



**KİNOLİN HALKASI İÇEREN OLASI
BİYOLOJİK AKTİF MOLEKÜLLERİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Doktora Tezi

İlbilge Merve ŞENOL

Eskişehir 2025

**KİNOLİN HALKASI İÇEREN OLASI BİYOLOJİK AKTİF MOLEKÜLLERİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

İlbilge Merve ŞENOL

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. İlhami ÇELİK

Eskişehir

Eskişehir Teknik Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Ocak 2025

Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen 22DRP332 ve 23ADP053 no.lu projeler kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

İlbelge Merve ŞENOL'un KİNOLİN HALKASI İÇEREN OLASI BİYOLOJİK AKTİF MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU başlıklı çalışması 14/01/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Eskişehir Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Kimya Anabilim dalında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvan Adı Soyadı

İmza

Üye

: Prof. Dr. İlhami ÇELİK

Üye

: Prof. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN

Üye

: Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN

Üye

: Doç. Dr. Begüm Nurpelin SAĞLIK
ÖZKAN

Üye

: Dr. Öğr. Üyesi Sultan Funda EKTİ

Prof. Dr. Semra KURAMA

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

DANIşMAN ONAYI

Danişmanlığını yürüttüğüm Doktora ęrencisi İlilge Merve şENOL, KİNOLİN HALKASI İÇEREN OLASI BİYOLojİK AKTİF MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU başlıklı tez çalışmasını tamamlamıştır. Hazırlamış olduğu tez tarafımca incelenmiş ve öğrencinin tez savunma sınavına alınması bilimsel ve etik açıdan uygun grlmştir.

Tez Daniřmanı

Prof. Dr. İlhami ÇELİK

ÖZET

KINOLİN HALKASI İÇEREN OLASI BİYOLOJİK AKTİF MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

İlbilge Merve ŞENOL

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ocak 2025

Danışman: Prof. Dr. İlhami ÇELİK

DNA, RNA, vitaminler ve hormonlar gibi biyomoleküllerin yapısında bulunan heterosiklik bileşikler, organik kimyanın önemli bir sınıfını oluşturmaktadır. Bu bileşiklerin arasında kinolin iskeleti, endüstriyel ve tıbbi uygulamalarda sıkça kullanılan, yüksek aktiviteye sahip en yaygın *N*-heterosiklik yapılar arasında yer almaktadır. Hem doğal olarak oluşan bileşiklerde hem de sentetik ilaçlarda kinolin halkasına sıklıkla rastlanmaktadır. Kinolin türevlerinin antikanser, antimalaryal, antibiyotik ve anti-HIV gibi biyolojik aktiviteler gösterdiği bilinmektedir. Bu tez çalışmasında, *N*-(2-aminobenzoil) benzotriazol türevlerinden yola çıkılarak 2-amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitril bileşikler sentezlenmiş, ardından bu bileşiklerin POCl₃ ile reaksiyonu sonucu 2-amino-4-klorokinolin-3-karbonitril türevleri elde edilmiştir. 2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitril türevlerinden literatüre kazandırılmak üzere %23-92 verim aralığında 20 yeni kinolin türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Ayrıca, bu bileşiklerin A549, MCF7 ve NIH3T3 hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri ile EGFR enzim inhibisyon aktiviteleri araştırılmıştır. EGFR enzim üzerinde en güçlü inhibisyon etkisi gösteren bileşiğin, moleküler docking yöntemiyle enzim aktif bölgesiyle etkileşimleri ve bağlanma noktaları belirlenmiştir. Ayrıca sentezlenen tüm bileşiklerin DFT yöntemi ile bilgisayar destekli hesaplamaları yapılmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda bileşiklerin MEP haritaları, HOMO-LUMO enerji aralıkları ve teorik NMR kimyasal kayma değerleri elde edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: 4-Aminokinolin, Antikanser ilaçlar, Benzotriazol *N*-(2-aminobenzoil) benzotriazol, Kinolin

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF MOLECULES CONTAINING A QUINOLINE RING WITH POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY

İlbilge Merve ŞENOL

Department of Chemistry

Programme in Organic Chemistry

Eskişehir Technical University, Institute of Graduate Programs, January 2025

Supervisor: Prof. Dr. İlhami ÇELİK

Heterocyclic compounds are found in the structures of biomolecules such as DNA, RNA, vitamins, and hormones constitute an important class of organic chemistry. Among these compounds, the quinoline skeleton is one of the most commonly used *N*-heterocyclic structures with high activity in industrial and medical applications. Quinoline rings are frequently encountered in both naturally occurring compounds and synthetic drugs. It is well known that quinoline derivatives exhibit biological activities such as anticancer, antimalarial, antibiotic, and anti-HIV effects. In this thesis, 2-amino-4-hydroxyquinoline-3-carbonitrile compounds were synthesized starting from *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazole derivatives, followed by the reaction of these compounds with POCl₃ to obtain 2-amino-4-chloroquinoline-3-carbonitrile derivatives. From these 2-amino-4-chloroquinoline-3-carbonitrile derivatives, 20 new quinoline derivatives with yields ranging from 23% to 92% were synthesized to contribute to the literature. The structures of the synthesized compounds were elucidated using spectroscopic methods such as IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, and HRMS. Furthermore, the cytotoxic effects of these compounds on A549, MCF7, and NIH3T3 cell lines, as well as their EGFR enzyme inhibition activities, were investigated. The compound exhibiting the strongest inhibition effect on the EGFR enzyme was analyzed for its interactions and binding sites in the active region of the enzyme using molecular docking studies. Additionally, all synthesized compounds were subjected to computational calculations using the DFT method. As a result of these calculations, MEP maps, HOMO-LUMO energy gaps, and theoretical NMR chemical shift values of the compounds were obtained.

Keywords: 4-Aminoquinoline, Anticancer drugs, Benzotriazole, *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazole, Quinoline..

TEŞEKKÜR

Öncelikle, doktora sürecimde bilgi ve rehberlikleriyle bana yol gösteren, sabırla desteğini esirgemeyen çok değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. İlhami ÇELİK'e,

DFT hesaplamalarında yönlendirmeleri ve değerli katkıları için çok sevgili hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sultan Funda EKTİ'ye,

Antikanser ve moleküler docking çalışmalarını gerçekleştiren ve benimle uzmanlığını paylaşan değerli hocam Doç. Dr. Begüm Nurpelin SAĞLIK ÖZKAN'a,

Tez izleme toplantılarında yer alarak görüş ve önerileriyle tez çalışmamı geliştiren Sayın Prof. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN ve Sayın Doç. Dr. Nevin KANIŞKAN hocalarıma,

NMR ve HRMS analizlerimin yapılmasında yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Aydın AKTAŞ ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Serkan LEVENT hocalarıma,

Bu süreçte birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, laboratuvar ortamını daha verimli ve keyifli kılan değerli laboratuvar arkadaşlarıma,

Birlikte zaman geçirdiğim ve her anımı güzelleştiren, enerjimi tazeleyen sevgili küçük dostlarım Kivi ve Bıcırık'a,

Başta babam Emir ŞENOL ve annem Hatice ŞENOL olmak üzere ailemin diğer tüm üyelerine her zaman yanımda oldukları, beni motive ettikleri, sabır ve anlayışla beni destekledikleri ve bana inandıkları için teşekkürlerimi sunarım.

İlbilge Merve ŞENOL

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Eskişehir Teknik Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

İlbelge Merve ŞENOL

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	I
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	II
DANIŞMAN ONAYI	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
TEŞEKKÜR	VI
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
TABLolar DİZİNİ	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XIX
1. GİRİŞ	1
2. BENZOTRIAZOL KİMYASI	6
2.1. N-Açıl Benzotriazoller	9
3. SÜBSTİTÜE KİNOLİNLERE İLİŞKİN LİTERATÜR ÇALIŞMALARI	12
3.1. 2-Amino-4-Hidroksikinolin-3-karbonitriller	12
3.2. 4-Amino Kinolin Sentezine İlişkin Literatür İncelemesi	13
4. HESAPLAMALI KİMYA	19
4.1. Moleküler Mekanik (MM)	20
4.2. Kuantum Mekanik Yöntemler (QM)	20
4.2.1. Yarı deneysel (semi-empirical) yöntemler	21
4.2.2. Ab-initio Yöntemler	21
4.2.2. Yoğunluk fonksiyon teorisi yöntemleri (Density functional theory, DFT).....	21
4.3. Hesaplamalarda Kullanılan Temel Setler (Basis Sets)	22
4.3.1. Minimum temel setler (Minimal basis sets)	23

4.3.2. Bölünmüş değerlik temel setler (Split valence basis sets)	23
4.3.3. Polarize temel setler (Polarized basis sets)	23
4.3.4. Difüze temel setler (Diffuse functions)	24
4.3.5. Yüksek açısai momentum temel setleri	25
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	27
5.1. Genel Deneysel Çalışmalar	27
5.2. Bileşiklerin Sentezi	27
5.2.1. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin sentezi (93a-g)	27
5.2.1.1. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin(93a-g) sentezi için genel sentez yöntemi	27
5.2.1.2. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin (93a-g) deneysel verileri	28
5.2.2. 2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitrillerin sentezi (94a-g)	30
5.2.2.1. 2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitrillerin (94a-g) için genel sentez yöntemi	30
5.2.2.2. 2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitrillerin (94a-g) deneysel verileri	31
5.2.3. 2-Amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitrillerin (96a-g) Sentezi	33
5.2.3.1. 2-Amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2 il)amino)kinolin-3-karbonitriller (96a-g) için genel sentez yöntemi	33
5.2.3.2. 2-Amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitriller (96a-g) için deneysel veriler	34
5.2.4. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninatların (98a-g) Sentezi	37
5.2.4.1. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninatlar (98a-g) için genel sentez yöntemi	37
5.2.4.2. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninatlar (98a-g) için deneysel veriler	38
5.2.5. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninatların (100-g) Sentezi	41

5.2.5.1. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninatlar (100a-g) için genel sentez yöntemi.....	41
5.2.5.2. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninatlar (100a) için deneysel veriler.....	41
5.3. Antikanser Aktivite Çalışmaları.....	44
5.3.1. MTT yöntemi ile bileşiklerin sitotoksik etkilerinin belirlenmesi.....	45
5.3.1.1. Hücrelerin çoğaltılması.....	45
5.3.1.2. Hücrelerin plakalara ekilmesi.....	45
5.3.1.3. MTT Sitotoksikite Testinin Uygulanması	46
5.3.2. EGFR Enzim İnhibisyonu	46
5.4. Moleküler Docking Çalışmaları.....	46
6. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	47
6.1. Bileşiklerin Sentezi	47
6.1.1. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin sentezi (93a-g)	47
6.1.2. 2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitrillerin sentezi (94a-g)	50
6.1.3. 2-Amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitrillerin (96a-g) Sentezi.....	51
6.1.4. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninatların (98a-g) Sentezi.....	55
6.1.5. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninatların Sentezi (100a-g).....	57
6.2. Antikanser Aktivite Çalışmaları.....	60
6.3. Moleküler Docking Çalışmaları.....	62
6.4. Bilgisayar Destekli Kimyasal Hesaplama Sonuçları.....	63
6.4.1. Genel Bilgisayar Destekli Kimyasal Hesaplama Çalışmaları.....	63
6.4.2. Bileşiklerin (96a-g), (98a-g) ve (100a-g) Molekül Optimizasyonları	64
6.4.3. Bileşiklerin (96a-g, 98a-g ve 100a-g) Frekans ve Uyarılmış Enerji Hesaplamaları.....	64
6.4.3.1. HOMO-LUMO Analizi.....	67
6.4.3.2. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP).....	76
6.4.4. Bileşiklerin (96a-g, 98a-g, ve 100a-g) NMR Hesaplamaları	78

6.4.5. 96a-g bileşiklerinin hesaplanan NMR sonuçları.....	79
6.4.6. 98a-g bileşiklerinin hesaplanan NMR sonuçları.....	88
6.4.7. 100a-g bileşiklerinin hesaplanan NMR sonuçları.....	96
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	105
KAYNAKÇA.....	108
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. Metanolün polarize (6-31G(d))ve difüze (6-31+G(d))temel setlerle yapılan optimizasyonu	25
Tablo 4.2. Metoksi anyonunun polarize (6-31G(d))ve difüze (6-31+G(d))temel setlerle yapılan optimizasyonu.....	25
Tablo 4.3. PO bağının farklı temel setlerle hesaplanan bağ uzunluğu.....	26
Tablo 6.1. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin verimleri ve erime noktaları	48
Tablo 6.2. 2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitrillerin (94a-g) verimleri ve erime noktaları	50
Tablo 6.3. 2-Amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitrillerin (96a-g) verimleri ve erime noktaları.....	53
Tablo 6.4. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninatların (98a-g) verimleri ve erime noktaları.....	55
Tablo 6.5. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninatların (100a-g) verimleri ve erime noktaları.....	58
Tablo 6.6. Bileşiklerin A549, MCF-7 ve NIH3T3 hücre dizilerine ait IC ₅₀ değerleri (µM).....	61
Tablo 6.7. Seçilen bileşiklerin EGFR enzimine karşı IC ₅₀ değerleri (µM).....	62
Tablo 6.8. 96a-g Bileşiklerinin gaz fazı ve DMSO içinde DFT/B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile hesaplanan Elektronik ve termal serbest enerji toplamı, dipol moment ve HOMO-LUMO bant enerjileri.....	66
Tablo 6.9. 98a-g Bileşiklerinin gaz fazı ve DMSO içinde DFT/B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile hesaplanan Elektronik ve termal serbest enerji toplamı, dipol moment ve HOMO-LUMO bant enerjileri.....	66
Tablo 6.10. 100a-g Bileşiklerinin gaz fazı ve DMSO içinde DFT/B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile hesaplanan Elektronik ve termal serbest enerji toplamı, dipol moment ve HOMO-LUMO bant enerjileri.....	67
Tablo 6.11. 96a bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ¹³ C NMR ve ¹ H NMR sonuçları.....	79
Tablo 6.12. 96b bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ¹³ C NMR ve ¹ H NMR sonuçları.....	80

Tablo 6.13. 96c bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	81
Tablo 6.14. 96d bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	82
Tablo 6.15. 96e bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	83
Tablo 6.16. 96f bileşiğinin kloroform içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	84
Tablo 6.17. 96g bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	85
Tablo 6.18. 98a bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	88
Tablo 6.19. 98b bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	89
Tablo 6.20. 98c bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	90
Tablo 6.21. 98d bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	91
Tablo 6.22. 98f bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	92
Tablo 6.23. 98g bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	93
Tablo 6.24. 96g bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	96
Tablo 6.25. 100b bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	97
Tablo 6.26. 100c bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	98
Tablo 6.27. 100d bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	99
Tablo 6.28. 100e bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	100

Tablo 6.29. 100f bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	101
Tablo 6.30. 100g bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları.....	102



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Kinolin halkası	1
Şekil 1.2. Kinolin ve kinolin türevi içeren bazı alkaloidlerin kimyasal yapısı.....	2
Şekil 1.3. Kinolin halkası içeren bazı sentetik ilaçların kimyasal yapısı	4
Şekil 1.4. Kinolin sentezine ilişkin klasik yöntemler	5
Şekil 2.1. Benzotriazol bileşiğinin kimyasal yapısı.....	6
Şekil 2.2. Benzotriazol diazolama ile sentez yöntemleri.....	6
Şekil 2.3. Benzotriazolün yer değiştirme tepkimeleri	7
Şekil 2.4. Benzotriazolün katılma tepkimeleri.....	8
Şekil 2.5. Benzotriazol halkası içeren bazı bileşikler	9
Şekil 2.6. N-Açilbenzotriazol bileşiklerinin genel yapısı.....	9
Şekil 2.7. N-Açilbenzotriazollerin literatürde bulunan sentez yöntemleri	10
Şekil 2.8. 2-Amino benzoik asitler kullanılarak N-(2-Aminobenzoil)benzotriazollerin sentez yöntemi	11
Şekil 3.1. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitillerin literatürdeki sentez yöntemleri	12
Şekil 3.2. 4-Klorokinolinlerin alifatik aminlerle reaksiyonları	13
Şekil 3.3. TosMIC/K ₂ CO ₃ katalizörlüğünde 4-aminokinolin türevlerinin sentezi	14
Şekil 3.4. Aminoasit bağlı kinolin üzerinden 4-aminokinolin türevi sentezi	14
Şekil 3.5. N-(orto-iyodo)aril enamin ve izoksiyanür ile 4-aminokinolin sentezi	15
Şekil 3.6. Guaniltiyoüre ile türevlendirilen 4-aminokinolin bileşiklerinin sentezi	15
Şekil 3.7. Biyolojik aktif olan 4-aminokinolin sınıfına ait Tacrine bileşiğinin türevlerinin sentezi.....	16
Şekil 3.8. Antikonvülsan aktivite gösteren 4-aminokinolinlerin sentezi.....	17
Şekil 3.9. Benzokain ile elde edilmiş 4-aminokinolinlerin sentezi	18
Şekil 6.1. N-(2-aminobenzoil)benzotriazol bileşikleri için sentez yöntem	47
Şekil 6.2. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin (93a-g) sentez yöntemi.....	48
Şekil 6.3. 93a-g bileşiklerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması	49
Şekil 6.4. 2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitrillerin (94a-g) sentez yöntemi	50
Şekil 6.5. 94a-g bileşiklerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması	51
Şekil 6.6. 2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitrillerin (96a-g) sentez yöntemi.....	52

Şekil 6.7. 96a-g bileşiklerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması	54
Şekil 6.8. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninatların (98a-g) Sentez yöntemi	55
Şekil 6.9. 98a-g bileşiklerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması	57
Şekil 6.10. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninatların (100a-g) sentez yöntemi	58
Şekil 6.11. 100a-g bileşiklerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması	60
Şekil 6.12. Erlotinib'in EGFR enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) görünümü. 96f bileşiğinin EGFR enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu (C) ve üç boyutlu (D) görünümü.....	63
Şekil 6.13. 96a-g bileşiklerinin gaz fazında hesaplanan HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları.....	70
Şekil 6.14. 96a-g bileşiklerinin DMSO içinde hesaplanan HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları.....	71
Şekil 6.15. 98a-g bileşiklerinin gaz fazında hesaplanan HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları.....	72
Şekil 6.16. 98a-g bileşiklerinin DMSO içinde hesaplanan HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları.....	73
Şekil 6.17. 100a-g bileşiklerinin gaz fazında hesaplanan HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları.....	74
Şekil 6.18. 100a-g bileşiklerinin DMSO içinde hesaplanan HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları.....	75
Şekil 6.19. 96a-g bileşiklerinin DFT B3LYP 631-G(d,p) yöntemi ile hesaplanan MEP haritaları	76
Şekil 6.20. 98a-g bileşiklerinin DFT B3LYP 631-G(d,p) yöntemi ile hesaplanan MEP haritaları	77
Şekil 6.21. 100a-g bileşiklerinin DFT B3LYP 631-G(d,p) yöntemi ile hesaplanan MEP haritaları	77
Şekil 6.22. 96a bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	79
Şekil 6.23. 96b bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	80
Şekil 6.24. 96c bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	81
Şekil 6.25. 96d bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	82
Şekil 6.26. 96e bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	83

Şekil 6.27. 96f bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü.....	84
Şekil 6.28. 96g bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	85
Şekil 6.29. 96f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^{13}C NMR verilerinden elde edilen korelasyon eğrisi	86
Şekil 6.30. 96f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^1H NMR verilerinden elde edilen korelasyon eğrisi	87
Şekil 6.31. 96f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^1H NMR verilerinden -NH ve -NH ₂ protonları çıkarılarak elde edilen korelasyon eğrisi	87
Şekil 6.32. 98a bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	88
Şekil 6.33. 98b bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	89
Şekil 6.34. 98c bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	90
Şekil 6.35. 98d bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	91
Şekil 6.36. 98f bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü.....	92
Şekil 6.37. 98g bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	93
Şekil 6.38. 98f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^{13}C NMR verilerinden elde edilen korelasyon eğrisi	94
Şekil 6.39. 98f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^1H NMR verilerinden elde edilen korelasyon eğrisi	95
Şekil 6.40. 98f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^1H NMR verilerinden -NH ve -NH ₂ protonları çıkarılarak elde edilen korelasyon eğrisi	95
Şekil 6.41. 100a bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	96
Şekil 6.42. 100b bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	97
Şekil 6.43. 100c bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	98
Şekil 6.44. 100d bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	99
Şekil 6.45. 100e bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	100
Şekil 6.46. 100f bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü.....	101
Şekil 6.47. 100g bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü	102
Şekil 6.48. 100f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^{13}C NMR verilerinden elde edilen korelasyon eğrisi	103
Şekil 6.49. 100f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^1H NMR verilerinden elde edilen korelasyon eğrisi	104

Şekil 6.50. 100f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^1H NMR verilerinden -NH ve -NH₂ protonları çıkarılarak elde edilen korelasyon eğrisi 104



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A549	: İnsan akciğer adenokarsinoma hücre dizisi
Bt	: Benzotriazolil
BtH	: Benzotriazol
Bu	: Bütil
°C	: Celcius
COX-2	: Siklooksijenaz-2
¹³ C NMR	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
cm-1	: Dalga Sayısı
d	: Dublet
dd	: Dublet'in Dublet'i
DCC	: Disiklohekzilkarbodiimit
DFT	: Yoğunluk Fonksiyon Teorisi
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle Medium
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
E_{gap}	: HOMO-LUMO bant enerji aralığı
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
E.N.	: Erime Noktası
FTIR	: Fourirer Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
LUMO	: En düşük enerjili boş moleküler orbital
HEPG-2	: İnsan karaciğer kanser hücre dizisi
HOMO	: En yüksek enerjili dolu moleküler orbital
Hz	: Hertz
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
HRMS	: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi
J	: Eşleşme Sabiti
m	: Multiplet
MCF7	: İnsan meme adenokarsinoma hücre dizisi
Me	: Metil
MHz	: Megahertz

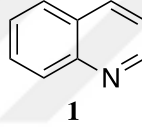
Ne ₃	:	Trietil amin
NIH3T3	:	Fare embriyo fibroblast hücre dizisi
NMR	:	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
Ph	:	Fenil
ppm	:	Milyonda bir birim
R	:	Süstitüent grup
s	:	Singlet
δ		Kimyasal Kayma
t		Triplet
VEGFR-2		Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2



1. GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler en az bir heteroatom içeren halkalı bileşiklerdir. En yaygın heteroatomlar azot, oksijen, kükürt olmakla beraber diğer heteroatom içeren halkalı yapılar da mevcuttur. Heterosiklik bileşikler pek çok alanda sıklıkla karşılaşıldığından organik bileşiklerin önemli bir sınıfı olarak kabul edilmektedir. Bu bileşikler hemoglobin, DNA, RNA, vitamin ve hormonlar gibi bazı önemli biyolojik moleküllerin yapılarında da yer almaktadır [1]. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ve farklı hastalıkların tedavisinde kullanılan birçok ilaçta da heterosiklik yapılara rastlanmaktadır [2], [3]. Ayrıca *N*-heterosiklik bileşiklerin antibakteriyel, antioksidan, antifungal ve enzim inhibitörü olabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [4]–[6].

Kinolin (1) iskeleti endüstriyel ve tıbbi uygulamalar için yüksek aktiviteye sahip en yaygın heteroaromatik bileşikler arasında yer alır. Benzen halkasının bir piridin halkası ile kaynaşmasıyla oluşan kinolin (1) aynı zamanda 1-azanaftalin veya benzo[b]piridin olarak da adlandırılmaktadır (Şekil 1.1).

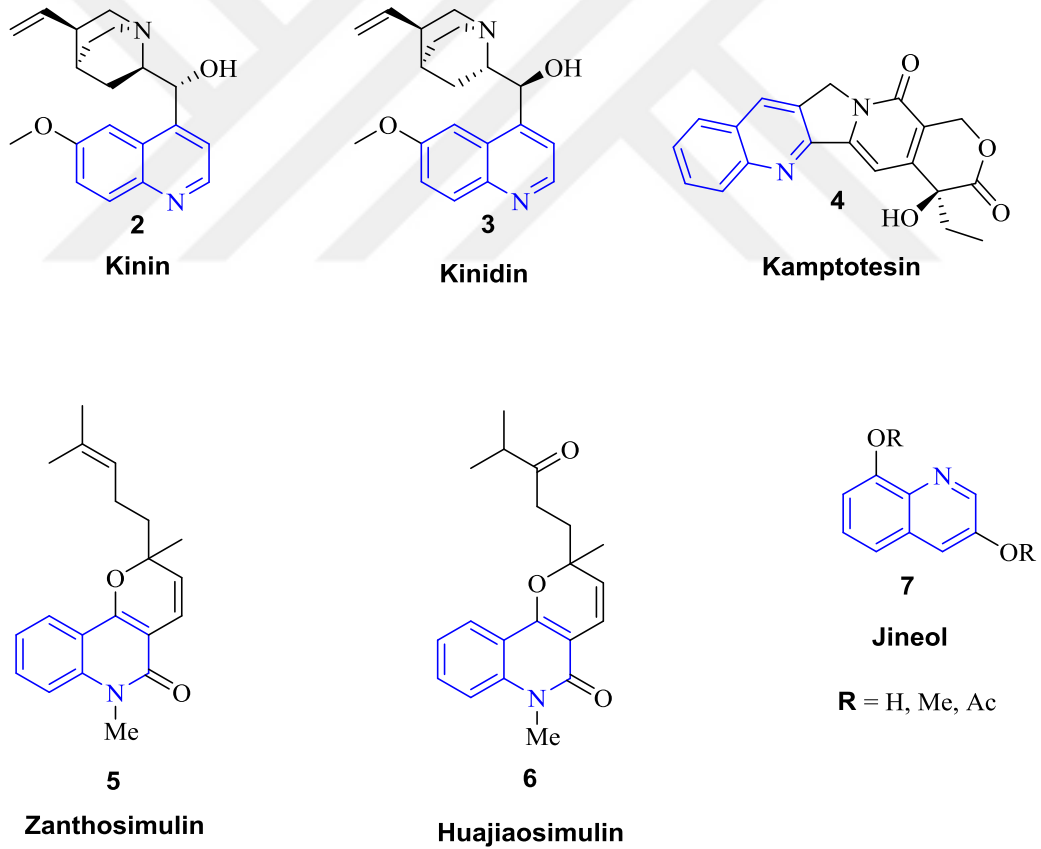


Şekil 1.1. Kinolin halkası

Kinolin zayıf tersiyer baz gibi davranabildiğinden asitlerle tuz oluşturabilir. Piridin ve benzene benzer reaksiyonlar gösterir. Hem elektrofilik hem de nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarına katılabilir. Ayrıca insanlar için toksik olmadığı bilinmektedir [7].

Kinolin alkaloidleri geniş bir biyoaktivite aralığına sahip önemli azot içeren heteroaromatik bileşiklerdir. Son 200 yıldır araştırmacıların büyük ilgisini çekmiştir [8]. Şekil 1.2’de bazı kinolin ve türevi alkaloidlere yer verilmiştir. Kinolin alkaloidlerinden biri olan kinin (2) 1820 yılında kınakına ağacının kabuğundan izole edildikten sonra sıtma tedavisinde kullanılmaya başlamıştır [9][10]. Kinin’in (2) etkinliği ve tolere edilebilirliği düşük olmasına rağmen kinolin alkaloidlerinin geliştirilmesinde önemli bir yere sahiptir ve dirençli malarya tedavisi için hala önemli bir rol oynadığı bilinmektedir [9], [11]. Kınakına ağacından elde edilen bir diğer önemli kinolin alkaloidi olan kinidin’in (3) ise antitümör aktivitesi 1989’da gözlenmiştir. Bu bileşik çoklu ilaca dirençli meme kanseri hücre dizisi MCF-7’nin Adriamisin’e duyarlılığını sekiz kat artırıp direnci etki bir şekilde modüle ettiği görülmüştür [12].

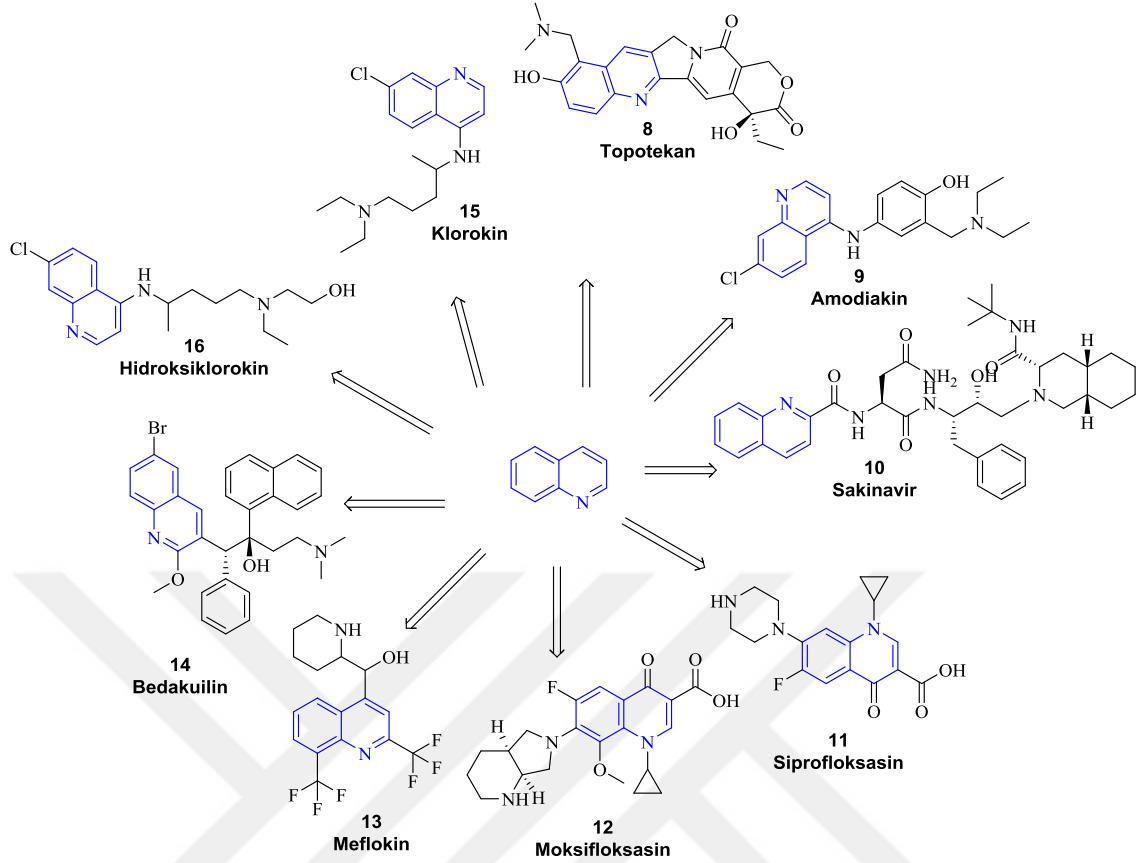
1960'ların başında Çin ağacı *Camptotheca acuminata*'dan izole edilen kamptotesin (4) antikanser özellik göstermesi sebebi ile önemli kinolin alkaloidlerinden biridir. Yapılan mekanistik çalışmalar kamptotesinin spesifik olarak DNA topoizomera I'i hedef aldığını göstermiş ve böylece kamptotesin (4) analogları antikanser ilaç geliştirmenin ön saflarında yer almıştır [13] [14]. 1994 yılında *Zanthoxylum simulans* bitkisinden izole edilen iki piranokinolin alkaloidi olan Zanthosimulin (5) ve Huajiaosimulin (6) bileşikleri ise çeşitli insan kanser hücre hatlarına karşı genel bir sitotoksik yanıt sergilediği bilinmektedir [15]. 1996 yılında bitki kaynağı yerine hayvandan elde edilen basit bir kinolin alkaloidi olan Jineol (7) 3,8-dimetoksikinolin ve 3,8-diasetoksikinolin ile birlikte *Scolopendra subspinipes mutilans*'tan (kırkayak) izole edilmiş ve sitotoksik aktivite gösterdiği kaydedilmiştir. Ayrıca Jineol'un (7) kanser tedavisinde kullanılan karboplatin'den daha etkili olduğu görülmüştür [16].



Şekil 1.2. Kinolin ve kinolin türevi içeren bazı alkaloidlerin kimyasal yapısı

Kinolin yapısına doğal bileşiklerin yanı sıra farmakolojik olarak aktif sentetik ürünlerde de sıklıkla karşılaşılmaktadır. Bu yapılar çeşitli ilaçların sentezine olanak sağlar. Kinolin türevleri ilaçlar ve farmasötikler alanında önemli bir biyoaktif molekül

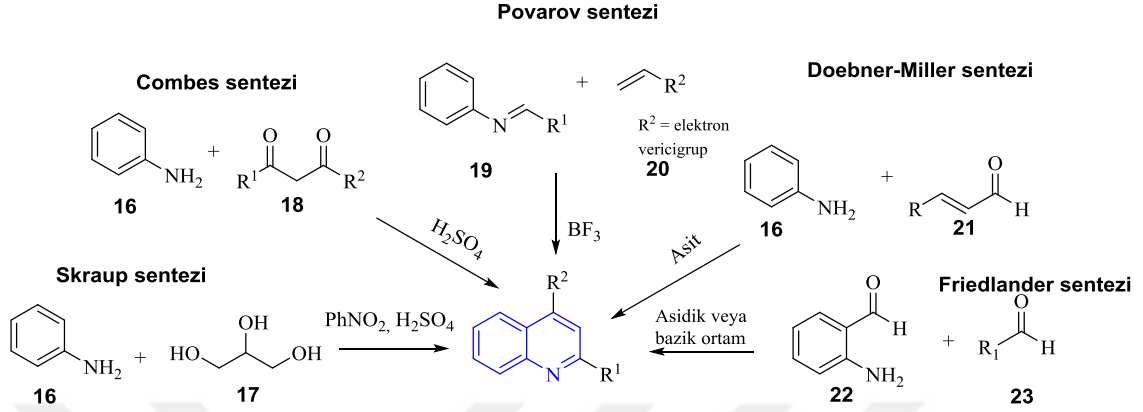
grubunu temsil etmektedir. Kinolin halkası içeren bileşiklerin antibiyotik [17], antimalaryal [18], antikanser [19], antihipertansif [20], anti-HIV [21] gibi bazı biyolojik aktivite sergiledikleri bildirilmiştir. İlaç etken maddesi olarak kullanılan sentetik kinolinlere bakılacak olursa (Şekil 1.3) [22]; piyasada Hycampin adıyla Topotekan topoizomerez inhibitör olarak görev alan bir kemoterapötik bir ilaçtır [23]. Amodiakin geçmişte sıtmayı tedavi etmek ve önlemek amacıyla kullanılan bir 4-aminokinolin grubu kinolindir [24]. Ancak 1980’lerde profilaksi amacı ile Amodiakin kullanan hastalarda yan etkiler ortaya çıkmaya başladıktan sonra bu ilacın kullanılması durdurulmuştur [25]. Antiretroviral ajan olarak kullanılan Sakinavir’in beklenmedik bir yan etkisi olmadığı bilinmektedir [26]. Siprofloksasin ise geniş spektrumlu bir florokinolinon türevidir antibakteriyel ajandır. Gram-negatif bakteriler bu ilaca oldukça duyarlıdır. Siprofloksasin ile yapılan çalışmalarda ilacın klinik etkinliği kanıtlanmış ve düşük yan etkisi olduğu bilinmektedir. Günümüzde Cipro adı ile ilaç olarak satılmaktadır [27]. Diğer bir florokinolinon türevidir olan Moksifloksasin; Enterobacteriaceae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis gibi gramnegatif türlere karşı iyi bir antibakteriyel aktivite göstermektedir. Avelox adı ile ilaç olarak satılmaktadır [28]. Bir kinolinmetanol türevidir olan Mefloquine, *Plasmodium falciparum* dahil insanları enfekte eden tüm sıtma türleri için antimalaryal ajan olarak kullanılmaktadır. Meflokin’in yalnız hidroklorür tuzu veya sülfadoksin ve pirimetamin ile kombinasyon yapılarak kullanımı mevcuttur [29]. Bedaquilin, mikobakteriyel adenosin trifosfat sentezini inhibe ederek Mycobacterium tuberculosis suşlarına karşı *in vitro* etkinliğe sahip olduğu görülmüştür [30], [31]. Klorokin ve hidroksiklorokin antimalaryal ilaçlar olarak bilinmektedir ve romatizmal hastalıklarının tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır [32]. Ayrıca klorokin ve hidroksiklorokin SARS-CoV-2 tedavisi için de kullanılmıştır.



Şekil 1.3. Kinolin halkası içeren bazı sentetik ilaçların kimyasal yapısı

Muazzam farmakolojik aktivitesi nedeniyle, kinolin molekülü ve türevlerinin sentezi için yıllar boyunca kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. Kinolin sentezine ilişkin klasik yöntemler Şekil 1.4’de verilmiştir. Bu klasik yöntemlerden ilki Skraup sentezidir. Bu yöntemde anilin (16), gliserol (17) ve sülfürik asit, nitrobenzen veya başka aromatik nitrobileşikleri varlığında ısıtılarak kinolin elde edilir [33]. Combes kinolin sentezinde genellikle 2,4-disübstüüe kinolinler elde edilir ve diğer yöntemlerden farklı olarak β -diketon substratı (18) kullanılır [34]. Kinolin sentezi için bir diğer yöntem Povarov sentezidir. Burada anilin ve aldehidin reaksiyonundan oluşan Schiff bazı (19) bor triflorür gibi bir Lewis asidi varlığında elektron verici grup bağlı olan bir alken (20) ile tepkimeye girer [35]. Doebner-Miller reaksiyonunda ise kinolinler anilinin α,β -doymamış karbonil bileşikleri (21) ile reaksiyonundan elde edilirler. Bu reaksiyon kalay tetraklorür, skandiyum(III) triflat gibi Lewis asitleri veya *p*-toluensülfonik asit gibi Bronsted asitleri tarafından katalizlenir [36]. Paul Friedlander tarafından 1882’de bildirilen klasik Friedlander kinolin sentezi yönteminde ise sodyum hidroksit varlığında 2-aminobenzaldehit (22) ve asetaldehitin (23) reaksiyonu sonucunda kinolin bileşiği elde edilmiştir [10]. Genel olarak Friedlander reaksiyonu sulu ve alkollü reaksiyon karışımının

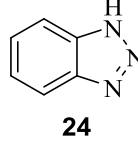
bir baz veya asit varlığında yüksek sıcaklıklarda kaynatılması ile gerçekleşmektedir [37]. Bu reaksiyonda Lewis asitleri de yaygın olarak kullanılmış ve etkili olduğu görülmüştür [38].



Şekil 1.4. Kinolin sentezine ilişkin klasik yöntemler

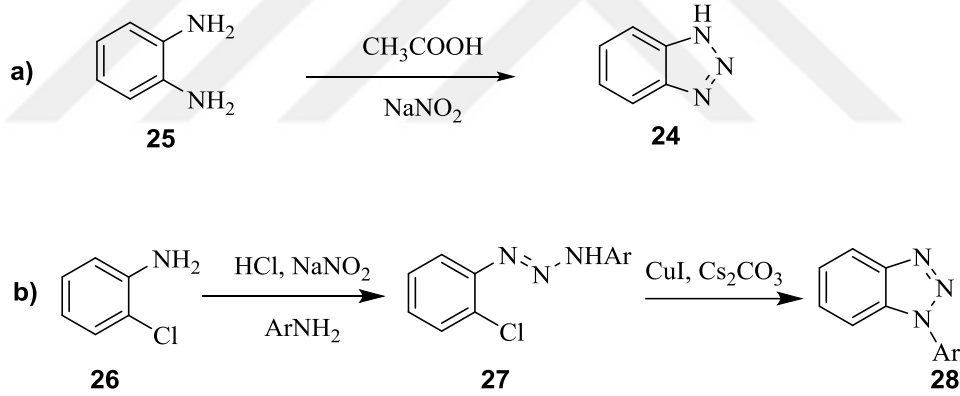
2. BENZOTRIAZOL KİMYASI

Benzotriazol (**24**) (Şekil 2.1) bileşiği bir benzen ve bir triazol halkasından oluşan, çok çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren bir heterosiklik organik bileşiktir.



Şekil 2.1. Benzotriazol bileşiğinin kimyasal yapısı

Diazolama reaksiyonu sonucu elde edilir (Şekil 2.2): **a)** Benzen-1,2-diaminin (**25**) sodyum nitrit asetik asit ile reaksiyonundan [39] veya **b)** *o*-kloro anilin (**26**) *p*-toluidin, *o*-kloro anilin, *p*-anisidin, anilin, 2-naftilamin ve benzilamin gibi çeşitli aromatik aminlerle reaksiyonundan oluşan *o*-kloro-1,2,3-benzotriazen (**27**) ara ürünlerinin CuI/Cs₂CO₃ muamelesiyle ilgili *N*-Arilbenzotriazoller (**28**) elde edilir [40].

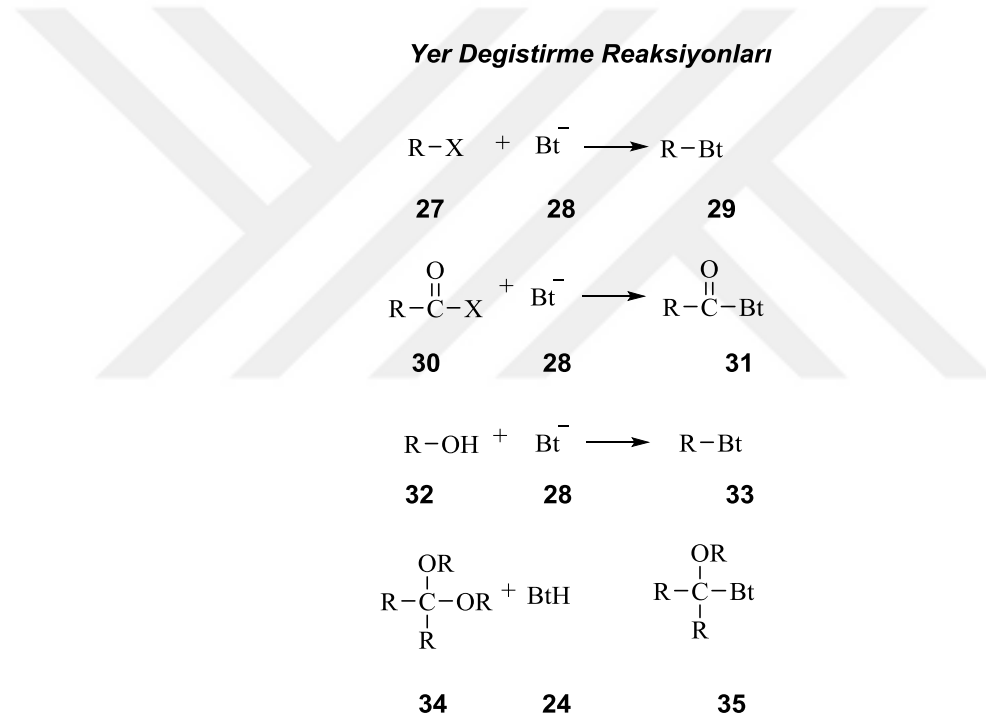


Şekil 2.2. Benzotriazol diazolama ile sentez yöntemleri

Ayrıca kimyasal reaksiyonlarda pekçok avantaj sunan bir sentetik yardımcıdır. Ucuz, kokusuz, uçucu olmayan, kristal yapıda bulunan, kararlılığı yüksek bir bileşiktir. Etil alkol, benzen, kloroform, toluen ve DMF gibi organik çözücülerde iyi çözüldüğü bilinir. Suyun içinde az çözünür; ancak 8.2 pKa'ya sahip olması sebebi ile bazik çözeltilerde (Na₂CO₃/H₂O) çözünürlüğü oldukça yüksektir. Benzotriazol kimyasal tepkimelerde iyi bir çıkıcı grup gibi davranır. Böylece reaksiyon sonrası geri kazanılıp yeniden kullanılabilir. Benzotriazol, bu avantajlarına ek; katyonu kararlı kılma, proton kaybını aktive etme, anyon oluşumunu sağlama gibi özelliklerinden dolayı son yıllarda sıklıkla kullanılan en iyi sentetik yardımcılarından biri haline gelmiştir [41], [42].

Benzotriazol iyi bir çıkıcı grup olması yönüyle halojenler ile karşılaştırıldığında; amin ve eterlerin α konumunda benzotriazolil grubu bağlı olan bileşiklerin halojenli türevlerine göre uçucu olmaması, kolay hazırlanması ve daha kararlı olmasından dolayı avantajlı olduğu görülmektedir. Ek olarak halojenli türevlerin kimyasal reaksiyonlarda uygun şekilde kullanılamayacak şekilde reaktivitelerinin yüksek oluşu ve toksik olması bir dezavantajdır [43].

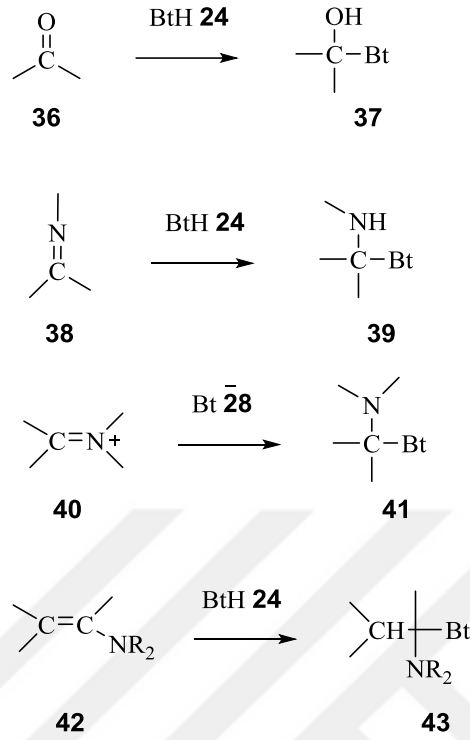
Benzotriazol çeşitli yer değiştirme ve katılma reaksiyonlarında yer almaktadır [43]. Alkil halojenür (27) ve açıl halojenürlerdeki (30) halojenler ile, alkollerdeki (32) hidroksi grubu ile asetal veya ketallerdeki (34) alkoksi grubu ile yer değiştirme reaksiyonları Şekil 2.3'te verilmiştir.



