. Kit içerisinde bulunan 5'-AMP standardı (standart grafiğini çizilmesi için kullanılacak substrat) kullanılarak tampon ile 75 μ M ve 50 μ M konsantrasyonlarında iki çözelti hazırlandı
 2. 5'-AMP nin 75 μ M ve 50 μ M konsantrasyonlarından 80 μ L alınarak ependorfa konuldu. Tampon ile 1:1 dilüe edildi ve 75, 50, 37,5, 25, 18,75, 12,5 ve 6,25 μ M (3, 2, 1,5, 1,0, 0,75, 0,50 ve 0,25 nmol) konsantrasyonları elde edildi.
 3. Her ependorfa 10 μ L 5'-nükleotidaz konuldu ve karıştırıldı.
 4. 37°C 60 dakikada sabit su banyosunda inkübe edildi.
 5. İnkübasyon bittikten sonra her ependorfa 100 μ L “green assay reagent” konularak reaksiyon sonlandırıldı.
- 20-30 dakika sonra OD₆₂₀ nm'de değerleri UV-cihazında okundu ve standart grafiği çizildi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. PDE için çizilen standart grafiği

4.1.2.2. Örnek hazırlanması

Deney prosedürü gereği örneklerin fosfat içermemesi gerekmektedir. Bu amaçla bütün örnekler kitteki kolondan süzüldü.

1. Resin 50mL'lik konik bir tüpe alındı, üzerine 20 ml fosfatsız dH₂O eklendi ve kuvvetlice çalkalandı. Bir gece boyunca 4°C'de bırakıldı.
2. dH₂O dikkatlice dekante edildi ve 1:1 oranında taze dH₂O eklendi.
3. Kitte bulunan kolona 5 mL olacak şekilde hazırlanan resin konuldu.
4. 8 ml tampon konularak yer çekimi ile akması beklendi.
5. Santrifüj tüpüne alınan kolon 800xg'de 4 °C'de 3 dakika santrifüjlendi süzüntü atıldı.
6. Örnekten 350 µL alındı ve 800xg'de 4 °C'de 3 dakika santrifüjlendi süzüntü hemen -80 °C'ye alındı.

4.1.2.3. İnhibisyon ölçümü

1. Deneyde kullanılacak bütün malzemeler oda sıcaklığına alındı ve çözünmeleri beklendi.
2. Ependorfa 20 µL substrat (cAMP), 15 µL tampon, 10 µL 5'-nükleotidaz, 5 µL enzim ve 10 µL kolondan süzülen örnek çözeltisinden konuldu. 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.
3. İnkübasyon bittikten sonra 100 µL “green assay reagent” eklendi. 25-30 dakika sonra OD₆₂₀'de değerler okundu. Yüzde inhibisyon değerleri Eşitlik (2.1)'e göre hesaplandı.

Tiyazolopirimidin bileşiklerinin çözünürlükleri çok düşük olduğundan ancak kütlece 1/100 oranında DMSO'da çözüldüler. Fosfattan arındırmak için yapılan kolondan süzme işleminin ardından bu bileşiklerin molariteleri 0,5 μM 'a düşmektedir. Kite verilen ticari inhibitörün (IBMX) konsantrasyonu 200 μM 'dır. Ancak doğru bir karşılaştırma olması amacıyla IBMX 0,5 μM 'a seyreltilti. Tiyazolopirimidin bileşiklerinin ve IBMX'in inhibisyon yüzdeleri Tablo 4.4'te görülmektedir. Buna göre; bileşik 3o %93 ile en yüksek inhibisyon değerini gösterdi. Referans ilaç olan IBMX 0,5 μM konsantrasyonda hiç inhibisyon göstermezken, 3o bileşiği (0,5 μM) %93 inhibisyon göstermektedir. Bu değer IBMX ancak 200 μM konsantrasyonda kullanıldığında gözlemlendi. 6-Flor (3g) ve 4,6-diflor (3h) süstitüe bileşikleri ile 50%'den büyük inhibisyonlar gözlenirken, 3b, 3f ve 3p bileşikleri ile düşük inhibisyonlar gözlemlendi. Uygun bir çözücü bulunamadığından 3d ve 3e bileşiklerinin enzim inhibisyon çalışmaları gerçekleştirilemedi. Diğer tiyazolopirimidin bileşiklerinin inhibisyon etkileri %2-20 arasındadır.

Tablo 4.4. PDE inhibisyon çalışma sonuçları

sıra	tiyazolopirimidinler (0,5 μM)	% inhibisyon	sıra	tiyazolopirimidinler (0,5 μM)	% inhibisyon
1	3a	%5	10	3l	%6
2	3b	%32	11	3m	%15
3	3c	%12	12	3n	%18
4	3f	%35	13	3o	%93
5	3g	%53	14	3p	%19
6	3h	%58	15	3q	%4
7	3i	%8	16	3r	%5
8	3j	%10	17	IBMX (200 μM)	%99
9	3k	%3	18	IBMX (0,5 μM)	%0

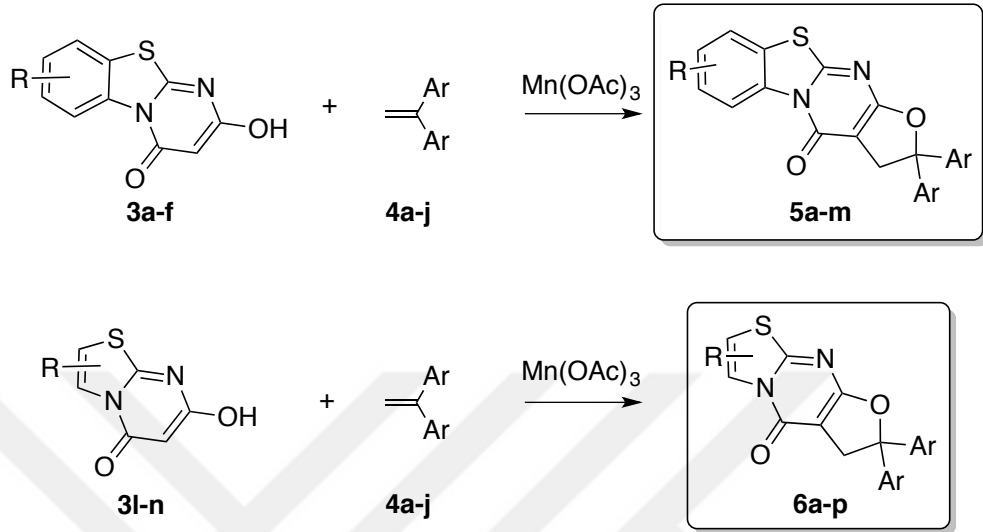
Benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşiklerinin AchE'ye karşı inhibisyon etkileri araştırıldı ancak hiç inhibisyon gözlenemedi.

4.2. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve Dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin (6a-p) Bileşiklerinin Sentezi ve AchE'ye Karşı İnhibisyonlarının İncelenmesi

4.2.1. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin (6a-o) bileşiklerinin sentezi

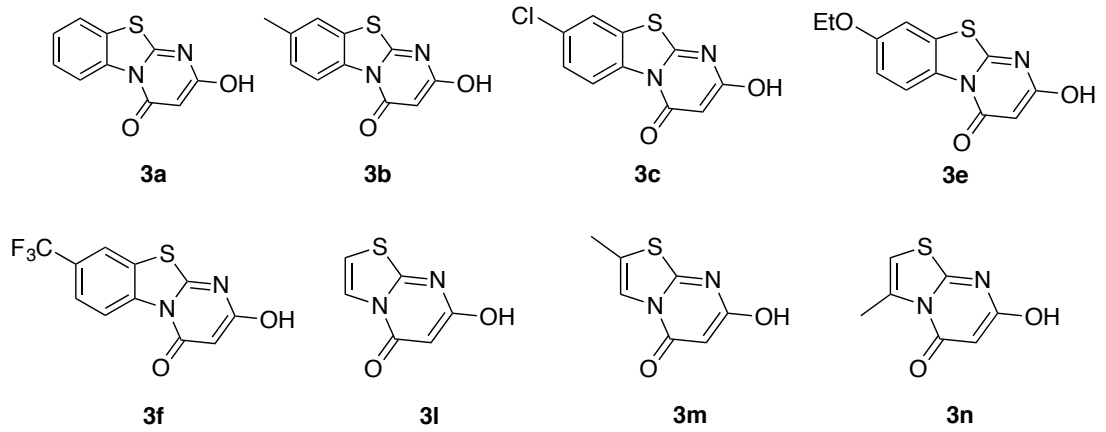
Çalışmanın ikinci aşaması benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r)

bileşiklerinin mangan(III) asetat aracılığıyla alkenlere (4a-j) radikalik katılması sonucunda dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin (6a-o) bileşiklerinin sentezlendi (Şekil 4.5).

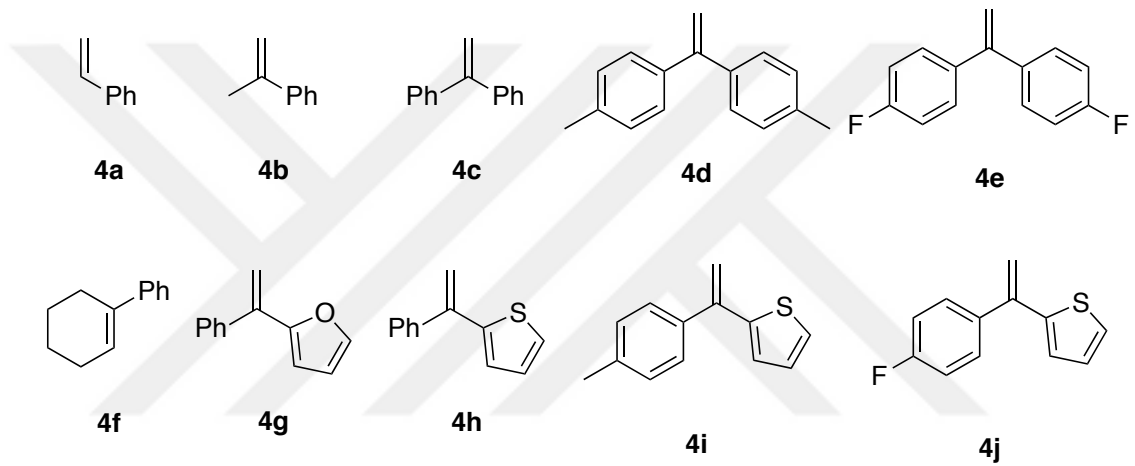


Şekil 4.5. Tez kapsamında sentezlenecek dihidrofuranların genel sentez yöntemi

Bu radikalik halkalaşma reaksiyonlarında 2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3a), 2-hidroksi-8-metil-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3b), 8-kloro-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3c), 8-etoksi-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3e), 2-hidroksi-8-(triflorometil)-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3f), 7-hidroksi-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3l), 7-hidroksi-2-metil-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3m) ve 7-hidroksi-3-metil-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3n) 1,3-dikarbonil bileşiği olarak kullanıldı (Şekil 4.6). Alken olarak; stiren (4a), α -metil stiren (4b), 1,1-difenilstiren (4c; eten-1,1-diildibenzen), 1,1-di(4-metilfenil)eten (4d; 4,4'-(eten-1,1-diil)bis(metilbenzen)), 1,1-di(4-florofenil)eten (4e; 4,4'-(eten-1,1-diil)bis(flوروبenzen)), fenilsiklohekzen (4f; 2,3,4,5-tetrahidro-1,1'-bifenil), 1-fenil-1-(2-furil)eten (4g; 2-(1-fenilvinil)furan), 1-fenil-1-(2-tiyenil)eten (4h; 2-(1-fenilvinil)tiyofen), 1-(4-metilfenil)-1-(2-tiyenil)eten (4i; 2-(1-(*p*-tolil)vinil)tiyofen) ve 1-(4-florofenil)-1-(2-tiyenil)eten (4j; 2-(1-(4-florofenil)vinil)tiyofen) bileşikleri kullanıldı (Şekil 4.7). Radikal yükseltgen olarak kullanılan Mn(OAc)₃ elektrokimyasal olarak sentezlendi (Güvenç ve diğ., 2004).



Şekil 4.6. Radikalik halkalaşmalarda kullanılan 1,3-dikarbonil bileşikler



Şekil 4.7. Radikalik halkalaşmalarda kullanılan alkenler

Optimum tepkime şartlarını belirlemek için 2,2-difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5c) bileşiğinin sentezi temel alındı. Bu ürünün sentezi için yapılan optimizasyon deneylerinin sonuçları Tablo 4.5'te gösterilmektedir.

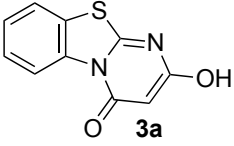
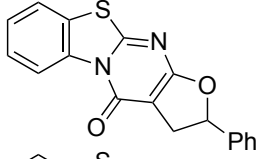
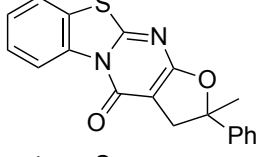
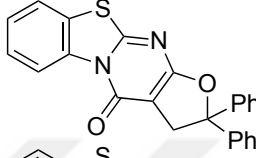
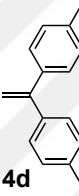
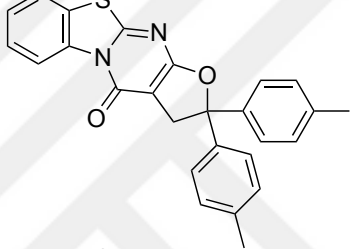
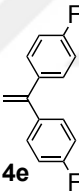
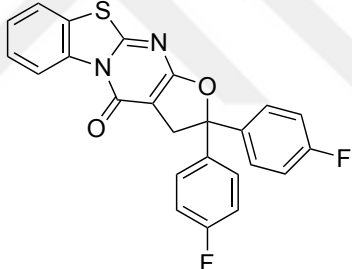
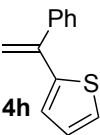
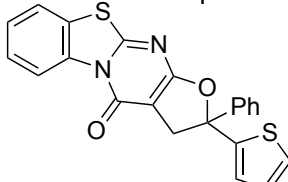
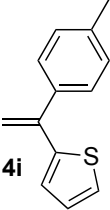
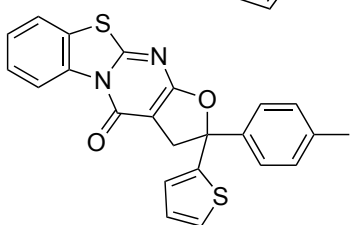
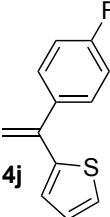
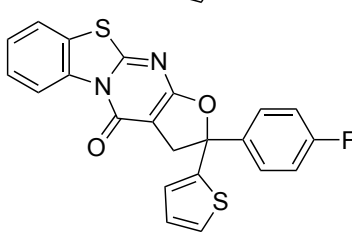
Tablo 4.5. 5c bileşiğinin optimizasyon çalışma sonuçları

						
sıra	molar oran ^a	metot	radikal oksidant/çözücü	sıcaklık/watt	zaman (dk)	verim (%)
1	1.2:1:2.5	klasik	CAN / THF	55°C	60	ürün yok
2	2:1:3	klasik	Mn(OAc) ₃ /HOAc	90 → 110°C	60	30 ^b
3	1.2:1:2.5	klasik	Mn(OAc) ₃ /HOAc	60°C	60	33 ^b
4	2:1:3	klasik	Mn(OAc) ₃ /HOAc	80 → 90°C	60	45 ^b
5	1:1.2:2.5	mikrodalga	Mn(OAc) ₃ /HOAc	150 °C ^d	60 s	80 ^c
6	1:1.2:2.5	mikrodalga	Mn(OAc) ₃ /HOAc	150 °C ^d	40 s	83 ^c
7	1:1.2:2.5	mikrodalga	Mn(OAc) ₃ /HOAc	150 °C ^d	30 s	80 ^c
8	1:1.2:2.5	mikrodalga	Mn(OAc) ₃ /HOAc	150 °C ^d	20 s	77 ^c
9	2:1:3	mikrodalga	Mn(OAc) ₃ /HOAc	350 (150 °C) ^e	20 s	64 ^b
10	1:1.2:2.5	mikrodalga	Mn(OAc) ₃ /HOAc	350 (120 °C) ^e	20 s	83 ^c
11	1:1.2:2.5	mikrodalga	Mn(OAc) ₃ /HOAc	350 (150 °C) ^e	20 s	88 ^c
12	1:1.2:2.5	mikrodalga	Mn(OAc) ₃ /HOAc	350 (150 °C) ^e	40 s	90 ^c

a: (tiyazol: alken: radikal oksidant);b: izole edilen ürün verimi alkene göre hesaplandı; c: izole edilen ürün verimi tiyazole göre hesaplandı; d: Metot A: sıcaklık 150°C'de sabit tutuldu; e: Metot B: watt 350'de sabit tutuldu

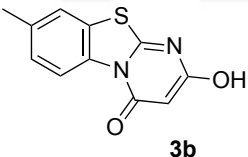
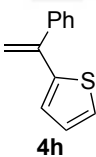
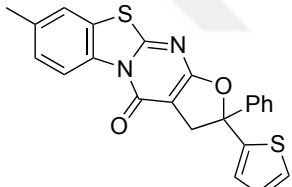
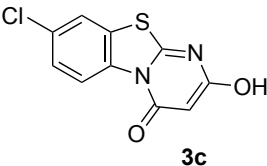
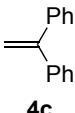
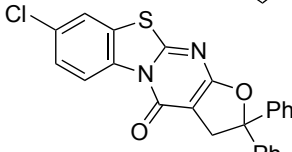
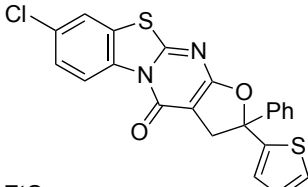
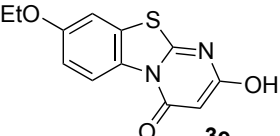
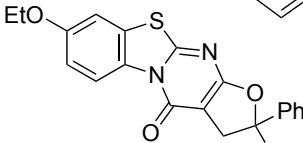
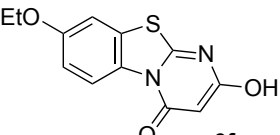
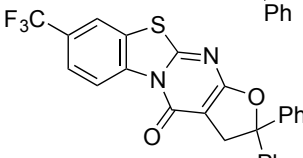
Radikal yükseltgen olarak CAN kullanıldığı tepkimede ürün elde edilemedi. Bundan dolayı radikal yükseltgen olarak Mn(OAc)₃ kullanılarak tepkimeler gerçekleştirildi. Mn(OAc)₃ in klasik yöntemle yapılan çalışmalarında çok düşük verimlerle (30-45%) 5c bileşiği elde edildi. Daha iyi verimler elde edebilmek için deneyler mikrodalga altında tekrarlandı. Mikrodalgada sıcaklık kontrolü (Metot A; sıcaklık 150°C'de sabit tutuldu) ile gerçekleştirilen deneyler sonucunda en yüksek verim (%83) 40 sn'de elde edilmiştir. Reaksiyon süresinin arttırılması sonucunda verimde azalma olduğu gözlenmiştir (60 sn'de %80). En yüksek verimler watt kontrolü (Metot B; watt 350'de sabit tutuldu) ile gerçekleştirilen deneylerde elde edilmiştir. Buna göre 5c bileşiği en yüksek %90 verimle 350 watt (Metot B), 1:1.2:2.5 mol oranı, 40 saniye süre ile elde edildi (sıra 12). Diğer tüm tepkimeler bu koşullarda gerçekleştirildi.

Tablo 4.6. Sentezlenen dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin bileşikleri

sıra	benzotiyazol-pirimidin	alken	dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin	verim (%)
1				5a, 40
2	3a			5b, 60
3	3a			5c, 90
4	3a			5d, 63
5	3a			5e, 65
6	3a			5f, 83
7	3a			5g, 94
8	3a			5h, 70

Sentezlenen dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin bileşikleri (5a-m) ve verimleri Tablo 4.6 ve Tablo 4.7’de görülmektedir. Buna göre, 3a bileşiğinin stiren (4a) ile reaksiyonu sonucunda 5a bileşiği %40 verimle oluşurken α -metil stiren (4b) ve 1,1-difenilstiren (4c) ile reaksiyonundan sırasıyla 5b ve 5c dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin bileşikleri %60 ve %90 verimlerle oluştu. Burada 4c dienindeki iki fenil grubu, radikalik (karbokasyon) katılma ara ürününün kararlılığını 4a ve 4b’ye göre daha fazla arttırdığı için ürün verimi daha yüksektir. Benzer şekilde, 3a’nın 1,1-di(4-metilfenil)eten (4d) ile reaksiyonundan 3d ürünü %63 verim ile elde edilirken, 3a’nın 1,1-di(4-florofenil)eten (4e) ve 1-fenil-1-(2-tiyenil)eten (4h) alkenleriyle reaksiyonlarından sırasıyla; 5e (%65) ve 5f (%83) dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin bileşikleri elde edildi. Diğer yandan, 3a bileşiğinin 1-(4-metilfenil)-1-(2-tiyenil)eten (4i) ile reaksiyonundan 5g bileşiği %94 verimle oluşurken, 1-(4-florofenil)-1-(2-tiyenil)eten (4j) ile reaksiyonundan sırasıyla 5h dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin bileşiği %70 verimle elde edildi.

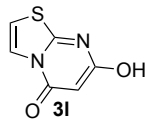
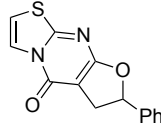
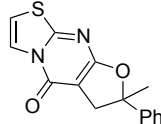
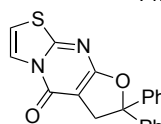
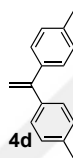
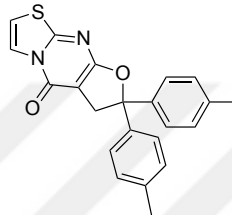
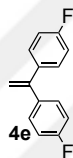
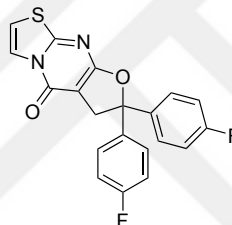
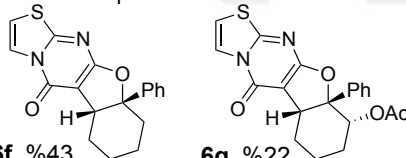
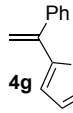
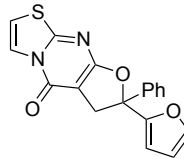
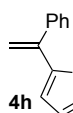
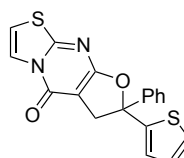
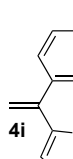
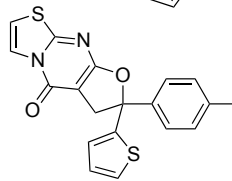
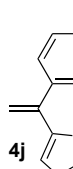
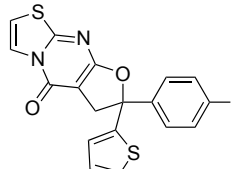
Tablo 4.7. Sübstitüe dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin bileşikleri

sıra	benzotiyazol-pirimidin	alken	dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin	verim (%)
1	 3b	 4h		5i, 71
2	 3c	 4c		5j, 89
3	3c	4h		5k, 84
4	 3e	4c		5l, 77
5	 3f	4c		5m, 56

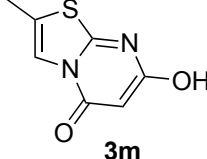
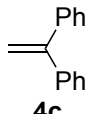
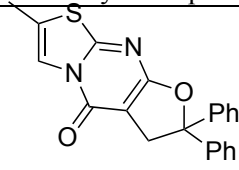
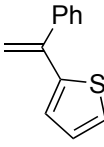
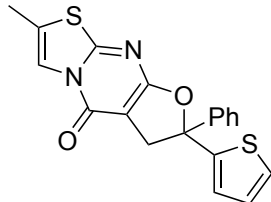
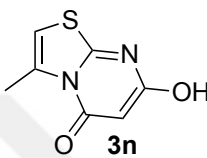
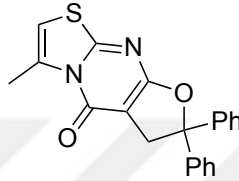
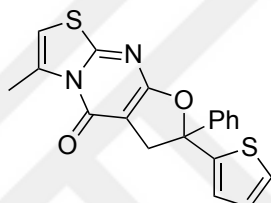
Sübstitüe benzotiyazol-pirimidin bileşiklerinden olan 2-hidroksi-8-metil-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3b), 8-kloro-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3c), 8-etoksi-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3e) ve 2-hidroksi-8-(triflorometil)-4*H*-benzo [4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3f)'un stiren (4a) ve 1-fenil-1-(2-tiyenil)eten (4h) ile radikalik reaksiyonları gerçekleştirildi. Bu reaksiyonlar sonucunda iyi verimlerle beklenen dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin bileşikleri elde edildi.

Sentezlenen dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşikleri ve verimleri Tablo 4.8 ve Tablo 4.9'da görülmektedir. Buna göre, 3l bileşiğinin stiren (4a) ile reaksiyonu sonucunda 6a bileşiği %45 verimle oluşurken α -metil stiren (4b) ve 1,1-difenilstiren (4c) ile reaksiyonundan sırasıyla 6b ve 6c dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşikleri %76 ve %96 verimlerle oluştu. Benzotiyazol-pirimidinin reaksiyonlarında olduğu gibi tiyazol-pirimidinin de 4c alkeni ile oluşan ürün verimi 4a ve 4b'ninkinden daha yüksektir. Benzer şekilde, 3l'nin 1,1-di(4-metilfenil)eten (4d) ve 1,1-di(4-florofenil)eten (4e) ile reaksiyonundan sırasıyla 6d (%93) ve 6e (%90) ürünleri elde edildi. 1l'nin fenilsiklohekzen (4f) ile reaksiyonundan istenilen dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşiği (6f) %43 verimle elde edilirken, beklenmedik bir ürün olan asetilenmiş-dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin (6g) %22 verimle elde edildi. 6f ürününün yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HSQC ve COSY analizleriyle aydınlatıldı. 6f ve 6g bileşiklerinin konfigürasyonları NOESY analiziyle belirlendi. Buna göre; 6f ve 6g bileşiklerinin H-5b protonu ile fenil grubunun orto protonları arasında kuvvetli etkileşim görüldü. Buna dayanarak fenil grubu ile H-5b protonunun aynı düzlemde ve asetiloksi grubunun ise diğer düzlemde olduğu belirlendi (Ek e-h). Diğer yandan, metil sübstitüe tiyazolo-pirimidin bileşiklerinin 1,1-difenilstiren (4c) ve 1-fenil-1-(2-tiyenil)eten (4h) ile reaksiyonları gerçekleştirildi ve istenilen ürünler mükemmel verimlerle elde edildi.

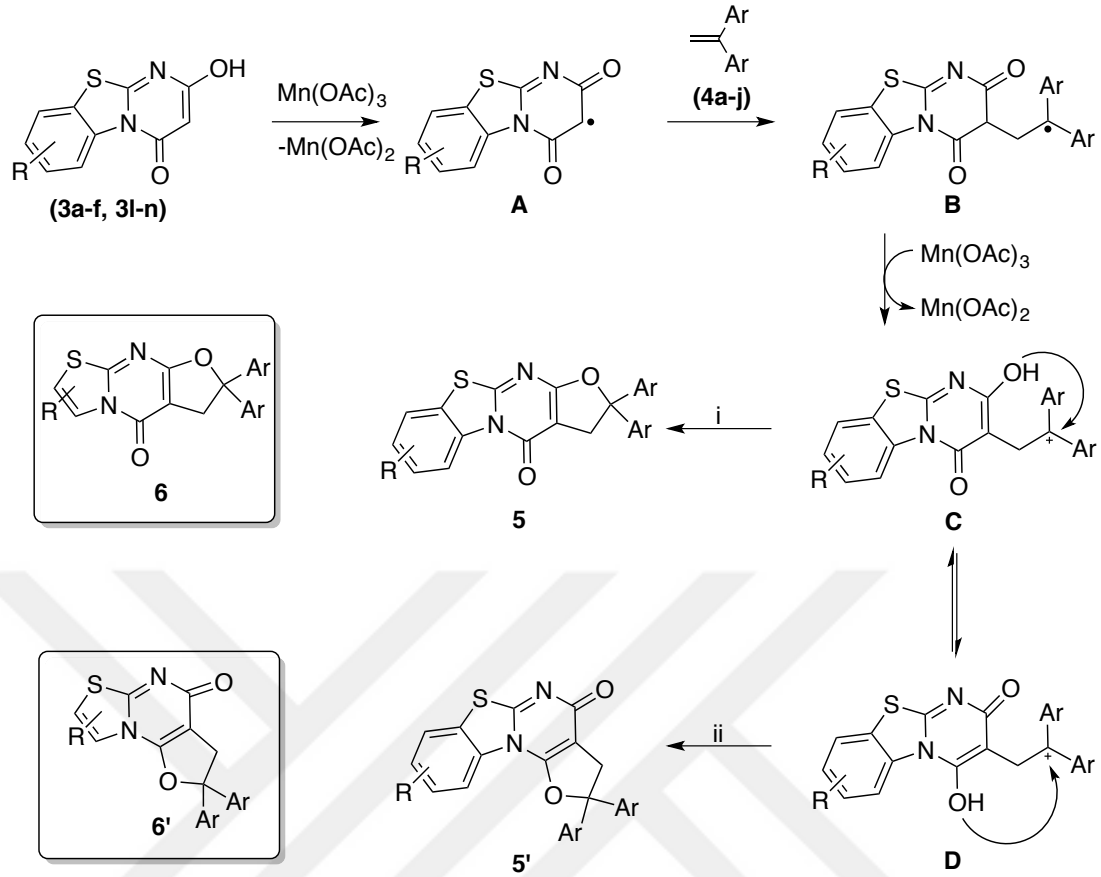
Tablo 4.8. Sentezlenen dihidrofuro-pirimido-tiyazol bileşikleri

sıra	tiyazol-pirimidin	alken	dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin	verim (%)
1				6a, 45
2	3l			6b, 76
3	3l			6c, 96
4	3l			6d, 93
5	3l			6e, 90
6	3l			6f, %43 6g, %22
7	3l			6h, 35
8	3l			6i, 88
9	3l			6j, 92
10	3l			6k, 92

Tablo 4.9. Sentezlenen süstitüe dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşikleri

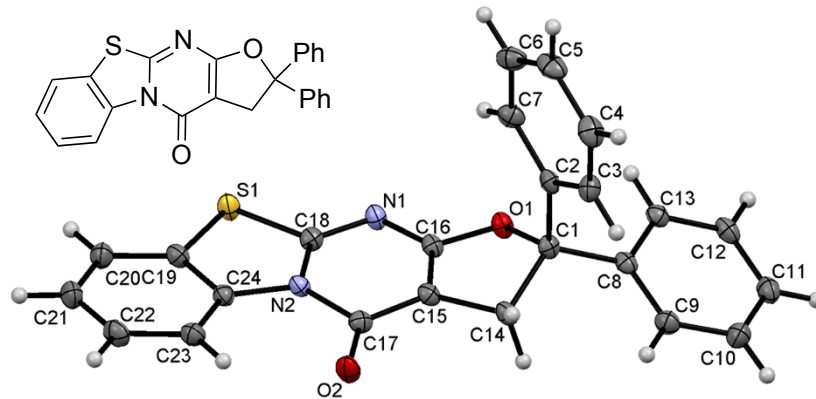
sıra	tiyazol-pirimidin	alken	dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin	verim (%)
1	 3m	 4c		6l, 92
2	3m	 4h		6m, 94
3	 3n	4c		6n, 88
4	3n	4h		6o, 40

2,3-Dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on ve 6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on bileşiklerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması Şekil 4.8’de verilmektedir. Bu mekanizmaya göre: $Mn(OAc)_3$ in 1a-e ile reaksiyonundan bir α -karbon radikali (A) oluşur. Bu radikalın bir alkene katılmasıyla B ara ürünü meydana gelir. B bileşiği eşdeğer $Mn(OAc)_3$ ile karbokatyona (C) yükseltgenir ve bunun molekül içi halkalaşması sonucunda “3-Dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on” bileşikleri (5); 1,3-dikarbonil olarak 11-n bileşikleri kullanılırsa 6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6) ürünleri meydana gelebilir.

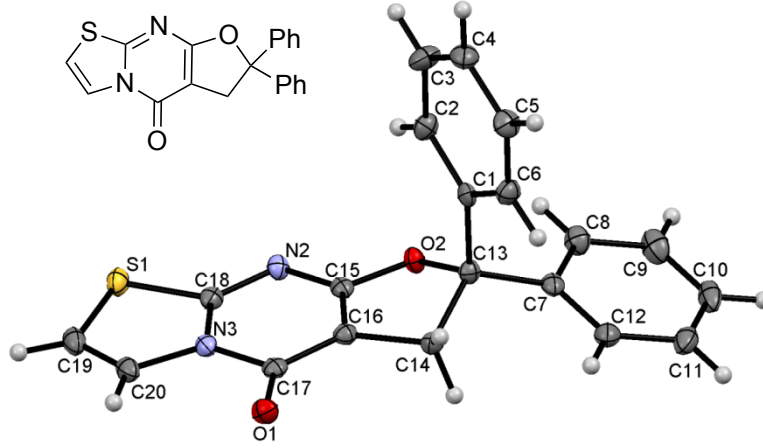


Şekil 4.8. Radikal halkalaşma tepkimeleri için önerilen reaksiyon mekanizması

C karbokasyon ara ürününün diğer rezonans yapısı olan, D bileşiğinin molekül içi halkalaşması sonucunda da 2,2-difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[3,2-*e*]pirimidin-4-on (5'); 1,3-dikarbonil olarak 11-n bileşikleri kullanılırsa 2,2-difenil-2,3-dihidro-4*H*-furo[3,2-*e*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (6') ürünleri meydana gelebilir. Ancak elde edilen bileşiklerin (5c ve 6c) X-ışınları kristalografisi analizlerine göre; C karbokasyonunun molekül içi halkalaşma tepkimesinin *i*-yolu üzerinden gerçekleştiği kanıtlanmıştır (Şekil 4.9 ve 4.10).



Şekil 4.9. 5c bileşiğinin ortep diyagramı

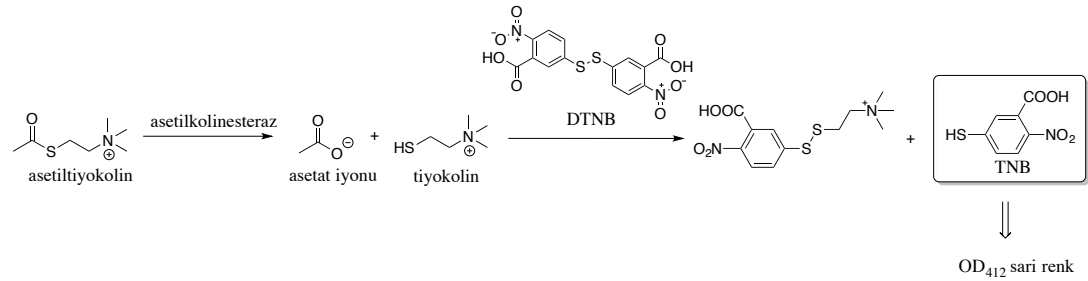


Şekil 4.10. 6c bileşiğinin ortep diyagramı

4.2.2. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin (6a-o) bileşiklerinin AchE'ye karşı inhibisyonlarının incelenmesi

Asetilkolinesteraz üzerine inhibisyon çalışmaları için modifiye edilmiş Ellman metodu kullanıldı (Ellman, 1961). Bu amaç için asetilkolinesteraz (electric eel; 500 UN), asetiltiyokolin iyodür, potasyum fosfat ve potasyum fosfat dibazık, 5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) ve Donapezil ticari olarak temin edildi.

Asetiltiyokolin iyodür (substrat) asetilkolinesteraz tarafından tiyokolin ve asetat iyonuna parçalanır. Tiyokolin ile DTNB reaksiyona girerek 5-tiyo-2-nitrobenzoik asiti (TNB) oluşturur. Oluşan bu TNB UV spektroskopisinde verdiği sarı renk ile ölçülebilir (Şekil 4.11).

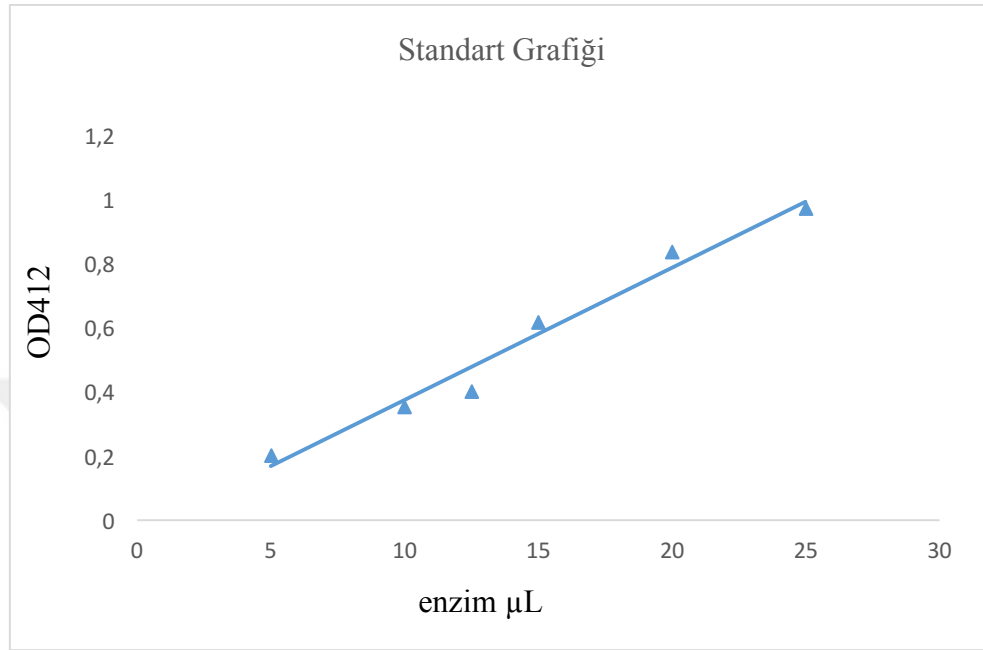


Şekil 4.11. AchE'nin hidroliz mekanizması

4.2.2.1. Standart grafiğinin çizimi

Bu amaç için enzim miktarı:OD₄₁₂ grafiği çizildi. Toplam reaksiyon karışımı 1,585 mL olacak şekilde 6 farklı (5, 10, 12.5, 15, 20 ve 25 µL) enzim miktarı ayarlandı. (1.585-x) mL tampon, 50 µL DTNB, 10 µL substrat, x µL enzim ependorfa alındı.

Karışım 5 dakika 30°C’de inkübe edildi. Absorbans değeri, enzim, DTNB ve assay bufferdan oluşan blank’e karşı 412 nm’de ölçüldü. Deneyler 3 defa tekrarlandı ve ortalama değerler esas alındı (Şekil 1.12).



Şekil 4.12. AchE için çizilen standart grafiği

4.2.2.2. İnhibisyon ölçümü

Ürünler konsantrasyonları 10^{-3} M olacak şekilde etanol:su (1:1) karışımında çözüldü. Toplam reaksiyon karışımı 1,585 mL’dir ve 1,480 mL assay buffer, 50 µL DTNB, 10 µL substrat, 25 µL enzim ve 20 µL ürün solüsyonunu içermektedir. Karışım 5 dakika 30°C’de inkübe edildi. Absorbans değeri, test ürünü, enzim, DTNB ve assay bufferdan oluşan blank’e karşı 412 nm’de ölçüldü. Deneyler 3 defa tekrarlandı ve ortalama değerler esas alındı. Referans ilaç için Donapezil kullanıldı. % inhibisyon Eşitlik (2.1)’e göre hesaplandı.

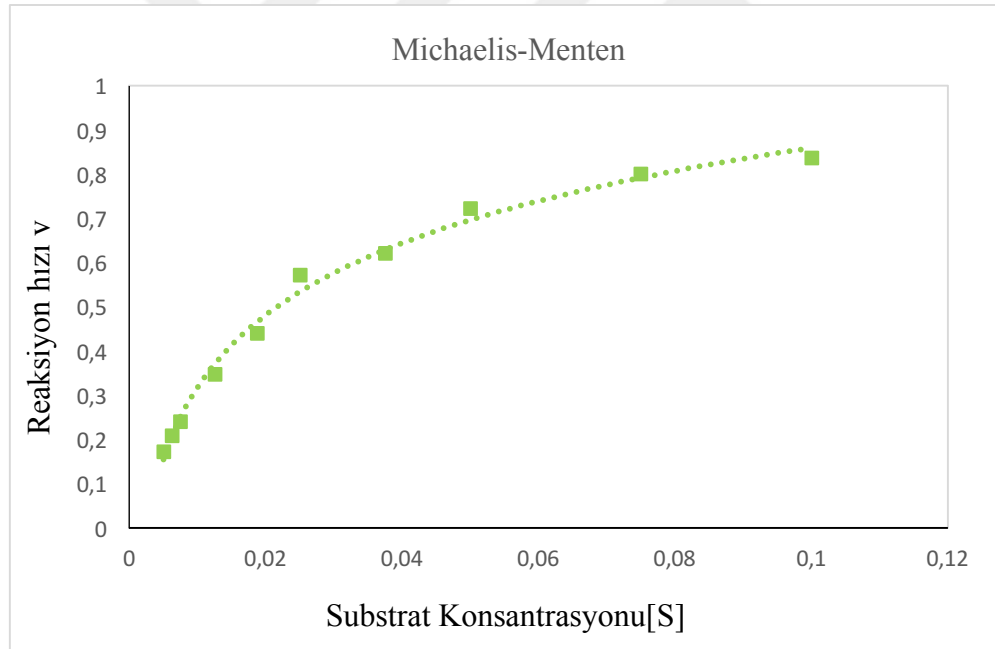
Dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin (6a-o) bileşiklerinden elde edilen inhibisyon değerleri Tablo 4.10’da gösterilmektedir. AchE’nin ticari inhibitörü olan Donapezil.HCl %99.92 inhibisyon gösterirken; 6c (% 91) ve 6o (%97) bileşikleri ile bu değere çok yakın inhibisyonlar elde edildi. Ayrıca 6a, 6l-n bileşikleri mükemmel inhibisyon değerleri gösterdi. Diğer bileşikler ile iyiden ortaya inhibisyonlar elde edildi. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) bileşikleri uygun çözücülerde çözünemediğinden AchE’ye karşı inhibisyonları incelenememiştir.

Tablo 4.10. AchE inhibisyon çalışma sonuçları

sıra	dihidrofuro-tiyazolo- pirimidinler (10^{-3} M)	% inhibisyon	sıra	dihidrofuro-tiyazolo- pirimidinler (10^{-3} M)	% inhibisyon
1	6a	88,06	9	6i	79,58
2	6b	44,64	10	6j	58,82
3	6c	91,85	11	6k	75,53
4	6d	60,47	12	6l	89,44
5	6e	76,96	13	6m	83,21
6	6f	41,67	14	6n	91,16
7	6g	17,41	15	6o	97,09
8	6h	70,39	16	Donapezil HCl	99,92

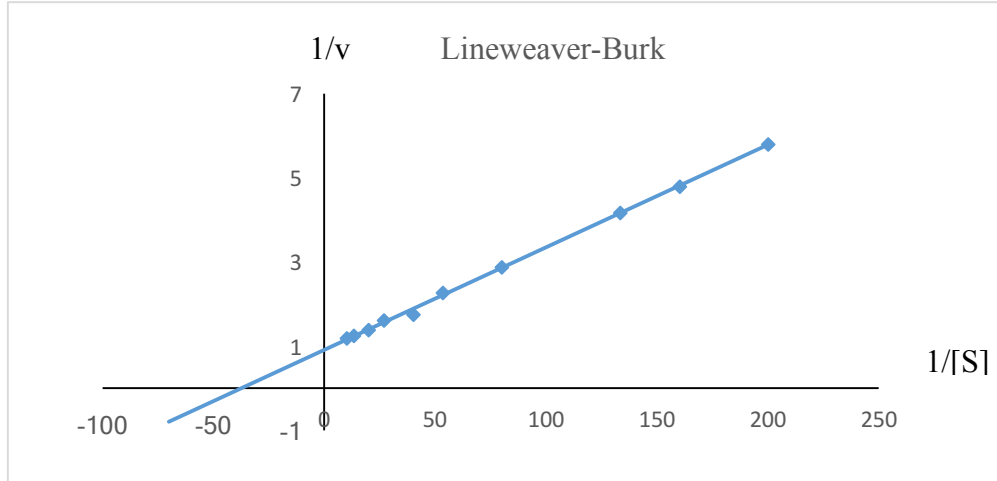
4.2.2.3. Kinetik çalışma

Asetiltiyokolin iyodürün 0,005, 0,00625, 0,0075, 0,0125, 0,01875, 0,025, 0,0375, 0,05, 0,075 ve 0,1 mM konsantrasyonları kullanılarak Michaelis-Menten (Şekil 4.13) ve Lineweaver-Burk (Şekil 4.14) grafikleri çizildi.



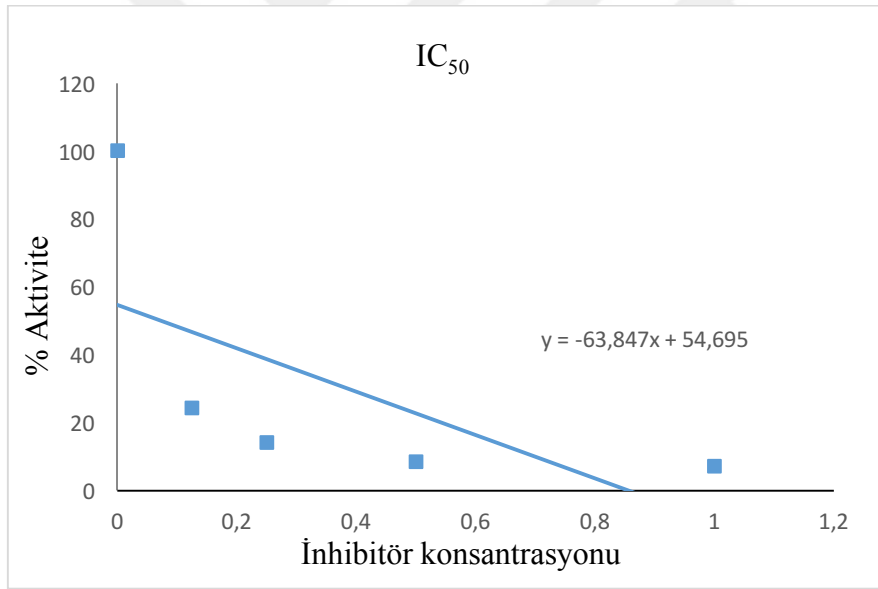
Şekil 4.13. AchE için çizilen Michaelis-Menten grafiği

Bu grafiklerden yararlanılarak AchE'nin K_m ve V_{max} değerleri hesaplandı. Buna göre K_m değeri 0,026 mM ve V_{max} değeri 1,065 olarak bulundu.



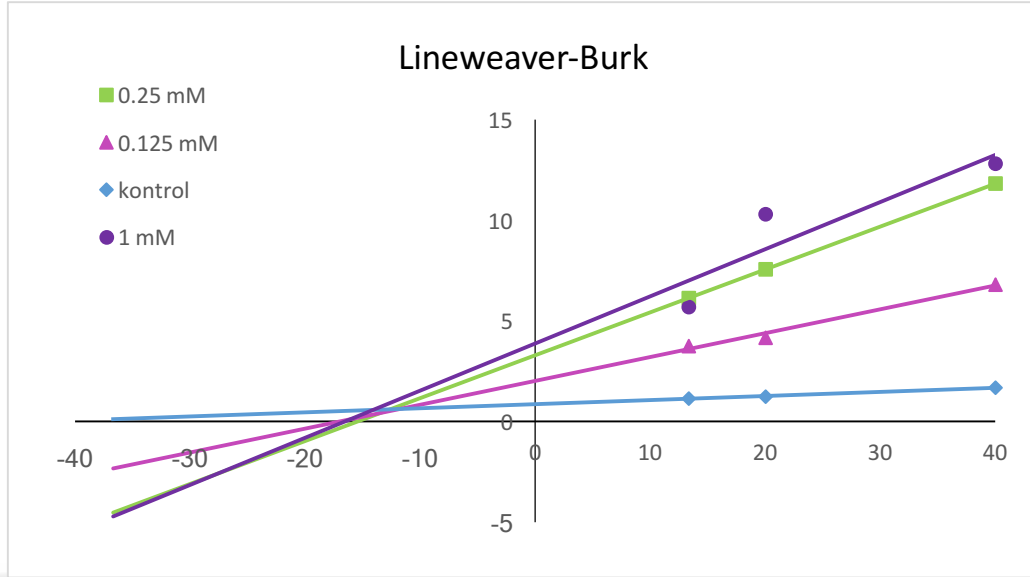
Şekil 4.14. AChE için çizilen Lineweaver-Burk grafiği

6c bileşiğinin IC_{50} değeri hesaplandı. Buna göre; IC_{50} değeri 0,0735 mM olarak bulundu.



Şekil 4.15. 6c bileşiğinin IC_{50} değerinin hesaplanması için çizilen grafik

İnhibisyon çeşidini belirleyebilmek için 6c bileşiğinin üç farklı inhibitör konsantrasyonu (0,125, 0,25 ve 0,1 M) denenerek enzim aktivitesindeki değişimler gözlemlendi. Her bir inhibitör konsantrasyonu için Lineweaver-Burk grafiği çizildi. Bu grafiklerden yararlanılarak K_i değeri hesaplandı. (Şekil 4.15)



Şekil 4.16. 6c bileşiği için çizilen Lineweaver-Burk grafiği

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi ve bu bileşiklerin enzim inhibisyonları incelendi. Dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşiklerini sentezlemek amacıyla ilk olarak benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşikleri sentezlendi. Bu bileşiklerin sentezi için literatürde bulunan metotlar modifiye edilerek yeni ve daha pratik bir yol geliştirildi. Bu yol ile bu bileşikler ılıman koşullar altında ve yüksek verimlerle elde edildi. Ardından bu bileşiklerin (3a-r) cAMP PDE'ye karşı inhibisyonları incelendi. Buna göre; referans ilaç olarak kullanılan IBMX 0,5 μ M konsantrasyonda hiç inhibisyon gözlenmezken, 3o bileşiği ile (0,5 μ M) %93 inhibisyon gözlemlendi.

Daha sonra bu benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşiklerinin mangan(III) asetat aracılığıyla alkenlere (4a-j) radikalik katılma reaksiyonları sonucunda dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin bileşikleri (6a-o) elde edildi ve bu bileşiklerin AchE'ye karşı inhibisyon etkileri incelendi. Bu aktivite çalışmalarının sonucunda; AchE'nin ticari inhibitörü olan Donapezil.HCl %99.92 inhibisyon gösterirken; 6o bileşiği ile %97 inhibisyon gösterdi. Ayrıca 6c bileşiğinin kinetik çalışmaları gerçekleştirildi.

Benzotiyazolo-pirimidin (3a-k) ve tiyazolo-pirimidin (3l-r) bileşiklerinin mangan(III) asetat aracılığıyla radikalik halkalaşma reaksiyonları literatürde ilk defa çalışıldı. Ve bu reaksiyonun sonucunda oluşan dihidro-benzotiyazolo-fuopirimidin (5a-m) ve dihidrofuro-tiyazolo-pirimidin (6a-o) bileşikleri de literatürde ilk defa sentezlendi.

KAYNAKLAR

Aliabadi A., Shamsa F., Ostad S. N., Emami S., Shafiee A., Davoodi J., Foroumadi A., Synthesis and Biological Evaluation of 2-Phenylthiazole-4-Carboxamide Derivatives as Anticancer Agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, **11**, 5384-5389.

Amblard F., Aucagne V., Guenot P., Schinazi R. F., Agrofoglio L. A., Synthesis and Antiviral Activity of Novel Acyclic Nucleosides in the 5-Alkynyl- and 6-Alkylfuro[2,3-*d*]Pyrimidine Series, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, **13**, 1239-1248.

Antonioletti R., Malancona S., Bovicelli P., Diastereoselective Synthesis of 4,5-Dihydrofurans by Iodoenolcyclisation of 2-Allyl-1,3-Dicarbonyl Compounds, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 8825-8831.

Appendino G., Cravotto G., Giovenzana G. B., Palmisano G., A Straightforward Entry into Polyketide Monoprenylated Furanocoumarins and Pyranocoumarins, *Journal of Natural Products*, 1999, **62**, 1627-1631.

Ayati A., Emami S., Asadipour A., Shafiee A., Foroumadi A., Recent Applications of 1,3-Thiazole Core Structure in the Identification of New Lead Compounds and Drug Discovery, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, **97**, 699-718.

Back T., Prado R., Zhao W. Z., Watson B. D., Ginsberg M. D., Ritanserin, A 5-HT₂ Receptor Antagonist, Increases Subcortical Blood Flow Following Photothrombotic Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats, *Neurological Research*, 1998, **20**, 643-647.

Bar G., Parsons A. F., Thomas C. B., Manganese(III) Acetate Mediated Radical Reactions Leading to *Araliopsine* and Related Quinoline Alkaloids, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 4719-4728.

Berthiol F., Doucet H., Santelli M., Synthesis of Polysubstituted Alkenes by Heck Vinylation or Suzuki Cross-Coupling Reactions in the Presence of a Tetrakisphosphane-Palladium Catalyst, *European Journal of Organic Chemistry*, 2003, **6**, 1091-1096.

Bhuiyan M., Rahman K. M., Hossain M., Rahim M., Hossain M., Fused Pyrimidines. Part II: Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Furo[3, 2-*e*]imidazo[1, 2-*c*]pyrimidines and Furo [2, 3-*d*] Pyrimidines, *Croatica Chemica Acta*, 2005, **78**, 633-636.

Biçer E., Yılmaz M., Burgaz E. V., Pekel A. T., Synthesis of Thienyl-Substituted Dihydrofuran Compounds Promoted by Manganese(III) Acetate, *Helvetica Chimica Acta*, 2013, **96**, 135-141.

Biçer E., Yılmaz M., Karataş M., Pekel A. T., Radical Cyclization Reactions via Manganese(III) Acetate Leading to 2-Thienyl-Substituted Dihydrofuran Compounds, *Helvetica Chimica Acta*, 2012, **95**, 795-804.

Bondock S., Naser T., Ammar Y. A., Synthesis of Some New 2-(3-Pyridyl)-4,5-Disubstituted Thiazoles as Potent Antimicrobial Agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, **62**, 270-279.

Burgaz E. V., Yılmaz M., Pekel A. T., Öktemer A., Oxidative Cyclization of 3-Oxopropanenitriles with α,β -Unsaturated Amides by Manganese(III) Acetate. Regio- and Stereoselective Synthesis of 4-Cyano-2,3-Dihydrofuran-3-Carboxamides, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 7229-7239.

Cenini S., Cravotto G., Giovenzana G. B., Penoni A., Palmisano G., Rhodium(II) Catalysed Decomposition of 3-Diazo-4-Hydroxycoumarin: an Easy Access to Furocoumarin Ring System, *Journal of Molecular Catalysis*, 2000, **164**, 165-171.

Chichetti S. M., Ahearn S. P., Adams B., Rivkin A., Solvent-Free Microwave Synthesis of Novel 6-Hydroxypyrimidin-4(1H)-One Derivatives Using Arylmalonates, *Tetrahedron Letters*, 2007, **48**, 8250-8252.

Chuang C.-P., Wang S.-F., Manganese(III) Acetate Initiated Oxidative Free Radical Reaction between 1,4-Naphthoquinones and α -Alkylmalonates, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 10043-10052.

Danel K., Pedersen E. B., Nielsen C., Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of Novel 2,3-Dihydro-7H-Thiazolo[3,2-a]Pyrimidin-7-Ones, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, **41**, 191-198.

Das J., Chen P., Norris D., Padmanabha R., Lin J., Moquin R. V., Shen Z., Cook L. S., Doweiko A. M., Pitt S., Pang S., Shen D. R., Fang Q., De Fex H. F., McIntyre K. W., Shuster D. J., Gillooly K. M., Behnia K., Schieven G. L., Wityak J., Barrish J. C., 2-Aminothiazole as a Novel Kinase Inhibitor Template. Structure-Activity Relationship Studies Toward the Discovery of N-(2-Chloro-6-Methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-Piperazinyl]-2-Methyl-4-Pyrimidinyl]Amino]-1,3-Thiazole-5-Carboxamide (Dasatinib, BMS-354825) as a Potent *Pan*-Src Kinase Inhibitor, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, **49**, 6819-6832.

Dashkevich L. B., Kuvaeva E. N., Carbon Suboxide and Some of its Reactions. XIV. Reactions of Carbon Suboxide with 2-Amino-5-Alkylthiazoles and 2-Aminobenzothiazoles, *Zhurnal Obshchei Khimii*, 1962, **32**, 3768-3770.

De Clercq E., Highly Potent and Selective Inhibition of Varicella-Zoster Virus Replication by Bicyclic Furo[2,3-d]Pyrimidine Nucleoside Analogues, *Medicinal Research Reviews*, 2003, **23**, 253-274.

Doble A., The Pharmacology and Mechanism of Action Of Riluzole, *Neurology*, 1996, **47**, 233-241.

Ellman G. L., Courtney K. D., Andres J. V., Featherstone R. M., A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity, *Biochemical Pharmacology*, 1961, **7**, 90-95.

Fatima S., Sharma A., Saxena R., Tripathi R., Shukla S. K., Pandey S. K., Tripathi R., Tripathi R. P., One Pot Efficient Diversity Oriented Synthesis of Polyfunctional Styryl Thiazolopyrimidines and Their Bio-Evaluation as Antimalarial and Anti-HIV Agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, **55**, 195-204.

Fox L. M., Saravolatz L. D., Nitazoxanide: A New Thiazolide Antiparasitic Agent, *Clinical Infectious Diseases*, 2005, **40**, 1173-1180.

Gabr M. T., El-Gohary N. S., El-Bendary E. R., El-Kerdawy M. M., Synthesis and *in-vitro* Antitumor Activity of New Series of Benzothiazole and Pyrimido[2,1-*b*]Benzothiazole Derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, **85**, 576-592.

Gangjee A., Li W., Lin L., Zeng Y., Ihnat M., Warnke L. A., Green D. W., Cody V., Pace J., Queener S. F., Design, Synthesis, and X-Ray Crystal Structures of 2,4-Diaminofuro[2, 3-*d*] Pyrimidines as Multireceptor Tyrosine Kinase and Dihydrofolate Reductase Inhibitors, *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 2009, **17**, 7324-7336.

Garbisch E. W., Notes-Preparation of Some Arylalkenes, *Journal of Organic Chemistry*, 1961, **26**, 4165-4166.

Glennon R. A., Gaines J. J., Rogers M. E., Benz-Fused Mesoionic Xanthine Analogues as Inhibitors of Cyclic-AMP Phosphodiesterase, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1981, **24**, 766-769.

Glennon R. A., Rogers M. E., Smith J. D., El-Said M. K., Mesoionic Xanthine Analogues: Phosphodiesterase Inhibitory and Hypotensive Activity, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1981, **24**, 658-661.

Gregoric T., Sedic M., Grbcic P., Paravic A. T., Pavelic S. K., Cetina M., Vianello R., Raic-Malic S., Novel Pyrimidine-2,4-Dione-1,2,3-Triazole and Furo[2,3-*d*] Pyrimidine-2-One-1,2,3-Triazole Hybrids as Potential Anti-Cancer Agents: Synthesis, Computational and X-Ray Analysis and Biological Evaluation, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, **125**, 1247-1267.

Grigg R., Nurnabi M., Sarkar M. R. A., Dihydrofurocoumarin and Dihydrofurodihydropyrid-2-One Derivatives *via* Palladium Catalysed Cascades Involving Aryl/Heteroaryl/Vinyl Iodides and Allene Followed by Acid Catalysed Cyclisation, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 3359-3373.

Gunawardana G. P., Kohmoto S., Burres N. S., New Cytotoxic Acridine Alkaloids from Two Deep Water Marine Sponges of the Family *Pachastrellidae*, *Tetrahedron Letters*, 1989, **30**, 4359-4362.

Gunawardana G. P., Kohmoto S., Gunesakara S. P., Mcconnel O. J., Koehn F.E., Dercitine, a New Biologically Active Acridine Alkaloid from a Deep Water Marine Sponge *Dercitus Sp*, *Journal of American Chemical Society*, 1988, **110**, 4856-4858.

Güllü M., Dinçsönmez A., Özyavaş Ö., Facile Synthesis of Novel Pyrimido[1,2-*a*]Pyrimidin-4-Ones from Highly Reactive Malonates, *European Journal of Organic Chemistry*, 2010, **11**, 2113-2120.

Güvenç A., Pekel A. T., Koçkar O. M., The Experimental Optimization of The Electrosynthesis of Manganese(III) Acetate in a Bipolar Packed-Bed Reactor, *Chemical Engineering Journal*, 2004, **99**, 257-263.

Harrouche K., Renard J. F., Boudier N., De Tullio P., Goffin E., Lebrun P., Faury G., Pirotte B., Khelili S., Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Benzothiazoles and Tetrahydrobenzothiazoles Bearing Urea or Thiourea Moieties as Vasorelaxants and Inhibitors of the Insulin Releasing Process, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, **115**, 352-360.

Heiba E.-A. I., Dessau R. M., Oxidation by Metal Salts. XI. Formation of Dihydrofurans, *Journal of Organic Chemistry*, 1974, **39**, 3456-3457.

Hellberg M., Stubbins J. F., Glennon R. A., A Preliminary Investigation of Mesoionic Xanthine Analogues as Inhibitors of Platelet Aggregation, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2000, **8**, 1917-1923.

Heltzel C. E., Gunatilaka A. A. L., Glass T. E., Kingston D. G. I., Hoffmann G., Johnson R. K., Bioactive Furanonaphthoquinones from *Crescentia Cujete*, *Journal of Natural Products*, 1993, **56**, 1500-1505.

Hroch L., Benek O., Guest P., Aitken L., Soukup O., Janockova J., Musil K., Dohnal V., Dolezal R., Kuca K., Smith T. K., Gunn-Moore F., Musilek K. Design, Synthesis and *in vitro* Evaluation of Benzothiazole-Based Ureas as Potential ABAD/17b-HSD10 Modulators for Alzheimer's Disease Treatment, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2016, **26**, 3675-3678.

Janprasert J., Satasook C., Sukumalanand P., Champagne D. E., Towers G. H. N., Rocaglamide, A Natural Benzofuran Insecticide from *Aglaiia Odorata*, *Phytochemistry*, 1993, **32**, 67-69.

Kalpogiannaki D., Martini C.-I., Nikopoulou A., Nyxas J. A., Pantazi V., Hadjiarapoglou L. P., Fused Dihydrofurans From the One-Pot, Three-Component Reaction of 1,3-Cyclohexanedione, Iodobenzene Diacetate and Alkenes, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 1566-1575.

Kappe T., Synthesen Von Heterocyclen, 95. Mitt.: Chinolizine und Indolizine I: Eine Synthese von 2-Hydroxychinolizinonen-(4), *Monatshefte Für Chemie*, 1967, **98**, 874-886.