Şekil 2.3. Benzotriazolün yer değiştirme tepkimeleri

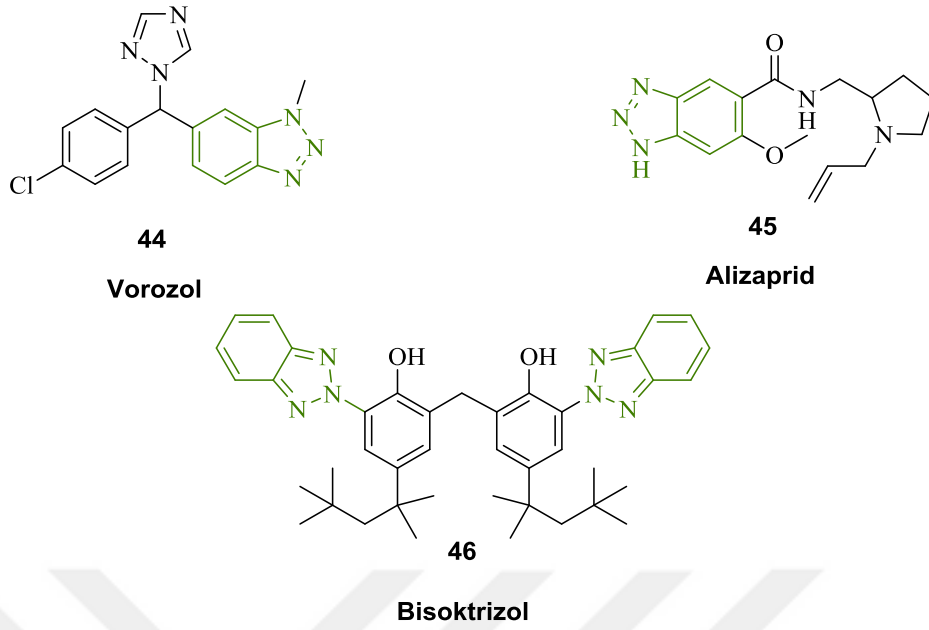
Aldehit (36), imin (38), iminyum tuzu (40) ve enamin (42) bileşikleriyle de verdiği katılma tepkimeleri Şekil 2.4'te gösterilmiştir.

Katılma Reaksiyonları



Şekil 2.4. Benzotriazolün katılma tepkimeleri

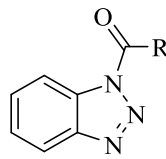
Benzotriazol (24) sentetik açıdan çok işlevsel olması yanı sıra biyolojik ve farmakolojik olarak da aktif olduğu bilinmektedir. Klinik olarak test edilen bir antineoplastik ajan olan Vorozolün (44) [44], antiemetik ilaç olarak kullanılan Alizaprid'in (45) [45] ve güneş kremlerine UV ışınlarını emmesi amacı ile eklenen Bisoktrizol'ün (46) [46] yapısında benzotriazol yapısına rastlanır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Benzotriazol halkası içeren bazı bileşikler

2.1. N-Açıl Benzotriazoller

N-Açılbenzotriazol bileşikleri (**31**) benzotriazol ve karboksilik asitlerin verdiği yer değiştirme tepkimelerinden oluşan aktif karbonil bileşikleridir (Şekil 2.6.). Aminlerden amit eldesinde [47], aldehytlerden ester eldesinde [48], keton, sülfon ve nitrillerden sırasıyla β -diketon [49], β -ketosülfon [50] ve β -ketonitril [51] eldesinde açılme ajanı olarak kullanılır [52].



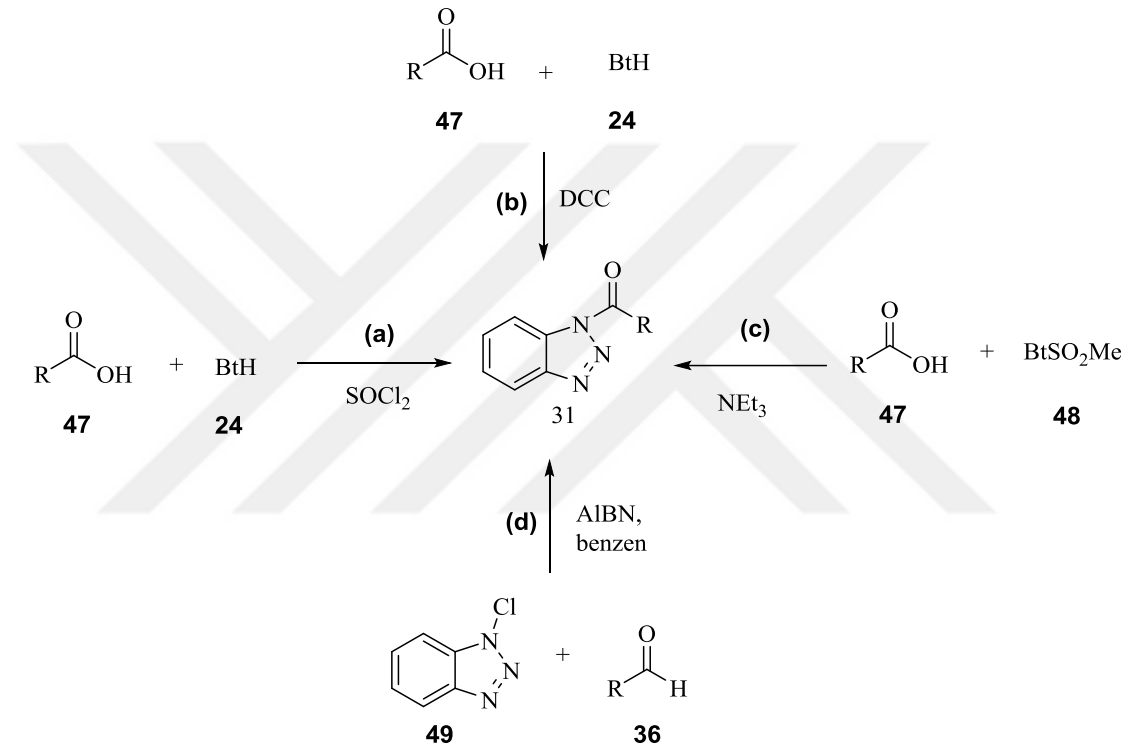
Şekil 2.6. N-Açılbenzotriazol bileşiklerinin genel yapısı

N-Açılbenzotriazollerin (**31**) kararlı kristal yapıda olmaları, oda sıcaklığında bozunmadan saklanabilir olmaları, çoğu organik çözücü içinde çözünebilir olmaları diğer açılme ajanlarına göre üstünlük sağlamaktadır. Ayrıca reaksiyon sırasında açığa çıkan benzotriazol (**24**) reaksiyon sonrasında geri kazanılıp yeniden kullanılabilir [53].

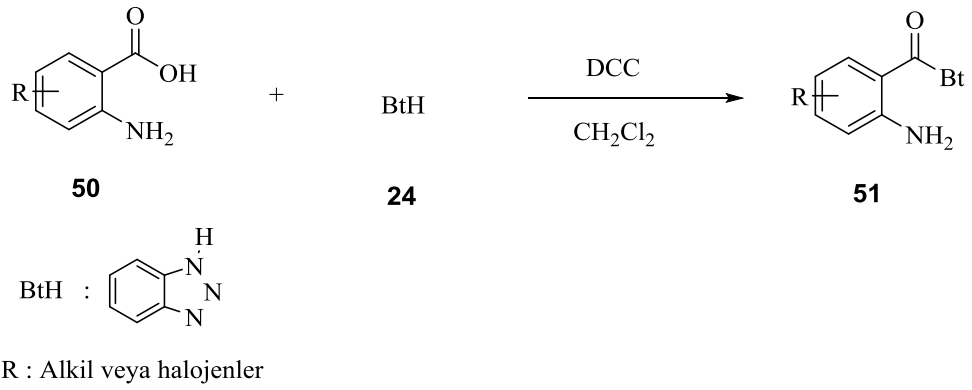
N-açılbenzotriazol (**31**) sentezi ile ilgili literatürde bulunan yöntemlerden bazıları Şekil 2.7.2'de gösterilmiştir. Bu yöntemlerden üçünde N-açılbenzotriazoller (**31**) : karboksilik asitlerin (**47**); (a) benzotriazolün (**24**) aşırısı ile tityonil klorür varlığında [54]; (b) benzotriazol (**24**) ile disikloheksilkarbodiimit (DCC) varlığında [55]; (c) metilsülfonil

benzotriazol (**48**) ile NEt_3 varlığındaki [47] reaksiyonundan elde edilirler. Diğer bir yöntemde ise *N*-kloro benzotriazol (**49**) ve aldehitlerin (**36**) reaksiyonundan [56] elde edilirler.

N-Açilbenzotriazollerin yukarıda bahsedilen avantajları ve pekçok bileşiğin sentezi için ılımlı reaksiyon koşulları sağlaması sebebi ile daha önceki çalışmalarımızda 2-amino benzoik asit türevleri (**50**) kullanılarak *N*-(2-Aminobenzoil)benzotriazol bileşikleri (**51**) sentezlenmiştir (Şekil 2.8) [55].

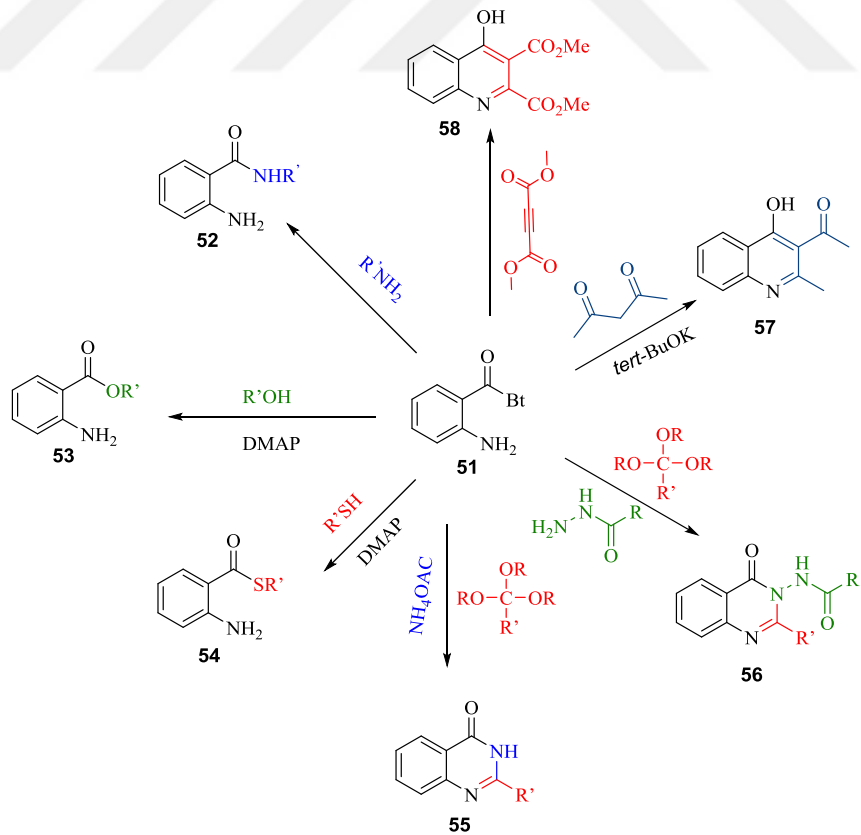


Şekil 2.7. *N*-Açilbenzotriazollerin literatürde bulunan sentez yöntemleri



Şekil 2.8. 2-Amino benzoik asitler kullanılarak N-(2-Aminobenzoyl)benzotriazollerin sentez yöntemi

N-(2-Aminobenzoyl)benzotriazol bileşiklerinin (**51**) ılımlı reaksiyon koşulları sunmasından yararlanılarak grubumuz tarafından yapılan önceki çalışmalarda antranilik asit amitleri (**52**) [55], antranilik asit esterleri (**53**) [57], antranilik asit tiyoesterleri (**54**) [57], kinazolin-4(3*H*)-onlar (**55**) [58], 3-açilamino-4(3*H*)-kinazolonlar (**56**) [59], 3-açil-2-alkil(aril)-4-hidroksikinolinler (**57**) [59] ve 4-hidroksikinolin-2,3-dikarboksilatlar (**58**) [60] sentezlenmiştir (Şekil 2.9).

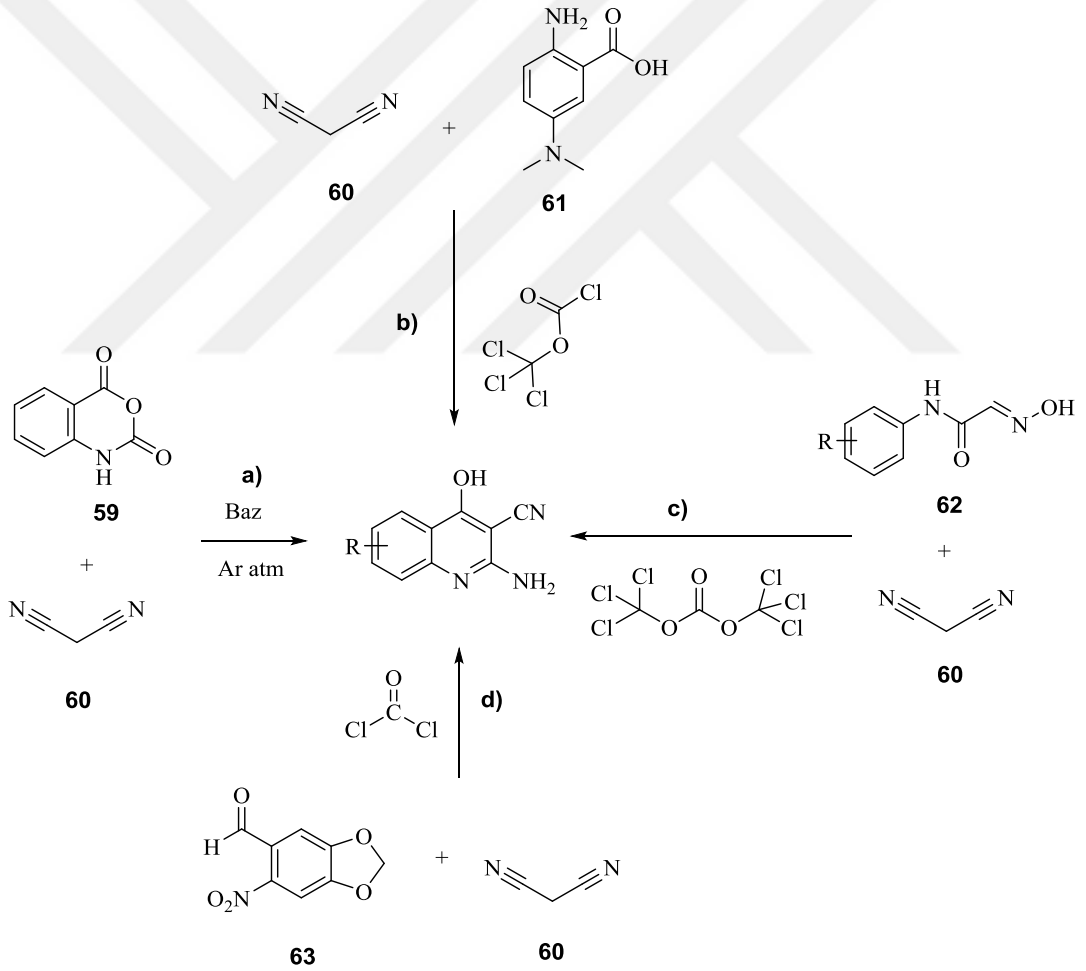


Şekil 2.9. N-(2-Aminobenzoyl)benzotriazoller kullanılarak sentezlenen bileşikler

3. SÜBSTİTÜE KİNOLİNLERE İLİŞKİN LİTERATÜR ÇALIŞMALARI

3.1. 2-Amino-4-Hidroksikinolin-3-karbonitriller

Gösterdikleri geniş biyolojik ve farmakolojik aktiviteden dolayı kinolin ve türevlerinin senteziyle ilgili çalışmalara literatürde oldukça yer verilmiştir. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitriller ; malononitrilin (**60**) a) izatoik anhidrit (59) ile inert atmosferde, bazik ortamda reaksiyonu sonucunda [61] **b)** 2-amino-5-(dimetilamino)-benzoik asit (**61**) ile trikloro karbonokloridatla reaksiyonundan [62] **c)** (2-hidroksimin)-*N*-fenilasetamid (**62**) ile bis(triklorometil)karbonatla reaksiyonundan [63] **d)** 6-nitrobenzo[1,3]dioksol-5-karbaldehit (**63**) ile fosgen varlığındaki reaksiyonu sonucu [64] elde edilmişlerdir (Şekil 3.1).

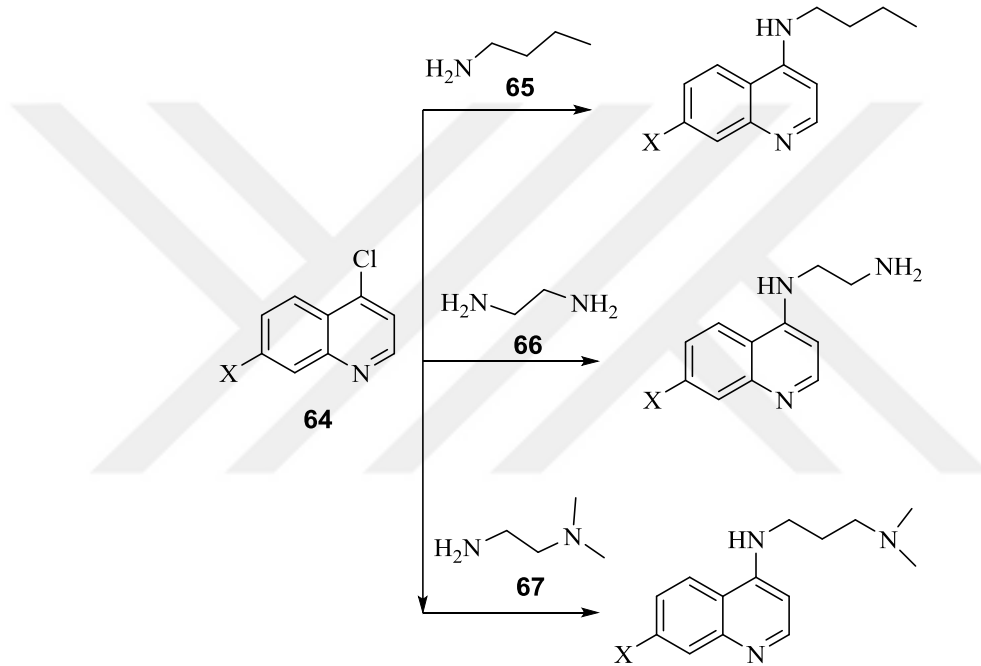


Şekil 3.1. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitillerin literatürdeki sentez yöntemleri

3.2. 4-Amino Kinolin Sentezine İlişkin Literatür İncelemesi

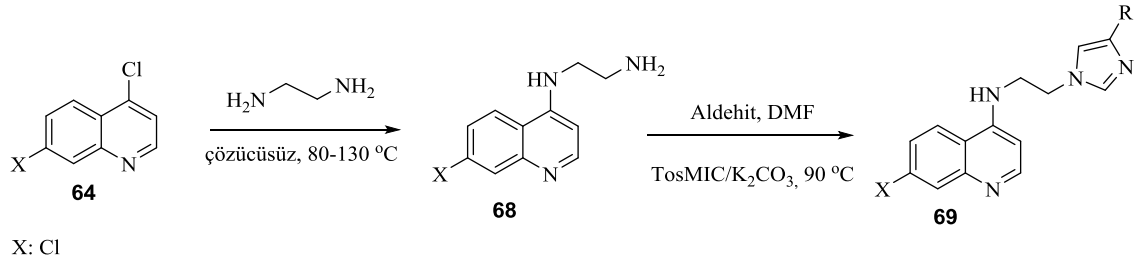
Çok sayıda biyolojik ve farmakolojik aktivite gösterdiği bilinen bir 4-aminokinolin türevlerinin sentezine literatürde sık rastlanmaktadır. Literatürdeki çalışmalara örnek verilecek olursa;

- a) 4-Hidroksi-kinolin halkasının fosforoksiklorür ile reaksiyonundan elde edilen 4-klorokinolinlerin bütülamın (**65**), etan-1,2-diamin (**66**) ve *N,N*-dimetil-etan-1,2-diaminle (**67**) 6 saat süren reaksiyonundan 4-aminokinolin türevleri elde edilmiştir [65] (Şekil 3.2).



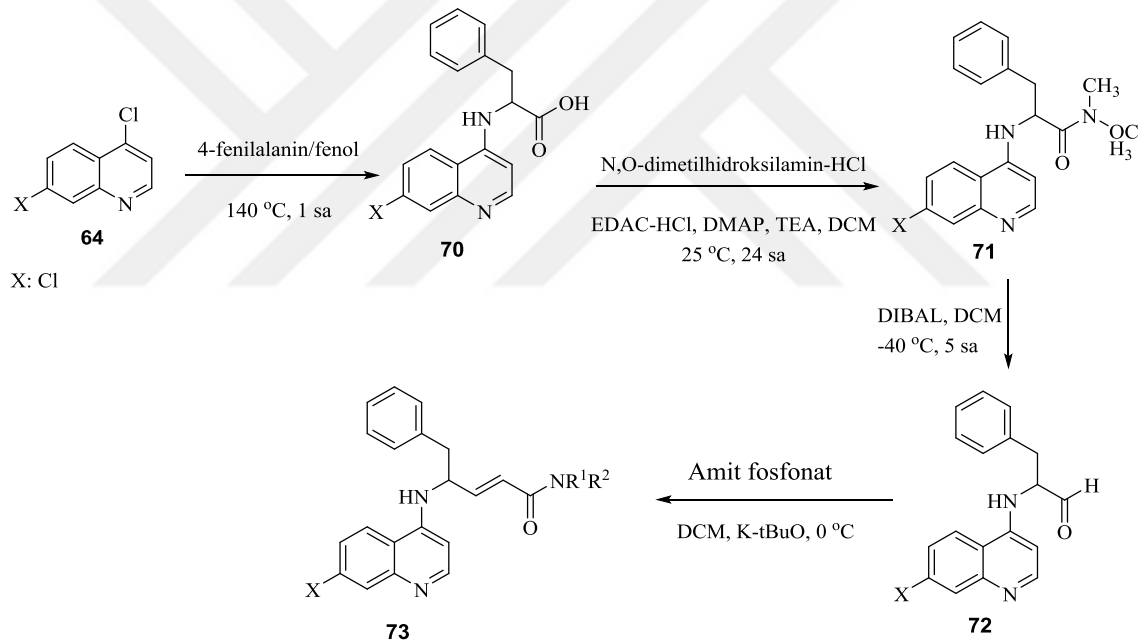
Şekil 3.2. 4-Klorokinolinlerin alifatik aminlerle reaksiyonları

- b) 4-Klorokinolinin (**64**) çözücüsüz ortamda etilendiamin ile reaksiyonundan elde edilen ürünün (**68**), aldehitle kondenzasyonu sonucu oluşan aldiminin DMF içinde toluensülfonilmetilizosiyandır (TosMIC)/ K_2CO_3 katalizörlüğü ile halka kapanma sonucu imidazol halkası içeren 4-aminokinolin türevleri (**69**) sentezlenmiştir [66] (Şekil 3.3).



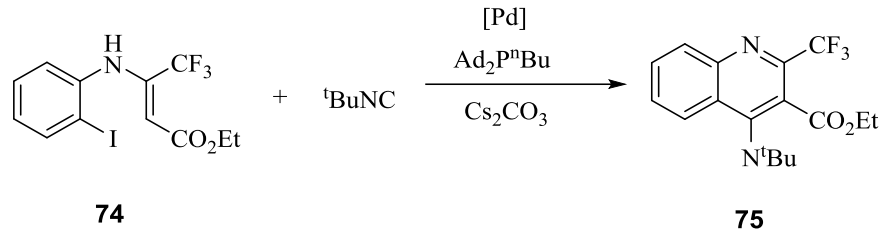
Şekil 3.3. TosMIC/ K_2CO_3 katalizörlüğünde 4-aminokinolin türevlerinin sentezi

c) 7-Kloro-4-klorokinolinin (64) fenilalanin ile reaksiyonundan oluşan bileşik üzerinden (70) Weinreb amit sentezi (71) gerçekleştirilmiştir. Ardından DIBAL ile indirgenmesiyle oluşan aldehitlerin (72) fosfonatlarla reaksiyonundan oluşan 4-aminokinolin (73) türevleri Şekil 3.4’deki sentez şemasına göre sentezlenmiştir [67].



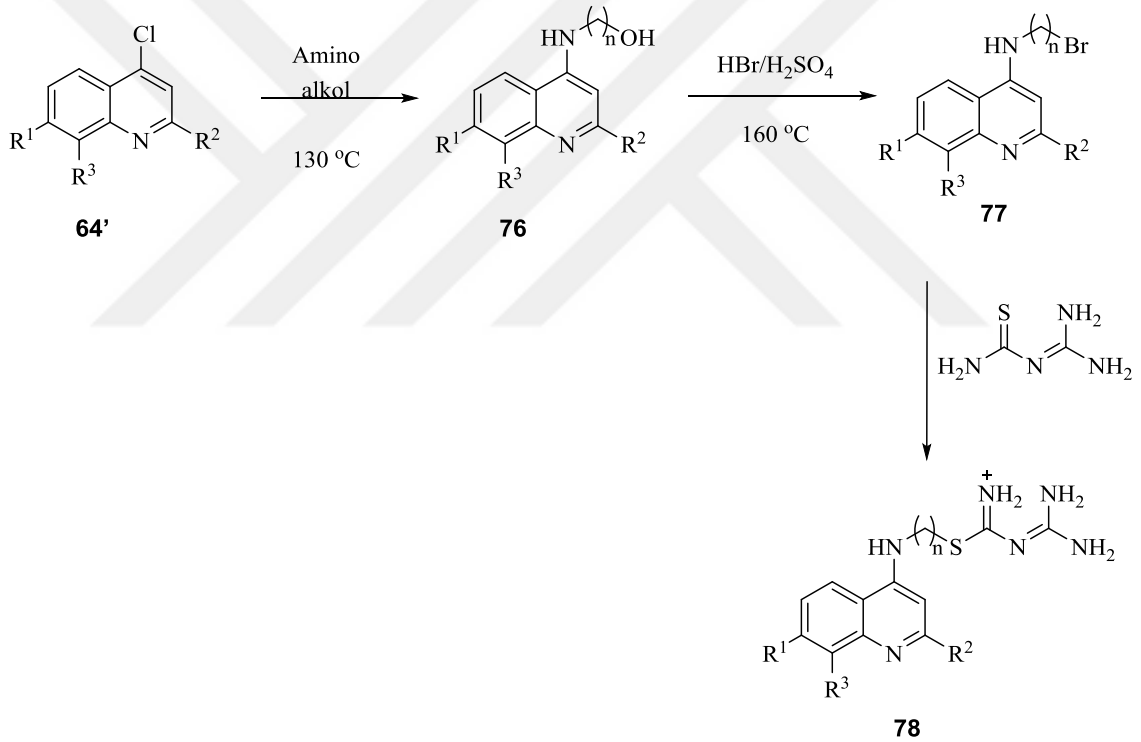
Şekil 3.4. Aminoasit bağlı kinolin üzerinden 4-aminokinolin türevi sentezi

d) Literatürde yapılan başka bir çalışmada ise *N*-(orto-iyodo)aril enamin bileşiği (74) izosiyannür bileşikleriyle farklı paladyum kompleksleri ve çeşitli ligandlar ve baz varlığında 4-amino kinolin türevi (75) sentezlenmiştir. Bu çalışmada en yüksek verimin $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Ad}_2\text{P}^n\text{Bu}$ ve Cs_2CO_3 kullanıldığı şartlarda olduğu görülmüştür [68] (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. *N-(orto-iyodo)aril enamin ve izoksiyanür ile 4-aminokinolin sentezi*

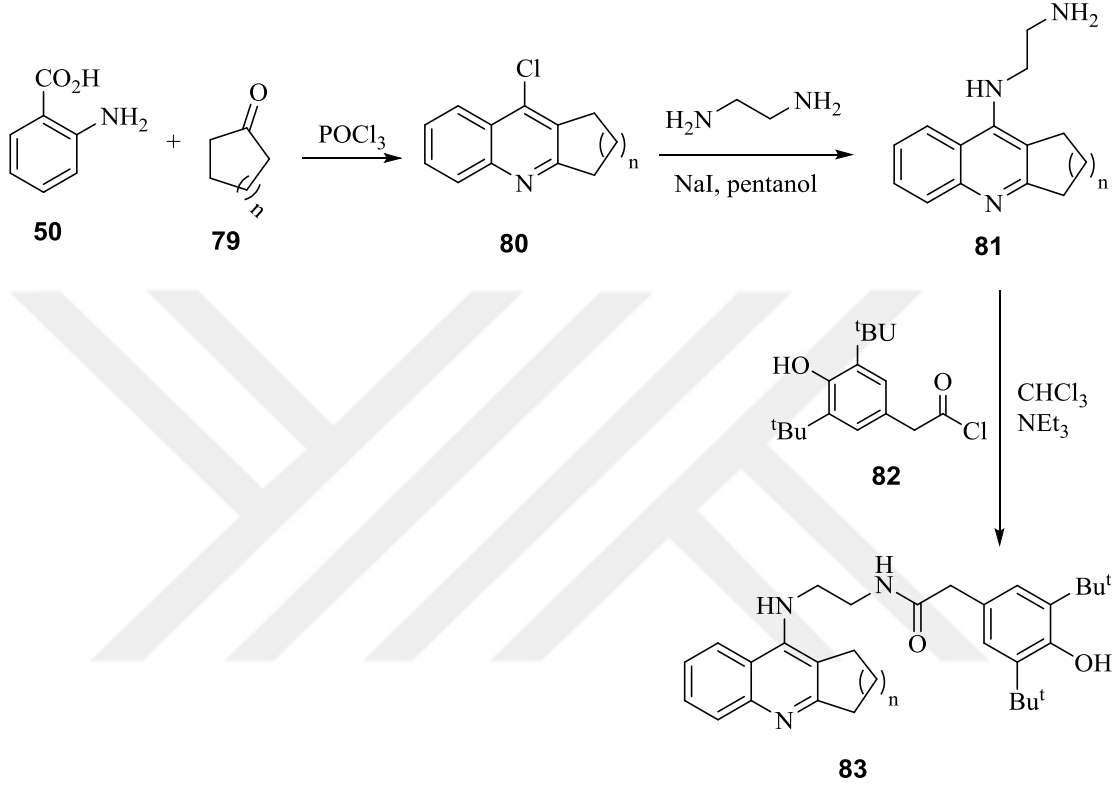
e) Başka bir çalışmada ise 4-klorokinolinlere (**64'**) aminoalkollerin eklenmesiyle 4-aminokinolin türevleri (**76**) sentezlenmiştir. Ardından elde edilen bileşikler (**77**) guaniltiyöre ile türevlendirilmiştir. Son aşamada elde edilen hedef ürünlerin (**78**) hiç biri vero hücre dizisine karşı sitotoksik etki göstermemiş olup *Plasmodium falciparum* suşlarına karşı da iyi bir antimalaryal aktivite sergilemiştir [69] (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. *Guaniltiyöre ile türevlendirilen 4-aminokinolin bileşiklerinin sentezi*

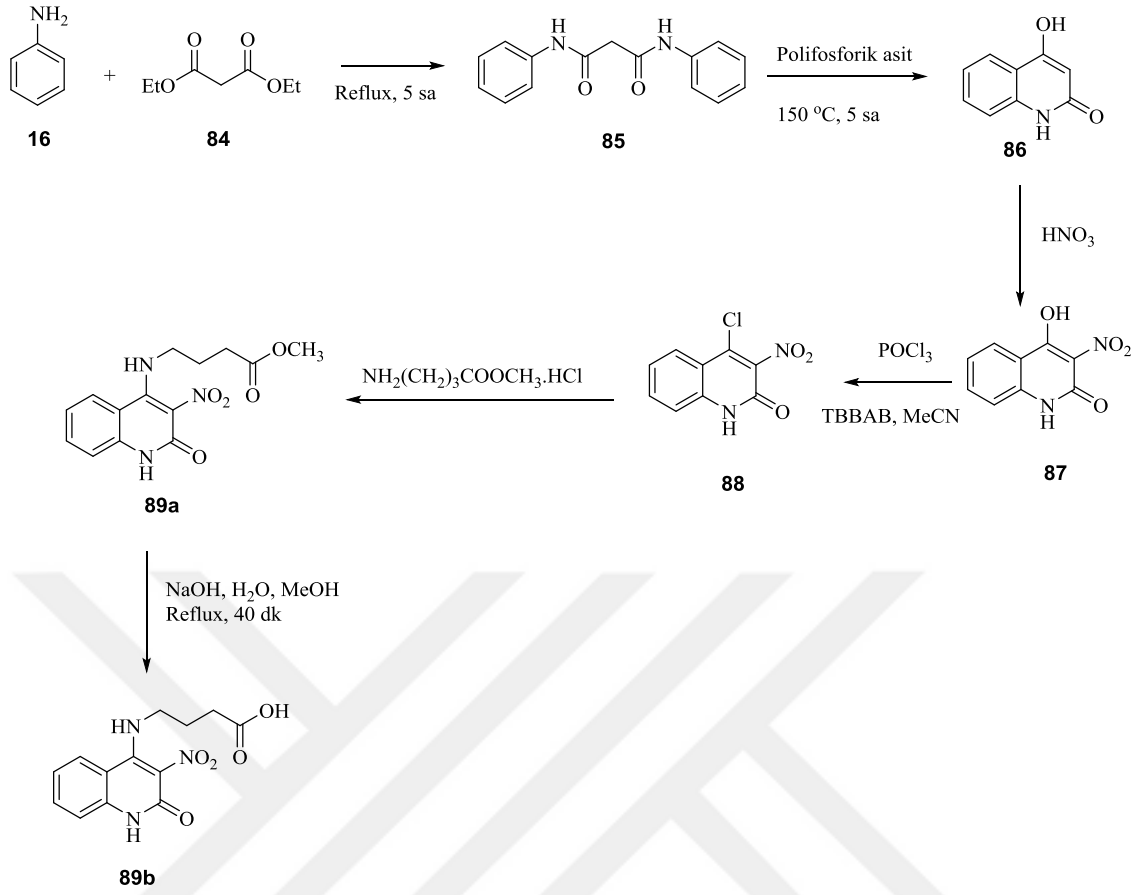
f) Yapılan başka bir çalışmada ise asetilkolinesteraz inhibitörü olan ‘Tacrine’in farklı alifatik halka yapısına sahip homologlarının, antioksidan etki gösterdiği bilinen ‘ionol’ iskeletinin etilamin köprüsü ve bir amit bağı yoluyla birbirine bağlanması sonucunda yeni 4-aminokinolin türevleri sentezlenmiştir. Çalışmada önce antranilik asit (**50**), siklopentanon, sikloheksanon, sikloheptanon ve siklooktanon (**79**) ile fosforoksiklorür varlığında 4-klorokinolinleri (**80**) vermek üzere reaksiyona sokulmuştur.

Ardından 4-klorokinolinlerin (**80**) etilendiaminle reaksiyonundan 4-aminokinolinler (**81**) elde edilmiş ve bu ürünler bir açıl klorür bileşiği (**82**) ile açillenmiş hedef ürünlerin (**83**) sentezi gerçekleşmiştir. Bileşiklerin (**83**) esterase profili incelenmiş, sonuçta hem AChE (asetilkolinesteraz) hem de BChE (bütilkolinesteraz) için oldukça etkili inhibitörler olduğu ve BChE için yüksek bir seçicilik gösterdiği kaydedilmiştir [70] (Şekil 3.7).



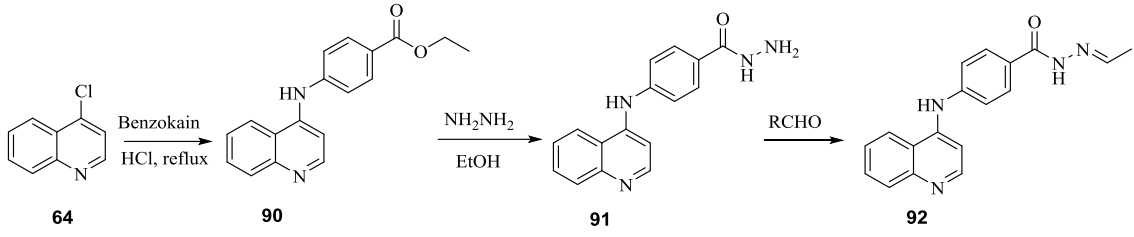
Şekil 3.7. Biyolojik aktif olan 4-aminokinolin sınıfına ait Tacrine bileşiğinin türevlerinin sentezi

Literatürde bulunan bir çalışmada anilin (**16**) ve dietil malonatın (**84**) reaksiyonundan oluşan malonik asit bis-anilid (**85**) ürününün polifosforik asit ile muamelesinden 4-hidroksikinolon (**86**) yapısı elde edilmiştir. Bu ürünün 3 konumu nitrik asit varlığında nitrolanmış (**87**), ardından fosforoksiklorür varlığında 4 konumu klorlanmış (**88**). Elde edilen bileşiğin metil 4-aminobütirat hidroklorür ile reaksiyonundan **89a** bileşiği elde edilmiştir. Ardından **89a** bileşiği, NaOH , H_2O , metanol çözeltisi 40 dk süre boyunca geri soğutucu altında ısıtılmıştır. Reaksiyon bitiminde %1 HCl çözeltisi ile asitlendirilmiş, oluşan katı (**89b**) filtre kağıdından süzölmüştür (Şekil 3.8). Elde edilen bileşiklerin antikonvülsan etkisi incelenmiş ve **89a** bileşiğinin maksimal elektroşok nöbeti testi (MES) ve corazole antagonizm testlerinde erkek farelerin nöbetleri ve ölümlerini önleyerek yüksek aktivite gösterdiği görülmüştür. [71].



Şekil 3.8. Antikonvülsan aktivite gösteren 4-aminokinolinlerin sentezi

Yapılan başka bir çalışmada ise 4-hidroksikinolinler fosforoksiklorür varlığında klorlandıktan sonra elde edilen 4-klorokinolinler (**64**) birkaç damla derişik HCl ile benzokain ilave edilmiştir. Reaksiyon sonucu elde edilen ürün (**90**) hidrazin hidrat 24 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılmıştır. Reaksiyon sonucu oluşan benzohidrazin türevi bileşik (**91**) uygun aldehitlerle 8 saat boyunca karıştırılmıştır. Sonrasında ise saflaştırma işlemi kolon kromatografisi ile yapılmıştır (Şekil 3.9). Sentezlenen bileşiklerin (**92**) antikanser özellikleri incelenmiştir. Hedef ürün serisindeki bazı bileşiklerin (**92**) HepG2 (karaciğer kanseri) hücre dizisine karşı antiproliferatif etki, SMMC-7721(karaciğer kanseri) ve Huh7 (karaciğer kanseri) hücrelerine karşı güçlü bir sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur [72].



Şekil 3.9. Benzokain ile elde edilmiş 4-aminokinolinlerin sentezi

Yukarıda belirtildiği üzere kinolin halkası içeren doğal ve sentetik bileşiklerin pek çok biyolojik aktivite gösterdiği görülmektedir. Bundan dolayı da kinolin ve türevleri yıllardır sentetik kimyacıların araştırmalarına konu olmuştur. Ancak literatürde bulunan kinolin halkası elde etme yöntemlerinin uzun süren reaksiyon koşulları, katalizör ve toksik kimyasal kullanımı, zor ayırma-saflaştırma gibi dezavantajları nedeniyle literatüre yeni sentez metotları ve farklı fonksiyonel gruplara sahip yeni bileşikler kazandırmaya ihtiyaç vardır.

4. HESAPLAMALI KİMYA

Teorik kimya, kimyasal sistemlerin temel teorik prensiplerini ve modellerini geliştirmeye odaklanan, kimyasal olayları açıklamak ve tahmin etmek için matematiksel formüller ve teoriler kullanan bir disiplindir. Bu alanda yapılan çalışmalar genelde daha soyut olup kimyasal süreçlerin altında yatan temel ilkeleri açıklamaya yöneliktir.

Moleküler modelleme olarak da anılabilen hesaplamalı kimya ise teorik kimya tarafından geliştirilen modelleri ve teorileri kullanarak kimyasal sistemlerin simülasyonuna odaklanır. Bu alan bilgisayar teknolojisini kullanarak moleküler yapıların ve kimyasal reaksiyonların detaylı hesaplamalarını yapar. Hesaplamalı kimya tarafından gerçekleştirilen simülasyonlar sayesinde, araştırmacılar deneysel olarak gerçekleştirilmesi zor veya maliyetli olan kimyasal süreçleri modelleyebilir, bu süreçlerin sonuçlarını tahmin edebilir ve moleküler düzeydeki mekanizmaları daha iyi anlayabilirler. Dolayısıyla özellikle yeni moleküllerin tasarımı, ilaç geliştirme ve malzeme bilimi gibi alanlarda hesaplamalı kimya önemli bir çalışma alanı oluşturur [73][74]. Hesaplamalı kimya ile sıklıkla incelenen konular aşağıda verilmiştir:

- a) *Moleküler geometri*: Moleküllerin şekilleri, açıları, bağ uzunlukları ve dihedral açıları hesaplanabilir.
- b) *Moleküllerin ve geçiş hallerinin enerjileri*: Bu hesaplama ile denge durumunda hangi izomerin tercih edildiği, geçiş hali ve reaktantların enerjileri kullanılarak bir reaksiyonun ne kadar hızlı gerçekleşeceği belirlenebilir.
- c) *Kimyasal reaksiyonlar*: Nükleofilik ve elektrofilik alanlar belirlenebilir ve moleküllerin nereden atak yapacağı tahmin edilebilir. Bu kullanım ile katalizörlerin olası mekanizmaları aydınlatılabilir ve gelişmiş katalizörler tasarlanabilir.
- d) *Spektrumlar*: Moleküllerin IR, UV ve NMR Spektrumları hesaplanabilir.
- e) *Bir Substratın Bir Enzimle Etkileşimi*: Bir molekülün bir enzimin aktif bölgesine nasıl bağlandığını belirlemek daha iyi ilaçların tasarımı için kullanılan bir yöntemdir.
- f) *Maddelerin fiziksel özellikleri*: Bunlar, tek tek moleküllerin özelliklerine ve bu moleküllerin toplu malzeme içinde nasıl etkileşimde bulunduklarına bağlıdır. Örneğin, bir polimerin (mesela bir plastik) dayanıklılığı ve erime noktası, moleküllerin birbirleri ile etkileşimlerine ve aralarındaki bağların ne kadar güçlü olduğuna göre değişir [74].

Hesaplamalı kimya moleküler mekanik ve kuantum mekanik olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir.

4.1. Moleküler Mekanik (MM)

Moleküler mekanik yöntemleri (MM) moleküllerin enerjilerini ve yapılarını hesaplamak için klasik fizik yasalarını kullanır. Bu yöntemlerde elektron hareketleri doğrudan hesaba katılmaz; bunun yerine, atomlar arası etkileşimler parametrik kuvvet alanları (force fields) ile temsil edilir. Bu kuvvet alanları, çekici ve itici kuvvetleri yansıtan potansiyel enerji fonksiyonlarından oluşur.

Moleküller, kuvvet alanı yöntemlerinde ‘top ve yay’ modeli ile tanımlanır. Burada ‘toplar’ atomları, ‘yaylar’ ise atomları birbirine bağlayan kimyasal bağları temsil etmektedir. MM’de Schrödinger denkleminin doğrudan uygulaması yoktur. Bunun yerine, atomların ve moleküllerin mekanik hareketleri, Newton'un hareket yasaları ile modellenir ve elektronların detaylı hesaplamaları göz ardı edilir. Bu yaklaşım, özellikle büyük biyomoleküllerin yapısal özelliklerini hesaplamak ve simüle etmek için tercih edilir çünkü bu moleküllerde elektronik hesaplamalar hem çok zaman alıcı hem de hesaplama kaynaklarını çok tüketmektedir [75].

4.2. Kuantum Mekanik Yöntemler (QM)

Elektronik yapı yöntemleri olarak da bilinen kuantum mekanik yöntemleri (QM) hesaplamalarının temeli olarak klasik fizik yerine kuantum mekaniğinin yasalarını kullanır. Kuantum mekaniği, bir molekülün enerji ve diğer özelliklerinin Schrödinger denklemini çözerek elde edilebileceğini belirtir:

$$\mathbf{H}\Psi=\mathbf{E}\Psi$$

Bu denklem kuantum mekaniğinin temel denklemlerinden biri olan Schrödinger denkleminin matematiksel formülasyonudur. Burada geçen $\mathbf{H}$ Hamilton operatörünü, Ψ dalga fonksiyonunu $\mathbf{E}$ ise Hamilton tarafından tanımlanan sistemin enerjisini temsil eder.

Küçük sistemler dışında, Schrödinger denkleminin kesin çözümleri hesaplama açısından pratik değildir. Dolayısıyla daha karmaşık sistemler için farklı yöntemler kullanılmalıdır. Bu yöntemler ;

- Yarı deneysel (semi-empirical) yöntemler
- Ab initio yöntemler
- Yoğunluk fonksiyon teorisi (Density functional theory, DFT)

Olmak üzere 3 grupta incelenir.

4.2.1. Yarı deneysel (semi-empirical) yöntemler

AM1(Austin Model 1), MINDO/3 (Modified Neglect of Differential Overlap) ve PM3-5-6 (Parametric Model 3-5-6) gibi, MOPAC, AMPAC, HyperChem ve Gaussian gibi programlarda uygulanır ve hesaplamayı basitleştirmek için deneysel verilerden türetilen parametreler kullanır. Araştırma altındaki kimyasal sistemin türüne uygun parametrelerin bulunmasına bağlı olarak Schrödinger denkleminin yaklaşık bir formunu çözerler. Farklı yarı deneysel yöntemler, büyük ölçüde farklı parametre setleri ile karakterizedir. Yarı-deneysel hesaplama yöntemleri, Hartree-Fock teorisinin Coulomb ve değişim-tokuş integrallerini ya göz ardı eder ya da bu integraller için deneysel verilerden türetilmiş parametreleri kullanır. Bu yaklaşımlarda, tüm elektron orbitalleri genellikle küresel olarak simetrik kabul edilir ve hesaplamalar sadece değerlik elektronları üzerine yoğunlaşır. Yüzlerce atom içerebilen büyük moleküllerin optimizasyonu ve analizi için yarı-deneysel yöntemler sıklıkla tercih edilir [76-78].