Karade N. N., Shirodkar S. G., Patil M. N., Potrekarb R. A., Karade H. N., Diacetoxyiodobenzene-Mediated Oxidative Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Olefins: An Efficient One-Pot Synthesis of 2,3-Dihydrofuran Derivatives, *Tetrahedron Letters*, 2003, **44**, 6729-6731.

Keri R. S., Patil M. R., Patil S. A., Budagumpi S., A Comprehensive Review in Current Developments of Benzothiazole- Based Molecules in Medicinal Chemistry, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, **89**, 207-225.

Khan K. M., Rahim F., Halim S. A., Taha M., Khan M., Perveen S., Zaheer-Ul-Haq, Mesaik M. A., Choudhary M. I., Synthesis of Novel Inhibitors of β -Glucuronidase Based on Benzothiazole Skeleton and Study of Their Binding Affinity by Molecular Docking, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011, **19**, 4286-4294.

Kim D. J. K. S. Y., Yang B. S., Yoo K. H., Synthesis and Biological Evaluation of Furo[2,3-*d*]Pyrimidines as Akt1 Kinase Inhibitors, *Bulletin of Korean Chemical Society*, 2007, **28**, 1114-1120.

King M. L., Chiang C.-C., Ling H.-C., Fujita E., Ochiai M., Mcphail A. T. , X-Ray Crystal Structure of Rocaglamide, A Novel Antileulemic 1*H*-Cyclopenta[*b*]Benzofuran from *Aglaia Elliptifolia*, *Journal of Chemical Society, Chemical Communication*, 1982, **0**, 1150-1151.

Knadler M. P., Bergstrom R. F., Callaghan J. T., Rubin A., Nizatidine, An H₂-Blocker. its Metabolism and Disposition in Man, *Drug Metabolism and Disposition*, 1986, **14**, 175-182.

Kobayashi K., CAN Mediated Formation of Furopyranones and Furoquinolinones, *Heterocycles*, 1999, **51**, 2881-2892.

Kobayashi K., Convenient Synthesis of Furopyranopyrandione Derivates by the CAN-Mediated Furan Ring Formation, *Heterocycles*, 2003, **60**, 939-946.

Kumar V. U. J., Poyraz O., Saxena S., Schnell R., Yogeeswari P., Schneider G., Sriram D., Discovery of Novel Inhibitors Targeting the Mycobacterium Tuberculosis O-Acetylserine Sulfhydrylase (CysK1) using Virtual High-Throughput Screening, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 2013, **23**, 1182-1186.

Lednicer D., Mitscher L. A., George G.I., *Organic Chemistry of Drug Synthesis 4*, 1st Ed., Wiley, New York, 95-97, 1990.

Lee Y. R., CAN Mediated Oxidative Cycloaddition of 1,3-Dicarbonyls to Conjugated Compounds, Efficient Synthesis of Dihydrofurans, Dihydrofurocoumarins, Dihydrofuroquinolinones, Dihydrofurophenalenones and Furonaphthoquinone Natural Products, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 8845-8853.

Lee Y. R., Kim B. S., Kweon H., Efficient Synthesis of Dihydrofuroquinolinones and Furoquinolinones by Silver(I)/Celite Promoted Oxidative Cycloaddition, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 3867-3874.

Lee Y. R., Kim B. S., Wang H. C., Silver(I)/Celite Promoted Oxidative Cycloaddition of 4-Hydroxycoumarin to Olefins. A Facile Synthesis of Dihydrofurocoumarins and Furocoumarins, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 12215-12222.

Luo F.-T., Fwu S.-L., Huang W.-S., One-Pot Conversion of Terminal Alkynes into Gem-Disubstituted-Alkenes, *Tetrahedron Letters*, 1992, **33**, 6839-6840.

De Souza M. V. N., De Almeida M. V., Drogas Anti-HIV: Passado, Presente e Perspectivas Futuras, *Quimica Nova*, 2003, **26**, 366-372.

Martin-Kohler A., Widmer J., Bold G., Meyer T., Sequin U., Traxler P., Furo[2,3-*d*] Pyrimidines and Oxazolo[5,4-*d*]Pyrimidines as Inhibitors of Receptor Tyrosine Kinases (RTK), *Helvetica Chimica Acta*, 2004, **87**, 956-975.

Mcguigan C., Yarnold C. J., Jones G., Velazquez S., Barucki H., Brancale A., Andrei G., Snoeck R., Declercq E., Balzarini J., Potent and Selective Inhibition of Varicella-Zoster Virus (VZV) by Nucleoside Analogues with an Unusual Bicyclic Base, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1999, **42**, 4479-4484.

Mellor J. M., Mohammed S., Synthesis of Oxaspirolactones by Manganic Acetate Promoted Additions to Exocyclic Enol Lactones, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 7547-7556.

Mellor J. M., Mohammed S., Synthesis of Oxygen Spirocycles by Manganic Acetate Promoted Additions to Exocyclic Enol Ether Derivatives, *Tetrahedron Letters*, 1991, **32**, 7107-7110.

Mellor J. M., Mohammed S., Synthesis of Spirocyclic Acetals by Manganic Acetate Promoted Additions to Exocyclic Enol Ethers, 1993, **49**, 7567-7578.

Miao C.-B., Liu R., Sun Y.-F., Sun X.-Q., Yang H.-T., Base-Controlled Selective Construction of Polysubstituted Dihydrofuran and Furan Derivatives Through an I₂-Mediated Cyclization, *Tetrahedron Letters*, 2017, **58**, 541-545.

Miski M., Jakupovic J., Cyclic Farnesyl-Coumarin and Farnesyl-Chromone Derivatives from *Ferula Communis* Subsp. *Communis*, *Phytochemistry*, 1990, **29**, 1995-1998.

Mohammadi-Farani A., Foroumadi A., Kashani M. R., Aliabadi A., *N*-Phenyl-2-*P*-Tolylthiazole-4-Carboxamide Derivatives: Synthesis and Cytotoxicity Evaluation as Anticancer Agents, *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2014, **17**, 502-508.

Nair V., Treasa P. M., Maliakal D., Rath N. P., CAN Mediated Oxidative Addition of 2-Hydroxynaphthoquinone to Dienes: a Facile Synthesis of Naphtafurandiones, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 7705-7710.

Nalawade S., Deshmukh V., Chaudhari S., Design, Microwave Assisted Synthesis and Pharmacological Activities of Substituted Pyrimido[2,1-*b*][1,3]Benzothiazole-3-Carboxylate Derivatives, *Journal of Pharmacy Research*, 2013, **7**, 433-438.

Namai H., Ikeda H., Kato N., Mizuno K., Substituent Effects on the Energies of the Electronic Transitions of Geminally Diphenyl-Substituted Trimethylenemethane

(TMM) Radical Cations. Experimental and Theoretical Evidence for a Twisted Molecular and Localized Electronic Structure, *The Journal of Physical Chemistry, A*, 2007, **111**, 4436-4442.

Popsavin M., Spaic S., Svircev M., Kojic V., Bogdanovic G., Popsavin V., 2-(3-Amino-3-Deoxy-B-D-Xylofuranosyl)Thiazole-4-Carboxamide: A New Tiazofurin Analogue with Potent Antitumour Activity, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 2006, **16**, 5317-5320.

Popsavin M., Spaic S., Svircev M., Kojic V., Bogdanovic G., Popsavin V., Synthesis and *in vitro* Antitumour Screening of 2-(B-D-Xylofuranosyl)Thiazole-4-Carboxamide and Two Novel Tiazofurin Analogues with Substituted Tetrahydrofurodioxol Moiety as a Sugar Mimic, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012, **22**, 6700-6704.

Quinn D.M., Acetylcholinesterase: Enzyme Structure, Reaction Dynamics, and Virtual Transition States, *Chemical Reviews*, 1987, **87**, 955-979.

Reemtsma T., Fiehn O., Kalnowski G., Jekel M., Microbial Transformations and Biological Effects of Fungicide-Derived Benzothiazoles Determined in Industrial Waste Water, *Environmental Science & Technology*, 1995, **29**, 478-485.

Rustalyan A., Nazarians L., Bohlmann F., Two New 5-Methylcoumarins from *Erlangea Fusca*, *Phytochemistry*, 1980, **19**, 1254-1255.

Salehi M., Amini M., Ostad S. N., Riazi G. H., Assadieskandar A., Shafiei B., Shafiee A., Synthesis, Cytotoxic Evaluation and Molecular Docking Study of 2-Alkylthio-4-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-5-Aryl-Thiazoles as Tubulin Polymerization Inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2013, **21**, 7648-7654.

Sarojini, B. K., Krishna B. G., Darshanraj C. G., Bharath B. R., Manjunatha H., Synthesis, Characterization, *in vitro* and Molecular Docking Studies of New 2,5-Dichloro Thienyl Substituted Thiazole Derivatives for Antimicrobial Properties, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, **45**, 3490-3496.

Schoop A., Greiving H., Göhrt A., A New Analogue of Rocaglamide by an Oxidative Dihydrofuran Synthesis, *Tetrahedron Letters*, 2000, **41**, 1913-1916.

Schuster N., Christiansen C., Jakupovic J., Mungai M., An Unusual [2+2] Cycloadduct of Terpenoid Coumarin from *Ethulia Vernonioides*, *Phytochemistry*, 1993, **34**, 1179- 1181.

Singh H. P., Sharma C. S., Gautam C. P., Synthesis and Pharmacological Screening of Some Novel 2-Arylhydrazino and 2-Aryloxy-Pyrimido[2,1-*b*]Benzothiazole Derivatives, *American-Eurasian Journal of Scientific Research*, 2009, **4**, 222-228.

Snider B. B., Han L., Xie C., Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans by Mn(OAc)₃-Based Oxidative Cycloaddition of 2-Cyclohexenones with Alkenes. Synthesis Of (±)-Conocarpan, *Journal of Organic Chemistry*, 1997, **62**, 6978-6984.

Stachulski, A. V., Pidathala C., Row E. C., Sharma R., Berry N. G., Iqbal M., Bentley J., Allman S. A., Edwards G., Helm A., Hellier J., Korba B. E., Semple J. E., Rossignol J. F., Thiazolides as Novel Antiviral Agents. 1. Inhibition of Hepatitis B Virus Replication, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, **54**, 4119-4132.

Ustalar A., Yılmaz M., Osmani A., Keçeli S. A., Synthesis and Antifungal Activity of New Dihydrofurocoumarins and Dihydrofuroquinolines, *Turkish Journal of Chemistry*, 2017, **41**, 80-88.

Wade J. J., Toso C. B., Matson C. J., Stelzer V. L., Synthesis and Antiallergic Activity of Some Acidic Derivatives of 4H-Pyrimido[2,1-*b*]benzazol-4-Ones, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1983, **26**, 608-611.

Waghmare G. S., Chidrawar A. B., Bhosale V. N., Shendarkar G. R., Kuberkar S. V., Synthesis and *in vitro* Anticancer Activity of 3-Cyano-6,9-Dimethyl-4-Imino 2-Methylthio 4H-Pyrimido[2,1-*b*][1,3]Benzothiazole and its 2-Substituted Derivatives, *Journal of Pharmacy Research*, 2013, **7**, 823-827.

Wegler R., Eue L., *Chemie Der Pflanzenschutz- und Schadlingsbekämpfungsmittel*, in: *Herbizide*, 1st Ed., Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1977.

Weiss B., Hait W. N., Selective Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Inhibitors as Potential Therapeutic Agents, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1977, **17**, 441-477.

Yılmaz E. V. B., Yılmaz M., Öktemer A., Radical Cyclizations of Conjugated Esters and Amides with 3-Oxopropanenitriles Mediated by Manganese(III) Acetate, *Arkivoc*, 2011, **ii**, 363-376.

Yılmaz M., Burgaz Yılmaz E. V., Pekel A. T., Radical Cyclization of Fluorinated 1,3-Dicarbonyl Compounds with Dienes Using Manganese (III) Acetate and Synthesis of Fluoroacylated 4,5-Dihydrofurans, *Helvetica Chimica Acta*, 2011, **94**, 2027-2038.

Yılmaz M., Pekel A. T., Synthesis of Fluoroacylated 4,5-Dihydrofurans and Fluoroalkylated Tetrahydrofurans by the Radical Cyclization Using Manganese(III) Acetate. Part II, *Journal of Fluorine Chemistry*, 2011, **132**, 628-635.

Yılmaz M., Studies on The Radical Cyclization of 3-Oxopropanenitriles and Alkenes with Cerium(IV) Ammonium Nitrate in Ether Solvents, *Helvetica Chimica Acta*, 2011, **94**, 1335-1342.

Yılmaz M., Synthesis of Dihydrofurans Containing Trifluoromethyl Ketone and Heterocycles by Radical Cyclization of Fluorinated 1,3-Dicarbonyl Compounds with 2-Thienyl and 2-Furyl Substituted Alkenes, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 8255-8263.

Yılmaz M., Ustalar A., Synthesis of 2-(2-Phenylethenyl) Substituted 4,5-Dihydrofurans by Regioselective Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Dienes Promoted by Cerium(IV) Ammonium Nitrate, *Arkivoc*, 2016, **iii**, 202-213

Yılmaz M., Uzunalioglu N., Pekel A. T., Manganese(III) Acetate Based Oxidative

Cyclizations of 3-Oxopropanenitriles with Conjugated Alkenes and Synthesis of 4,5-Dihydrofuran-3-Carbonitriles Containing Heterocycles, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 8860-8867.

Yılmaz M., Yakut M., Pekel A. T., Synthesis of 2,3-Dihydro-4H-Furo[3,2-*c*]Chromen-4-Ones and 2,3-Dihydronaphtho[2,3-*b*]Furan-4,9-Diones by the Radical Cyclizations of Hydroxyenones with Electron-Rich Alkenes Using Manganese(III) Acetate, *Synthetic Communications*, 2008, **38**, 914-927.

Yılmaz M., Pekel A. T., Regioselective Synthesis of 5-Carbamoyl-Dihydrofurans Mediated Manganese (III) Acetate in Acetic Acid, *Synthetic Communications*, 2001, **31**, 2189-2194.

Yılmaz M., Pekel A. T., Synthesis of Benzofuran Derivatives Using Manganese (III) Acetate Mediated Addition of β -Dicarbonyl Compounds to Alkyne and Alkenes - A Comparative Study, *Synthetic Communications*, 2001, **31**, 3871-3876.

Yokoe H., Mitsunashi C., Matsuoka Y., Yoshimura T., Yoshida M., Shishido K., Enantiocontrolled Total Syntheses of Breviones A, B, And C, *Journal of American Chemical Society*, 2011, **133**, 8854-8857.

Zdero C., Bohlmann F., King R. M., Robinson H., Further 5-Methyl Coumarins and Other Constituents from the Subtribe Mutisiinae, *Phytochemistry*, 1986, **25**, 509-516.

Zhang X., Raghavan S., Ihnat M., Thorpe J. E., Disch B. C., Bastian A., Bailey-Downs L. C., Dybdal-Hargreaves N. F., Rohena C. C., Hamel E., Mooberry S. L., Gangjee A., The Design and Discovery of Water Soluble 4-Substituted-2,6-Dimethylfuro [2, 3-*d*]Pyrimidines as Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors and Microtubule Targeting Antitumor Agents, *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 2014, **22**, 3753-3772.

Zhao S., Zhao L., Zhang X., Liu C., Hao C., Xie H., Sun B., Zhao D., Cheng M., Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationship Studies of Benzothiazole Derivatives as Antifungal Agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, **123**, 514-522.

Ziegler E., Wolf R., Synthesen von Heterocyclen, 36. Mitt.: Über Reaktionen Mit Kohlensuboxyd, *Monatshefte Für Chemie*, 1962, **93**, 34-43.

Ziegler E.; Wolf R., Synthesen von Heterocyclen, 42. Mitt.: Über Reaktionen Mit Kohlensuboxyd, *Monatshefte Für Chemie*, 1962, **93**, 1441-1445.

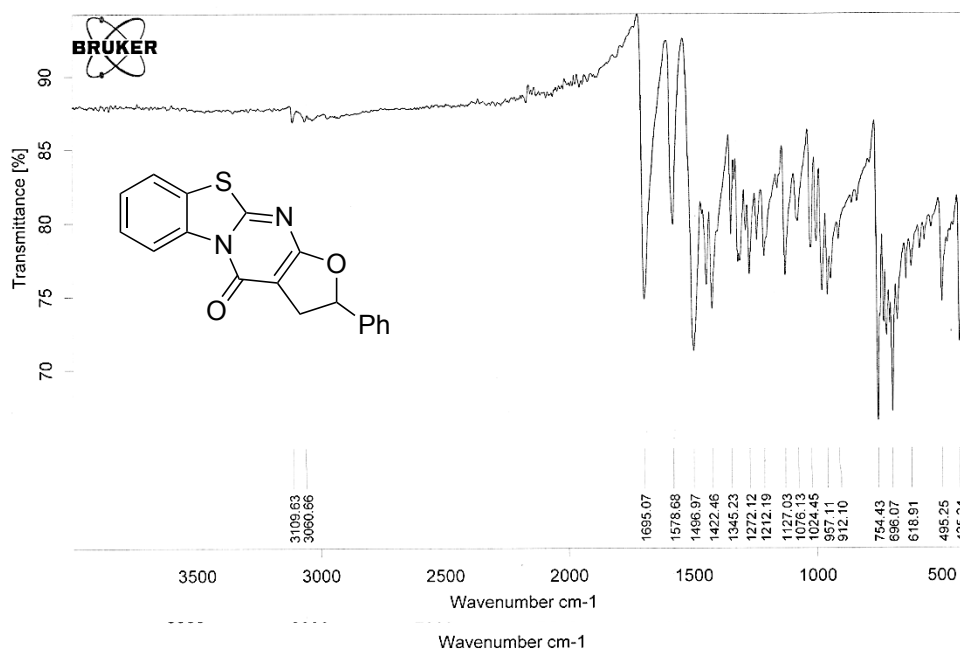


EKLER

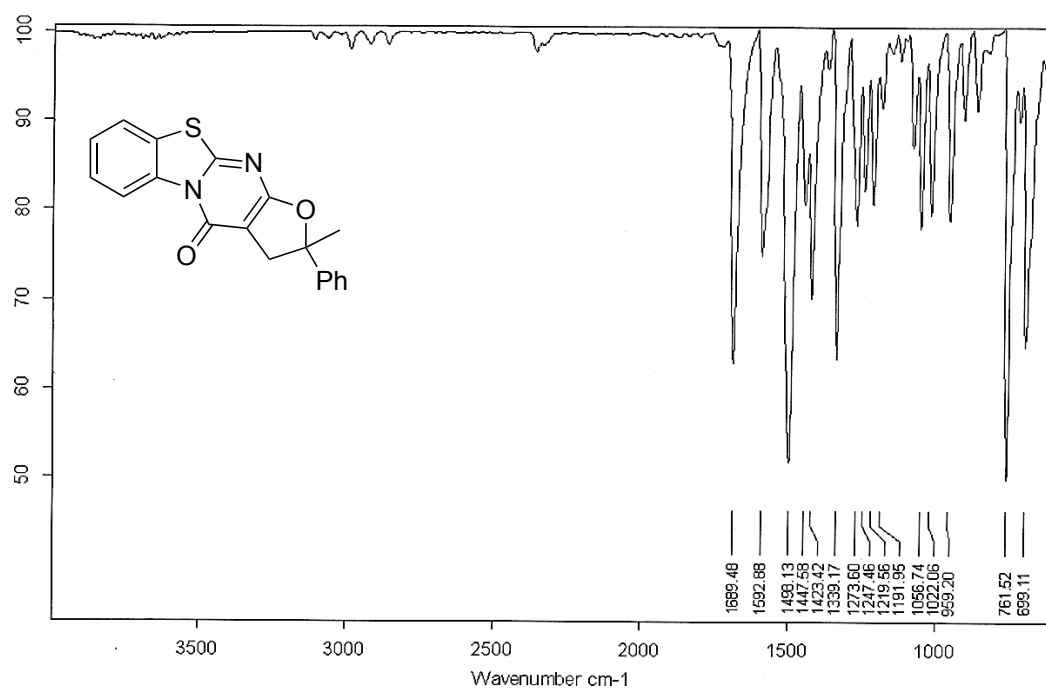
EK-A

IR Spektrumları

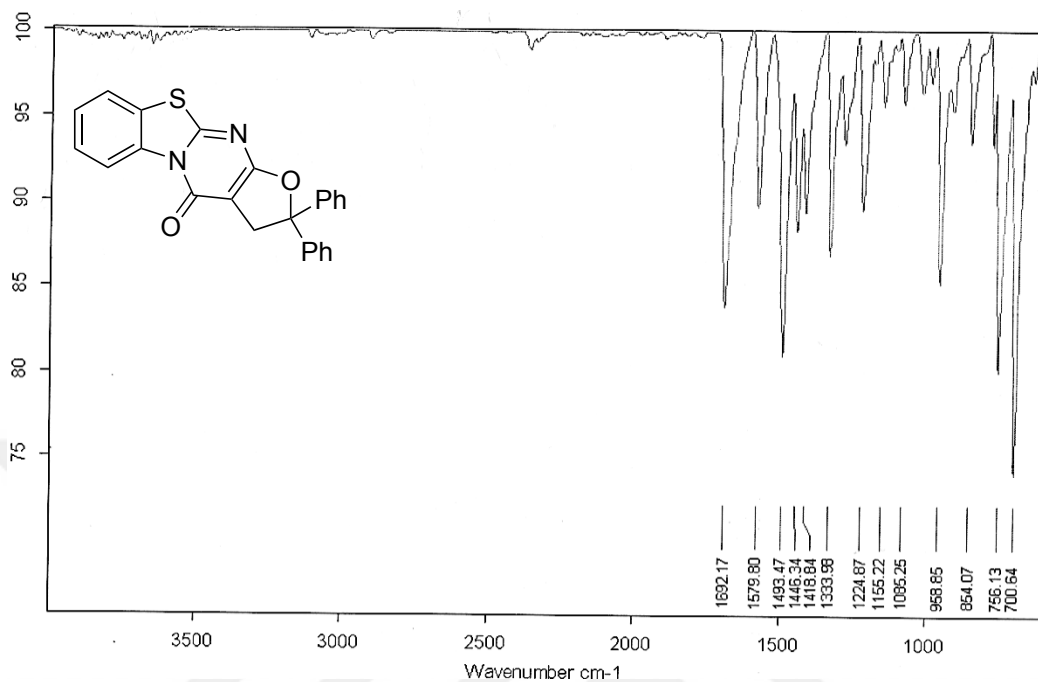
2-Fenil-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5a)



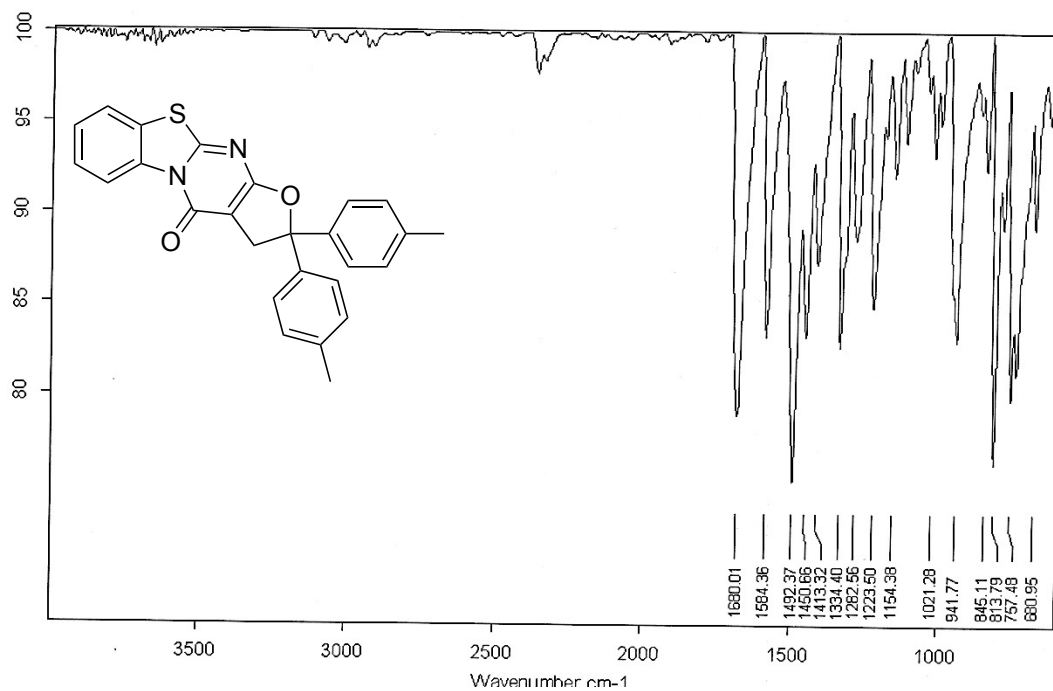
2-Metil-2-fenil-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5b)



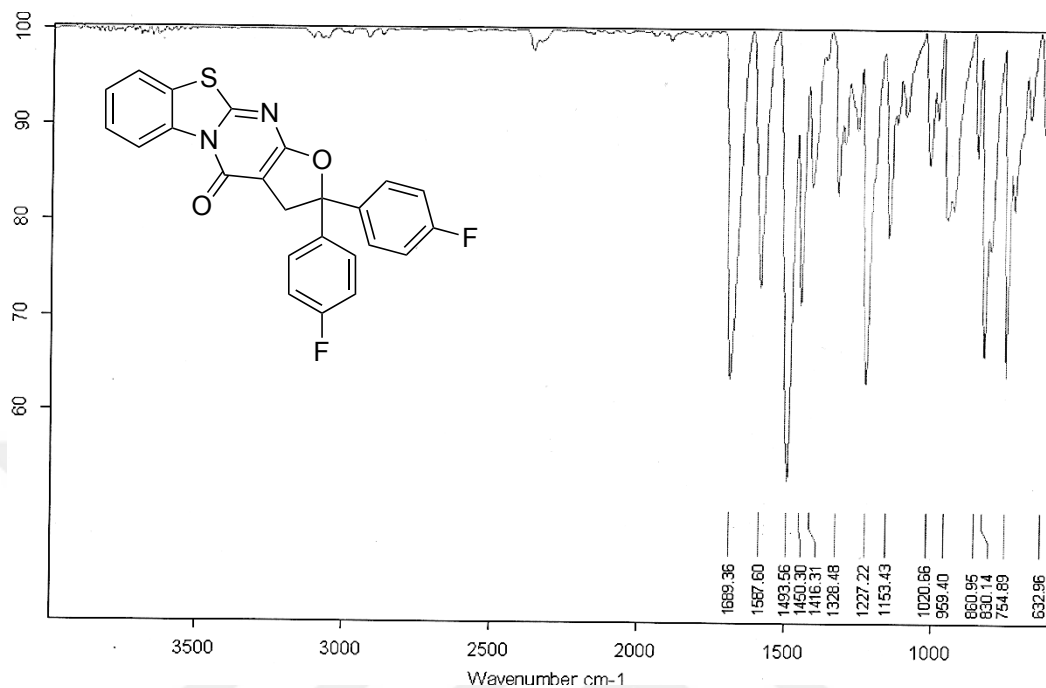
2,2-Difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-one
(5c)



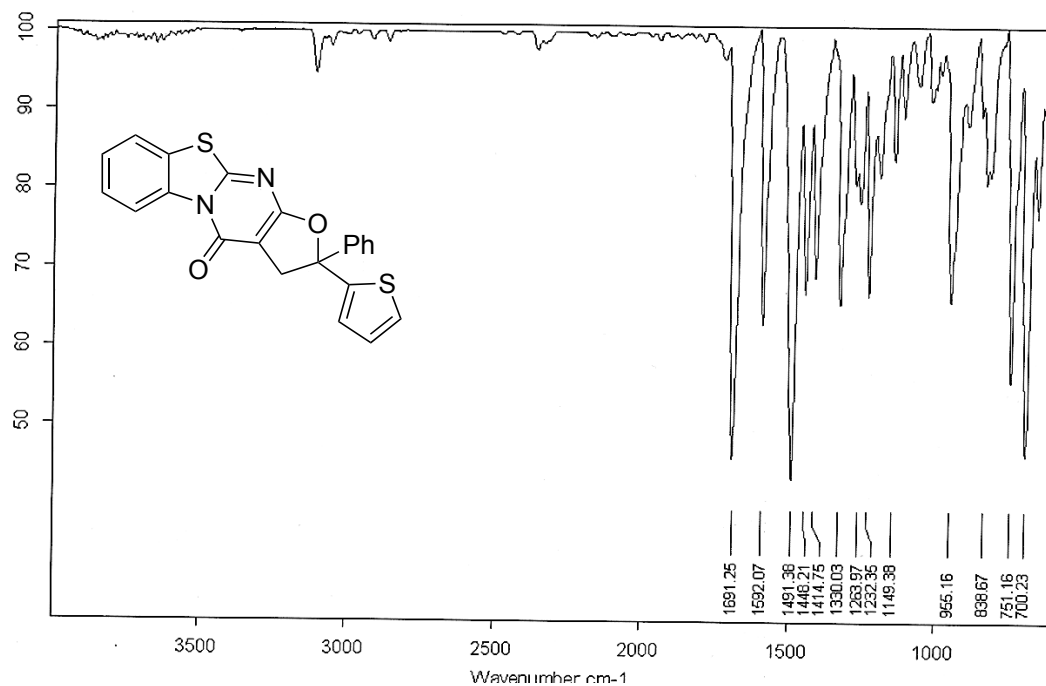
2,2-Di-*p*-tolil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on
(5d)



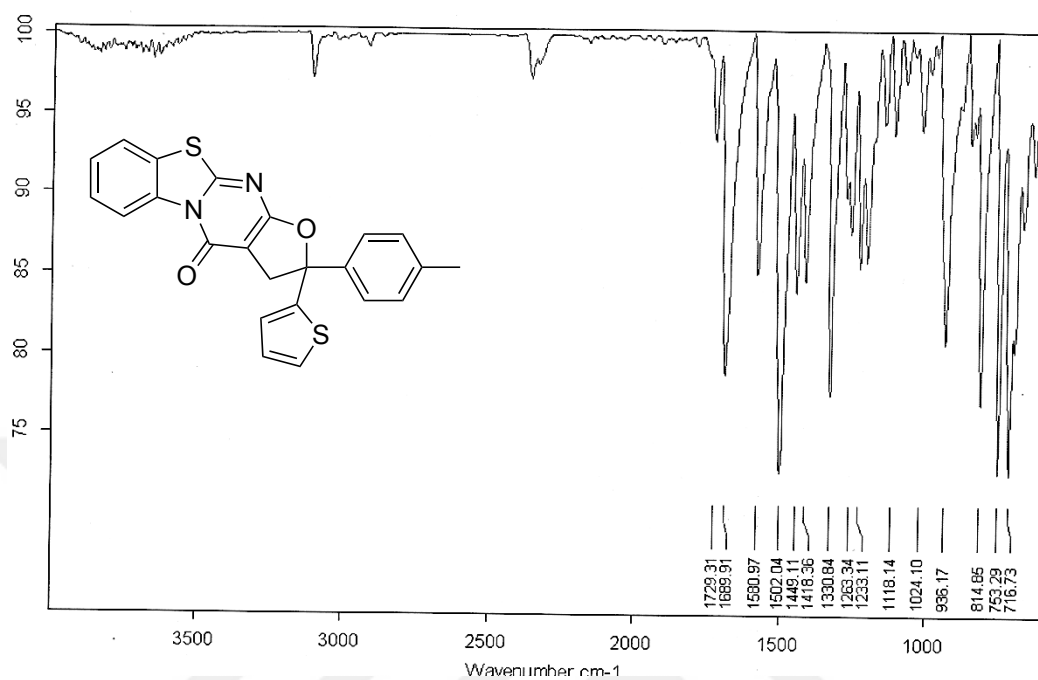
**2,2-Bis(4-florofenil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimi
din-4-one (5e)**



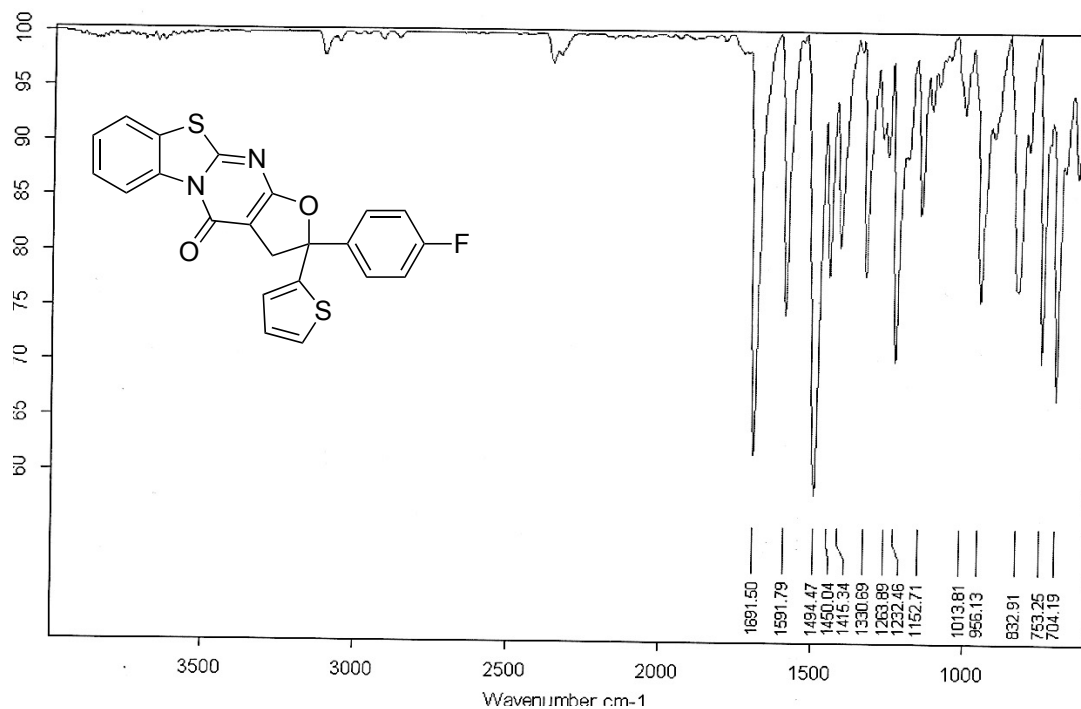
2-Fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5f)



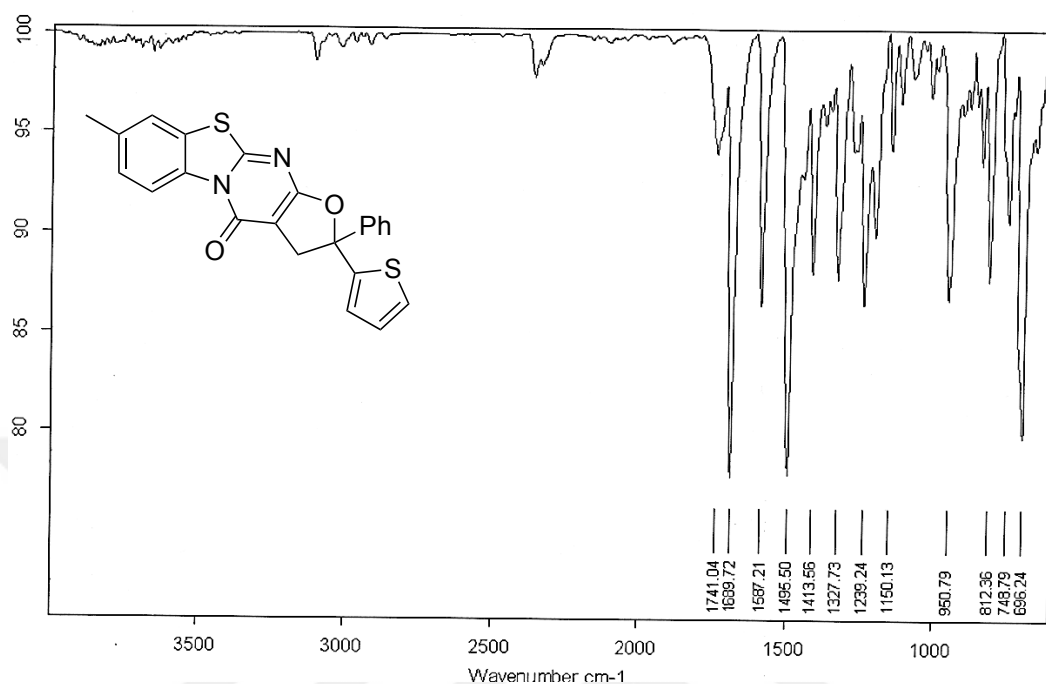
2-(Tiyofen-2-il)-2-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5g)



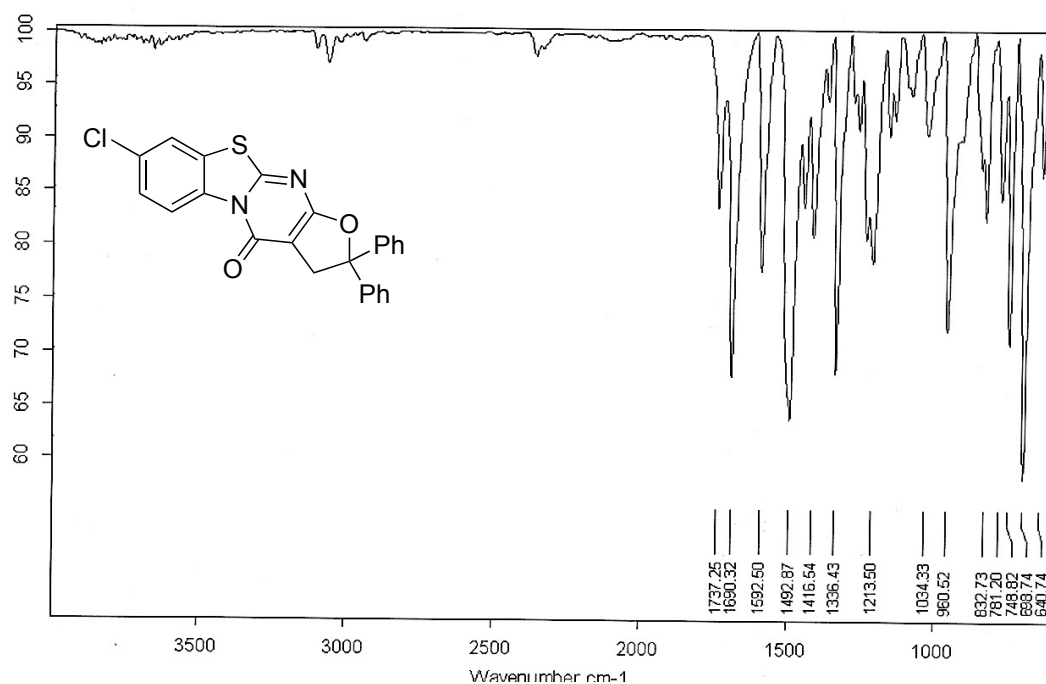
2-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5h)



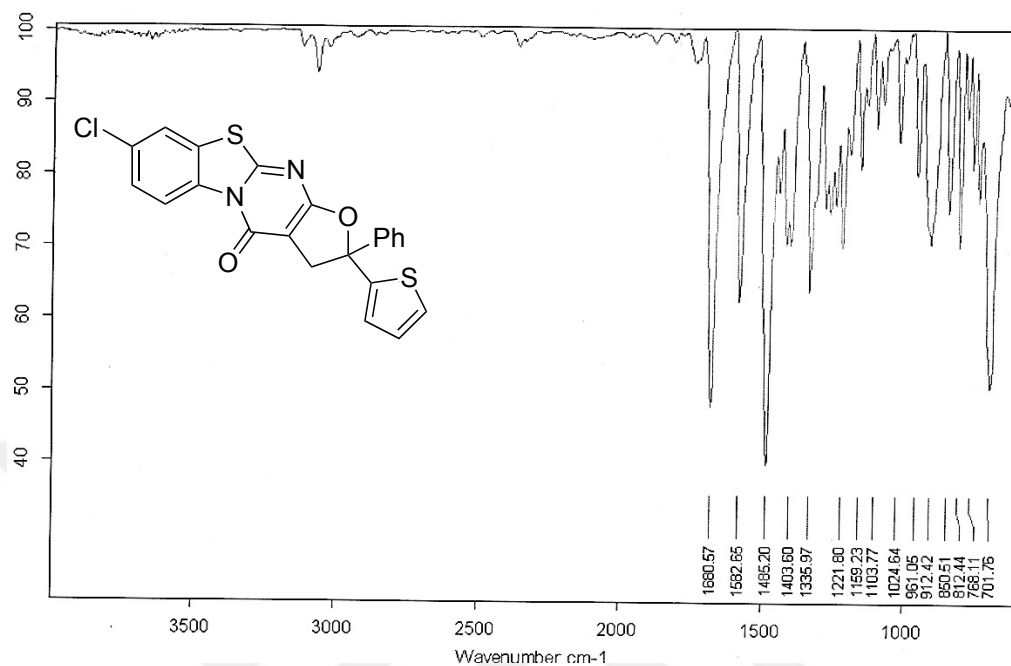
8-Metil-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5i)



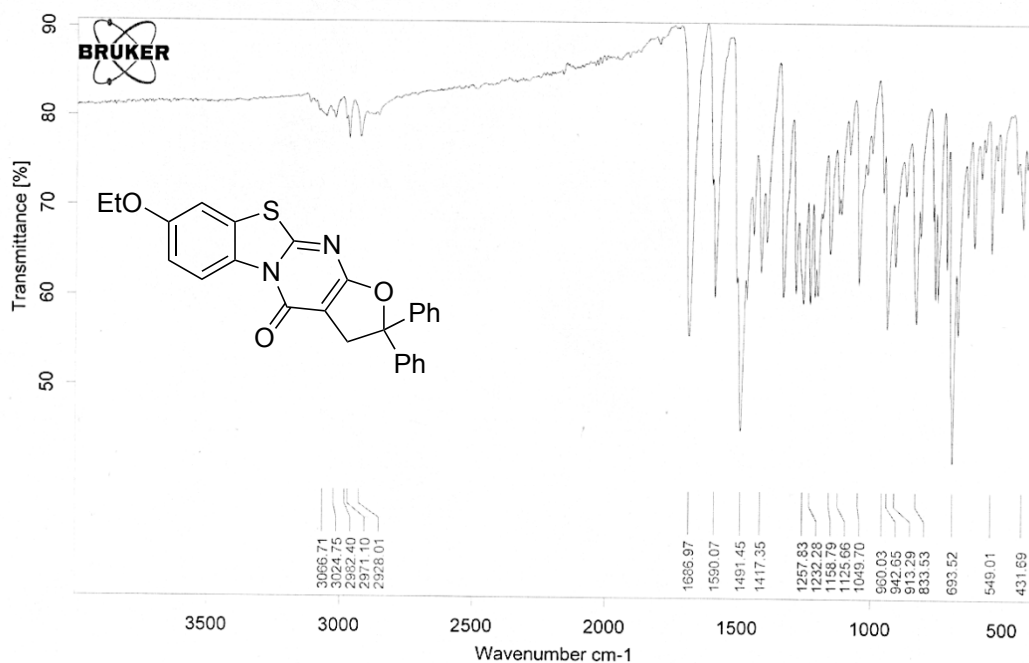
8-Kloro-2,2-difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5j)



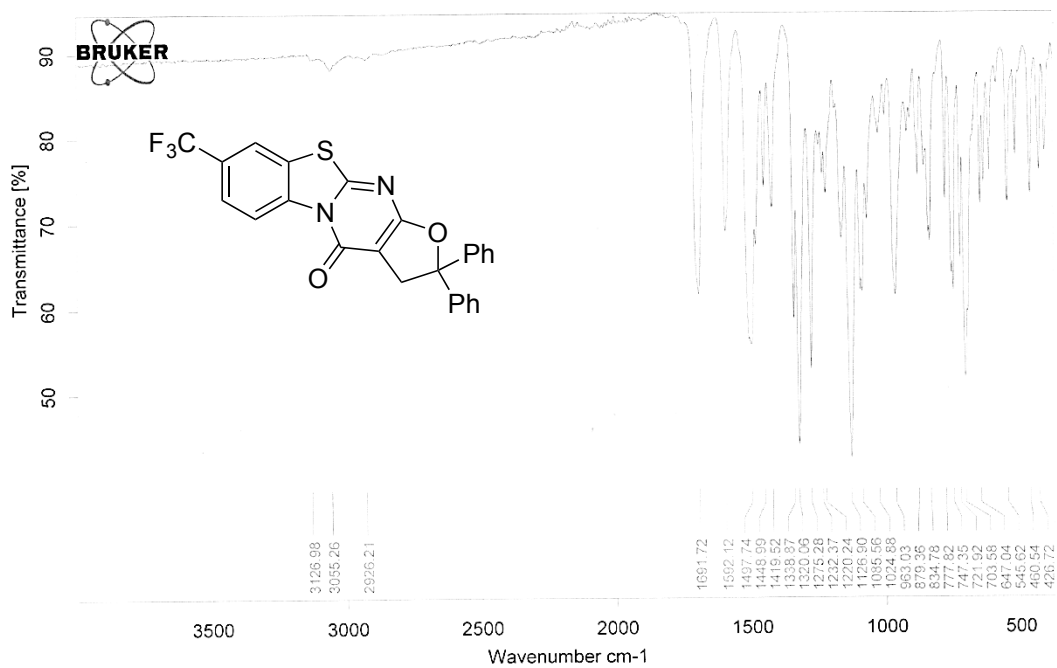
8-Kloro-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5k)



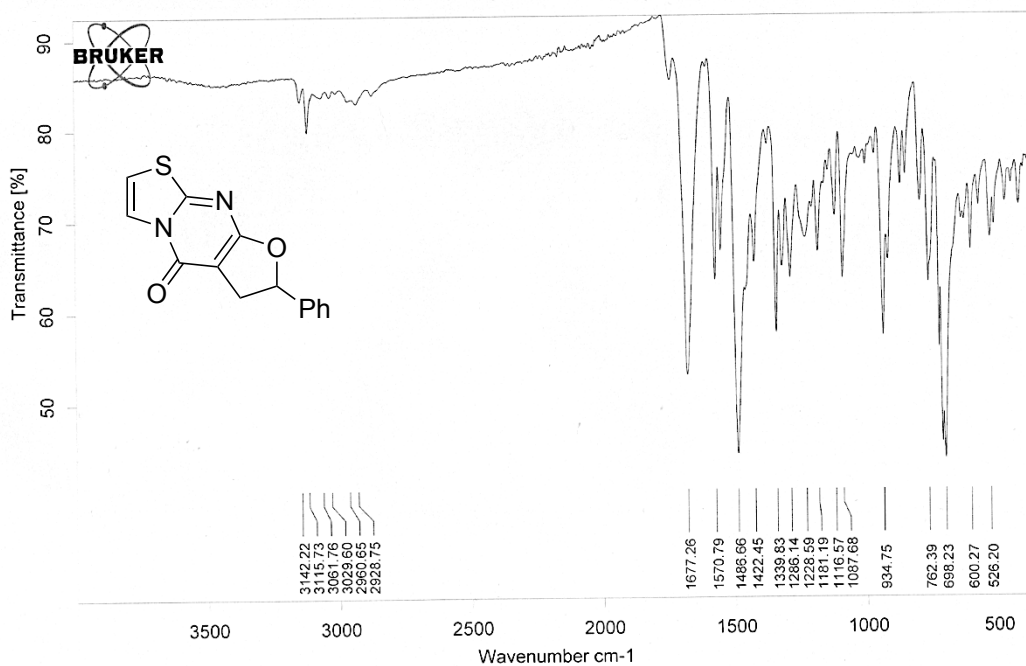
8-Etoksi-2,2-difenil-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo[2,3-d]pirimidin-4-on (5l)



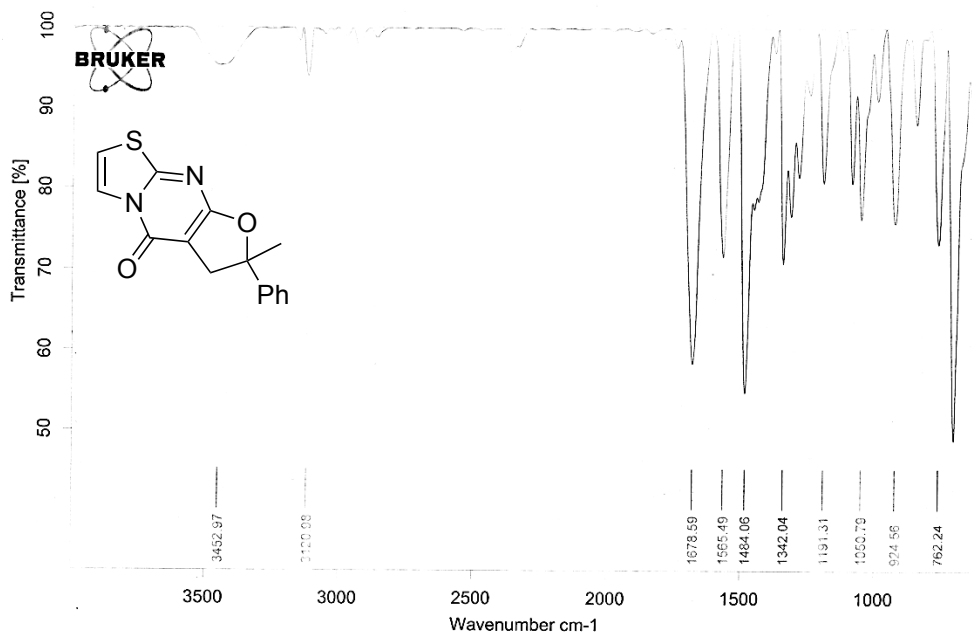
2,2-Difenil-8-(triflorometil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5m)



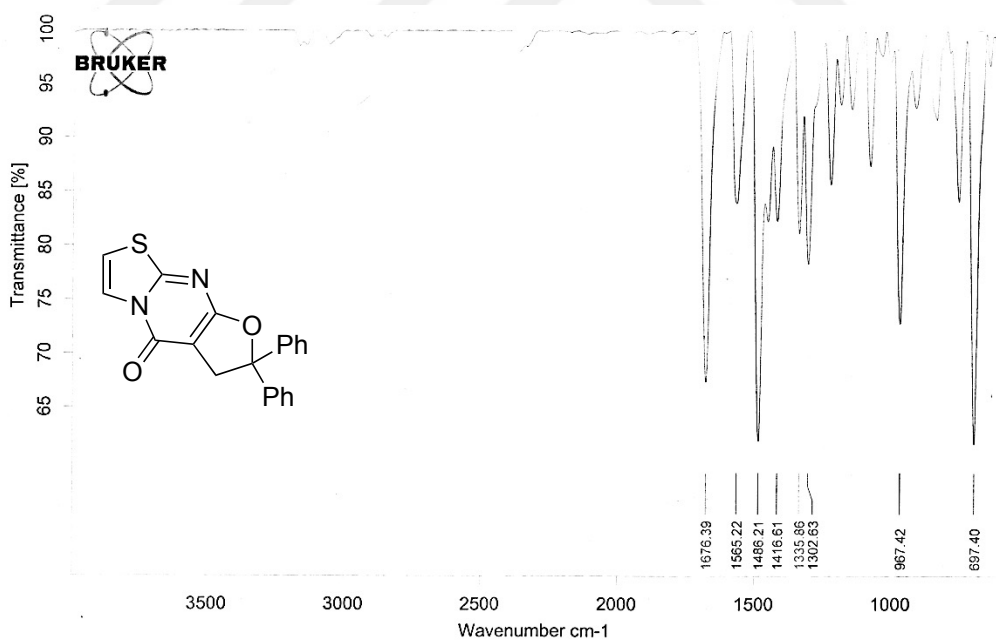
7-Fenil-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6a)



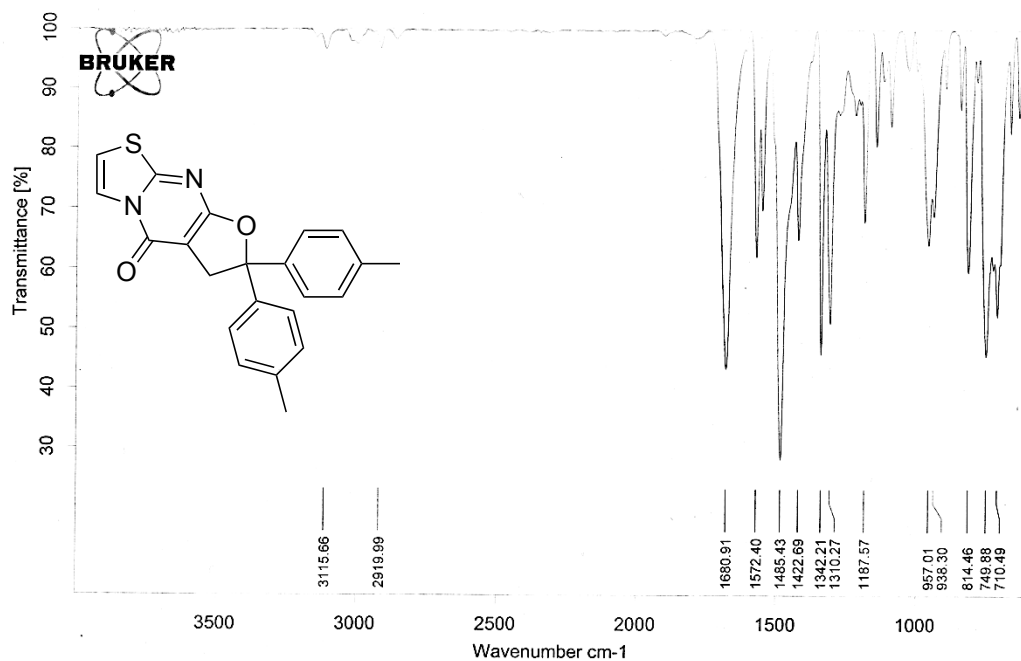
7-Metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-one (6b)



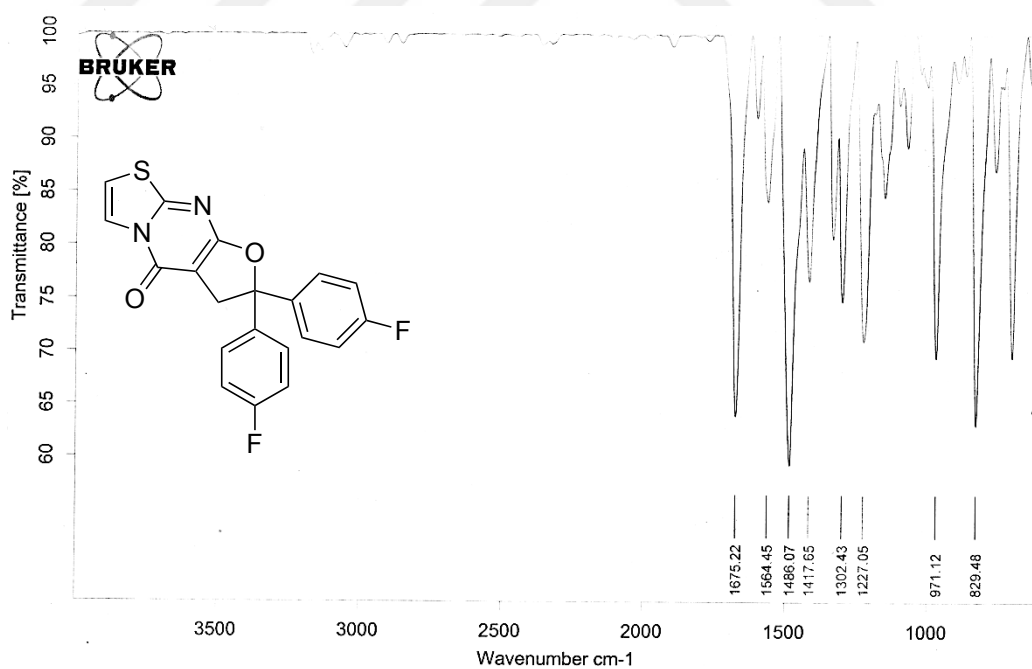
7,7-Difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6c)



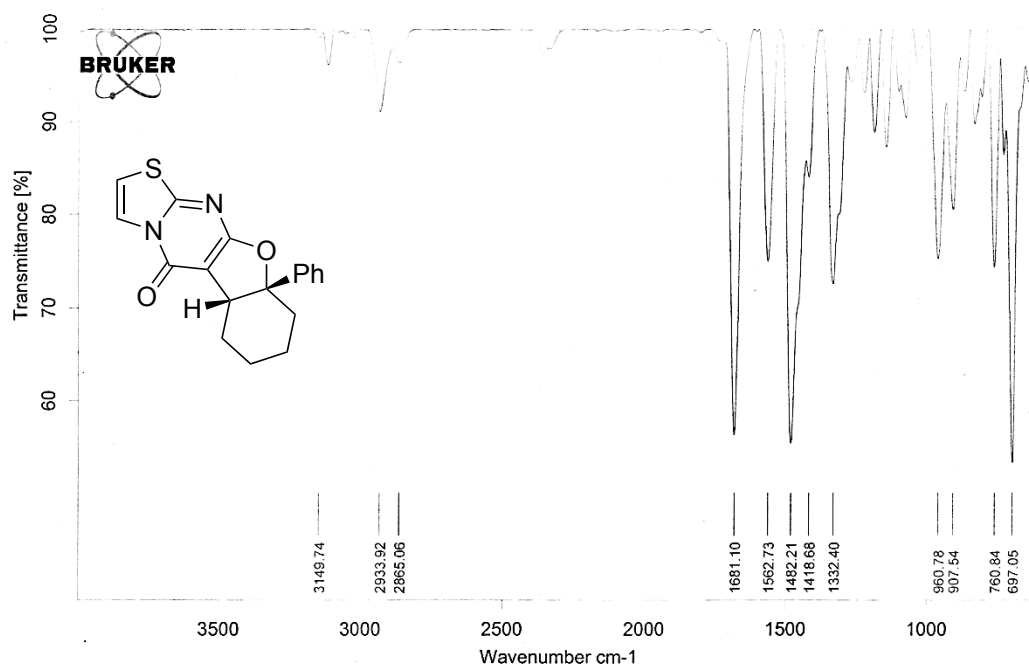
7,7-Di-*p*-tolil-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6d)



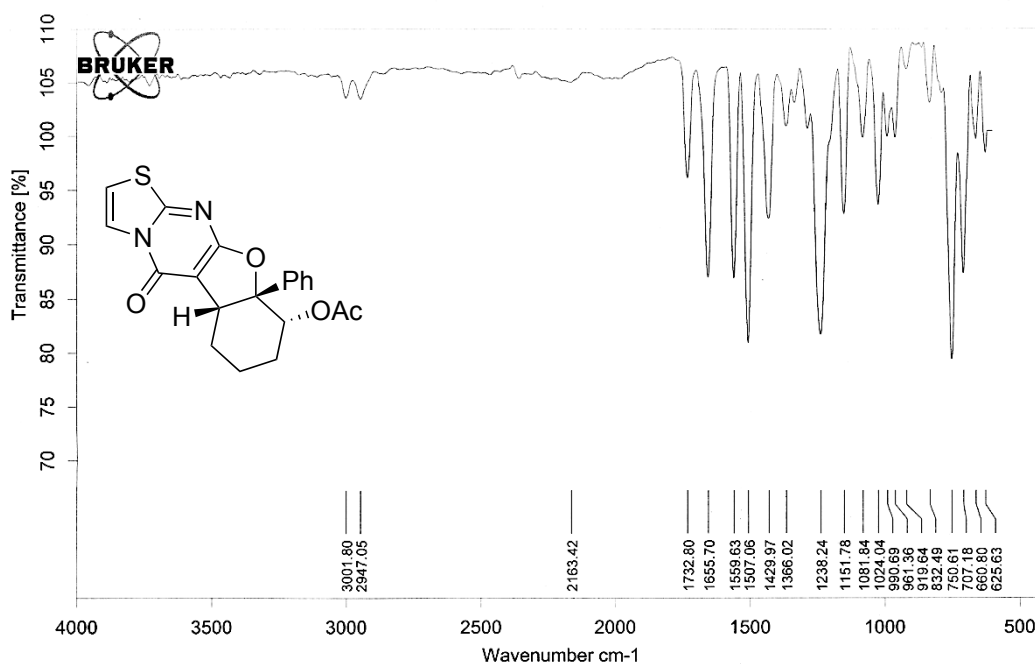
7,7-Bis(4-florofenil)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6e)



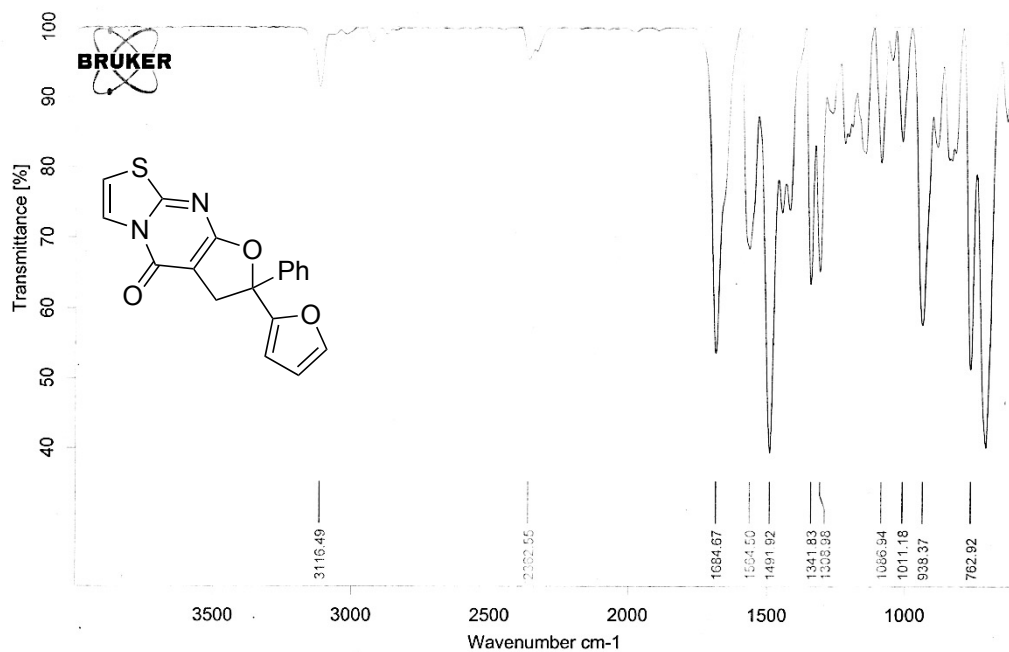
(5*bR*,9*aR*)-9a-Fenil-5*b*,6,7,8,9,9*a*-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-one (6f)