4.2.2. Ab-initio Yöntemler

Ab-initio yöntemler moleküler mekanik veya yarı deneysel yöntemlerin aksine, hesaplamalarında deneysel parametreler kullanmaz. Deneysel parametreler yerine hesaplamaları yalnızca kuantum mekaniğinin yasalarına, ışık hızı, elektronların ve çekirdeklerin kütleleri ve yükleri ve Planck sabiti gibi birkaç fiziksel sabitin değerlerine dayandırarak yapar. Ab initio yöntemler, özellikle küçük moleküller (onlarca atomdan oluşan moleküller) için son derece doğru sonuçlar verebilir; çünkü hesaplamalar tamamen temel kuantum mekanik kurallarına dayanır. Ayrıca farklı kimyasal sistemler üzerinde geniş bir geçerlilik aralığına sahiptir, bu da onları çok yönlü kılar. Ancak doğruluklarından dolayı, bu yöntemler büyük moleküller ve kompleks sistemler için oldukça yüksek hesaplama gücü gerektirir [76], [77].

4.2.2. Yoğunluk fonksiyon teorisi yöntemleri (Density functional theory, DFT)

Son dönemlerde popüler hale gelen bu yöntemler, kuantum mekanik yöntemlerinin üçüncü bir kategorisini temsil etmektedir. DFT, Hohenberg-Kohn teoremleri ve devamı

olan Kohn-Sham yaklaşımları üzerine kuruludur. Hohenberg-Kohn teoremleri bir atom veya molekülün temel durum özelliklerinin elektron yoğunluk fonksiyonu tarafından belirlendiğini ve bir deneme elektron yoğunluğunun gerçek enerjiye eşit veya daha yüksek bir enerji vermesi gerektiğini ifade eder (bu ikinci teorem sadece kesin fonksiyonel kullanıldığında geçerlidir). Kohn-Sham yaklaşımında, bir sistemin enerjisi, etkileşmeyen elektronlarla idealize edilmiş bir sistemden sapma olarak formüle edilir. Enerji denklemlerinden yola çıkarak, Kohn-Sham orbitallerine göre enerjiyi minimize ederek, Hartree-Fock denklemlerine benzer şekilde Kohn-Sham denklemleri türetilebilir [74].

DFT yöntemlerin adındaki "yoğunluk" terimi, elektron yoğunluğunu belirtir. Bu bağlamda, DFT yöntemleri, tanımlanabilir herhangi bir özelliğin elektron yoğunluğunun bir fonksiyonu olarak tanımlanır. DFT yöntemleri, elektron korelasyonunun etkilerini içerdikleri için kullanımı daha ilgi çekici hale gelmiştir [78]. Son zamanlarda, en yaygın kullanılan yöntemler, ab-initio ve DFT tekniklerinin kombinasyonundan oluşan, karmaşık baz setlerini içeren ve hibrit fonksiyonların kullanıldığı DFT-hibrit yöntemleridir. Bu hibrit yöntemlere bir örnek olarak B3LYP verilebilir. Burada Lee-Yang-Parr korelasyon fonksiyonu ve Becke'nin üç parametrelili DFT formülasyonunu kullanılmaktadır [79].

4.3. Hesaplamalarda Kullanılan Temel Setler (Basis Sets)

Bir temel set bir sistemdeki orbitallerin (sırayla toplam elektronik dalga fonksiyonunu yaklaşık olarak ifade etmek için birleştirilen) matematiksel tanımıdır ve teorik hesaplamaları gerçekleştirmek için kullanılır. Daha büyük temel setler, uzaydaki elektronların konumları üzerinde daha az kısıtlama getirerek orbitalleri daha doğru bir şekilde yaklaşık olarak hesaplar. Elektronik yapı hesaplamaları için standart temel setler, orbitalleri oluşturmak için gauss fonksiyonlarının doğrusal kombinasyonlarını kullanır [76]. Bir s-tipi kabuk tek, bir p-tipi kabuk üç farklı, sp-tipi kabuk bir adet s ve üç adet p-tipi olmak üzere toplamda dört temel fonksiyonundan oluşur [78]. Gaussian, önceden tanımlanmış geniş bir temel set yelpazesi sunar; bu temel setler, içerdikleri temel fonksiyonların sayısı ve türlerine göre sınıflandırılabilir. Temel setler, bir molekül içindeki her bir atomu yaklaşık olarak temsil etmek için bir grup temel fonksiyon atar [76].

Kullanılmakta olan temel setler aşağıda verilmiştir.

4.3.1. Minimum temel setler (Minimal basis sets)

Minimum temel setler her atom için gereken minimum sayıda temel fonksiyon içerir. Örneğin;

H : 1s

C : 1s, 2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z

Minimum temel setler sabit boyutlu atom tipi yörüngeleri kullanır. STO-3G (mümkün olan en küçük temel set olmasa da) bir minimum temel settir. Yöntemin adında da bulunan '3G'yi açıklayan her temel fonksiyon başına üç gauss tipi ilkel fonksiyon kullanılır. "STO", "Slater-tipi orbitaller" anlamına gelir. Minimum temel setler genellikle hızlı, ancak yüksek doğruluk gerektirmeyen hesaplamalar için tercih edilir [76].

4.3.2. Bölünmüş değerlik temel setler (Split valence basis sets)

Bir temel setin büyütülebileceği ilk yol, her atom için temel fonksiyonlarının sayısını artırmaktır. 3-21G ve 6-31G gibi bölünmüş değerlik temel setler, her değerlik orbitali için iki (veya daha fazla) boyutta temel fonksiyonlara sahiptir. Hidrojen ve karbon şu şekilde temsil edilir:

H: 1s, 1s'

C: 1s, 2s, 2s', 2p_x, 2p_y, 2p_z, 2p_x', 2p_y', 2p_z'

burada (') ile belirtilen orbitaller boyut olarak farklılık gösterir.

Çift zeta temel setler, örneğin Dunning-Huzinaga temel seti (D95), her atomik orbital için iki boyutta fonksiyonların doğrusal kombinasyonlarından tüm moleküler orbitalleri oluşturur. Benzer şekilde, örneğin 6-311G gibi üçlü bölünmüş değerlik temel setleri, her orbital tipi için üç boyutlu fonksiyonlar kullanır [76].

4.3.3. Polarize temel setler (Polarized basis sets)

Bölünmüş değerlik temel setleri, yörüngelerin boyutunun değişmesine izin verir, ancak şeklinin değişmesine izin vermez. Polarize temel setler, her atomun tanımına temel durum için gerekli olanın ötesinde açılal momentuma sahip yörüngeler ekleyerek bu sınırlamayı ortadan kaldırır. Örneğin, polarize temel setler karbon atomlarına d fonksiyonlarını, geçiş metallerine f fonksiyonlarını ekler; bazı temel setlerde ise hidrojen atomlarına p fonksiyonları eklenebilir. Karbon atomuna d-tipi fonksiyon eklenmesinin

nedeni; orbitallerin hibritleşmesidir [78]. Aynı zamanda 6-31G* olarak da 6-31G(d) polarize temel seti; ağır atomlara d fonksiyonlarının eklendiği 6-31G temel seti olduğunu gösterir. Bu temel set, orta büyüklükteki sistemlere kadar olan hesaplamalarda kullanıma uygundur. Bir diğer popüler polarize temel set, 6-31G** olarak da bilinen 6-31G(d,p)'dir; bu set, ağır atomlardaki d fonksiyonlarına ek olarak hidrojen atomlarına p fonksiyonlarını ekleyerek hesaplama yapar [76].

4.3.4. Difüze temel setler (Diffuse functions)

Difüze fonksiyonlar, s- ve p-tipi fonksiyonların büyük boyutlu versiyonlarıdır. Bu fonksiyonlar, orbitallerin daha geniş bir alanı kaplamasına izin verir. Elektronların çekirdekten nispeten uzak olduğu sistemler, çift elektronlu moleküller, anyonlar ve diğer önemli negatif yüke sahip sistemler için difüze fonksiyon içeren temel setler önemlidir.

6-31+G(d) baz seti, ağır atomlara difüze fonksiyonlar eklenmiş 6-31G(d) temel setidir. Çift artı versiyonu olan 6-31++G(d), hidrojen atomlarına da difüze fonksiyonlar ekler. Hidrojen atomları üzerindeki difüze fonksiyonlar nadiren önemli bir doğruluk farkı yaratır. Metanolün ve metoksi anyonunun geometri optimizasyonları difüze fonksiyonların etkilerini incelemek amacıyla hem polarize temel set 6-31G(d) hem de difüze temel set 6-31+G(d) kullanılarak yapılan hesaplama sonucu tablo 4.1 ve tablo 4.2'de gösterilmiştir. Difüze fonksiyonlar metanolün optimize edilmiş yapısında çok az etkiye sahipken negatif yüklü metoksi anyonunda bağ açılarının önemli ölçüde etkilendiği görülmektedir [76].

Tablo 4.1. Metanolün polarize (6-31G(d))ve difüze (6-31+G(d))temel setlerle yapılan optimizasyonu

Metanol	6-31G(d)	6-31+G(d)	Deneyssel
CO bağ	1.3966	1.4019	1.427±0.007
CH bağ	1.0873	1.0865	1.096±0.01
OH bağ	0.9463	0.9464	0.956±0.015
COH aç	109.406	110.346	108.9±2.0
HCH aç	108.4127	108.6555	109.3±0.75
OCH aç	112.008	111.691	

Tablo 4.2. Metoksi anyonunun polarize (6-31G(d))ve difüze (6-31+G(d))temel setlerle yapılan optimizasyonu

Metoksi anyonu	6-31G(d)	6-31+G(d)	6311++G(3df,2pd)
CO bağ	1.3107	1.3304	1.3223
CH bağ	1.1332	1.121	1.1209
HCH bağ	101.5713	103.4298	103.2904
OCH bağ	116.537	114.9919	115.1097

4.3.5. Yüksek açıl momentum temel setleri

Büyük temel setler birçok sistem için kullanılır durumdadır. Bu tür temel setler, üçlü zeta temel setine her atom başına birden fazla polarizasyon fonksiyonu ekler. Örneğin, 6-31G(2d) temel seti her ağır atom başına sadece bir tane yerine iki d fonksiyonu eklerken, 6-311+G(3df,3pd) temel seti, ağır atomlara 3 tane d ve 1 tane f fonksiyonlarını, hidrojen atomlarına ise 3 tane p ve 1 tane d fonksiyonlarını ekler. Bu tür temel setler, elektron korelasyon yöntemlerinde elektronların etkileşimlerini tanımlamak için kullanışlıdır; genellikle Hartree-Fock hesaplamaları için gerekli değildirler. Bazı büyük baz setleri, ağır atomlar için farklı polarizasyon fonksiyonları setlerini, bulundukları periyodik tablo sırasına bağlı olarak belirler. Örneğin, 6-311++(3df,2df,p) baz seti, periyodik tablonun ikinci ve daha yüksek sıralarındaki ağır atomlara 3 tane d fonksiyonu

ve 1 tane f fonksiyonu yerleştirirken, ilk sıra ağır atomlara 2 tane d fonksiyonu ve 1 tane p fonksiyonu, hidrojen atomlarına ise 1 p fonksiyonu ekler. (Kuantum kimyacılar periyodik tablodaki sıraları belirlerken hidrojen (H) ve helyum (He) elementlerini saymazlar.)

P=O bağının farklı temel setlerle hesaplanan uzunlukları daha büyük baz setlerinin etkisini göstermek için hesaplanmıştır (Tablo 4.3). Orta ve büyük baz setleri için tahmin edilen değerler burada verilmektedir (tüm optimizasyonlar B3LYP teori seviyesinde yapılmıştır [76]. Deneysel bağ uzunluğu 1.476'dır. Yapılan bu çalışma ile bu molekül (P=O) için çok doğru bir yapı üretmek için hem üçlü zeta temel seti hem de çoklu polarizasyon fonksiyonları gerekli olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 4.3. PO bağının farklı temel setlerle hesaplanan bağ uzunluğu

Temel set	Bağ Uzunluğu (Å)
6-31G(d)	1.4986
6-311G(d)	1.4914
6-311G(2d)	1.4818
6-311G(2df)	1.4796
6-311G(3df)	1.4758

5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

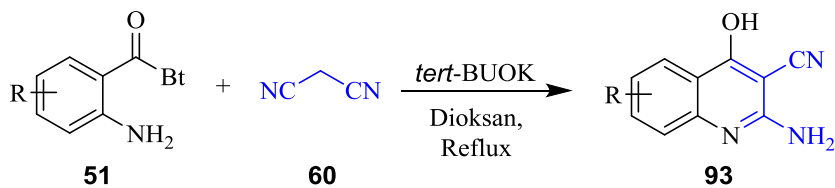
5.1. Genel Deneyisel Çalışmalar

Deneysel çalışmaların analizlerinde Eskişehir Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünde bulunan cihazlar kullanılmıştır. Bileşiklerin erime noktaları MettlerToledo MP90 cihazı ile kaydedilmiştir. Bileşiklerin IR spektrumları Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spektrometre ile, NMR spektrumları ise DMSO- d_6 veya $CDCl_3$ çözücülerinde Agilent Premium Compact +AR spektrometresi ile ^1H NMR için 400 MHz, ^{13}C NMR için 100 MHz'de; Bruker DPX 300 FT-NMR spektrometresi ile ^1H NMR için 300 MHz, ^{13}C NMR için 75 MHz'de; JEOL ECZ500R Spektrometresi ile ^1H NMR için 500 MHz, ^{13}C NMR için 125 MHz'de; Bruker Avance III Spektrometresi ile ^1H NMR için 400 MHz, ^{13}C NMR için 100 MHz'de alınmıştır. Kütle spektrumları için HRMS Shimadzuhybrid LC-MS-IT-TOF spektrometresi kullanılmıştır. Bileşiklerin sentezi ve saflaştırılması sırasında kullanılan çözücüler gerekli kurutma işlemlerinden geçirilerek kullanıldı. Başlangıç maddeleri olarak kullanılan *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazol bileşikleri daha önce grubumuz tarafından geliştirilen literatür yöntemi ile sentezlenmiştir [55].

5.2. Bileşiklerin Sentezi

5.2.1. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin sentezi (93a-g)

5.2.1.1. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin(93a-g) sentezi için genel sentez yöntemi



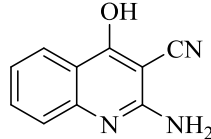
- 93a** R= H
93b R= 7-Me
93c R= 7-F
93d R=7-Cl
93e R= 6-Me
93f R= 6-Cl
93g R= 6-Br

N-(2-Aminobenzoyl) benzotriazoller (**51**) (10 mmol) malononitril (**60**) (10 mmol) ve *tert*-BuOK (10 mmol,) ile dioksan (40-50 mL) içerisinde 2-3 saat geri soğutucu kullanılarak reaksiyona sokuldu. Reaksiyon takibi ince tabaka kromatografisi ile yapıldı.

Reaksiyon bittikten sonra, karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücü uçurulduktan sonra üzerine 2N HCl ilave edilerek pH = 2 olacak şekilde ortam asitlendirildi. Filtre kağıdı kullanılarak katılar süzüldü. Elde edilen katılar etanol içerisinde yeniden kristallendirildi.

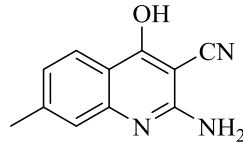
5.2.1.2. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin (93a-g) deneysel verileri

2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93a)



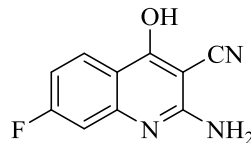
Kirli beyaz katı (%70). E.N.: > 300 °C. FTIR $\nu_{\max}$: 3416, 3218, 2979, 2213, 1655, 1556 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.16 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 175.02, 156.19, 137.80, 132.40, 124.74, 122.98, 121.43, 117.08, 116.98, 75.66. HRMS $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ için hesaplanan m/z 186.0662 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 186.0651.

2-Amino-4-hidroksi-7-metilkinolin-3-karbonitril (93b)



Beyaz katı (%54), E.N.: > 300 °C FTIR $\nu_{\max}$: 3421, 3166, 2972, 2208, 1600, 1554 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 2.37 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 175.39, 156.71, 143.18, 138.37, 125.23, 124.84, 119.77, 117.66, 117.08, 75.82, 21.71. HRMS $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ için hesaplanan m/z 200.0818 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 200.0792.

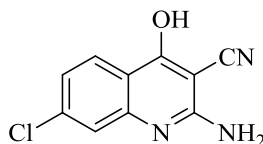
2-Amino-7-floro-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93c)



Beyaz katı (%60), E.N.: > 300 °C FTIR $\nu_{\max}$: 3424, 3334, 3226, 2229, 1655, 1603, 1528 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.24 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz,

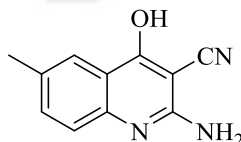
1H), 7.30 (s, 2H), 7.17 (dd, $J = 10.2, 2.5$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 174.22, 164.25, 156.62, 139.53, 127.88, 118.44, 116.90, 111.19, 103.28, 75.48. HRMS $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_3\text{OF}$ için hesaplanan m/z 204.0568 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 204.0558.

2-Amino-7-kloro-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93d)



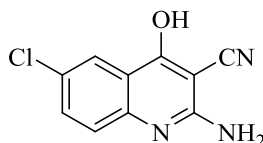
Krem rengi katı (%72), E.N.: > 300 °C. FTIR ν_{max} : 3428, 3331, 3232, 2224, 1657, 1584, 1522 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.26 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 174.25, 156.46, 138.89, 136.78, 126.90, 123.23, 120.23, 116.86, 116.52, 75.86. HRMS $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_3\text{OCl}$ için hesaplanan m/z 220.0272 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 220.0255.

2-Amino-4-hidroksi-6-metilkinolin-3-karbonitril (93e)



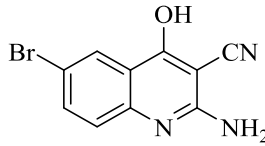
Krem rengi katı (%72), E.N.: > 300 °C. FTIR ν_{max} : 3370, 3319, 3216, 3119, 2987, 2217, 1651, 1541 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 175.06, 155.97, 135.76, 133.50, 132.24, 124.34, 121.31, 117.29, 116.97, 75.61, 20.54. HRMS $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ için hesaplanan m/z 200.0818 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 200.0799.

2-Amino-6-kloro-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93f)



Krem rengi katı (%74), E.N.: 300 °C. FTIR $\nu_{\max}$: 3351, 3200, 3132, 2233, 1663, 1502, 1477 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.32 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 173.82, 156.21, 136.66, 132.28, 127.42, 123.81, 122.70, 119.46, 116.82, 75.96. HRMS $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_3\text{OCl}$ için hesaplanan m/z 220.0272 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 220.0262.

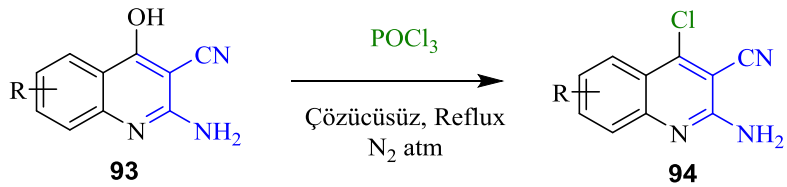
2-Amino-6-bromo-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93g)



Krem rengi katı (%80), E.N.: > 300 °C FTIR $\nu_{\max}$:3348, 3196, 3122, 2237, 1663, 1496, 1470 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.30 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 174.10, 156.61, 137.37, 135.36, 127.28, 123.47, 120.07, 117.18, 115.66, 76.36. HRMS $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_3\text{OBr}$ için hesaplanan m/z 263.9767 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 263.9757.

5.2.2. 2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitrillerin sentezi (94a-g)

5.2.2.1. 2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitrillerin (94a-g) için genel sentez yöntemi

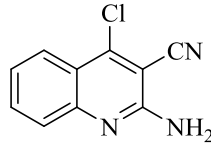


- 94a** R= H
94b R= 7-Me
94c R= 7-F
94d R=7-Cl
94e R= 6-Me
94f R= 6-Cl
94g R= 6-Br

Bir önceki basamakta elde edilen 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitriller (93) fosforoksiklorürün (POCl_3) aşırısı ile azot atmosferi altında 80 °C'de 2-3 saat boyunca ısıtıldı. Reaksiyon bitiminde karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve ardından reaksiyon ortamı %10 NaOH çözeltisi ile damla damla olacak şekilde nötrleştirildi. Nötrleştirme sırasında çöken sarı katılar filtre kağıdı üzerinde süzüldü ve kurutuldu.

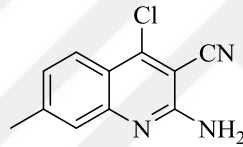
5.2.2.2. 2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitrillerin (94a-g) deneysel verileri

2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitril (94a)



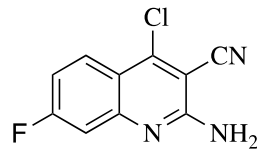
Açık sarı katı (%72). E.N.: 250 °C (bozunuyor). FTIR $\nu_{\max}$: 3410, 3390, 3118, 2762, 2227, 1661, 1590 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, dmso) δ 156.49, 149.90, 148.61, 134.28, 126.64, 125.10, 124.38, 119.49, 114.71, 95.87. HRMS $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_3\text{Cl}$ için hesaplanan m/z 204.0323 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 204.0324.

2-Amino-4-kloro-7-metilkinolin-3-karbonitril (94b)



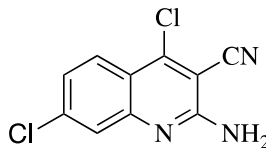
Sarı katı (63), E.N.: 244 °C (bozunuyor) FTIR $\nu_{\max}$: 3434, 3310, 3132, 2924, 2216, 1651, 1621 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz DMSO- d_6) δ 156.05, 149.48, 147.61, 144.32, 125.90, 125.03, 124.19, 117.01, 114.24, 94.10, 21.32. HRMS $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_3\text{Cl}$ için hesaplanan m/z 218.0480 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 218.0474.

2-Amino-4-kloro-7-florokinolin-3-karbonitril (94c)



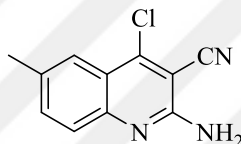
Sarı katı (%79) E.N.: 240 °C (bozunuyor). FTIR $\nu_{\max}$: 3419, 3319, 3119, 3096, 2225, 1663, 1625 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, dmso) δ 164.10, 156.76, 148.31, 127.91, 116.47, 113.98, 111.19, 110.93, 109.96, 94.97. HRMS $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_3\text{FCl}$ için hesaplanan m/z 222.0229 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 222.0222.

2-Amino-4,7-diklorokinolin-3-karbonitril (94d)



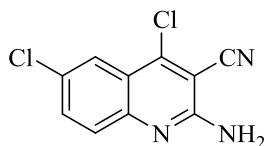
Sarı katı (%73), E.N.: 250 °C (bozunuyor). FTIR $\nu_{\max}$: 3421, 3318, 3155, 3075, 2226, 1654, 1599 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.39 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 156.79, 149.96, 148.34, 138.59, 126.80, 124.71, 124.28, 117.87, 114.05, 95.87. HRMS $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_3\text{Cl}_2$ için hesaplanan m/z 237.9933 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 237.9928.

2-Amino-4-kloro-6-metilkinolin-3-karbonitril (94e)



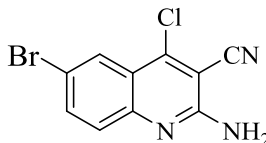
Sarı katı. (%78). E.N.: 260 °C (bozunuyor). FTIR $\nu_{\max}$: 3420, 3315, 3129, 2944, 2210, 1658, 1615 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 196.61, 155.73, 148.00, 147.37, 135.95, 133.45, 126.16, 123.21, 114.43, 95.17, 20.81. HRMS $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_3\text{Cl}$ için hesaplanan m/z 218.0480 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 218.0473.

2-Amino-4,6-diklorokinolin-3-karbonitril (94f)



Sarı katı (%76), E.N.: > 300 °C. FTIR $\nu_{\max}$: 3416, 3331, 3155, 2228, 1673, 1588 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 156.30, 147.96, 134.02, 128.33, 128.02, 123.25, 119.77, 113.98, 96.47. HRMS $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_3\text{Cl}_2$ için hesaplanan m/z 237.9933 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 237.9918.

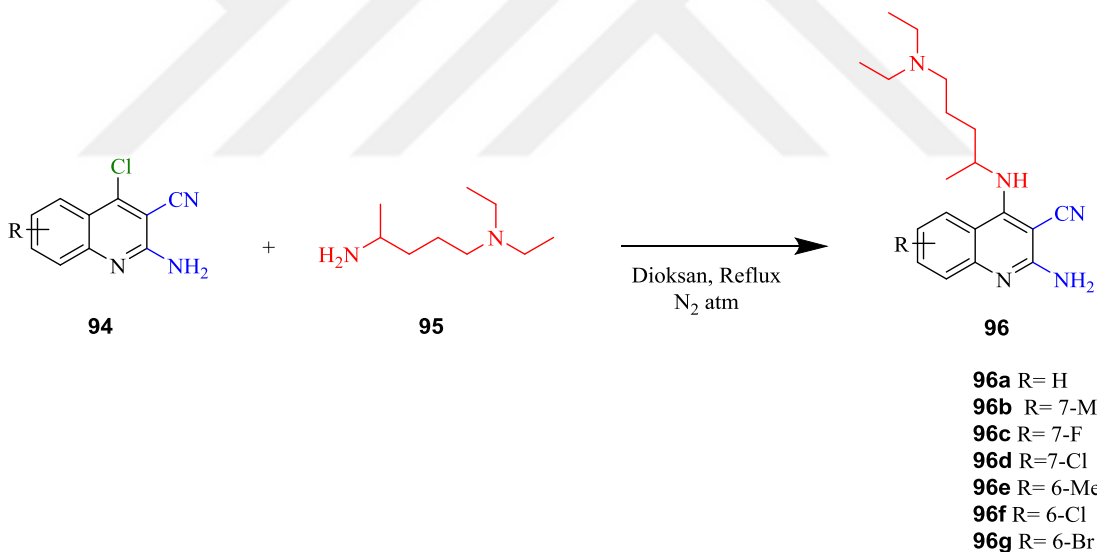
2-Amino-6-bromo-4-klorokinolin-3-karbonitril (94g)



Sarı katı (%96) E.N.: > 300 °C. FTIR $\nu_{\max}$: 3418, 3329, 3132, 2232, 1672, 1587 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 156.38, 148.28, 147.28, 136.53, 128.49, 126.36, 120.35, 116.02, 114.00, 96.37. HRMS $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_3\text{ClBr}$ için hesaplanan m/z 281.9428 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 281.9415.

5.2.3. 2-Amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitrillerin (96a-g) Sentezi

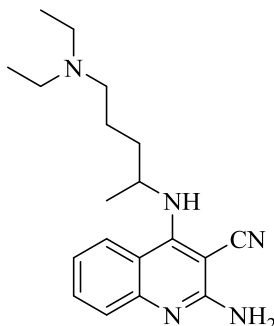
5.2.3.1. 2-Amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2 il)amino)kinolin-3-karbonitriller (96a-g) için genel sentez yöntemi



2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitriller (**94**) (1 mmol) ve N^1, N^1 -dietilpentan-1,4-diamin bileşiği (**95**) (6 mmol) dioksan (3 mL) içinde, azot atmosferinde ve geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon takibi ince tabaka kromatografisi ile yapıldı. Reaksiyon bitiminde dioksan uzaklaştırılıp karışımın üzerine saf su ilave edildi. 1N HCl çözeltisi ile damla damla olacak şekilde pH=8'e ayarlandı. Ardından karışım ayırma hunisine alınıp 3 kez etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra etil asetat basınç altında uçuruldu.

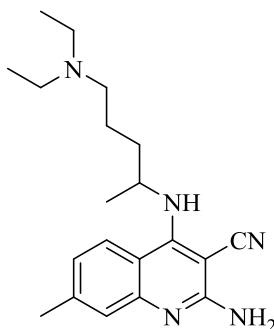
5.2.3.2. 2-Amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitriler (96a-g)
için deneyisel veriler

2-Amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril (96a)



Kahverengi kristal (%60). E.N. : 139-141 °C. FTIR $\nu_{\max}$: 3482, 3364, 3308, 3060, 2968, 2869, 2794, 2190, 1647, 1569 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.71 – 4.59 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 4H), 1.94 – 1.8 (m, 1H), 1.79 – 1.58 (m, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 158.45, 154.38, 149.25, 131.99, 126.41, 122.50, 121.27, 119.42, 114.66, 70.93, 52.39, 50.09, 46.67, 34.93, 23.73, 21.98, 12.09. HRMS $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5$ için hesaplanan m/z 326.2339 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan 326.2349.

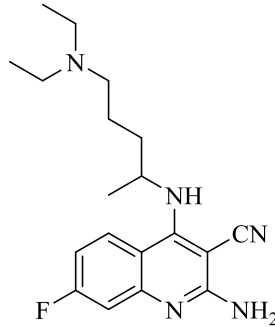
2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)-7-metilkinolin-3-karbonitril (96b)



Parlak sarı katı (%59). E.N. : 58-60 °C. FTIR $\nu_{\max}$: 3361, 3395, 3156, 2933, 2968, 2868, 2191, 1616, 1583 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.59 – 4.44 (m, 1H), 2.44 – 2.25 (m, 9H), 1.83 – 1.65 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.49 – 1.33 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 158.09, 153.86, 148.93, 141.43, 125.34, 122.62, 121.89, 119.09, 112.05, 69.98, 51.90,

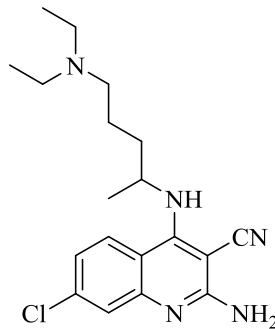
49.53, 46.18, 34.47, 23.23, 21.51, 21.12, 11.61. HRMS $C_{20}H_{29}N_5$ için hesaplanan m/z 340.2493 $[M+H]^+$; bulunan: m/z 340.2496.

2-Amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)-7-florokinolin-3-karbonitril (96c)



Koyu sarı katı (%81). EN. : 139-141 °C, FTIR ν_{max} : 3481, 3384, 3302, 3110, 2966, 2797, 2189, 1646, 1572, 976 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (dd, J = 9.0, 6.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.53-4.52 (m, 1H), 2.39 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 165.48, 159.08, 153.75, 141.54, 126.95, 125.07, 118.76, 111.33, 109.46, 70.03, 51.83, 49.67, 46.18, 34.39, 23.13, 21.49, 11.51. HRMS $C_{19}H_{26}FN_5$ için hesaplanan m/z 344.2254 $[M+H]^+$; bulunan: m/z 344.2245.

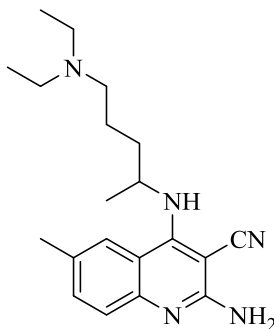
2-Amino-7-kloro-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril (96d)



Sarı katı (%74). E.N.: 99-101 °C. FTIR ν_{max} : 3411, 3327, 3126, 2929, 2965, 2818, 2198, 1655, 1582, 739 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.66-4.63 (m, 1H), 2.69 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.60 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 3H), 1.39 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.30 – 1.18 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 158.27, 153.47, 149.66, 138.10, 126.05, 122.83,

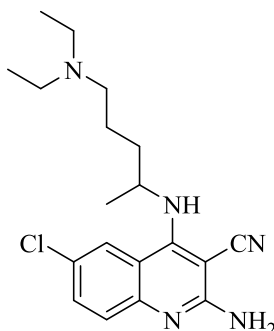
122.27, 119.00, 113.28, 77.41, 77.15, 76.90, 72.11, 52.39, 50.06, 47.04, 35.18, 23.01, 22.10, 10.45. HRMS $C_{19}H_{26}ClN_5$ için hesaplanan m/z 360.1948 $[M+H]^+$; bulunan: m/z 360.1950.

2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)-6-metilkinolin-3-karbonitril (96e)



Sarı toz katı (%66). FTIR ν_{max} : 3430, 3380, 3301, 3112, 2968, 2794, 2190, 1625, 1587 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.67 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.54-2.45 (m, 8H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.81 – 1.62 (m, 2H), 1.6-1.5 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 157.47, 153.60, 146.93, 133.23, 130.00, 125.89, 121.06, 119.12, 113.94, 70.52, 51.91, 49.59, 46.20, 34.51, 23.25, 21.55, 20.84, 11.61. HRMS $C_{20}H_{29}N_5$ için hesaplanan m/z 340.2498 $[M+H]^+$; bulunan: m/z 340.2496.

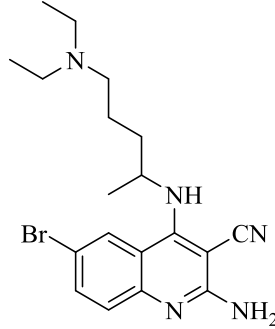
2-Amino-6-kloro-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril (96f)



Koyu sarı katı (%92). E.N.: 130-132 °C. FTIR ν_{max} :3477, 3392, 3305, 3127, 2968, 2795, 2189, 1640, 1530, 725 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.59 – 4.49 (m, 1H), 2.37 (q, J = 8.0, 7.6 Hz, 4H), 1.82 – 1.68 (m, 1H), 1.54 – 1.52 (m, 2H), 1.4 – 1.38 (m, 3H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 158.85, 153.57, 148.02, 132.08, 128.32, 125.58, 121.78, 119.08, 115.53, 71.37,

52.34, 50.20, 46.66, 34.83, 23.67, 21.89, 12.03. HRMS $C_{19}H_{26}ClN_5$ için hesaplanan m/z 360.1948 $[M+H]^+$; bulunan: m/z 360.1950.

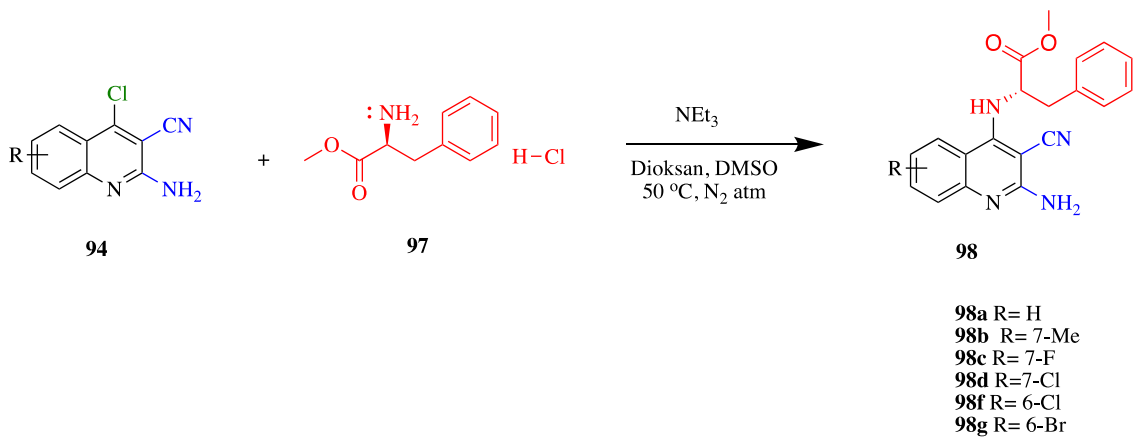
2-Amino-6-bromo-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril(96g)



Koyu sarı katı (%82). E.N.: 160-162 °C. FTIR ν_{max} : 3334, 3218, 2960, 2922, 2851, 2198, 1659, 1557, 648 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 2H), 6.39 (s, 2H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 2.77 – 2.62 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 13.9, 7.3 Hz, 4H), 1.78 – 1.71 (m, 1H), 1.62 – 1.54 (m, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 2H), 1.31 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.12 – 1.03 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 158.41, 153.03, 147.80, 134.23, 128.07, 124.27, 118.58, 115.70, 113.01, 70.88, 51.87, 49.73, 46.20, 34.34, 23.19, 21.40, 11.55. HRMS $C_{19}H_{26}BrN_5$ için hesaplanan m/z 404.1463 $[M+H]^+$; bulunan: m/z 404.1444.

5.2.4. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninatların (98a-g) Sentezi

5.2.4.1. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninatlar (98a-g) için genel sentez yöntemi

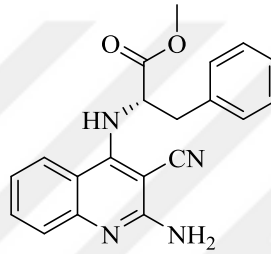


2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitriller (**94**) (1mmol) ve L-fenil alanin metil ester hidroklorür (**97**) (3 mmol); trietil amin (NEt_3) (2mL) dioksan (2 mL) ve DMSO (0.5 mL)

ile beraber 50 °C sıcaklık ile 12 saat boyunca azot atmosferi altında ısıtıldı. Reaksiyon takibi ince tabaka kromatografisi ile yapıldı. Reaksiyon bitince reaksiyon karışımının üzerine su eklenip ayırma hunisine alındı. 3 kez etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan etil asetat fazları Na₂CO₃ ve ardından NaCl çözeltisi ile yıkandı. Elde edilen karışım son olarak kolon kromatografisi ile EtOAc/Hekzan (1:2) çözücü sistemi ile saflaştırıldı.

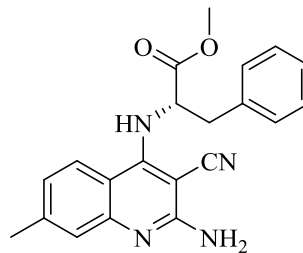
5.2.4.2. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninatlar (98a-g) için deneysel veriler

Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98a)



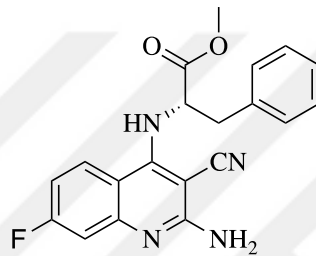
Beyaz katı (%52). E.N.: 134-136°C. FTIR ν_{max} : 3411, 3319, 3197, 3087, 3060, 3031, 2966, 2927, 2217, 1739, 1658, 1569, 1459 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 2H), 6.29 (s, 2H), 5.29 – 5.21 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 171.82, 157.56, 154.37, 148.75, 137.40, 131.89, 129.09, 128.45, 126.75, 126.00, 122.07, 121.15, 118.18, 113.91, 71.96, 58.66, 52.75, 37.34. HRMS C₂₀H₁₈N₄O₂ için hesaplanan *m/z* 347.1503 [M+H]⁺; bulunan: *m/z* 347.1509.

Metil (2-amino-3-siyano-7-metilkinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98b)



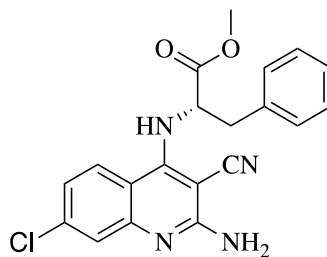
Beyaz katı (%51). E.N. : 214-216 °C. FTIR $\nu_{\max}$: 3462, 3364, 3300, 3030, 2957, 2924, 2194, 1725, 1663, 1567 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 5.27 – 5.21 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.32, 158.16, 154.74, 149.39, 142.33, 137.86, 129.52, 128.87, 127.17, 125.81, 123.45, 122.36, 118.77, 112.27, 71.93, 59.04, 53.12, 37.81, 21.62. HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ için hesaplanan m/z 361.1659 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan: m/z 361.1663.

Metil (2-amino-3-siyano-7-florokinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98c)



Beyaz katı (%58). E.N.: 146-148 °C. FTIR $\nu_{\max}$: 3467, 3365, 3313, 3064, 2954, 2196, 1723, 1645, 1573 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (dd, J = 9.3, 6.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 7.05 (td, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 10.9, 2.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.27 – 5.24 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.33 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 171.70, 164.33, 156.45, 150.90, 137.30, 129.02, 128.40, 126.71, 125.19, 125.05, 117.91, 111.08, 110.21, 109.73, 71.61, 58.69, 52.70, 37.33. HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}$ için hesaplanan m/z 365.1408 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan: m/z 365.1406.

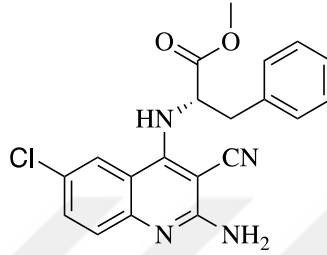
Metil (2-amino-7-kloro-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98d)



Beyaz katı (%62). E.N.:139-141 °C. FTIR $\nu_{\max}$: 3420, 3402, 3311, 3064, 2956, 2201, 1730, 1650 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67

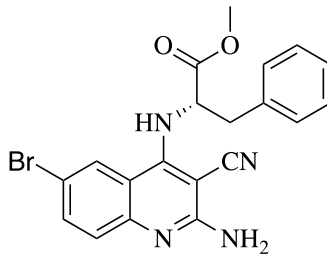
(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 3H), 6.51 (s, 2H), 5.28 – 5.20 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 171.62, 158.52, 154.24, 149.80, 137.25, 136.51, 129.01, 128.38, 126.69, 124.41, 124.27, 121.12, 117.76, 112.71, 72.16, 58.67, 52.69, 37.31. HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$ için hesaplanan m/z 381.1113 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan: m/z 381.1127.

Metil (2-amino-6-kloro-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98f)



Açık sarı katı (%40). E.N. : 143-145 °C. FTIR ν_{max} : 3468, 3366, 3309, 3093, 2956, 2925, 2853, 2196, 1724, 1624, 1584 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 3H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.29 – 5.25 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.14, 158.39, 154.23, 147.96, 137.78, 132.40, 129.51, 128.85, 128.36, 127.20, 125.77, 121.88, 118.20, 115.24, 73.14, 59.13, 53.18, 37.78. HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$ için hesaplanan m/z 381.1113 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan: m/z 381.1118.

Metil (2-amino-6-bromo-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98g)

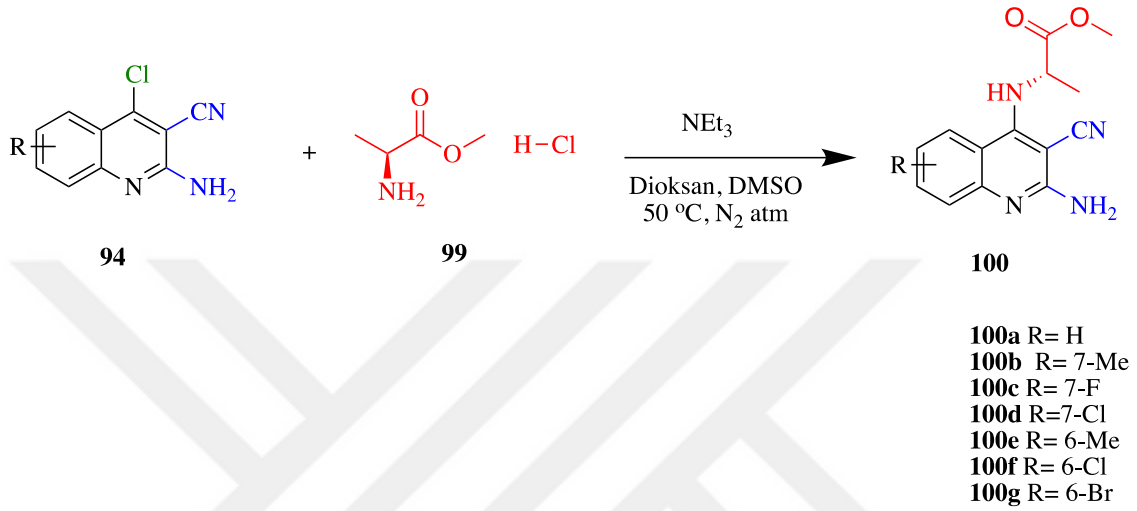


Beyaz katı (%61). E.N.: 173-175 °C. FTIR ν_{max} : 3467, 3448, 3366, 3306, 3121, 2957, 2198, 1722, 1641, 1584 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 3H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.30 – 5.22 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.37 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 171.65, 157.93, 153.67, 147.73, 137.28, 134.51, 129.03,

128.36, 128.08, 126.72, 124.44, 121.67, 117.70, 115.40, 72.64, 58.62, 50.08, 37.32.
HRMS C₂₀H₁₇N₄O₂Br için hesaplanan m/z 425.0608 [M+H]⁺; bulunan: m/z 425.0608.

5.2.5. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninatların (100-g) Sentezi

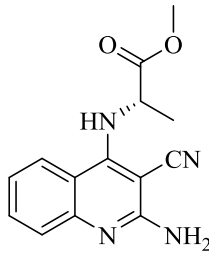
5.2.5.1. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninatlar (100a-g) için genel sentez yöntemi



2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitriller (**94**) (1mmol) ve *L*-alanin metil ester hidroklorür (**99**) (3 mmol); trietil amin (NEt₃) (2mL) dioksan (2 mL) ve DMSO (0.5 mL) ile beraber 50 °C sıcaklık ile 12 saat boyunca azot atmosferi altında ısıtıldı. Reaksiyon takibi ince tabaka kromatografisi ile yapıldı. Reaksiyon bitince reaksiyon karışımının üzerine su eklenip ayırma hunisine alındı. 3 kez etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan etil asetat fazları Na₂CO₃ ve ardından NaCl çözeltisi ile yıkandı. Elde edilen karışım son olarak kolon kromatografisi ile EtOAc/Hekzan (1:2) çözücü sistemi ile saflaştırıldı.