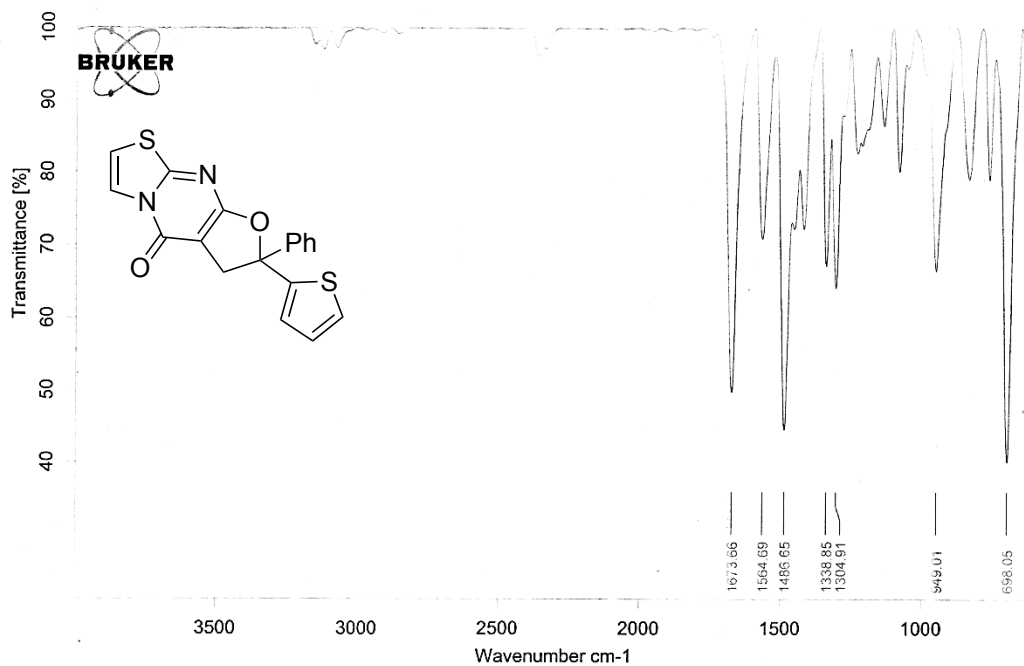
(5*bR*,9*R*,9*aR*)-5-Okso-9a-fenil-5*b*,6,7,8,9,9*a*-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-9-il asetat (6g)



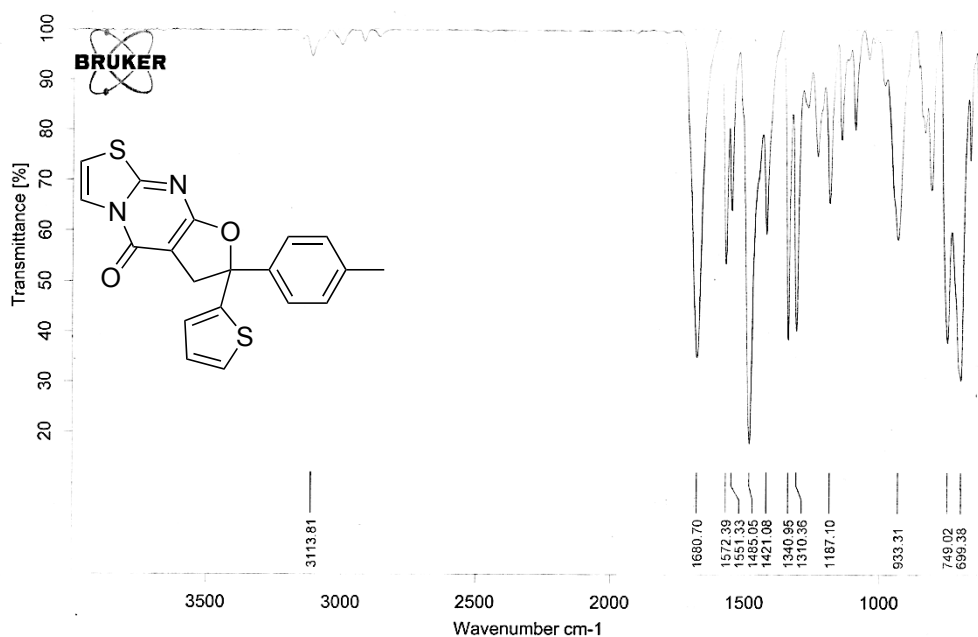
**7-(Furan-2-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on
(6h)**



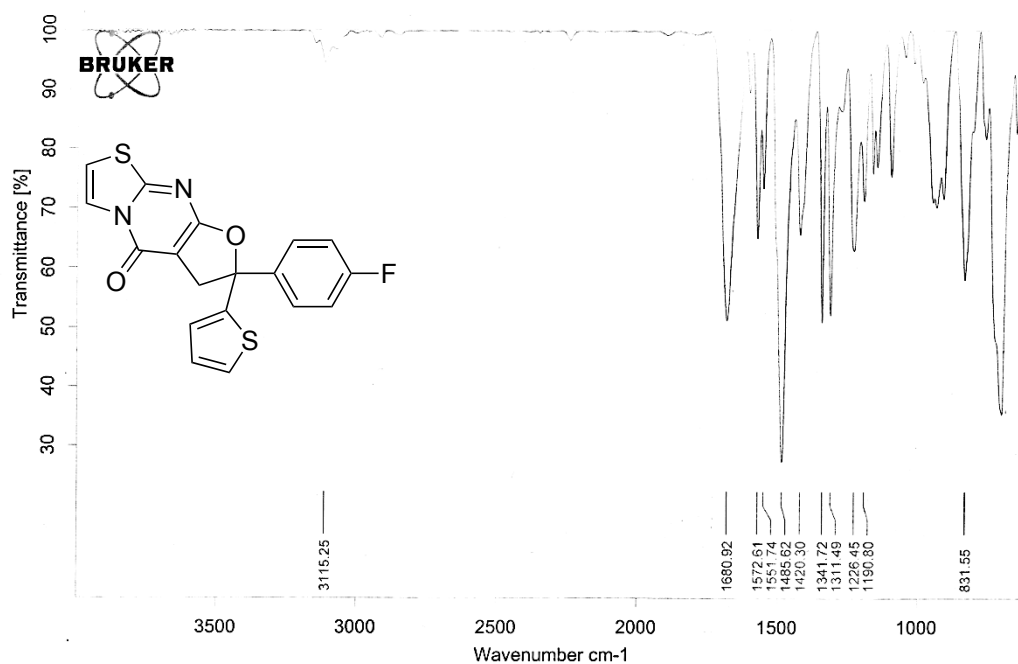
**7-Fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on
(6i)**



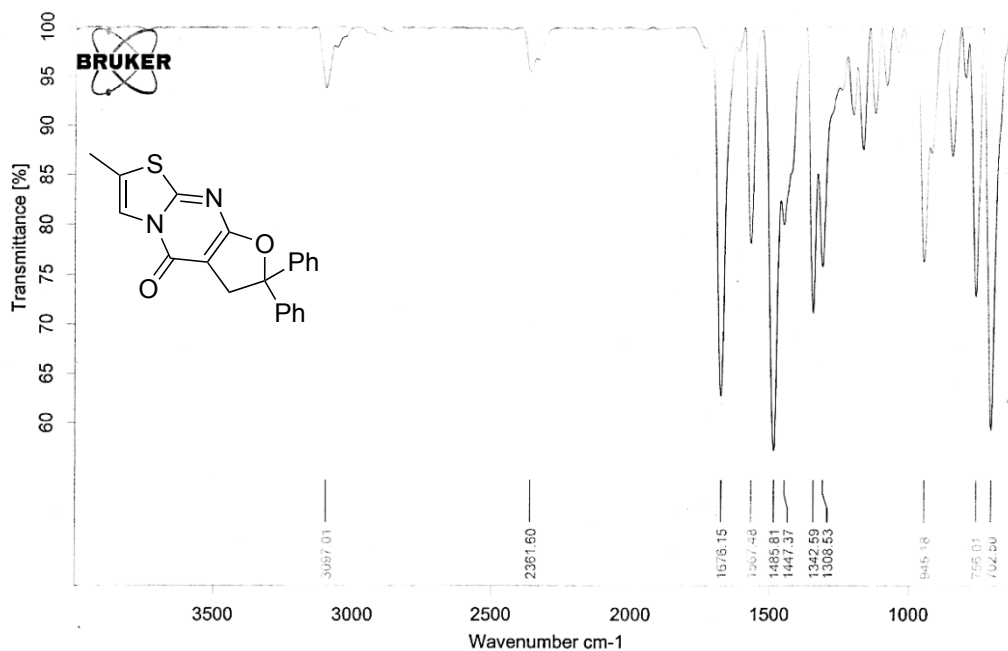
7-(Tiyofen-2-il)-7-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6j)



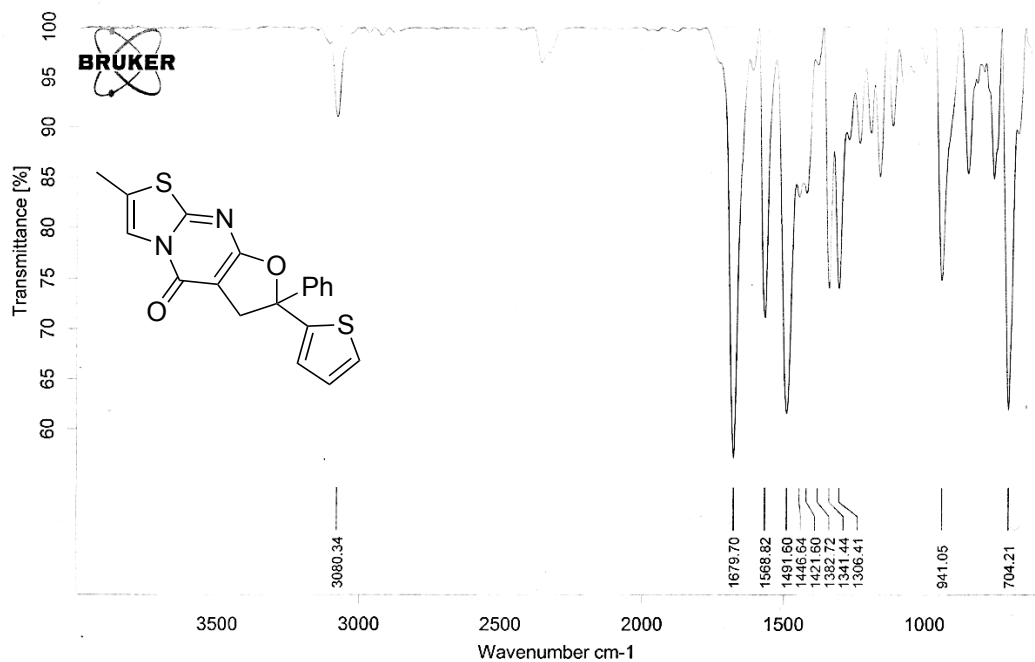
7-(4-Florofenil)-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6k)



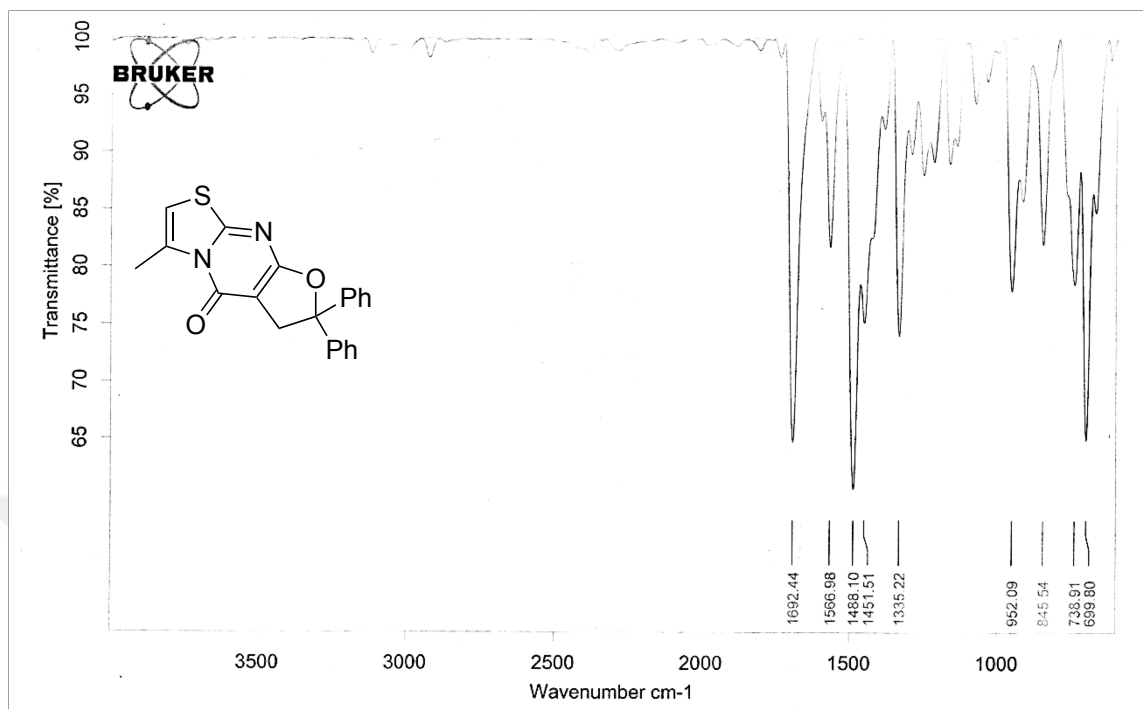
2-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6l)



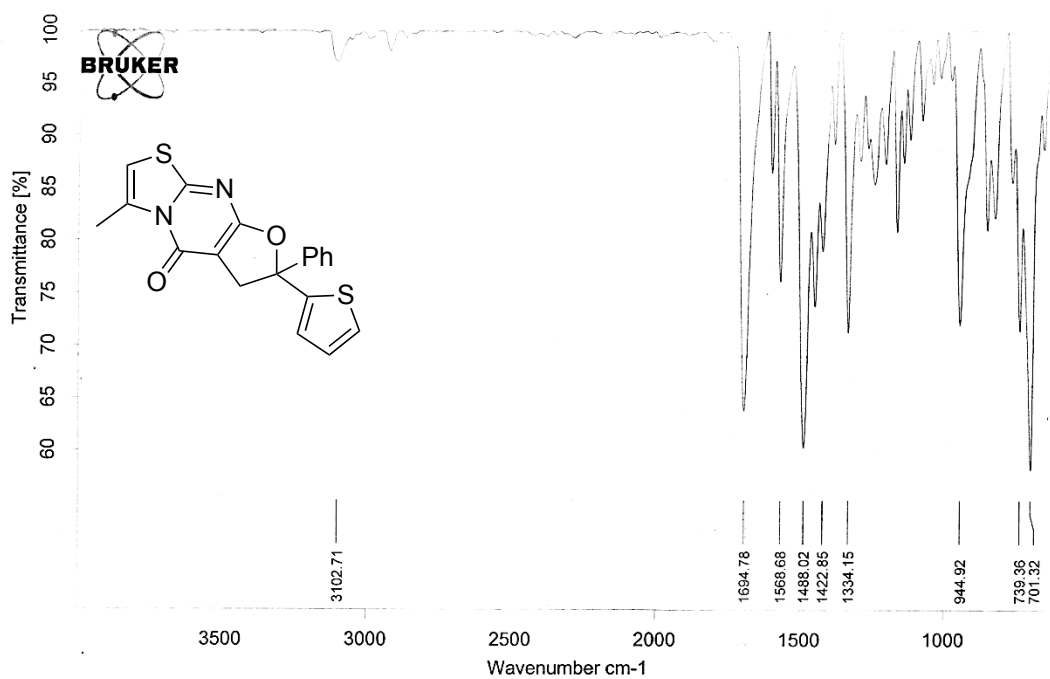
2-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6m)



3-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6n)



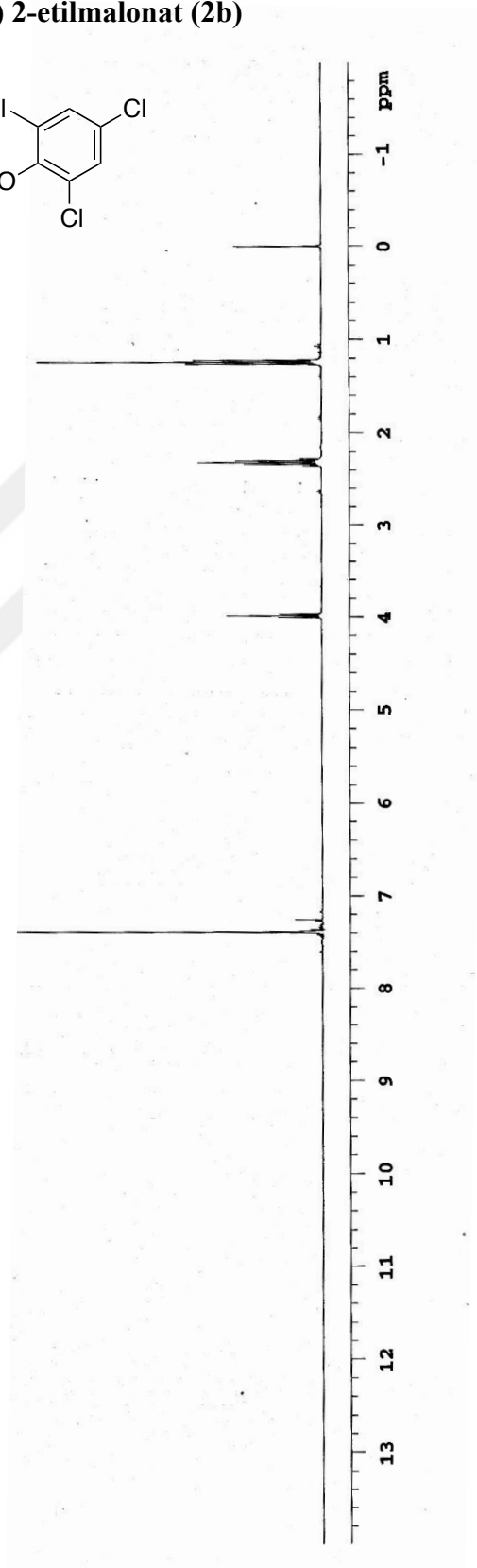
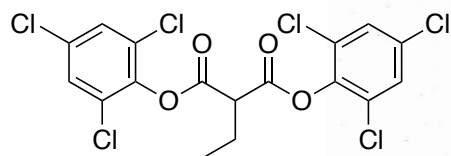
3-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6o)



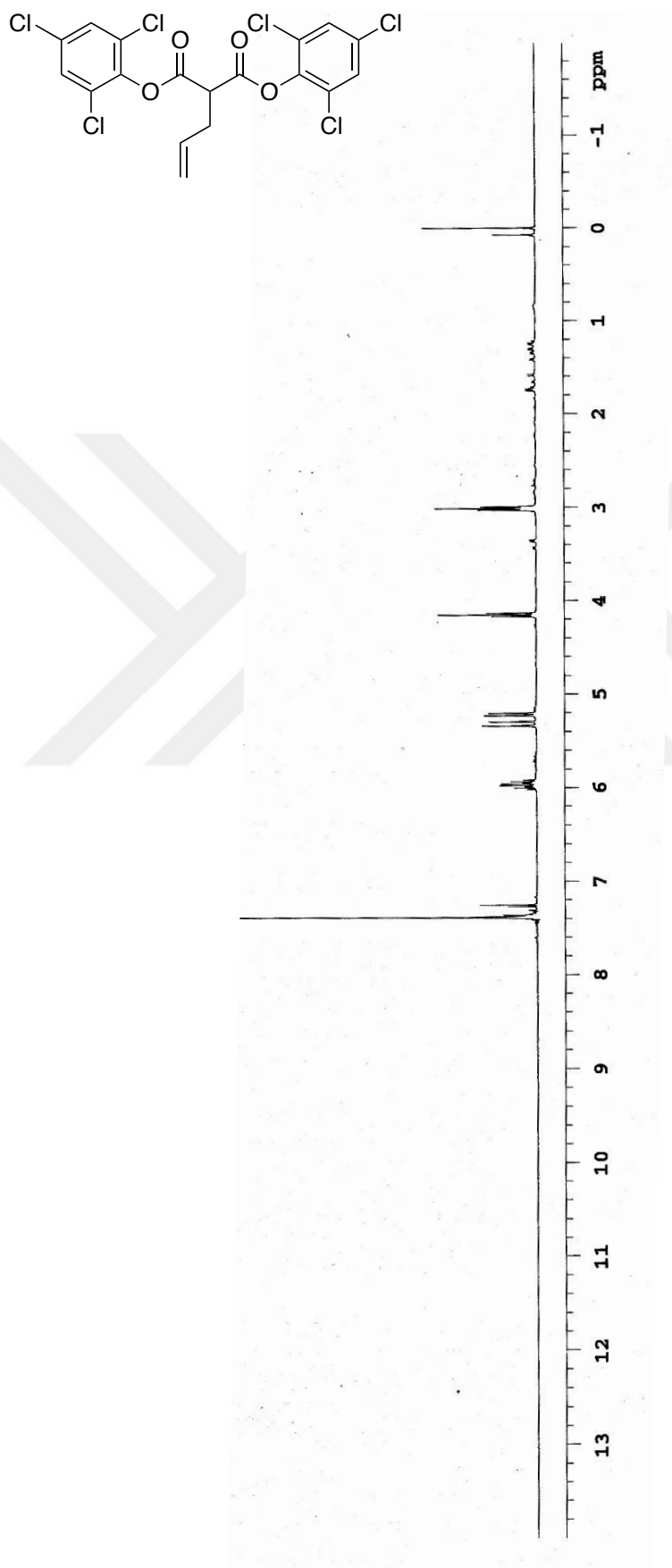
EK-B

¹H NMR Spektrumları

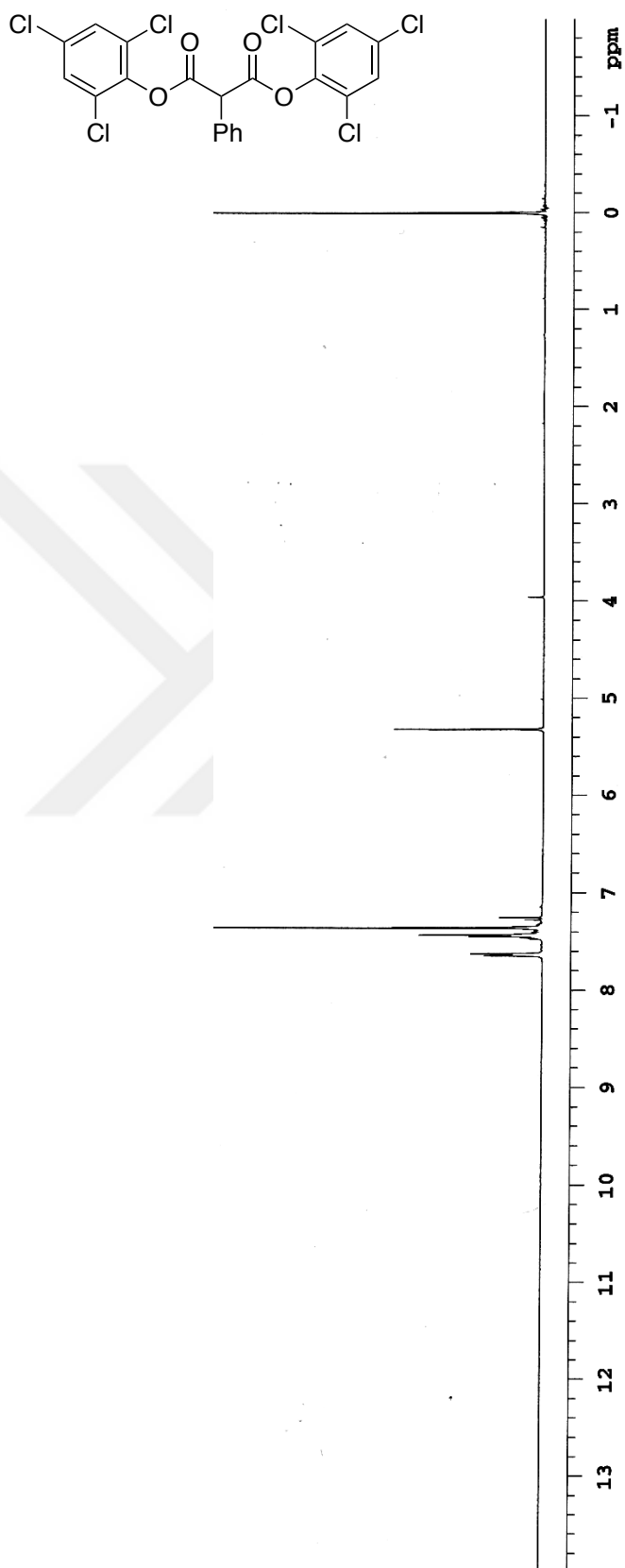
Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-etilmalonat (2b)



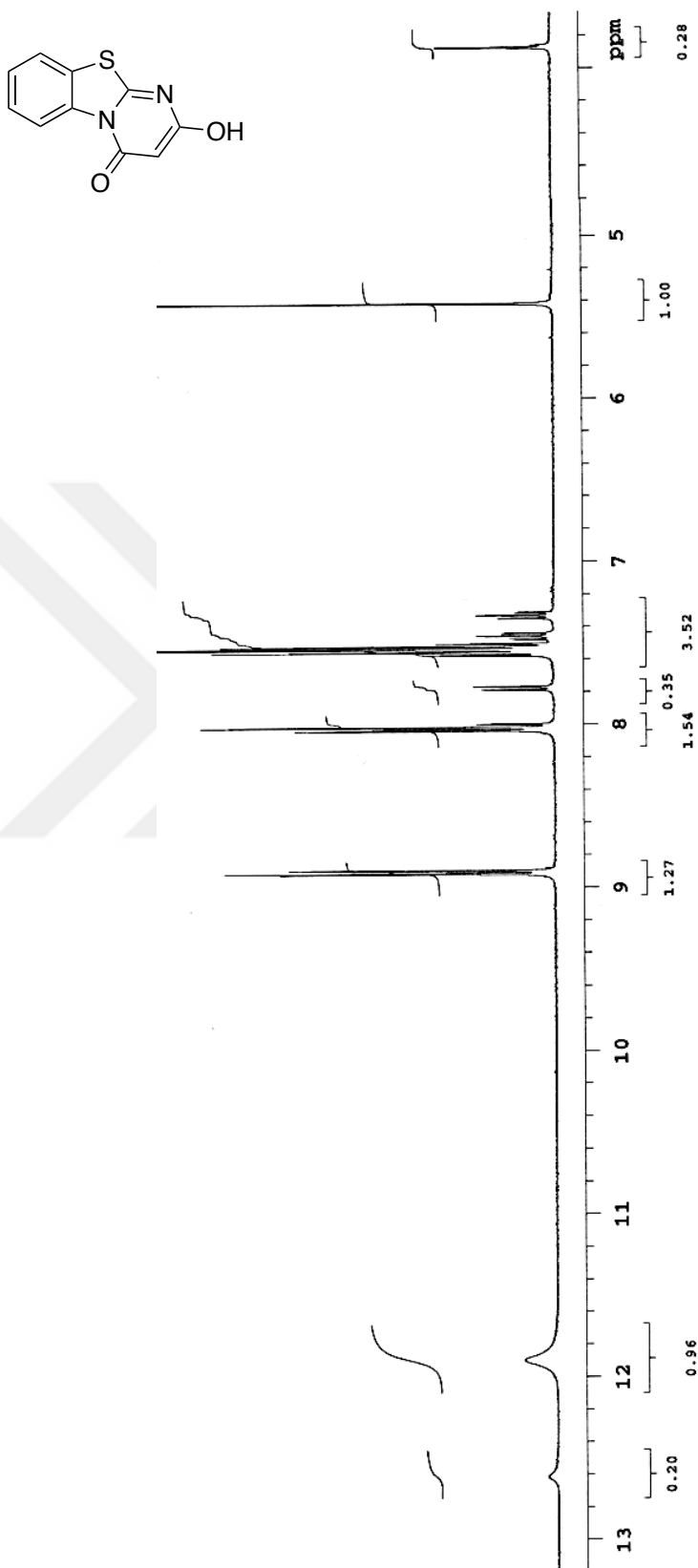
Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-allilmalonat (2c)



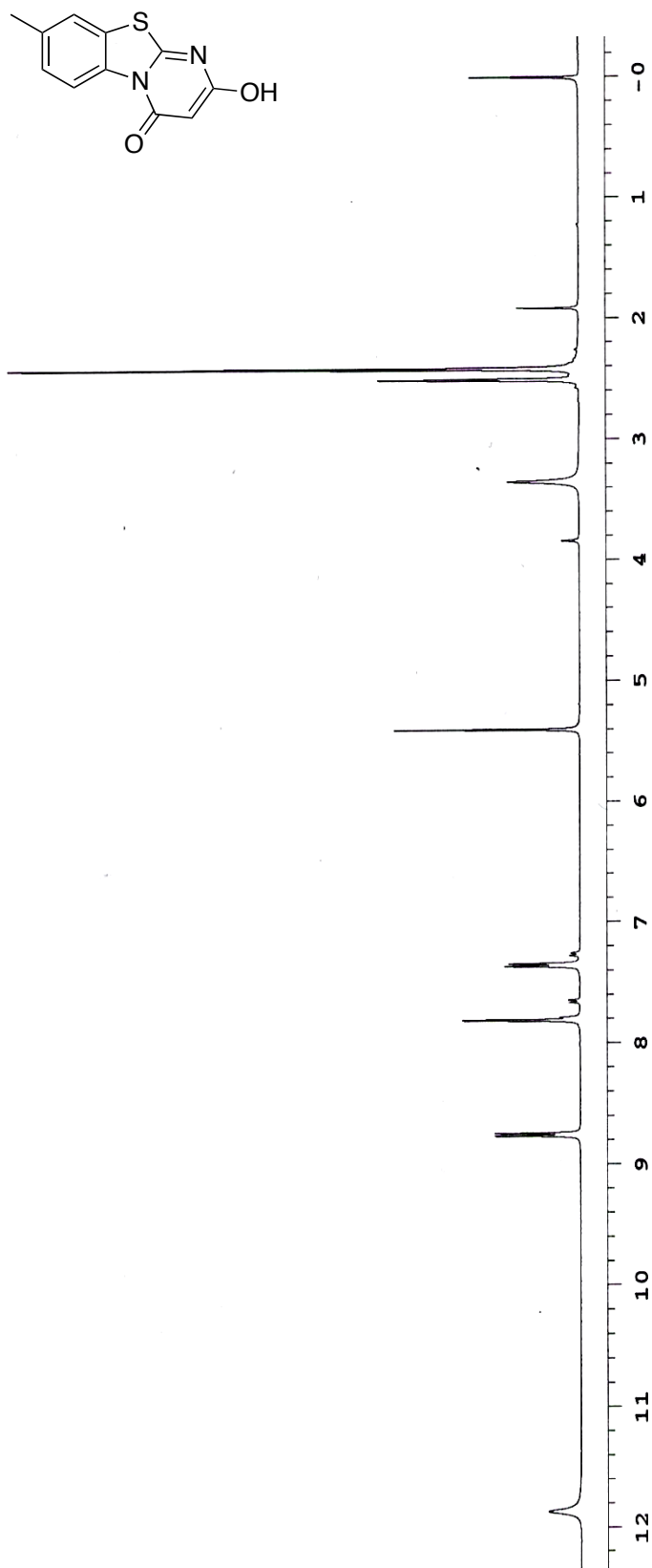
Bis(2,4,6-triklorofenil) 2-fenilmalonat (2d)



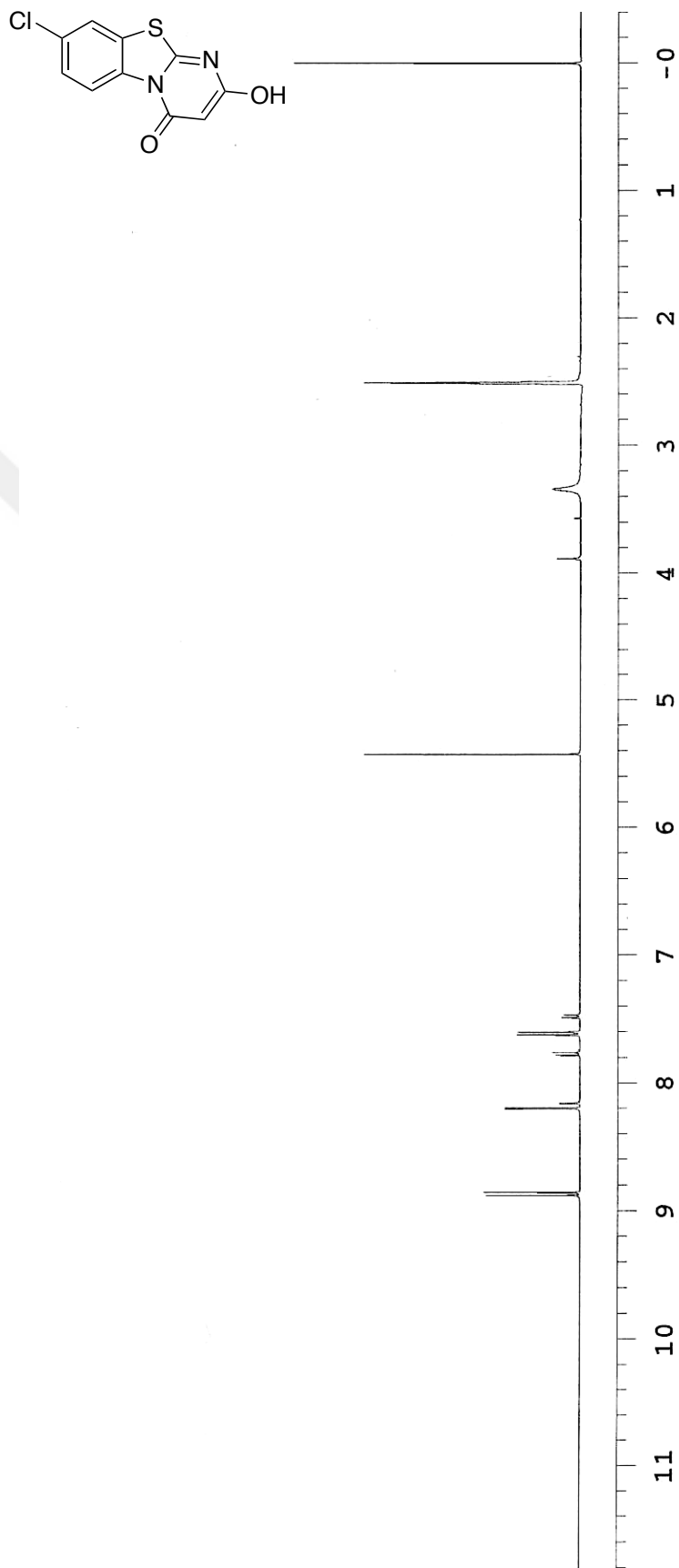
2-Hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3a)



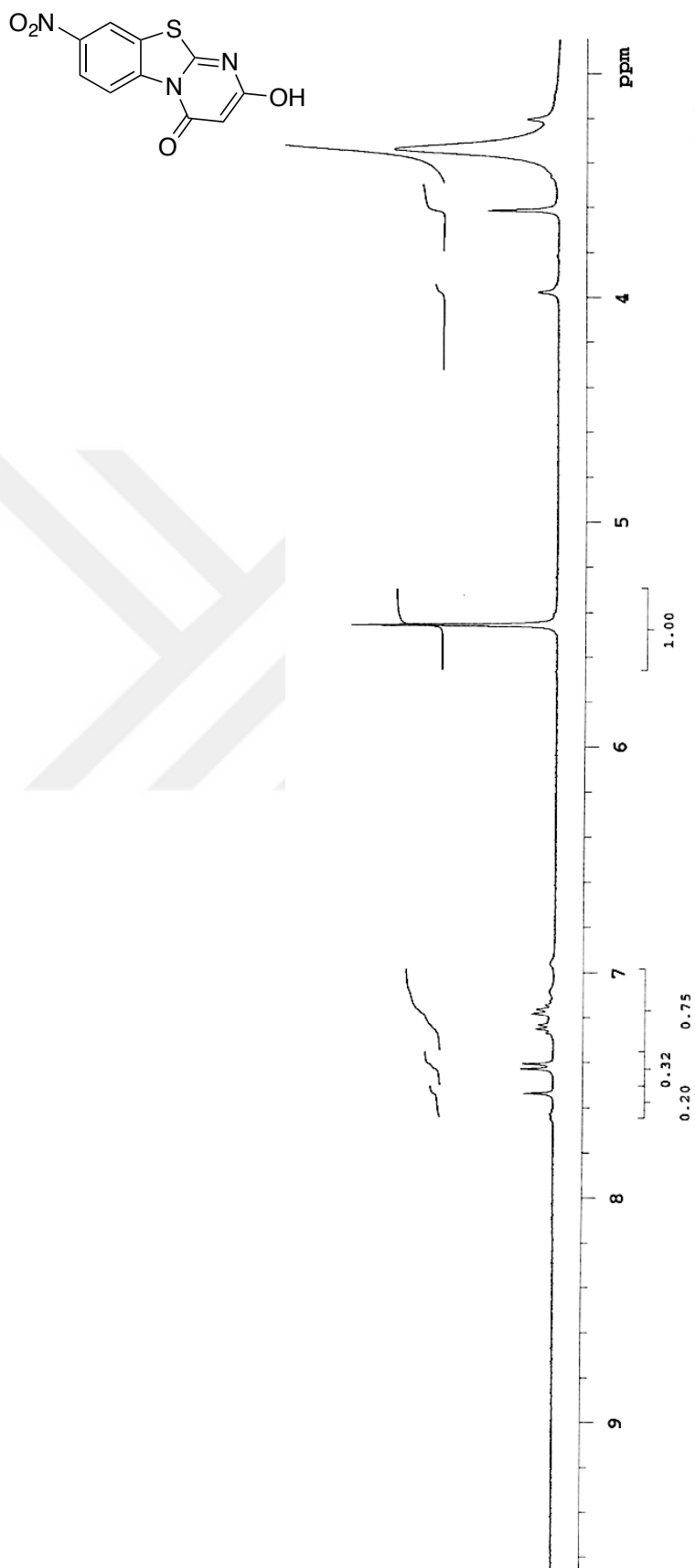
2-Hidroksi-8-metil-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3b)



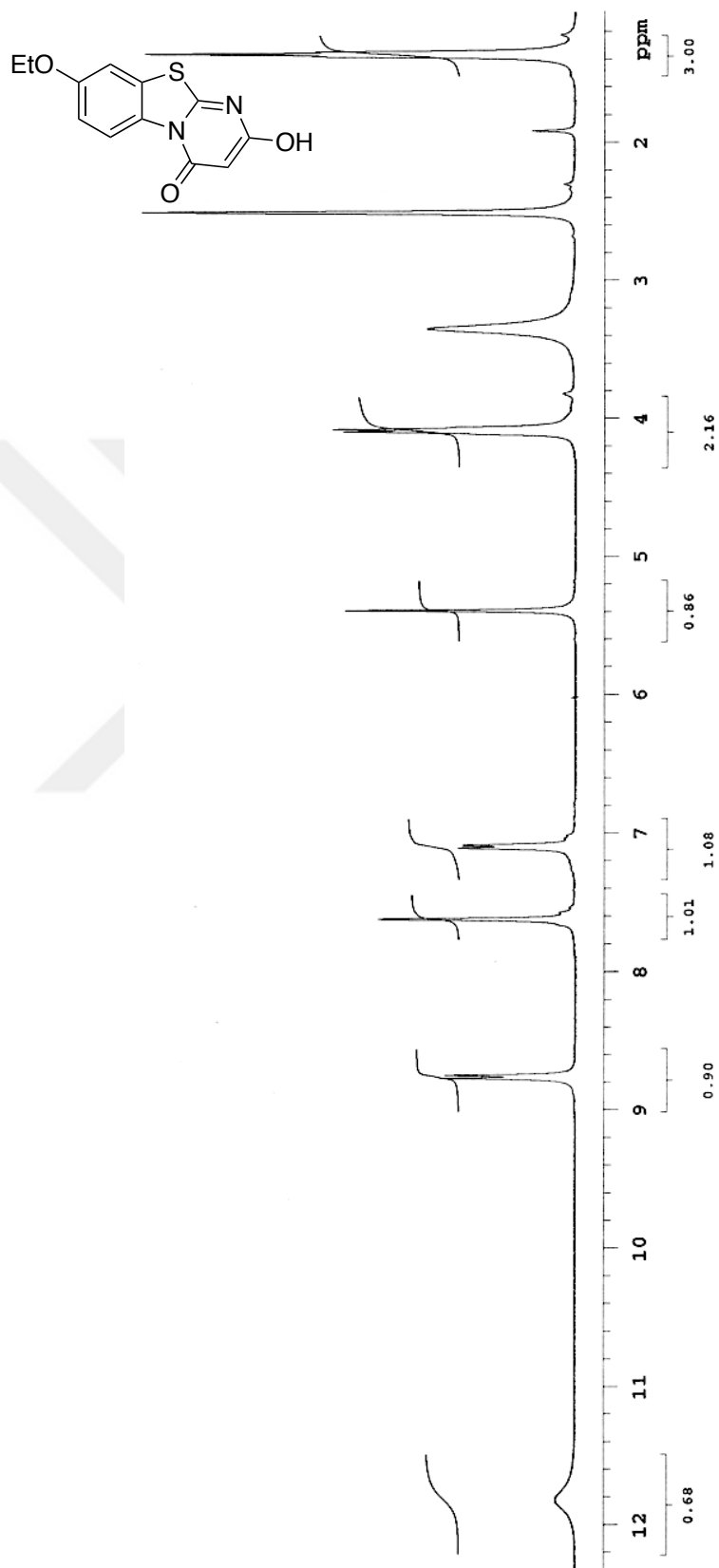
8-Kloro-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3c)



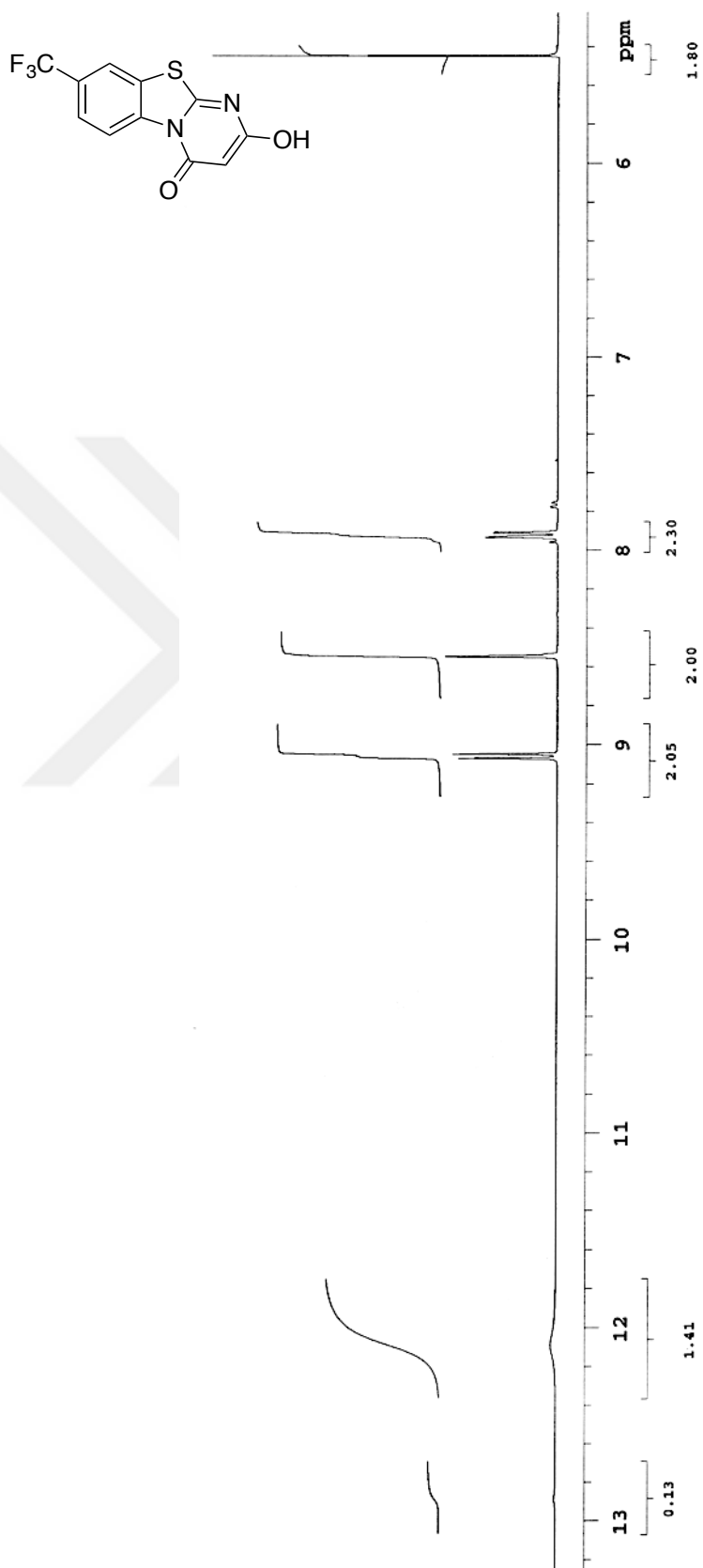
2-Hidroksi-8-nitro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3d)



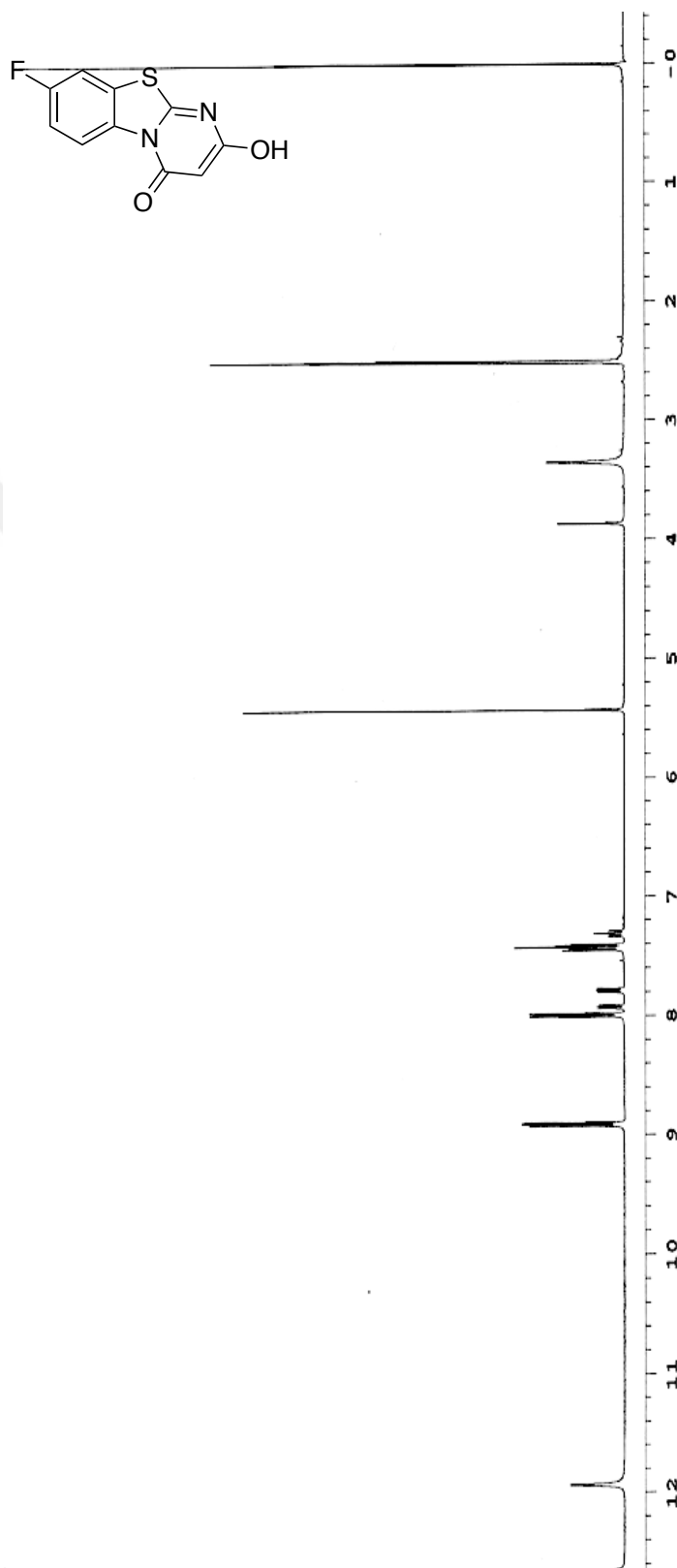
8-Etoksi-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3e)



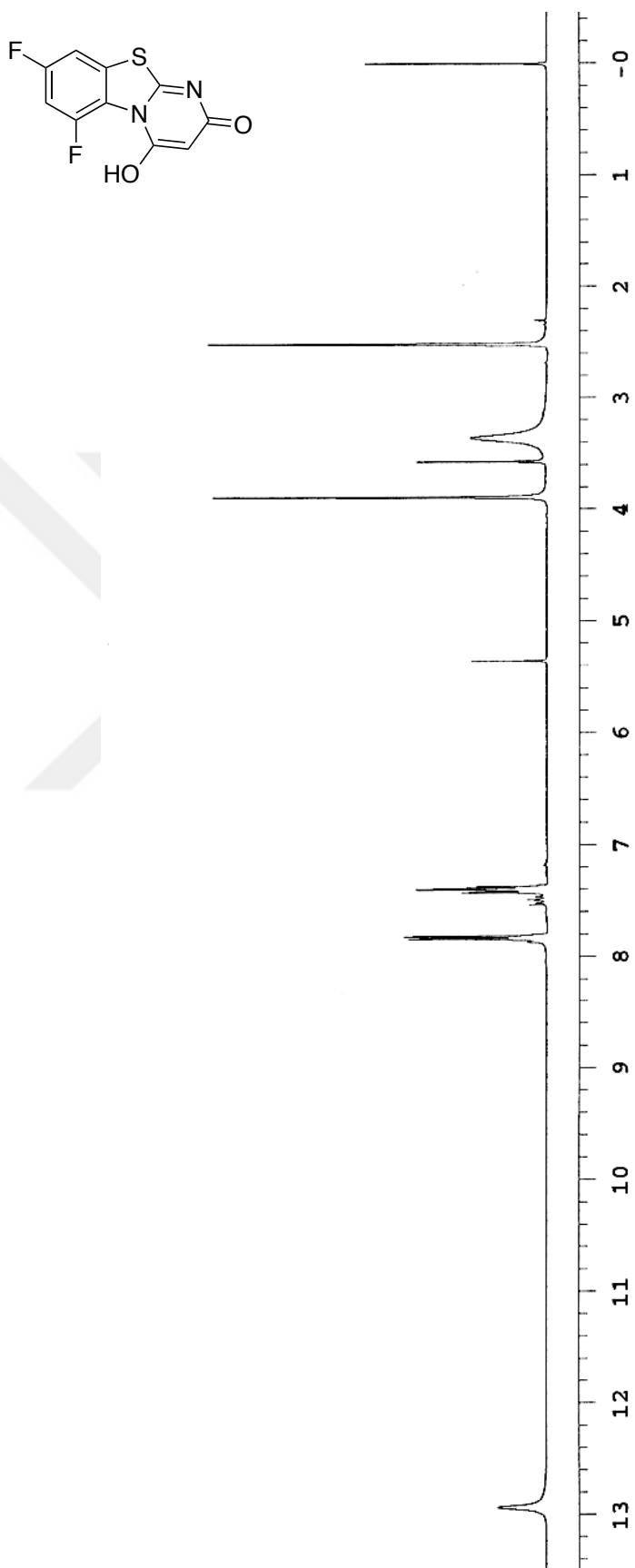
2-Hidroksi-8-(triflorometil)-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3f)

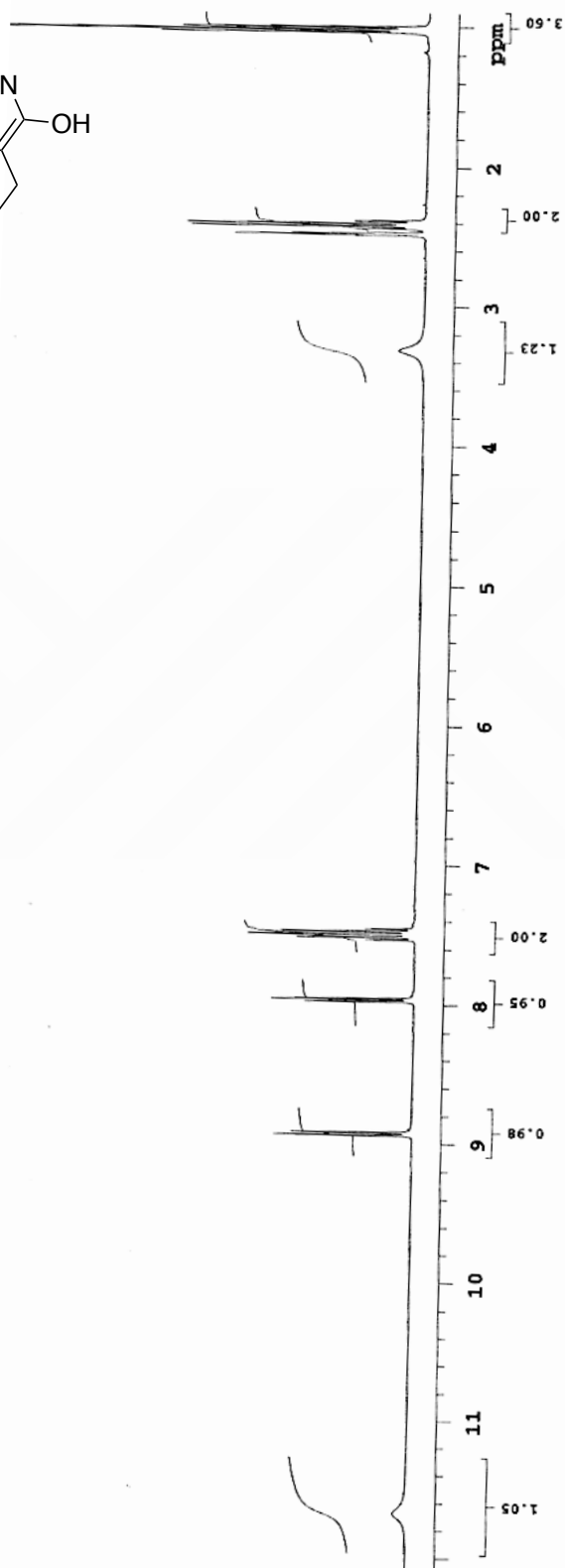


8-Floro-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3g)

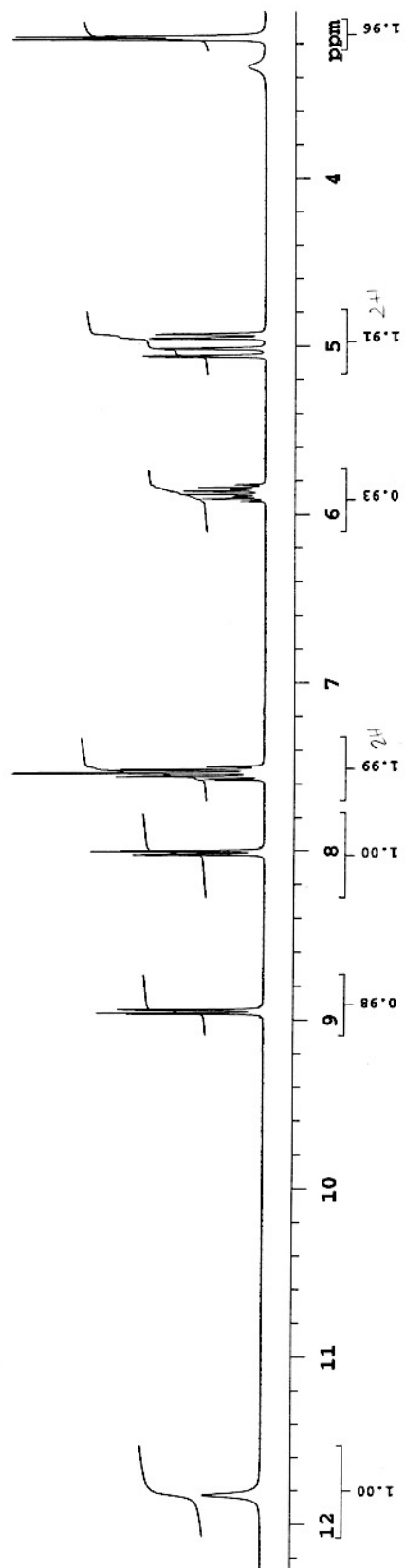
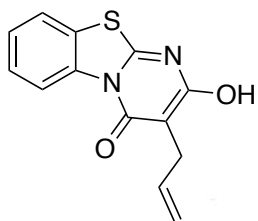


6,8-Difloro-4-hidroksi-2*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-2-on (3h)

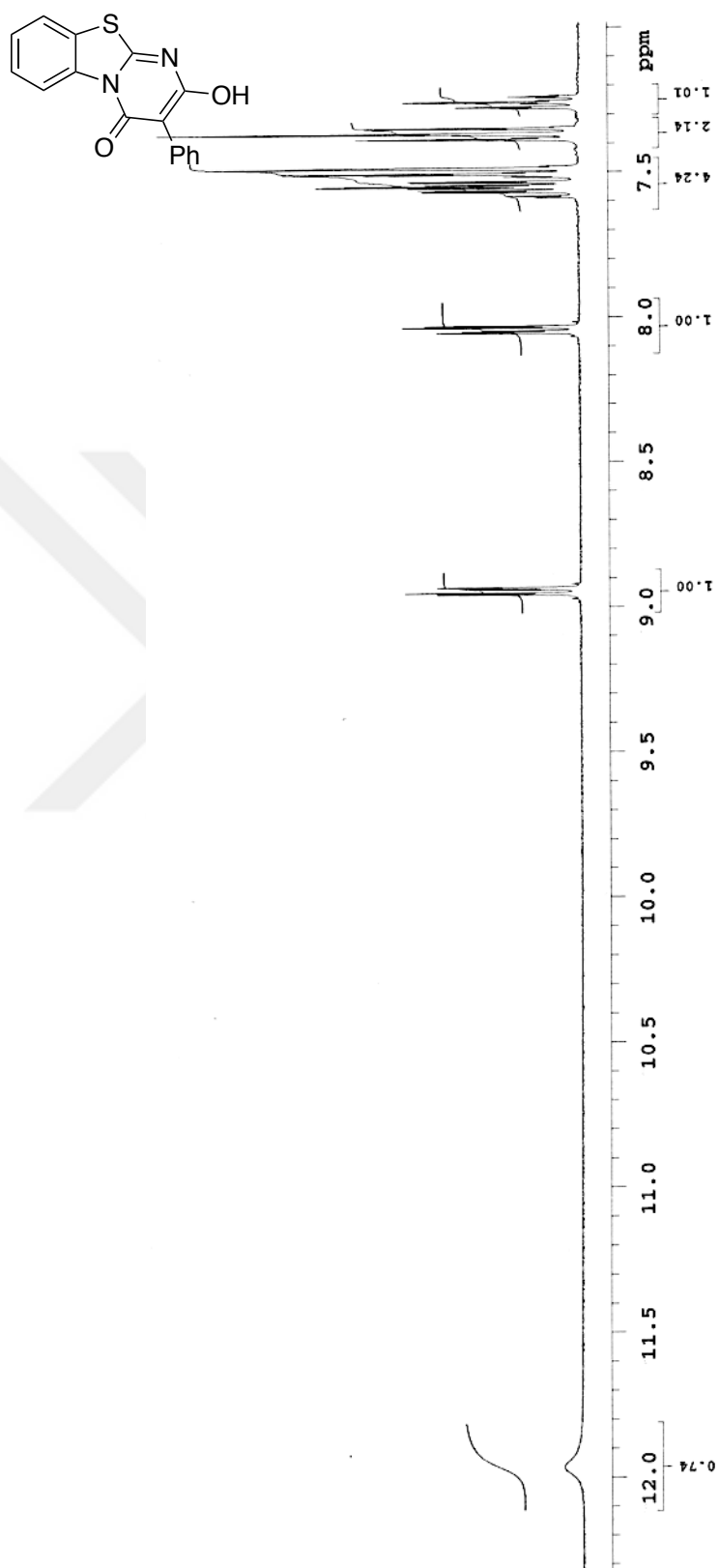


CC1=C(O)N(=C2C(=O)N(c3ccccc3S2)C1=O)C

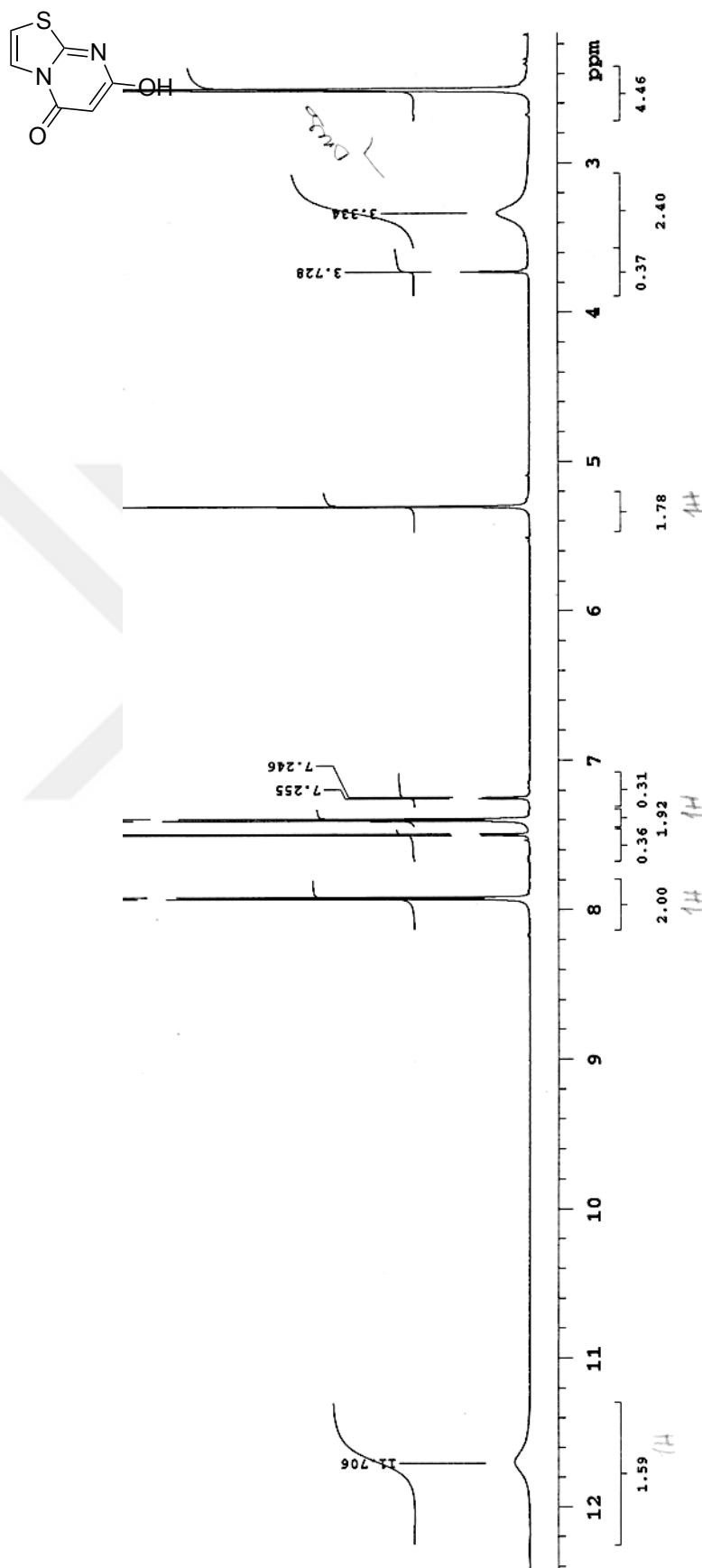
3-Alil-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3j)



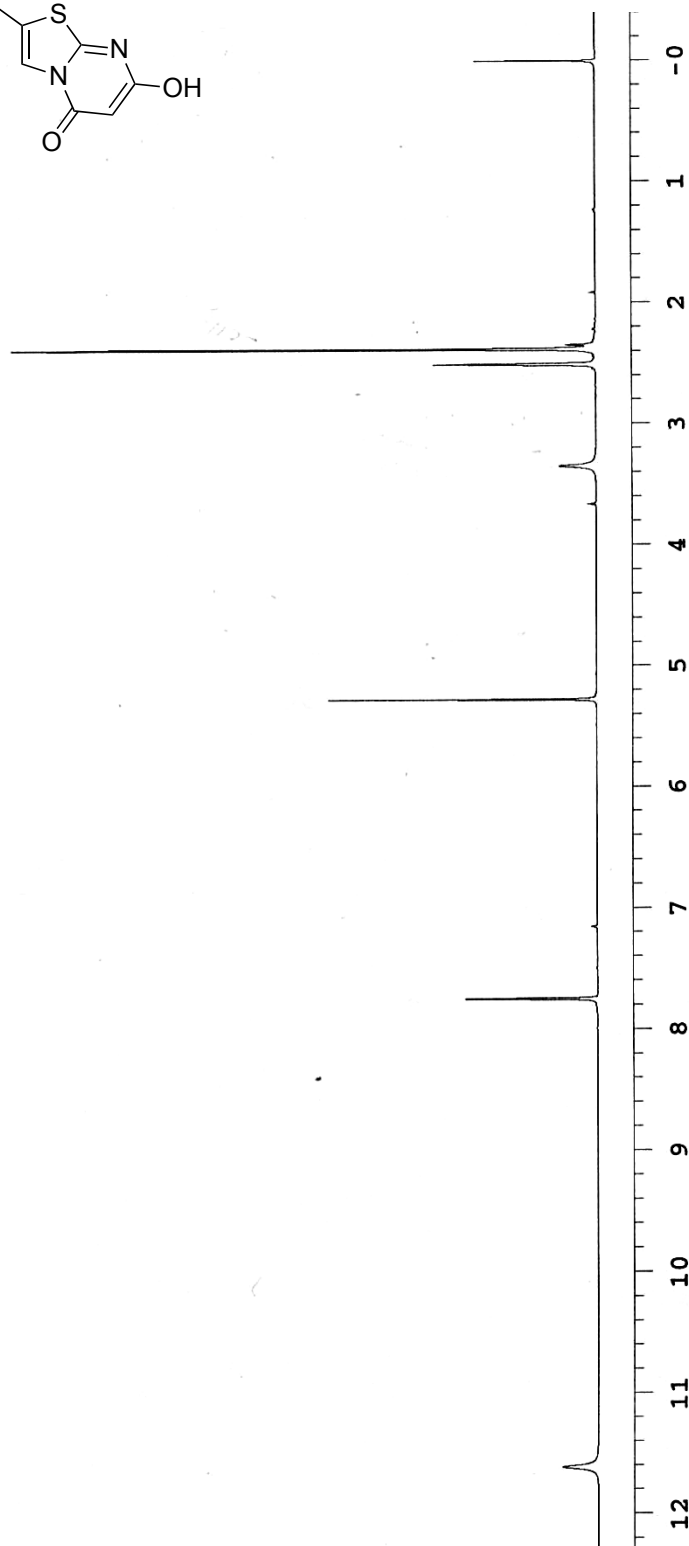
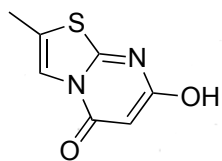
2-Hidroksi-3-fenil-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3k)



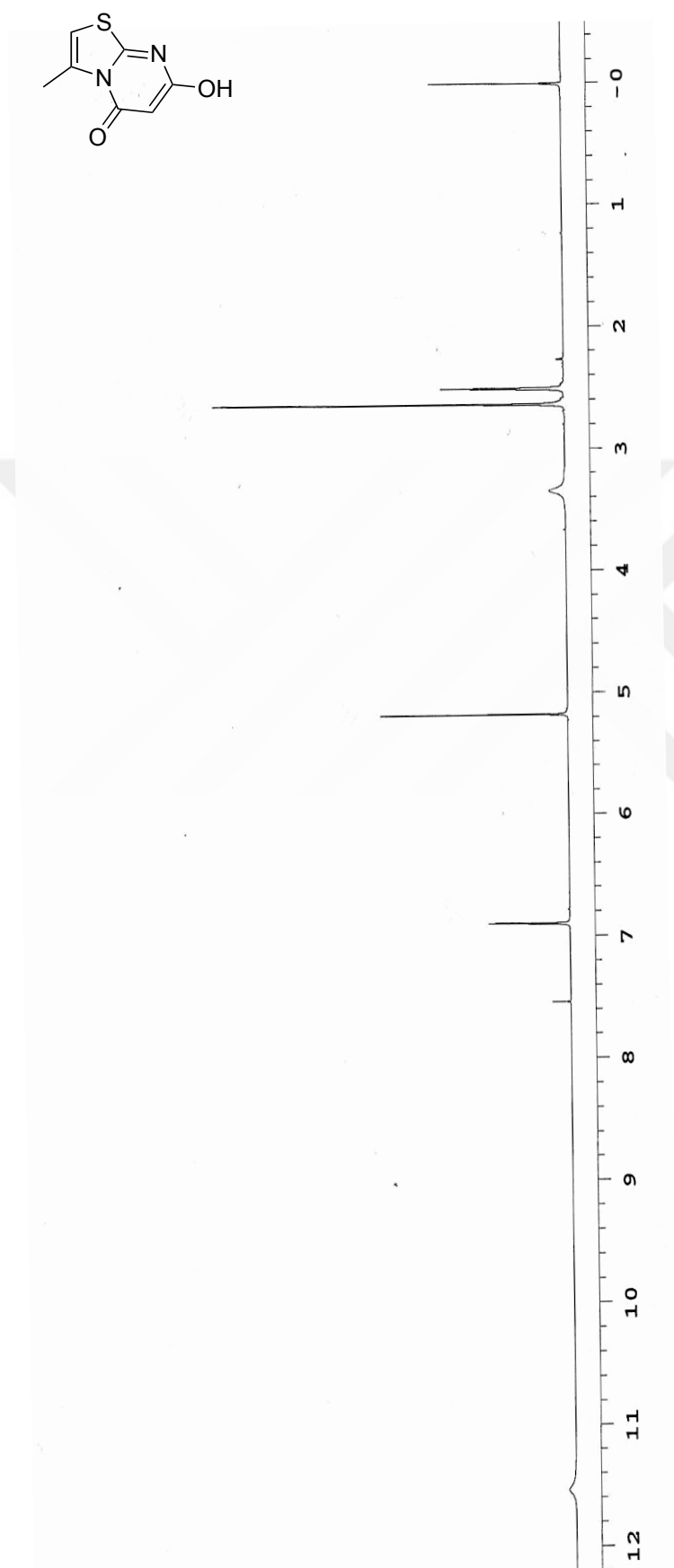
2-Hidroksi-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3l)



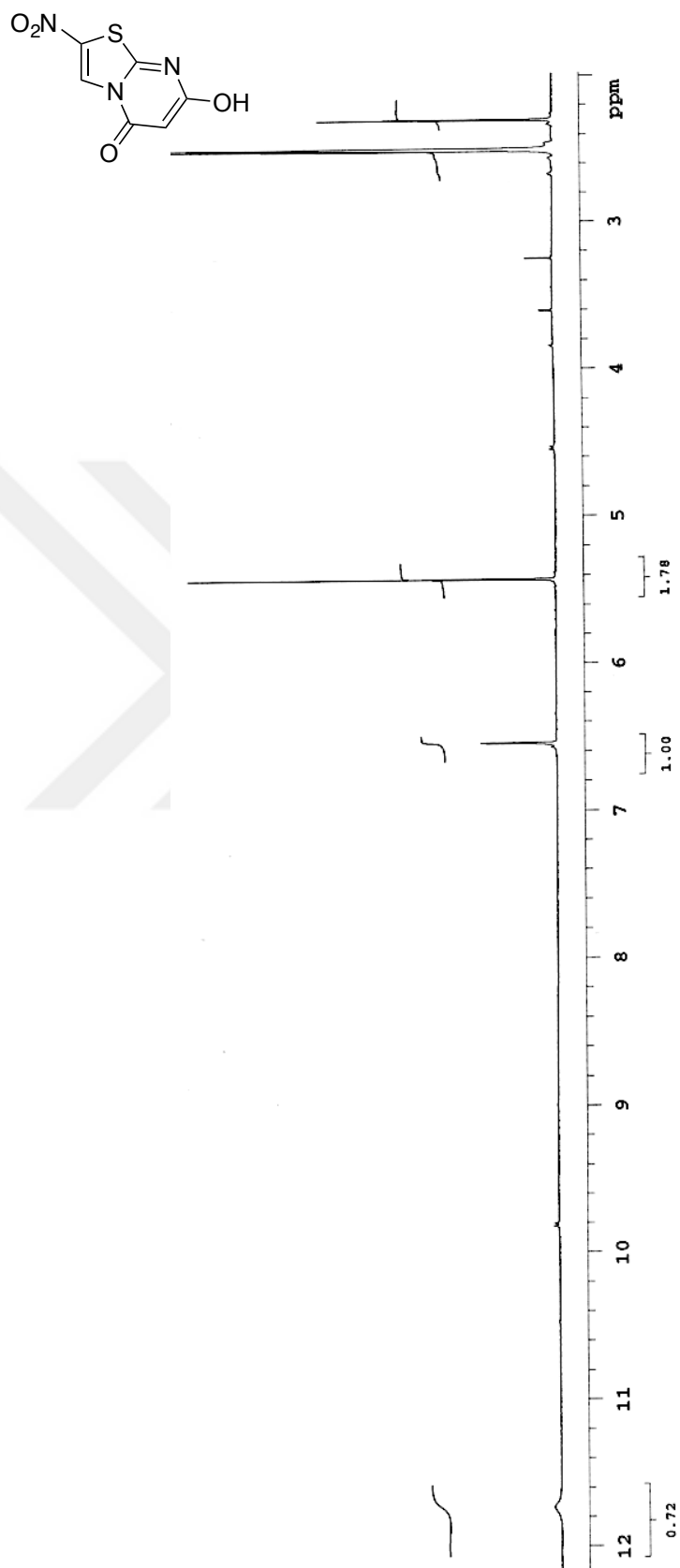
7-Hidroksi-2-metil-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3m)



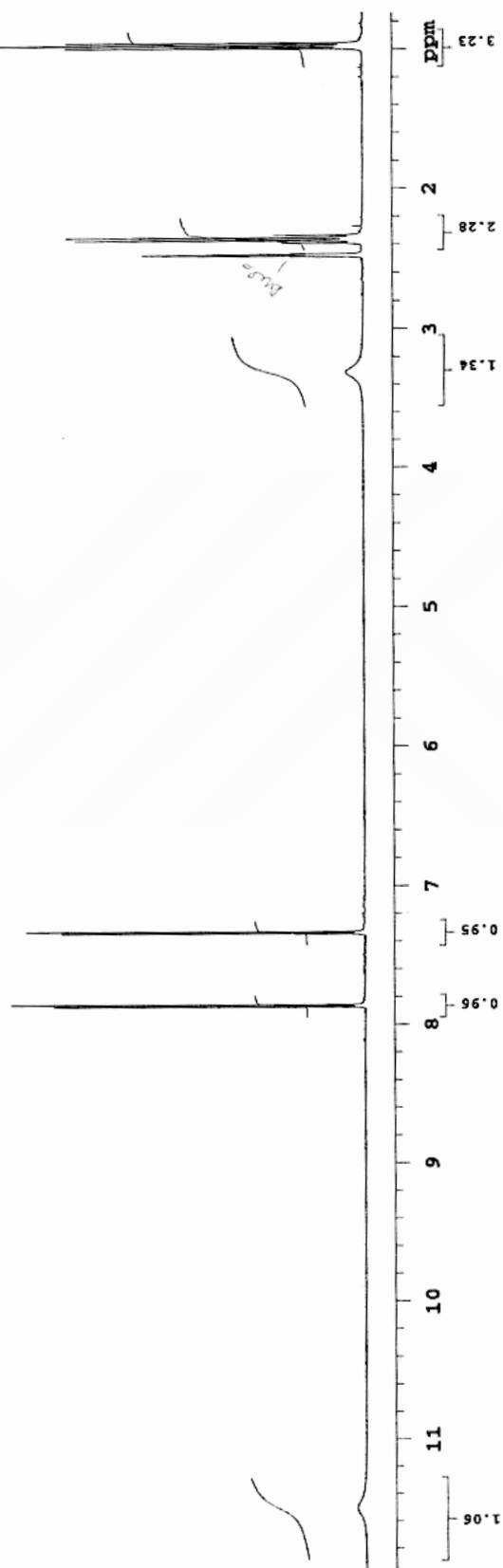
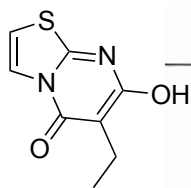
7-Hidroksi-3-metil-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3n)



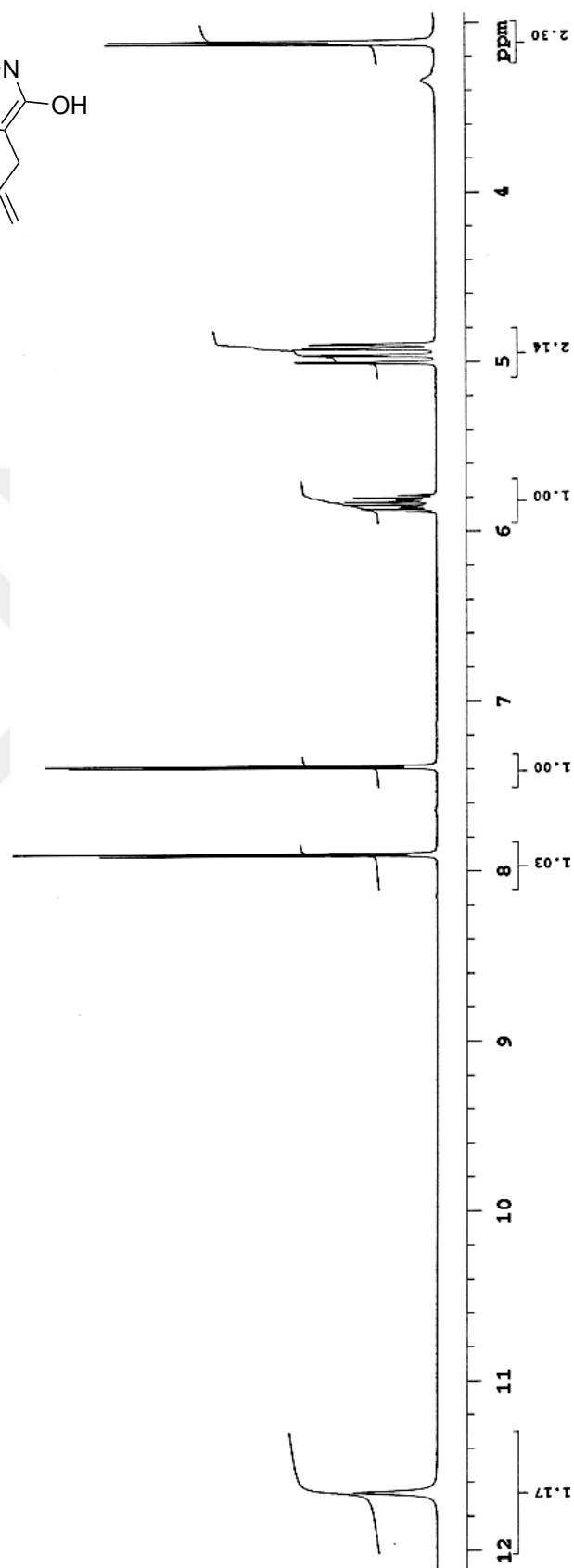
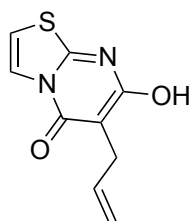
7-Hidroksi-2-nitro-5H-tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (3o)



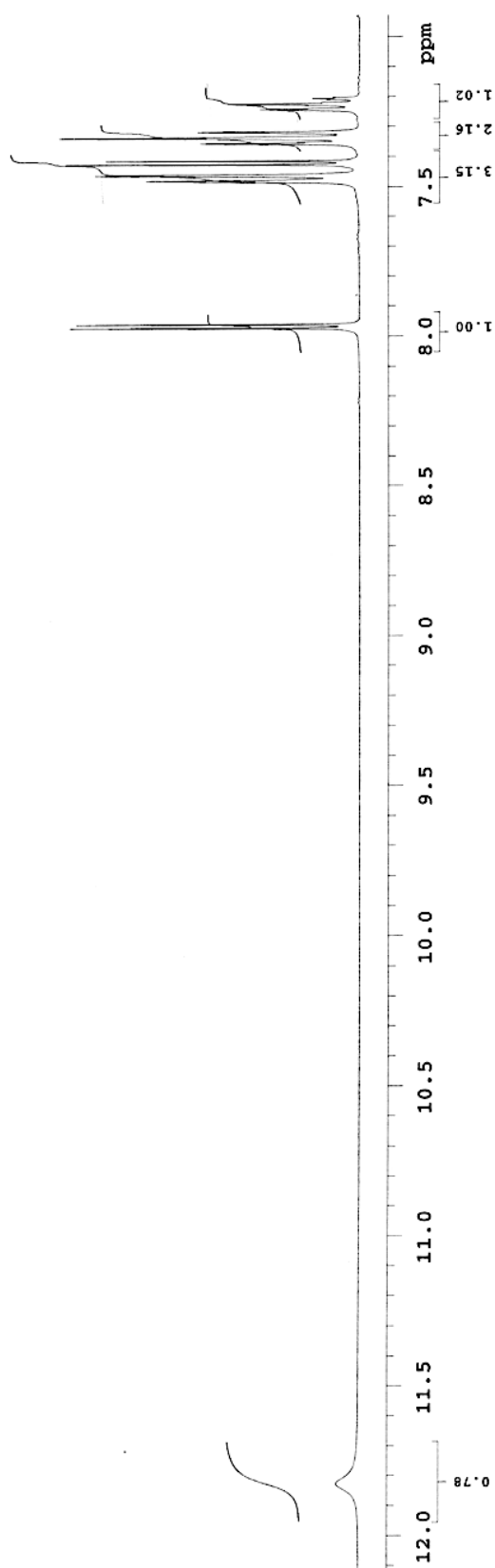
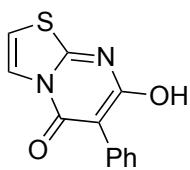
6-Etil-7-hidroksi-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3p)



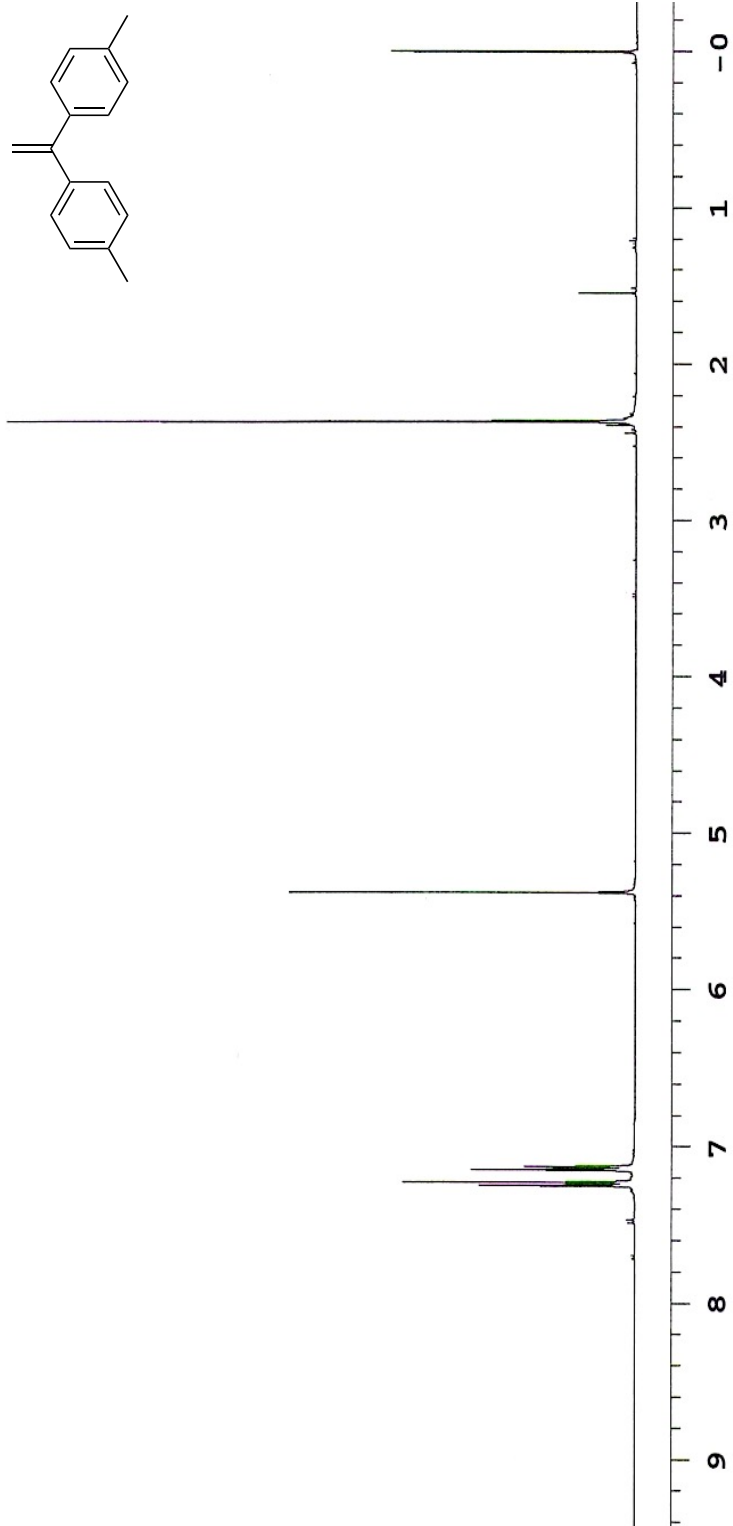
6-Alil-7-hidroksi-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3r)



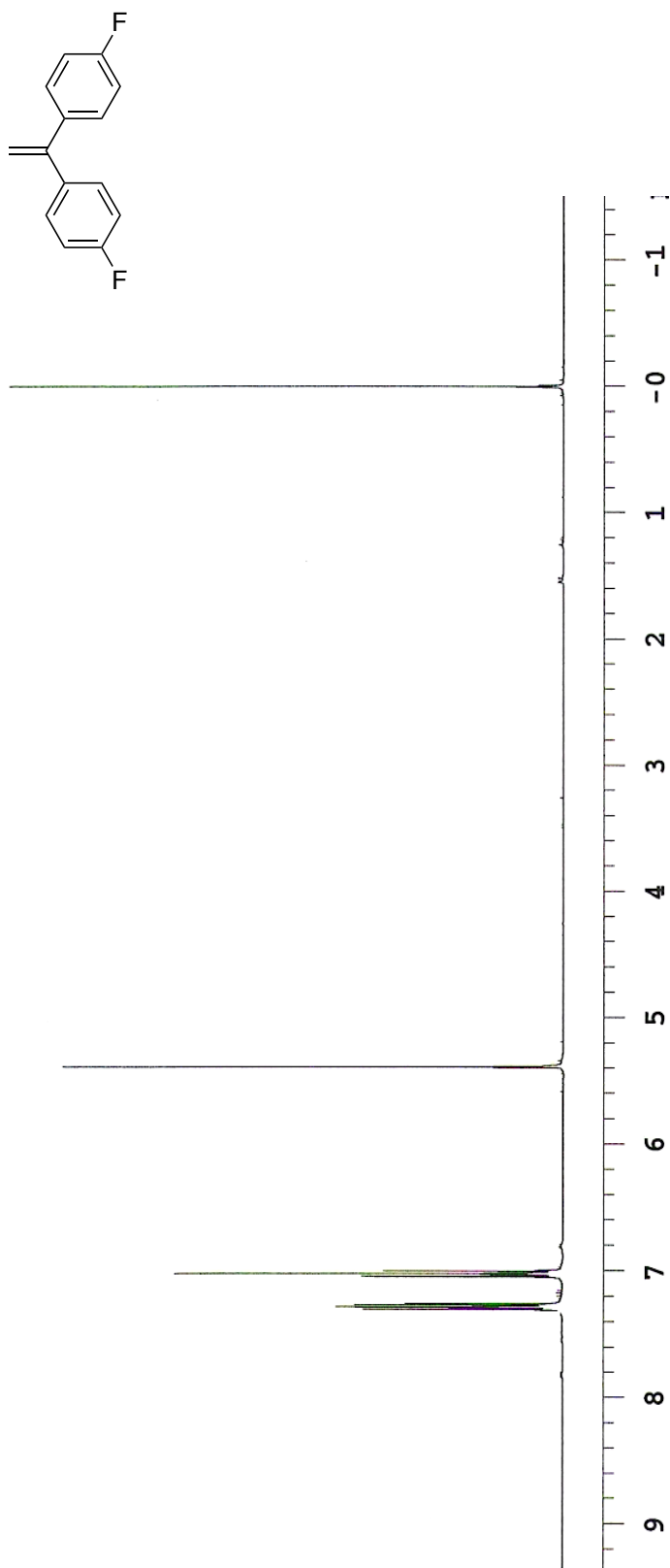
7-Hidroksi-6-fenil-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3s)



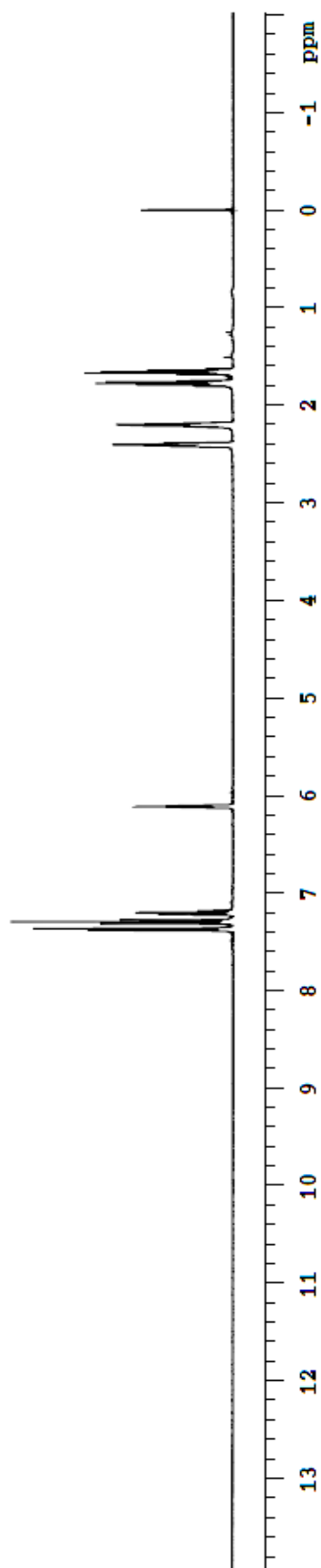
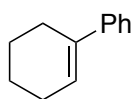
1,1-Di-(4-metilfenil)-etilen (4d)



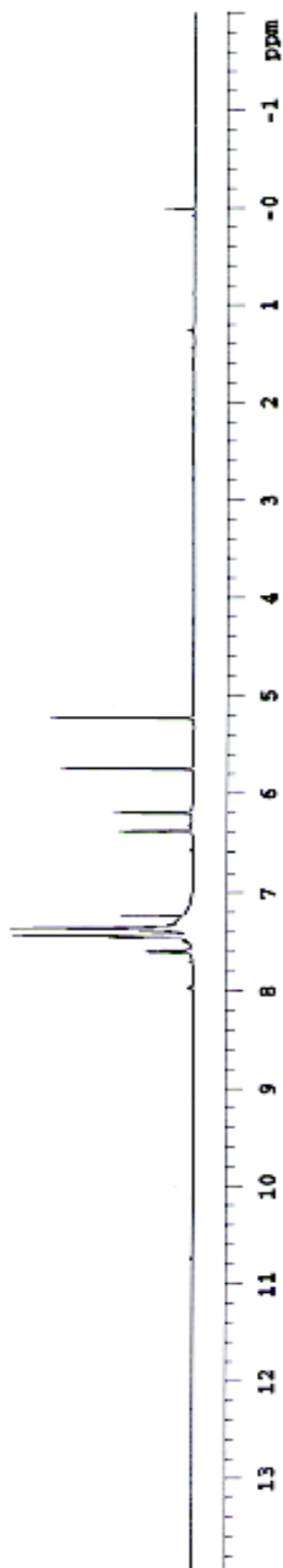
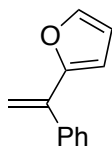
1,1-Di-(4-florofenil)-etilen (4e)



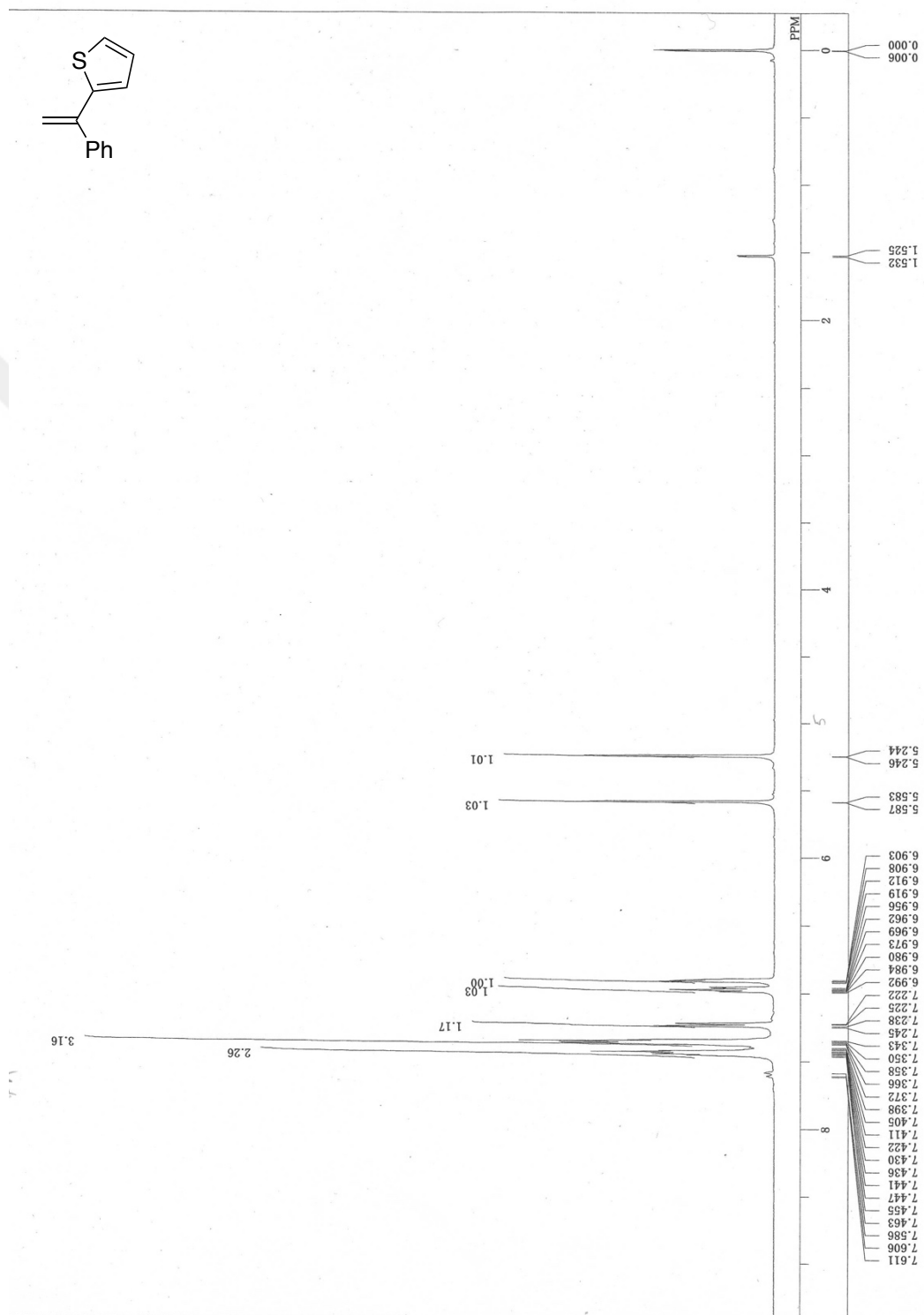
Fenilsiklohekzen (4f)



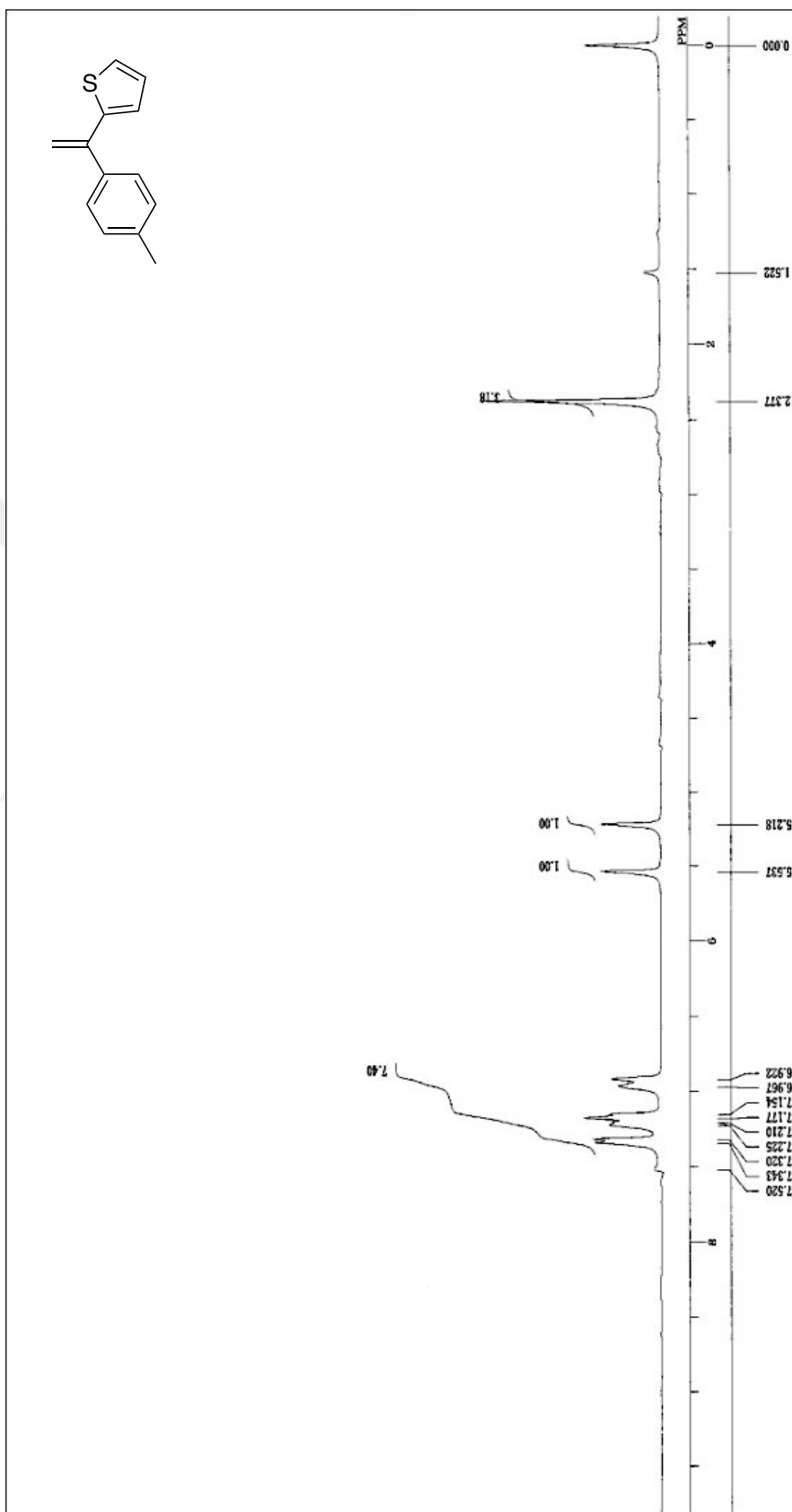
2-(1-Fenilvinil)furan (4g)



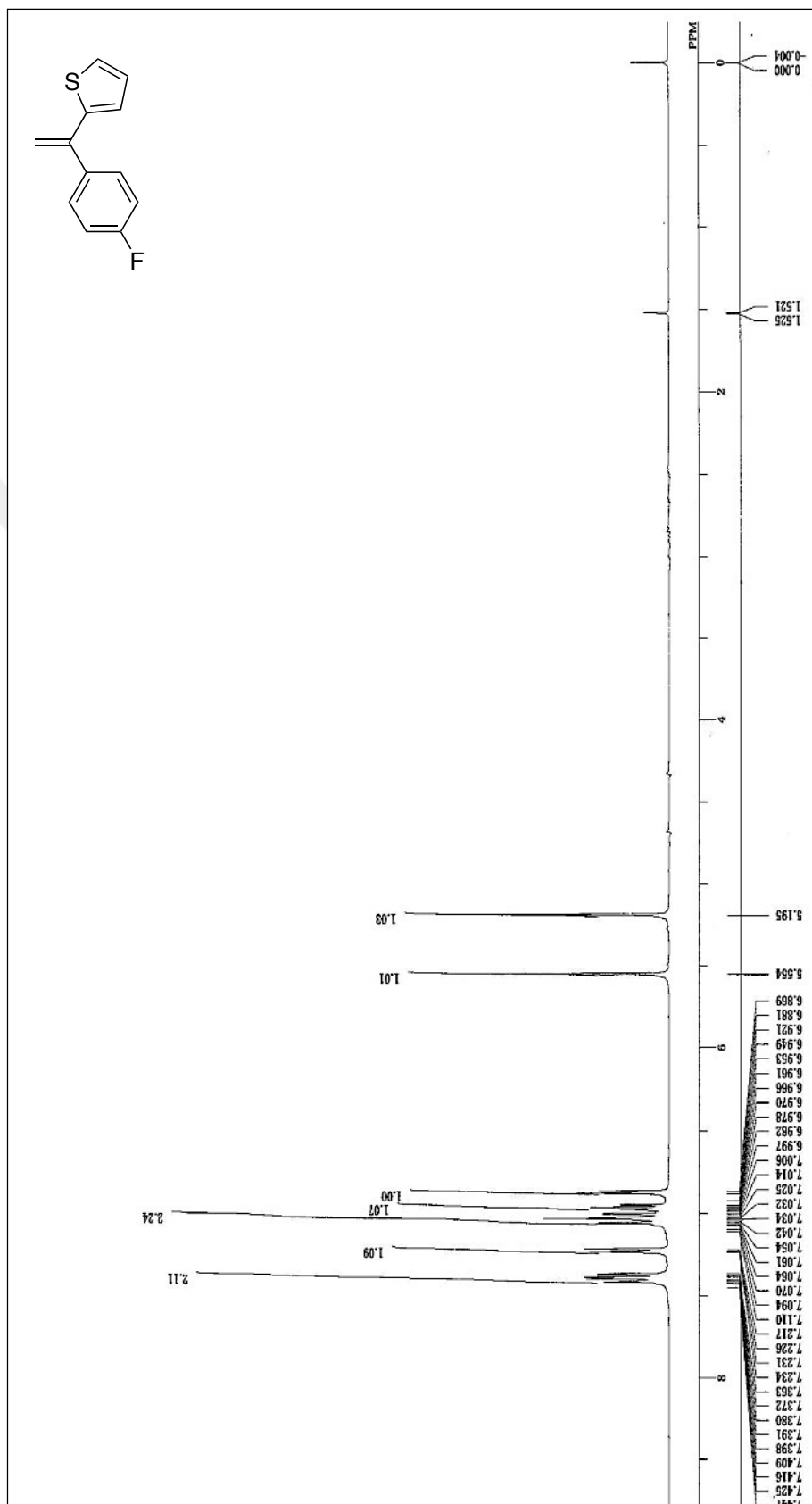
2-(1-Fenilvinil)tiyofen (4h)



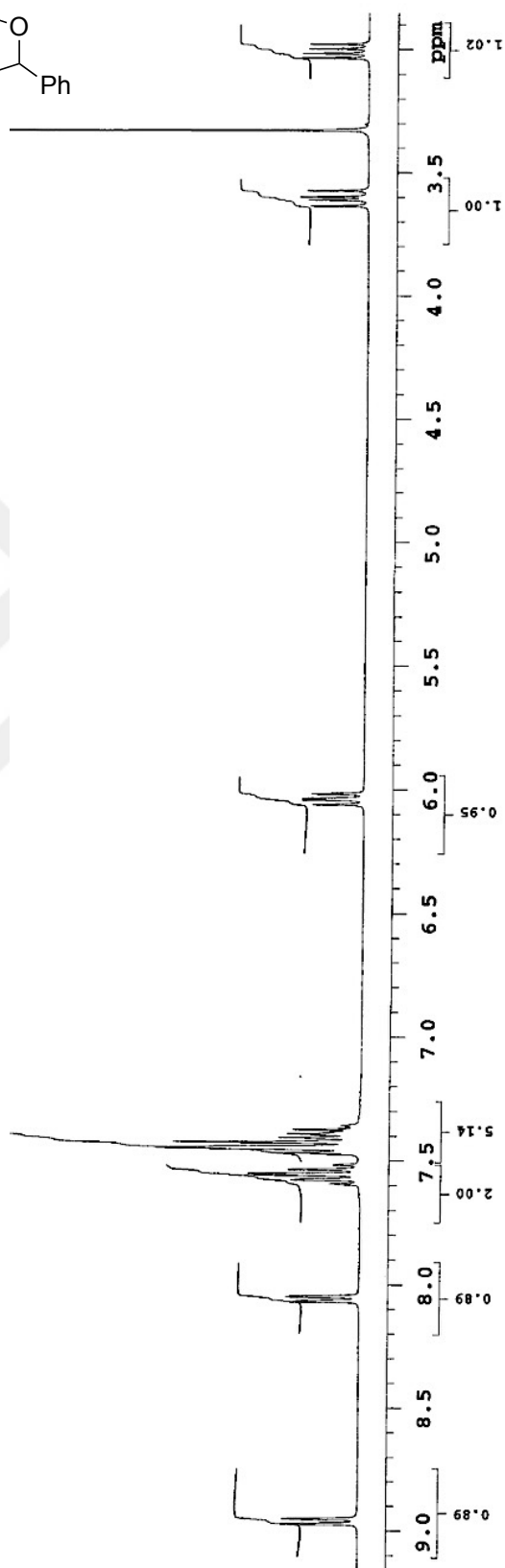
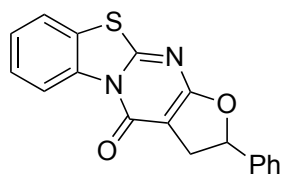
2-[1-(4-Metilfenil)vinil]tiyofen (4i)



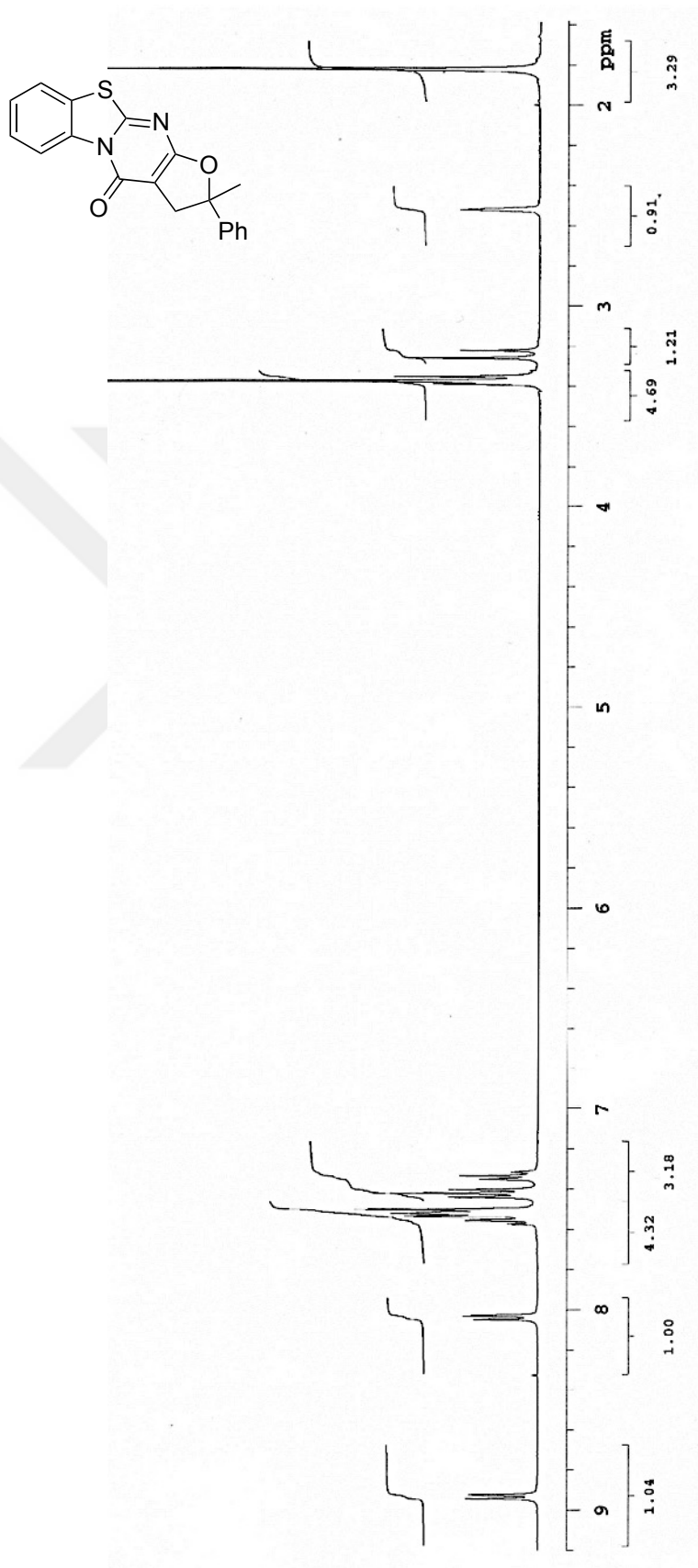
2-[1-(4-Fluorofenil)vinil]tiyofen (4j)



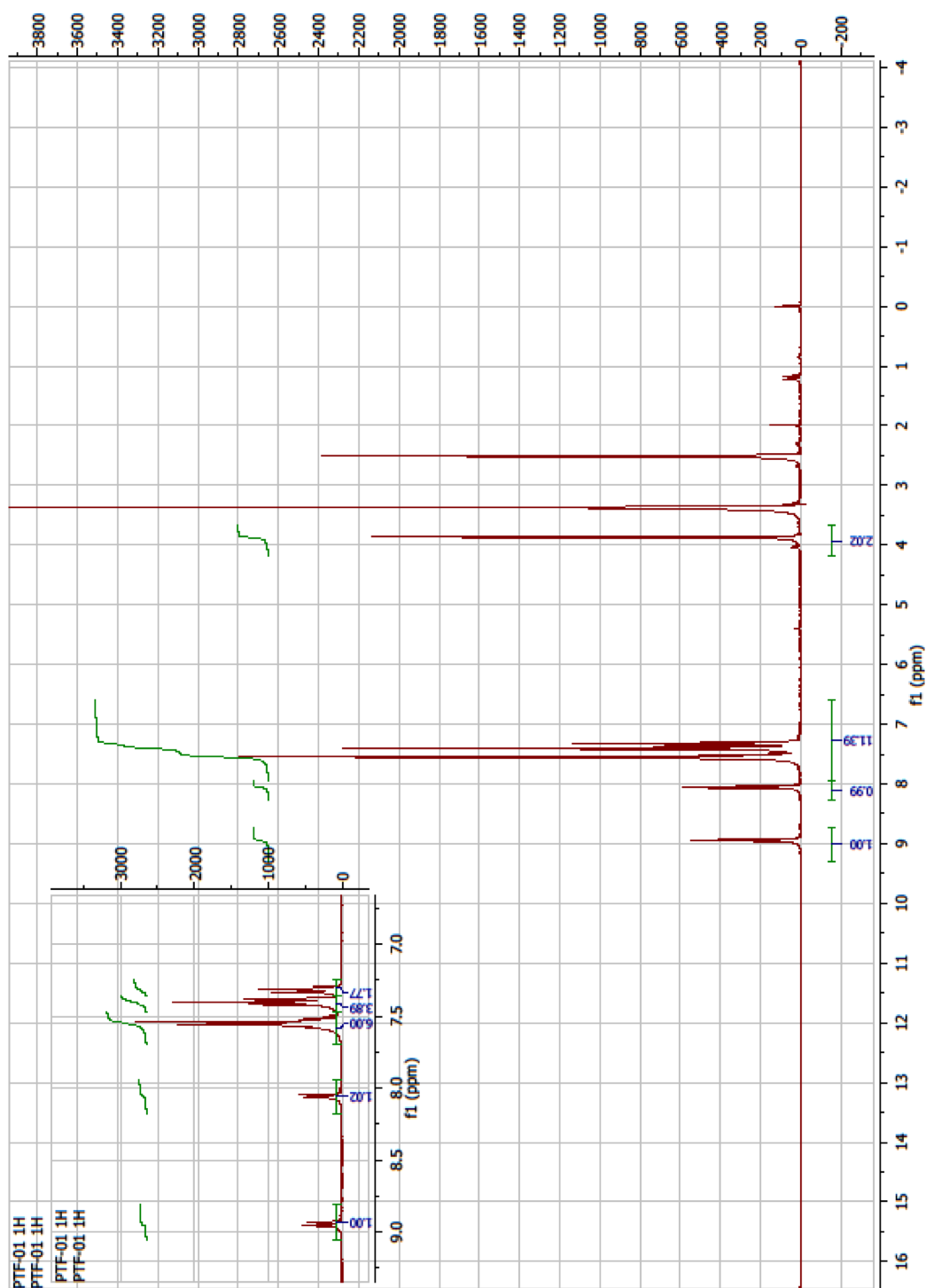
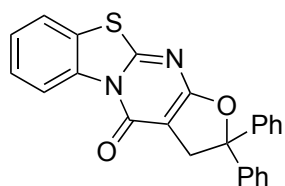
2-Fenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5a)



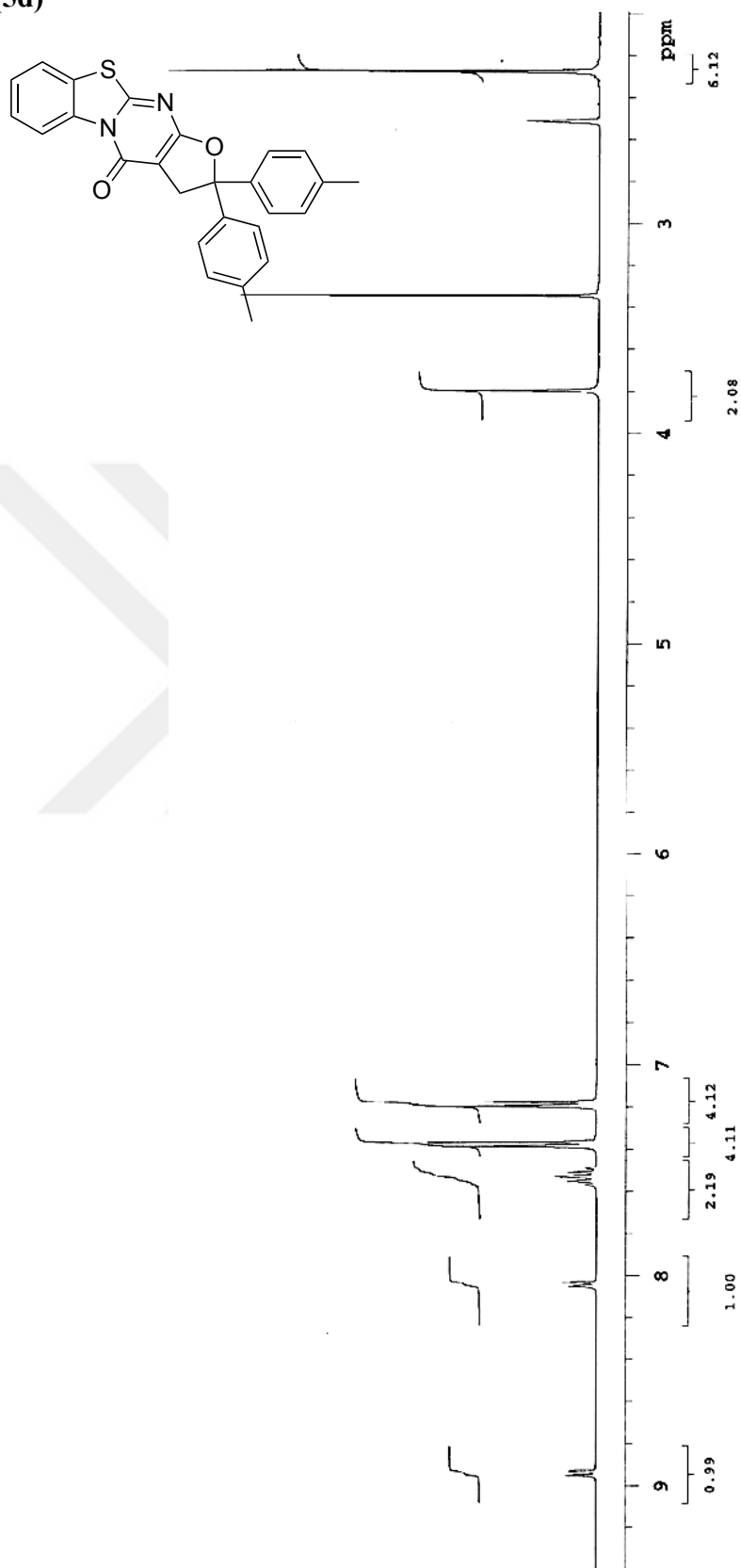
2-Metil-2-fenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5b)



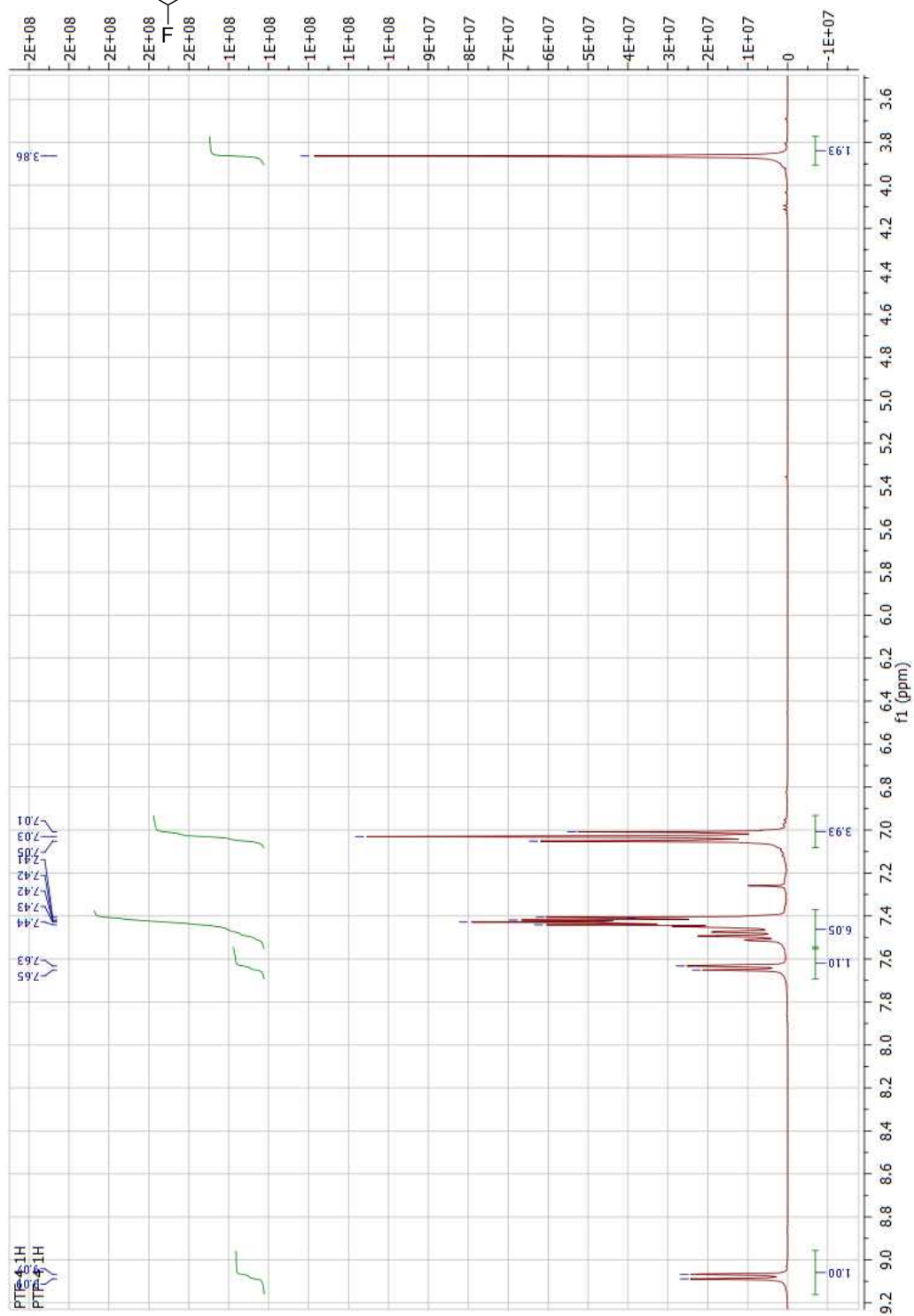
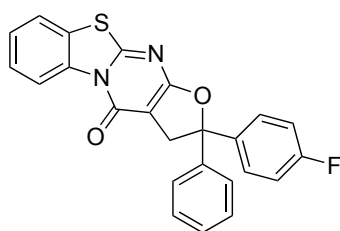
2,2-Difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-one
(5c)



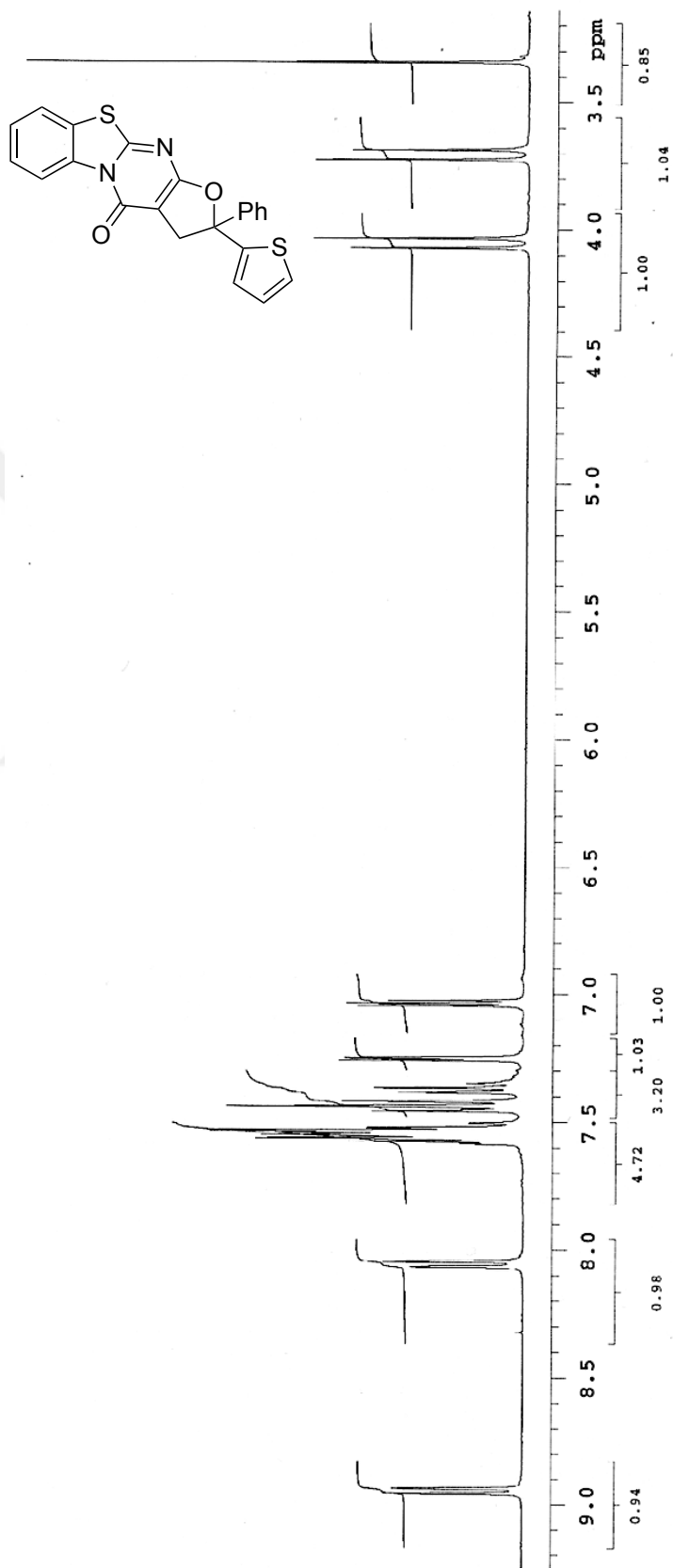
**2,2-Di-*p*-tolil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on
(5d)**