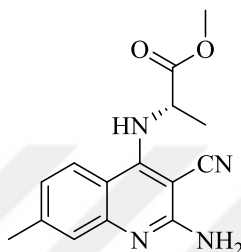
5.2.5.2. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninatlar (100a) için deneysel veriler

Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninat (100a)



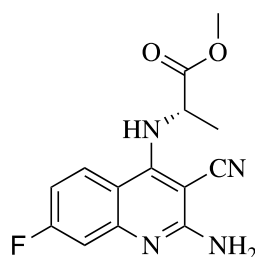
Beyaz katı (%42). E.N.: 154-156°C. FTIR $\nu_{\max}$: 3416, 3351, 3116, 2956, 2191, 1741, 1646, 1572 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.2 – 5.1 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 173.30, 158.13, 154.69, 149.28, 132.26, 126.41, 122.74, 121.50, 118.78, 114.47, 72.57, 53.05, 52.75, 18.90.

Metil (2-amino-3-siyano-7-metilkinolin-4-il)-L-alaninat (100b)



Beyaz katı (%23). E.N.: 175-177 °C. FTIR $\nu_{\max}$: 3407, 3304, 3114, 2996, 2954, 2188, 1739, 1645, 1567 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.13 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, dmso) δ 173.29, 158.21, 154.62, 149.37, 142.23, 125.73, 123.37, 122.57, 118.86, 112.36, 72.07, 52.98, 52.68, 21.61, 18.87.

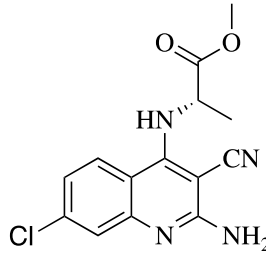
Metil (2-amino-3-siyano-7-florokinolin-4-il)-L-alaninat (100c)



Beyaz katı (%41). E.N.: 213-215 °C. FTIR $\nu_{\max}$: 3413, 3309, 3132, 2950, 2198, 1734, 1646, 1576 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (ddd, J = 8.9, 6.2, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 – 6.94 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 5.2 – 5.1 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 173.24, 166.46, 159.21, 154.62, 151.46, 125.93, 118.58, 111.66, 110.27, 109.92, 72.20, 53.08, 52.83,

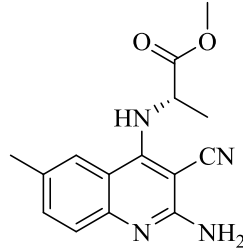
18.86. HRMS $C_{14}H_{13}N_4O_2F$ için hesaplanan m/z 289.1095 $[M+H]^+$; bulunan: m/z 289.1095.

Metil (2-amino-7-kloro-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninat (100d)



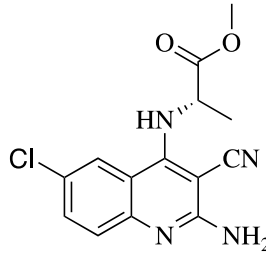
Beyaz katı (%40). E.N.: 223-225°C. FTIR ν_{max} : 3406, 3306, 3129, 2954, 2199, 1736, 1646, 1546 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 172.67, 158.63, 154.07, 149.84, 136.44, 124.55, 124.35, 121.05, 117.93, 112.84, 72.27, 52.58, 52.33, 18.34.

Metil (2-amino-3-siyano-6-metikinolin-4-il)-L-alaninat (100e)



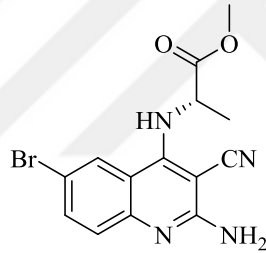
Beyaz katı (%27). EN.: 149-151 °C. FTIR ν_{max} : 3407, 3372, 3107, 2954, 2922, 2853, 2194, 1742, 1645, 1566 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.20 – 5.13 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.62 (d, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.26, 157.52, 155.10, 154.33, 133.99, 130.77, 126.18, 121.72, 118.81, 114.22, 72.56, 53.01, 52.69, 21.28, 18.90. HRMS $C_{15}H_{16}N_4O_2$ için hesaplanan m/z 285.1346 $[M+H]^+$; bulunan: m/z 285.1341.

Metil (2-amino-6-kloro-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninat (100f)



Beyaz katı (%38). E.N.: 223-225 °C. FTIR $\nu_{\max}$: 3418, 3358, 3104, 2955, 2197, 1745, 1649, 1535, 1223, 823 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.16 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.15, 158.50, 153.99, 148.03, 132.33, 128.36, 125.78, 122.01, 118.39, 115.35, 73.16, 53.06, 52.82, 18.77. HRMS $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$ için hesaplanan m/z 305.0800 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan: m/z 305.0804.

Metil (2-amino-6-bromo-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninat (100g)



Beyaz katı (%45). E.N.: 195-196 °C. FTIR $\nu_{\max}$: 3417, 3361, 3088, 2923, 2196, 1742, 1647, 1536 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 173.18, 158.56, 153.89, 148.27, 134.94, 128.55, 125.02, 118.41, 115.94, 113.67, 73.03, 53.11, 52.80, 18.77.

5.3. Antikanser Aktivite Çalışmaları

Bu tez çalışmasında **96a-g** ve **98a-g** bileşiklerinin antikanser etkilerin incelenmesi amacıyla, A549 (insan akciğer adenokarsinoma hücre dizisi) ve MCF-7 (insan meme adenokarsinoma hücre dizisi) hücre dizileri kullanılmıştır. Ayrıca, antikanser etkinliğin selektivitesi NIH3T3 (fare embriyo fibroblast hücre hattı) hücre dizisinde değerlendirilmiştir. Besiyeri içerisine fetal calf serum ve 100 IU/mL penisilin ve 100 mg/mL streptomisin ilave edilmiştir. A549 ve MCF-7 hücre dizileri için RPMI 1640,

NIH3T3 hücre dizisi için DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) kullanılmıştır. **96a-g** ve **98a-g** bileşiklerinin antikanser etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla, MTT testlerinde, günümüzde kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan doksorubisin kullanılmıştır.

5.3.1. MTT yöntemi ile bileşiklerin sitotoksik etkilerinin belirlenmesi

5.3.1.1. Hücrelerin çoğaltılması

Deneylerde kullanılan A549, MCF-7 ve NIH3T3 hücre dizilerinin çoğaltılması ve deneye hazırlanması için 2-3 günde bir rutin olarak pasajlama işlemi yapılmıştır. İnkübatörden alınan hücre flaskı, ölü hücrelerin besiyeri çözeltisine geçmesini sağlamak için hafifçe çalkalanmış ve sonra steril bir pipetle hücre flaskı içindeki besiyeri alınarak atılmıştır. Hücrelerin yıkanması için kültür şişesine 5 mL fosfat tamponu ilave edilerek yıkanmıştır ve yıkama çözeltisi ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kültür şişesine tripsin EDTA çözeltisi (1X) (75 cm²' lik kültür şişelerine 1-3 mL, 25 cm²' lik 0,5-1,5 mL) konularak hafifçe çalkalandıktan sonra inkübatörde yaklaşık 5 dk. bekletilmiştir (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C). İnkübatörden alınan hücre flaskının üzerine 20-25 mL besiyeri ilave edilerek hücreler süspanse edilmiş ve 1:2, 1:3 bölünerek yeni hücre flasklarına alınmıştır. Hücre flaskları inkübatöre konularak inkübasyona bırakılmıştır (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C).

5.3.1.2. Hücrelerin plakalara ekilmesi

İnkübatörden alınan hücre kültür flaskı, ölü hücrelerin besiyeri çözeltisine geçmesi sağlamak için hafifçe çalkalanmış ve sonra steril bir pipetle kültür şişesi içindeki besiyeri alınarak atılmıştır. Kültür flaskına tripsin-EDTA çözeltisi (1X) (75 cm²'lik kültür şişelerine 1-3 mL, 25 cm²'lik 0,5-1,5 mL) konularak hafifçe çalkalandıktan sonra inkübatörde yaklaşık 5 dk. bekletilmiştir (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C). İnkübatörden alınan kültür şişelerinin içine besiyeri ilave edilerek (ilave edilen tripsin-EDTA çözeltisinin en az iki katı kadar besiyeri ilave edildi) pipet yardımıyla santrifüj tüpüne alınmıştır. Santrifüj tüpü içindeki hücre süspansiyonu çalkalandıktan sonra 10 µL alınarak otomatik hücre sayma cihazında sayılmıştır. Hücre süspansiyonu küvetlere alındı ve 200 µL/kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu hücre kültür plakasına dağıtılarak (1.104 hücre/100 µL) 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C).

5.3.1.3. MTT Sitotoksosite Testinin Uygulanması

24 Saatlik inkübasyon süresi sonunda plakalar ters çevrilerek besiyeri ortamdan uzaklaştırılmıştır. Bileşiklerin $0.0000316 \text{ mM}^{-1} \text{ mM}$ 10 seri konsantrasyonu (stok çözeltiler DMSO içinde hazırlandı) pozitif kontroller ile birlikte plakalara uygulanmıştır. 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C). 24 saatlik inkübasyon süresinden sonra hücre kültürlerinin üst kısmı ters çevrilerek atılmıştır. Hücreler fosfat tamponu ile yıkanıp ve yıkama çözeltisi ortamdan uzaklaştırılmıştır. MTT çözeltisi (5 mg/mL) ve besiyeri 1:10 oranında karıştırılmıştır. Hücre kültür plakasına 100 µL/kuyucuk olacak şekilde bu çözelti karışımından ilave edilmiştir. 3 Saat inkübasyona bırakılmıştır (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C). 3 Saatlik inkübasyon süresi sonunda plakalar ters çevrilerek üst kısmı atılmıştır. Hücre kültür plakasına DMSO çözeltisinden 100 µL/kuyucuk olacak ilave edilmiş ve kuyucukların ELISA'da 540 nm'de OD değerleri okunmuştur. Test maddelerinin her bir konsantrasyonu için % inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Non-lineer regresyon analizi ile maddelerin inhibitör konsantrasyon 50 (IC₅₀) değerleri hesaplanmış ve maddelerin sitotoksik özellikleri yorumlanmıştır [80], [81][82]–[84].

5.3.2. EGFR Enzim İnhibisyonu

EGFR enzim inhibisyonu “The EGFR Kinase Assay Kit” [85] kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Enzim deneyleri *in vitro* olarak kit protokolünde verildiği gibi uygulanmıştır.

5.4. Moleküler Docking Çalışmaları

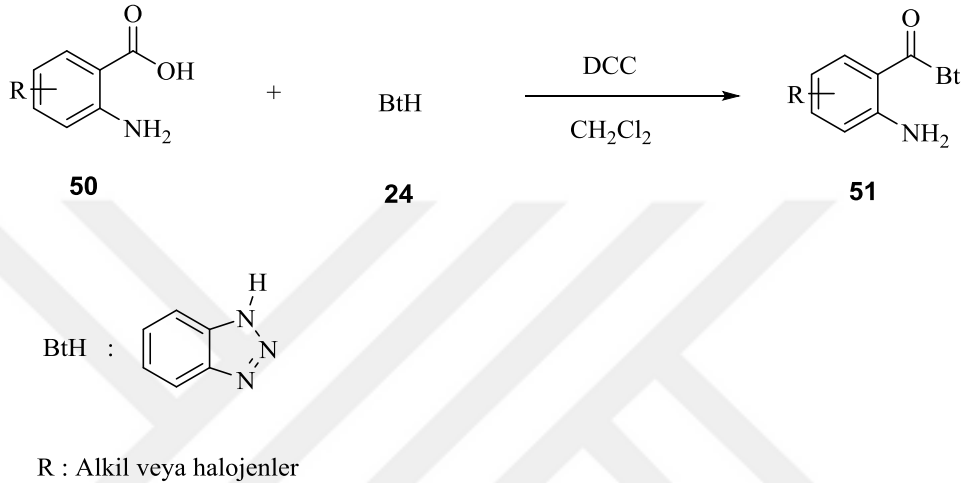
96f bileşiğinin EGFR enzimi üzerinde olası etkileşim ve bağlanma noktalarını ortaya çıkarmak amacıyla, yapı temelli *in silico* docking metodu uygulanmıştır. Bu bağlamda EGFR (PDB: 1M17) [86] kristal yapısı üzerinden protein-ligand etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir. İlk olarak kristal yapı Schrödinger Suite 2020 Update 3'de [87] yer alan “Protein Preparation Wizard” protokolü uygulanmış ve kristal yapı docking çalışmalarına hazır hale getirilmiştir. Daha sonra bağ uzunlukları OPLS 2005 kuvvet alanı kullanılarak düzenlenmiş ve yüklü amino asitlerin üzerindeki atomların belirtilen ortam koşullarındaki olası yükleri otomatik olarak belirlenmiştir. LigPrep 3.8 [88] modülü ile moleküler docking çalışmaları yürütülen bileşikler docking için hazırlanmıştır. Grid oluşturulurken Glide 7.1 [89] kullanılmış ve yine aynı modülün yardımı ile single precision (SP) ile docking çalışmaları tamamlanmıştır.

6. BULGULAR VE TARTIŞMA

6.1. Bileşiklerin Sentezi

6.1.1. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin sentezi (93a-g)

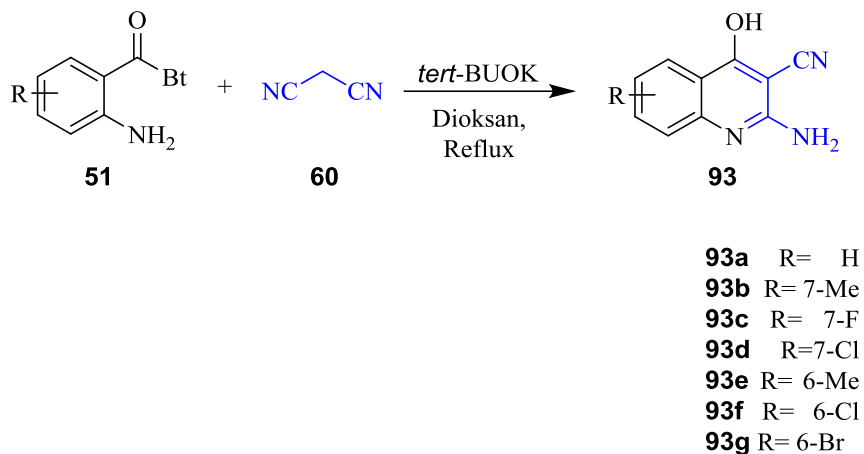
2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin (**93a-g**) sentezine başlamadan önce *N*-(2-aminobenzoil)benzotriazol (**51**) bileşikleri Şekil 6.1’de verilen sentez yöntemine göre sentezlenmiştir.



Şekil 6.1. *N*-(2-aminobenzoil)benzotriazol bileşikleri için sentez yöntem

N-(2-Aminobenzoil) benzotriazol (**51**) (10 mmol), malononitril (**60**) (10 mmol) ve *tert*-BuOK (10 mmol), 40-50 mL dioksan içinde 2-3 saat boyunca geri soğutucu kullanılarak reaksiyona sokuldu (Şekil 6.2). Reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Çözücü buharlaştırıldıktan sonra, karışıma 2N HCl eklenerek pH=2 olacak şekilde ortam asitlendirildi. Katılar filtre kağıdı kullanılarak süzüldü ve elde edilen katı ürün etanol içinde yeniden kristallendirilerek saflaştırıldı.

Bileşiklerin verimleri %54-80 arasında hesaplanmıştır (Tablo 6.1).



Şekil 6.2. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin (93a-g) sentez yöntemi

Tablo 6.1. 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin verimleri ve erime noktaları

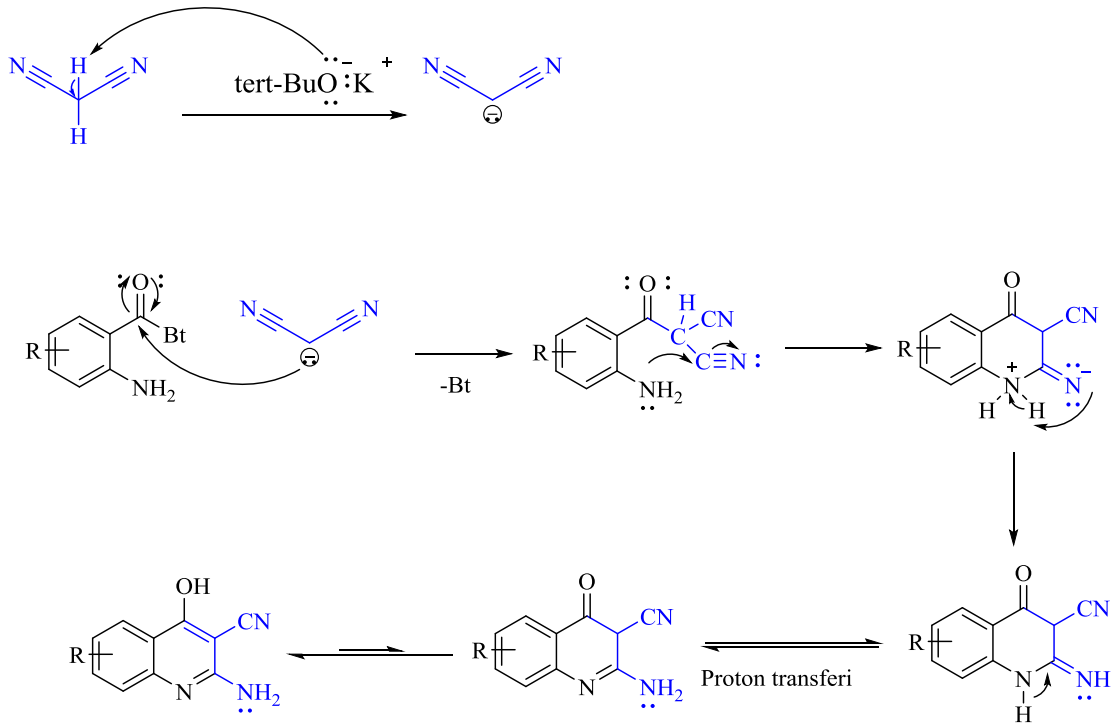
Bileşik	R	Verim (%)	E.N. (°C)
93a	H	70	> 300
93b	7-Me	54	> 300
93c	7-F	60	> 300
93d	7-Cl	72	> 300
93e	6-Me	72	> 300
93f	6-Cl	74	> 300
93g	6-Br	80	> 300

93a-g bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, yaklaşık 11 ppm'de gözlemlenen singlet sinyalin -OH protonlarına ait olduğu; 7.0-7.5 ppm civarında çıkan ve 2 proton içeren singlet sinyalin $-\text{NH}_2$ grubunun protonlarına ait olduğu, 7-8 ppm aralığında gözlemlenen sinyallerin ise aromatik halka protonlarına ait olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, **93b** ve **93e** bileşiklerindeki $-\text{CH}_3$ grubuna ait protonların yaklaşık 2 ppm civarında sinyal verdiği gözlenmiştir.

93a-g bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde, 175 ppm'de gözlemlenen sinyalin -OH grubunun bağlı olduğu karbon atomuna ait olduğu; 160-117 ppm aralığındaki sinyallerin aromatik karbon atomlarına ait olduğu ve 116 ppm civarında gözlemlenen sinyalin -CN grubunun karbon atomuna ait olduğu düşünülmektedir. -CN grubunun bağlı olduğu karbon atomuna ait sinyalin ise 75 ppm civarında gözlenmesi, -CN grubunun anizotropik etkisi nedeniyle yukarı alana kaymasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, **93b** ve **93e** bileşiklerinde -CH₃ grubuna ait karbon atomları yaklaşık 20 ppm civarında gözlemlenmiştir.

93a-g bileşiklerinin IR spektrumunda, 2200 cm⁻¹ bölgesinde görülen şiddetli bant -CN gerilmesine, 3300 cm⁻¹ civarındaki çift bant ise -NH₂ grubunun N-H gerilmesine aittir. Bu bantlar, kinolin halkasının oluştuğunun göstergesidir.

93a-g bileşiklerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması Şekil 6.3'te gösterilmiştir. Reaksiyon mekanizmasının ilk aşamasında, *tert*-BuOK malono nitril asidik protonunun koparılması ile malonat iyonunu oluşturur. İkinci basamakta oluşan malonat iyonu karbonil grubuna katılarak benzotriazolil anyonun ayrılmasını sağlar. Üçüncü basamakta amin grubunun siyano grubuna katılarak halkalaşmayı daha sonra proton transferi ile ürünün oluşumunu sağlamaktadır.

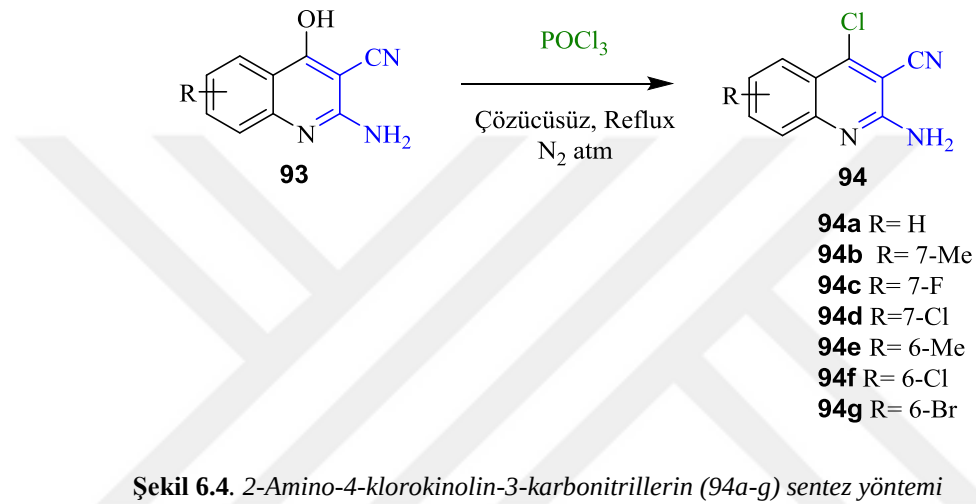


Şekil 6.3. 93a-g bileşiklerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

6.1.2. 2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitrillerin sentezi (94a-g)

2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitril türevleri, fosfor oksiklorür (POCl_3) aşırısı ile N_2 atmosferinde, $80\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklıkta 2-3 saat boyunca ısıtıldı (Şekil 6.4). Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına getirildi ve ardından ortam %10'luk sodyum hidroksit çözeltisiyle damla damla nötrleştirildi. Nötrleştirme işlemi sırasında oluşan sarı katılar filtre kağıdına süzüldü ve ardından kurutuldu.

Bileşiklerin verimleri %63-96 arasında kaydedilmiştir (Tablo 6.2).

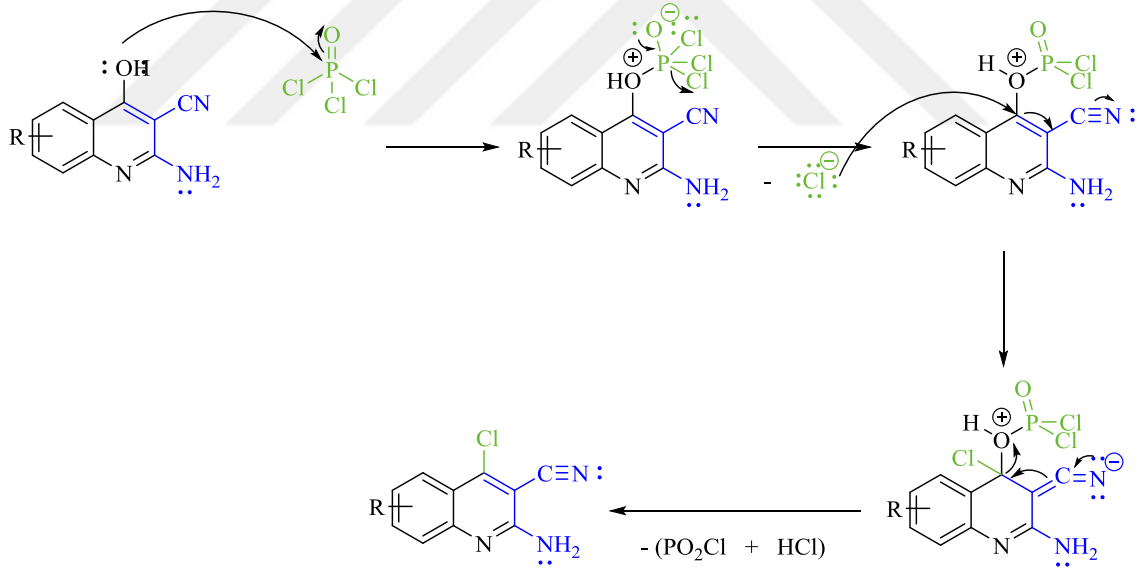


Tablo 6.2. 2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitrillerin (94a-g) verimleri ve erime noktaları

Bileşik	R	Verim (%)	E.N. ($^\circ\text{C}$)
94a	H	72	250 (bozunuyor)
94b	7-Me	63	244 (bozunuyor)
94c	7-F	79	240 (bozunuyor)
94d	7-Cl	73	250 (bozunuyor)
94e	6-Me	78	260 (bozunuyor)
94f	6-Cl	76	> 300
94g	6-Br	96	> 300

94a-g bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin (**93a-g**) ^1H NMR spektrumlarında 11 ppm'de görülen singlet sinyalin ve 2-amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin (**93a-g**) ^{13}C NMR spektrumlarında 175 ppm'de görülen sinyalin kaybolması -Cl atomunun hidroksi grubunun yerine geçtiğini göstermektedir.

94a-g bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, 2200 cm^{-1} bölgesinde görülen şiddetli bant -CN gerilmesini, $3400\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen çift bant ise -NH gerilmesini göstermektedir. Bileşiklerin sentezinde gerçekleşen reaksiyon mekanizması Şekil 6.5'teki gibidir. 2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitril (**94**) için olası reaksiyon mekanizması incelendiğinde reaksiyonun 2-amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrilin (**93**) 4 konumunda bulunan -OH grubu oksijeninin bir çift elektronunu POCl_3 'ün kısmi pozitif yüklü fosfor atomuna itmesiyle başladığı görülmektedir. Burada diklorofosfat ara ürünü oluşur ve bir klor anyonu yapıdan ayrılır. Ayrılan klor anyonu ile $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ tipi reaksiyon yoluyla 2-amino-4-klorokinolin-3-karbonitriller (**94**) oluşur.

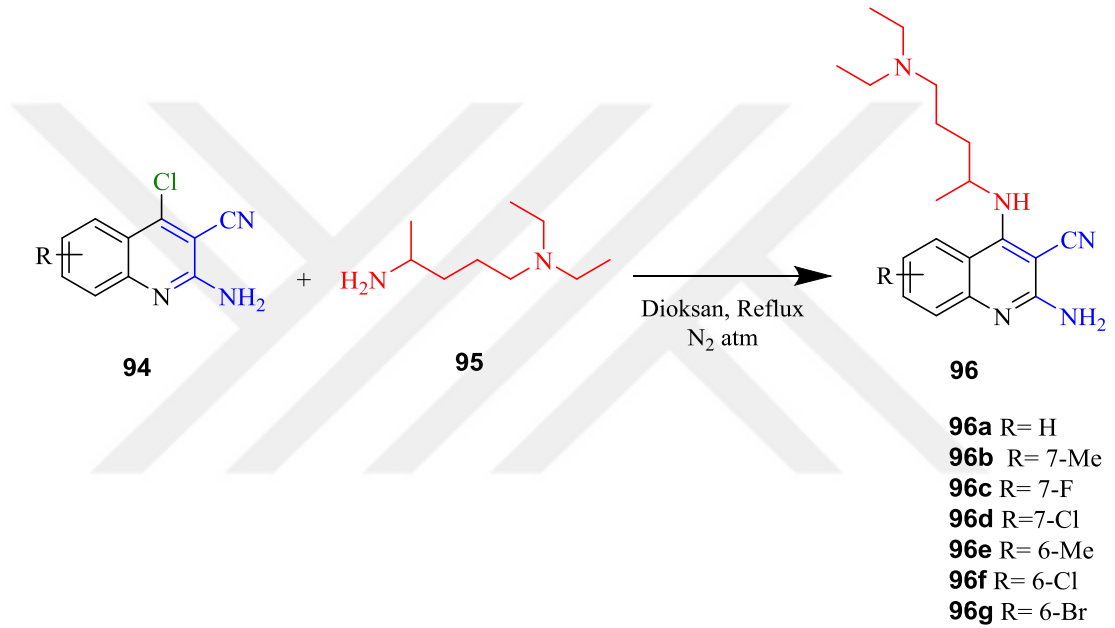


Şekil 6.5. 94a-g bileşiklerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

6.1.3. 2-Amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitrillerin (**96a-g**) Sentezi

2-Amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitrillerin (**96a-g**) sentezi için öncelikle 3 mmol N^1, N^1 -dietilpentan-1,4-diaminden (**95**) alınarak, 1 mmol 2-amino-4-klorokinolin-3-karbonitrillerin (**94**) azot atmosferinde dioksan içinde geri soğutucu altında reaksiyona girmesi sağlandı. Ancak reaksiyon 72 saat devam etmesine

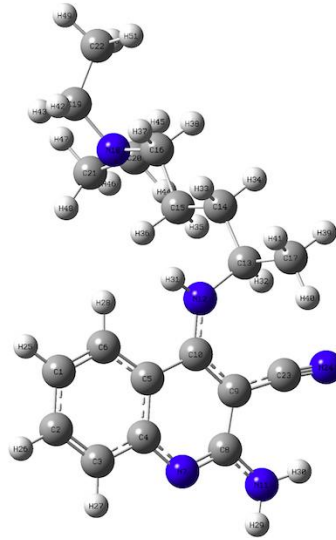
rağmen tamamlanmadı. Ardından reaksiyon N^1,N^1 -dietilpentan-1,4-diamin (**95**) bileşiğinden 6 mmol alınarak aynı koşullarda yeniden gerçekleştirildi ve bu koşullarda reaksiyonun 15 saatte tamamlandığı görüldü (Şekil 6.6). İnce taba kromatografisiyle takip edilen reaksiyon tamamlandıktan sonra dioksan uzaklaştırılıp karışım üzerine saf su ilave edildi. 1 N HCl çözeltisi ile damla damla olacak şekilde pH=8'e ayarlandı. Ardından karışım ayırma hunisine alınıp 3 kez etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra etil asetat basınç altında uçuruldu. Bileşiklerin verimleri %59-92 arasında hesaplanmıştır (Tablo 6.3).



Şekil 6.6. 2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-yl)amino)kinolin-3-karbonitrillerin (96a-g) sentez yöntemi

Tablo 6.3. 2-Amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitrilerin (96a-g) verimleri ve erime noktaları

Bileşik	R	Verim (%)	E.N. (°C)
96a	H	60	139-141
96b	7-Me	59	58-60
96c	7-F	81	139-141
96d	7-Cl	74	99-101
96e	6-Me	66	116-119
96f	6-Cl	92	130-132
96g	6-Br	82	160-162



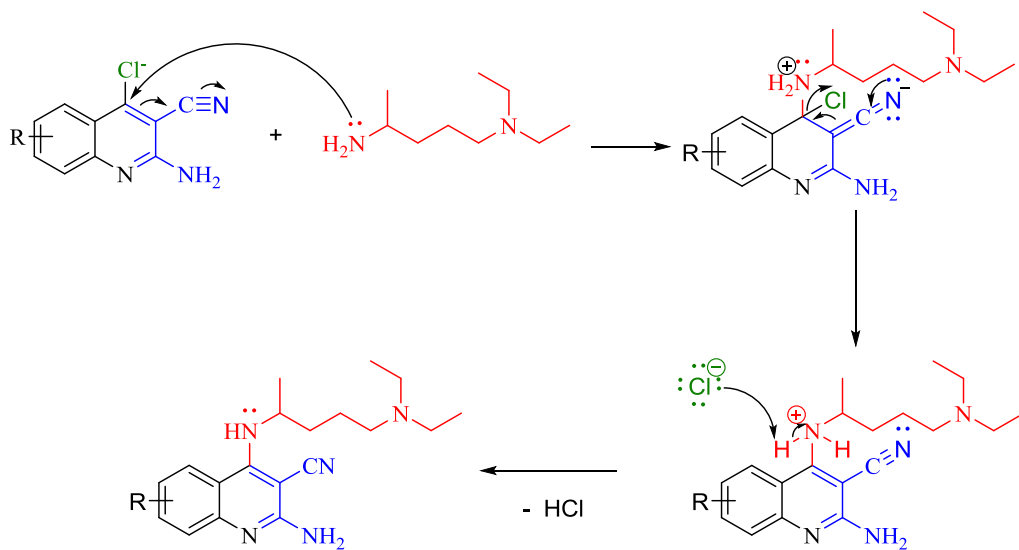
96a-g bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında, 7-8 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik halka ve 31 numaralı -NH protonlarına aittir. 6.1-6.4 ppm aralığında görülen 2 protonluk singlet sinyal 28 ve 29 numaralı -NH₂ protonlarına aittir. Ancak, **96d** bileşiğinin CDCl₃ içerisinde alınan ^1H NMR spektrumunda bu sinyal 5.36 ppm'de gözlenmiştir. Yaklaşık 4.5 ppm'de görülen multipler sinyal 32 numaralı -CH protonuna aittir. 2.5-1.4 ppm arasında gözlenen multipler sinyaller, üç farklı metilen (-CH₂-)

grubuna ait protonları; 2.4 ppm civarında görülen quartet sinyaller ise azot atomuna bağlı -CH₂- gruplarını gösterir. 1.4 ppm'deki dublet sinyaller, 39, 40 ve 41 numaralı metil grubu protonlarına aittir. Son olarak, 0.88-1 ppm aralığında gözlemlenen triplet sinyaller, 46, 47, 48, 49, 50 ve 51 numaralı metil protonlarına aittir.

96a-g bileşiklerinin ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde, 165-158 ppm arasındaki sinyaller aromatik halkanın karbon atomlarına, 113-115 ppm arasındaki sinyaller 23 numaralı (-CN) karbon atomuna, 70 ppm civarındaki sinyaller 9 numaralı karbon atomuna, 50-10 ppm arasındaki sinyaller ise alifatik karbon atomlarına ait olduğu görülmektedir.

96a-g bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, 2200 cm⁻¹ bölgesinde görülen şiddetli bant -CN gerilmesini, 3400-3300 cm⁻¹ aralığında gözlenen çift bant -NH₂ grubundaki N-H gerilmesini, tek bant ise -NH grubundaki N-H gerilmesini göstermektedir.

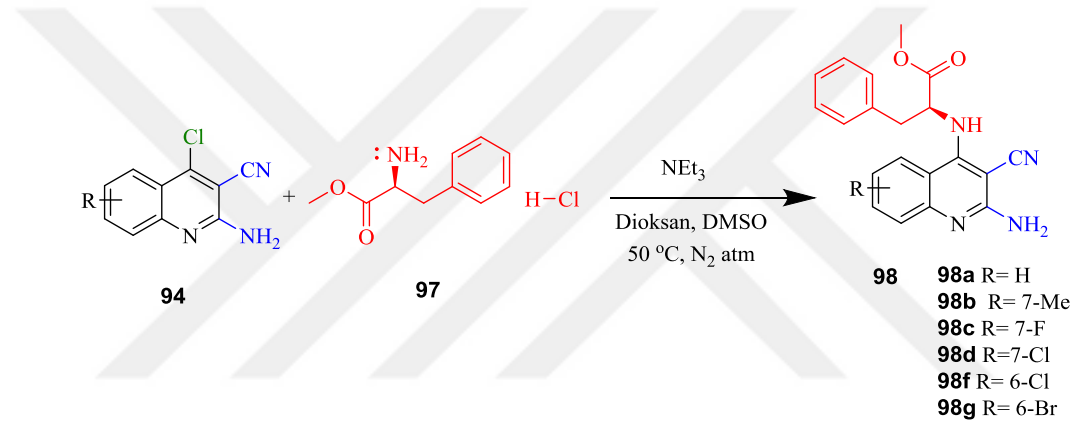
Bileşiklerin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması Şekil 6.7'de verilmiştir. N¹,N¹-dietilpentan-1,4-diamin (**95**), 2-amino-4-klorokinolin-3-karbonitrilin (**94**) klorun bağlı olduğu karbon atomuna atak yaparak yapıya katılır. Burada negatif yüklü bir ara ürün oluşumu gerçekleşir. Son adımda klor atomu yapıdan ayrılarak aromatiklik yeniden kazanılır ve yer değiştirme ürünü olan 2-amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril (**96**) oluşumu gerçekleşir.



Şekil 6.7. 96a-g bileşiklerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

6.1.4. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninatların (98a-g) Sentezi

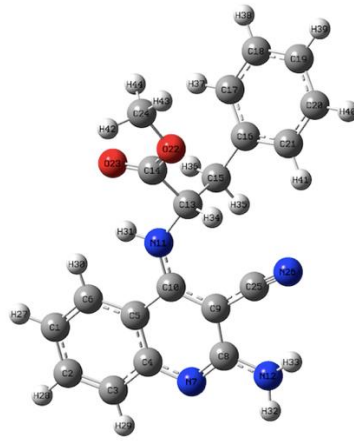
2-amino-4-klorokinolin-3-karbonitriller (**94**) (1mmol) ve L-fenil alanin metil ester hidroklorür (**97**) (3 mmol); trietil amin (NEt_3) (2mL) dioksan (2 mL) ve DMSO (0.5 mL) ile beraber 50 °C sıcaklık ile 12 saat boyunca azot atmosferi altında ısıtıldı (Şekil 6.8). Reaksiyon takibi ince tabaka kromatografisi ile yapıldı. Reaksiyon bitince reaksiyon karışımının üzerine su eklenip ayırma hunisine alındı. 3 kez etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan etil asetat fazları Na_2CO_3 ve ardından NaCl çözeltisi ile yıkandı. Elde edilen karışım son olarak kolon kromatografisi ile EtOAc/Hekzan (1:2) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. Elde edilen bileşiklerin verimleri %40-62 olarak hesaplanmıştır (Tablo 6.4).



Şekil 6.8. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninatların (98a-g) Sentez yöntemi

Tablo 6.4. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninatların (98a-g) verimleri ve erime noktaları

Bileşik	R	Verim (%)	E.N. (°C)
98a	H	52	134-126
98b	7-Me	51	214-216
98c	7-F	58	146-148
98d	7-Cl	62	139-141
98f	6-Cl	40	143-145
98g	6-Br	61	173-175

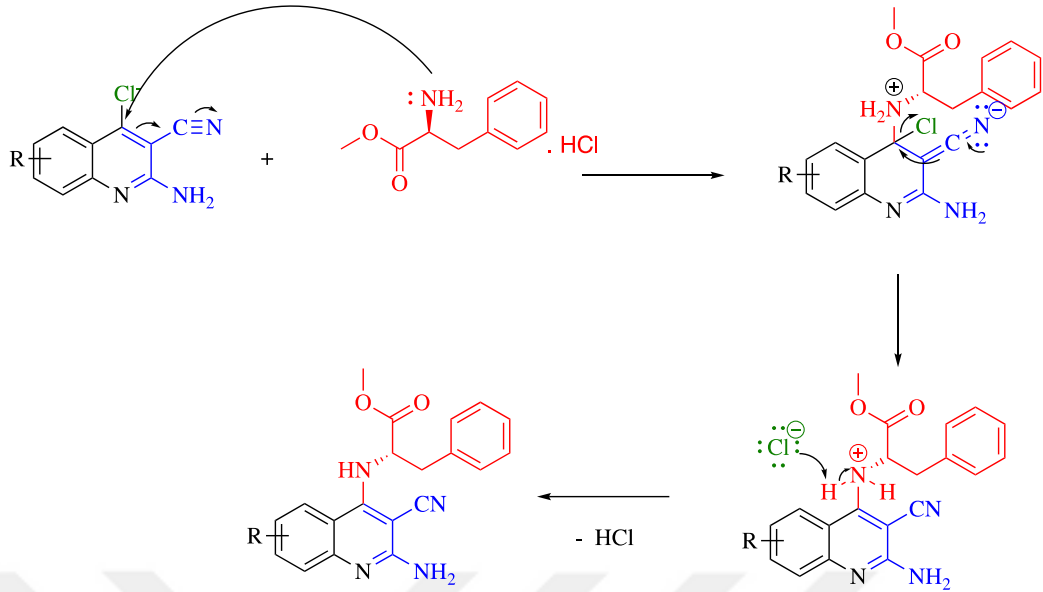


98a-g bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, 7-8 ppm aralığındaki sinyallerin kinolin, fenil ve 31 numaralı -NH protonlarına ait olduğu görülmektedir. 6.0-6.5 ppm aralığındaki singlet sinyaller 32 ve 33 numaralı -NH₂ protonlarına, 5 ppm civarındaki multiplet sinyal ise 34 numaralı -CH- protonuna aittir. 3.7 ppm civarındaki singlet sinyal metoksi protonlarını, 3.3 ppm'deki sinyal ise 35 ve 36 numaralı -CH₂-protonlarını göstermektedir.

98a-g bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumlarına bakıldığında, 171 ppm'de görülen sinyal karbonil karbonuna, 164-118 ppm aralığındaki sinyaller aromatik bölgedeki karbonlara, 113-115 ppm aralığındaki sinyal 25 numaralı (-CN) karbon atomuna, 70 ppm'deki sinyal 9 numaralı karbon atomuna ve 58-37 ppm arasındaki sinyaller ise alifatik karbonlara aittir.

98a-g bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, 2200 cm⁻¹ bölgesinde görülen şiddetli bant -CN gerilmesini, 3400-3300 cm⁻¹ aralığında gözlenen çift bant -NH₂ grubundaki N-H gerilmesini, tek bant ise -NH grubundaki N-H gerilmesini göstermektedir. 1725 cm⁻¹ 'de görülen keskin pik ise ester C=O gerilmesini gösterir.

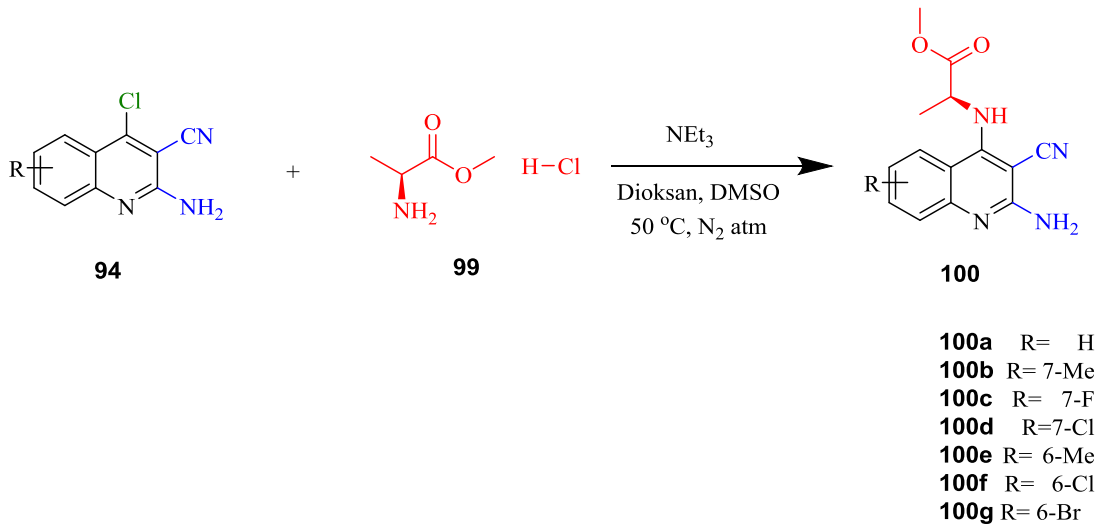
Bileşiklerin sentezine ait reaksiyon mekanizması Şekil 6.9'da verilmiştir. *L*-fenil alanin metil ester (**97**), 2-amino-4-klorokinolin-3-karbonitrilin (**94**) klorun bağlı olduğu karbon atomuna nükleofilik atak yaparak yapıya katılır. Burada negatif yüklü bir ara ürün oluşumu gerçekleşir. Son adımda klor atomu yapıdan ayrılarak aromatiklik yeniden kazanılır ve yer değiştirme ürünü olan metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-*L*-fenilalaninat (**98**) elde edilir.



Şekil 6.9. 98a-g bileşiklerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

6.1.5. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninatların Sentezi (100a-g)

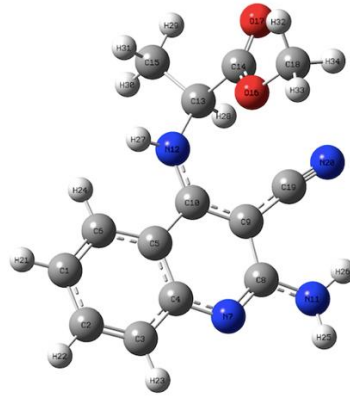
2-amino-4-klorokinolin-3-karbonitriller (**94**) (1mmol) ve *L*-alanin metil ester hidroklorür (**99**) (3 mmol); trietil amin (NEt₃) (2mL) dioksan (2 mL) ve DMSO (0.5 mL) ile beraber 50 °C sıcaklık ile 12 saat boyunca azot atmosferi altında ısıtıldı (Şekil 6.10). Reaksiyon takibi ince tabaka kromatografisi ile yapıldı. Reaksiyon bitince reaksiyon karışımının üzerine su eklenip ayırma hunisine alındı. 3 kez etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan etil asetat fazları Na₂CO₃ ve ardından NaCl çözeltisi ile yıkandı. Elde edilen karışım son olarak kolon kromatografisi ile EtOAc/Hekzan (1:2) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. Elde edilen bileşiklerin verimleri ve erime noktaları Tablo 6.5'te verilmiştir.