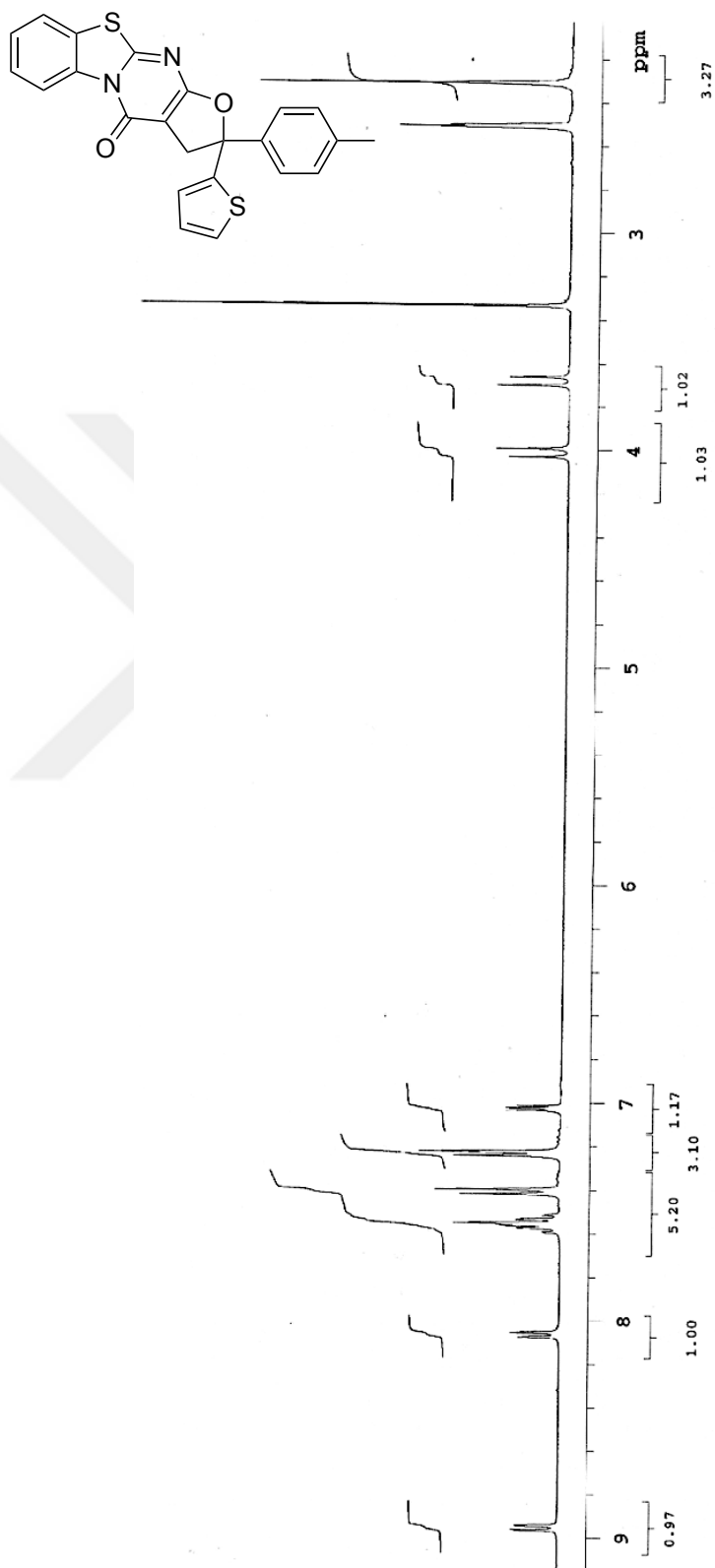
2,2-Bis(4-florofenil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-one (5e)



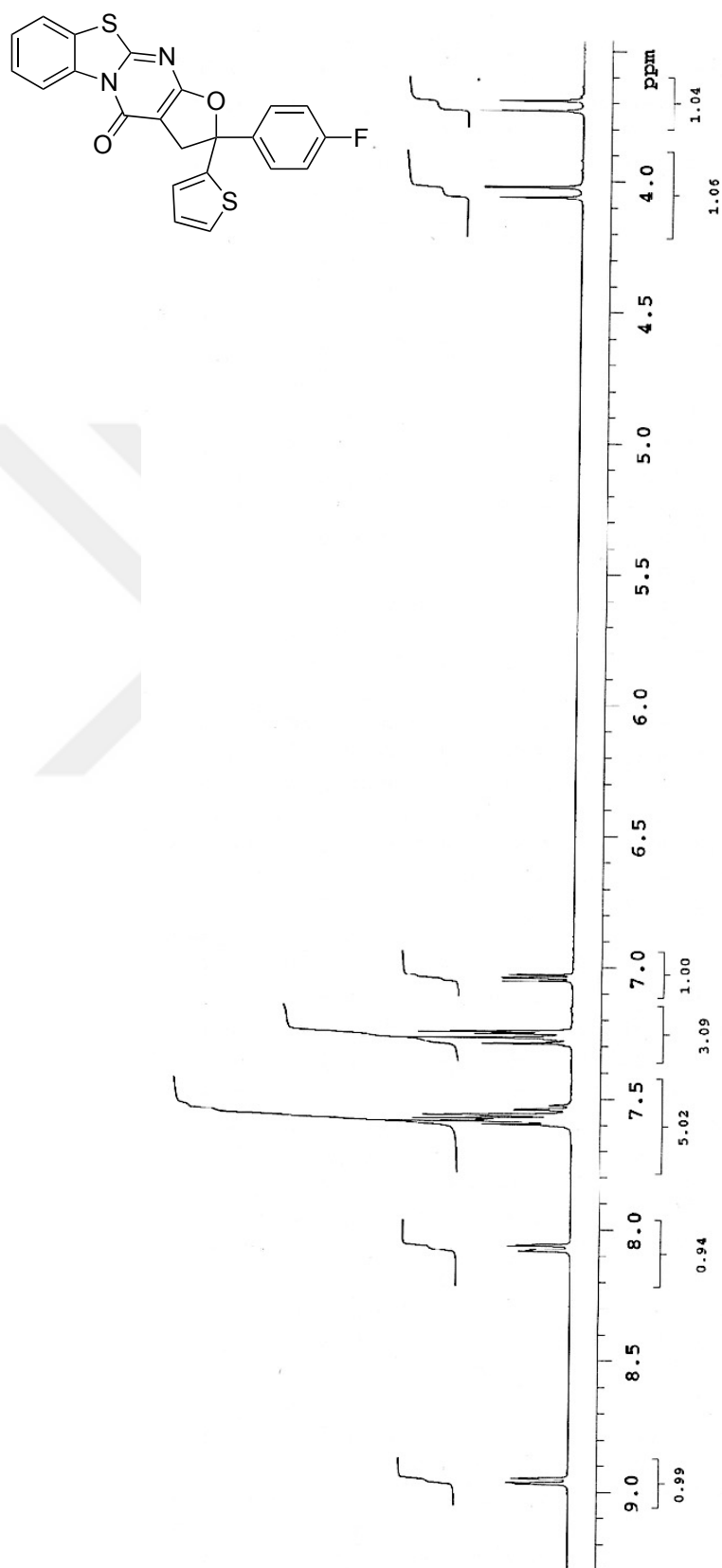
2-Fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5f)



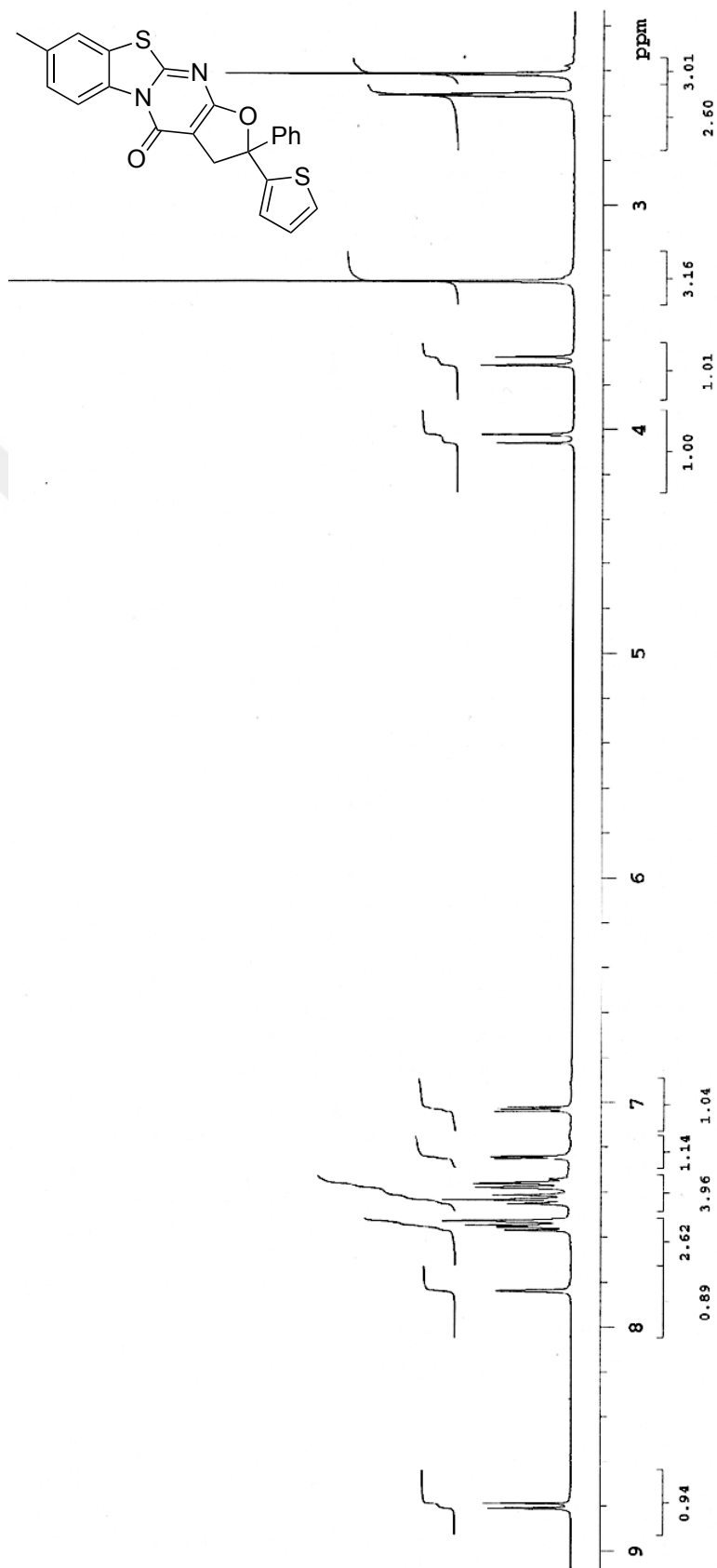
2-(Tiyofen-2-il)-2-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5g)



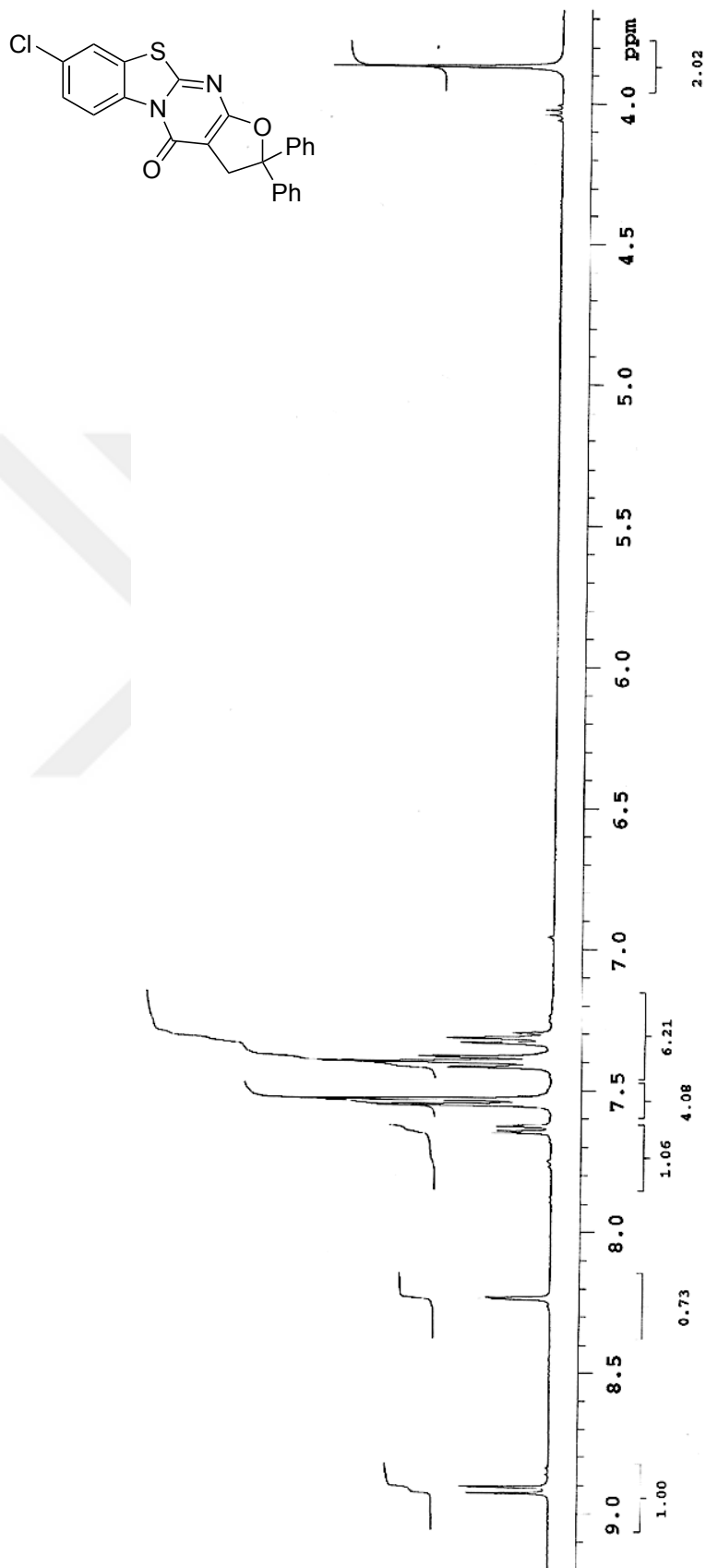
**2-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo
[2,3-d]pirimidin-4-on (5h)**



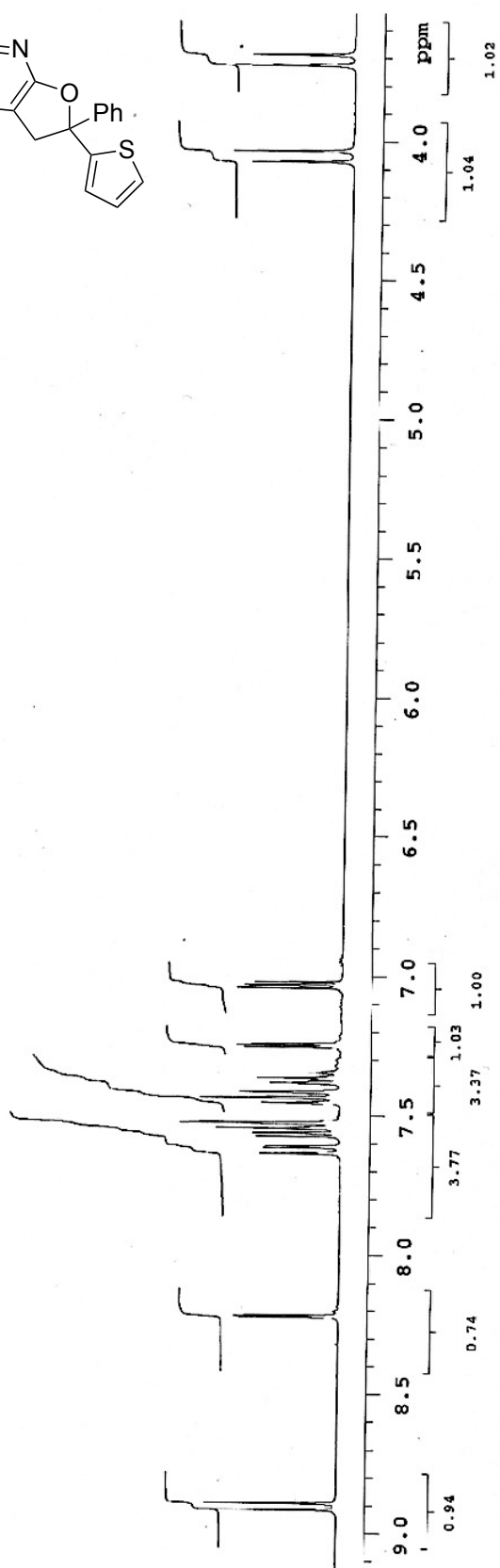
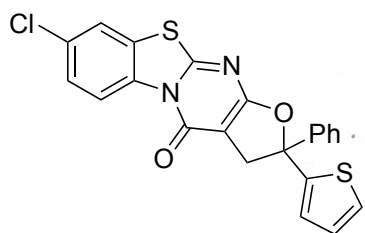
8-Metil-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5i)



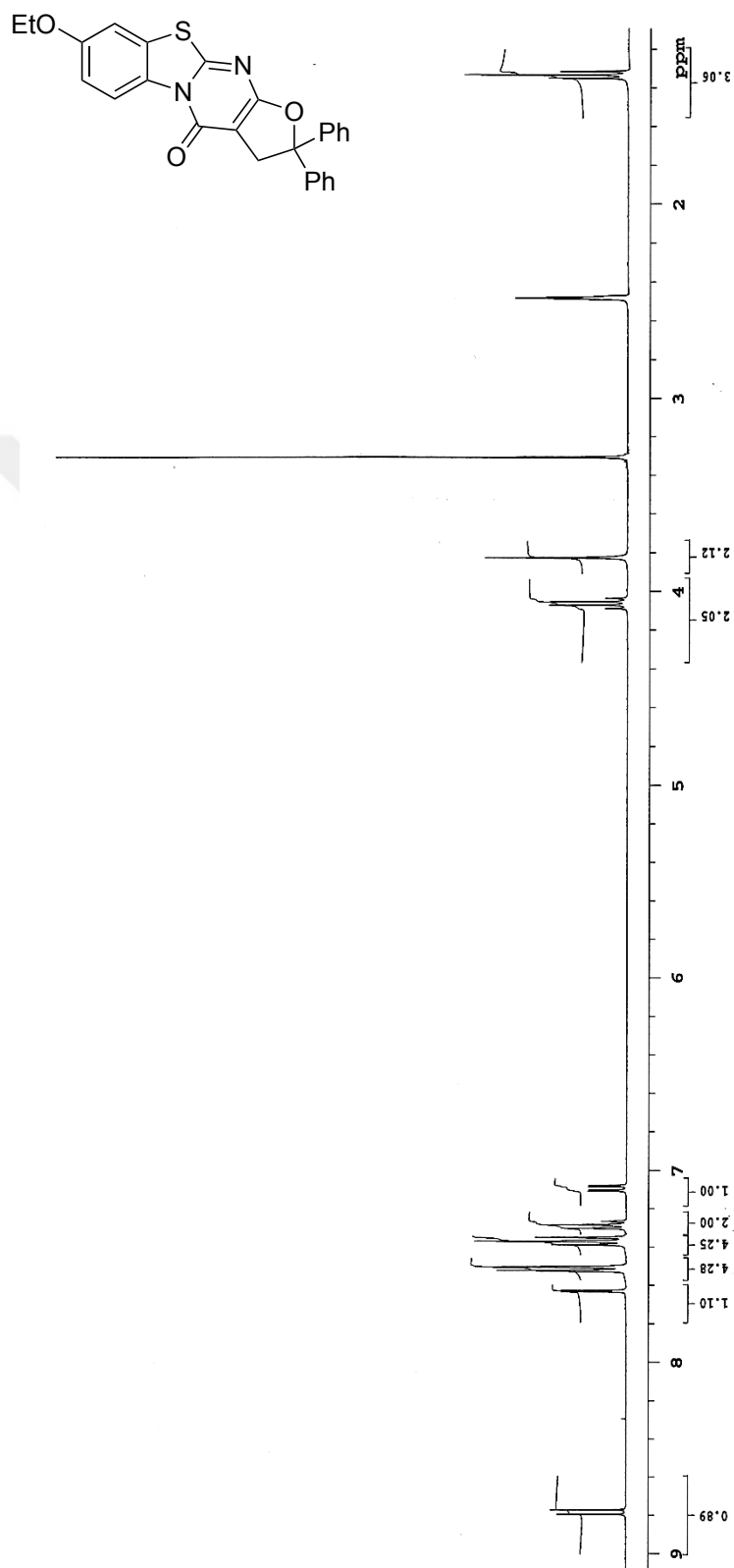
8-Kloro-2,2-difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5j)



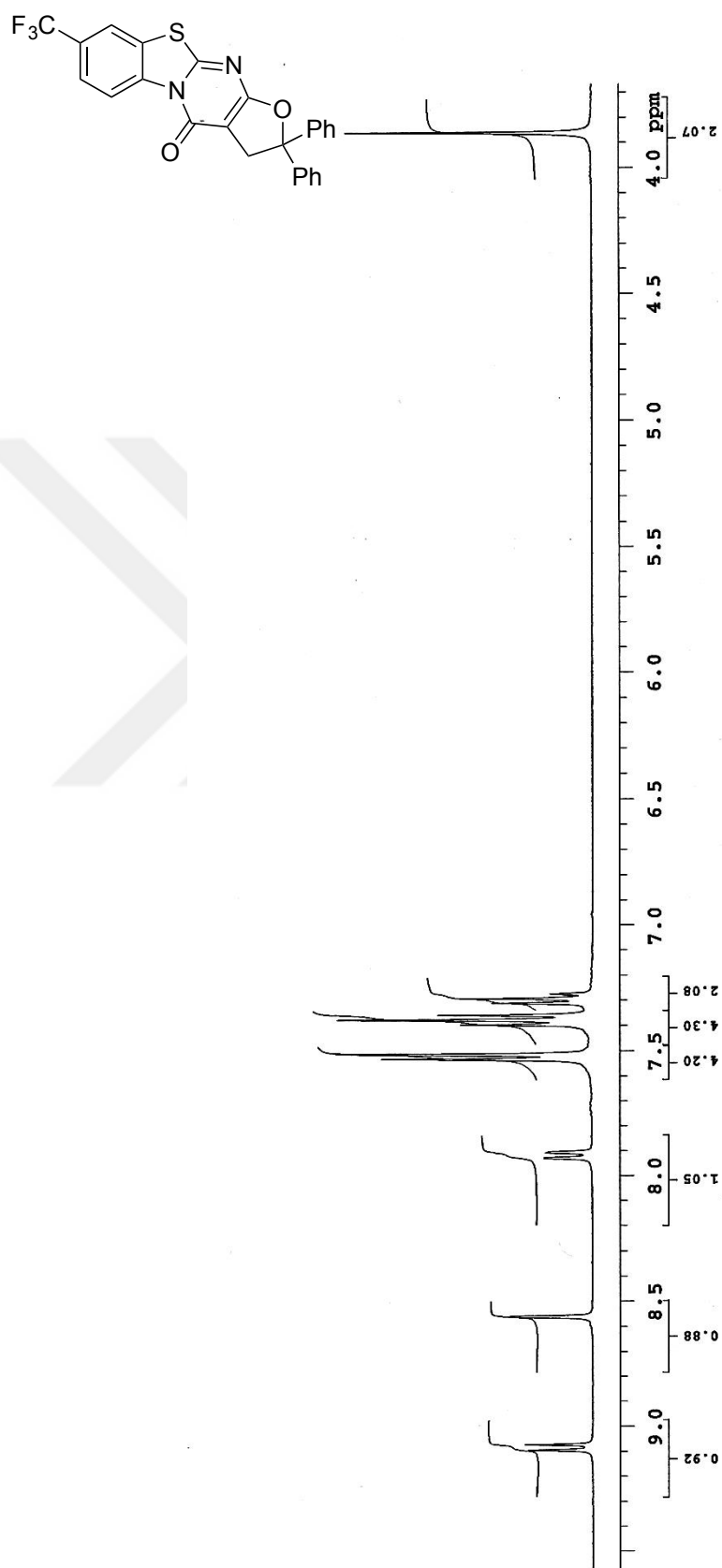
8-Kloro-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5k)



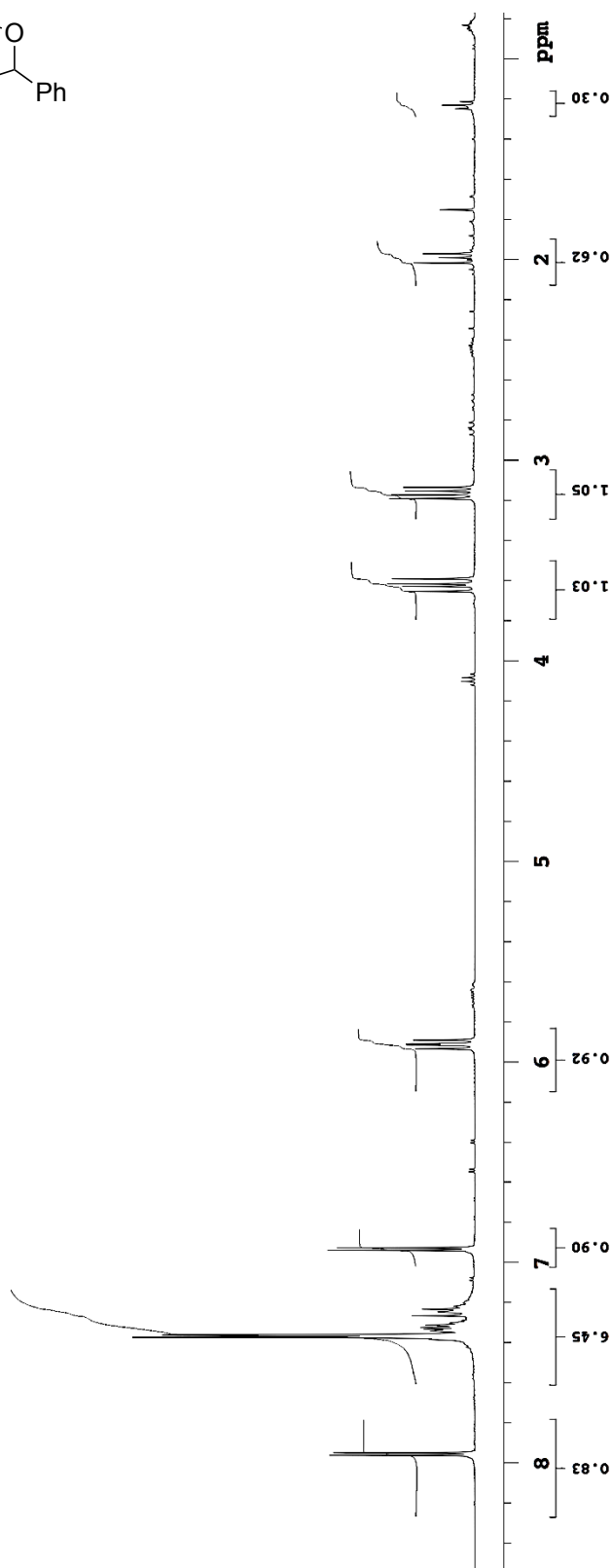
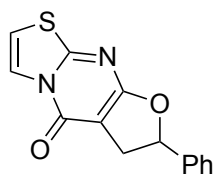
**8-Etoksi-2,2-difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimi
din-4-on (5l)**



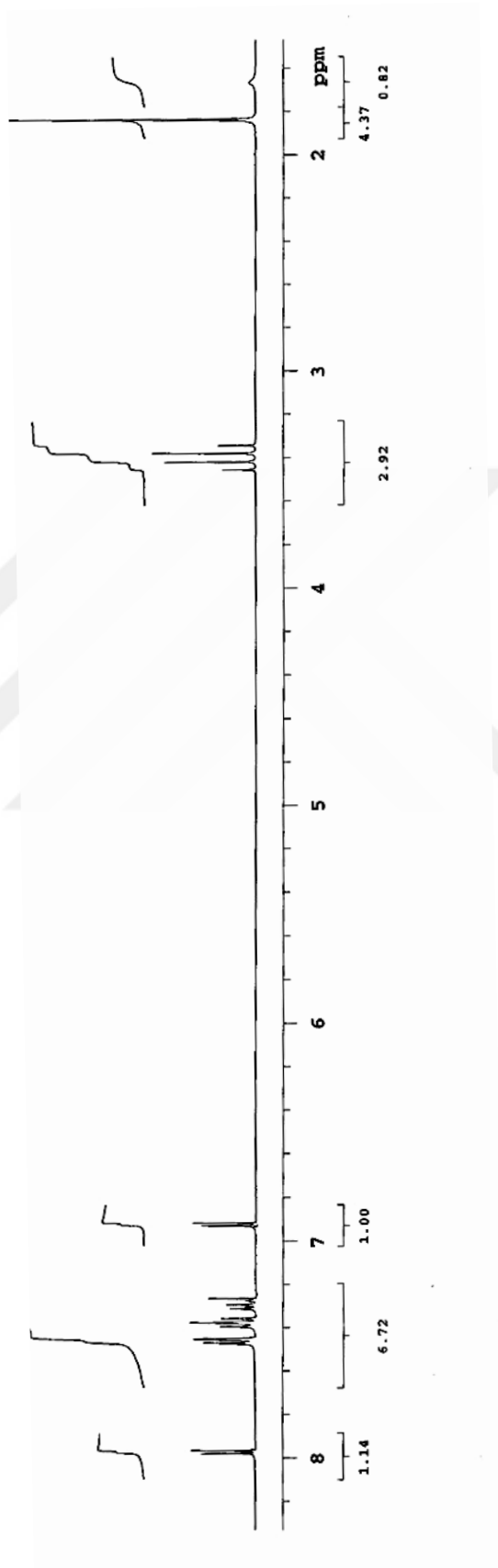
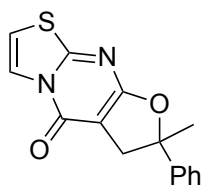
2,2-Difenil-8-(triflorometil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5m)



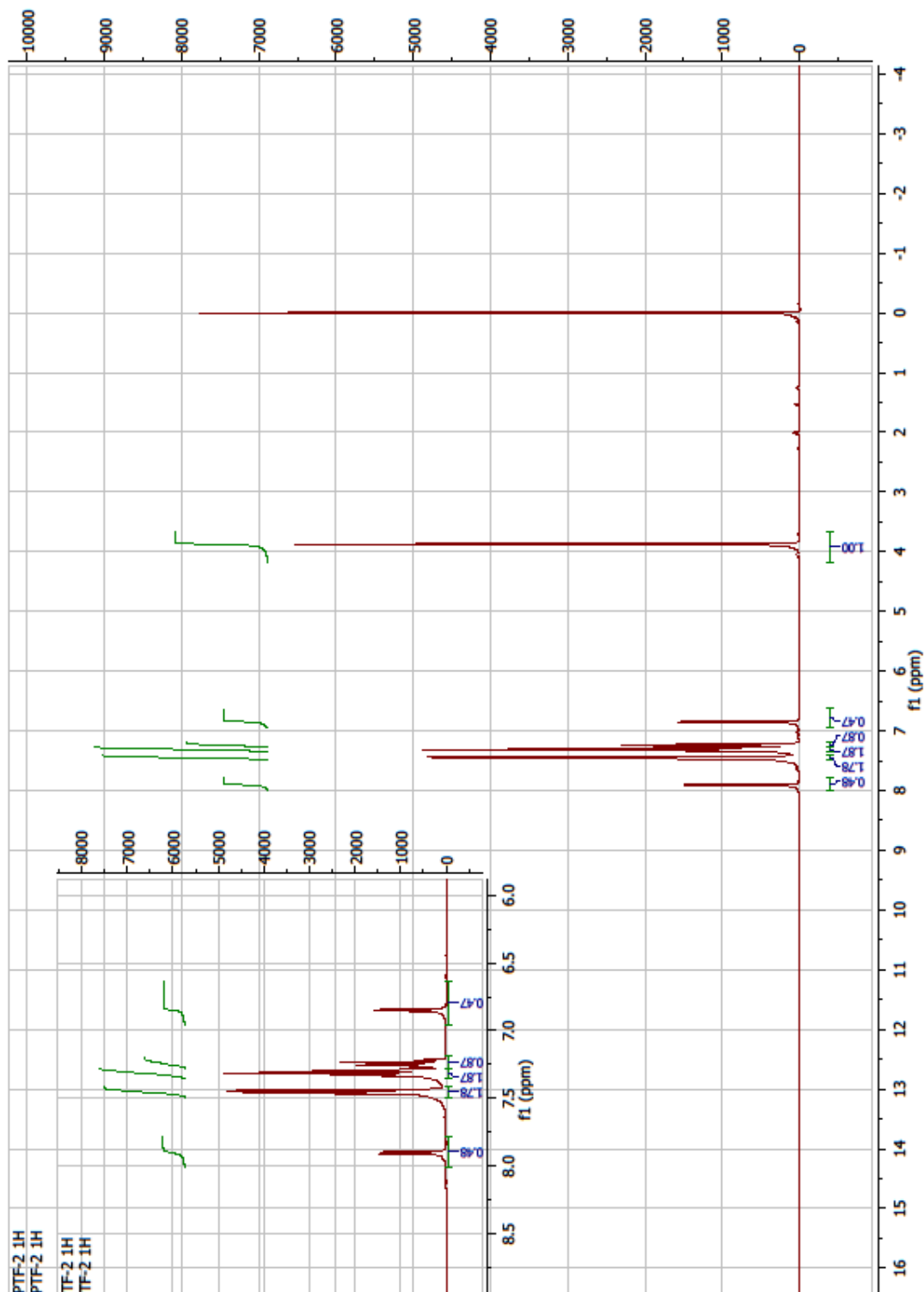
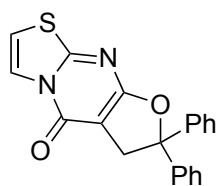
7-Fenil-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6a)



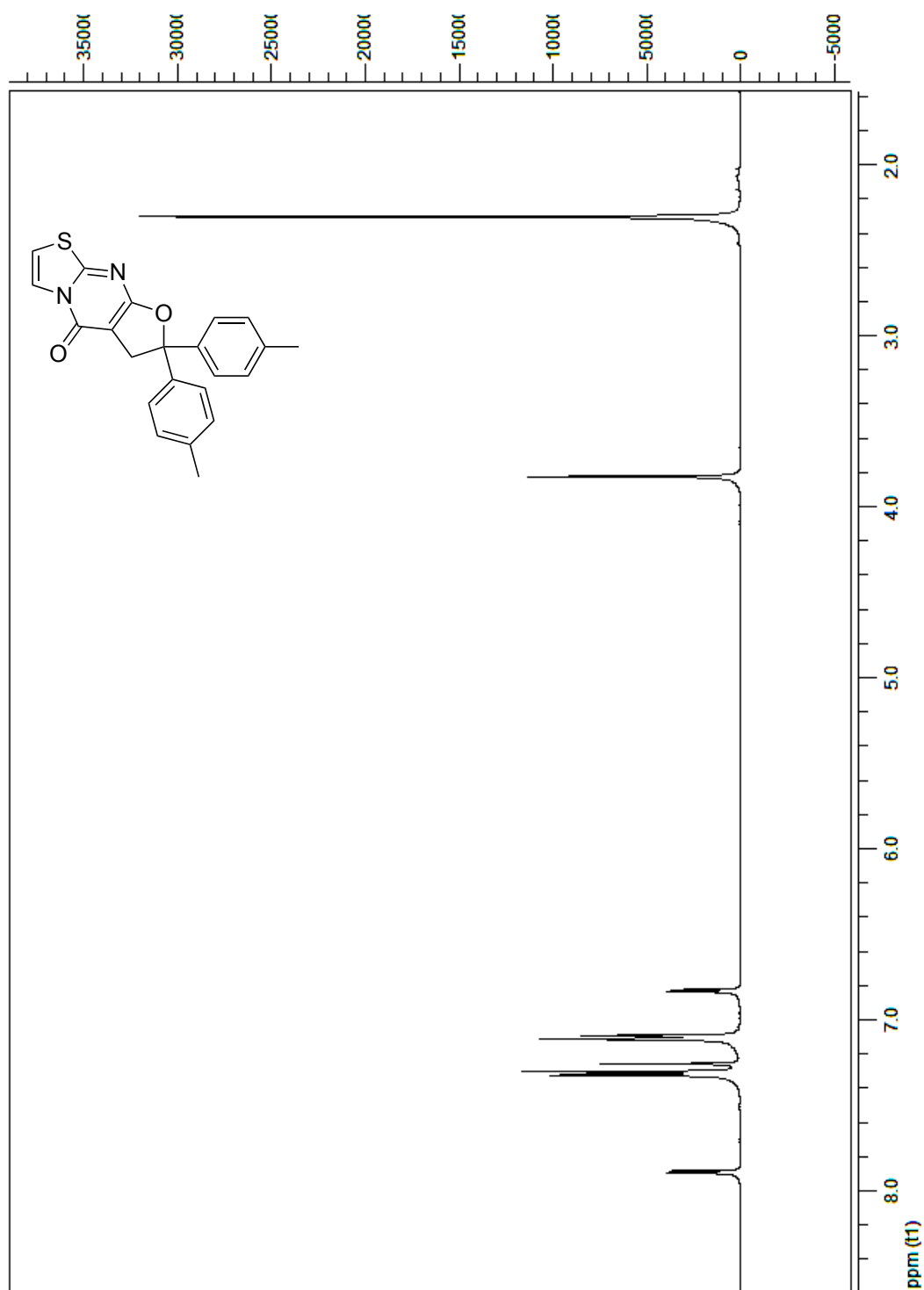
7-Metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-one (6b)



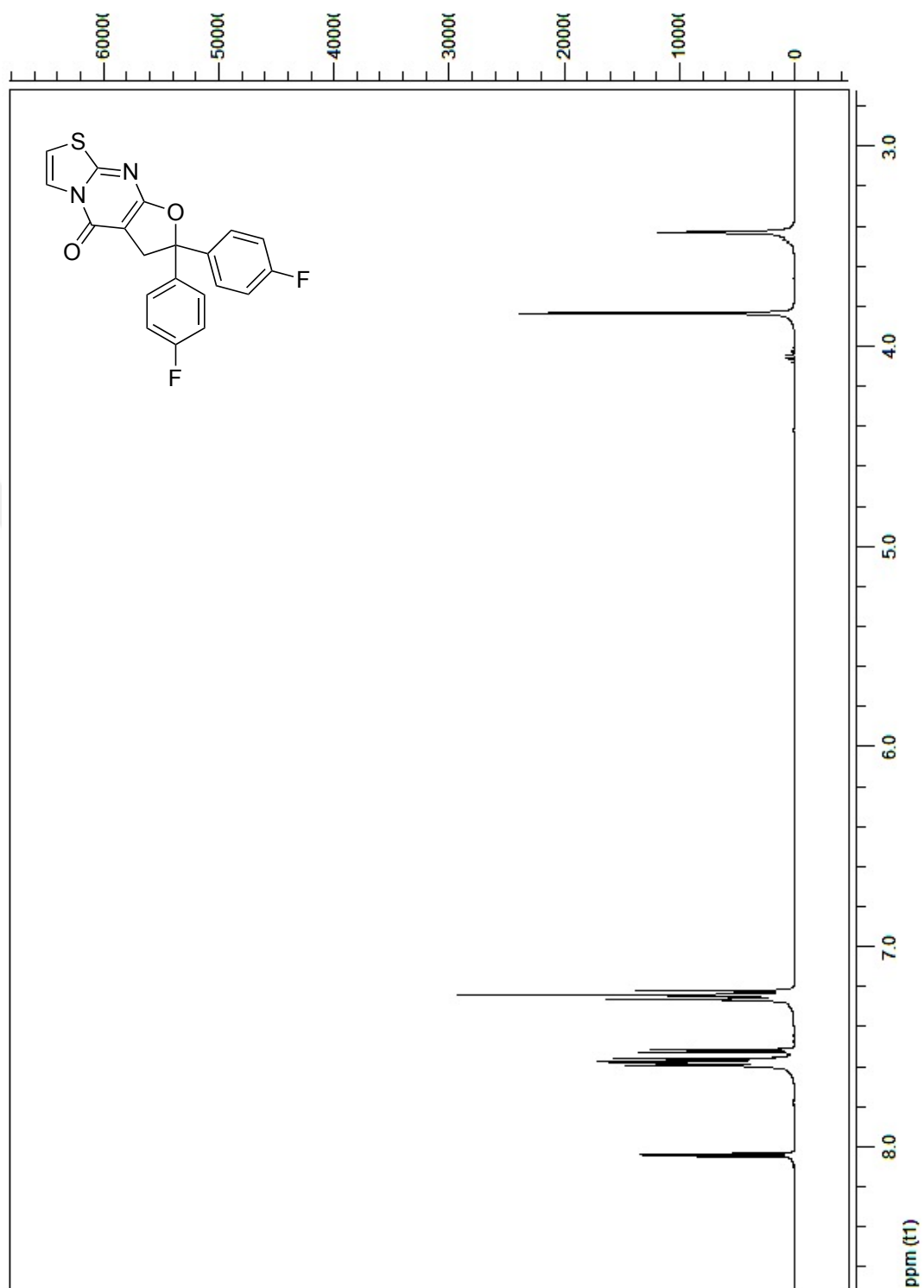
7,7-Difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6c)



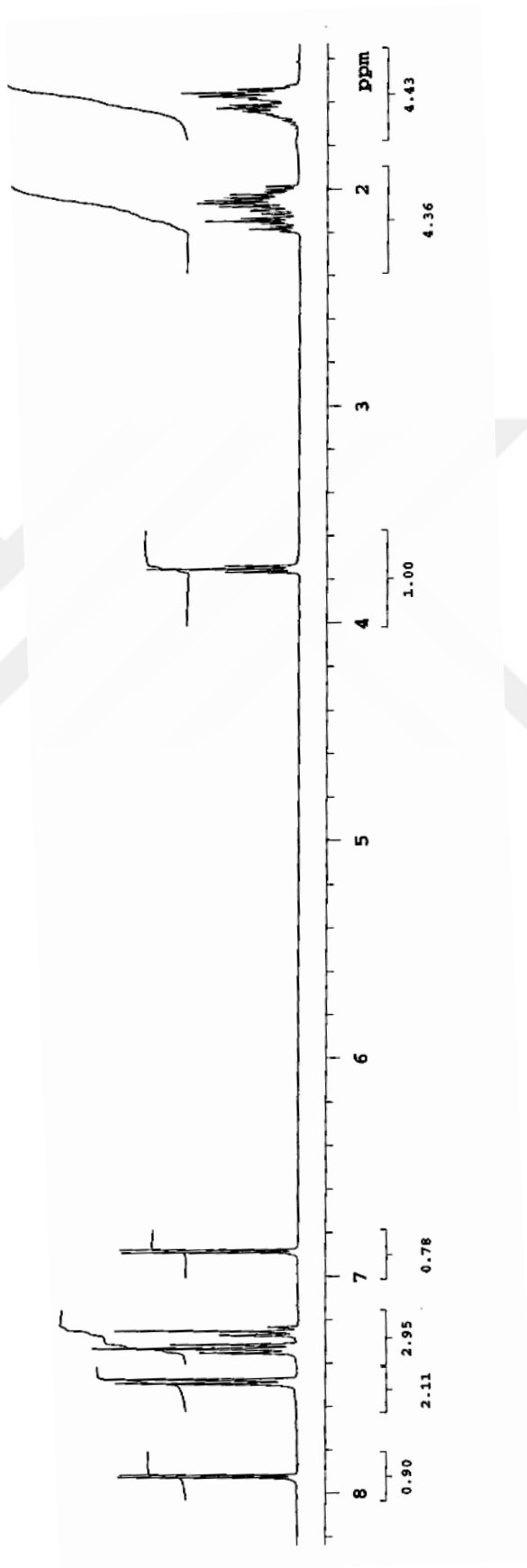
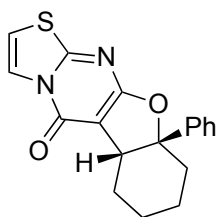
7,7-Di-*p*-tolil-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6d)



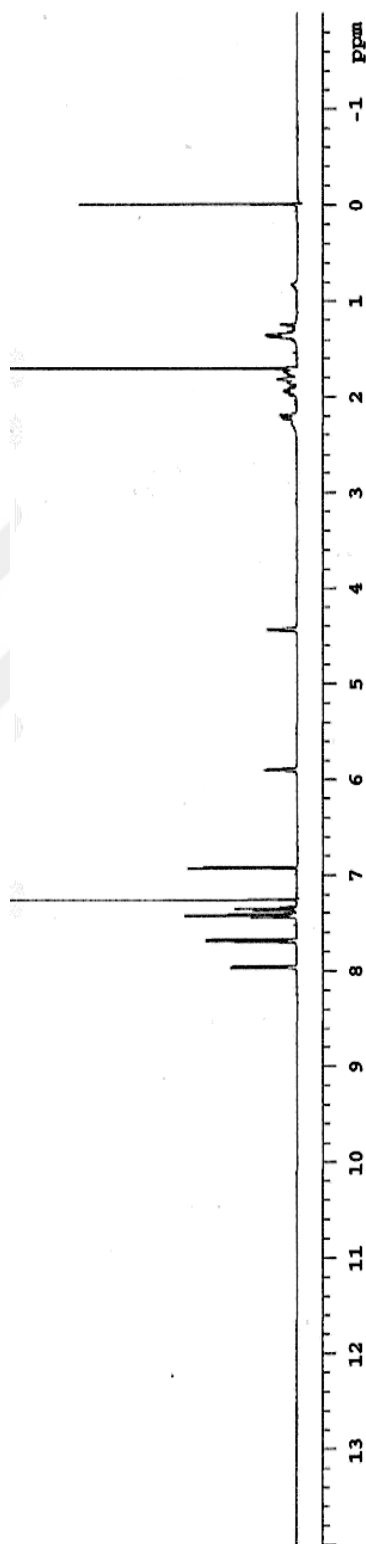
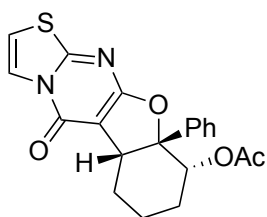
7,7-Bis(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6e)



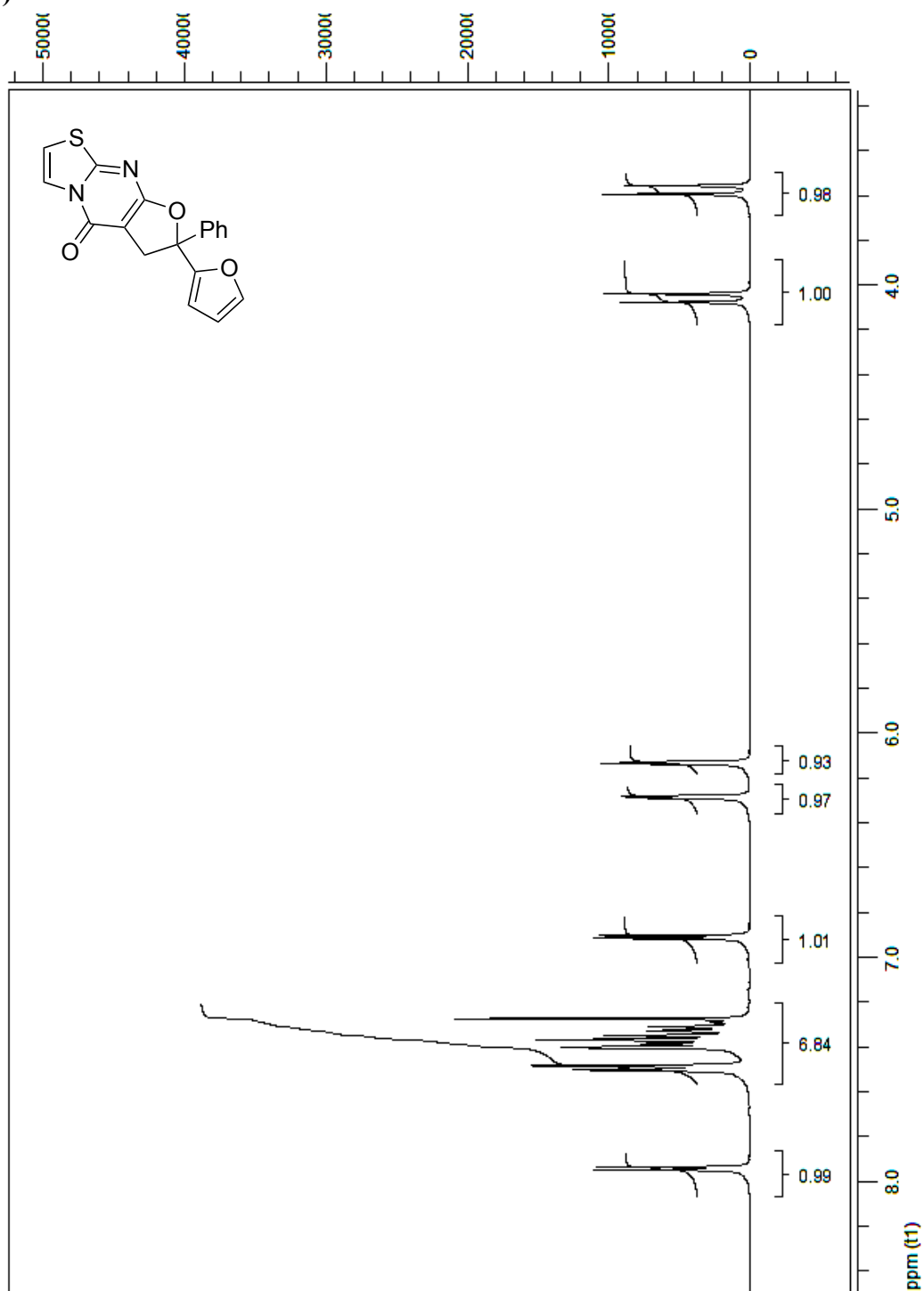
(5*bR*,9*aR*)-9a-Fenil-5*b*,6,7,8,9,9*a*-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-one (6f)



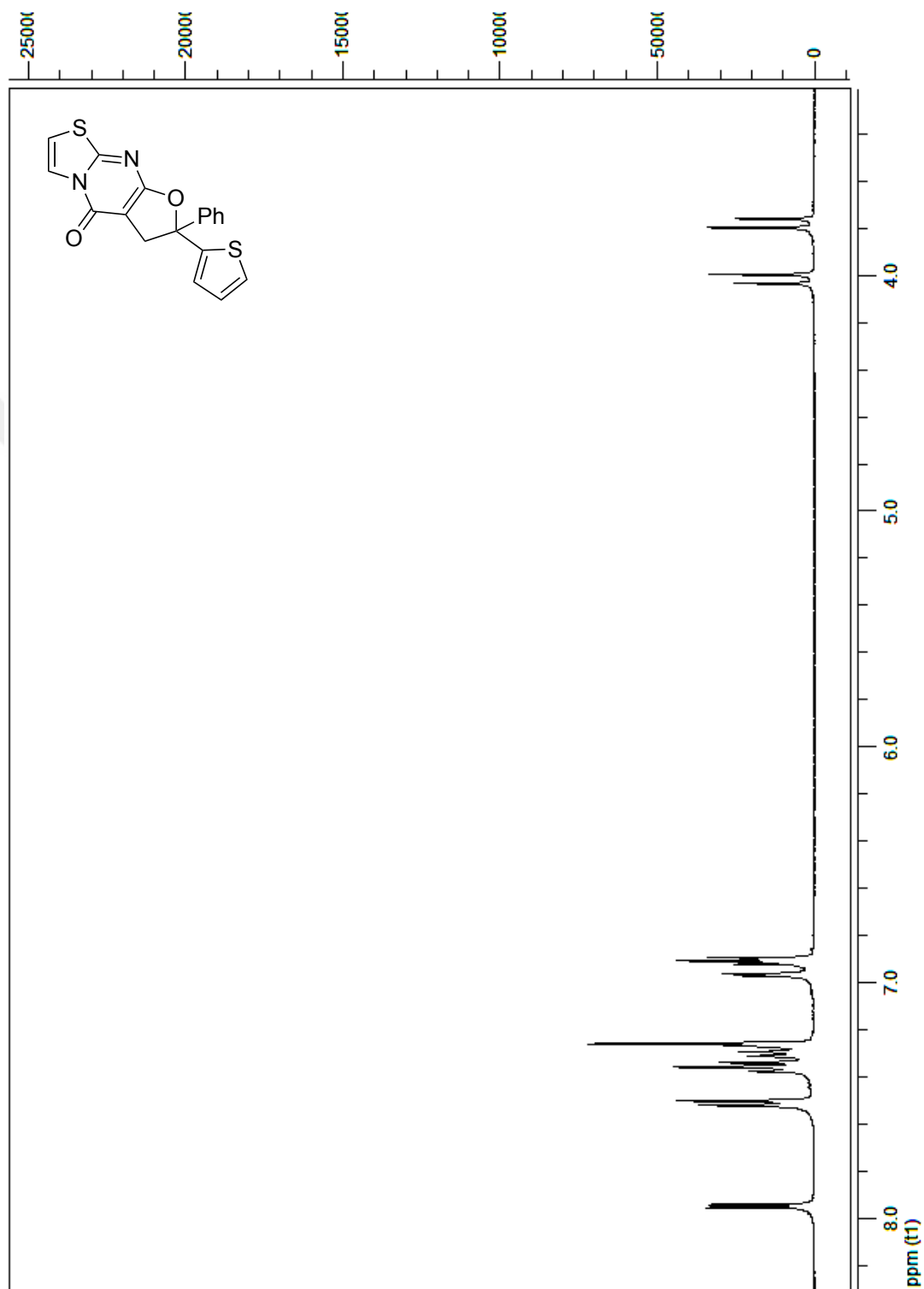
(5*bR*,9*R*,9*aR*)-5-Okso-9a-fenil-5*b*,6,7,8,9,9*a*-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-9-il asetat (6g)



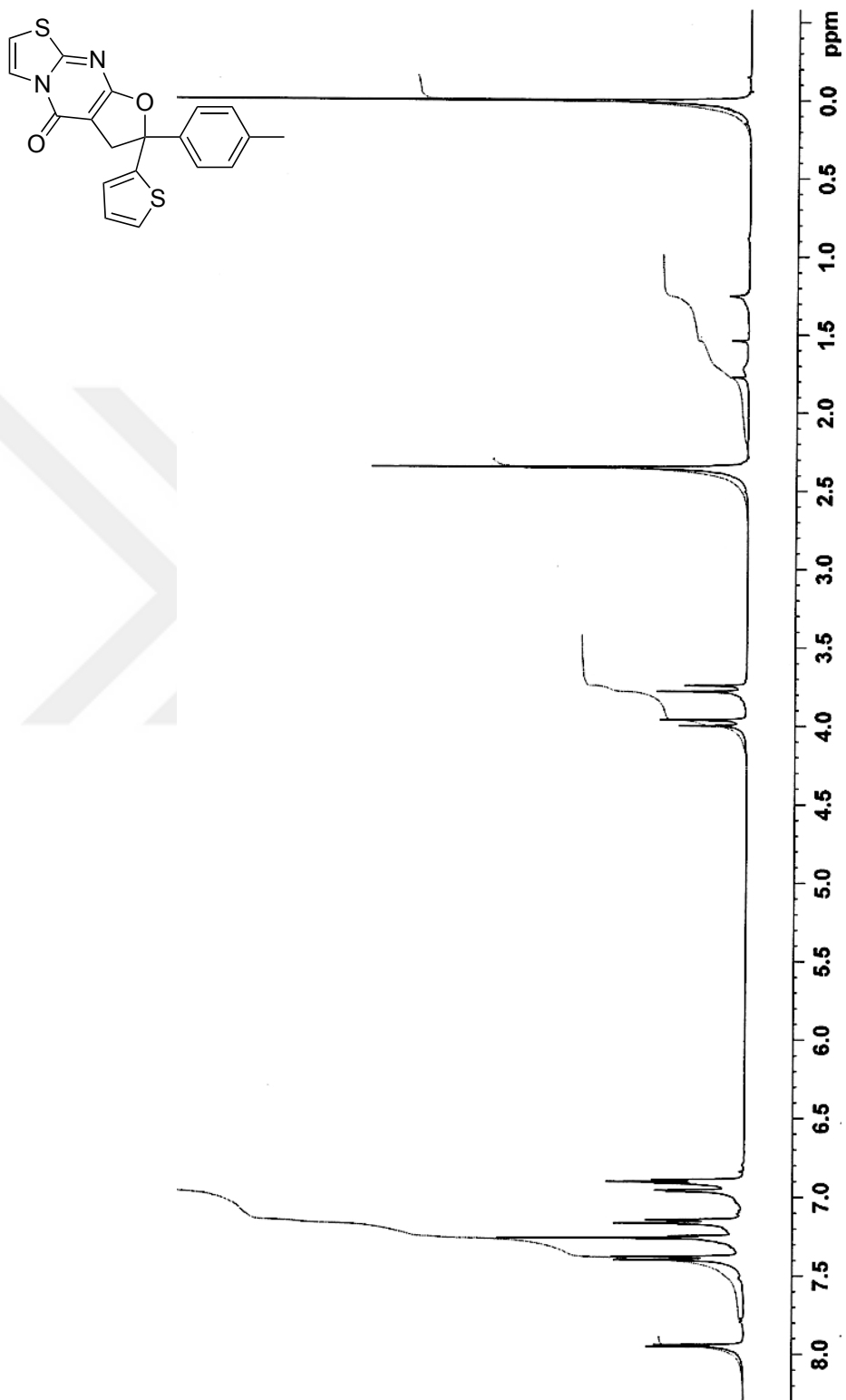
**7-(Furan-2-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on
(6h)**



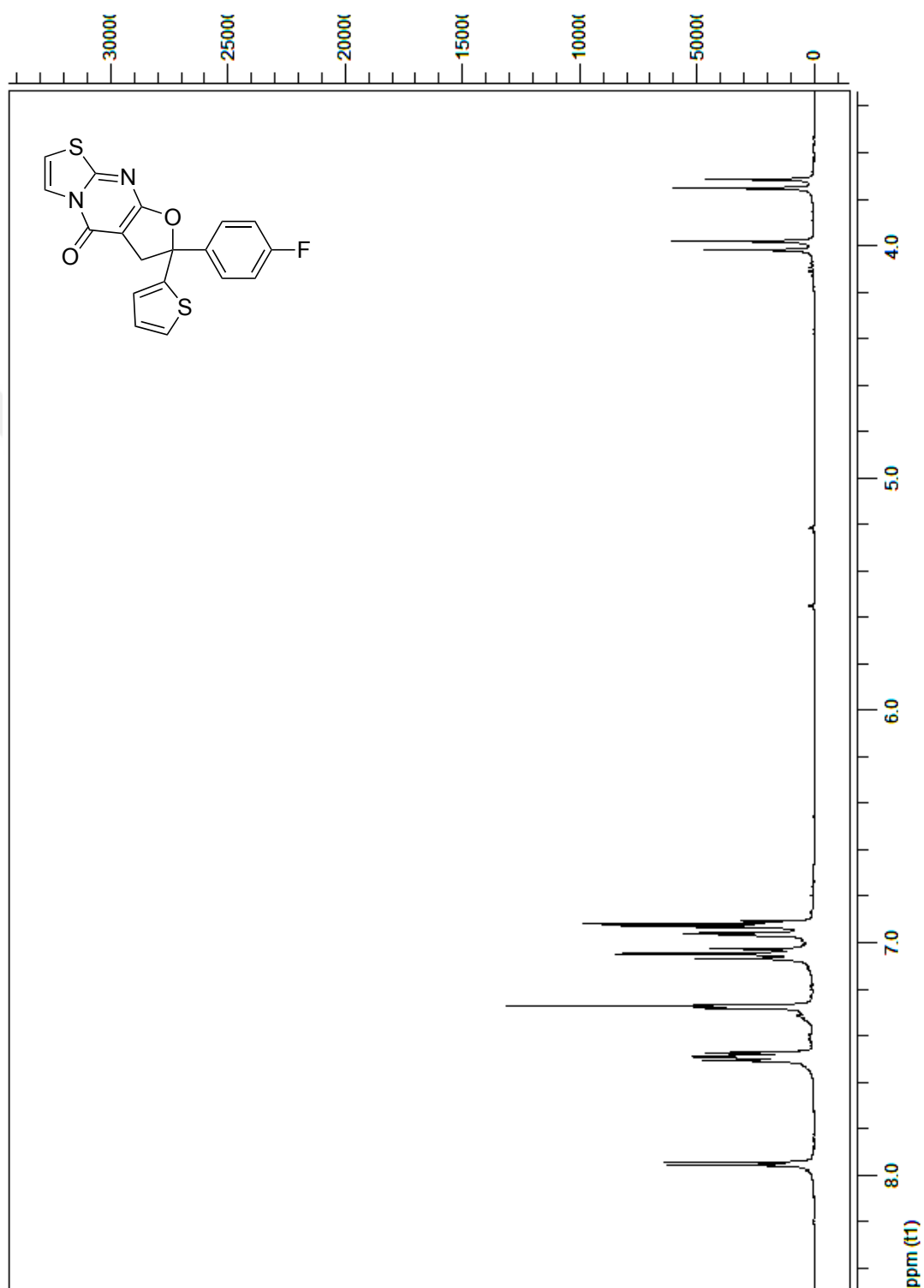
**7-Fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on
(6i)**



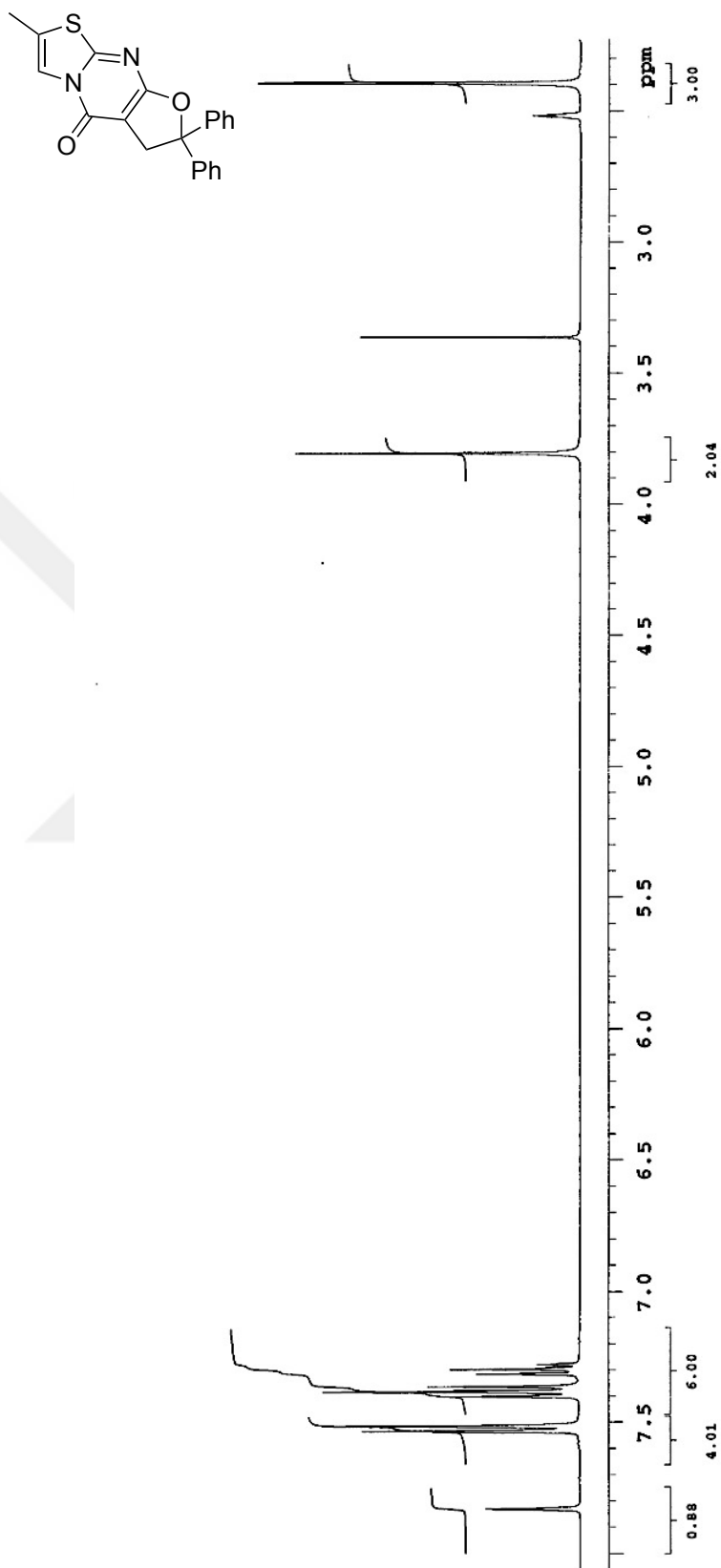
7-(Tiyofen-2-il)-7-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6j)



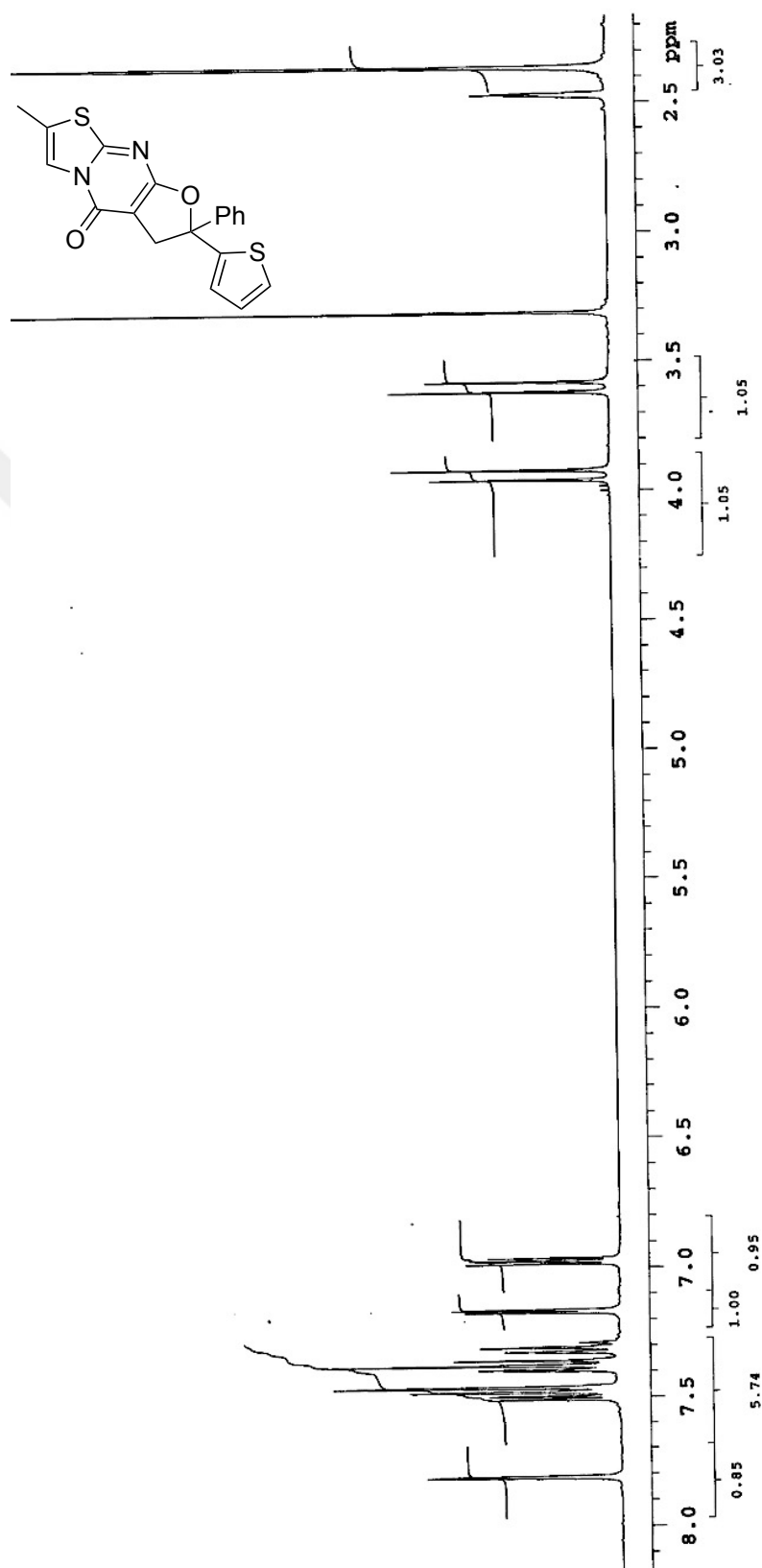
**7-(4-Florofenil)-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimi
din-5-on (6k)**



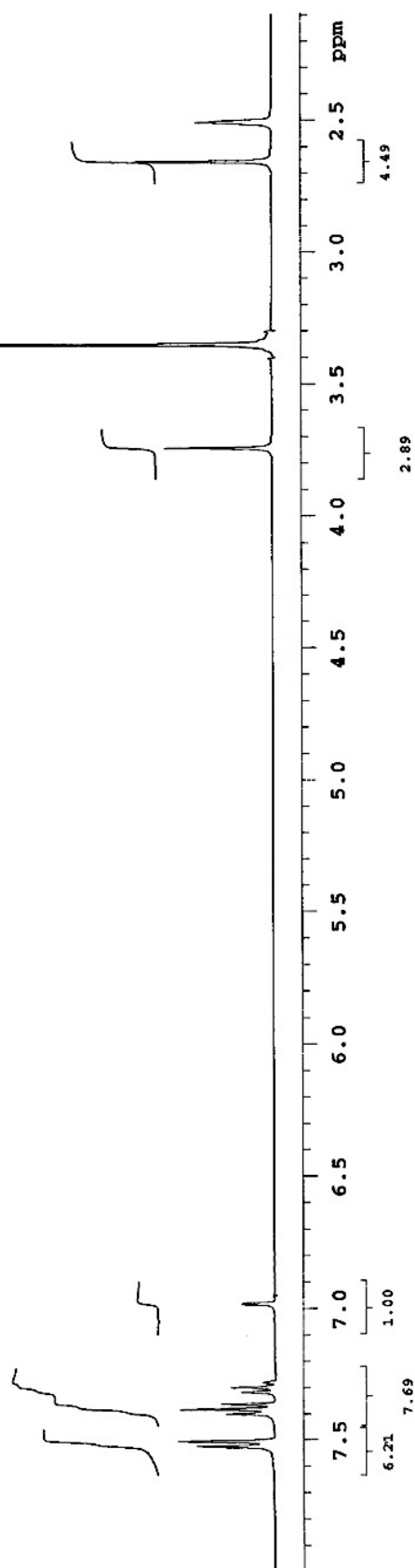
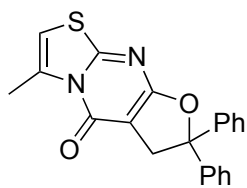
2-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6l)



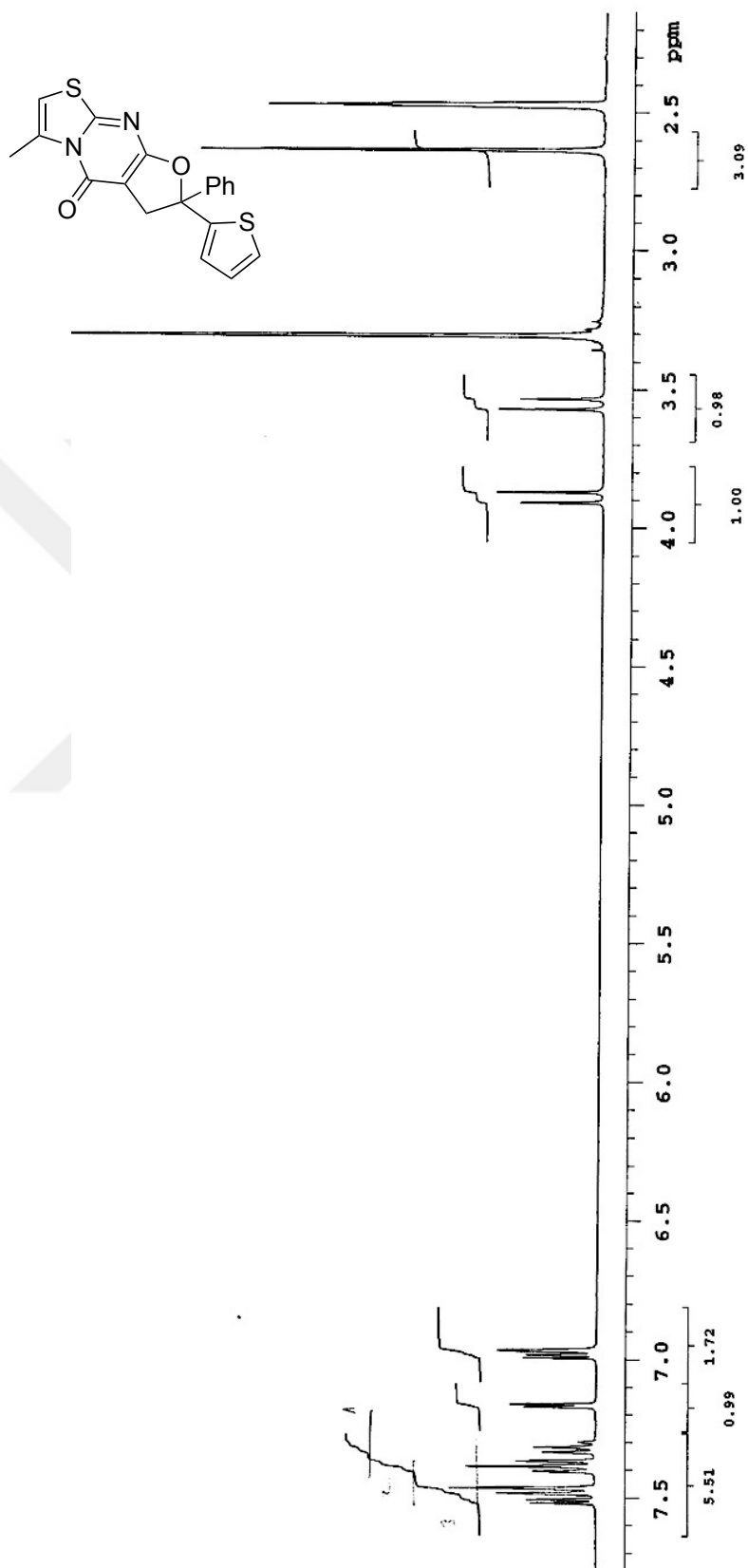
**2-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimi
din-5-on (6m)**



3-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6n)



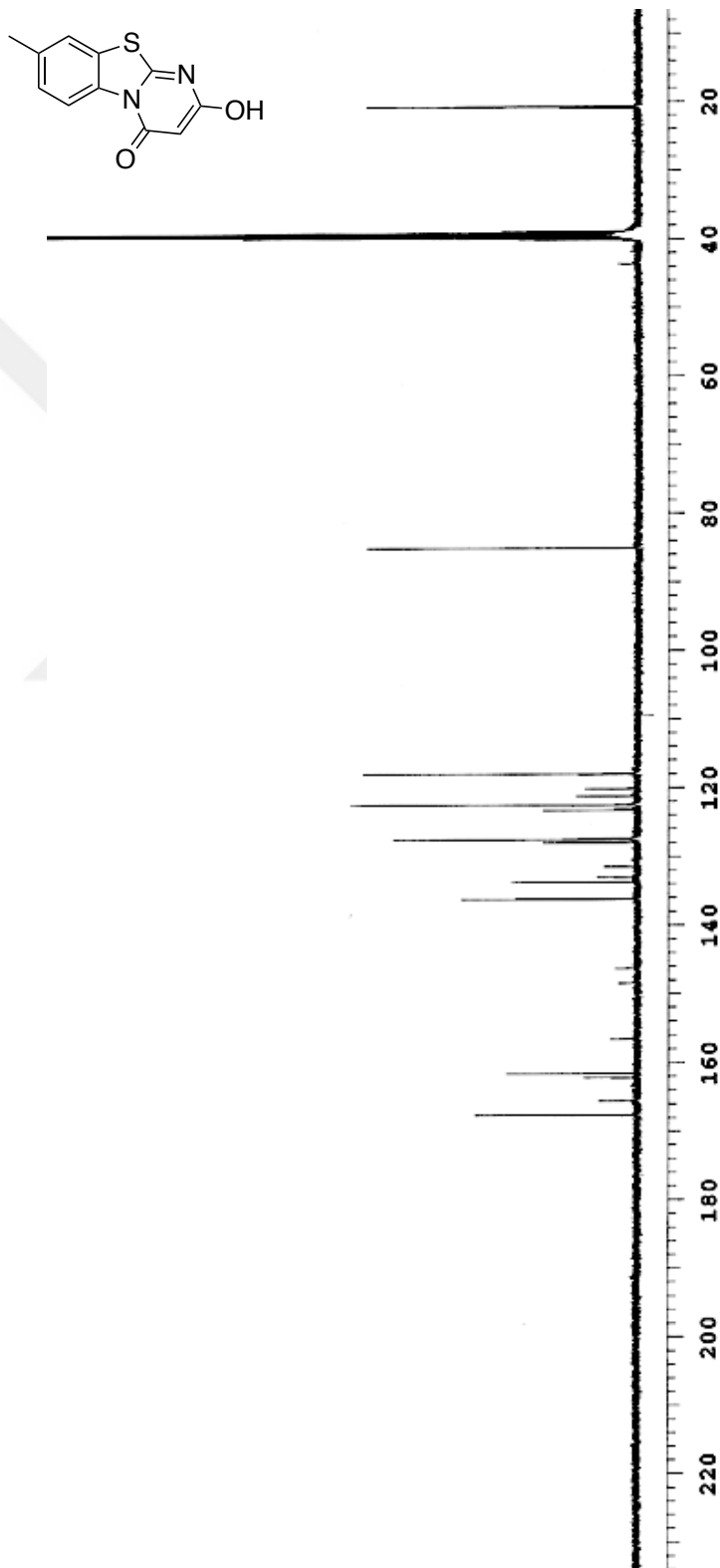
**3-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimi
din-5-on (60)**



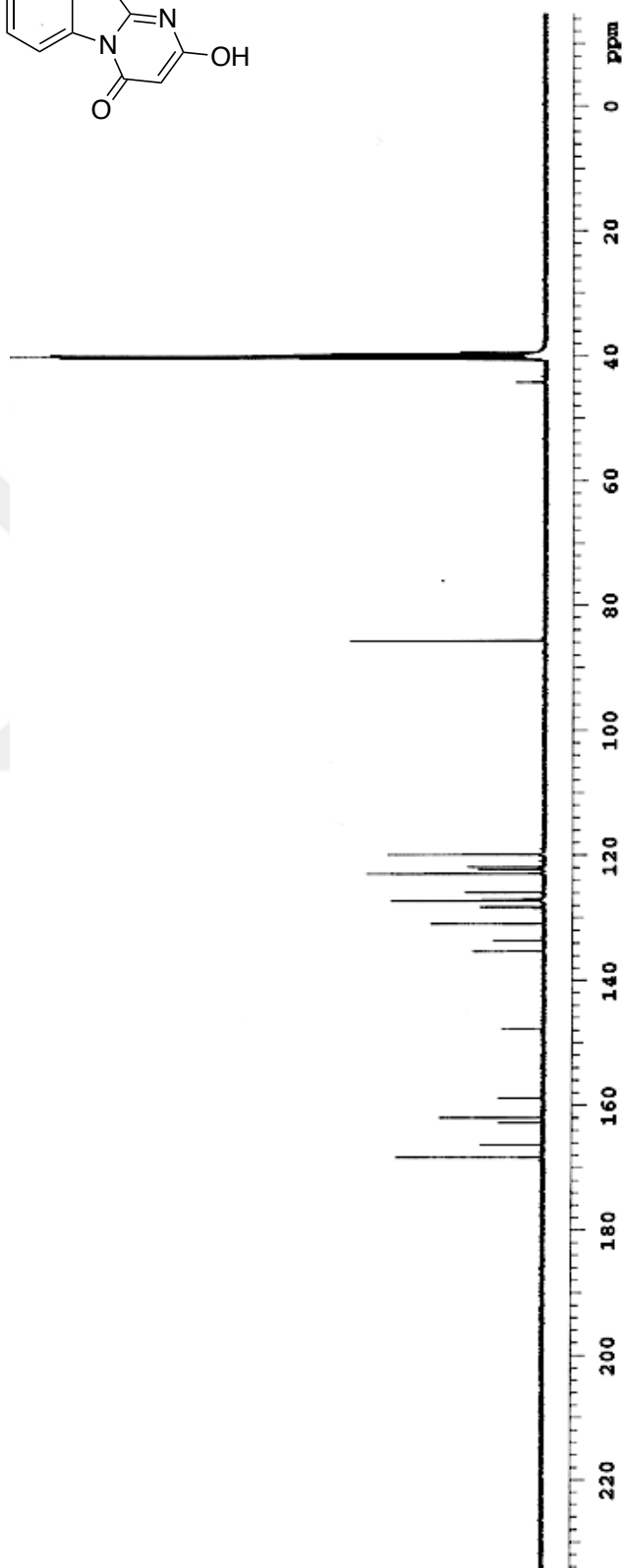
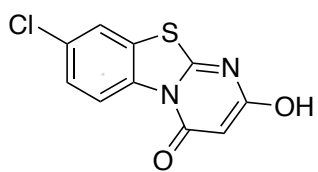
EK-C

¹³C NMR spektrumları

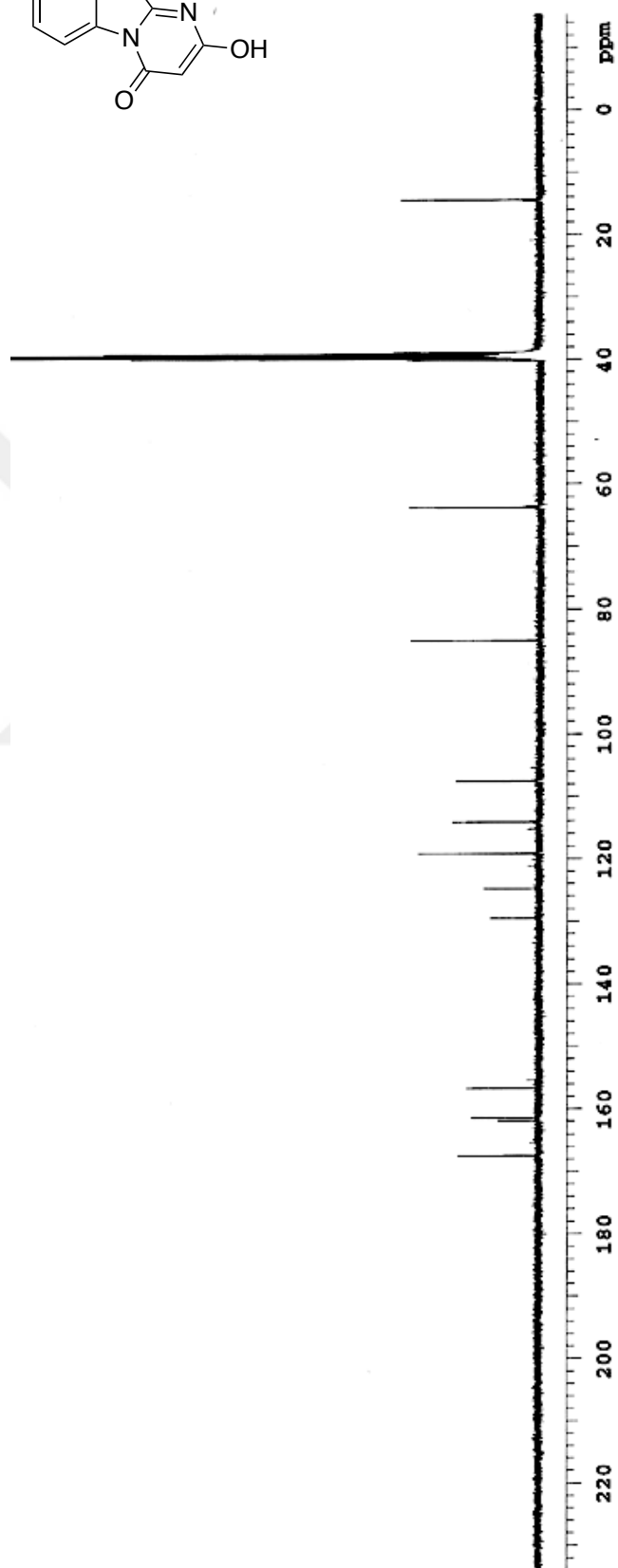
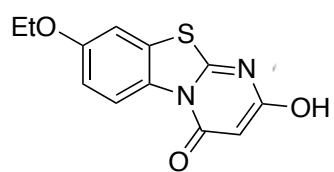
2-Hidroksi-8-metil-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3b)



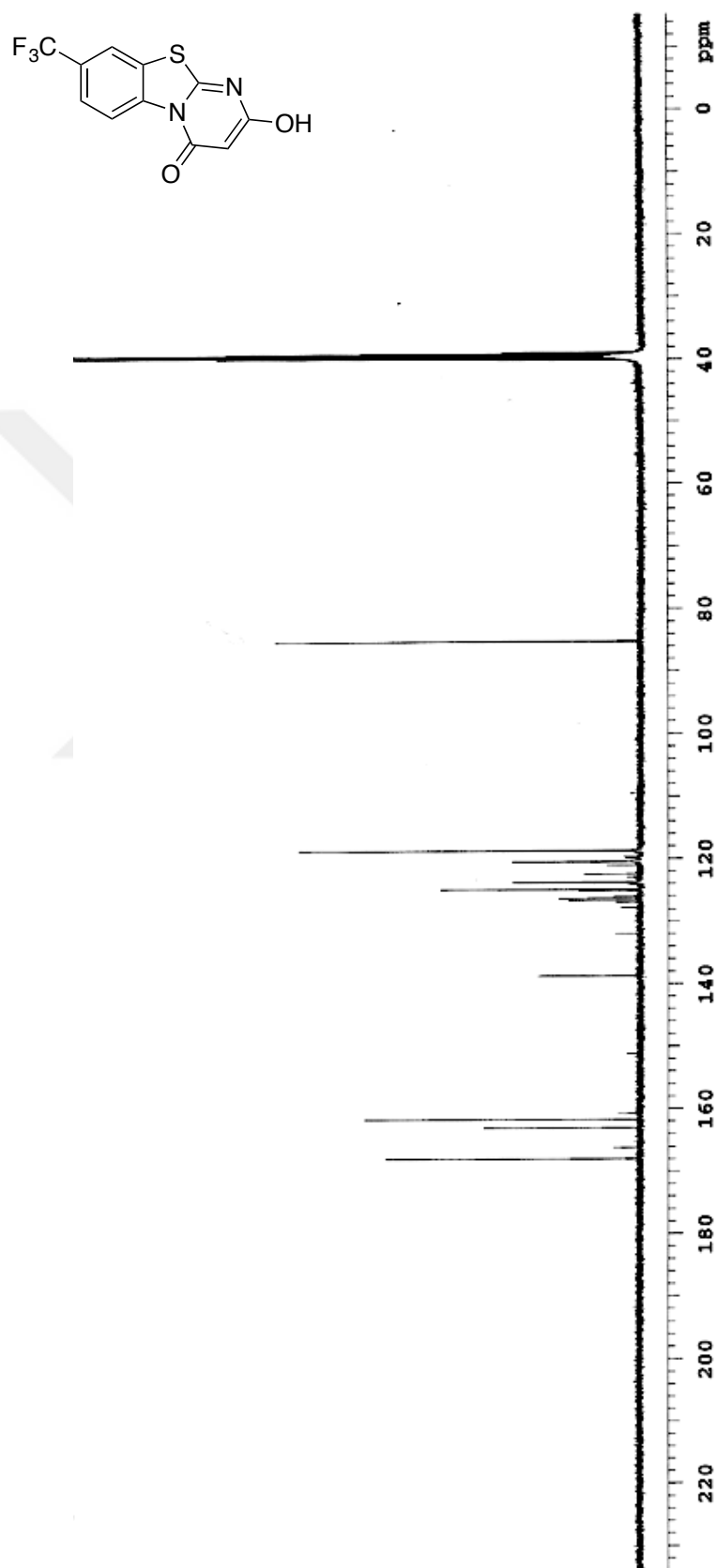
8-Kloro-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3c)



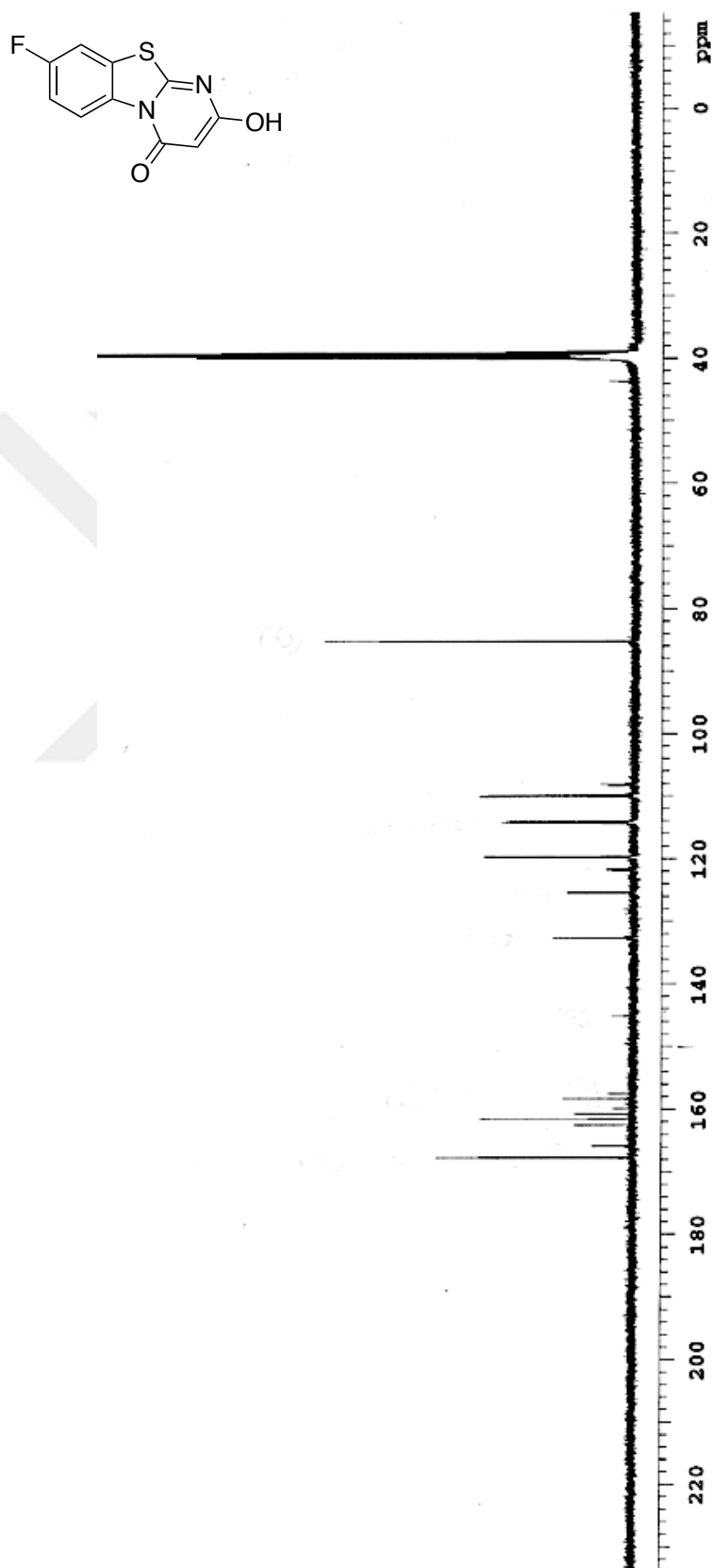
8-Etoksi-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3e)



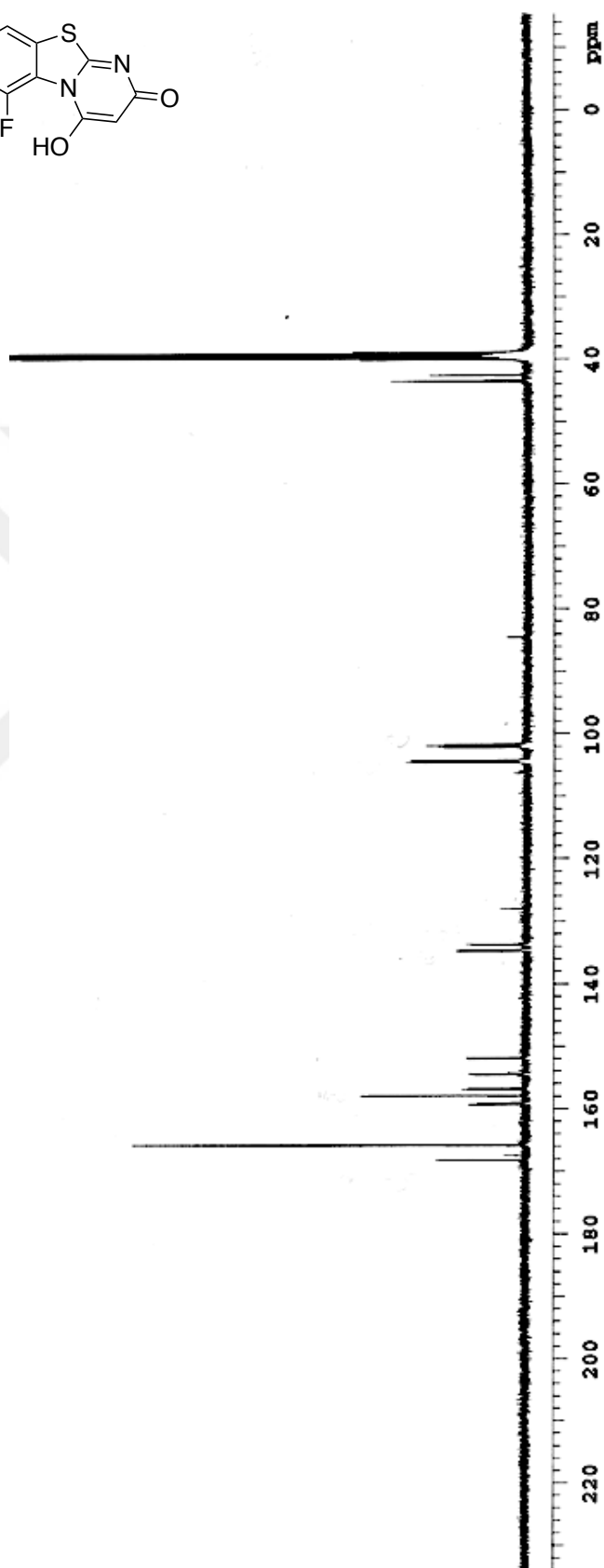
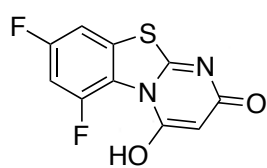
2-Hidroksi-8-(triflorometil)-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3f)



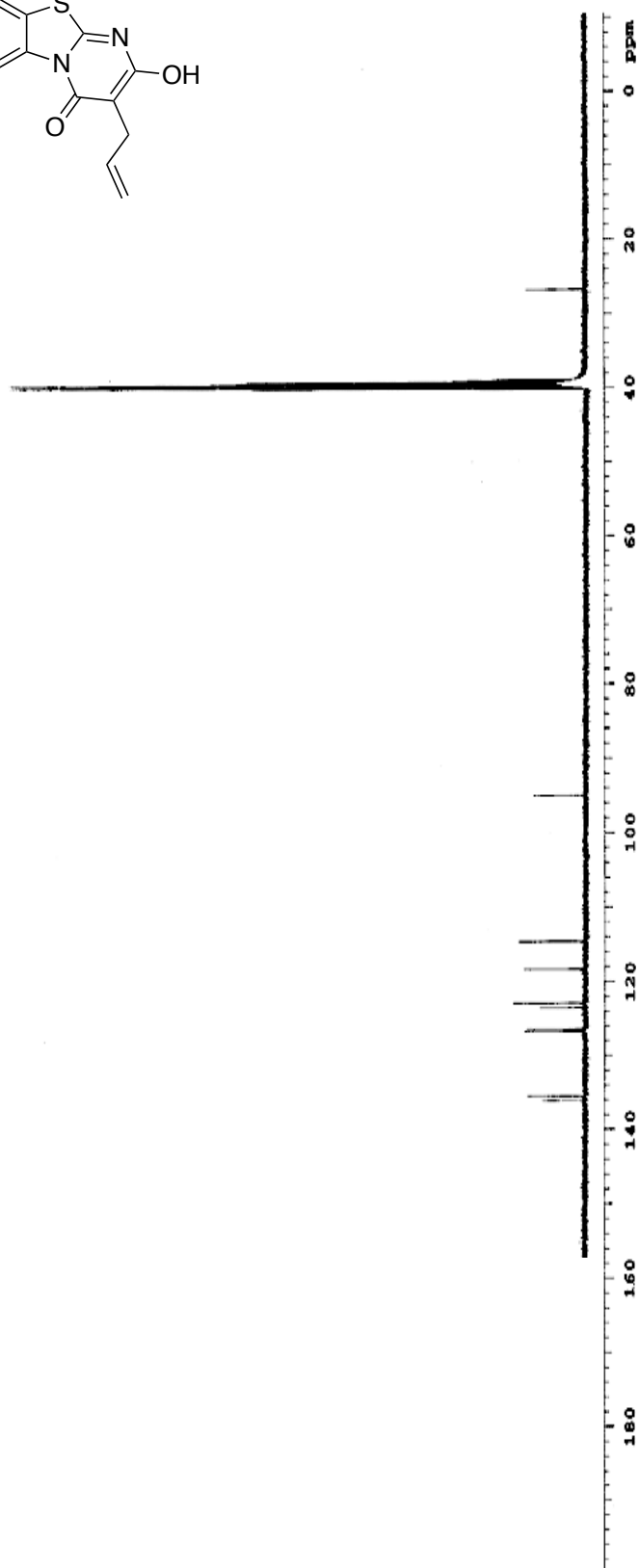
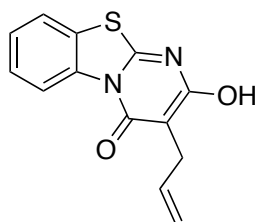
8-Floro-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3g)



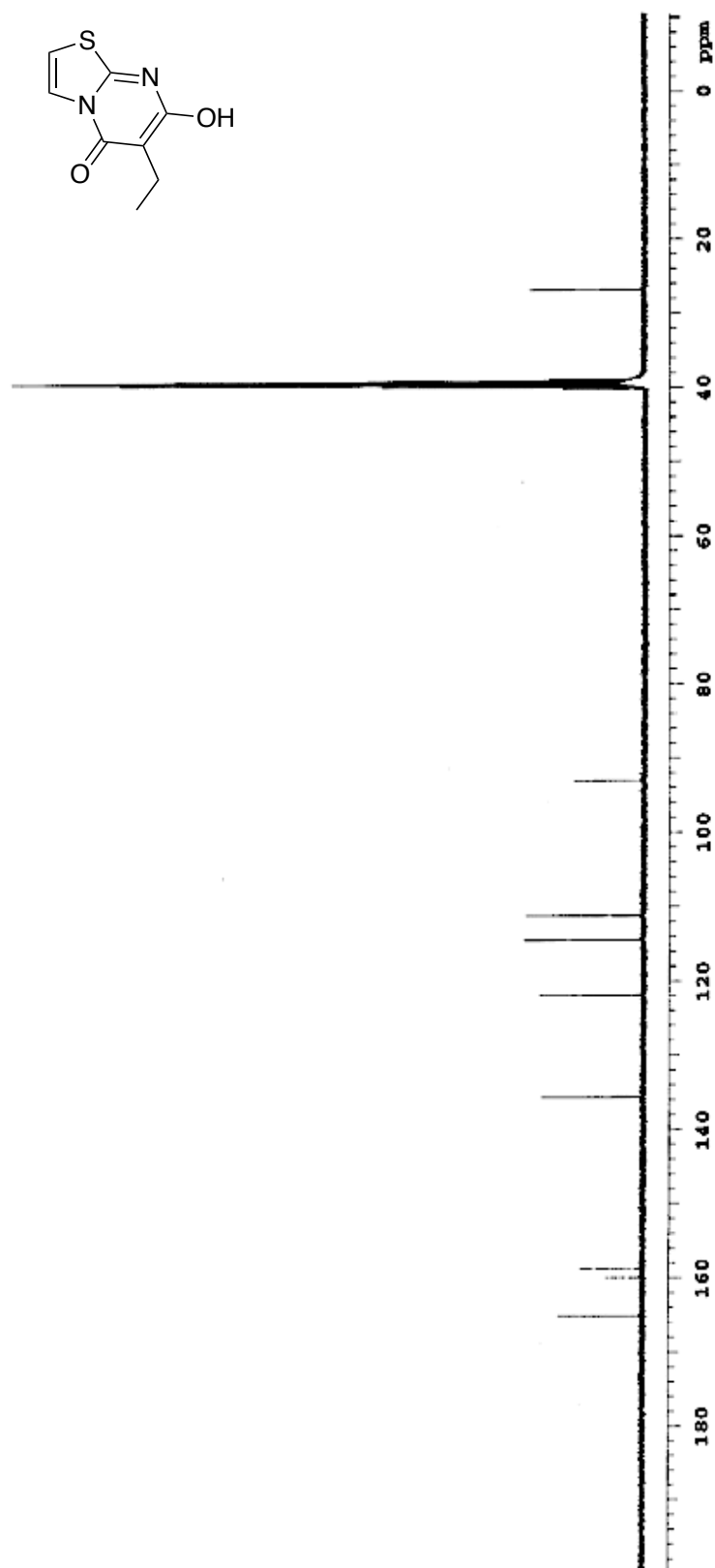
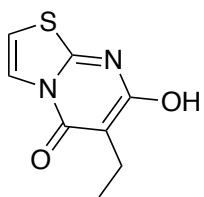
6,8-Difloro-4-hidroksi-2*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-2-on (3h)



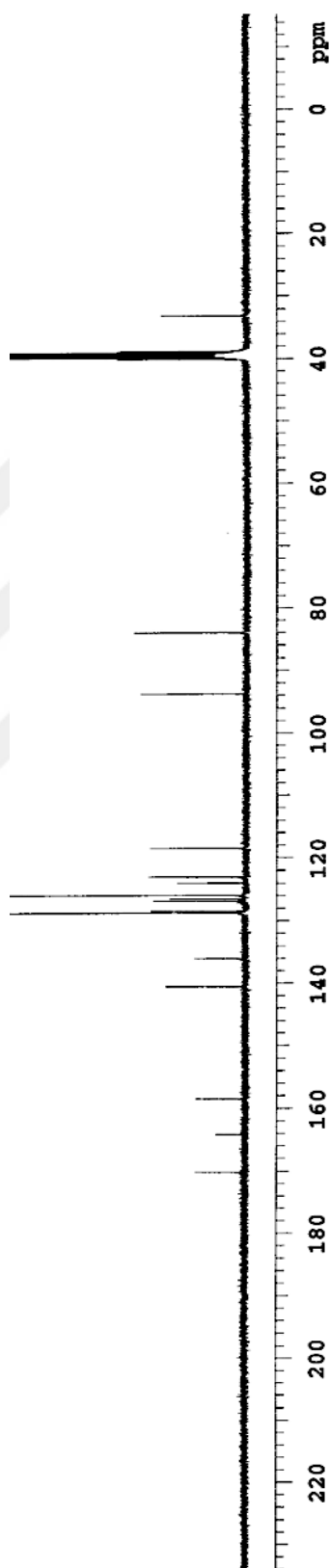
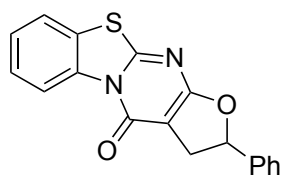
3-Alil-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-4-on (3j)



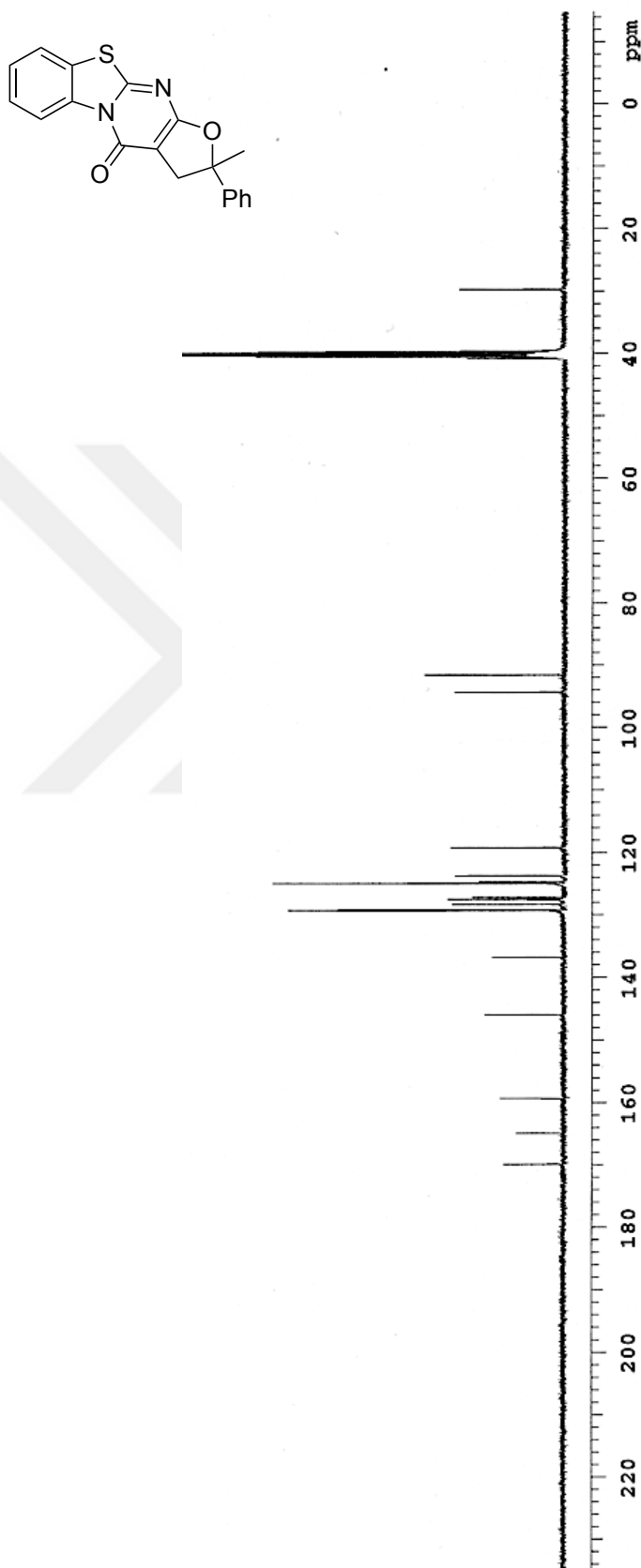
6-Alil-7-hidroksi-5*H*-tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (3r)



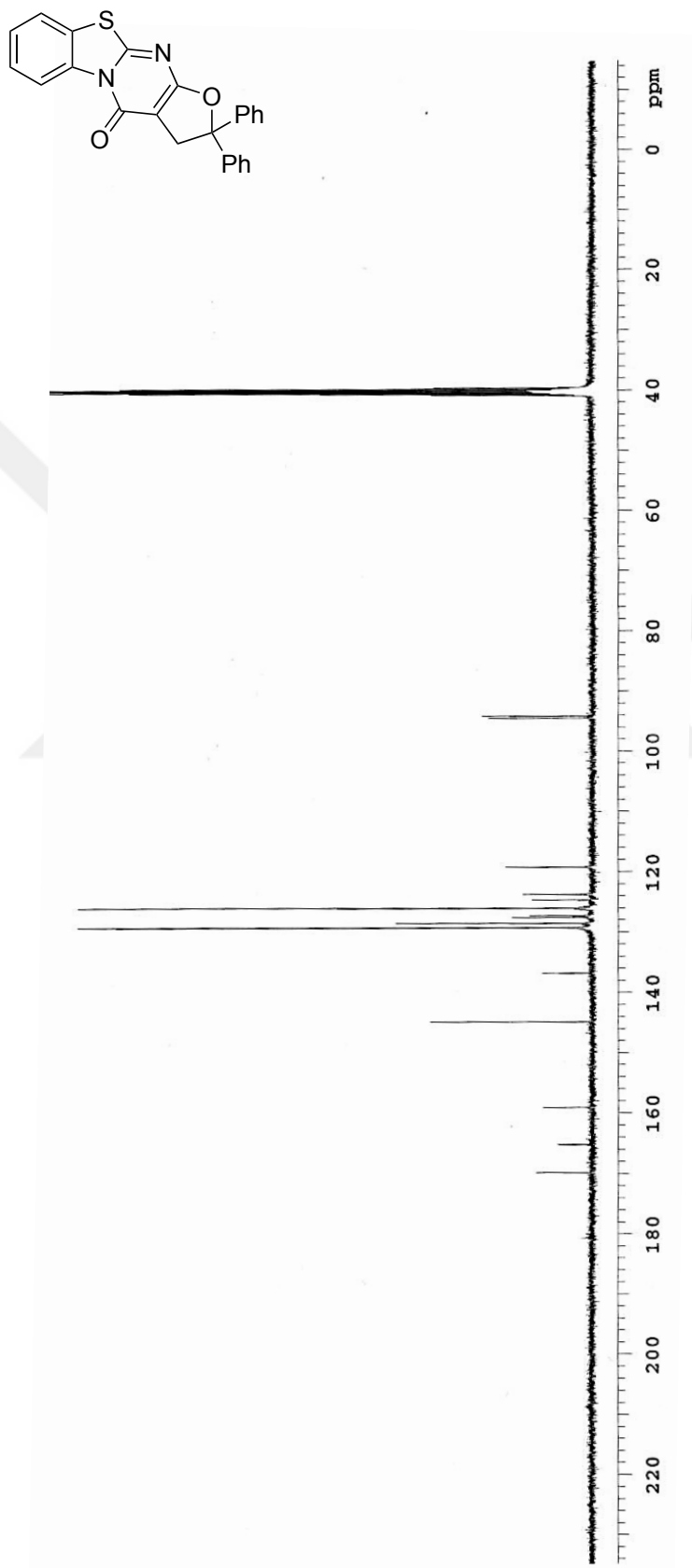
2-Fenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5a)



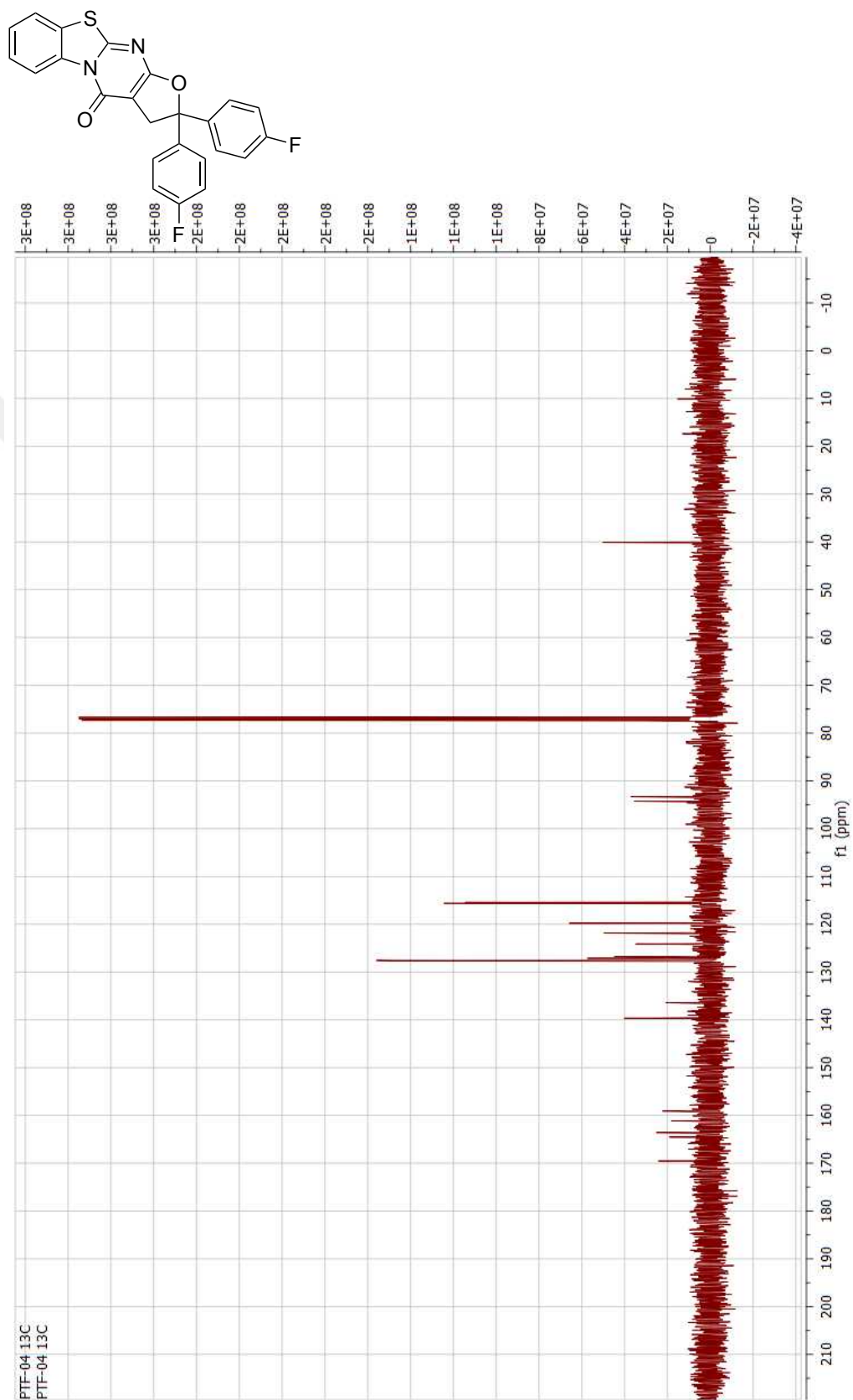
2-Metil-2-fenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5b)



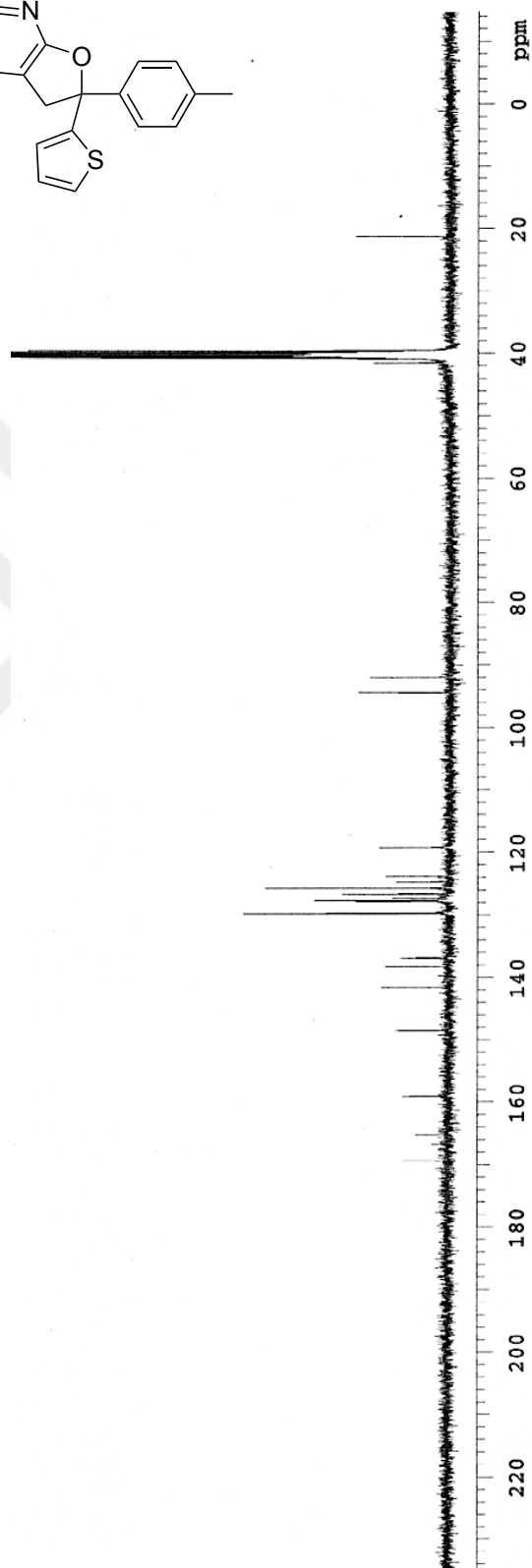
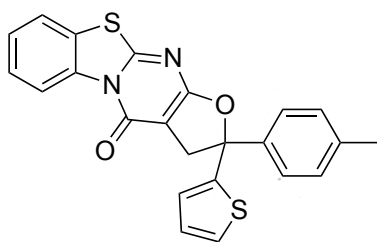
2,2-Difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-one
(5c)



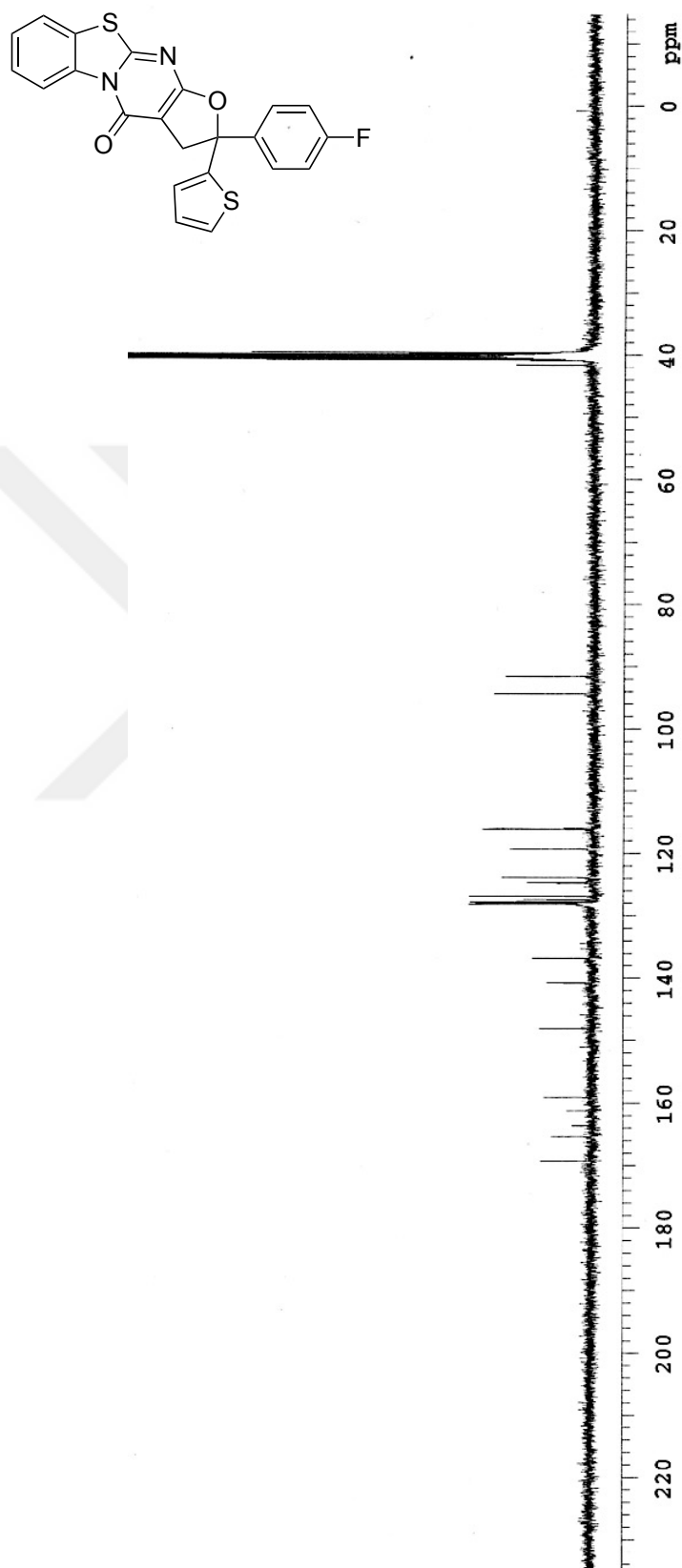
**2,2-Bis(4-florofenil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimi
din-4-one (5e)**



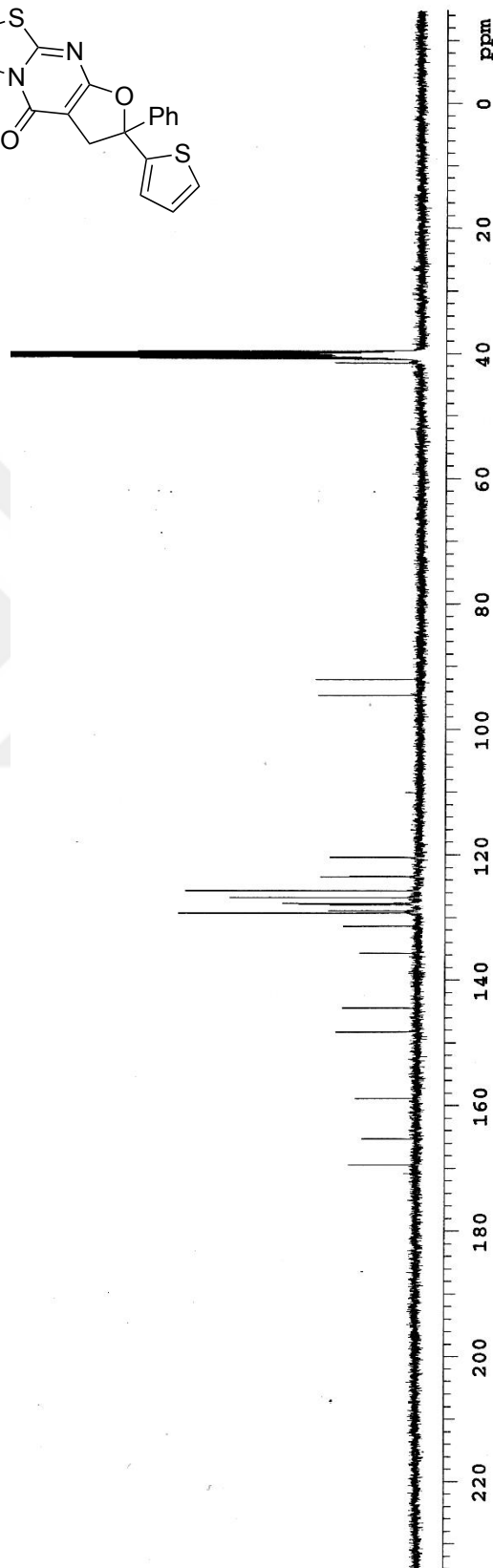
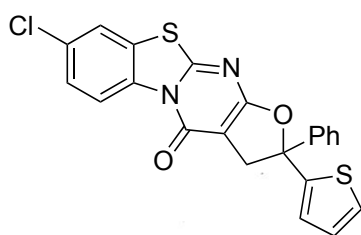
2-(Tiyofen-2-il)-2-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5g)



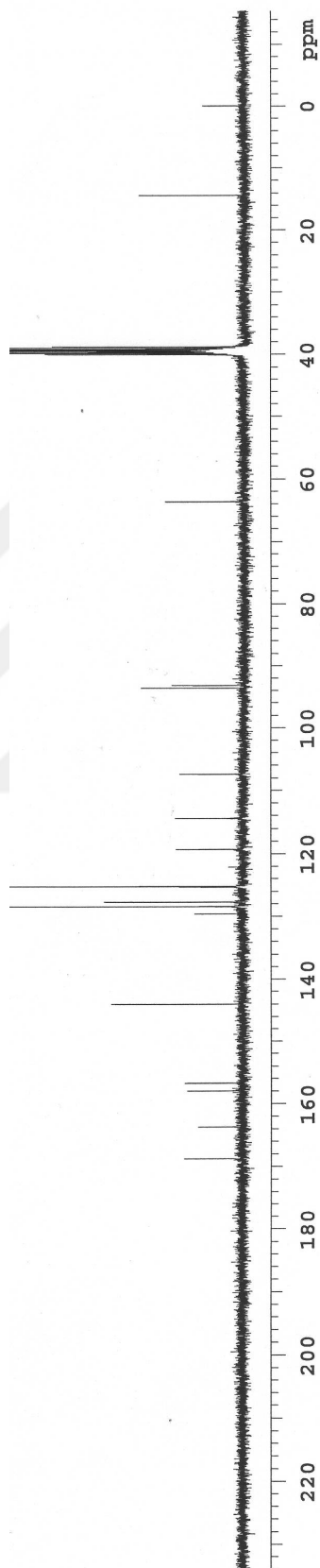
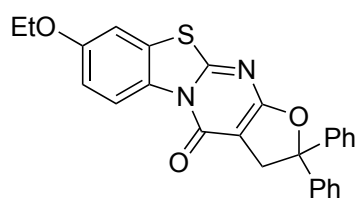
**2-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]furo
[2,3-d]pirimidin-4-on (5h)**



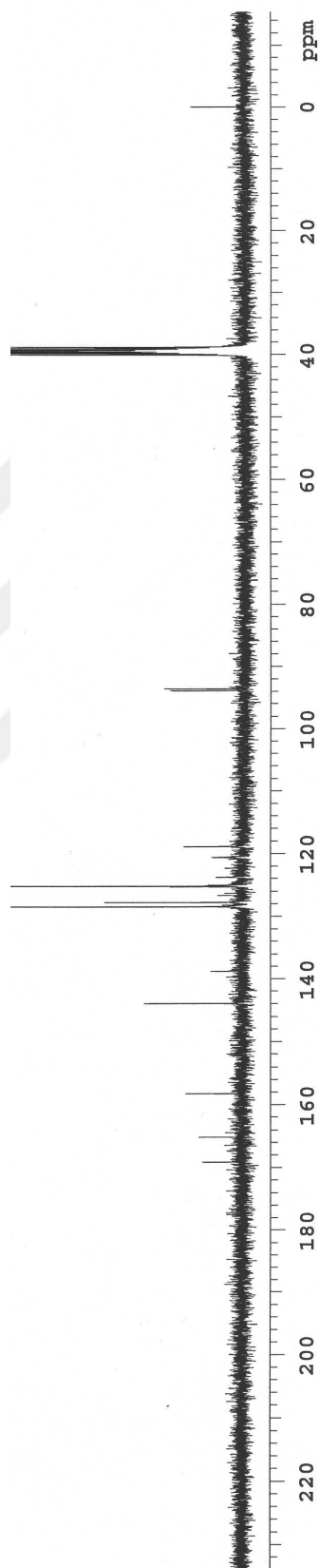
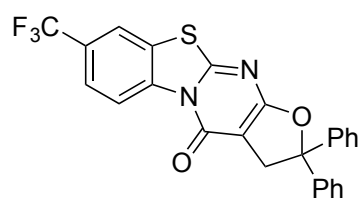
8-Kloro-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4H-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5k)