Şekil 6.10. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninatların (100a-g) sentez yöntemi

Tablo 6.5. Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninatların (100a-g) verimleri ve erime noktaları

Bileşik	R	Verim (%)	E.N. (°C)
100a	H	42	154-156
100b	7-Me	23	175-177
100c	7-F	41	213-215
100d	7-Cl	40	223-225
100e	6-Me	27	149-151
100f	6-Cl	38	223-225
100g	6-Br	45	195-196

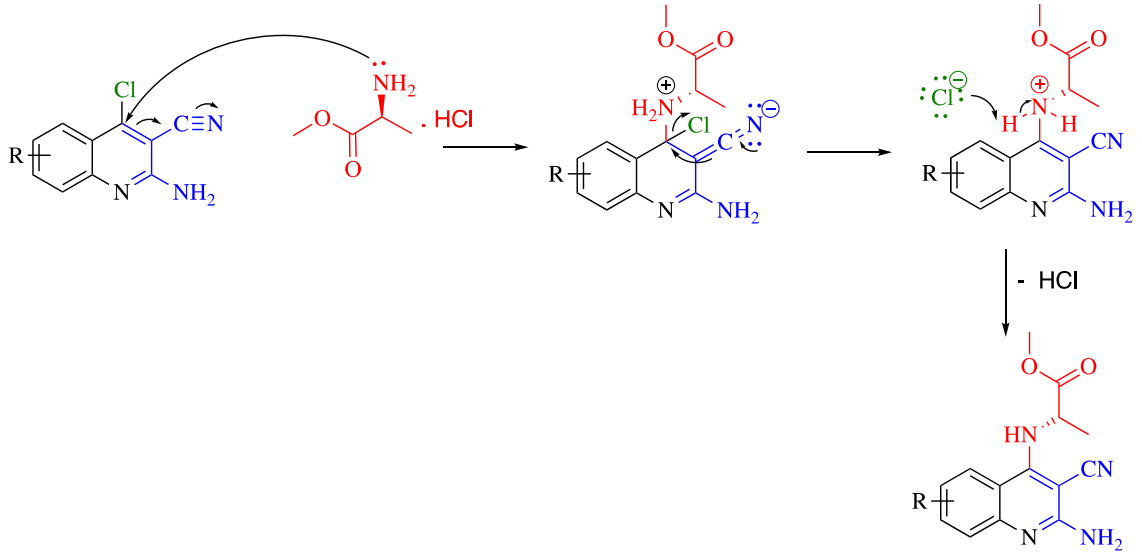


100a-g bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, 7-8 ppm aralığındaki sinyallerin aromatik ve 31 numaralı -NH protonlarına ait olduğu görülmektedir. 6 ppm civarındaki singlet sinyaller 32 ve 33 numaralı -NH₂ protonlarına, 5 ppm civarındaki multipler sinyal ise 34 numaralı -CH- protonuna aittir. 3.7 ppm civarındaki singlet sinyal metoksi protonlarını, 1.6 ppm üzerindeki sinyaller ise 29, 30, 31 numaralı metil protonlarına aittir.

100a-g bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumlarına bakıldığında, 173 ppm'de görülen sinyal karbonil karbonuna, 166-118 ppm aralığındaki sinyaller aromatik bölgedeki karbonlara, 114-115 ppm aralığındaki sinyal 19 numaralı (-CN) karbon atomuna, 70 ppm'deki sinyal 9 numaralı karbon atomuna ve 58-37 ppm arasındaki sinyaller ise alifatik karbonlara aittir.

100a-g bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, 2200 cm^{-1} bölgesinde görülen şiddetli bant -CN gerilmesini, 3400-3300 cm^{-1} aralığında gözlenen çift bant -NH₂ grubundaki N-H gerilmelerini, 1700 cm^{-1} bölgesinde görülen keskin pik ise ester C=O gerilmesini gösterir.

Bileşiklerin sentezine ait reaksiyon mekanizması Şekil 6.11'de verilmiştir. *L*-alanin metil ester (**99**), 2-amino-4-klorokinolin-3-karbonitrilin (**94**) klorun bağlı olduğu karbon atomuna nükleofilik atak yaparak yapıya katılır. Burada negatif yüklü bir ara ürün oluşumu gerçekleşir. Son adımda klor atomu yapıdan ayrılarak yer değiştirme ürünü olan metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-*L*-alaninat (**100**) elde edilir.



Şekil 6.11. 100a-g bileşiklerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

6.2. Antikanser Aktivite Çalışmaları

Epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) kanser tedavisi için önemli bir hedef olduğunun belirlenmesi ile bu reseptörü hedefleyen moleküler tedaviler geliştirilmiştir. Bu tedaviler kanser hücrelerine odaklanarak tümör büyümesini engellemektedir [90]. EGFR hücresel büyüme ve tümörlerin büyümesi ve yayılmasına neden olmaktadır. EGFR'deki aşırı sentezlenme ve mutasyon gibi durumlar, yumurtalık, prostat, kolon, akciğer, meme kanser gibi kanser türleri ile bağlantılıdır [91][92]. Bu tez çalışmasında **96** ve **98** numaralı bileşiklerin A549 ve MCF7 hücre dizilerindeki antikanser aktiviteleri incelenmiş olup elde edilen bulgular ile EGFR inhibisyonları değerlendirilmiştir. Antikanser aktivitenin selektivitesi NIH3T3 hücre dizisinde incelenmiştir.

Sonuçlar test edilen bileşiklerin çoğunun hem A549 hem de MCF7 hücre dizilerinde sitotoksik aktivite sergilediğini göstermektedir (Tablo 6.6). A549 hücre dizisinde en etkili bileşiğin düşük IC₅₀ değeri ile **96f**, MCF7 hücre dizisinde ise en etkili bileşiğin **96d** bileşiği olduğu görülmektedir. Burada elde edilen sonuçlar ile altı bileşiğin EGFR inhibisyon aktivileri incelenmiştir. Bu çalışmada Erlotinib referans olarak kullanılmıştır. Bileşikler arasında en güçlü inhibitör profili sergileyen **96f** iken Erlotinib ile karşılaştırıldığında **96a**, **96c**, **96d** bileşikleri orta düzeyde etkinlik göstermiştir. **98d** ve **98f** bileşikleri de diğer bileşiklere kıyasla daha az inhibitör etki göstermiştir. (Tablo 6.7).

Ayrıca bileşiklerin NIH3T3 hücre dizisindeki etkinlikleri incelendiğinde ise A549 ve MCF7 hücre hatlarında etkili oldukları konsantrasyonlarda toksik olmadığı söylenebilir. Özellikle **96f** ve **98d** bileşikleri referans bileşik doksorubisin ile aynı IC₅₀ değerine sahip olduğu görülmektedir (Tablo 6.6).

Bu tez çalışmasında sentezlenen yeni bir kinolin türevi olan **96f** bileşiği, A549 ve MCF7 hücre dizilerinde yüksek düzeyde sitotoksik etki göstermiş ve güçlü EGFR inhibisyonu sergilemiştir. Ayrıca, sağlıklı hücreler üzerinde düşük sitotoksosite değeri ile toksik olmadığı değerlendirilmiştir.

Tablo 6.6. Bileşiklerin A549, MCF-7 ve NIH3T3 hücre dizilerine ait IC₅₀ değerleri (μM)

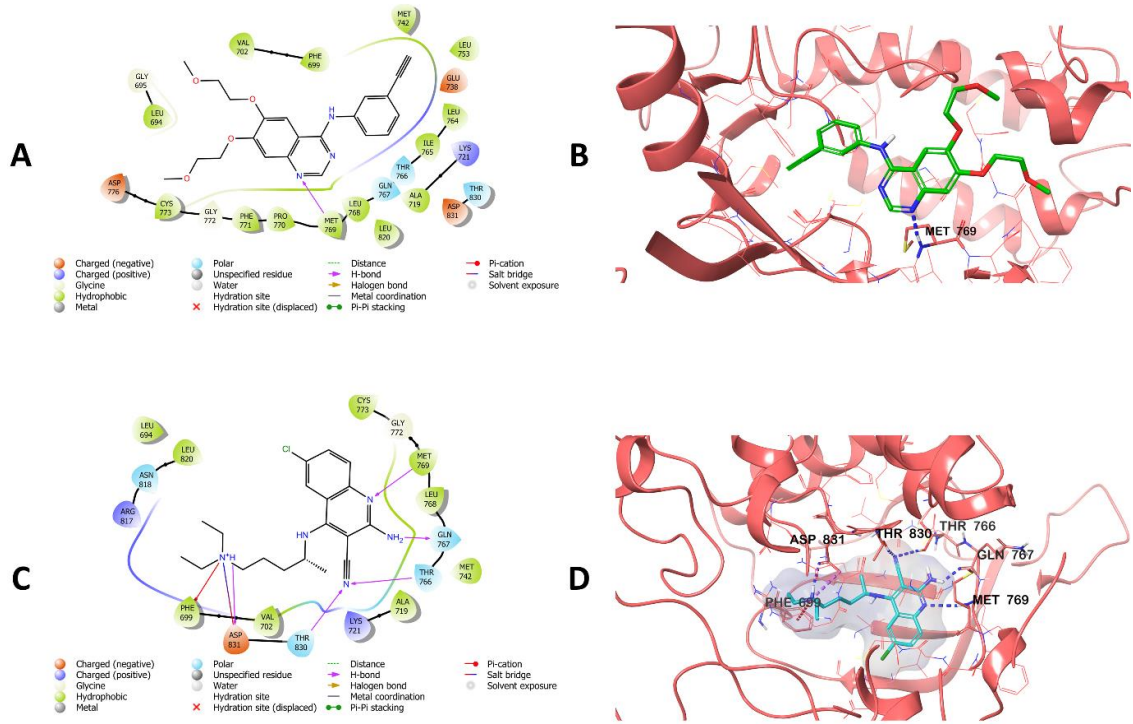
Bileşik	IC ₅₀ (μM)		
	A549	MCF7	NIH3T3
96a	5.021±0.208	3.832±0.164	41.826±1.205
96b	11.410±0.512	15.875±0.681	>100
96c	4.535±0.203	6.850±0.301	62.650±2.056
96d	3.124±0.143	2.367±0.112	58.376±1.978
96e	14.561±0.651	12.679±0.610	78.670±2.418
96f	1.965±0.084	2.536±0.114	>100
96g	21.478±0.921	15.830±0.699	34.812±1.540
98a	>100	>100	>100
98b	>100	>100	>100
98c	23.610±0.523	27.236±1.013	30.458±1.320
98d	3.317±0.142	7.711±0.217	>100
98f	4.648±0.199	6.114±0.272	56.341±2.057
98g	>100	>100	>100
Doksorubisin	10.985±0.247	1.940±0.084	>100

Tablo 6.7. Seçilen bileşiklerin EGFR enzimine karşı IC₅₀ değerleri (μM).

Bileşik	EGFR IC ₅₀ (μM)
96a	0.020±0.0010
96c	0.043±0.0019
96d	0.021±0.0010
96f	0.015±0.0006
98d	0.069±0.0027
98f	0.058±0.0026
Erlotinib	0.002±0.0001

6.3. Moleküler Docking Çalışmaları

EGFR inhibisyonunda en güçlü aktiviteyi gösteren **96f** bileşiğine olası bağlanma noktalarını belirlemek için yapı temelli *in silico* docking metodu uygulanmıştır. Şekil 6.12’de Erlotinib (A ve B) ve **96f** bileşiğinin (C ve D) EGFR enzimi ile yapılmış docking pozları görülmektedir. Bu pozlar incelendiğinde söz konusu bileşiğin EGFR enzimi aktif bölgesine güçlü ve uygun bir pozisyonda yerleştiği görülmektedir. Erlotinib’in EGFR enzimi ile etkileşimi incelendiğinde yapıda yer alan kinazolin halkasının azot atomu üzerinden Met769 ile bir hidrojen bağı oluşturduğu görülmektedir. **96f** bileşiğinin docking pozları incelendiğinde ise Met769 ile gözlenen bu etkileşimin yapıda bulunan kinolin halkası azotu üzerinden kurulduğu tespit edilmiştir. Kinolin halkasına bağlı primer amino ve siyano gruplarının polar etkileşimler açısından oldukça önemli etkileşimler oluşturdukları görülmektedir. Primer amino grubu ile Gln767’nin karbonili, siyano grubu ile de Thr766 ve Thr830’un hidroksilleri arasında toplamda üç hidrojen bağı belirlenmiştir. Ayrıca yapıda yer alan terminal dietilamino grubu üzerinden de birer tane katyon-π, hidrojen bağı ve tuz köprüsü kurulduğu görülmektedir. Katyon-π bağı katyonize olmuş azot atomu ile Phe699’un fenili arasında görülürken; hidrojen bağı ise yine bu azot atomu ile Asp831’in karbonili arasında tespit edilmiştir. Söz konusu bu amino asit ile aynı zamanda bir tuz köprüsü oluştuğu da belirlenmiştir. Belirlenen bu etkileşimlerin EGFR enzim aktif bölgesindeki önemli amino asitler üzerinden olduğu bilinmektedir. Elde edilen tüm veriler **96f** bileşiğinin güçlü derecede olan EGFR enzim inhibisyon profilini açıkça göstermektedir.



Şekil 6.12. Erlotinib'in EGFR enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) görünümü. 96f bileşiğinin EGFR enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu (C) ve üç boyutlu (D) görünümü

6.4. Bilgisayar Destekli Kimyasal Hesaplama Sonuçları

6.4.1. Genel Bilgisayar Destekli Kimyasal Hesaplama Çalışmaları

Hesaplamalar Intel® Core™ i7-3970X CPU @ 3.5 GHz işlemci, 64 GB RAM, 64 bit işletim sistemli Windows 10; Intel® Core™ i7 CPU X980 @ 3.3 GHz işlemci, NVIDIA Quadro K4000 ekran kartı, 24 GB RAM, 64 bit işletim sistemli Windows 7 sürümlü bilgisayarlarda yapılmıştır.

Tez çalışmasının bu bölümünde sentezlenen bileşiklerin (**96a-g**), (**98a-g**) ve (**100a-g**) ilk önce gaz fazında molekül optimizasyonları, frekans, uyarılmış hal enerjileri ve sonrasında çözücü içindeki uyarılmış hal enerjileri ve NMR hesaplamaları çalışılmıştır. 2 boyutlu çizimler için CS ChemOffice Pro 15.0 yazılım paketindeki ChemDraw programı, bileşiklerin enerjilerini minimuma indirmek için Chem3D programı kullanılmıştır. Bunlar dışındaki tüm hesaplamalar Gaussian 09W programı ile yapılmıştır. Ayrıca hesaplamalar için gereken giriş komutları GaussView 5.0.8 arayüz programı üzerinden elde edilmiştir.

6.4.2. Bileşiklerin (96a-g), (98a-g) ve (100a-g) Molekül Optimizasyonları

Sentezlenen bileşiklerin 2 boyutlu yapıları ChemDraw üzerinden çizildikten sonra Chem3D ile MM2 kuvvet alanı uygulayarak enerjileri minimuma indirildi. Ardından her bir molekül için seçilen dihedral açılar için en düşük enerjili konformasyona ulaşıldı. Bu hesap için giriş (input) komutu;

```
# opt=modredundant pm6 geom=connectivity
```

Şeklinde hazırlanmıştır.

Moleküllerin en düşük enerjili konformasyonu elde edildikten sonra gaz fazındaki optimizasyonları sıra ile B3LYP/3-21G ve B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile yapılmıştır. Optimizasyonlar yapılırken oluşturulan giriş (input) dosyaları şu şekildedir:

```
# opt b3lyp/3-21g geom=connectivity
```

```
# opt b3lyp/6-31g(d,p) geom=connectivity
```

6.4.3. Bileşiklerin (96a-g, 98a-g ve 100a-g) Frekans ve Uyarılmış Enerji Hesaplamaları

Optimizasyon hesabı sonucu elde edilen çıkış (output) dosyaları üzerinden gaz fazında ve çözücü içindeki frekans hesaplamaları yapılmıştır. Çözücü olarak kloroform veya DMSO seçilmiştir. Çözücü seçimi bileşiklerin çözünürlüklerine göre belirlenmiştir. Frekans hesapları için giriş (input) komutları;

Gaz fazında

```
# freq=noraman b3lyp/6-31g(d,p) guess=save pop=regular geom=connectivity
```

Kloroform çözücüsü içinde

```
# freq=noraman b3lyp/6-31g(d,p) scrf=(cpcm,solvent=chloroform) guess=save  
pop=regular geom=connectivity
```

DMSO çözücüsü içinde

```
# freq=noraman b3lyp/6-31g(d,p) scrf=(cpcm,solvent=dms) guess=save
```

```
pop=regular geom=connectivity şeklinde hazırlanmıştır.
```

Frekans hesaplarının çıkış (output) dosyalarının üzerinden uyarılmış enerji hesapları yapılmıştır. Uyarılmış enerji için giriş (input) komutları:

Gaz fazında

```
#p td=(nstates=50) b3lyp/6-31g(d,p) guess=save pop=regular geom=connectivity
```

DMSO çözücüsü içinde

```
#p td=(nstates=50) b3lyp/6-31g(d,p) scrf=(cpcm,solvent=dmsolvent) guess=save  
pop=regular geom=connectivity
```

Frekans hesaplarının çıkış (output) dosyalarından Elektronik ve termal serbest enerji (SETFE) ve dipol moment, kontrol dosyalarından HOMO-LUMO görüntüleri; uyarılmış enerji çıkış (output) dosyalarından ise HOMO-LUMO bant enerji aralığı (*E_{gap}*) değerleri elde edilmiştir.

Dipol moment, molekülün genel polaritesi hakkında bilgi verir. Yüksek dipol moment, molekülün daha yüksek bir polariteye sahip olduğunu gösterir [93]. Dipol moment, bileşiklerin hidrofobik veya hidrofilik özellikleri hakkında bilgi sağlar ve hücre zarından geçişleri açısından önemli bir parametredir. Bileşiklerin lipofilik özelliklerinin hücre içine nüfuz etmelerinde etkili olduğu bilinmektedir. Yapısal Aktivite İlişkisi (SAR) çalışmaları, dipol moment ile insan karaciğer kanseri hücreleri (HepG2) üzerindeki aktivite arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Dipol moment azaldıkça bileşiğin polaritesi azalır, lipofilik yapısı artar. Bu da bileşiğin hücre zarından daha kolay geçerek kanser hücreleri üzerinde daha etkili olmasını sağlar [94].

Tablo 6.8'e bakıldığında **96** numaralı bileşik grubunda **96e** bileşiğinin en fazla polarlanabilen, **96f** bileşiğinin ise en az polarlanabilen olduğu görülmüştür. **96f** bileşiğinin dipol momentinin serideki diğer bileşiklere göre daha düşük olması ve antikanser çalışmalarda aktivite göstermesi, birbiriyle uyumlu sonuçlar olarak değerlendirilebilir. **96f** bileşiğinin düşük dipol moment, hücre zarından daha kolay geçmesine olanak sağlamış olabilir. Ancak, biyolojik aktivitenin ortaya çıkmasında yalnızca DFT hesaplamaları etkili değildir; bu süreçte birçok faktör rol oynamaktadır.

Tablo 6.9. incelendiğinde **98** numaralı bileşik grubunda **98d** bileşiğinin en fazla polarlanabilen, **98f** bileşiğinin ise en az polarlanabilen olduğu görülmüştür

Tablo 6.10 incelendiğinde ise **100** numaralı bileşik grubunda **100b** bileşiğinin en fazla polarlanabilen, **100g** bileşiğinin ise en az polarlanabilen olduğu görülmüştür

Tablo 6.8. 96a-g Bileşiklerinin gaz fazı ve DMSO içinde DFT/B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile hesaplanan Elektronik ve termal serbest enerji toplamı, dipol moment ve HOMO-LUMO bant enerjileri

Bileşik	SETFE (kcal/mol) Gaz fazı	SETFE (kcal/mol) DMSO	Dipol moment (Debye) Gaz fazı	Dipol moment (Debye) DMSO	Egap (eV) Gaz Fazı	Egap (eV) DMSO
96a	-636112.02	-636122.20	3.6612	5.3016	4.2676	3.6972
96b	-660768.06	-660776.10	4.1512	5.6388	4.7610	3.5847
96c	-698384.44	-698394.45	3.8145	5.0198	3.9341	3.4768
96d	-924518.13	-924528.13	4.0004	5.1822	4.2936	3.5519
96e	-660767.02	-660775.46	5.1885	7.0018	3.8902	3.7654
96f	-924516.61	-924525.55	1.6584	1.8303	3.4061	3.3039
96g	-2249512.6	-2249519.5	2.1479	3.2938	3.6409	3.5183

Tablo 6.9. 98a-g Bileşiklerinin gaz fazı ve DMSO içinde DFT/B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile hesaplanan Elektronik ve termal serbest enerji toplamı, dipol moment ve HOMO-LUMO bant enerjileri

Bileşik	SETFE (kcal/mol) Gaz fazı	SETFE (kcal/mol) DMSO	Dipol moment (Debye) GazFazı	Dipol moment (Debye) DMSO	Egap (eV) Gaz Fazı	Egap (eV) DMSO
98a	-716731.40	-716739.45	2.7640	4.1342	3.9326	3.8626
98b	-741390.03	-741399.93	2.7389	3.9428	3.9955	3.9032
98c	-779006.44	-779016.63	3.4257	4.4209	4.1514	4.0381
98d	-1005138.81	-1005148.78	3.8760	4.8934	4.0105	3.9011
98f	-1005138.40	-1005148.40	2.3153	2.7438	3.7547	3.7015
98g	-2330129.64	-2330139.27	2.4010	3.2061	3.7187	3.7136

Tablo 6.10. 100a-g Bileşiklerinin gaz fazı ve DMSO içinde DFT/B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile hesaplanan Elektronik ve termal serbest enerji toplamı, dipol moment ve HOMO-LUMO bant enerjileri

Bileşik	SETFE (kcal/mol) Gaz fazı	SETFE (kcal/mol) DMSO	Dipol moment (Debye) Gaz fazı	Dipol moment (Debye) DMSO	Egap (eV) Gaz Fazı	Egap (eV) DMSO
100a	-571784.57	-571795.64	3.5591	4.9612	3.9715	3.8679
100b	-596443.56	-596454.74	4.0588	5.6074	4.0449	3.9281
100c	-634060.55	-634071.16	3.3911	4.6545	4.1444	4.0128
100d	-860192.87	-860203.42	3.7264	4.9862	4.0047	3.8770
100e	-596446.45	-596455.38	3.4602	4.5820	3.8799	3.7851
100f	-860195.02	-860204.64	2.5809	3.1311	3.8095	3.7553
100g	-2185185.54	-2185196.23	2.0411	2.7631	3.8095	3.6699

6.4.3.1. HOMO-LUMO Analizi

Moleküler orbital teorisinde HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), en yüksek enerjili dolu moleküler orbitali temsil eder ve bir molekülün elektron verme kabiliyetini gösterir. LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) ise en düşük enerjili boş moleküler orbitaldir ve bir molekülün elektron alma eğilimini belirler. Bu iki moleküler orbital arasındaki enerji farkı, molekülün kimyasal reaktivitesi ve kararlılığını belirlemede kullanılan bir değerdir. Bu enerji farkı ne kadar az ise molekülün polarize olması o kadar yüksektir. Polarize olabilen moleküller daha yüksek reaktiviteye ve düşük kinetik kararlılığa sahiptirler. Bu durumda bu moleküller ‘yumuşak’ olarak adlandırılır. Yüksek HOMO-LUMO enerji farkına sahip moleküller ise ‘sert’ olarak tanımlanır ve bu durumda molekülün reaktivitesi az ve yüksek kinetik kararlılığa sahip olur [95].

HOMO-LUMO orbitalleri, bir molekülün biyolojik aktivitesini anlamak için de önemli bir yere sahiptir. Örneğin, bir molekül Lewis asidi gibi davrandığında, dışarıdan gelen elektronları kendine çeker ve bu elektronlar molekülün LUMO'suna yerleşir. Düşük enerjili LUMO'ya sahip moleküller, yüksek enerjili LUMO'ya sahip olanlar ile karşılaştırıldığında daha kolay elektron alabilir ve dolayısıyla biyolojik aktivitesi daha yüksek olabilir. Yapılan bir çalışmada en etkili antimikrobiyal bileşiklerin düşük enerjili

LUMO'ya sahip olduğu görülmüştür [96]. HepG-2 (insan karaciğer kanseri) hücre hattı üzerindeki bir antikanser araştırması HOMO-LUMO enerji aralığı ile ilişkilendirilmiştir. Elde edilen veriler sonucu enerji aralığı azaldıkça IC₅₀ değerinin düştüğü ve antikanser aktivitenin arttığı görülmüştür [97].

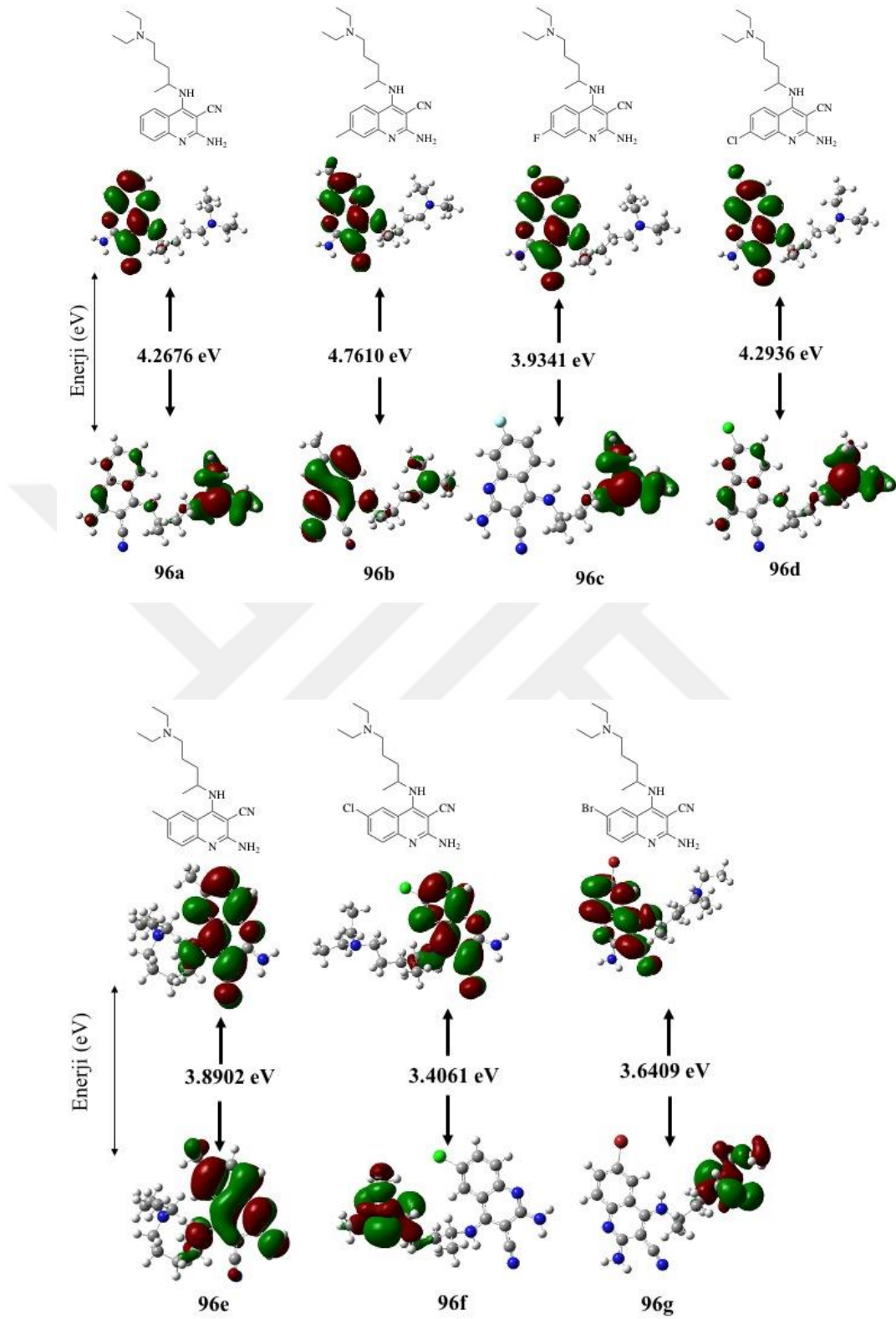
Başka bir çalışmada, dört bileşiğin *in silico* antitümör aktiviteleri incelenmiş ve her bir bileşiğin moleküler docking çalışmaları üç farklı protein yapısı kullanılarak yapılmıştır. Bu proteinler vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR-2), siklooksijenaz-2 (COX-2) ve epidermal büyüme faktörü reseptörüdür (EGFR). HOMO-LUMO analizi sonucunda daha düşük bant aralığına sahip bileşiklerin, moleküler docking sonucunda, çalışılan proteinlerle daha iyi etkileşime giren bileşiklerle aynı olduğu görülmüştür. Bu durum, HOMO-LUMO bant aralığı küçük ve "yumuşak" olarak değerlendirilen bileşiklerin proteinlerle daha iyi etkileşime girebilme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir [98].

Sentezlenen bileşiklerin (**96a-g**, **98a-g** ve **100a-g**) HOMO-LUMO bant aralıkları, hem gaz fazında hem de DMSO çözücüsü içerisinde Gaussian programı kullanılarak TD-SCF B3LYP metoduyla ve 6-31G(d,p) temel setiyle hesaplanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde, DMSO içerisindeki bant aralıklarının gaz fazına kıyasla daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, muhtemelen $\pi-\pi^*$ geçişlerinin etkisinden kaynaklanmaktadır. Polar bir çözücü olan DMSO, $\pi-\pi^*$ geçişlerinde uyarılmış haldeki π^* daha kararlı kılar. Uyarılmış hal, çözücü ile daha güçlü hidrojen bağı kurarak temel duruma göre daha kararlı hale gelir ve bu durumda uyarılmış halin enerji seviyesini düşer. Böylece, HOMO-LUMO bant aralığı daralır [99] (Tablo 6.8, Tablo 6.9, Tablo 6.10).

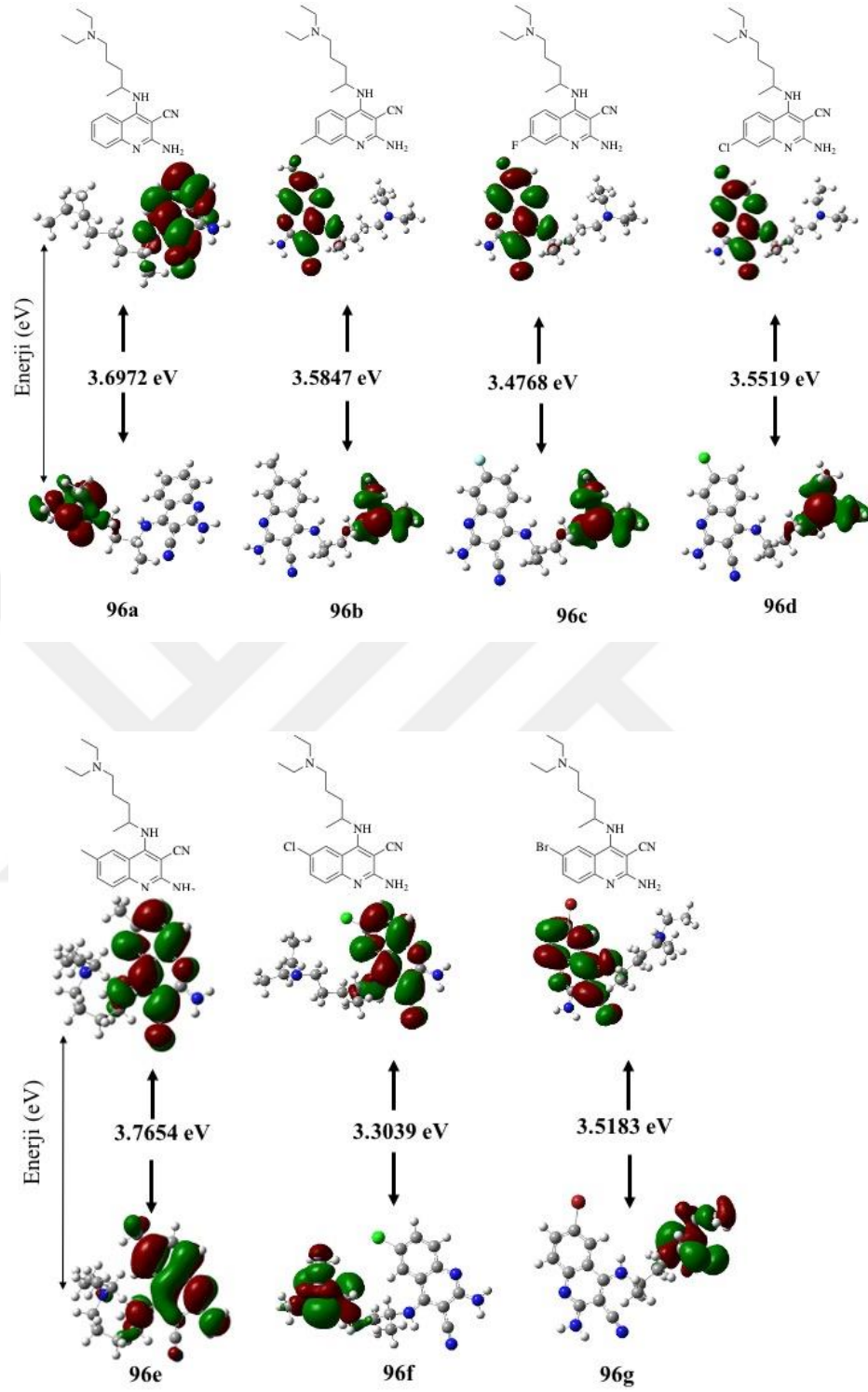
96a-g bileşiklerinin genelinin HOMO-LUMO bant aralığı incelendiğinde hem gaz fazında hem de DMSO içinde HOMO orbitallerinin 4-konumundaki amin grubunun olduğu bölge üzerinde, LUMO orbitallerinin ise kinolin halkası üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Moleküller uyarıldığında elektron geçişinin amin grubunun olduğu bölgeden kinolin halkasına doğru gerçekleşeceği düşünülmektedir (Şekil 6.13 ve Şekil 6.14). **98a-g** ve **100a-g** bileşiklerinin HOMO-LUMO bant aralıkları incelendiğinde, bileşiklerin HOMO ve LUMO orbitallerinin genellikle kinolin halkası üzerinde yoğunlaştığı gözlemlenmiştir. HOMO ve LUMO orbitallerinin her ikisinin de kinolin halkasında toplanması, elektron geçişlerinin bu bölge içerisinde gerçekleştiğini gösterir (Şekil 6.15, Şekil 6.16, Şekil 6.17, Şekil 6.18).

HOMO-LUMO bant enerjileri göz önünde bulundurularak bileşiklerin kararlılık sırası yapılmıştır: **96** numaralı bileşiklerin gaz fazında kararlılık sırası **96b>96d>96a>96c>96e>96g>96f**; DMSO içindeki kararlılık sırası ise **96e>96a>96b>96d>96g>96c>96f** şeklindedir. Bu durumda kararlılığı en düşük olup reaktivitesi yüksek olan bileşiğin **96f** bileşiği olduğu düşünülmektedir. *Elde edilen bu sonuçla antikanser aktivitenin uyumlu olması HOMO-LUMO bant aralığının biyolojik sistemlerle ilişkilendirilebileceğini göstermektedir. Ancak, daha önce de yorumlandığı gibi biyolojik aktivitenin oluşmasında sadece DFT hesaplamaları etkili değildir. Birçok faktörün rol oynadığı bilinmektedir.*

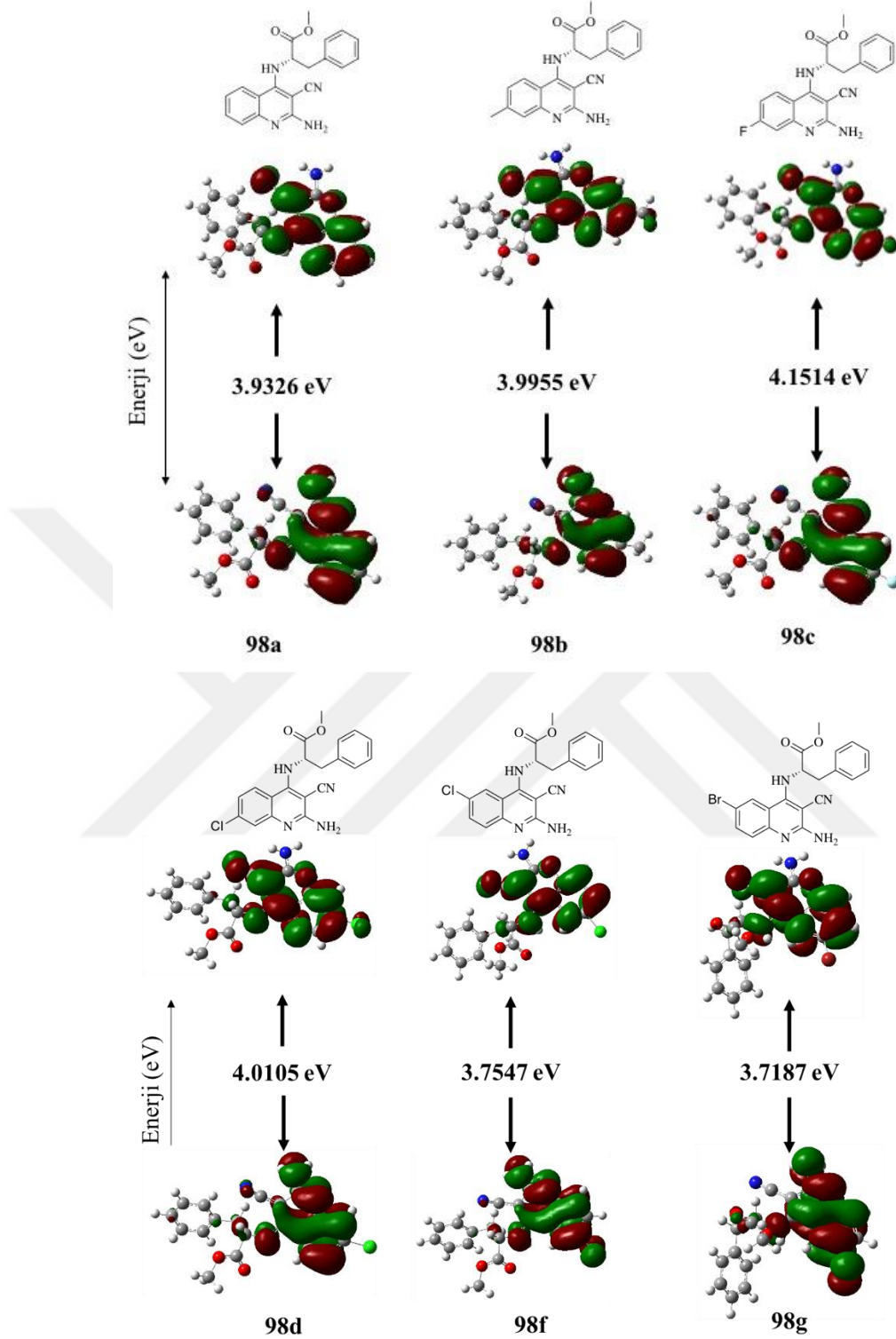
98 numaralı bileşiklerin gaz fazında kararlılık sırası **98c>98d>98b>98a>98f>98g** ; DMSO içindeki kararlılık sırası ise **98c>98d>98b>98a>98g>98f** şeklindedir. Bu durumda gaz fazında kararlılığı en düşük olup reaktivitesi diğerlerine göre yüksek olan **98g** iken; DMSO içinde kararlılığı en düşük olup reaktivitesi diğerlerine göre yüksek olan **98f** bileşiğidir. **100** numaralı bileşiklerin gaz fazında kararlılık sırası **100c>100b>100d>100a>100e>100f=100g** iken; **100c>100b>100d>100a>100e>100f>100g** şeklindedir.



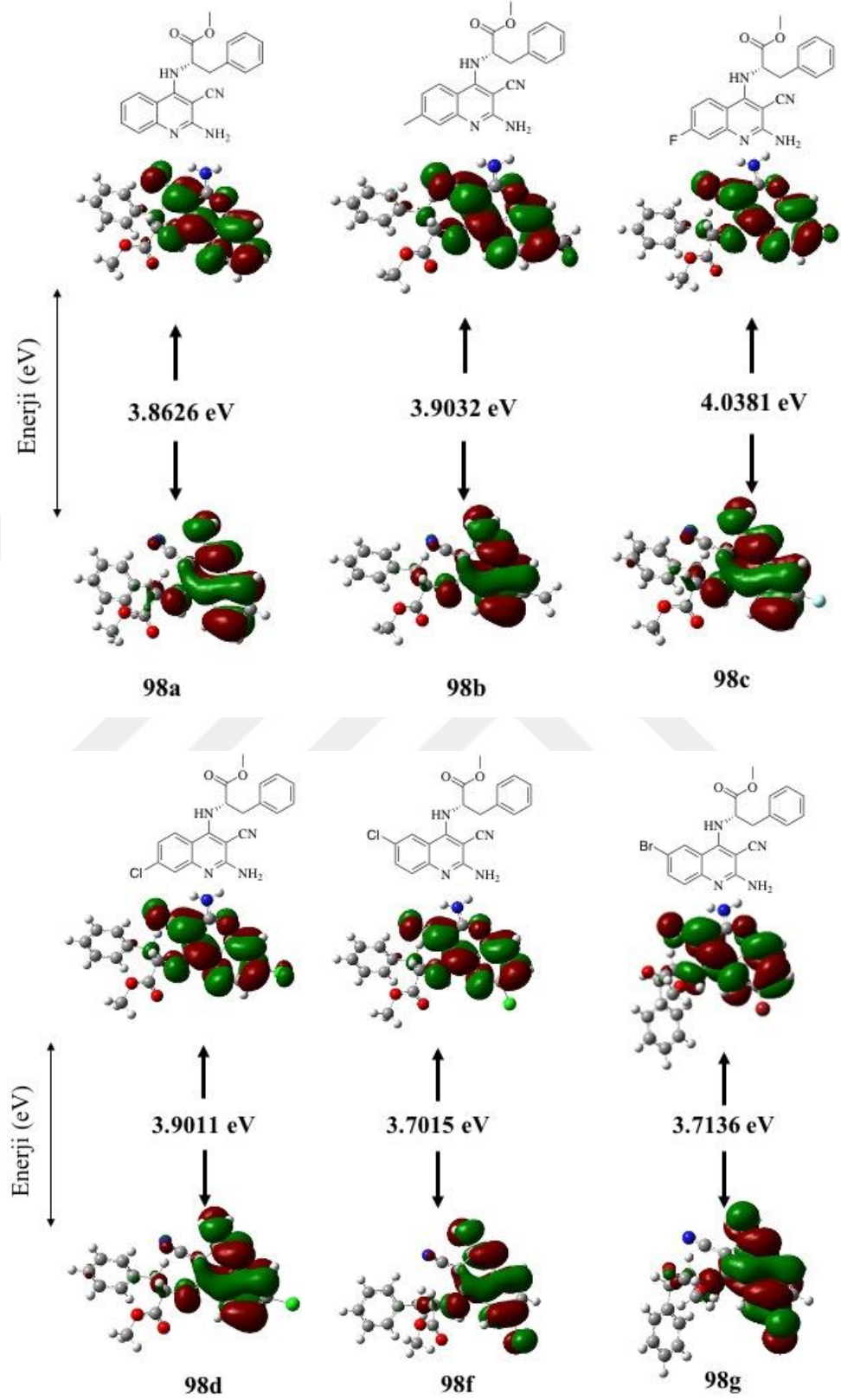
Şekil 6.13. 96a-g bileşiklerinin gaz fazında hesaplanan HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları



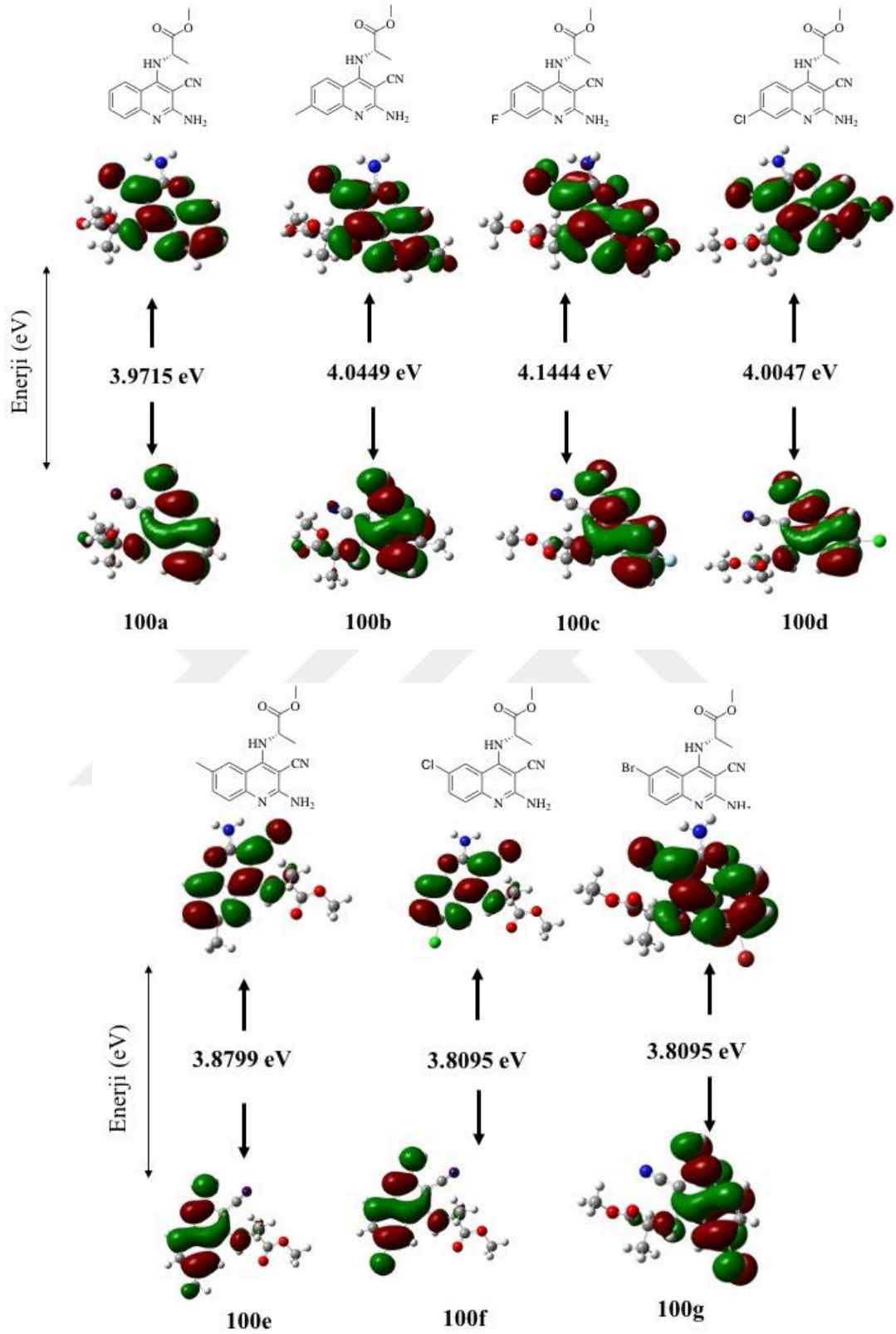
Şekil 6.14. 96a-g bileşiklerinin DMSO içinde hesaplanan HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları