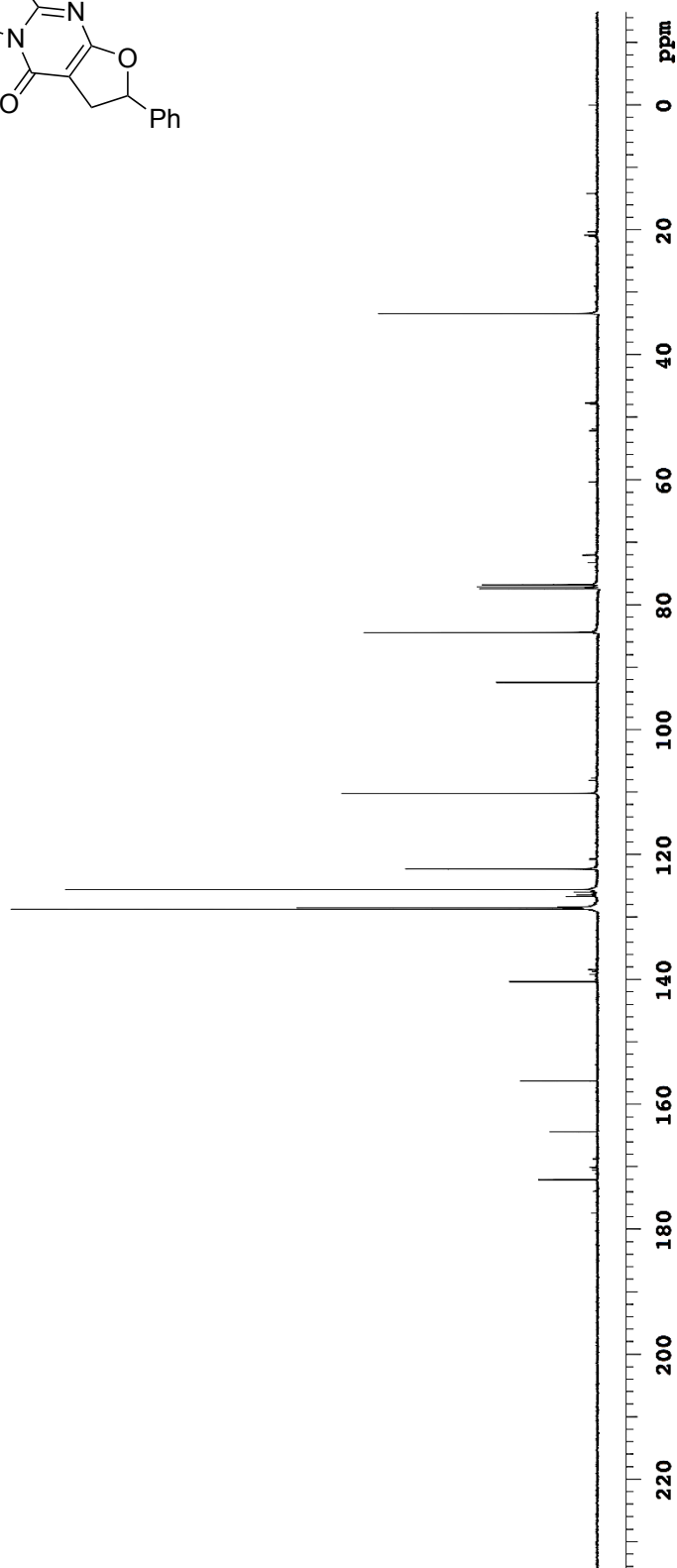
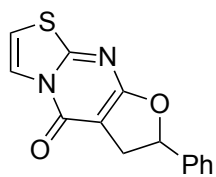
**8-Etoksi-2,2-difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimi
din-4-on (5l)**



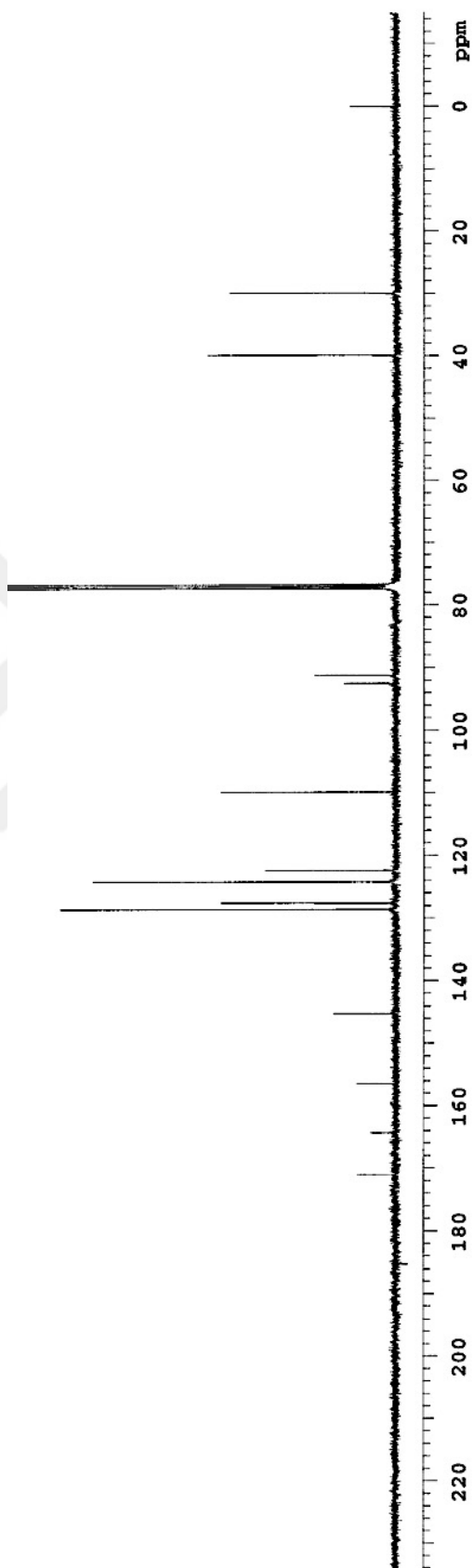
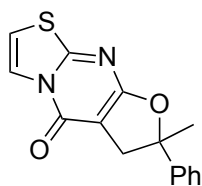
2,2-Difenil-8-(triflorometil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5m)



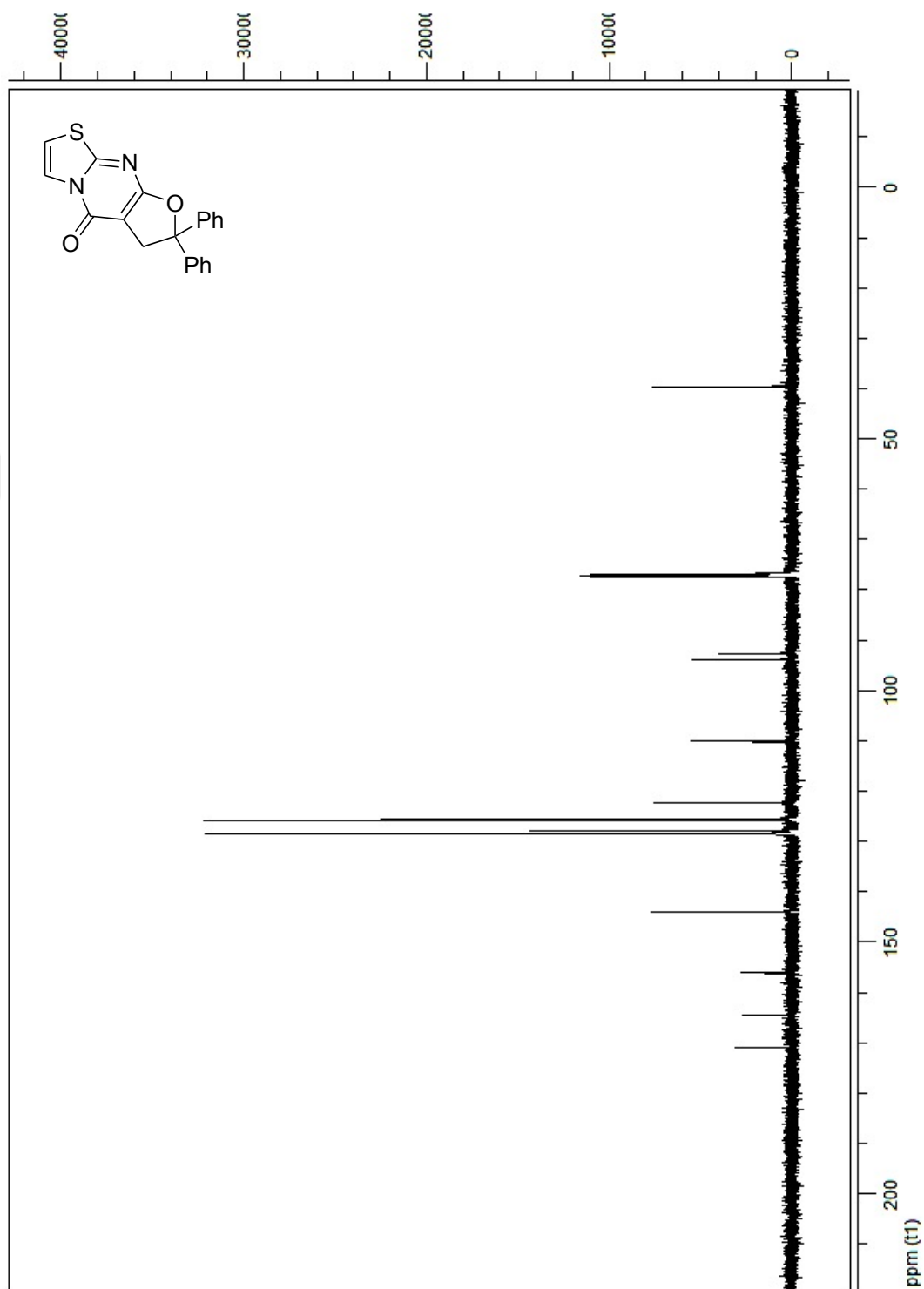
7-Fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6a)



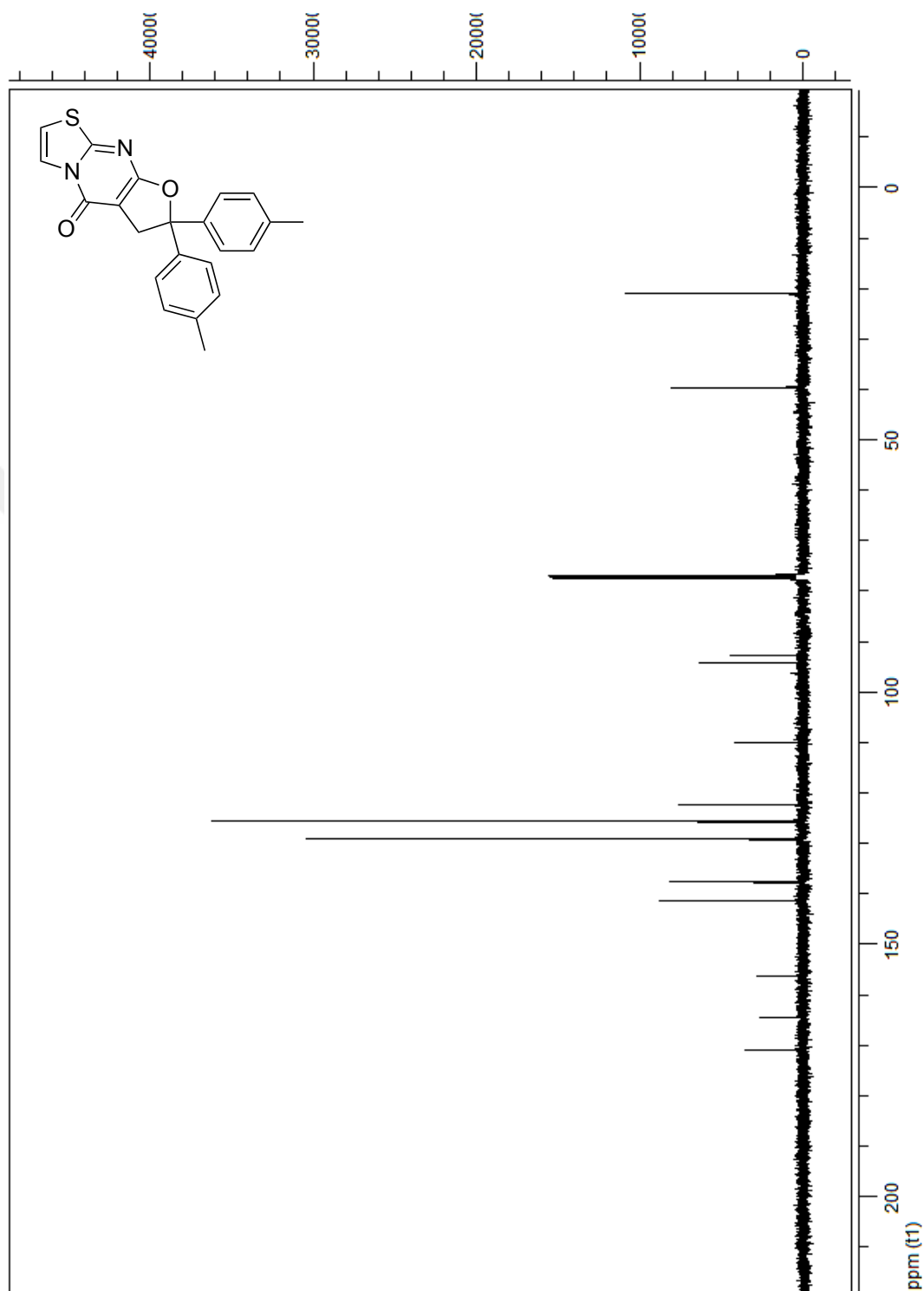
7-Metil-7-fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-one (6b)



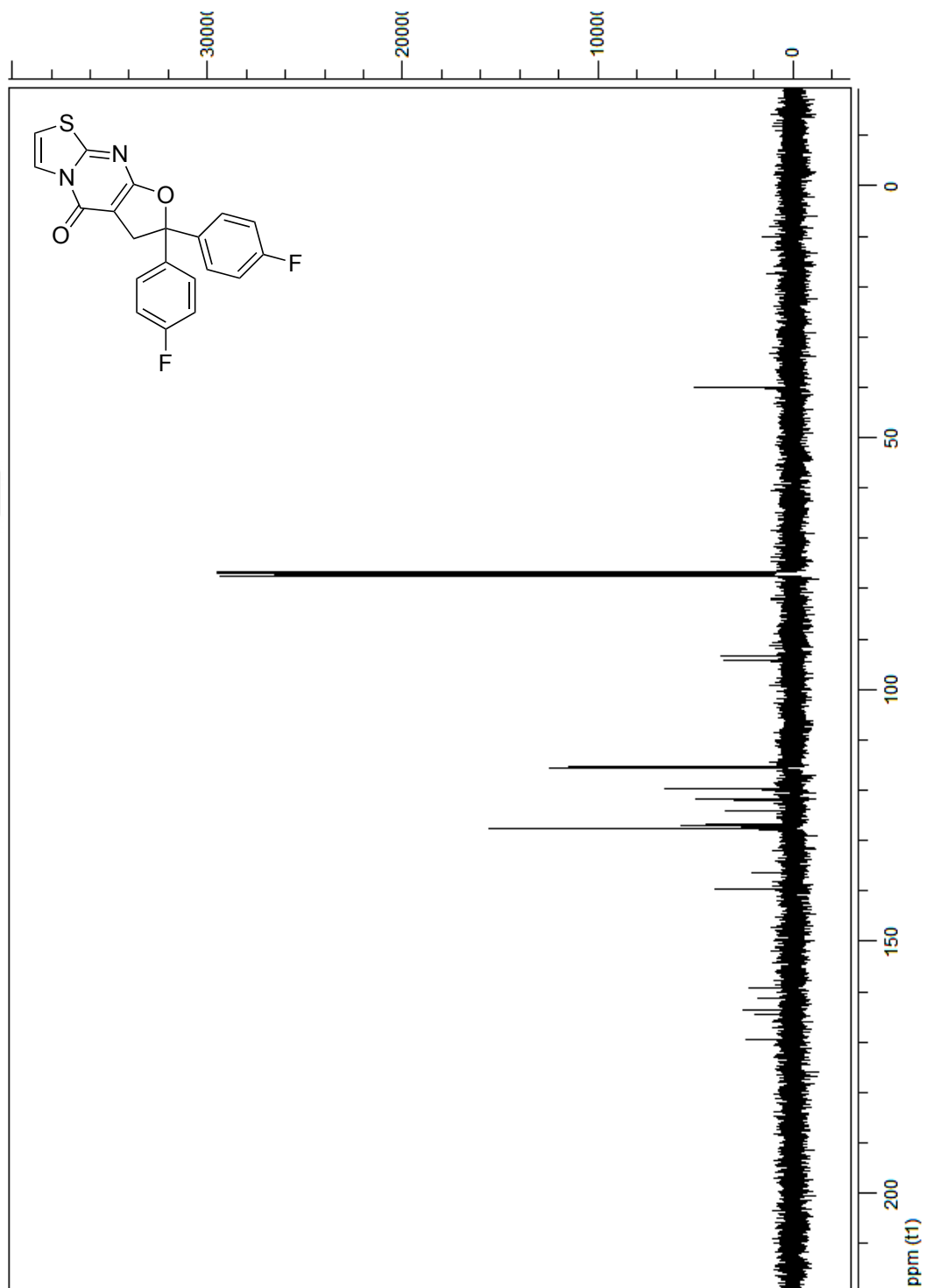
7,7-Difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6c)



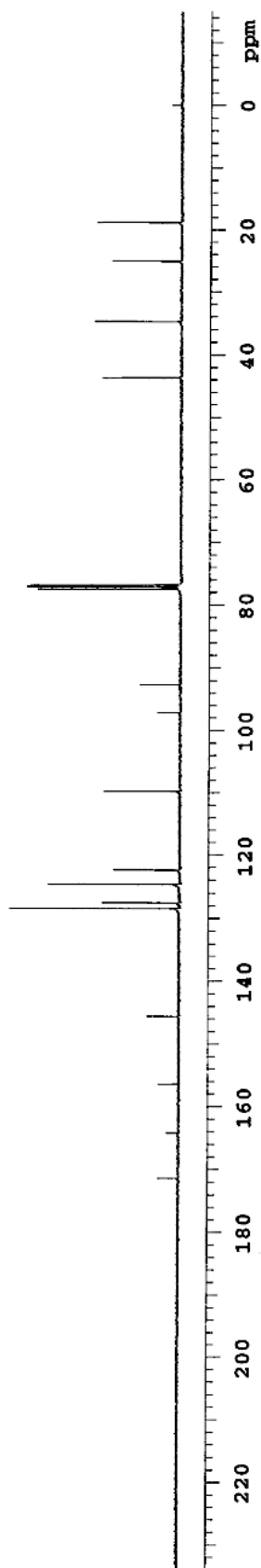
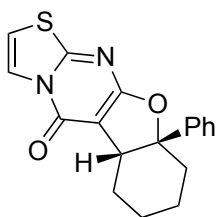
7,7-Di-*p*-tolil-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6d)



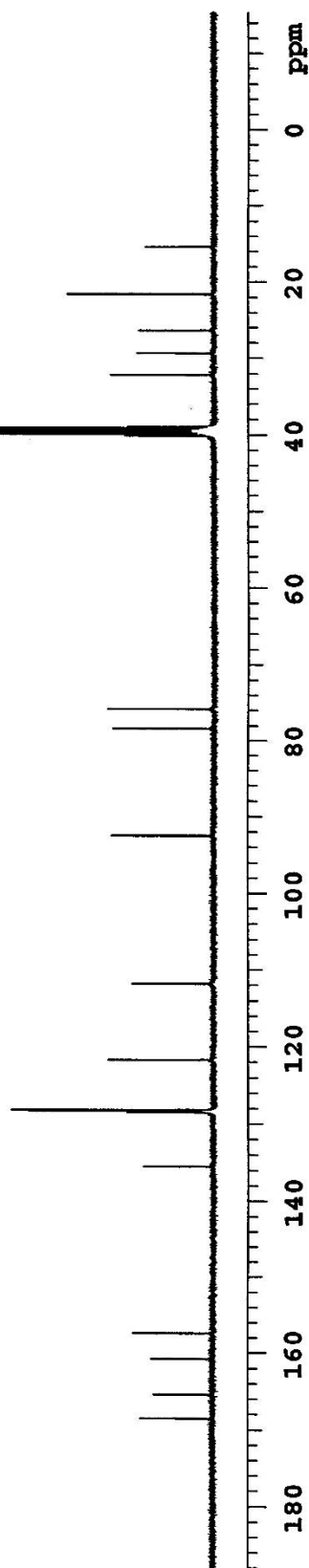
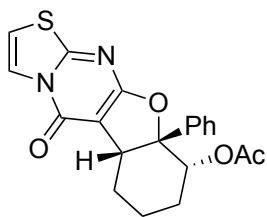
7,7-Bis(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6e)



(5*bR*,9*aR*)-9a-Fenil-5*b*,6,7,8,9,9*a*-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-one (6f)

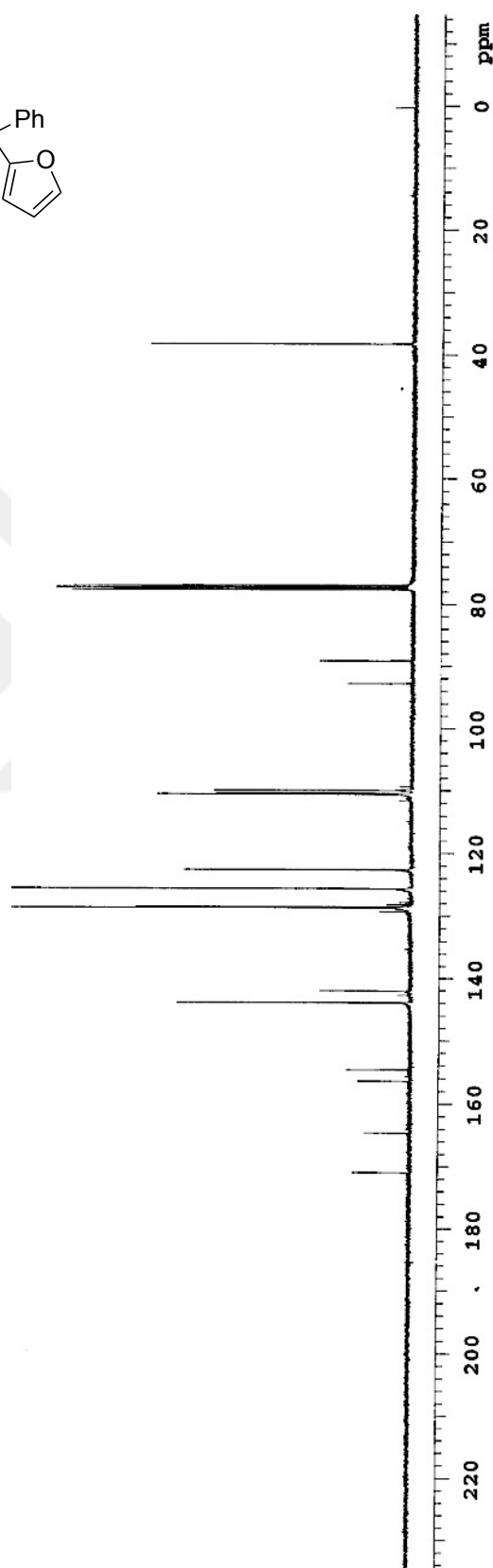
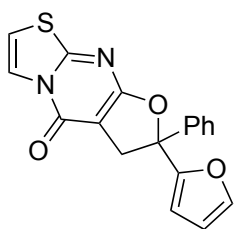


(5*bR*,9*R*,9*aR*)-5-Okso-9a-fenil-5*b*,6,7,8,9,9*a*-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-9-il asetat (6g)

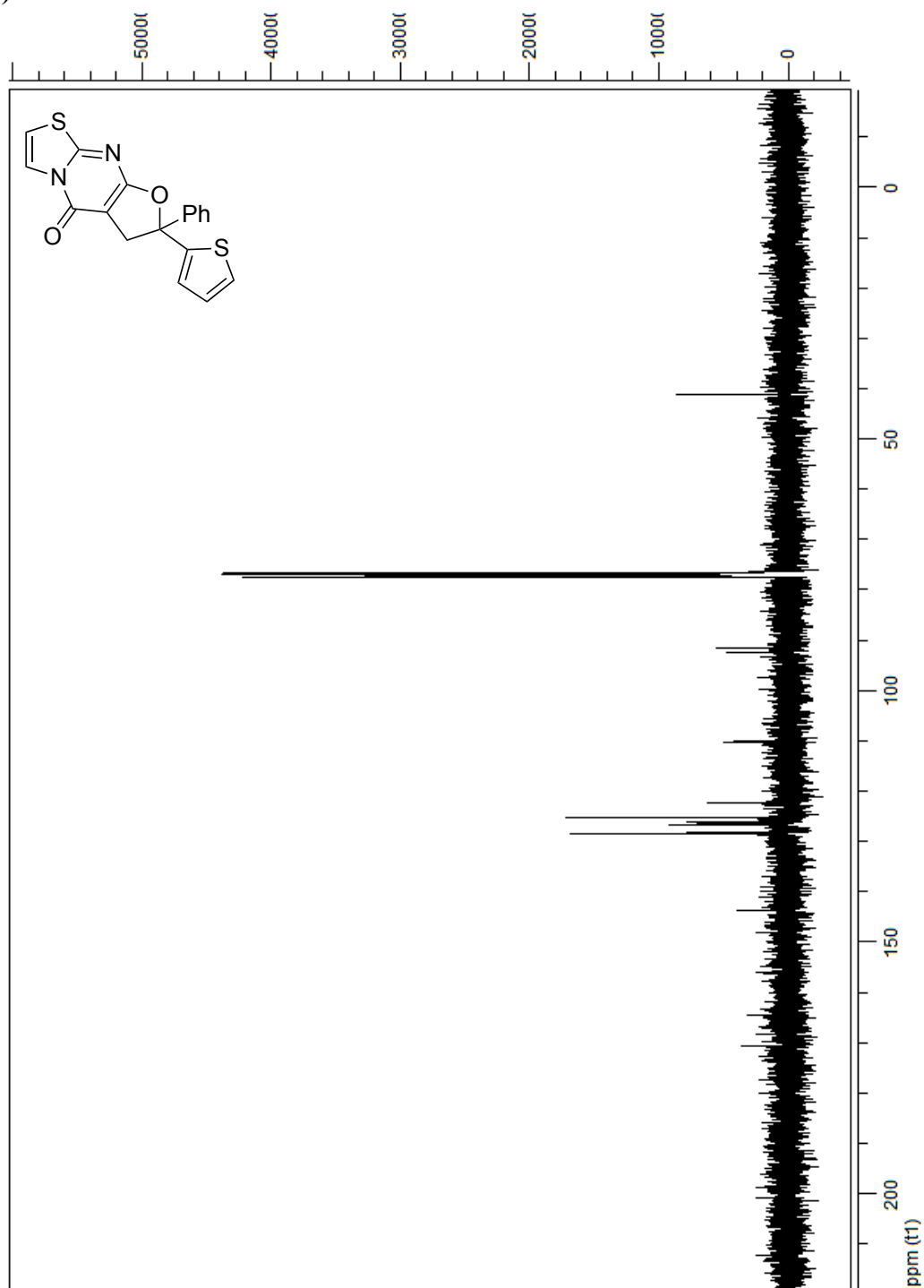


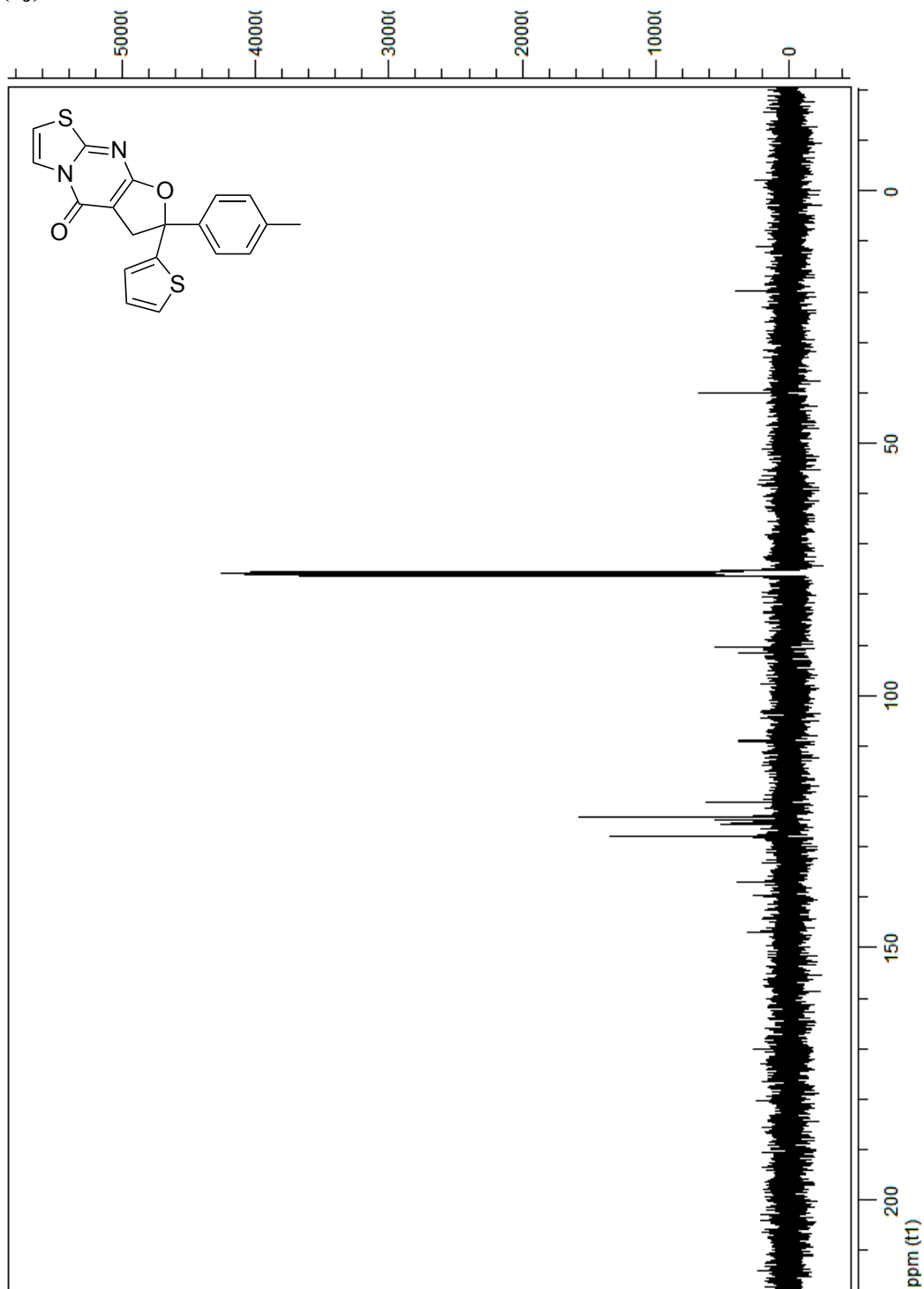
• •

7-(Furan-2-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on
(6h)

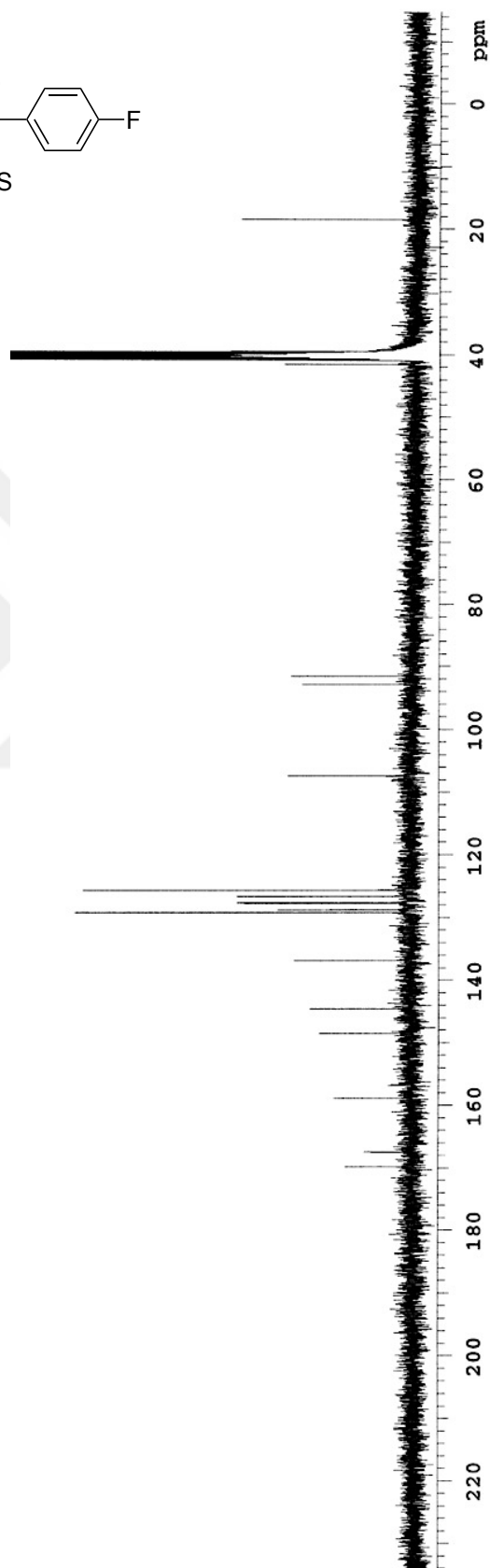
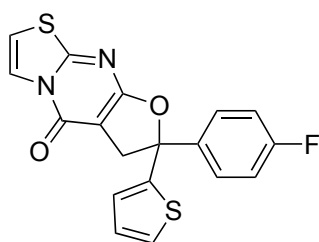


7-Fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on
(6i)

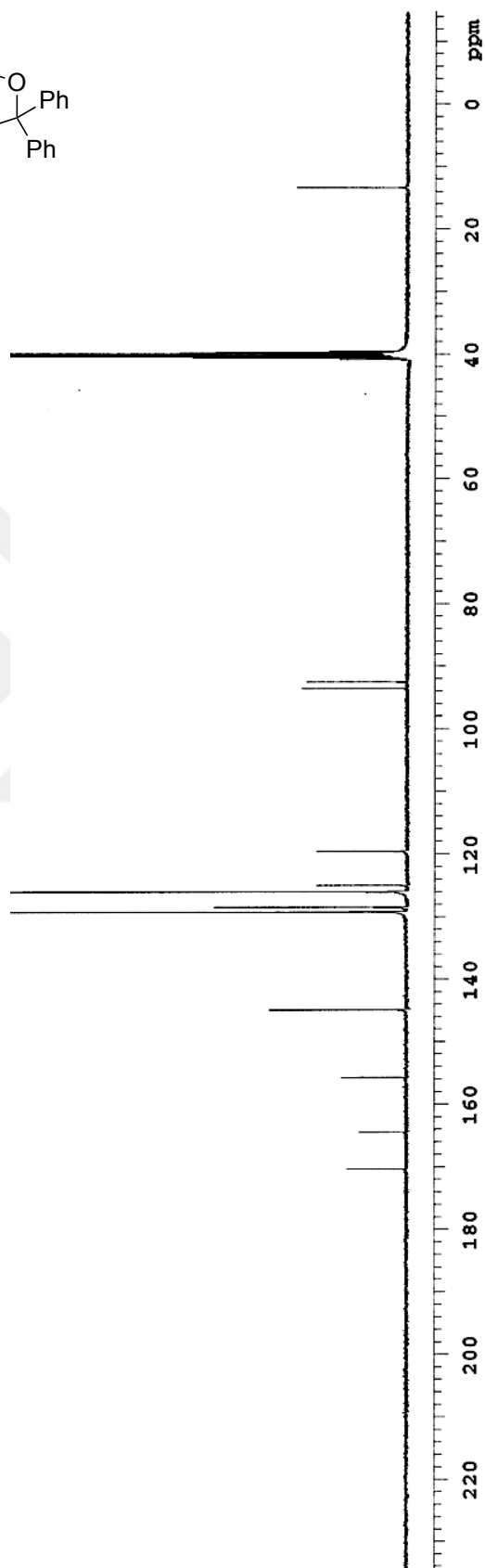
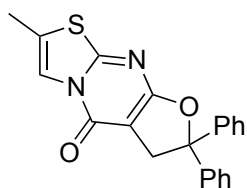




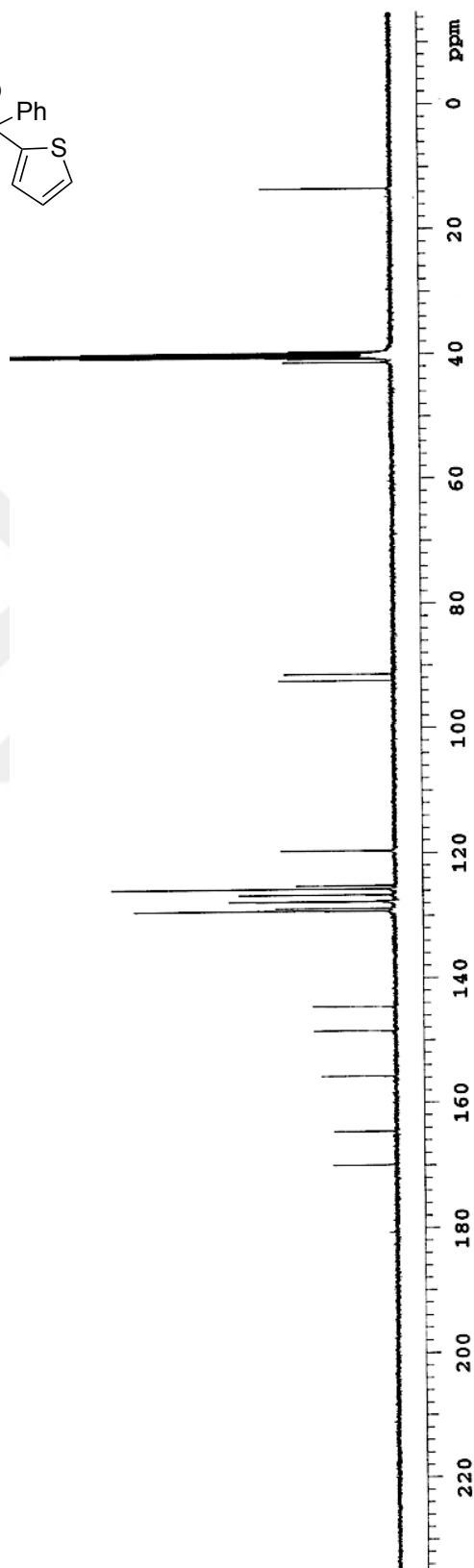
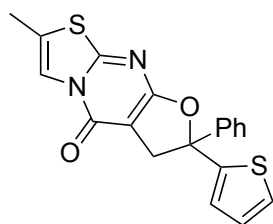
**7-(4-Florofenil)-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimi
din-5-on (6k)**



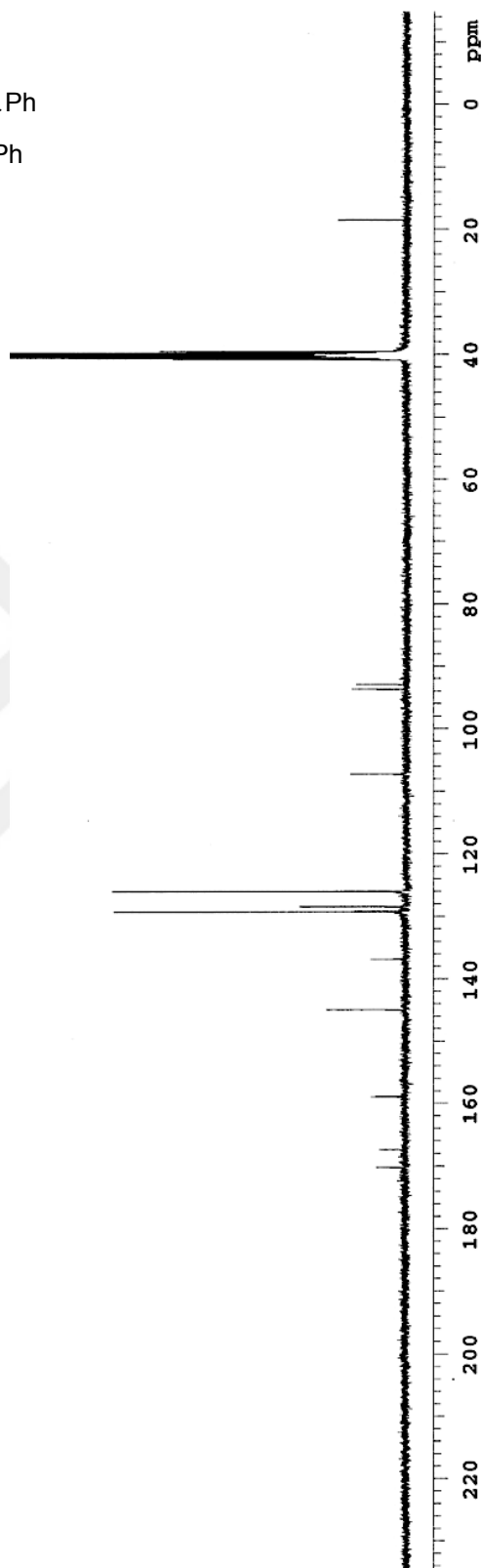
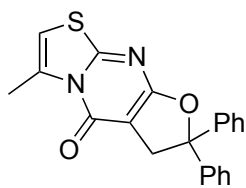
2-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6l)



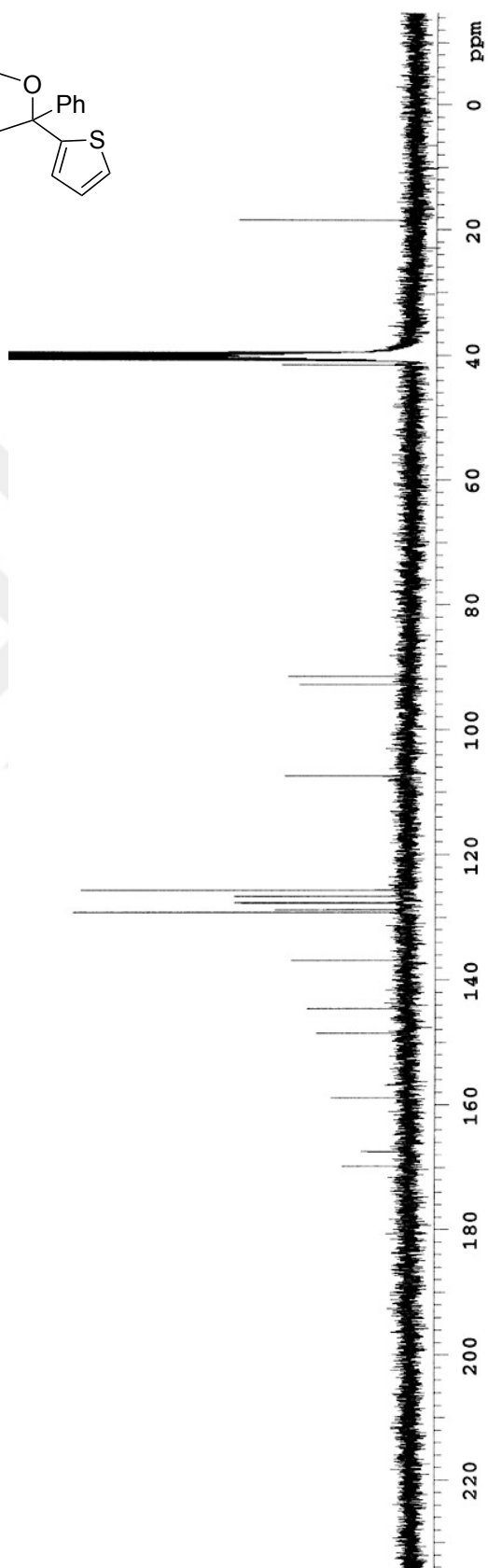
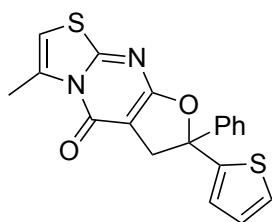
**2-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimi
din-5-on (6m)**



3-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6n)



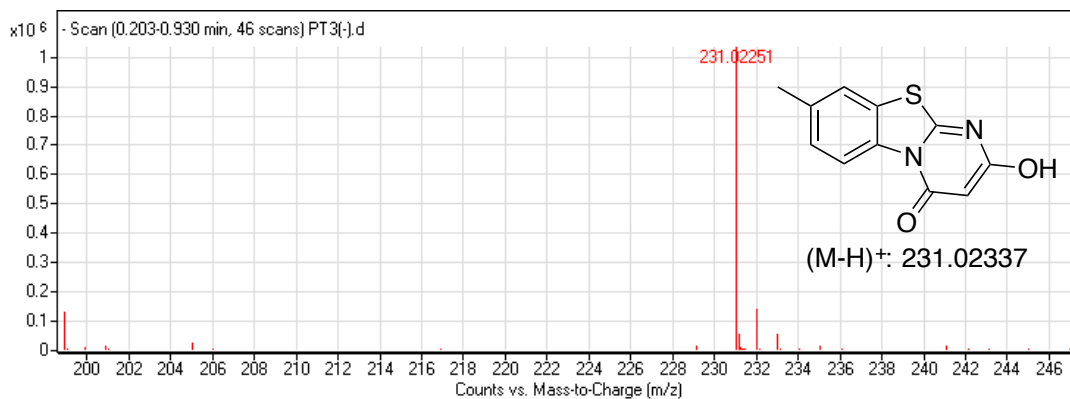
**3-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimi
din-5-on (60)**



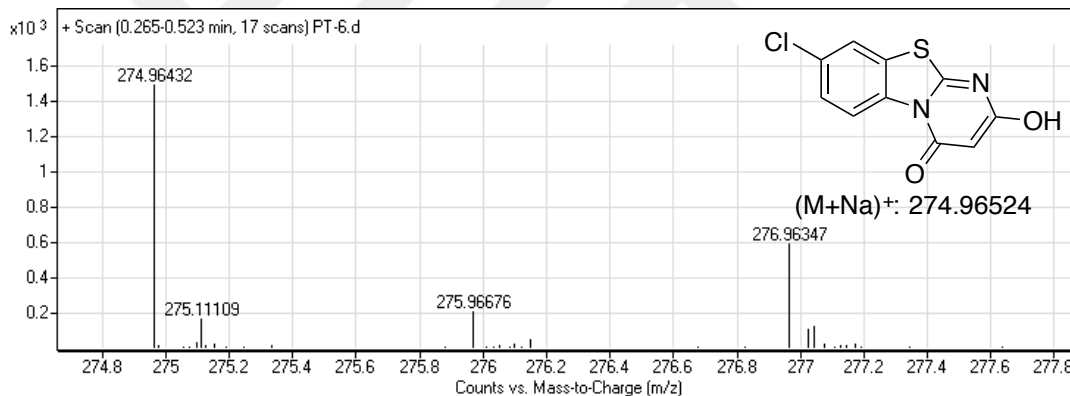
EK-C

HRMS spektrumları

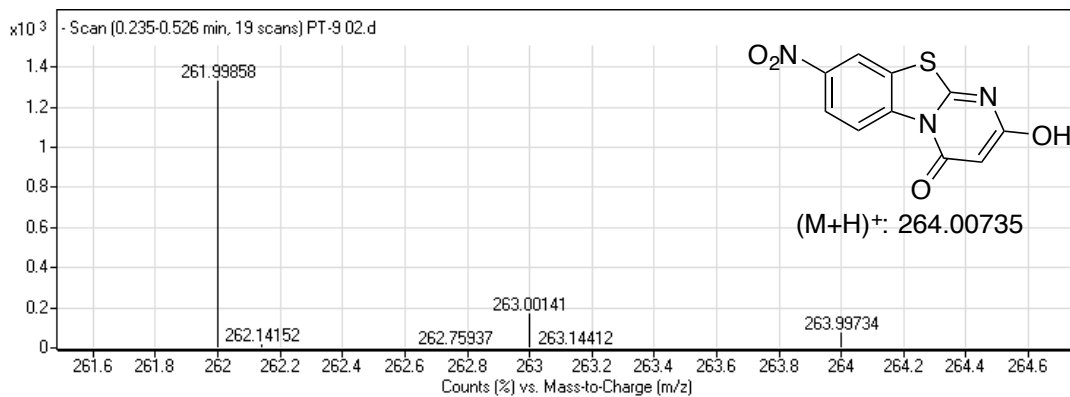
2-Hidroksi-8-metil-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3b)



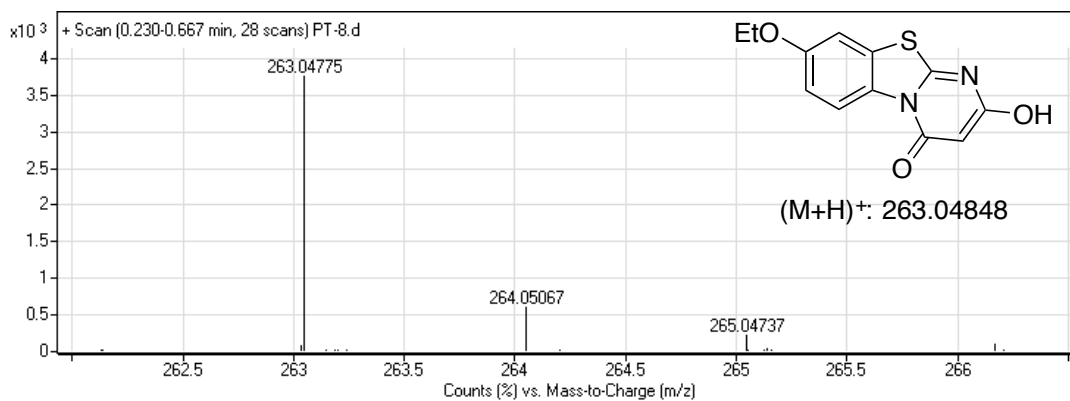
8-Kloro-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3c)



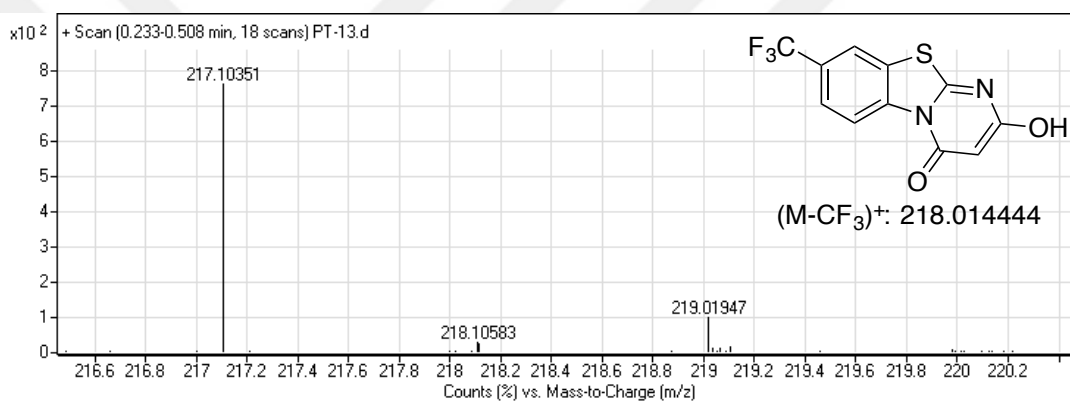
2-Hidroksi-8-nitro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3d)



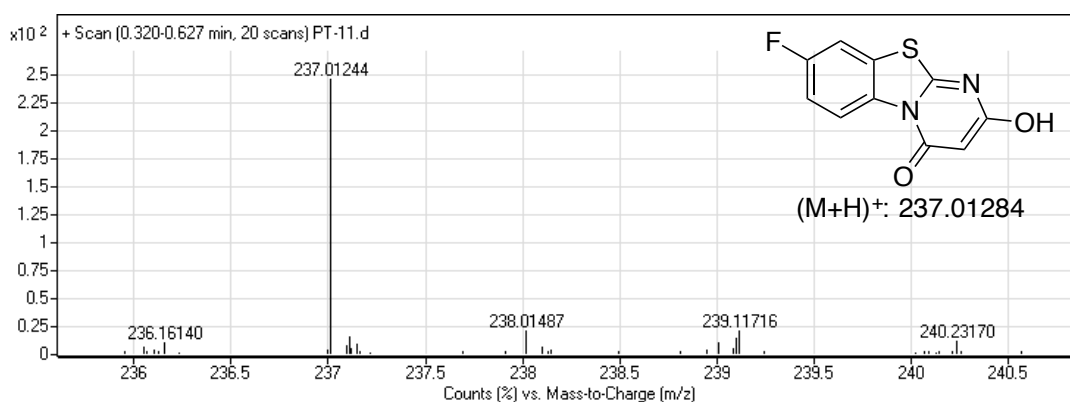
8-Etoksi-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3e)



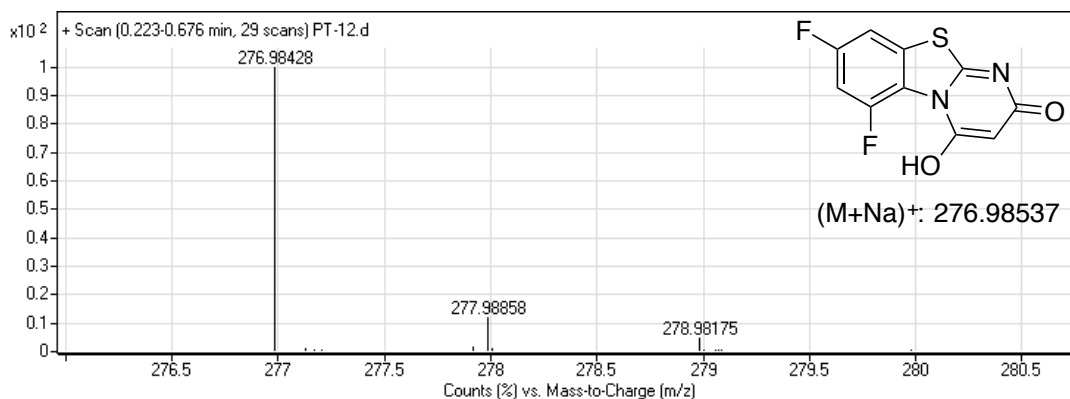
2-Hidroksi-8-(triflorometil)-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3f)



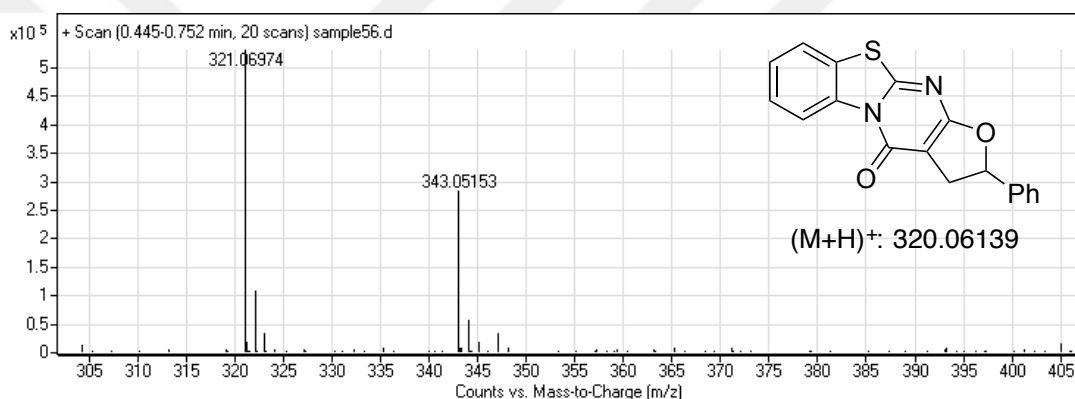
8-Floro-2-hidroksi-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-4-on (3g)



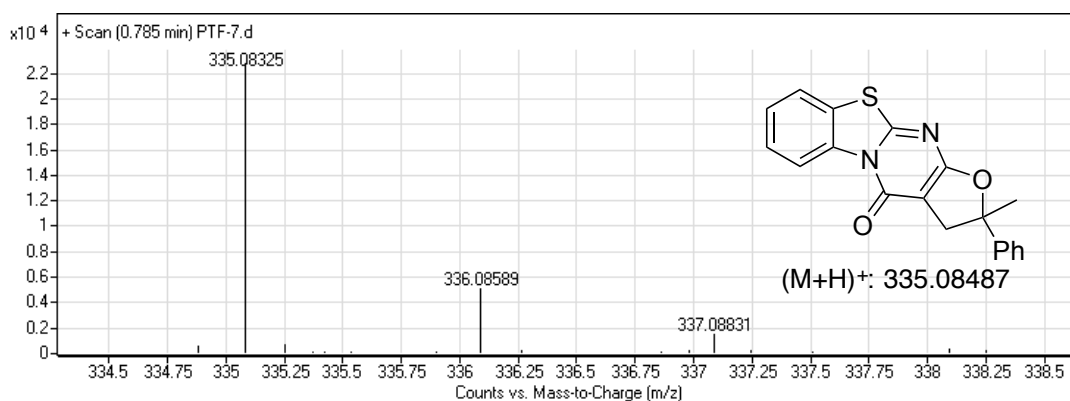
6,8-Difloro-4-hidroksi-2*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-2-on (3h)



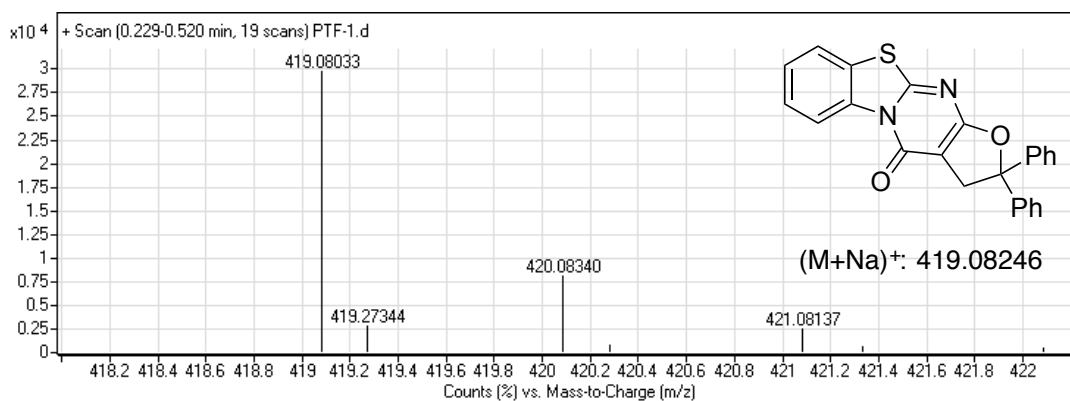
2-Fenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5a)



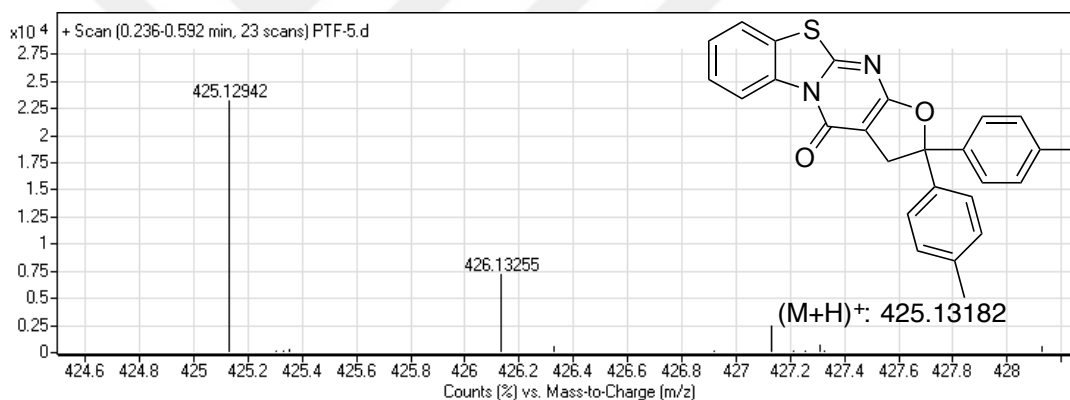
2-Metil-2-fenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5b)



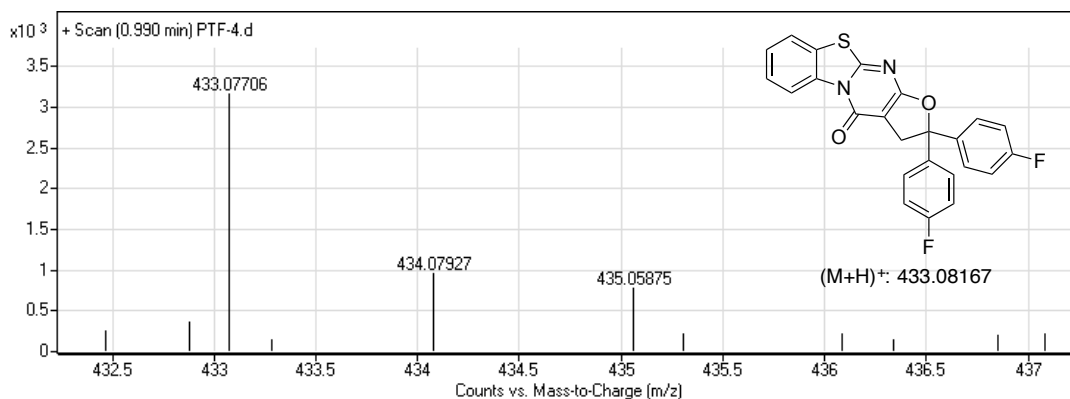
**2,2-Difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-one
(5c)**



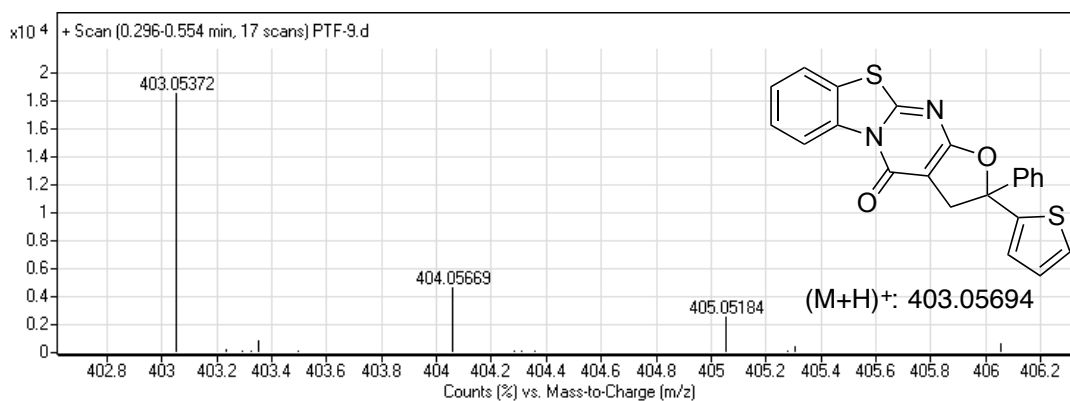
**2,2-Di-*p*-tolil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on
(5d)**



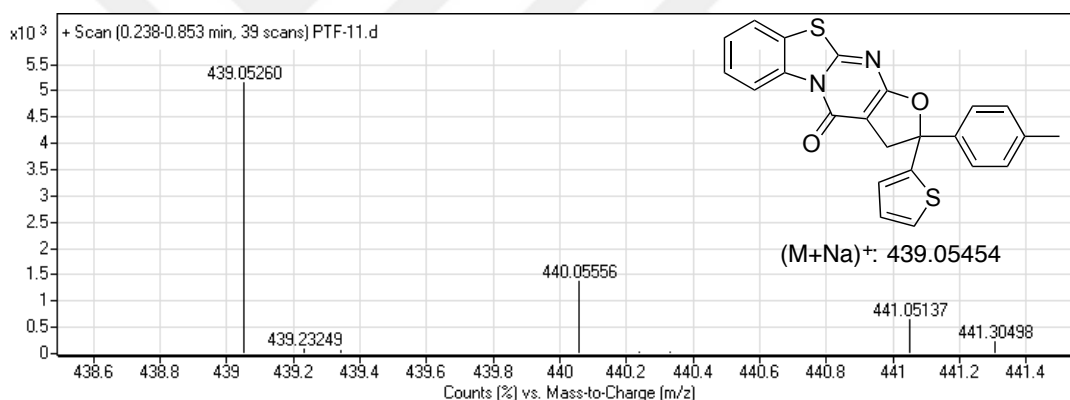
**2,2-Bis(4-florofenil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimi
din-4-one (5e)**



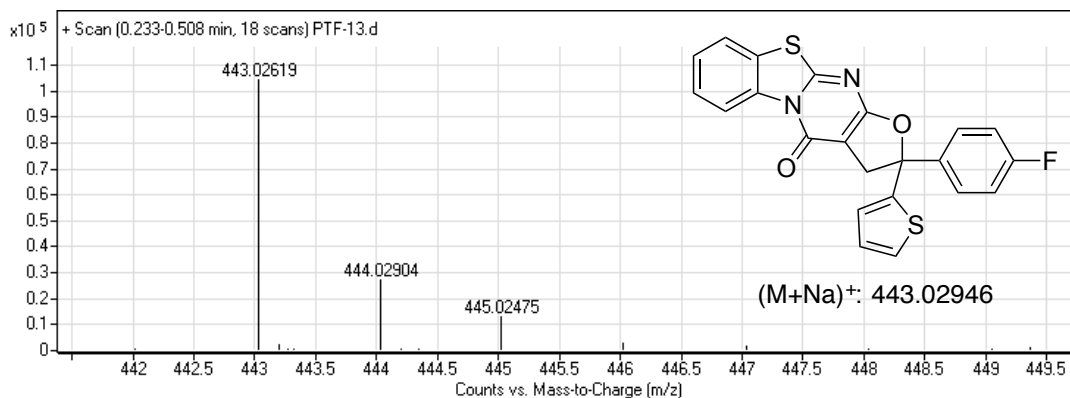
2-Fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5f)



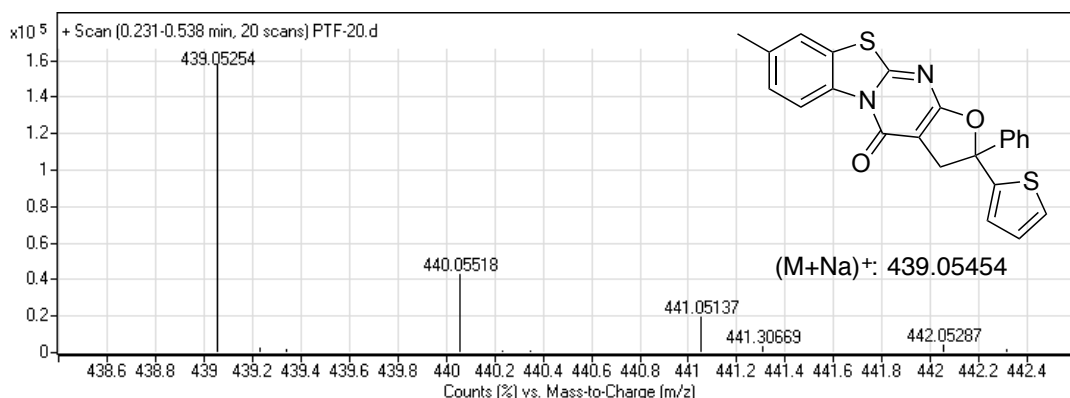
2-(Tiyofen-2-il)-2-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5g)



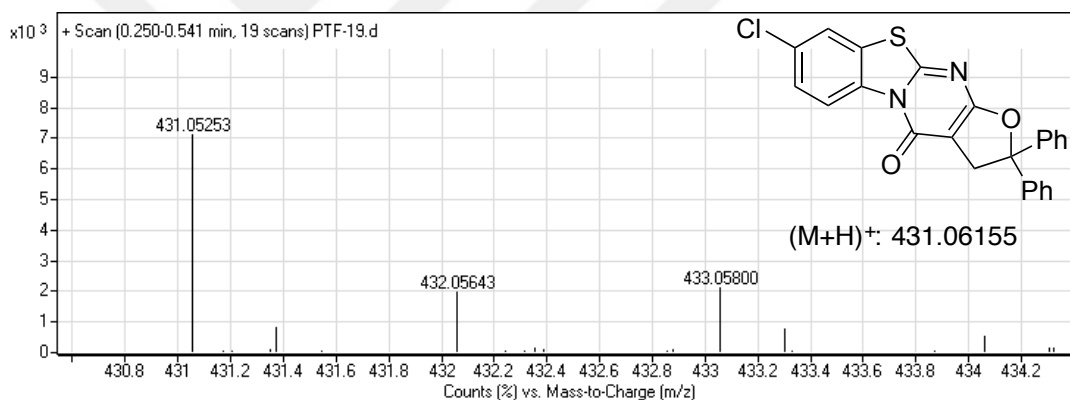
2-(4-Florofenil)-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5h)



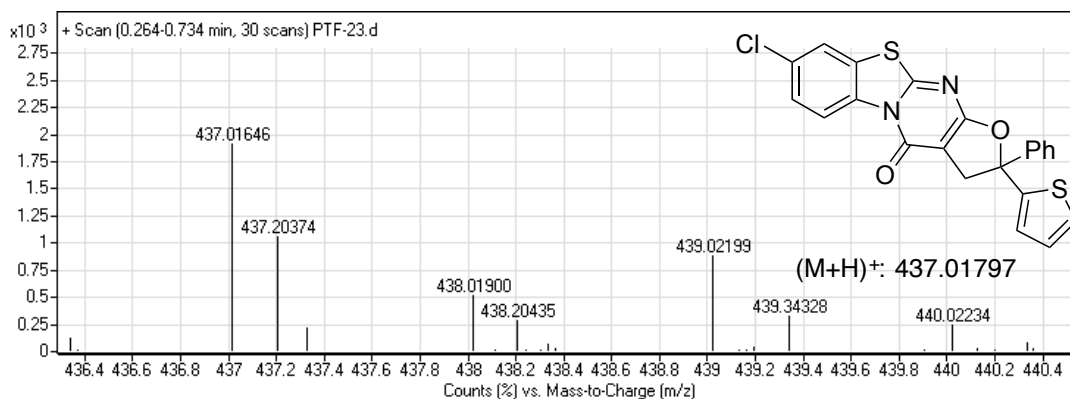
8-Metil-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5i)



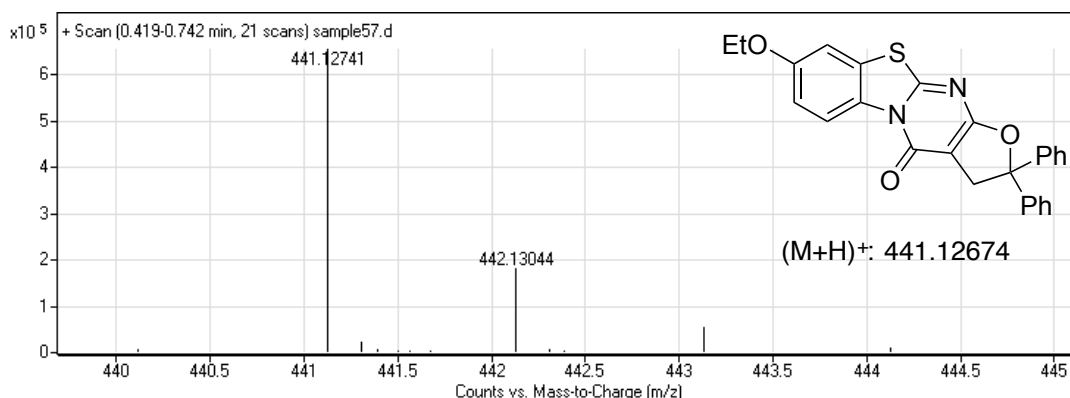
8-Kloro-2,2-difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5j)



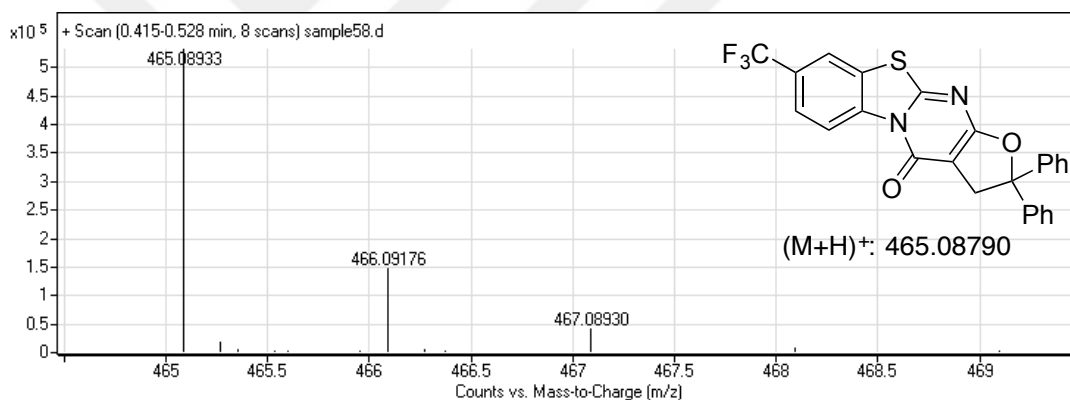
8-Kloro-2-fenil-2-(tiyofen-2-il)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5k)



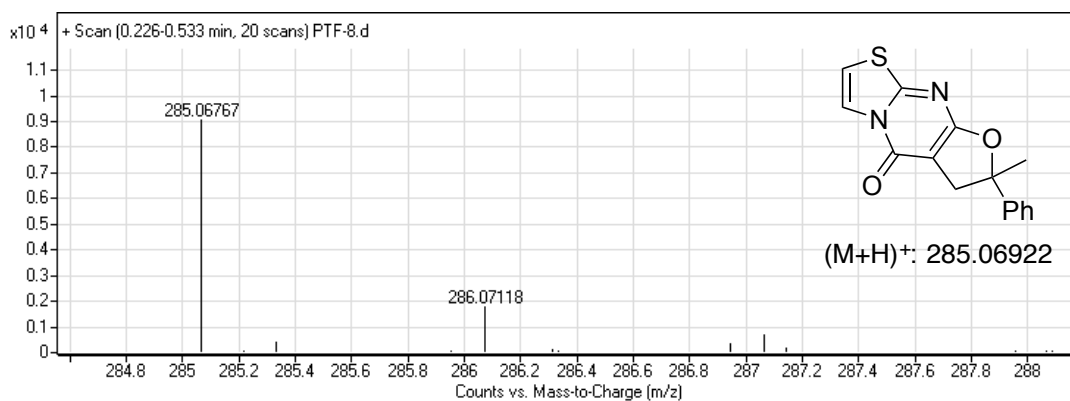
**8-Etoksi-2,2-difenil-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimi
din-4-on (5l)**



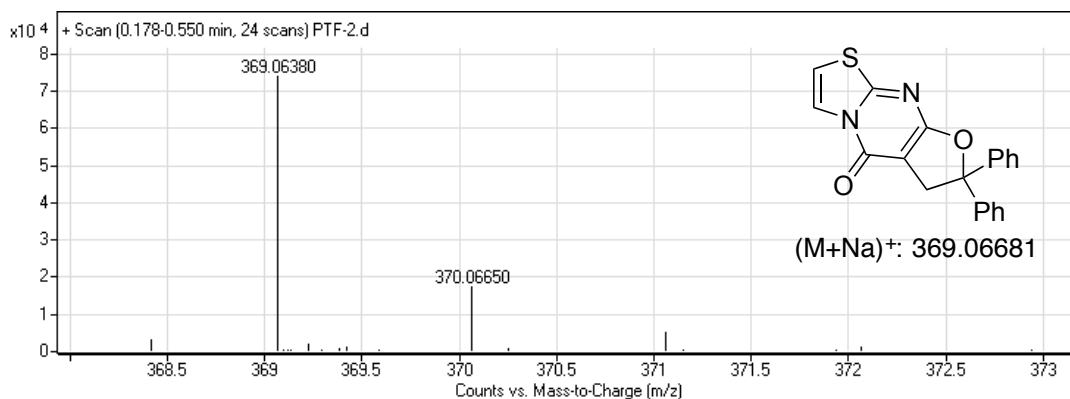
2,2-Difenil-8-(triflorometil)-2,3-dihidro-4*H*-benzo[4,5]tiyazolo[3,2-*a*]furo[2,3-*d*]pirimidin-4-on (5m)



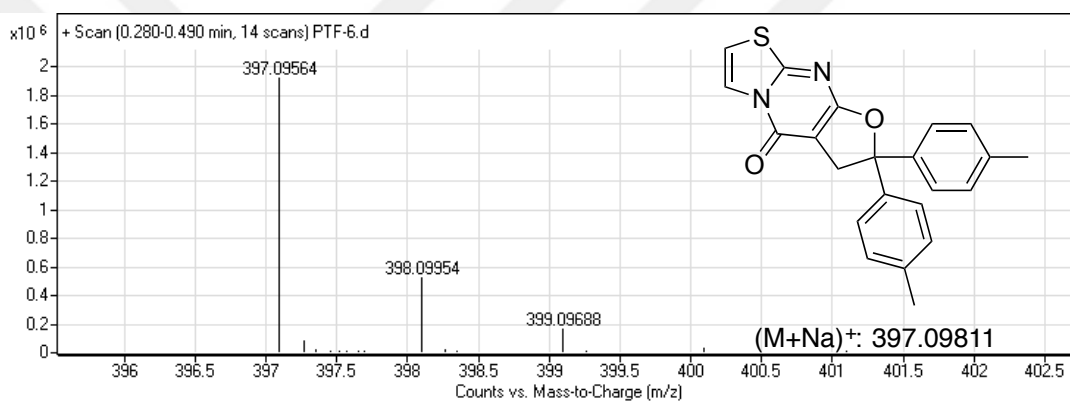
7-Metil-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-one (6b)



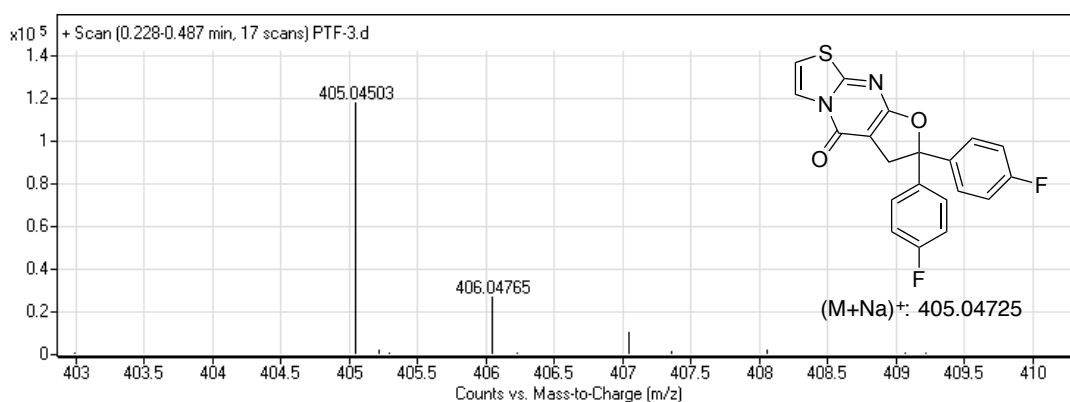
7,7-Difenil-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6c)



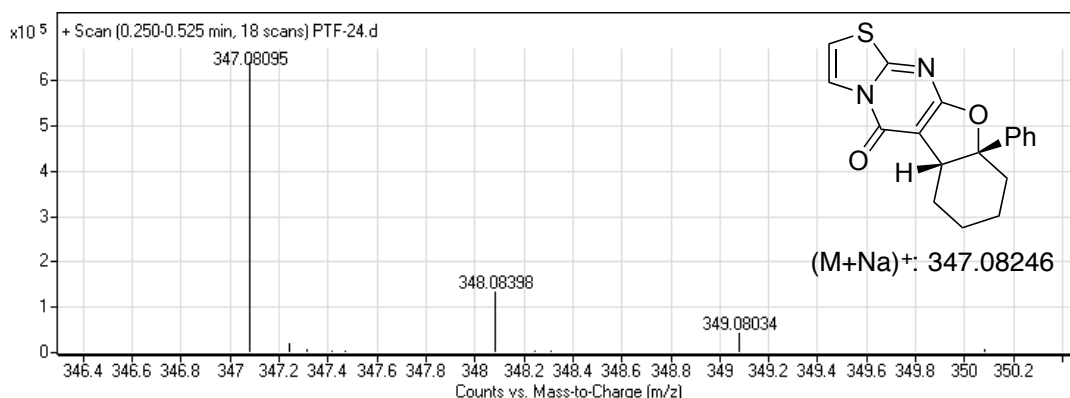
7,7-Di-*p*-tolil-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6d)



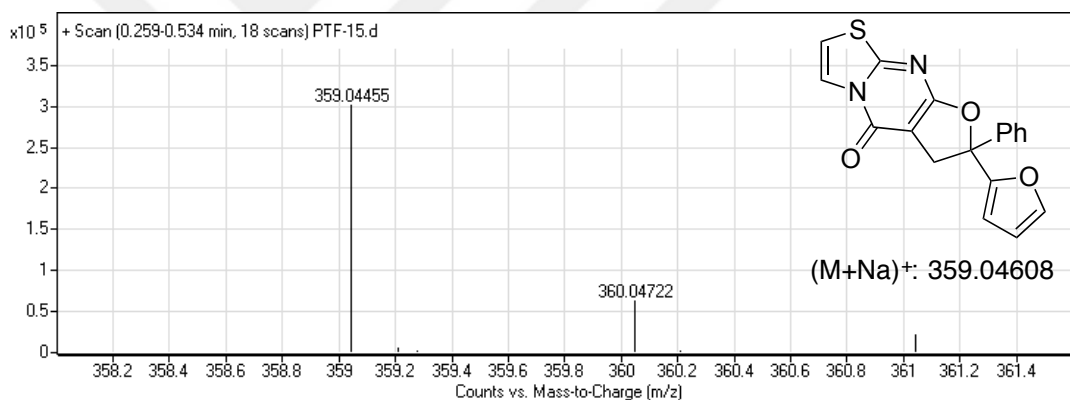
7,7-Bis(4-florofenil)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6e)



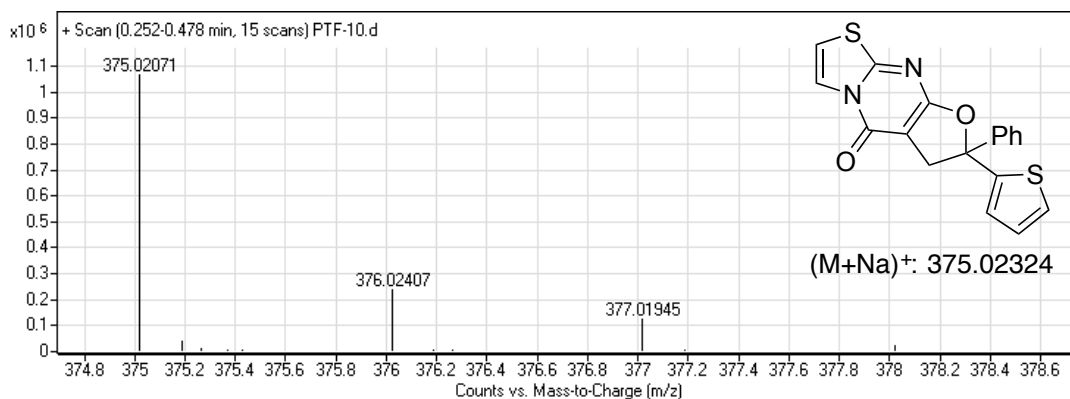
(5b*R*,9a*R*)-9a-Fenil-5b,6,7,8,9,9a-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-one (6f)



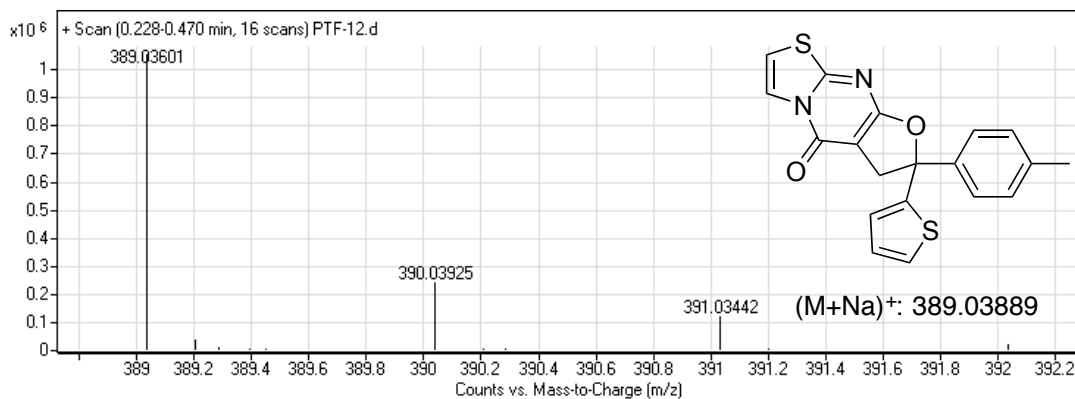
7-(Furan-2-il)-7-fenil-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6h)



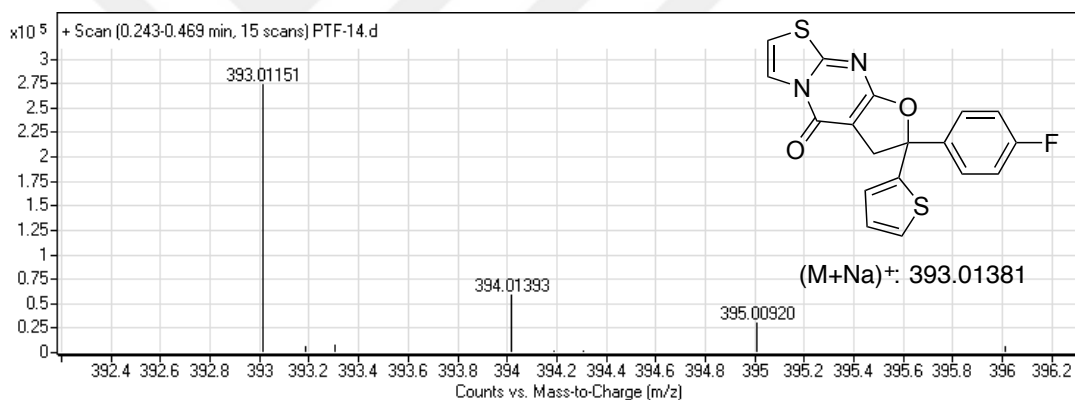
7-Fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6i)



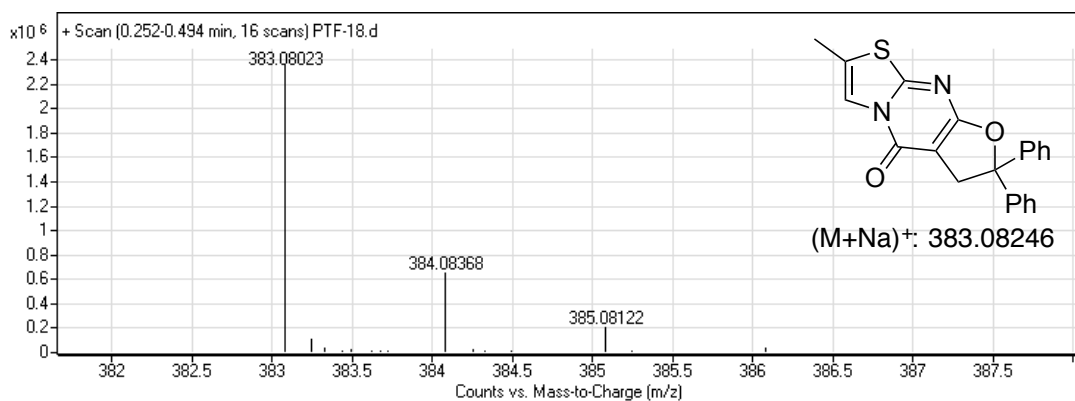
7-(Tiyofen-2-il)-7-(*p*-tolil)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6j)



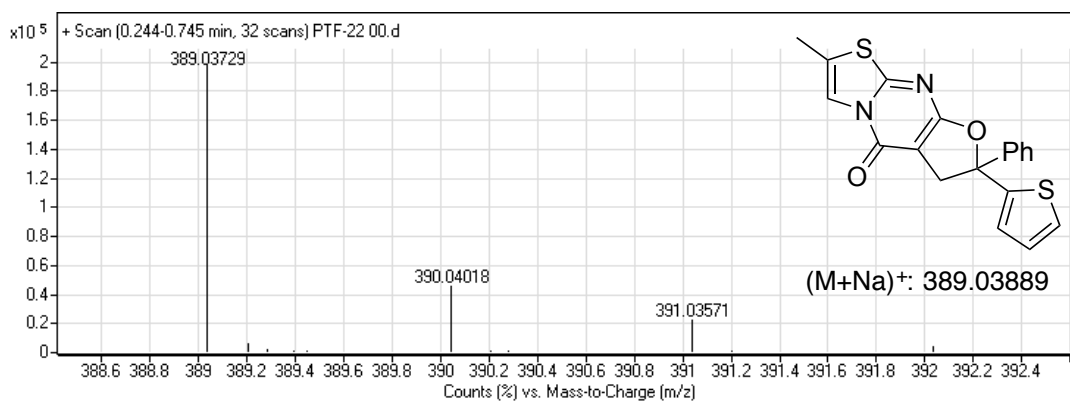
7-(4-Florofenil)-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6k)



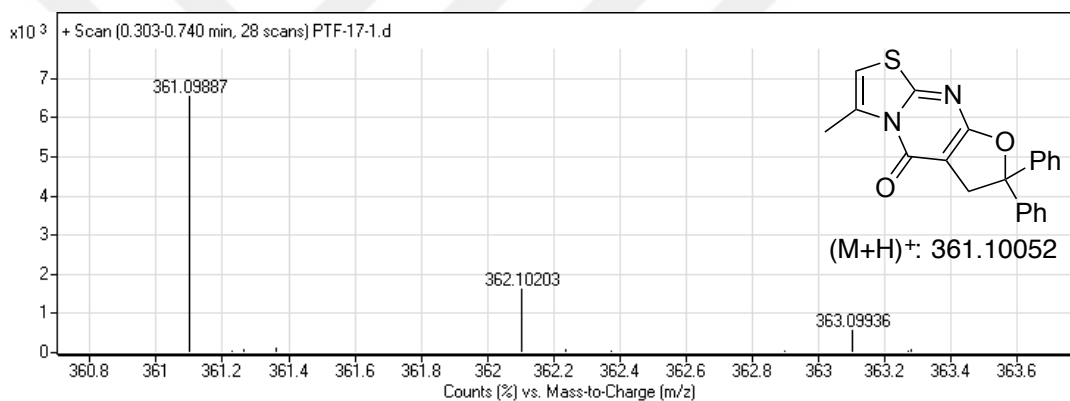
2-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5*H*-furo[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-on (6l)



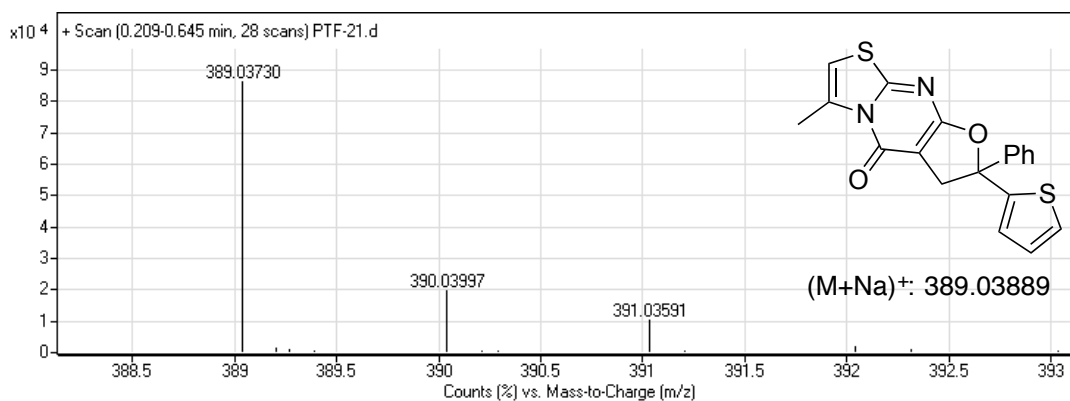
**2-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimi
din-5-on (6m)**



3-Metil-7,7-difenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6n)



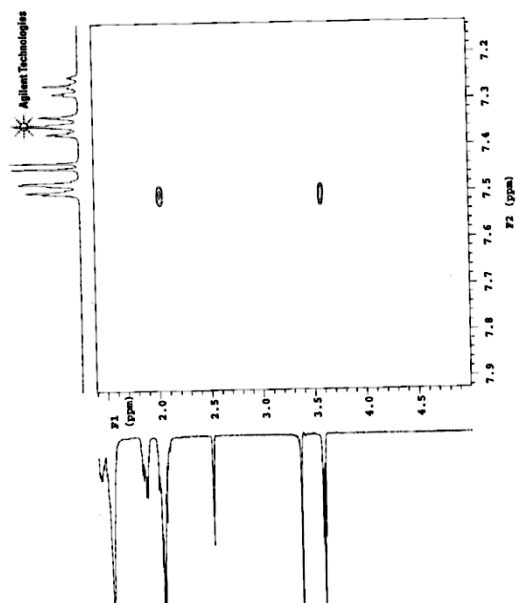
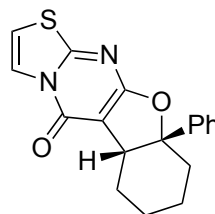
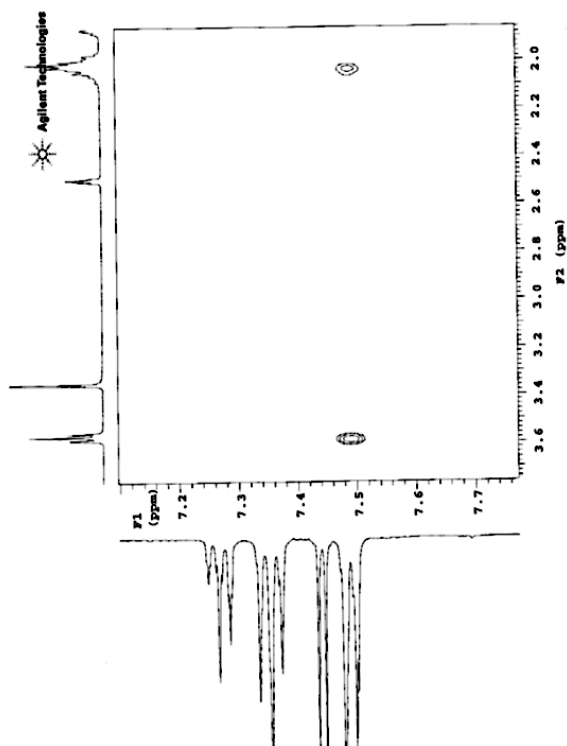
**3-Metil-7-fenil-7-(tiyofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimi
din-5-on (6o)**



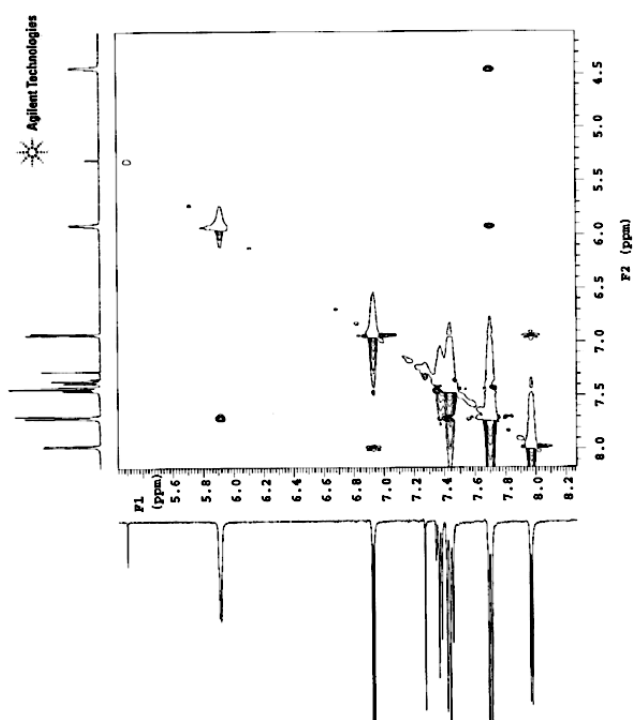
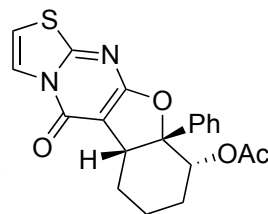
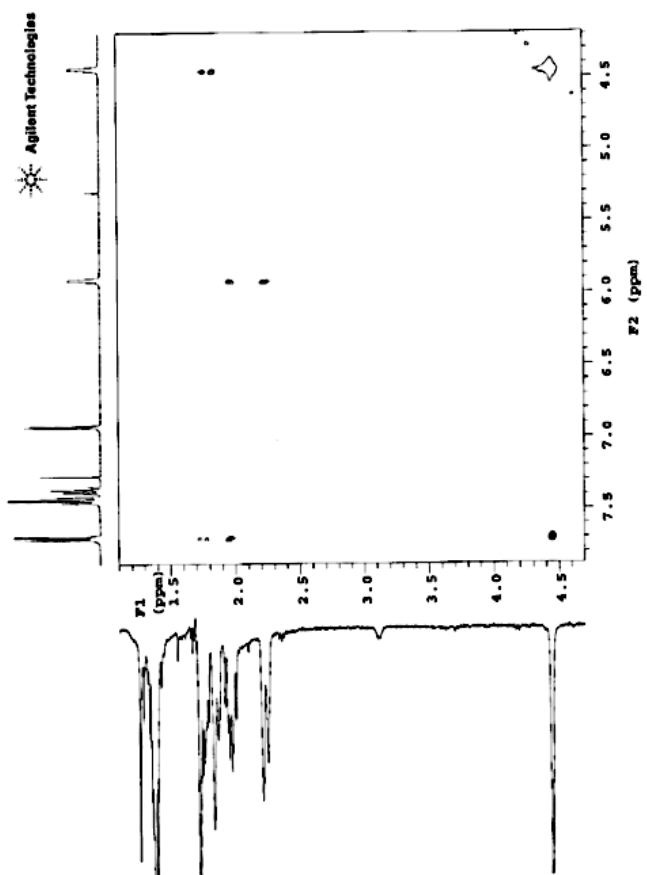
EK-D

NOESY spektrumları

(5*bR*,9*aR*)-9a-Fenil-5*b*,6,7,8,9,9a-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-one (6f)



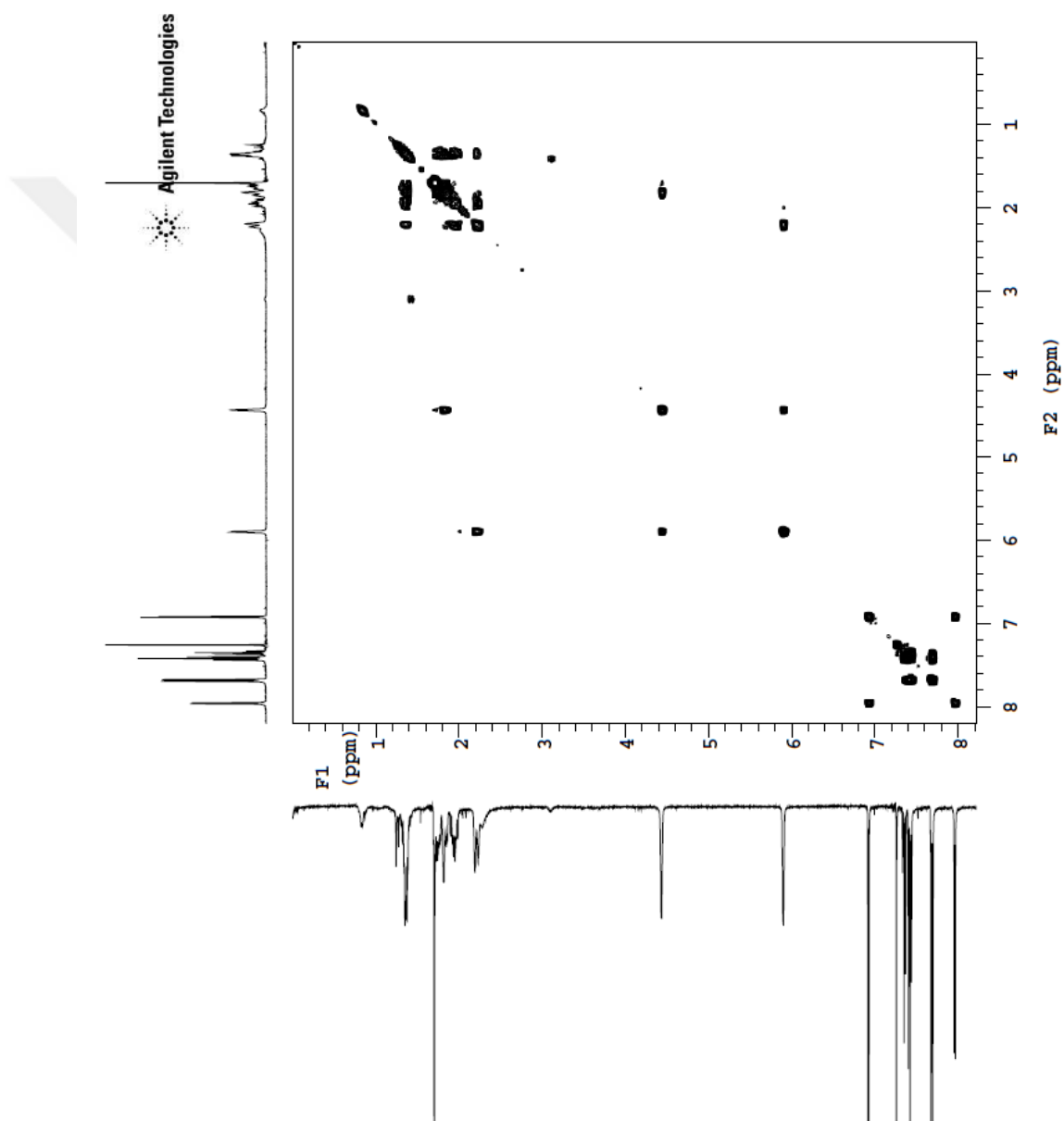
(5*bR*,9*R*,9*aR*)-5-Okso-9a-fenil-5*b*,6,7,8,9,9*a*-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-9-il asetat (6g)



EK-E

COSY spektrumları

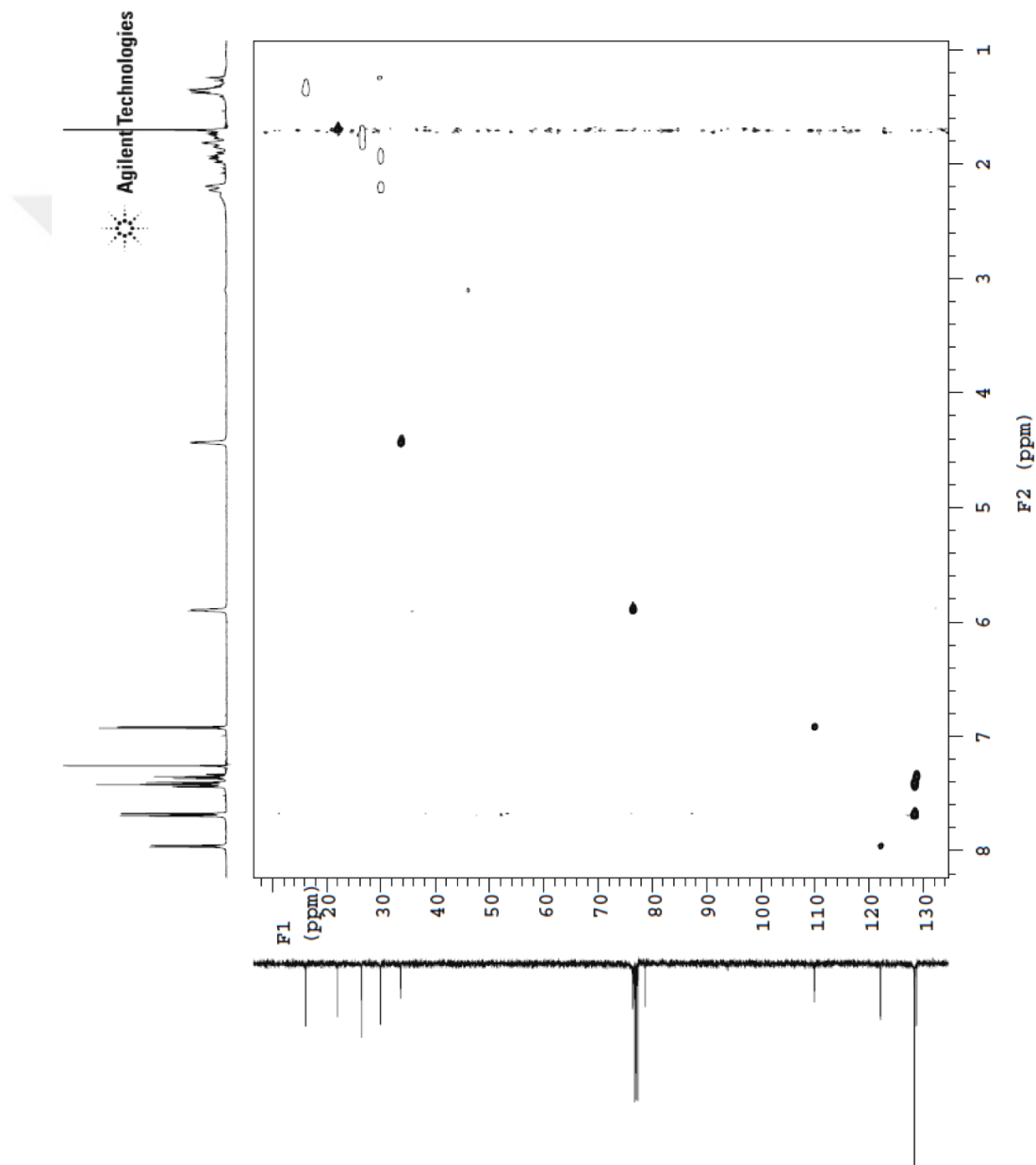
(5*bR*,9*R*,9*aR*)-5-Okso-9a-fenil-5*b*,6,7,8,9,9*a*-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]
tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-9-il asetat (6g)



EK-F

HSQC spektrumları

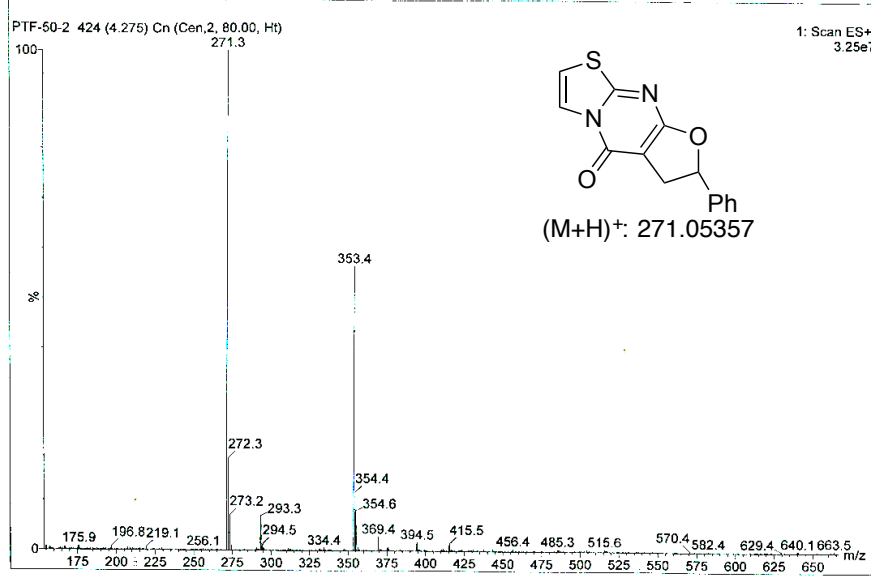
(5*bR*,9*R*,9*aR*)-5-Okso-9a-fenil-5*b*,6,7,8,9,9*a*-hekzahidro-5*H*-benzofuro[2,3-*d*]tiyazolo[3,2-*a*]pirimidin-9-il asetat (6g)



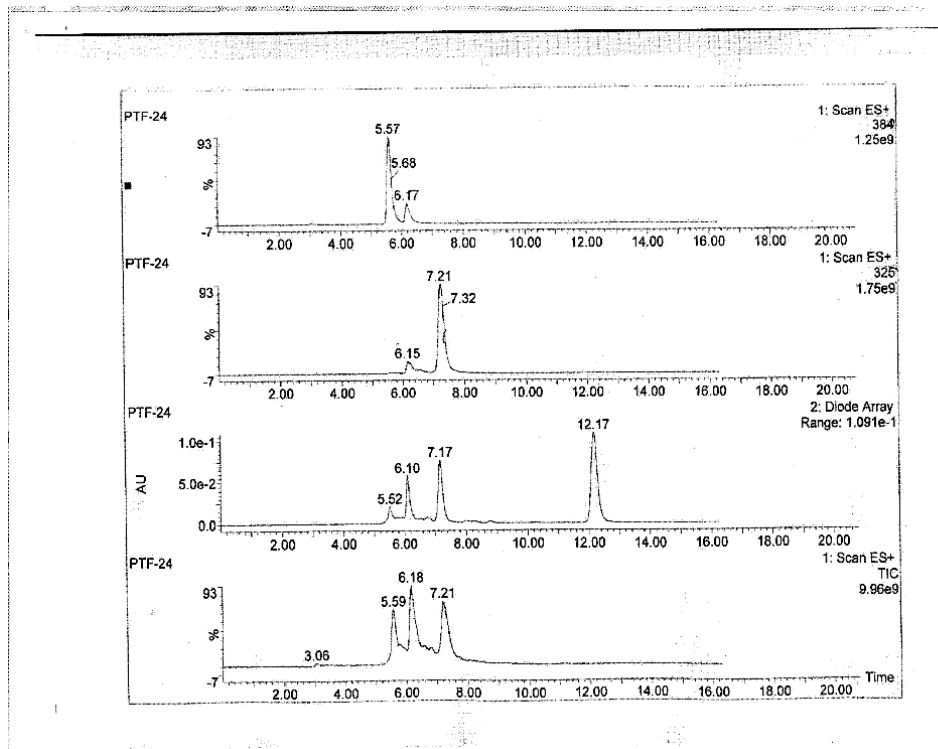
EK-G

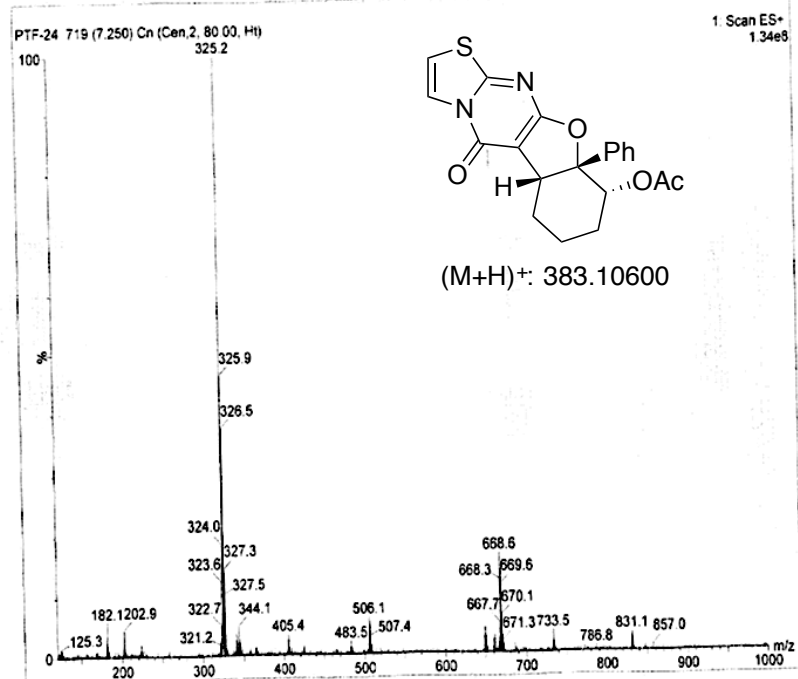
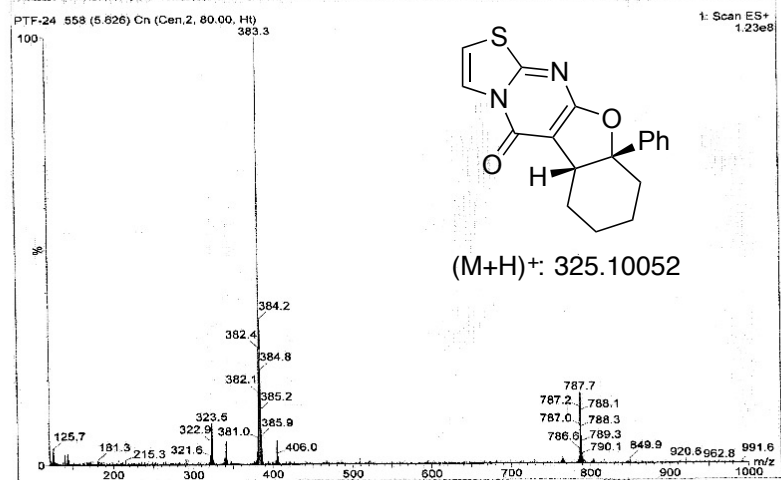
LC-MS spektrumları

7-Fenil-6,7-dihidro-5H-furo[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-on (6a)



(5bR,9aR)-9a-Fenil-5b,6,7,8,9,9a-hekzahidro-5H-benzofuro[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-5-one (6f) ve (5bR,9R,9aR)-5-Okso-9a-fenil-5b,6,7,8,9,9a-hekzahidro-5H-benzofuro[2,3-d]tiyazolo[3,2-a]pirimidin-9-il asetat (6g) ürünlerinin ham hali





EK-H

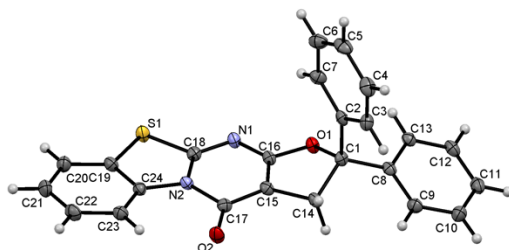
X-Işım Kristalografi Bilgileri

X-ray data collection and structure refinement

Unit cell measurements and intensity data collection was performed on an Bruker APEX II QUAZAR three-circle diffractometer using monochromatized Mo K α microfocus sealed-tube ($\lambda = 0.71073$ Å) using ϕ and ω technique at 120 K. Data integration and reduction were carried out with Bruker SAINT [1] software package using a wide-frame algorithm. Absorption correction was performed using the multi-scan method (SADABS) [1]. Space groups were determined using XPREP implemented in APEX2 [1]. Structures were solved and refined using Bruker SHELXTL software package [2]. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically using all reflections with $I > 2\sigma(I)$. Aromatic and aliphatic C-bound H atoms were positioned geometrically and refined using a riding mode and $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$. Crystallographic data and refinement details of **1-5** are summarized in Table 1. The molecular drawings were carried out with and Mercury program [3].

1. Bruker APEX2 (Version 2014.1-1), SAINT (Version 8.34A) and SADABS (Version 2012/1). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
2. Bruker *SHELXTL* (Version 6.14). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
3. C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 39 (2006) 453-457.

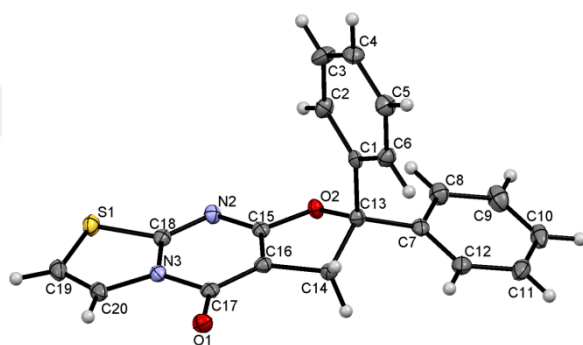
Crystallographic Data for 5c



Crystal data of 5c: empirical formula, C₂₄H₁₆N₂O₂S; formula weight, 396.45; crystal colour, colourless; crystal system, monoclinic; space group, P 1 2₁/n 1; temperature (K), 120(2); wavelength (Å), 0.71073; lattice parameter, a/Å, 7.9918(2); b/Å, 18.7230(4); c/Å, 24.8616(5); $\alpha(^{\circ})$, 90; $\beta(^{\circ})$, 95.2181(12); $\gamma(^{\circ})$, 90; crystal size (mm), 0.050 x 0.080 x 0.120; V (Å³), 3704.64(14); Z, 8; ρ_{calcd} (g.cm⁻³), 1.422; μ (mm⁻¹),

0.199; $F(000)$, 1648; θ range for data collection($^{\circ}$), 27.10; $h/k/l$, $-10 \leq h \leq 10$, $-24 \leq k \leq 24$, $-31 \leq l \leq 31$; $R(\text{reflections})$, 55115; $T_{\min}$ and $T_{\max}$, 0.9900 and 0.9760; $wR2$, 0.01078; Crystallographic data (excluding structure data factors) for the structures in this letter have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication number CCDC 997074. Copies of the data can be obtained free of charge on an application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1 EZ, UK [fax: +44 1223336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk].

Crystallographic Data for 6c



Crystal data of 6c: empirical formula, $C_{20}H_{14}N_2O_2S$; formula weight, 346.39; crystal system, monoclinic; space group, $P 1 2_1/c 1$; temperature (K), 120(2); wavelength ($\text{\AA}$), 0.71073; lattice parameter, $a/\text{\AA}$, 14.7987(6); $b/\text{\AA}$, 9.2610(3); $c/\text{\AA}$, 11.7875(4); $\alpha(^{\circ})$, 90; $\beta(^{\circ})$, 90.292(12); $\gamma(^{\circ})$, 90; crystal size (mm), 0.086 x 0.129 x 0.320; $V (\text{\AA}^3)$, 1615.46(10); Z , 4; $\rho_{\text{calcd}} (\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$, 1.424; $\mu (\text{mm}^{-1})$, 0.217; $F(000)$, 720; θ range for data collection($^{\circ}$), 27.48; $h/k/l$, $-15 \leq h \leq 19$, $-11 \leq k \leq 12$, $-15 \leq l \leq 15$; $R(\text{reflections})$, 16955; $T_{\min}$ and $T_{\max}$, 0.9820 and 0.9340; $wR2$, 0.0946; Crystallographic data (excluding structure data factors) for the structures in this letter have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication number CCDC 997072. Copies of the data can be obtained free of charge on an application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1 EZ, UK [fax: +44 1223336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk].

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

Ustalar A., Yılmaz M., Microwave assisted synthesis of 2,3-dihydro-4H-benzo[4,5]thiazolo[3,2- a]furo[2,3-d]pyrimidin-4-ones and 6,7-dihydro-5H-furo[2,3-d]thiazolo [3,2-a]pyrimidin-5-ones using Mn(OAc)₃, *Tetrahedron Letters*, 2017, **58**, 516-519.

Ustalar A., Yılmaz M., Osmani A., Keçeli S. A., Synthesis and antifungal activity of new dihydrofurocoumarins and dihydrofuroquinolines, *Turkish Journal of Chemistry*, 2017, **41**, 80-88.

Ustalar A., Yılmaz M., Microwave Assisted Synthesis and Acetylcholine Esterase Inhibition of 6,7-Dihydro-5H-furo[2,3-d]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones, *International Congress on Chemistry and Materials Science-Ancon Congress*, Ankara, Türkiye, 5-7 Ekim 2017.

Yılmaz M., **Ustalar A.**, Synthesis of 2-(2-phenylethenyl) substituted 4,5-dihydrofurans by regioselective addition of 1,3-dicarbonyl compounds to dienes promoted by cerium(IV) ammonium nitrate, *Arkivoc*, 2016, **iii**, 202-213.

Yılmaz M., **Ustalar A.**, Uçan B., Pekel A. T., Regio- and diastereoselective synthesis of trans-dihydrofuran-3-carboxamides by radical addition of 1,3-dicarbonyl compounds to acrylamides using manganese(III) acetate and determination of exact configuration by X-ray crystallography, *Arkivoc*, 2016, **vi**, 79-91.

Abacı U., **Ustalar A.**, Yılmaz M., Güney Y., Synthesis of new 2,5-di(thiophen-2-yl)furan-3- carbonitrile derivatives and investigation of the electrochromic properties of homopolymers and co-polymers with EDOT, *RSC Advances*, 2016, **6**, 27836-27845.

Ünalan S., Yılmaz M., **Ustalar A.**, Diaçil Piperazitlerin Sentezi Ve Karakterizasyonu., *III. Ulusal Organik Kimya Kongresi (Orgkon 2016)*, Trabzon, Türkiye, 05-08 Eylül 2016.

Serenli S., Yılmaz M., **Ustalar A.**, Allil Ve Sinamil Piperazinlerin Sentezi Ve Karakterizasyonu, *III. Ulusal Organik Kimya Kongresi (Orgkon 2016)*, Trabzon, Türkiye, 05-08 Eylül 2016.

Ustalar A., Yılmaz M., Synthesis and Enzyme Inhibition Study of Dihydrofurocoumarin and Dihydrofuropyrane Compunds, *OMICS International European Chemistry Congress*, Roma, İtalya, 16-18 Haziran 2016.

Ustalar A., Yılmaz M., Birincioğlu, S., Karboksiamit ve Karbetoksi Sübstitue Dihidrofurokumarin ve Dihidrofupiron Bileşiklerinin Sentezi ve Enzim İnhibisyonlarının İncelenmesi, *27. Ulusal Kimya Kongresi*, Çanakkale, Türkiye, 23-28 Ağustos 2015.

Yılmaz M., **Ustalar A.**, Birincioğlu, S., Synthesis of 4,5-Dihydrofuran-2-Carboxamide and 3-Amino-Chromene-Dione Compounds by Single Electron Transfer Reaction Using Manganese(III) Acetate, *18th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis - OMCOS 18*, Barselona, İspanya, 28 Haziran- 2 Temmuz 2015.

Ustalar A., Yılmaz M., Can S., Radical Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Conjugated Dienes Leading to 5-Vinylphenyl-4,5-Dihydrofurans Using Transition Metal Salts, *18th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis - OMCOS 18*, Barselona, İspanya, 28 Haziran-2 Temmuz 2015.

Yılmaz M., Biçer E., **Ustalar A.**, Pekel A. T., Synthesis of furan-substituted dihydrofuran compounds by radical-cyclization reactions mediated by manganese(III) acetate, *Arkivoc*, 2014, v, 225-236.

Ustalar A., Yılmaz M., Microwave Promoted Synthesis of Dihydrofuro-Benzothiazolo-Pyrimidine by the Reaction of Benzothiazole-Pyrimidine-5-ones with Alkenes Using Manganese(III) Acetate, *15th Tetrahedron Symposium - Asian Edition*, Singapur, 28-31 Ekim 2014.

Ustalar A., Yılmaz M., Synthesis of pyrimido[2,1-b]benzotiazole compounds, *15th Tetrahedron Symposium - Asian Edition*, Singapur, 28-31 Ekim 2014.

Ustalar A., Yılmaz M., Microwave Promoted Synthesis of Dihydrofuro-Thiazolo-Pyrimidine by the Reaction of Thiazole-Pyrimidine-ones with Alkenes Using Manganese(III) Acetate, *5th EuCheMS Chemistry Congress*, İstanbul, Türkiye, 31 Ağustos-4 Eylül 2014.

Ustalar A., Yılmaz M., Synthesis Of Pyrimido[2,1-b]Thiazole Compounds, *5th EuCheMS Chemistry Congress*, İstanbul, Türkiye, 31 Ağustos-4 Eylül 2014.

Ustalar A., Nalbantoğlu S., Yılmaz M., Şaki N., Enzyme Inhibition of Fluoroacetylated-Dihydrofuran Derivatives by Trypsin, *44th World Chemistry Congress-IUPAC*, İstanbul, Türkiye, 11-16 Ağustos 2013.

Yılmaz M., **Ustalar A.**, Pekel A. T., Synthesis of Dihydrofuran-Carboxamides by Radical Addition of 1,3-Dicarbonyl to Unsaturated Amides Using Manganese(III) Acetate, *44th World Chemistry Congress-IUPAC*, İstanbul, Türkiye, 11-16 Ağustos 2013.

Ustalar A., Yılmaz M., Synthesis of new 2,3-dihydrofurochromenes and 2,3-dihydrofuropyranones and their conversion to furans by DDQ, *14th Tetrahedron Symposium*, Viyana, Avusturya, 25-28 Haziran 2013.

ÖZGEÇMİŞ

2006 yılında girdiği Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2010 yılında Kimyager olarak mezun oldu. Eylül 2010 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nde yüksek lisans öğrenimine başladı. Haziran 2016 yılında yüksek lisans öğrenimini bitirip Eylül 2016'da Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nde doktora öğrenimine başladı.