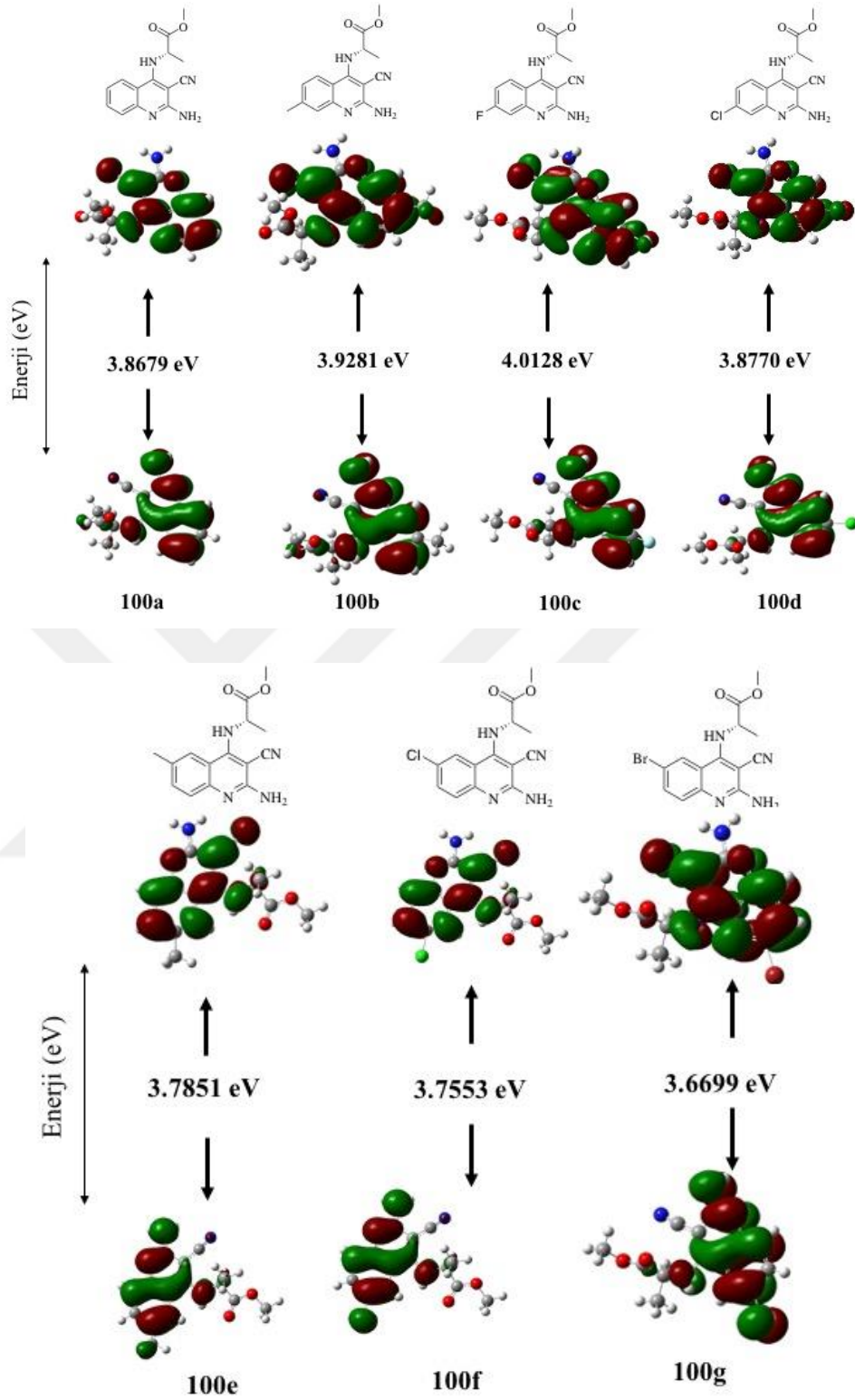
Şekil 6.15. 98a-g bileşiklerinin gaz fazında hesaplanan HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları



Şekil 6.16. 98a-g bileşiklerinin DMSO içinde hesaplanan HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları



Şekil 6.17. 100a-g bileşiklerinin gaz fazında hesaplanan HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları

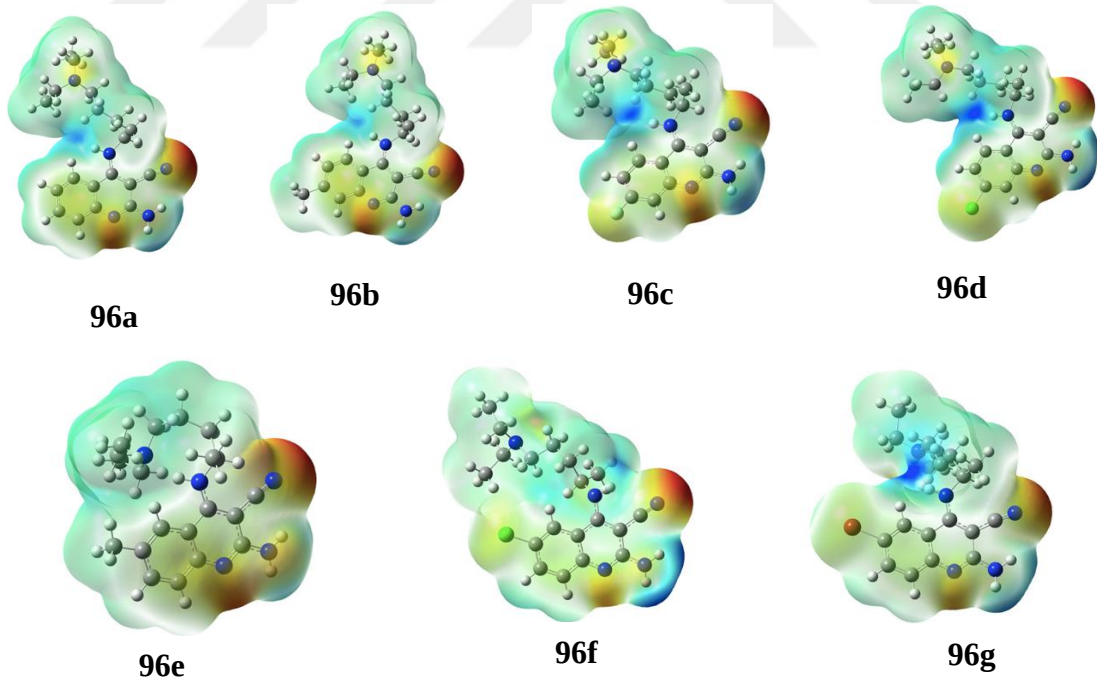


Şekil 6.18. 100a-g bileşiklerinin DMSO içinde hesaplanan HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları

6.4.3.2. Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP)

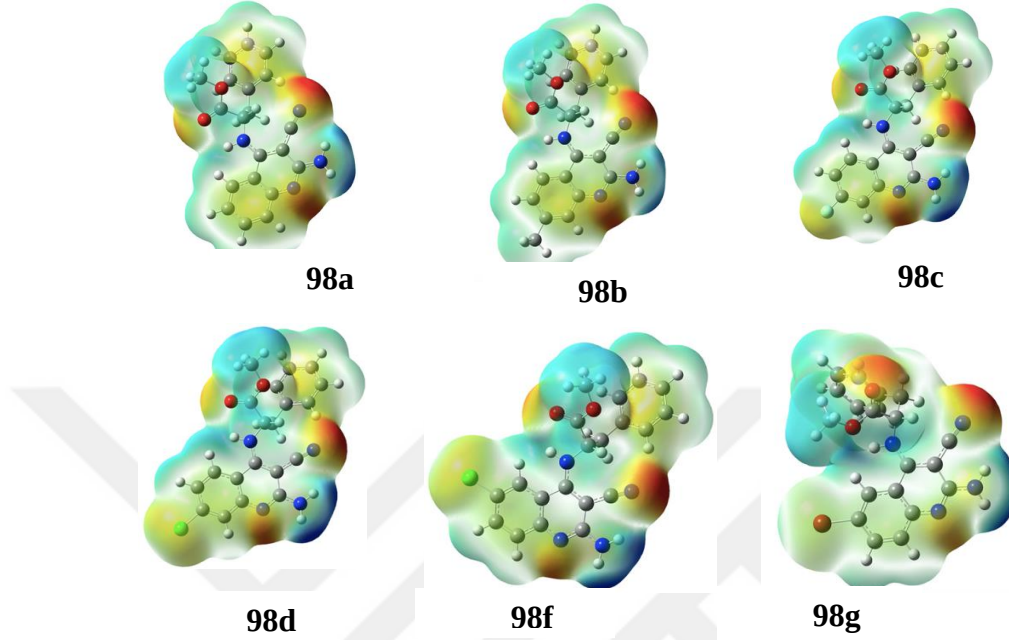
Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) analizi, bileşiklerin elektrofilik ve nükleofilik ataklara uygun olan reaktif bölgelerini tahmin etmek için oldukça önemlidir [100]. Moleküller arası çeşitli etkileşimlerin (örneğin, hidrojen bağları, ilaç-reseptör etkileşimleri, enzim-substrat etkileşimleri vb.) oluşma eğilimi, büyük ölçüde molekülün elektrostatik potansiyeline dayanır [101]. MEP'i tanımlamak için bir renk kodlama sistemi kullanılır. Potansiyel değerleri, kırmızı < turuncu < sarı < yeşil < mavi sırasına göre artar. Kırmızı renk, en negatif elektrostatik potansiyel bölgeleri ifade ederken, mavi renk en pozitif elektrostatik potansiyel alanları gösterir. Elektron yoğunluğu yüksek olan kırmızı, daha düşük olan bölgeler sarı renkle işaretlenirken yeşil renk elektrostatik potansiyelin sıfıra yakın olduğu alanları temsil eder [102].

96a-g bileşiklerinin MEP haritalarına bakıldığında elektron yoğunluğunca en zengin olan bölgenin -CN grubunun olduğu görülmektedir, moleküllerin en pozitif bölgeleri ise -NH ve -NH₂ grupları üzerinde bulunan H atomlarıdır (Şekil 6.19).



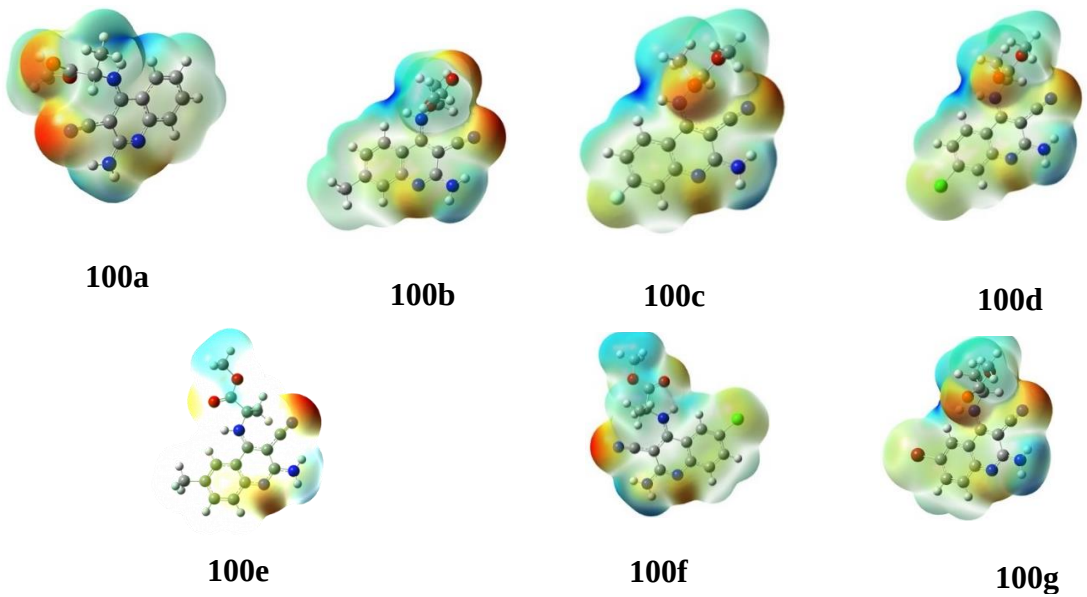
Şekil 6.19. 96a-g bileşiklerinin DFT B3LYP 631-G(d,p) yöntemi ile hesaplanan MEP haritaları

98a-g bileşiklerinin MEP haritalarına bakıldığında elektronların en fazla -CN grubunun azot atomu ve karbonil grubunun O atomu üzerinde yoğunlaştığı ve maksimum pozitif bölgenin -NH₂ grubunun H atomları olduğu görülmektedir (Şekil 6.20).



Şekil 6.20. 98a-g bileşiklerinin DFT B3LYP 631-G(d,p) yöntemi ile hesaplanan MEP haritaları

100a-g bileşiklerinin MEP haritaları incelendiğinde, elektronların en yoğun şekilde -CN grubunun azot atomu ve karbonil grubunun oksijen atomu üzerinde toplandığı görülmektedir. Ayrıca, moleküllerin en pozitif bölgeleri -NH ve -NH₂ gruplarının olduğu bölgelerdir (Şekil 6.21).



Şekil 6.21. 100a-g bileşiklerinin DFT B3LYP 631-G(d,p) yöntemi ile hesaplanan MEP haritaları

6.4.4. Bileşiklerin (96a-g, 98a-g, ve 100a-g) NMR Hesaplamaları

Çözücü ortamındaki frekans hesabı sonucu elde edilen çıkış (output) dosyaları üzerinden DMSO ve kloroform çözücülerinde NMR hesaplamaları yapılmıştır. NMR hesapları için kullanılan giriş (input) komutları şu şekildedir:

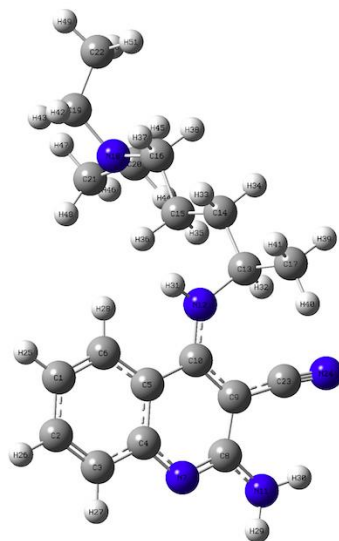
```
# nmr=(giao,spinspin) b3lyp/6-31g(d,p) scrf=(cpcm,solvent=dms0)
```

```
geom=connectivity
```

```
# nmr=(giao,spinspin) b3lyp/6-31g(d,p) scrf=(cpcm,solvent=chloroform)
```

```
geom=connectivity
```

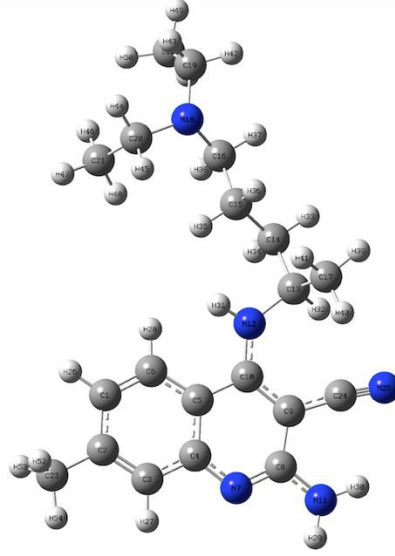
6.4.5. 96a-g bileşiklerinin hesaplanan NMR sonuçları



Şekil 6.22. 96a bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.11. 96a bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

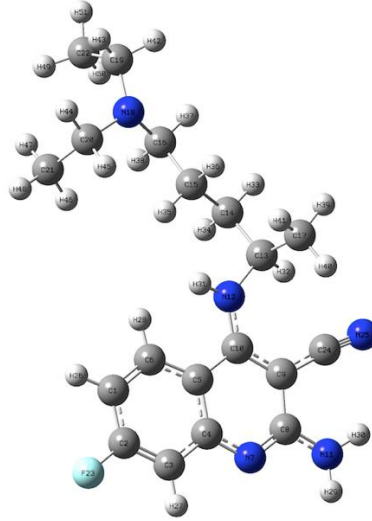
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	75.4147	125.9351	29	27.3790	4.6375
2	65.0923	136.2575	30	26.6721	5.3444
3	69.8299	131.5199	31	26.1691	5.8474
4	47.3372	154.0126	32	26.6421	5.3744
5	80.3397	121.0101	33	30.0625	1.9540
6	75.6326	125.7172	34	29.8660	2.1505
8	40.3118	161.0380	35	29.6954	2.3211
9	122.9737	78.3761	36	30.3063	1.7102
10	44.6263	156.7235	37	29.4526	2.5639
13	142.0742	59.2756	38	28.4057	3.6108
14	156.9340	44.4158	39	30.6184	1.3981
15	169.5569	31.7929	40	30.0781	1.9384
16	142.6053	58.7445	41	30.3015	1.7150
17	171.7252	29.6246	42	28.7187	3.2978
19	136.6661	64.6837	43	28.7885	3.2280
20	145.3930	55.9568	44	28.9851	3.0314
21	179.0578	22.2920	45	28.3272	3.6893
22	177.1000	24.2498	46	31.0080	1.0085
23	77.5716	123.7782	47	29.9762	2.0403
25	24.4618	7.5547	48	30.7872	1.2293
26	24.0857	7.9308	49	30.3449	1.6716
27	24.3966	7.6199	50	31.1044	0.9121
28	24.0010	8.0155	51	30.6460	1.3705



Şekil 6.23. 96b bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.12. 96b bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

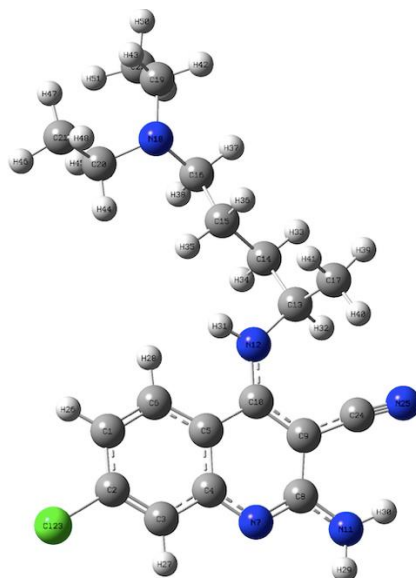
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	73.8082	127.5416	31	25.9645	6.0520
2	50.9897	150.3601	32	26.6276	5.3889
3	67.7576	133.5922	33	30.1136	1.9029
4	45.9005	155.4493	34	29.8049	2.2116
5	81.7964	119.5534	35	29.7290	2.2875
6	76.3040	125.0458	36	30.3203	1.6962
8	38.4282	162.9216	37	29.5148	2.5017
9	122.5376	78.8122	38	28.3658	3.6507
10	43.8704	157.4794	39	30.5817	1.4348
13	141.0804	60.2694	40	30.1283	1.8882
14	157.0766	44.2732	41	30.5812	1.4353
15	169.0915	32.2583	42	28.7230	3.2935
16	142.9954	58.3544	43	28.7952	3.2213
17	173.2300	28.1198	44	28.8239	3.1926
19	136.1057	65.2441	45	28.1708	3.8457
20	144.3413	57.0085	46	30.6599	1.3566
21	178.3265	23.0233	47	30.9651	1.0514
22	176.9895	24.3603	48	29.7581	2.2584
23	169.0023	32.3475	49	30.9827	1.0338
24	78.8318	122.5180	50	30.5946	1.4219
26	24.4897	7.5268	51	30.1808	1.8357
27	24.4526	7.5639	52	29.2828	2.7337
28	23.9299	8.0866	53	29.2319	2.7846
29	27.2546	4.7619	54	29.6528	2.3637
30	26.7842	5.2323			



Şekil 6.24. 96c bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.13. 96c bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

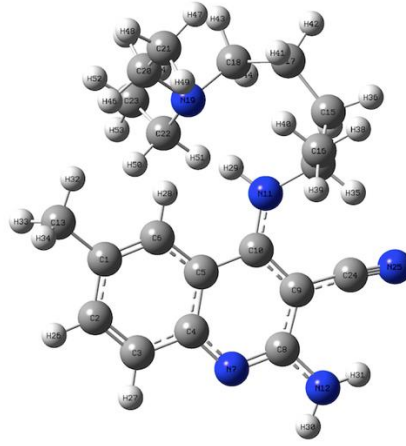
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	85.3802	115.9696	30	26.5830	5.4335
2	30.9374	170.4124	31	26.2489	5.7676
3	84.9237	116.4261	32	26.6610	5.3555
4	45.1592	156.1906	33	30.0651	1.9514
5	83.0512	118.2986	34	29.8799	2.1366
6	72.9354	128.4144	35	29.7290	2.2875
8	39.6290	161.7208	36	30.3053	1.7112
9	123.3930	77.9568	37	29.4493	2.5672
10	44.7477	156.6021	38	28.4185	3.5980
13	141.9468	59.4030	39	30.6184	1.3981
14	156.9627	44.3871	40	30.0846	1.9319
15	169.7114	31.6384	41	30.3021	1.7144
16	142.5155	58.8343	42	28.7404	3.2761
17	171.6994	29.6504	43	28.7848	3.2317
19	136.5571	64.7927	44	28.9874	3.0291
20	145.4855	55.8643	45	28.3237	3.6928
21	178.9324	22.4174	46	29.9859	2.0306
22	177.3296	24.0202	47	30.7809	1.2356
24	77.7332	123.6166	48	30.9866	1.0299
26	24.8159	7.2006	49	30.6488	1.3677
27	24.9012	7.1153	50	30.3503	1.6662
28	23.9742	8.0423	51	31.1129	0.9036
29	27.2898	4.7267			



Şekil 6.25. 96d bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.14. 96d bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

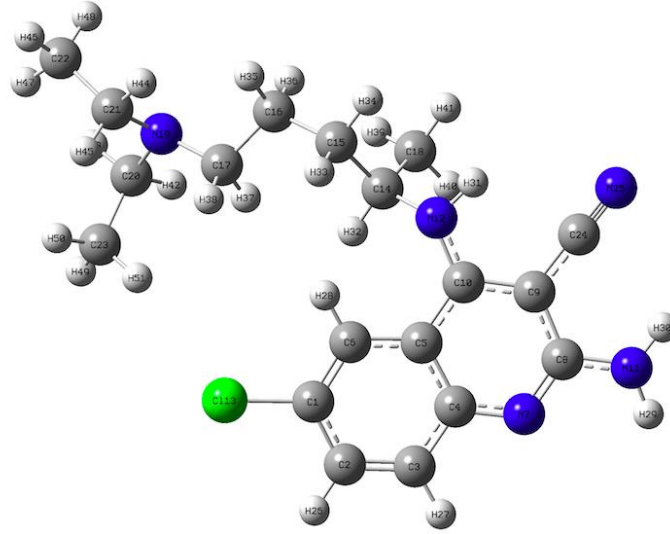
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	75.1304	126.2194	30	26.6125	5.4040
2	50.5109	150.8389	31	26.4304	5.5861
3	70.0872	131.2626	32	26.6827	5.3338
4	46.1660	155.1838	33	30.1705	1.8460
5	81.4286	119.9212	34	30.0068	2.0097
6	74.7414	126.6084	35	30.0222	1.9943
8	39.6417	161.7081	36	30.1500	1.8665
9	122.5163	78.8335	37	29.2360	2.7805
10	45.2207	156.1291	38	29.1849	2.8316
13	141.8134	59.5364	39	30.6244	1.3921
14	157.1583	44.1915	40	30.0554	1.9611
15	168.2215	33.1283	41	30.3208	1.6957
16	135.2593	66.0905	42	29.0829	2.9336
17	171.1386	30.2112	43	28.5335	3.4830
19	144.6565	56.6933	44	29.1985	2.8180
20	148.7411	52.6087	45	28.9094	3.1071
21	177.2704	24.0794	46	30.7404	1.2761
22	185.5001	15.8497	47	30.3844	1.6321
24	78.4648	122.8850	48	30.8669	1.1496
26	24.7381	7.2784	49	30.8471	1.1694
27	24.5290	7.4875	50	31.3723	0.6442
28	24.2128	7.8037	51	30.3683	1.6482
29	27.3426	4.6739			



Şekil 6.26. 96e bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.15. 96e bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

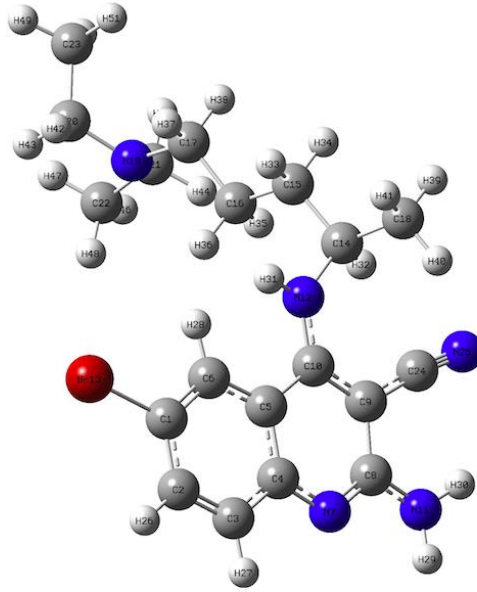
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	63.9823	137.3675	31	26.8396	5.1769
2	63.4322	137.9176	32	29.7309	2.2856
3	69.8478	131.5020	33	29.1641	2.8524
4	48.2317	153.1181	34	29.1967	2.8198
5	78.1401	123.2097	35	26.5803	5.4362
6	73.0239	128.3259	36	29.7074	2.3091
8	39.7928	161.5570	37	29.8745	2.1420
9	119.2591	82.0907	38	30.7699	1.2466
10	40.1587	161.1911	39	30.5880	1.4285
13	169.7705	31.5793	40	30.0848	1.9317
14	140.4503	60.8995	41	29.5815	2.4350
15	154.0254	47.3244	42	30.1345	1.8820
16	170.1576	31.1922	43	28.9043	3.1122
17	163.7511	37.5987	44	29.0354	2.9811
18	135.0004	66.3494	45	28.7646	3.2519
20	140.0089	61.3409	46	28.8868	3.1297
21	174.5383	26.8115	47	30.2732	1.7433
22	136.4211	64.9287	48	30.4680	1.5485
23	183.8837	17.4661	49	30.1986	1.8179
24	78.1176	123.2322	50	29.1596	2.8569
26	24.1227	7.8938	51	29.1164	2.9001
27	24.4053	7.6112	52	30.5713	1.4452
28	24.0621	7.9544	53	31.4320	0.5845
29	23.5602	8.4563	54	30.7246	1.2919
30	27.5228	4.4937			



Şekil 6.27. 96f bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.16. 96f bileşiğinin kloroform içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	61.5501	139.7997	30	26.8537	5.1628
2	64.0616	137.2882	31	27.5383	4.4782
3	67.9840	133.3658	32	27.6307	4.3858
4	46.8027	154.5471	33	29.6314	2.3851
5	78.2781	123.0717	34	30.0400	1.9765
6	70.9737	130.3761	35	29.9714	2.0451
8	41.1101	160.2397	36	30.3262	1.6903
9	112.1270	89.2228	37	29.0420	2.9745
10	36.4954	164.8544	38	29.0108	3.0057
14	135.1764	66.1734	39	30.2365	1.7800
15	155.7345	45.6153	40	30.5318	1.4847
16	164.4897	36.8601	41	30.9174	1.0991
17	137.8477	63.5021	42	29.1563	2.8602
18	171.0747	30.2751	43	28.5567	3.4598
20	144.5314	56.8184	44	29.2174	2.7991
21	149.6333	51.7165	45	28.9364	3.0801
22	177.3471	24.0027	46	30.7732	1.2433
23	185.7466	15.6032	47	30.3925	1.6240
24	81.1376	120.2122	48	30.9694	1.0471
26	24.2511	7.7654	49	31.3718	0.6447
27	24.3175	7.6990	50	30.3228	1.6937
28	24.0183	7.9982	51	30.6649	1.3516
29	27.2394	4.7771			

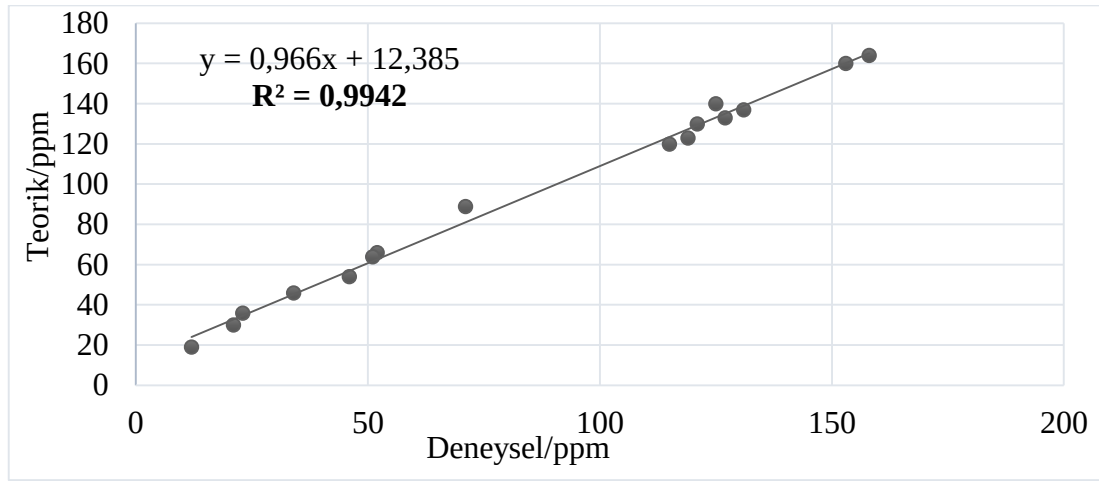


Şekil 6.28. 96g bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.17. 96g bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

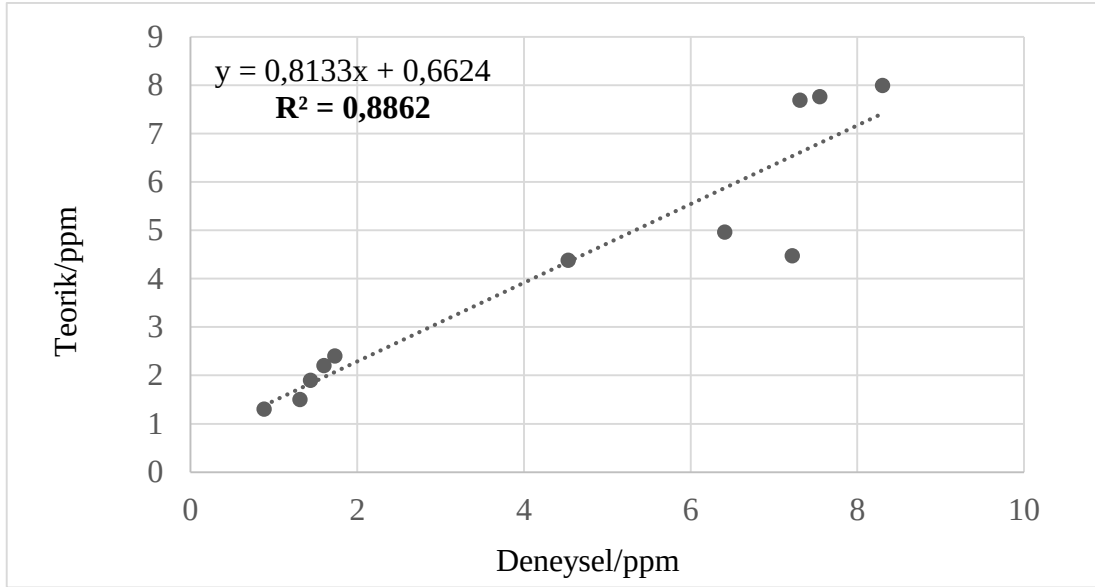
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	63.6627	137.6871	30	26.3942	5.6223
2	61.5946	139.7552	31	26.8167	5.1998
3	68.3129	133.0369	32	26.9569	5.0596
4	48.4855	152.8643	33	30.3431	1.6734
5	78.9861	122.3637	34	30.1057	1.9108
6	72.8159	128.5339	35	30.0288	1.9877
8	41.5930	159.7568	36	30.1496	1.8669
9	122.7405	78.6093	37	29.1994	2.8171
10	44.1806	157.1692	38	28.9537	3.0628
14	139.3070	62.0428	39	30.4772	1.5393
15	154.7765	46.5733	40	30.0638	1.9527
16	161.4250	39.9248	41	30.7829	1.2336
17	135.1392	66.2106	42	28.7963	3.2202
18	168.9494	32.4004	43	28.4040	3.6125
20	142.4663	58.8835	44	29.1990	2.8175
21	147.5960	53.7538	45	28.8389	3.1776
22	175.8261	25.5237	46	30.5757	1.4408
23	184.3379	17.0119	47	30.3988	1.6177
24	77.8567	123.4931	48	30.6292	1.3873
26	24.2622	7.7543	49	31.2677	0.7488
27	24.4737	7.5428	50	30.2721	1.7444
28	24.1530	7.8635	51	30.5722	1.4443
29	27.2462	4.7703			

96 numaralı bileşiklerin NMR hesaplamaları DFT yöntemi kullanılarak, B3LYP,6-31G(d,p) basis set ile gerçekleştirilmiştir. Örnek olarak **96f** bileşiğinin deneysel ve teorik NMR kimyasal kaymaları karşılaştırılmış ve korelasyon analizi sonucunda R^2 değeri ^{13}C NMR verileri için 0,9942 olarak elde edilmiştir (Şekil 6.29). Bilindiği üzere, R^2 değerinin 1'e yakın olması teorik ve deneysel verilerin birbiriyle uyumlu olduğunu gösterir. Elde edilen bu yüksek değer, kullanılan teorik hesabın bu bileşik grubu için uygun olduğunu göstermektedir. Küçük sapmalara rağmen hesaplama genel olarak başarılı gerçekleştirilmiştir.

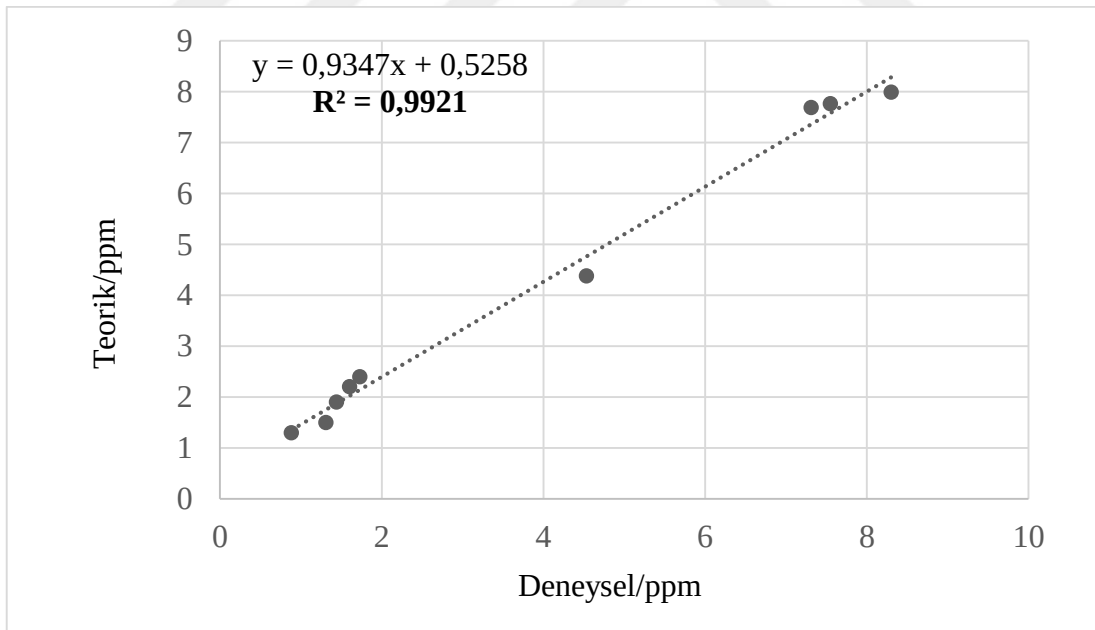


Şekil 6.29. 96f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^{13}C NMR verilerinden elde edilen korelasyon eğrisi

Ancak deneysel ve teorik ^1H NMR kimyasal kayma değerleri karşılaştırıldığında R^2 değeri 0.8862 bulunmuştur (Şekil 6.30). Bu sapmanın -NH ve -NH₂ protonlarından kaynaklandığı görülmektedir. Deneysel olarak 6.41 ppm'de gözlemlenen -NH₂ protonları, teorik hesaplamalarda 4.96 ppm'de gözlemlenirken; 7.22 ppm'deki NH protonu, teorik olarak 4.47 ppm'de bulunmuştur. -NH ve -NH₂ protonları, hidrojen bağları, çözücü etkisi ve sıcaklık gibi faktörlere karşı daha duyarlı olduklarından, deneysel ortamda beklenenden farklı davranabilirler. Bu protonlar korelasyondan çıkarıldığında R^2 değeri 0.9921'e yükselmiştir (Şekil 6.31).

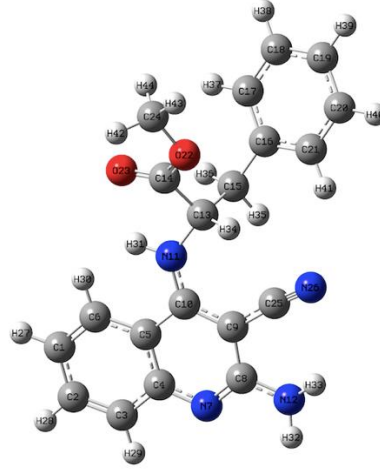


Şekil 6.30. 96f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^1H NMR verilerinden elde edilen korelasyon eğrisi



Şekil 6.31. 96f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^1H NMR verilerinden -NH ve -NH₂ protonları çıkarılarak elde edilen korelasyon eğrisi

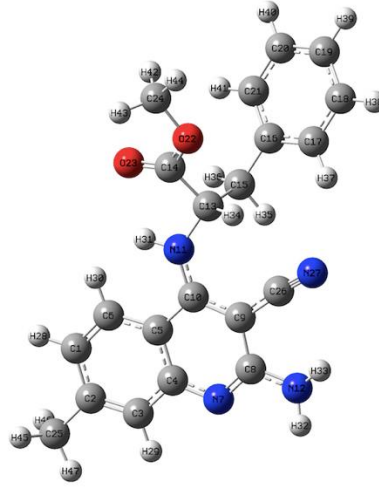
6.4.6. 98a-g bileşiklerinin hesaplanan NMR sonuçları



Şekil 6.32. 98a bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.18. 98a bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

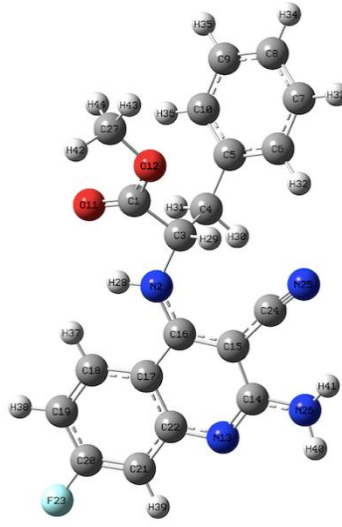
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	74.1335	127.2163	25	74.3666	126.9832
2	63.5655	137.7843	27	24.4542	7.5623
3	67.6623	133.6875	28	24.0385	7.9780
4	47.1767	154.1731	29	24.2114	7.8051
5	80.4072	120.9426	30	23.8167	8.1998
6	74.6373	126.7125	31	25.2427	6.7738
8	38.1383	163.2115	32	27.1681	4.8484
9	121.8598	79.4900	33	26.8082	5.2083
10	45.1548	156.1950	34	26.3236	5.6929
13	131.2884	70.0614	35	27.6444	4.3721
14	23.6661	177.6837	36	29.1106	2.9059
15	147.4080	53.9418	37	24.4695	7.5470
16	59.5720	141.7778	38	24.2035	7.8130
17	67.1831	134.1667	39	24.1687	7.8478
18	68.4774	132.8724	40	24.1709	7.8456
19	69.2727	132.0771	41	23.6660	8.3505
20	67.8351	133.5147	42	28.0298	3.9867
21	67.5817	133.7681	43	28.4706	3.5459
24	140.5603	60.7895	44	28.2222	3.7943



Şekil 6.33. 98b bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.19. 98b bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

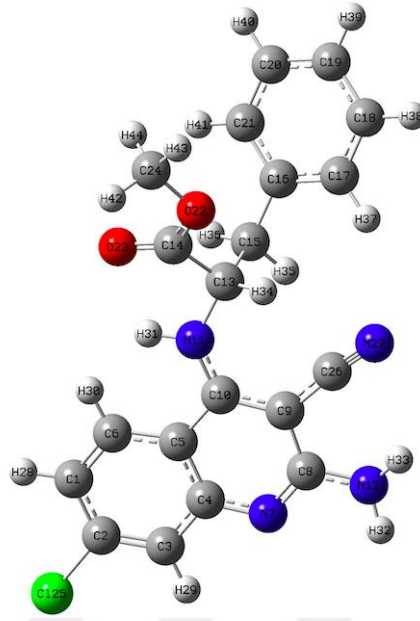
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	73.4491	127.9007	28	24.4826	7.5339
2	52.1407	149.2091	29	24.5899	7.4266
3	69.6557	131.6941	30	23.9976	8.0189
4	47.0220	154.3278	31	25.4595	6.5570
5	82.9312	118.4186	32	27.3597	4.6568
6	75.6314	125.7184	33	26.7384	5.2781
8	40.2070	161.1428	34	26.1639	5.8526
9	123.0888	78.2610	35	27.7917	4.2248
10	45.5223	155.8275	36	29.2415	2.7750
13	132.3625	68.9873	37	23.5547	8.4618
14	23.3284	178.0214	38	24.1904	7.8261
15	149.5016	51.8482	39	24.2708	7.7457
16	59.3036	142.0462	40	24.2686	7.7479
17	67.5652	133.7846	41	24.5403	7.4762
18	68.2121	133.1377	42	28.2351	3.7814
19	69.8027	131.5471	43	27.8665	4.1500
20	68.4500	132.8998	44	28.4508	3.5657
21	67.4364	133.9134	45	29.2167	2.7998
24	140.1715	61.1783	46	29.2003	2.8162
25	169.5017	31.8481	47	29.7760	2.2405
26	76.6379	124.7119			



Şekil 6.34. 98c bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.20. 98c bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

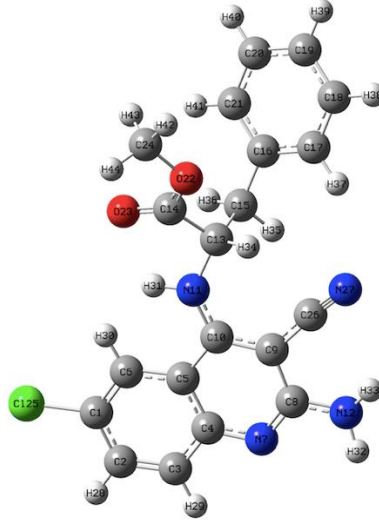
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	23.4158	177.9340	27	140.0741	61.2757
3	132.3119	69.0379	28	25.4157	6.6008
4	149.4283	51.9215	29	26.1662	5.8503
5	59.4199	141.9299	30	27.7782	4.2383
6	67.5859	133.7639	31	29.2233	2.7932
7	68.1972	133.1526	32	23.5603	8.4562
8	69.7515	131.5983	33	24.1883	7.8282
9	68.4266	132.9232	34	24.2668	7.7497
10	67.4083	133.9415	35	24.2648	7.7517
14	39.7694	161.5804	36	24.5364	7.4801
15	123.2199	78.1299	37	23.8749	8.1416
16	45.5506	155.7992	38	24.7356	7.2809
17	83.5391	117.8107	39	24.8469	7.1696
18	72.6667	128.6831	40	27.2330	4.7835
19	84.9173	116.4325	41	26.6047	5.4118
20	30.6867	170.6631	42	27.8589	4.1576
21	84.6405	116.7093	43	28.4445	3.5720
22	44.9910	156.3588	44	28.2289	3.7876
24	76.8786	124.4712			



Şekil 6.35. 98d bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.21. 98d bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

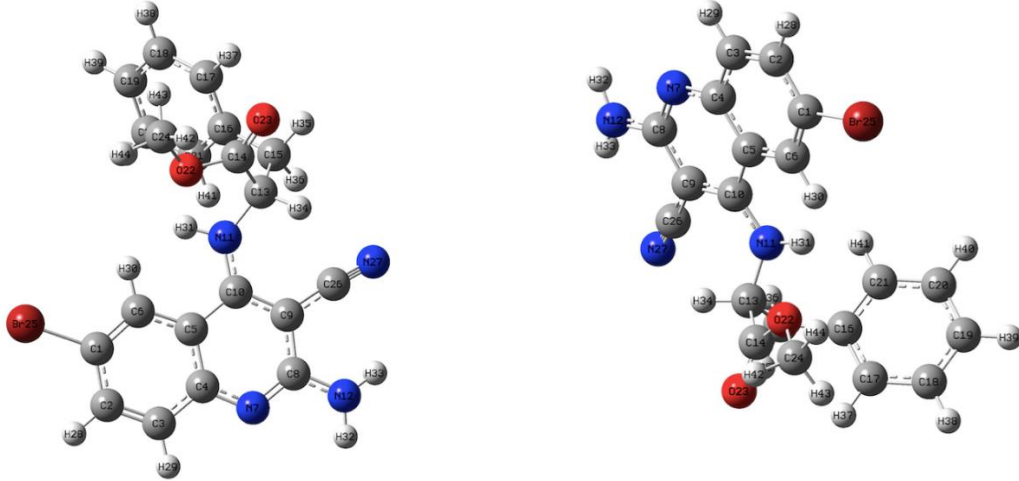
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	74.6179	126.7319	26	77.1262	124.2236
2	50.2374	151.1124	28	24.6253	7.3912
3	70.3373	131.0125	29	24.5136	7.5029
4	46.1666	155.1832	30	24.0056	8.0109
5	81.6955	119.6543	31	25.4259	6.5906
6	73.8746	127.4752	32	27.2090	4.8075
8	39.7883	161.5615	33	26.5817	5.4348
9	122.6479	78.7019	34	26.2147	5.8018
10	45.6176	155.7322	35	27.7810	4.2355
13	132.2822	69.0676	36	29.2127	2.8038
14	23.4814	177.8684	37	23.6008	8.4157
15	149.2533	52.0965	38	24.1959	7.8206
16	59.5327	141.8171	39	24.2698	7.7467
17	67.5776	133.7722	40	24.2669	7.7496
18	68.1816	133.1682	41	24.5432	7.4733
19	69.7131	131.6367	42	27.8592	4.1573
20	68.3973	132.9525	43	28.4530	3.5635
21	67.4619	133.8879	44	28.2484	3.7681
24	140.0759	61.2739			



Şekil 6.36.98f bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.22. 98f bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	61.1517	140.1981	26	77.1672	124.1826
2	64.3049	137.0449	28	24.2656	7.7509
3	67.9965	133.3533	29	24.3895	7.6270
4	48.1760	153.1738	30	24.1399	7.8766
5	80.0131	121.3367	31	25.5042	6.5123
6	75.3942	125.9556	32	27.2397	4.7768
8	40.1845	161.1653	33	26.6133	5.4032
9	122.3276	79.0222	34	26.1969	5.8196
10	46.1929	155.1569	35	27.7759	4.2406
13	132.2648	69.0850	36	29.1962	2.8203
14	23.5038	177.8460	37	23.5856	8.4309
15	149.1816	52.1682	38	24.1928	7.8237
16	59.5249	141.8249	39	24.2665	7.7500
17	67.5874	133.7624	40	24.2625	7.7540
18	68.1945	133.1553	41	24.5320	7.4845
19	69.7089	131.6409	42	28.4425	3.5740
20	68.3971	132.9527	43	28.2356	3.7809
21	67.4371	133.9127	44	27.8493	4.1672
24	140.0380	61.3118			

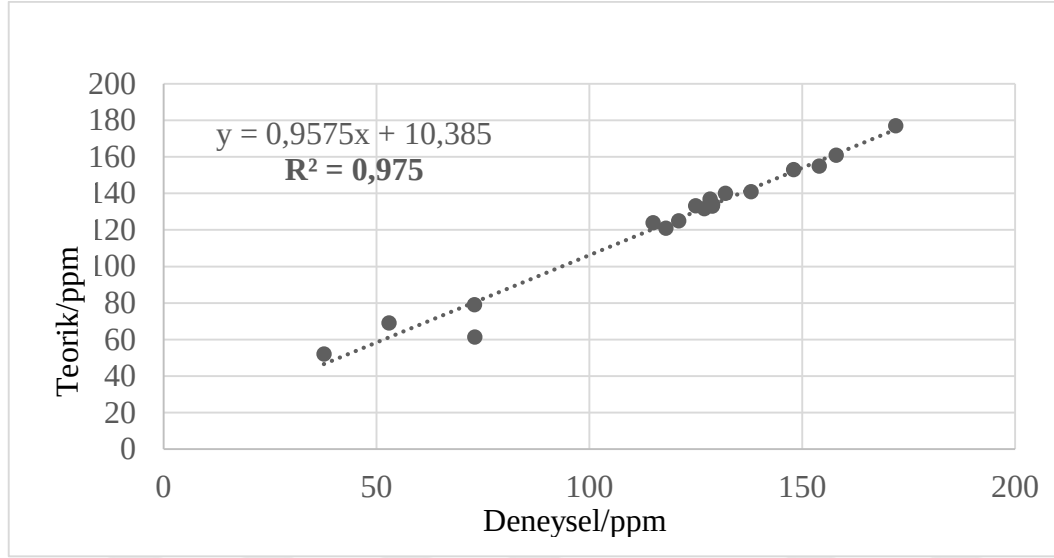


Şekil 6.37. 98g bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.23. 98g bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

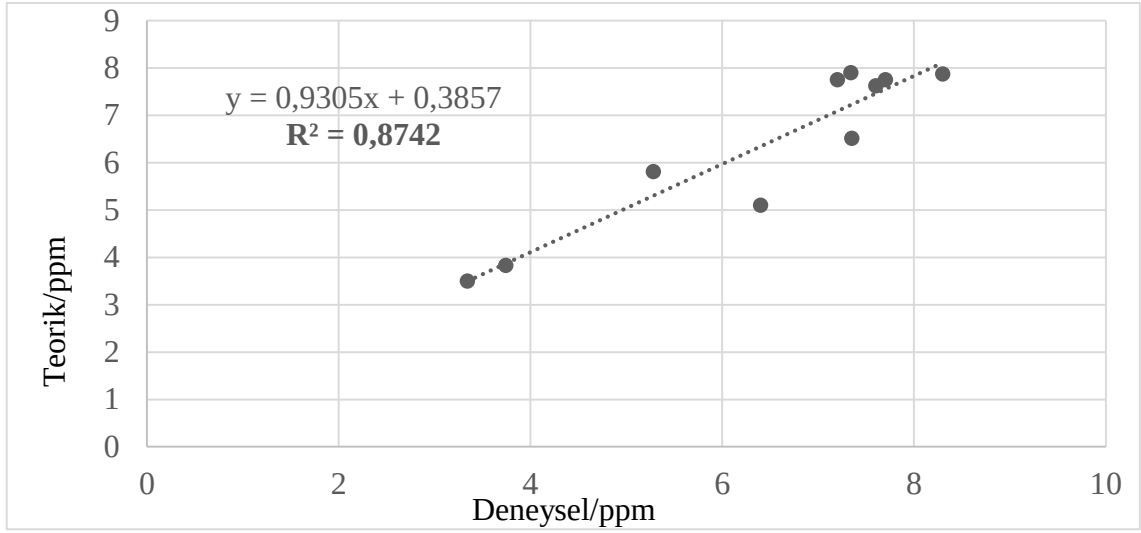
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	62.8960	138.4538	26	78.2990	123.0508
2	61.8129	139.5369	28	24.2079	7.8086
3	67.6585	133.6913	29	24.3737	7.6428
4	47.9379	153.4119	30	24.3493	7.6672
5	79.2356	122.1142	31	26.0726	5.9439
6	72.6164	128.7334	32	27.2944	4.7221
8	39.2987	162.0511	33	26.7033	5.3132
9	121.8210	79.5288	34	26.1966	5.8199
10	45.7618	155.5880	35	28.3592	3.6573
13	131.5911	69.7587	36	28.3225	3.6940
14	27.5712	173.7786	37	24.4033	7.6132
15	147.8158	53.5340	38	24.1951	7.8214
16	60.8878	140.4620	39	24.2383	7.7782
17	67.6839	133.6659	40	24.2908	7.7257
18	68.0545	133.2953	41	24.4139	7.6026
19	69.3180	132.0318	42	27.8571	4.1594
20	68.4693	132.8805	43	27.9474	4.0691
21	66.3799	134.9699	44	28.0748	3.9417
24	139.0130	62.3368			

98 numaralı bileşiklerin NMR hesaplamaları DFT yöntemi kullanılarak, B3LYP,6-31G(d,p) basis set ile gerçekleştirilmiştir. Örnek olarak **98f** bileşiğinin deneysel ve teorik NMR kimyasal kaymaları karşılaştırılmış ve korelasyon analizi sonucunda R^2 değeri ^{13}C NMR verileri için 0,975 olarak elde edilmiştir (Şekil 6.38). Elde edilen bu R^2 değeri, kullanılan teorik hesabın bu bileşik grubu için uygun olduğunu göstermektedir.

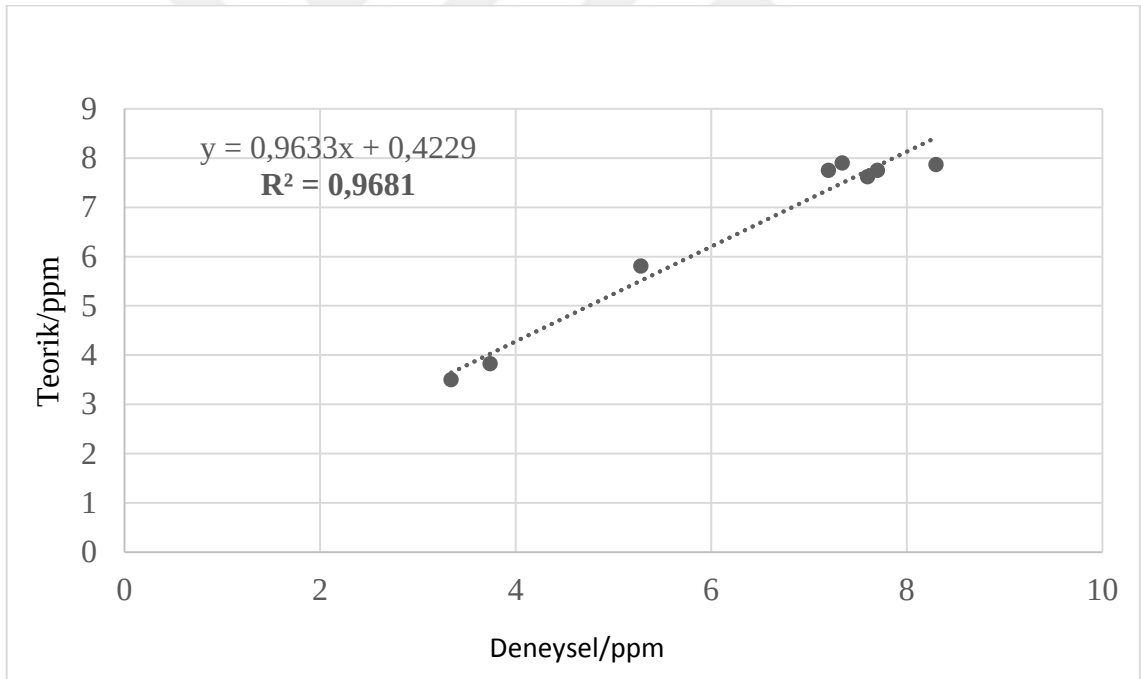


Şekil 6.38. *98f* bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^{13}C NMR verilerinden elde edilen korelasyon eğrisi

Ancak deneysel ve teorik ^1H NMR kimyasal kayma değerleri karşılaştırıldığında R^2 değeri 0.8742 bulunmuştur (Şekil 6.39). Bu sapmanın -NH ve -NH₂ protonlarından kaynaklandığı görülmektedir. Deneysel olarak 6.1 ppm’de gözlemlenen -NH₂ protonları, teorik hesaplamalarda 5.1 ppm’de gözlemlenirken; 7.35 ppm’deki NH protonu, teorik olarak 6.51 ppm’de bulunmuştur. -NH ve -NH₂ protonları, hidrojen bağları, çözücü etkileri ve sıcaklık gibi faktörlere karşı daha hassas olduklarından, deneysel ortamda beklenenden farklı davranabilirler. Bu protonlar korelasyondan çıkarıldığında R^2 değeri 0,9681’e yükselmiştir (Şekil 6.40).

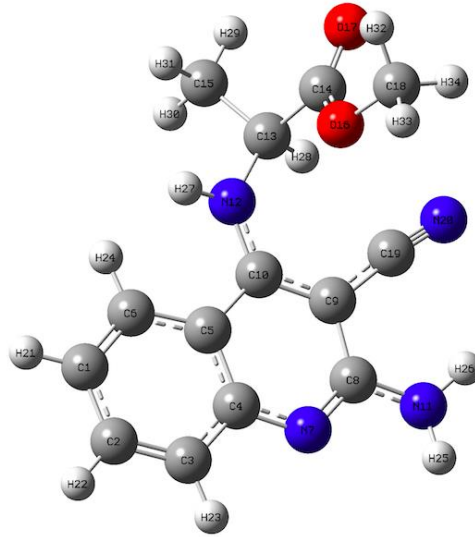


Şekil 6.39. 98f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^1H NMR verilerinden elde edilen korelasyon eğrisi



Şekil 6.40. 98f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^1H NMR verilerinden -NH ve -NH₂ protonları çıkarılarak elde edilen korelasyon eğrisi

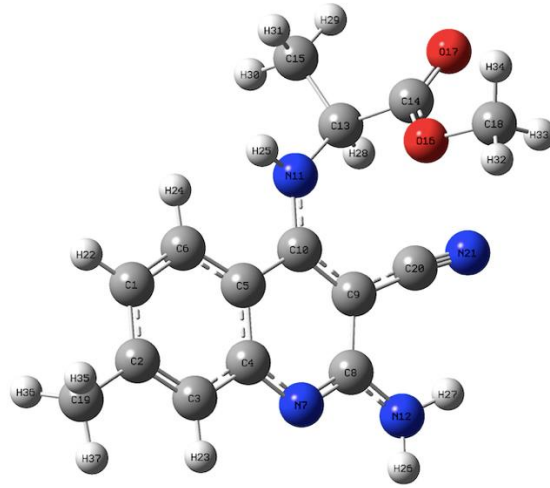
6.4.7. 100a-g bileşiklerinin hesaplanan NMR sonuçları



Şekil 6.41. 100a bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.24. 96g bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

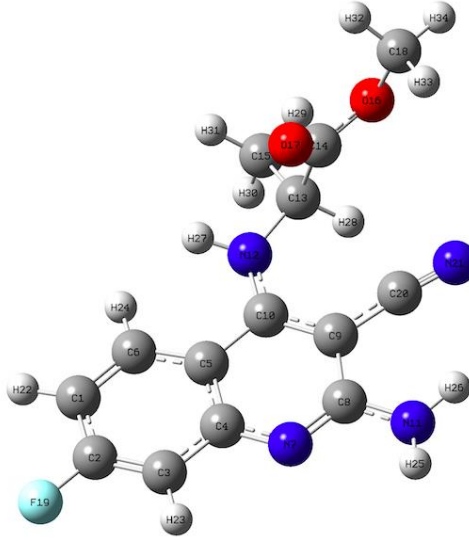
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	74.9776	126.3722	21	24.4263	7.5902
2	64.7285	136.6213	22	24.0416	7.9749
3	69.6953	131.6545	23	24.3410	7.6755
4	47.2431	154.1067	24	24.0275	7.9890
5	80.6240	120.7258	25	27.3286	4.6879
6	75.5862	125.7636	26	26.6941	5.3224
8	40.4870	160.8628	27	26.6200	5.3965
9	121.2037	80.1461	28	26.4786	5.5379
10	43.4115	157.9383	29	29.7070	2.3095
13	136.6250	64.7248	30	30.2484	1.7681
14	24.8800	176.4698	31	30.3548	1.6617
15	171.8156	29.5342	32	27.7880	4.2285
18	139.4836	61.8662	33	28.0729	3.9436
19	77.9926	123.3572	34	27.9196	4.0969



Şekil 6.42. 100b bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.25. 100b bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

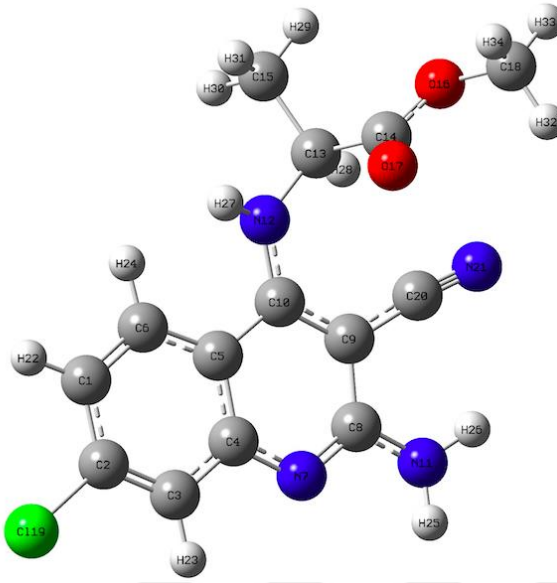
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	73.4123	127.9375	23	24.5943	7.4222
2	52.2581	149.0917	24	24.1229	7.8936
3	69.7889	131.5609	25	26.6826	5.3339
4	47.1041	154.2457	26	27.3690	4.6475
5	82.8078	118.5420	27	26.7372	5.2793
6	75.8519	125.4979	28	26.4772	5.5393
8	40.2837	161.0661	29	29.7169	2.2996
9	121.8073	79.5425	30	30.2609	1.7556
10	43.6328	157.7170	31	30.3736	1.6429
13	136.7715	64.5783	32	28.0800	3.9365
14	24.8270	176.5228	33	27.9184	4.0981
15	171.8666	29.4832	34	27.8080	4.2085
18	139.4964	61.8534	35	29.2162	2.8003
19	169.5085	31.8413	36	29.2235	2.7930
20	77.8322	123.5176	37	29.7828	2.2337
22	24.5265	7.4900			



Şekil 6.43. 100c bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.26. 100c bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

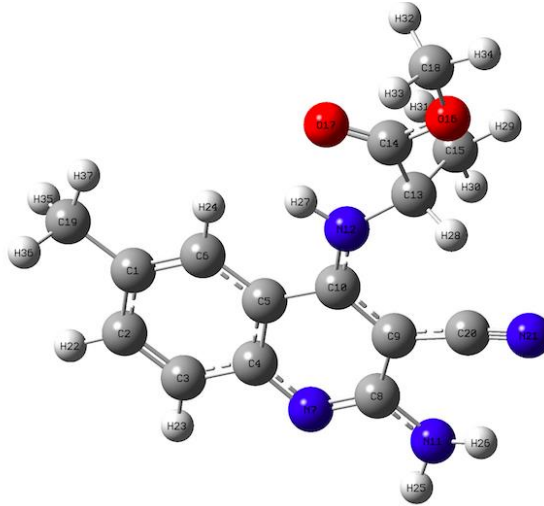
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	84.5603	116.7895	22	24.7419	7.2746
2	30.5967	170.7531	23	24.8233	7.1932
3	84.6989	116.6509	24	23.9069	8.1096
4	45.1085	156.2413	25	27.2573	4.7592
5	82.8141	118.5357	26	26.6511	5.3654
6	72.5225	128.8273	27	26.7157	5.3008
8	39.6800	161.6698	28	26.6289	5.3876
9	120.7523	80.5975	29	29.9735	2.0430
10	42.7743	158.5755	30	30.1007	1.9158
13	136.9026	64.4472	31	30.3882	1.6283
14	23.9364	177.4134	32	27.7097	4.3068
15	171.8855	29.4643	33	27.9737	4.0428
18	139.1716	62.1782	34	27.9402	4.0763
20	78.6048	122.7450			



Şekil 6.44. 100d bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.27. 100d bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

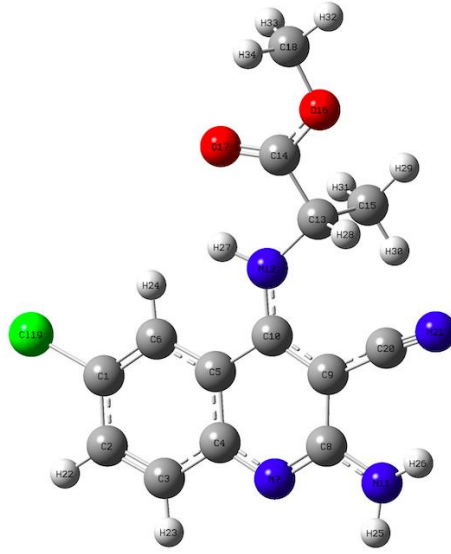
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	74.2547	127.0951	22	24.6304	7.3861
2	50.1064	151.2434	23	24.4878	7.5287
3	70.3820	130.9678	24	24.0279	7.9886
4	46.2764	155.0734	25	27.2395	4.7770
5	80.9772	120.3726	26	26.6300	5.3865
6	73.7308	127.6190	27	26.7294	5.2871
8	39.6383	161.7115	28	26.6390	5.3775
9	120.0204	81.3294	29	29.9839	2.0326
10	42.8203	158.5295	30	30.1175	1.8990
13	136.9003	64.4495	31	30.4009	1.6156
14	24.0348	177.3150	32	27.9722	4.0443
15	171.9123	29.4375	33	27.9453	4.0712
18	139.1472	62.2026	34	27.7287	4.2878
20	78.8586	122.4912			



Şekil 6.45. 100e bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.28. 100e bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

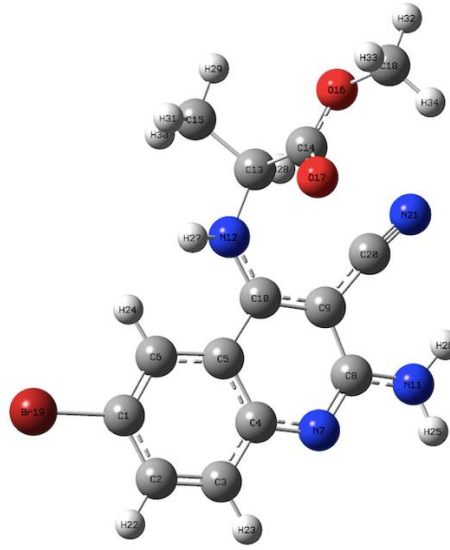
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	63.7204	137.6294	23	24.4012	7.6153
2	63.3192	138.0306	24	24.1828	7.8337
3	69.5187	131.8311	25	27.4604	4.5561
4	48.8208	152.5290	26	26.8260	5.1905
5	80.8717	120.4781	27	25.1176	6.8989
6	75.4152	125.9346	28	26.3257	5.6908
8	40.6172	160.7326	29	30.2327	1.7838
9	122.1284	79.2214	30	29.6285	2.3880
10	45.9606	155.3892	31	30.6114	1.4051
13	139.3406	62.0092	32	27.7406	4.2759
14	22.6052	178.7446	33	27.7248	4.2917
15	171.7951	29.5547	34	27.8607	4.1558
18	139.0086	62.3412	35	29.1708	2.8457
19	169.7928	31.5570	36	29.1805	2.8360
20	77.8025	123.5473	37	29.7487	2.2678
22	24.1138	7.9027			



Şekil 6.46. 100f bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.29. 100f bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	61.2229	140.1269	22	24.2805	7.7360
2	64.4569	136.8929	23	24.4036	7.6129
3	68.1143	133.2355	24	24.1025	7.9140
4	48.2458	153.1040	25	27.3080	4.7085
5	79.5716	121.7782	26	26.6695	5.3470
6	75.1893	126.1605	27	25.1719	6.8446
8	40.0614	161.2884	28	26.3456	5.6709
9	121.7200	79.6298	29	30.2015	1.8150
10	46.3293	155.0205	30	29.6430	2.3735
13	139.2348	62.1150	31	30.5753	1.4412
14	22.8654	178.4844	32	27.8508	4.1657
15	171.5287	29.8211	33	27.7450	4.2715
18	138.8507	62.4991	34	27.7086	4.3079
20	78.2717	123.0781			

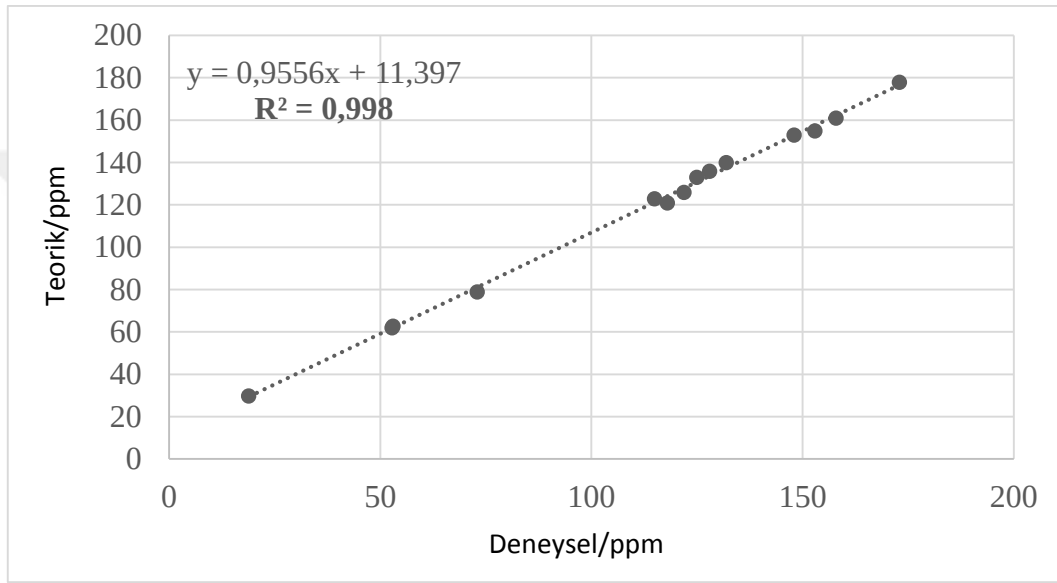


Şekil 6.47. 100g bileşiğinin Gaussview programından alınan 3 boyutlu görüntüsü

Tablo 6.30. 100g bileşiğinin DMSO içinde hesaplanan ^{13}C NMR ve ^1H NMR sonuçları

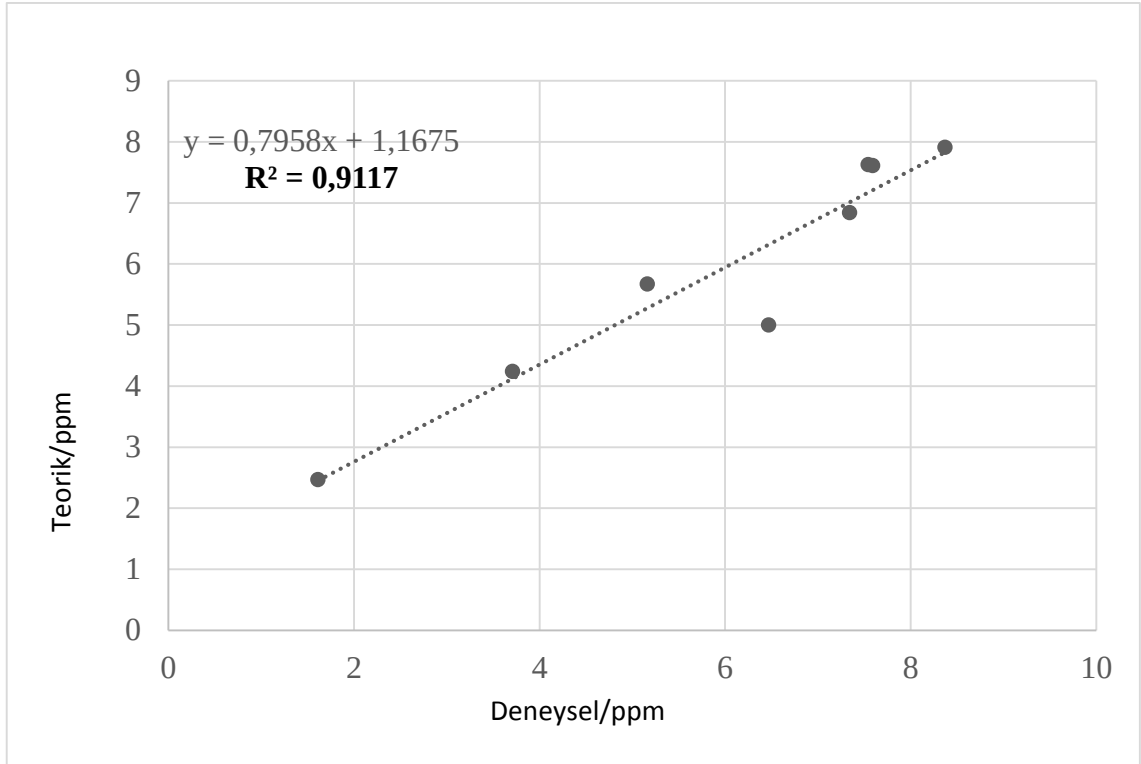
Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma	Atom numarası	Mutlak Perdeleme	Kimyasal Kayma
1	62.7406	138.6092	22	24.1934	7.8231
2	61.7393	139.6105	23	24.3703	7.6462
3	67.9332	133.4166	24	24.0806	7.9359
4	47.9869	153.3629	25	27.2576	4.7589
5	78.8982	122.4516	26	26.6532	5.3633
6	72.3791	128.9707	27	26.7798	5.2367
8	40.0501	161.2997	28	26.6504	5.3661
9	119.6390	81.7108	29	29.9673	2.0492
10	43.4528	157.8970	30	30.0940	1.9225
13	136.8428	64.5070	31	30.3892	1.6273
14	24.1476	177.2022	32	27.9360	4.0805
15	172.0180	29.3318	33	27.7230	4.2935
18	139.0852	62.2646	34	27.9632	4.0533
20	78.9245	122.4253			

100 numaralı bileşiklerin NMR hesaplamaları DFT yöntemi kullanılarak, B3LYP,6-31G(d,p) basis set ile gerçekleştirilmiştir. Örnek olarak **100f** bileşiğinin deneysel ve teorik NMR kimyasal kaymaları karşılaştırılmış ve korelasyon analizi sonucunda R^2 değeri ^{13}C NMR verileri için 0,998 olarak elde edilmiştir (Şekil 6.48). Bu oldukça yüksek bir değerdir ve kullanılan yöntemin bu grup bileşikler için uygun bir yöntem olduğunu göstermektedir.

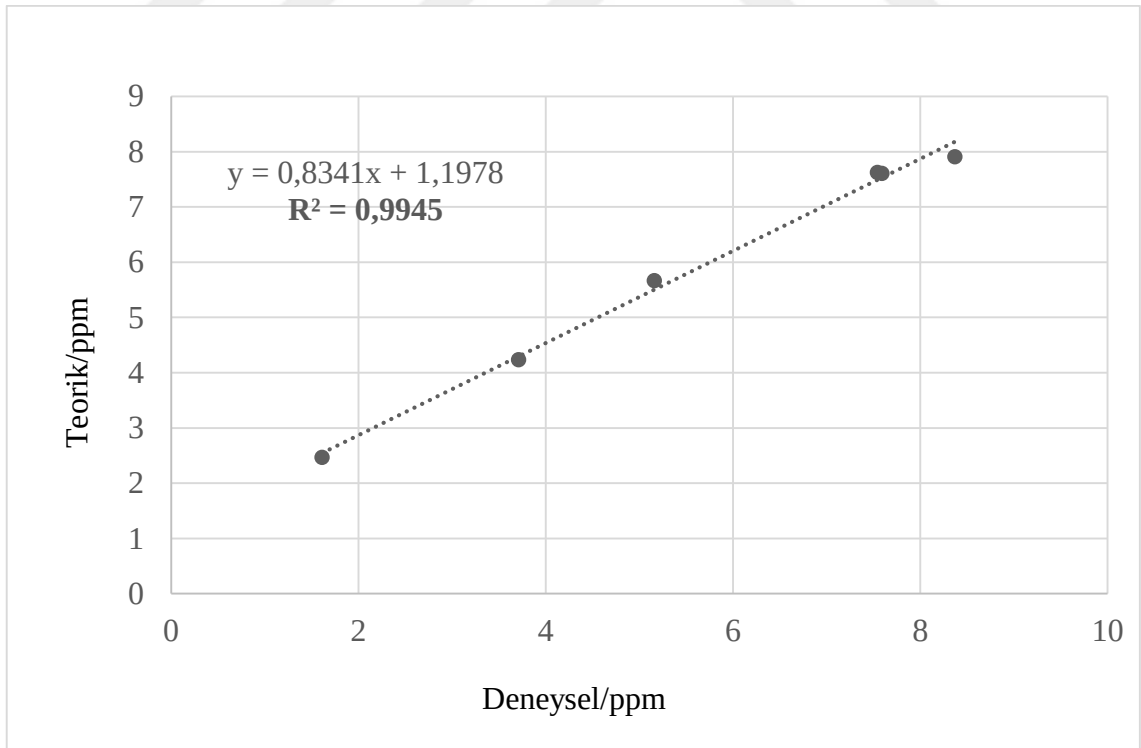


Şekil 6.48. 100f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^{13}C NMR verilerinden elde edilen korelasyon eğrisi

Deneysel ve teorik ^1H NMR kimyasal kayma değerleri karşılaştırıldığında R^2 değeri 0,9117 bulunmuştur (Şekil 6.49). Bu küçük sapmanın -NH ve -NH₂ protonlarından kaynaklandığı görülmektedir. Deneysel olarak 6.47 ppm'de gözlemlenen -NH₂ protonları, teorik hesaplamalarda 5 ppm'de gözlemlenirken; 7.34 ppm'deki NH protonu, teorik olarak 6.84 ppm'de bulunmuştur. -NH ve -NH₂ protonları, hidrojen bağları, çözücü etkileri ve sıcaklık gibi faktörlere karşı daha hassas olduklarından, deneysel ortamda beklenenden farklı davranabilirler. Bu protonlar korelasyondan çıkarıldığında R^2 değeri 0,9945'e yükselmiştir (Şekil 6.50).



Şekil 6.49. 100f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^1H NMR verilerinden elde edilen korelasyon eğrisi



Şekil 6.50. 100f bileşiği için teorik (DFT, B3LYP, 631G(d,p) ve deneysel ^1H NMR verilerinden -NH ve $-\text{NH}_2$ protonları çıkarılarak elde edilen korelasyon eğrisi

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu doktora tez çalışmasında, literatüre kinolin halkasının 2, 3 ve 4 konumuna farklı fonksiyonel grupların bağlı olduğu 20 yeni kinolin türevleri kazandırmak ve farklı fonksiyonel gruplarının bağlı olduğu kinolinlerin A549 (insan akciğer adenokarsinoma hücre dizisi) ve MCF-7 (insan meme adenokarsinoma hücre dizisi) hücre dizileri üzerindeki etkisini incelemek ve DFT hesaplamalarının yapılması amaçlanmıştır. Tüm bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektroskopi yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

Hedef bileşiklerin sentezine başlanmadan önce, 2-amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (**93a-g**) türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu sentezde, *N*-(2-aminobenzoil) benzotriazol bileşikleri malononitril ile *tert*-BuOK varlığında tek basamakta benzotriazol metodolojisinden yararlanılmıştır. Sentezlenen bileşikler %54-80 aralığında verimlerle elde edilmiştir. Ardından, 2-amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitril bileşikleri POCl₃ ile muamele edilerek 2-amino-4-klorokinolin-3-karbonitril (**94a-g**) bileşikler %63-96 verimle sentezlenmiştir. Daha sonra, 2-amino-4-klorokinolin-3-karbonitril bileşiklerinden (**94a-g**) yola çıkılarak *N*¹,*N*¹-dietilpentan-1,4-diamin (**95**) kullanılarak 2-amino-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril (**96a-g**) bileşikler %59-92 verimlerle sentezlenmiştir. 2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitril (**94a-g**) bileşiklerinden başlanarak *L*-fenilalanin metil ester kullanılarak, metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-*L*-fenilalaninat (**98a-g**) bileşikler %40-62 verimlerle elde edilmiştir. Benzer şekilde, 2-amino-4-klorokinolin-3-karbonitril bileşiklerinden başlanarak metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-*L*-alaninat (**100a-g**) bileşikler %23-45 verimlerle sentezlenmiştir.

Sentezlenen **96** ve **98** numaralı bileşiklerin antikanser aktiviteleri, A549 (insan akciğer adenokarsinoma hücre dizisi) ve MCF-7 (insan meme adenokarsinoma hücre dizisi) üzerinde araştırılmıştır. Ayrıca, NIH3T3 (fare embriyo fibroblast hücre dizisi) sağlıklı hücre dizisi üzerinde antikanser aktivitenin selektivitesi değerlendirilmiştir. A549 ve MCF-7 hücre dizilerinde elde edilen IC₅₀ değerleri incelendiğinde, referans bileşik olan doksorubisin ile kıyaslandığında, **96a**, **96c**, **96d**, **96f**, **98d** ve **98f** bileşiklerinin doksorubisine yakın veya daha güçlü bir antikanser etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin EGFR enzimine karşı IC₅₀ değerleri, EGFR'yi hedef alan antikanser ilaç olan Erlotinib ile de karşılaştırılmıştır. Elde edilen inhibisyon değerleri, **96f** bileşiğinin

güçlü derecede, **96a**, **96c** ve **96d** bileşiklerinin ise orta derecede inhibisyon sağladığını; buna karşın **98d** ve **98f** bileşiklerinin daha düşük seviyede inhibisyon sağladığını göstermiştir. NIH3T3 sağlıklı hücre dizisinde yapılan sitotoksikite incelemelerinde ise, bileşiklerin A549 ve MCF7 hücre dizilerinde etkili olduğu konsantrasyonlarda toksik olmadığı belirlenmiştir. Tüm bu veriler doğrultusunda, **96f** bileşiğinin antikanser potansiyel taşıdığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle, EGFR enzimi üzerinde olası etkileşim ve bağlanma noktalarını belirlemek amacıyla yapıya dayalı *in silico* docking çalışması gerçekleştirilmiştir. Docking pozları incelendiğinde, bileşiğin primer amino grubu, siyano grubu ve dietil amino grubunun EGFR enzim aktif bölgesindeki önemli amino asitlerle etkileşim halinde olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, docking çalışmasından elde edilen etkileşim verileri ve enzim inhibisyon çalışmasından elde edilen IC50 değerleri, **96f** bileşiğinin EGFR enzimine karşı güçlü bir inhibisyon profiline sahip olduğunu göstermektedir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin (**96a-g**, **98a-g**, **100a-g**) DFT hesaplamaları çalışılmıştır. İlk olarak, bileşiklerin en düşük enerjili kararlı konformasyonları belirlenmiş ve ardından geometri optimizasyonları yapılmıştır. Elde edilen en düşük enerjili konformasyonlar üzerinden frekans, uyarılmış durum ve NMR hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. DFT/B3LYP yöntemi ve 6-31G(d,p) temel seti kullanılarak yapılan NMR hesaplamalarından elde edilen kimyasal kayma değerleri, deneysel kimyasal kayma değerleriyle karşılaştırılmış ve bu veriler kullanılarak korelasyon eğrileri oluşturulmuştur. Korelasyon eğrilerinden elde edilen R² değerinin 1'e yakın olması, yapılan geometri optimizasyonlarının başarılı olduğunu ve bu yöntem ile temel setin bu bileşikler için uygun olduğunu göstermektedir.

Bileşiklerin frekans ve uyarılmış durum enerji hesaplamaları sırasıyla DFT/B3LYP/6-31G(d,p) ve TD-SCF/B3LYP/6-31G(d,p) metotlarıyla gerçekleştirilmiştir. Frekans hesaplamalarından bileşiklerin dipol momentleri elde edilmiş ve bu değerler kullanılarak bileşiklerin kendi aralarındaki polarite sıralamaları tartışılmıştır. Literatürdeki bilgiler ışığında, özellikle **96f** bileşiğinin düşük dipol moment değerine sahip olması ile yapılan antikanser çalışmalar arasında bir ilişki kurulmuştur.

Bileşiklerin HOMO-LUMO bant enerjileri incelenmiş ve kararlılık sıralamaları yapılmıştır. Özellikle **96f** bileşiğinin düşük HOMO-LUMO bant enerjisi, bu bileşiğin serideki diğer bileşiklere kıyasla daha reaktif olduğunu göstermektedir. Bu durum,

literatürde belirtilen proteinler ile etkileşim potansiyelinin yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir.

Bu tez çalışmasında 20 yeni kinolin türevi sentezlenmiş ve hepsi için DFT hesaplamaları yapılmıştır. Ayrıca, bu bileşiklerden 13'ünün antikanser etkinlikleri ve EGFR enzim inhibisyon profilleri detaylı olarak incelenmiştir. Moleküler docking çalışmaları ve biyolojik aktivite sonuçları **96f** bileşiğinin gelecekteki çalışmalar için umut vadeden bir aday olduğunu göstermektedir. Daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip bileşikler geliştirmek için bu yapıya benzer yeni türevlerin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi ilaç geliştirme süreçlerine katkı sağlayabilir.



KAYNAKÇA

- [1] A. Mermer, T. Keles, ve Y. Sirin, “Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review”, *Bioorganic Chemistry*, c. 114, sayı December 2020, s. 105076, 2021.
- [2] S. Wang, X. Yuan, S. Wang, W. Zhao, X. Chen, ve B. Yu, “European Journal of Medicinal Chemistry FDA-approved pyrimidine-fused bicyclic heterocycles for cancer therapy: Synthesis and clinical application”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, c. 214, s. 113218, 2021.
- [3] P. Bhutani *vd.*, “U.S. FDA Approved Drugs from 2015 – June 2020: A Perspective”, sayı June 2020, ss. 2339–2381, 2021.
- [4] A. Mermer, O. Faiz, A. Demirbas, N. Demirbas, M. Alagumuthu, ve S. Arumugam, “Piperazine-azole-fluoroquinolone hybrids: Conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity screening and molecular docking studies”, *Bioorganic Chemistry*, c. 85, sayı January, ss. 308–318, 2019.
- [5] A. Mermer *vd.*, “Synthesis, biological activity and structure activity relationship studies of novel conazole analogues via conventional, microwave and ultrasound mediated techniques”, *Bioorganic Chemistry*, c. 81, sayı July, ss. 55–70, 2018.
- [6] A. Mermer, N. Demirbaş, Y. Şirin, H. Uslu, Z. Özdemir, ve A. Demirbaş, “Conventional and microwave prompted synthesis, antioxidant, anticholinesterase activity screening and molecular docking studies of new quinolone-triazole hybrids”, *Bioorganic Chemistry*, c. 78, ss. 236–248, 2018.
- [7] A. Marella *vd.*, “Quinoline: A versatile heterocyclic”, *Saudi Pharmaceutical Journal*, c. 21, sayı 1, ss. 1–12, 2013.
- [8] S. M. Prajapati, K. D. Patel, R. H. Vekariya, S. N. Panchal, ve H. D. Patel, “RSC Advances Recent advances in the synthesis of quinolines : a review”, ss. 24463–24476, 2014.
- [9] J. Wiesner, R. Ortmann, H. Jomaa, ve M. Schlitzer, “Medicinal Chemistry New Antimalarial Drugs”, *Angewandte Chemie*, ss. 5274–5293, 2003.
- [10] R. H. Manske, “The chemistry of quinolines”, *Chemical Reviews*, c. 30, sayı 1, ss. 145–158, 1941.
- [11] T. RR ve W. RR., “The chemistry of the Cinchona alkaloids”, içinde *The Alkaloids*. New York: Academic Press, ss. 2–58.
- [12] S. Stallard ve S. B. Kaye, “Reversal of resistance in the breast cancer cell line MCF-7 ADR was most effective with the modulating agent quinidine”, *Br J Cancer*, c. 60, s. 500, 1989.
- [13] Wall M, M. . Wani, C. . Cook, K. . Palmer, A. . McPhail, ve Sim G.A, “Plant

- antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*", *Journal of American Chemical Society*, c. 88, sayı 2, ss. 3888–3890, 1966.
- [14] Y. Liu *vd.*, "Perspectives on Biologically Active Camptothecin Derivatives", *Medicinal Research Reviews*, sayı 0, ss. 1–37, 2015.
- [15] I. Chen, S. Wu, I. Tsai, ve E. Al., "Chemical and bioactive constituents from *Zanthoxylum simulans*", *J Nat Prod*, c. 57, sayı 9, ss. 1206–1211, 1994.
- [16] S. Moon, N. Cho, J. Shin, Y. Seo, C. O. Lee, ve S. U. Choi, "Jineol , a Cytotoxic Alkaloid from the Centipede *Scolopendra subspinipes*", *J. Nat. Prod*, c. 3864, sayı 96, ss. 777–779, 1996.
- [17] M. Malléa, J. Chevalier, A. Eyraud, ve J. M. Pagès, "Inhibitors of antibiotic efflux pump in resistant *Enterobacter aerogenes* strains", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, c. 293, sayı 5, ss. 1370–1373, 2002.
- [18] P. Nasveld ve S. Kitchener, "Treatment of acute vivax malaria with tafenoquine", *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, c. 99, sayı 1, ss. 2–5, 2005.
- [19] W. A. Denny, W. R. Wilson, D. C. Ware, G. J. Atwell, J. B. Milbank, ve R. . Stevenson, "Anticancer 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-f]quinoline complexes of cobalt and chromium", US Patent 7064117B2, 2006.
- [20] N. Muruganantham, R. Sivakumar, N. Anbalagan, V. Gunasekaran, ve J. T. Leonard, "Synthesis, anticonvulsant and antihypertensive activities of 8-substituted quinoline derivatives", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, c. 27, sayı 10, ss. 1683–1687, 2004.
- [21] P. B. Miniyaar, M. A. Barmade, ve A. A. Mahajan, "Synthesis and biological evaluation of 1-(5-(2-chloroquinolin-3-yl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)ethanone derivatives as potential antimicrobial agents", *Journal of Saudi Chemical Society*, c. 19, sayı 6, ss. 655–660, 2015.
- [22] M. C. Mandewale, U. C. Patil, S. V. Shedge, U. R. Dappadwad, ve R. S. Yamgar, "A review on quinoline hydrazone derivatives as a new class of potent antitubercular and anticancer agents", *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, c. 6, sayı 4, ss. 354–361, 2017.
- [23] C. Bokemeyera, K. Kollmannsbergera, A. Mrossb, L. Jakoba, ve C. Kanza, "Topotecan – A Novel Topoisomerase I Inhibitor: Pharmacology and Clinical Experience", *Oncology*, c. 56, ss. 1–12, 1999.
- [24] P. Olhiiaro *vd.*, "Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria", *Lancet*, c. 348, sayı 9036, ss. 1196–1201, 1996.
- [25] C. S. . Hatton, T. E. A. Peto, B. C., ve P. G., "106. Frequency Of Severe

Neutropenia Associated With Amodiaquine Prophylaxis Against Malaria”, *The Lancet*, s. 411, 1986.

- [26] A. C. Collier *vd.*, “Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infection with Saquinavir, Zidovudine, and Zalcitabine”, *New England Journal of Medicine*, c. 334, sayı 16, ss. 1011–1018, 1996.
- [27] D. Rick, M. Anthony, ve B. J. A., “Ciprofloxacin”, *Drug Evaluation*, c. 51, ss. 1019–1074, 2012.
- [28] B. J. A. Barman ve L. H. M., “Moxifloxacin”, *Adis Drug Evaluation*, c. 59, ss. 115–139, 2012.
- [29] K. Jantra ve W. N. J., “Clinical Pharmacokinetics of Mefloquine”, *Clinical Pharmacokinetics*, c. 19, ss. 264–279, 1990.
- [30] A. L. Hopkins *vd.*, “Design of non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase with improved drug resistance properties. 1”, *Journal of Medicinal Chemistry*, c. 47, sayı 24, ss. 5912–5922, 2004.
- [31] T. V. A. Nguyen, R. M. Anthony, A. L. Bañuls, D. H. Vu, ve J. W. C. Alffenaar, “Bedaquiline Resistance: Its Emergence, Mechanism, and Prevention”, *Clinical Infectious Diseases*, c. 66, sayı 10, ss. 1625–1630, 2018.
- [32] E. T. dos Reis Neto *vd.*, “Revisiting hydroxychloroquine and chloroquine for patients with chronic immunity-mediated inflammatory rheumatic diseases”, *Advances in Rheumatology*, c. 60, sayı 1, 2020.
- [33] R. Manske, A. Ledingham, ve W. Ashford, “The Preparation Of Quinolines By A Modified Skraup Reaction”, *Can. J. Res*, c. 27, ss. 359–367, 1949.
- [34] A. R. Surrey, “Combes Quinoline Synthesis”, *Name Reactions in Organic Chemistry*, ss. 57–58, 1961.
- [35] J. J. Li, “Name Reactions”, içinde *Name Reactions*, 2014, ss. 493–494.
- [36] O. Doebner ve W. Miller, “Doebner and W v. Miller: Ueber eine dem Chinolin homologe Base”, *Chemische Berichte*, c. 19, ss. 2812–2817, 1869.
- [37] E. Pe ve E. Soriano, “Recent Advances in the Friedlander Reaction”, sayı April 2018, ss. 2652–2671, 2009.
- [38] M. Ekiz *vd.*, “Synthesis, characterization, and SAR of arylated indenoquinoline-based cholinesterase and carbonic anhydrase inhibitors”, *Archiv der Pharmazie*, c. 351, sayı 9, ss. 1–11, 2018.
- [39] B. Furmiss, A. Hannaford, P. Smith, ve A. Tatchell, *Vogel’s textbook of practical organic chemistry*, 5th Editio. Pearson, 2008.

- [40] R. R. Kale, V. Prasad, H. A. Hussain, ve V. K. Tiwari, "Facile route for N 1 -aryl benzotriazoles from diazoamino arynes", *Tetrahedron Letters*, c. 51, sayı 43, ss. 5740–5743, 2010.
- [41] A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, ve O. V. Denisko, "Properties and synthetic utility of N-substituted benzotriazoles", *Chemical Reviews*, c. 98, sayı 2, ss. 409–548, 1998.
- [42] A. R. Katritzky ve B. V. Rogovoy, "Benzotriazole: An ideal synthetic auxiliary", *Chemistry - A European Journal*, c. 9, sayı 19, ss. 4586–4593, 2003.
- [43] A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, ve O. V. Denisko, "Properties and Synthetic Utility of N-Substituted Benzotriazoles", *Chemical Reviews*, c. 98, sayı 2, ss. 409–548, 1998.
- [44] H. B. Bollikolla vd., "Advances in synthesis and biological activities of benzotriazole analogues: A micro review", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, c. 60, sayı 5, ss. 705–742, 2023.
- [45] H. Bleiberg, B. Gerard, O. Dalesio, N. Crespeigne, ve M. Rozenzweig, "Activity of a new antiemetic agent: alizapride - A randomized double-blind crossover controlled trial", *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, c. 22, sayı 4, ss. 316–320, 1988.
- [46] N. Ruscinc vd., "Vaccinium myrtillus L. extract associated with octocrylene, bisotrizole, and titanium dioxide: in vitro and in vivo tests to evaluate safety and efficacy", *Journal of Cosmetic Dermatology*, c. 21, sayı 10, ss. 4765–4774, 2022.
- [47] A. R. Katritzky, H. Y. He, ve K. Suzuki, "N-acylbenzotriazoles: Neutral acylating reagents for the preparation of primary, secondary, and tertiary amides", *Journal of Organic Chemistry*, c. 65, sayı 24, ss. 8210–8213, 2000.
- [48] A. R. Katritzky, A. Pastor, ve M. V. Voronkov, "An efficient general synthesis of 1-(benzotriazol-1-yl)alkyl esters", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, c. 36, sayı 3, ss. 777–781, 1999.
- [49] A. R. Katritzky ve A. Pastor, "Synthesis of β -Dicarbonyl Compounds Using 1-Acylbenzotriazoles as Regioselective C-Acylating Reagents", *The Journal of Organic Chemistry*, c. 65, sayı 12, ss. 3679–3682, Haz. 2000.
- [50] A. R. Katritzky, A. A. A. Abdel-Fattah, ve M. Wang, "Efficient conversion of sulfones into β -keto sulfones by N-acylbenzotriazoles", *Journal of Organic Chemistry*, c. 68, sayı 4, ss. 1443–1446, 2003.
- [51] A. R. Katritzky, A. A. A. Abdel-Fattah, ve M. Wang, "Expedient acylations of primary and secondary alkyl cyanides to α -substituted β -ketonitriles", *Journal of Organic Chemistry*, c. 68, sayı 12, ss. 4932–4934, 2003.
- [52] A. R. Katritzky, A. A. A. Abdel-Fattah, A. V. Gromova, R. Witek, ve P. J. Steel,

- “ α -nitro ketone synthesis using N-acylbenzotriazoles”, *Journal of Organic Chemistry*, c. 70, sayı 23, ss. 9211–9214, 2005.
- [53] A. R. Katritzky, N. K. Meher, C. Cai, ve S. K. Singh, “Preparation of N - Acylbenzotriazole Derivatives of Dicarboxylic Acids”, *Journal of the Mexican Chemical Society*, c. 48, sayı 4, ss. 275–278, 2004.
- [54] A. R. Katritzky, Y. Zhang, ve S. K. Singh, “Efficient Conversion of Carboxylic Acids into N-Acylbenzotriazoles”, *Synthesis*, c. 3, sayı 18, ss. 2795–2798, 2003.
- [55] N. Kaniskan, S. Kokten, ve I. Celik, “A new protocol for the synthesis of primary, secondary and tertiary anthranilamides utilizing N-(2-aminoarylacyl)benzotriazoles.”, *ARKIVOC (Gainesville, FL, United States)*, c. 2012, sayı 8, ss. 198–213, 2012.
- [56] A. R. Katritzky, A. V. Vakulenko, ve R. Jain, “The preparation of N-acylbenzotriazoles from aldehydes”, *Arkivoc*, c. 2003, sayı xiv, ss. 131–139, 2003.
- [57] Ş. Kökten ve I. Çelik, “A simple, mild, and practical method for the esterification and thioesterification of anthranilic acid utilizing N -(2-Aminobenzoyl) benzotriazole”, *Synthesis (Germany)*, c. 45, sayı 18, ss. 2551–2556, 2013.
- [58] İ. M. Şenol, İ. Çelik, ve İ. Avan, “One-pot synthesis of quinazolin-4(3H)-ones and 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones utilizing N-(2-aminobenzoyl)benzotriazoles”, *Turkish Journal of Chemistry*, c. 43, sayı 6, ss. 1580–1596, 2019.
- [59] İ. M. Şenol, S. G. Satioğlu, ve İ. Çelik, “N-(2-Aminobenzoyl)benzotriazole Mediated Synthesis of 3-Acyl-2-alkyl(aryl)-4-hydroxyquinolines and 3-Acylamino-4(3H) quinazolinones”, *Turkish Journal of Chemistry*, c. 48, sayı 1, ss. 97–107, 2024.
- [60] İ. Çelik ve F. Yıldız, “Synthesis of 4-hydroxyquinoline-2,3-dicarboxylates using N-(2-aminobenzoyl)benzotriazoles”, *Tetrahedron*, c. 73, sayı 27–28, ss. 3878–3882, 2017.
- [61] P. W. Boehringer M, Bernd M, Peters Jens-Uwe, Riemer C, “Pyridine and Quinoline Derivatives,U.S patent”, Patent No: US 6,800,650 B2, 2004.
- [62] P. Aranyı Ve S. Ba- Torı, “Aminoquinoline Derivatives And Their Use As Adenosine A3 LıgandS”, sayı 12, 2005.
- [63] L. Pct, Wipo ILI ve J. FENG, “Fused-Tricyclic Inhibitors Of Kras And Methods Of Use Thereof”, US 2015-62147955, 2016.
- [64] D. L. Leysen, A. Haemers, ve W. Bollaert, “The Syntesis of some 2,4-Disubstituted Derivatives of Quinolone-3-Carboxylic Acids and Carbonitriles”, *J, Heterocyclis Chemistry*, c. 24, s. 1611, 1987.
- [65] H. Zhang, V. R. Solomon, C. Hu, G. Ulibarri, ve H. Lee, “Synthesis and in vitro

- cytotoxicity evaluation of 4-aminoquinoline derivatives”, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, c. 62, sayı 2, ss. 65–69, 2008.
- [66] S. Kondaparla, A. Manhas, V. R. Dola, K. Srivastava, S. K. Puri, ve S. B. Katti, “Design, synthesis and antiplasmodial activity of novel imidazole derivatives based on 7-chloro-4-aminoquinoline”, *Bioorganic Chemistry*, c. 80, sayı March, ss. 204–211, 2018.
- [67] S. J. Yeo, D. X. Liu, H. S. Kim, ve H. Park, “Anti-malarial effect of novel chloroquine derivatives as agents for the treatment of malaria”, *Malaria Journal*, c. 16, sayı 1, ss. 1–9, 2017.
- [68] Q. Zheng, Q. Ding, X. Liu, Y. Zhang, ve Y. Peng, “Synthesis of 4-amino-2-trifluormethyl quinoline derivatives via palladium-catalyzed cascade reactions of isocyanides with N-(ortho-iodo)aryl enamines”, *Journal of Organometallic Chemistry*, c. 783, ss. 77–82, 2015.
- [69] S. Bhagat vd., “Design, synthesis and biological evaluation of 4-aminoquinoline-guanythiourea derivatives as antimalarial agents”, *Bioorganic Chemistry*, c. 91, sayı May, s. 103094, 2019.
- [70] I. V. Serkov vd., “Synthesis and properties of new derivatives of 4-amino-2,3-polymethylenequinolines with antioxidant function”, *Russian Chemical Bulletin*, c. 72, sayı 3, ss. 802–806, 2023.
- [71] G. V. Mokrov vd., “Synthesis and Anticonvulsant Activity of 4-Amino-3-Nitro-1-Thiocoumarins and 4-Amino-3-Nitroquinolin-2-Ones”, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, c. 53, sayı 3, ss. 194–200, 2019.
- [72] B. Li vd., “Synthesis and biological evaluations of N'-substituted methylene-4-(quinoline-4-amino) benzoylhydrazides as potential anti-hepatoma agents”, *Bioorganic Chemistry*, c. 96, sayı November 2019, s. 103592, 2020.
- [73] A. Szabo ve N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. .
- [74] E. Lewars, *Computational Chemistry. Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, c. 43, sayı 38. 2004.
- [75] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*. 2007.
- [76] J. B. Foresman ve Ae. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. 2019.
- [77] H. Dorsett ve A. White, “Overview of Molecular Modelling and Ab initio Molecular Orbital Methods Suitable for Use with Energetic Materials”.
- [78] C. Parlak, “1-fenilpiperazin molekülünün titreşim bandlarının kuantum kimyasal hesaplamalarla belirlenmesi ve bu moleküle ait Hofmann tipi kompleks ve

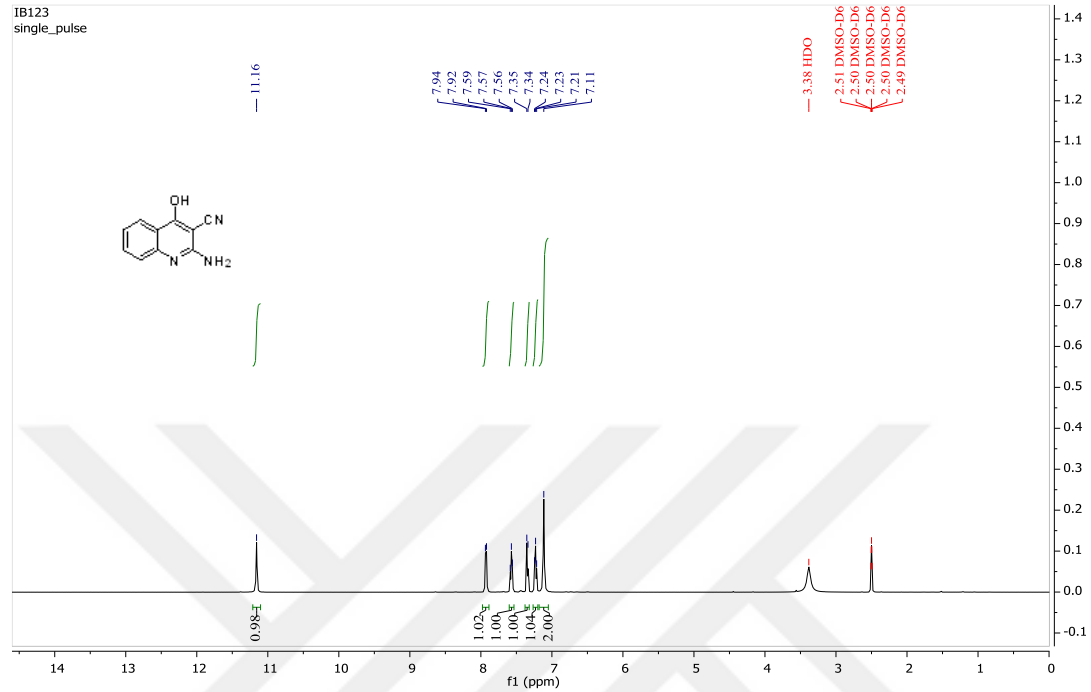
klatralların titreşim spektroskopisiyle incelenmesi”, 2009.

- [79] A. D. Becke, “Density functional thermochemistry. I. The effect of the exchange only gradient correction”, *Journal of Chemical Physics*, c. 96, sayı 3, ss. 2155–2160, 1992.
- [80] D. Osmaniye, Ş. Görgülü, B. N. Sağlık, S. Levent, Y. Özkay, ve Z. A. Kaplancıklı, “Design, synthesis, in vitro and in silico studies of some novel thiazole-dihydrofuran derivatives as aromatase inhibitors”, *Bioorganic Chemistry*, c. 114, sayı June, 2021.
- [81] D. Osmaniye vd., “Synthesis of some new benzoxazole derivatives and investigation of their anticancer activities”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, c. 210, s. 112979, 2021.
- [82] B. N. Sağlık, S. Ilgın, ve Y. Özkay, “Synthesis of new donepezil analogues and investigation of their effects on cholinesterase enzymes”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, c. 124, ss. 1026–1040, 2016.
- [83] D. Osmaniye, A. Hıdır, B. N. Sağlık, S. Levent, Y. Özkay, ve Z. A. Kaplancıklı, “Synthesis of New Pyrimidine-Triazole Derivatives and Investigation of Their Anticancer Activities”, *Chemistry & Biodiversity*, c. 19, sayı 8, 2022.
- [84] D. Osmaniye, S. Levent, B. N. Sağlık, A. B. Karaduman, Y. Özkay, ve Z. A. Kaplancıklı, “Novel imidazole derivatives as potential aromatase and monoamine oxidase-B inhibitors against breast cancer”, *New J. Chem.*, c. 46, sayı 16, ss. 7442–7451, 2022.
- [85] “<https://Bpsbioscience.Com/Egfr-Kinase-Assay-Kit> (accessed date: 06.06.2024)”..
- [86] J. Stamos, M. X. Sliwowski, ve C. Eigenbrot, “Structure of the epidermal growth factor receptor kinase domain alone and in complex with a 4-anilinoquinazoline inhibitor”, *Journal of Biological Chemistry*, c. 277, sayı 48, ss. 46265–46272, 2002.
- [87] “V. Maestro, 10.6, Schrödinger, LLC: New York, NY, USA, (2020)”..
- [88] “L. Schrödinger, LigPrep, version 3.8, Schrödinger, LLC, New York, NY, USA, (2020)”..
- [89] “L. Schrödinger, Glide, version 7.1, Schrödinger, LLC: New York, NY, USA, (2020)”..
- [90] M. Mubeen ve S. G. Kini, “A Review on: the Design and Development of Egfr Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Therapy”, *International Journal of Therapeutic Applications*, c. 5, ss. 29–37, 2012.
- [91] M. Singh ve H. R. Jadhav, “Targeting non-small cell lung cancer with small-

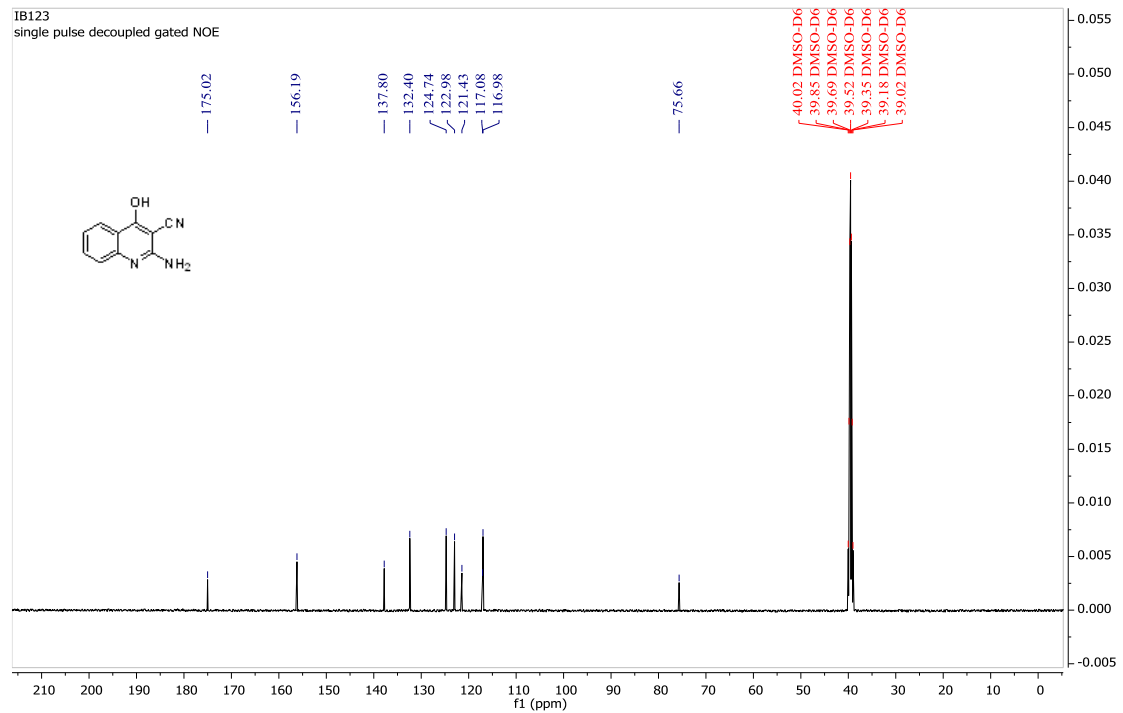
- molecule EGFR tyrosine kinase inhibitors”, *Drug Discovery Today*, c. 23, sayı 3, ss. 745–753, 2018.
- [92] J. H. Choi *vd.*, “Detection of epidermal growth factor receptor in the serum of gastric carcinoma patients”, *Cancer*, c. 79, sayı 10, ss. 1879–1883, 1997.
- [93] T. Taşkin Tok, Ö. Özaşık, D. Sarigöl, ve A. Uzgören Baran, “Synthesis and molecular modeling studies of naproxen-based acyl hydrazone derivatives”, *Turkish Journal of Chemistry*, c. 39, sayı 1, ss. 64–83, 2015.
- [94] M. H. Helal *vd.*, “Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of novel series of pyridine derivatives as anticancer, anti-inflammatory and analgesic agents”, *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, c. 135, ss. 764–773, 2015.
- [95] F. I., *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions (John Wiley and Sons, New York)*. 1976.
- [96] M. Erol, İ. Çelik, ve G. Kuyucuklu, “Bazı Yeni 2,5-Disüstitüe Benzoksazol Türevlerinin Sentezi, Antimikrobiyal Aktivite, Moleküler Doking ve DFT Çalışmaları”, *European Journal of Science and Technology*, sayı 27, ss. 605–614, 2021.
- [97] A.-S. Badran ve M. A. Ibrahim, “Recyclization of 3-substituted-6,8-dimethylchromones with some heterocyclic enamines: Spectroscopic, quantum calculations (HOMO–LUMO, MEP, NLO), biological evaluation, and ADME investigation”, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, c. 61, sayı 8, ss. 1224–1247, 2024.
- [98] Ö. Aysan ve B. Dede, “Bazı Oksim Bileşiklerinin Bağlanma Özelliklerinin Moleküler Kenetlenme Yöntemiyle İncelenmesi”, *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, c. 24, sayı 2, ss. 333–339, 2020.
- [99] E. Erdik, *Organik kimyada spektroskopik yöntemler*. Gazi Büro Kitabevi, 2008.
- [100] P. Politzer ve J. S. Murray, “The fundamental nature and role of the electrostatic potential in atoms and molecules”, *Theoretical Chemistry Accounts*, c. 108, sayı 3, ss. 134–142, 2002.
- [101] S. Halder, P. C. Mandal, M. Guin, ve S. Konar, “Structural Elucidation, Hirshfeld Surface, FMO, Molecular Electrostatic Potential (MEP) and Fukui Function Analyses of a Quinoline Based Schiff Base Compound”, *Journal of Structural Chemistry*, c. 65, sayı 1, ss. 1–14, 2024.
- [102] Y. S. Mary *vd.*, “Spectroscopic, quantum mechanical studies, ligand protein interactions and photovoltaic efficiency modeling of some bioactive benzothiazolinone acetamide analogs”, *Chemical Papers*, c. 74, sayı 6, ss. 1957–1964, 2020.

EKLER

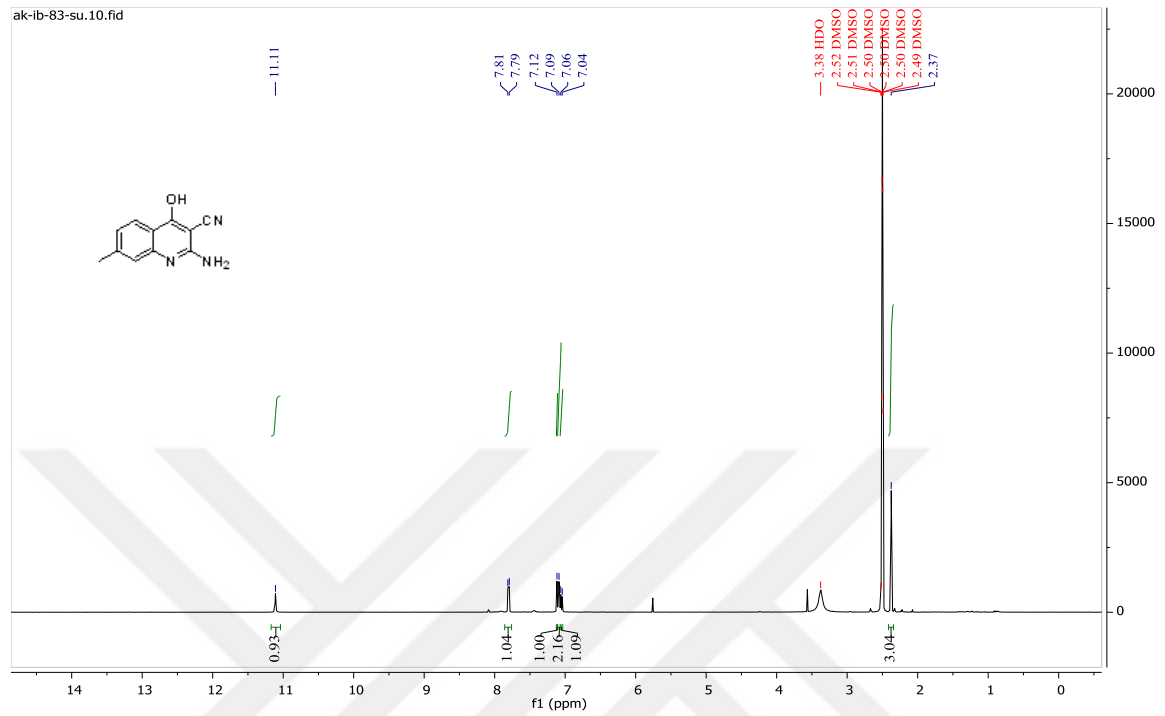
2-amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93a) Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



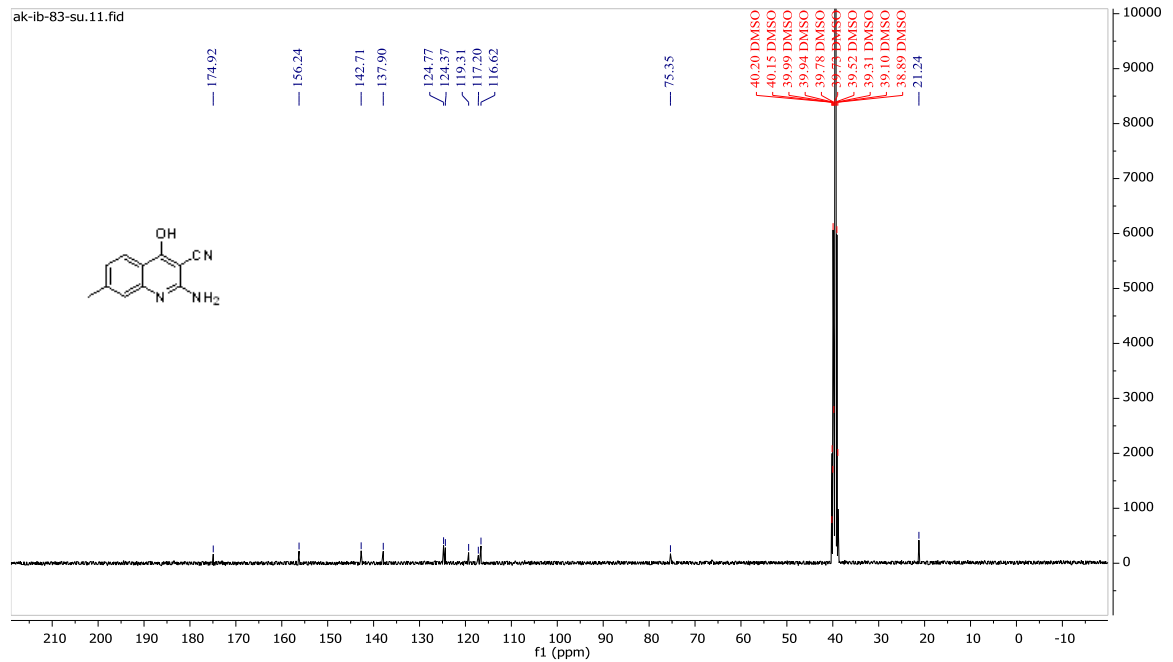
2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93a) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



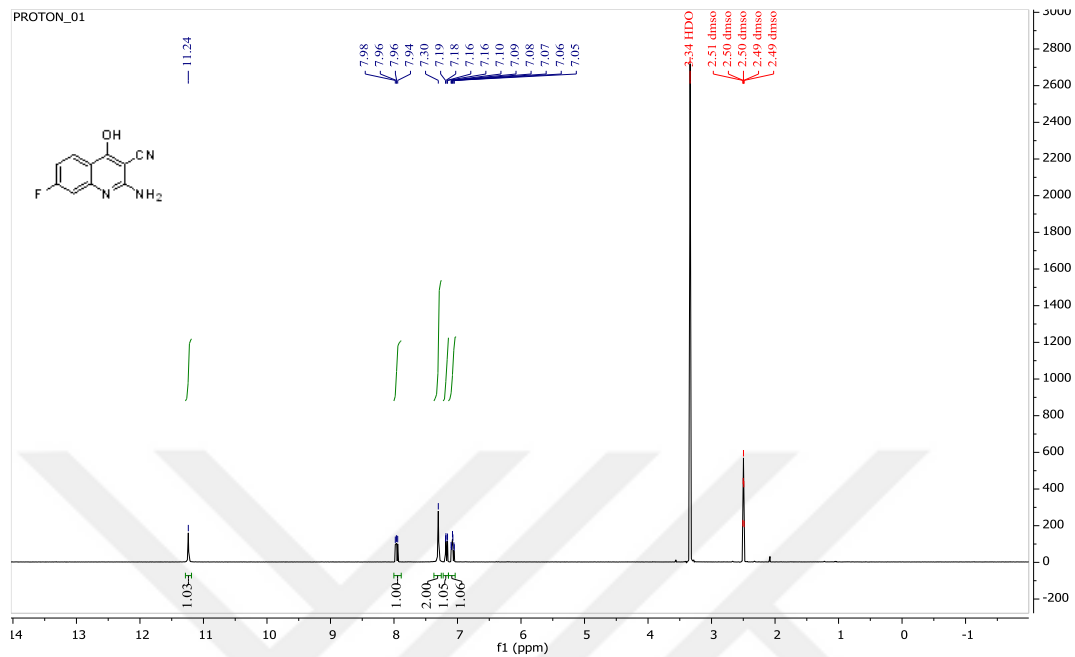
2-Amino-4-hidroksi-7-metilkinolin-3-karbonitril (93b) Bileşığının ¹H NMR Spektrumu



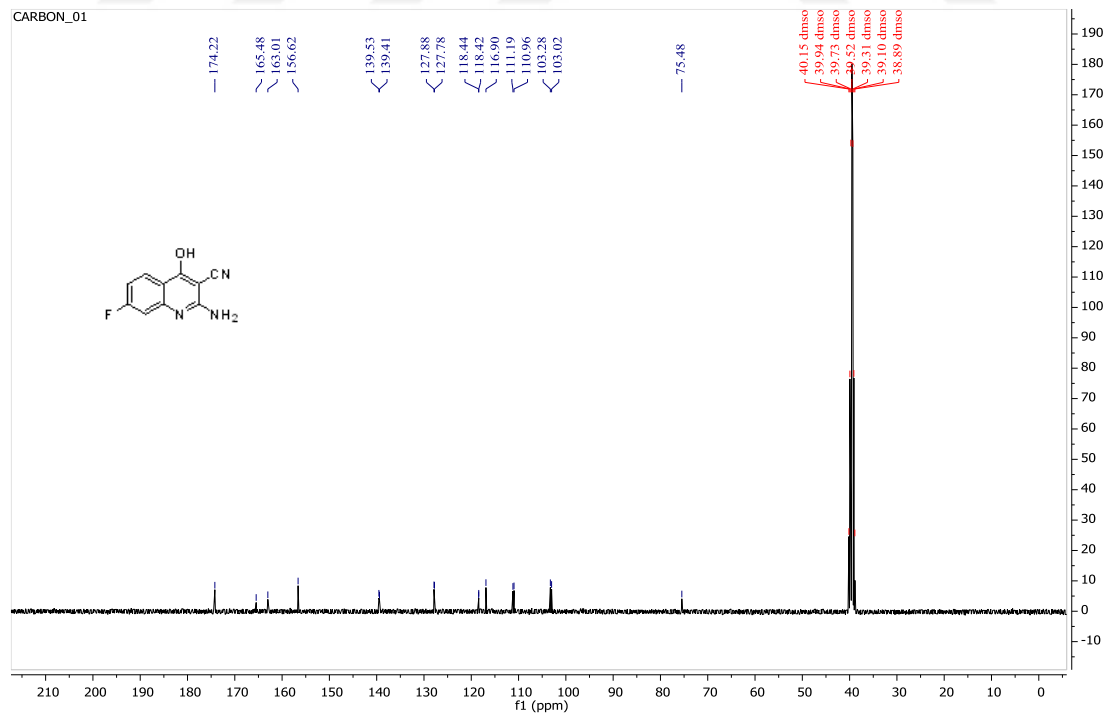
2-Amino-4-hidroksi-7-metilkinolin-3-karbonitril (93b) Bileşığının ¹³C NMR Spektrumu



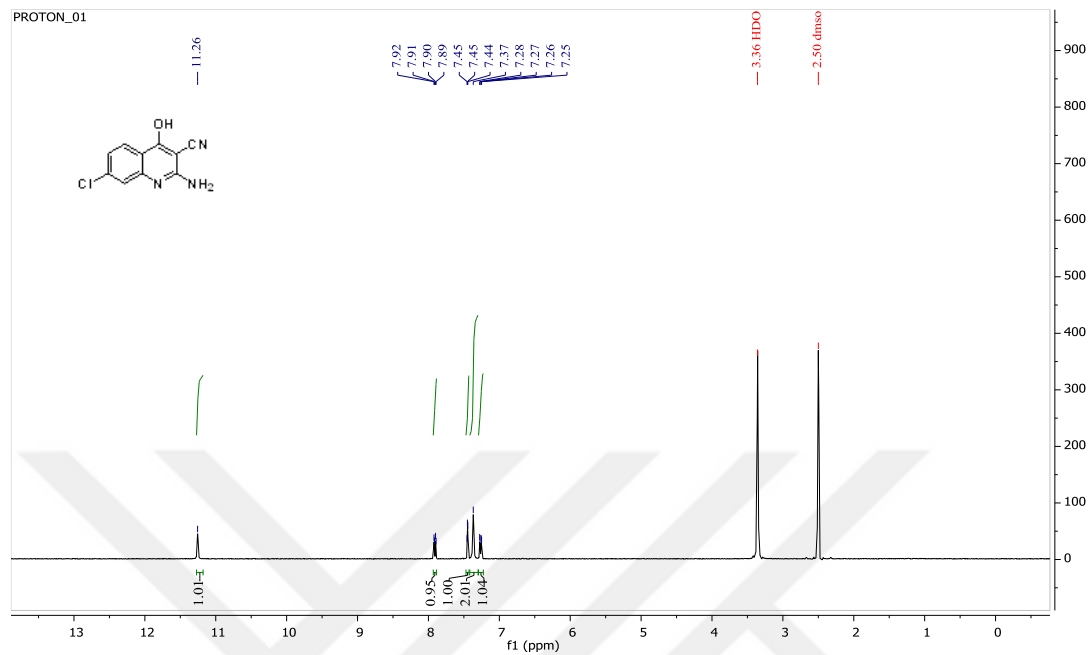
2-Amino-7-floro-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93c) Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



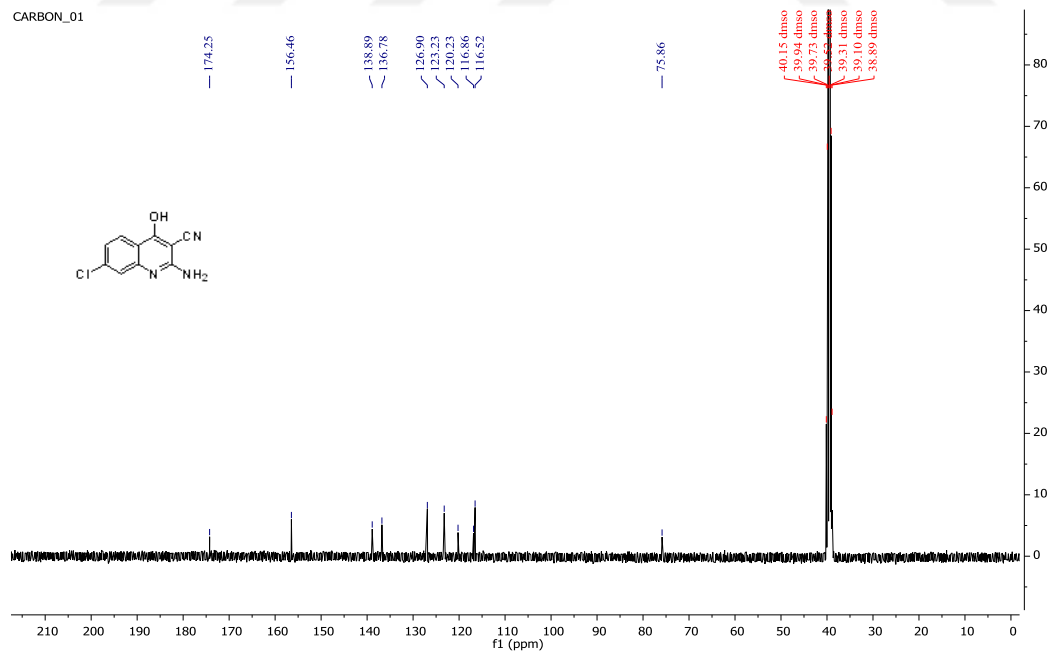
2-Amino-7-floro-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93c) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



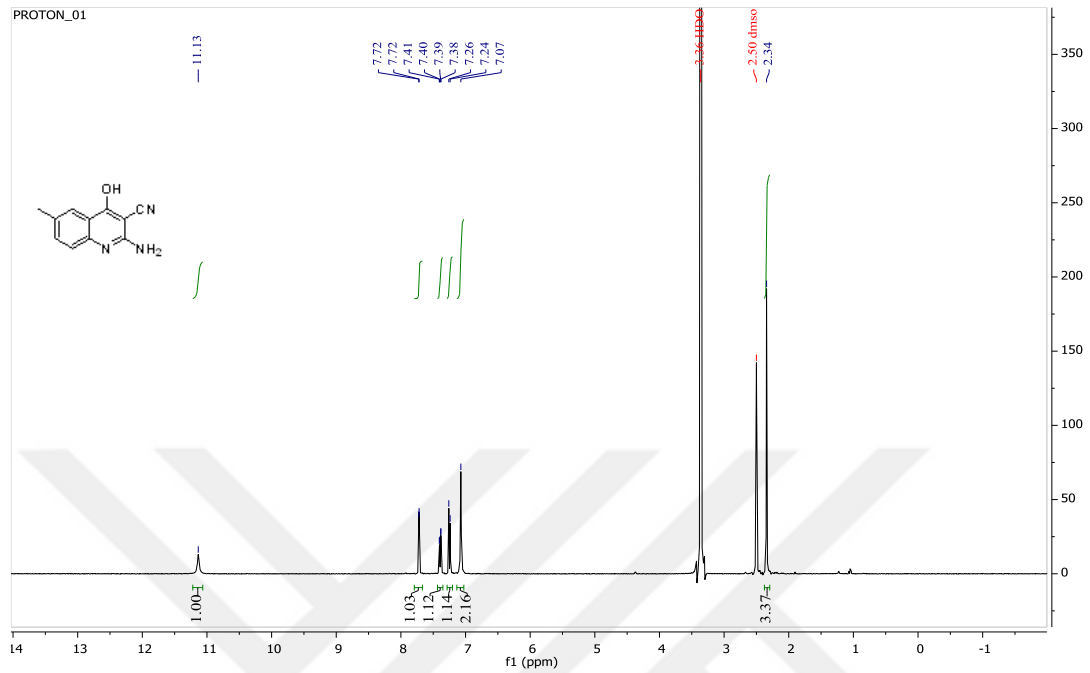
2-Amino-7-kloro-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93d) Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



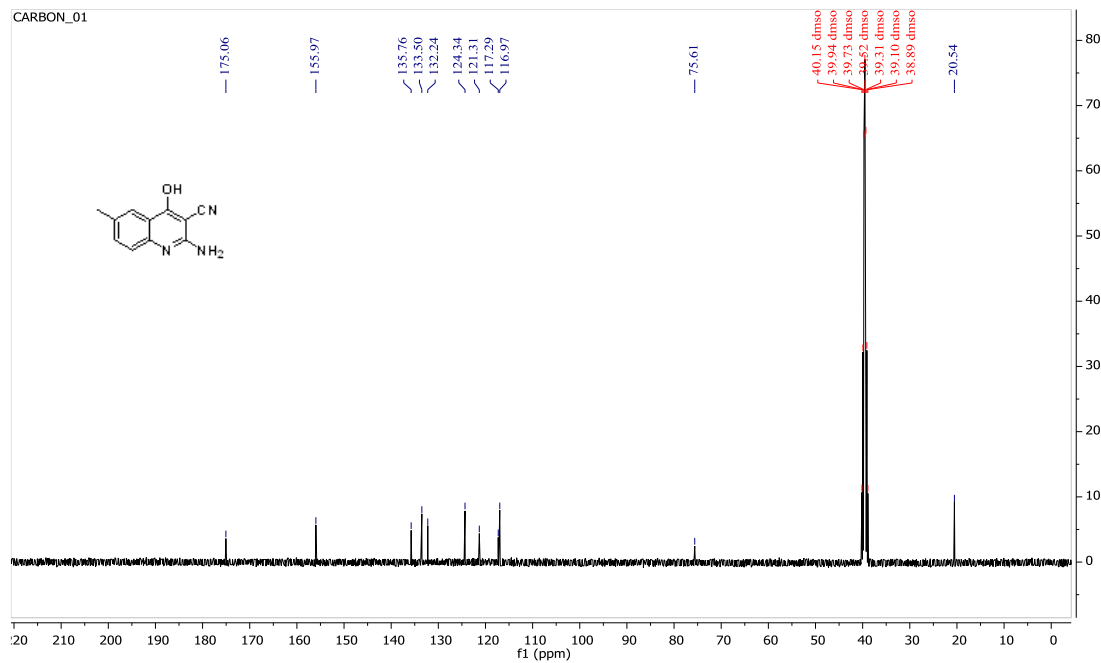
2-Amino-7-kloro-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93d) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



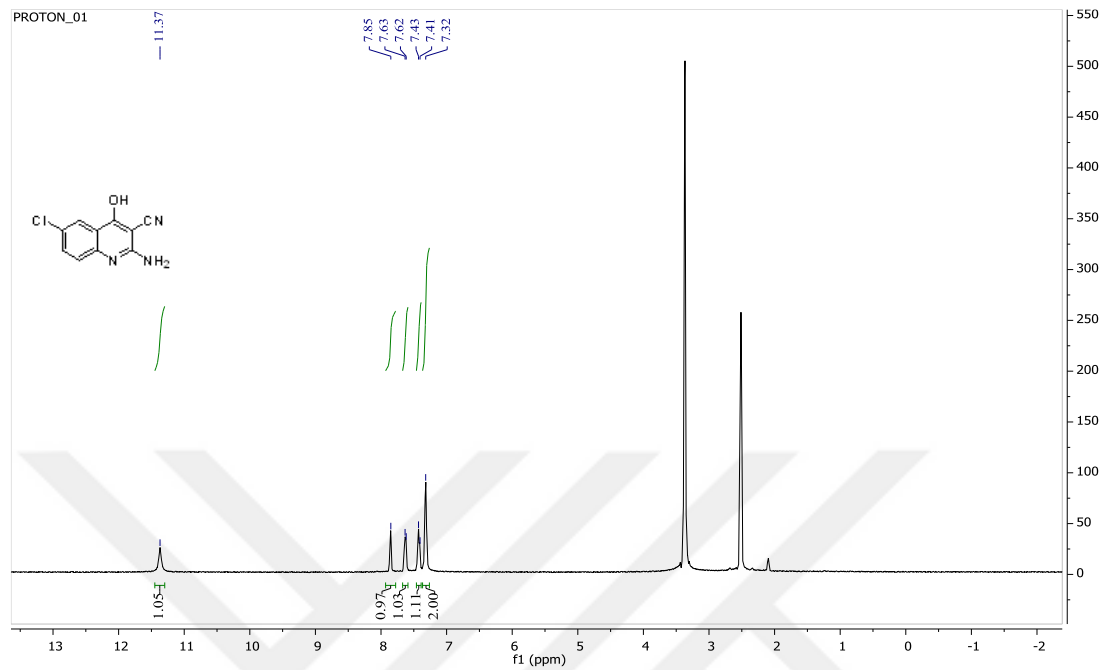
2-Amino-4-hidroksi-6-metilkinolin-3-karbonitril (93e) Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



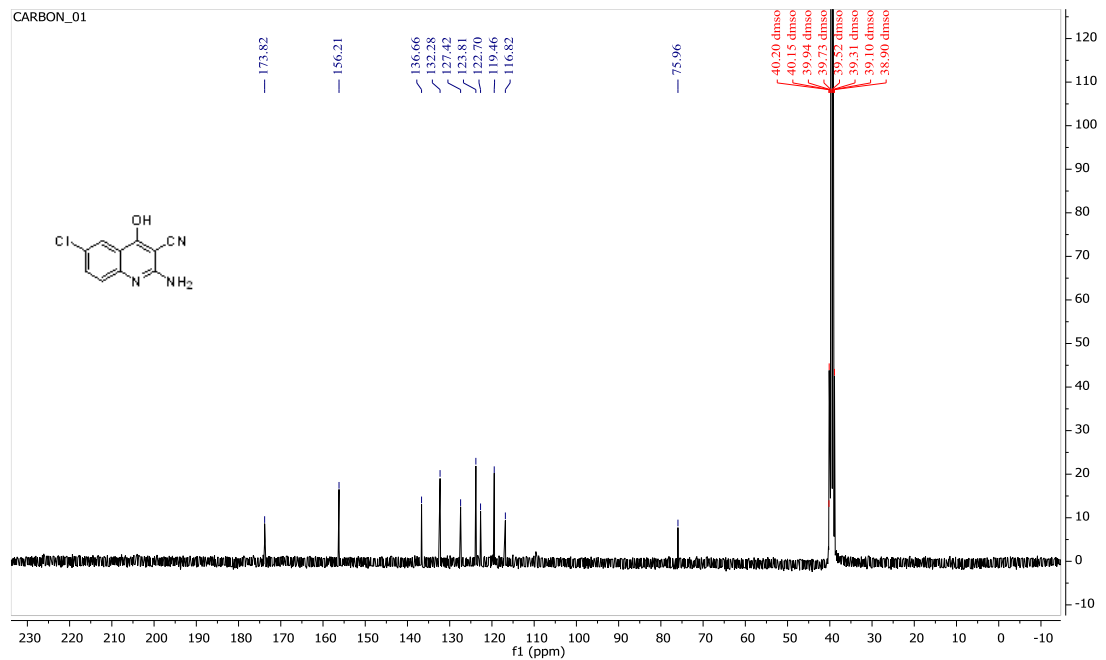
2-Amino-4-hidroksi-6-metilkinolin-3-karbonitril (93e) Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



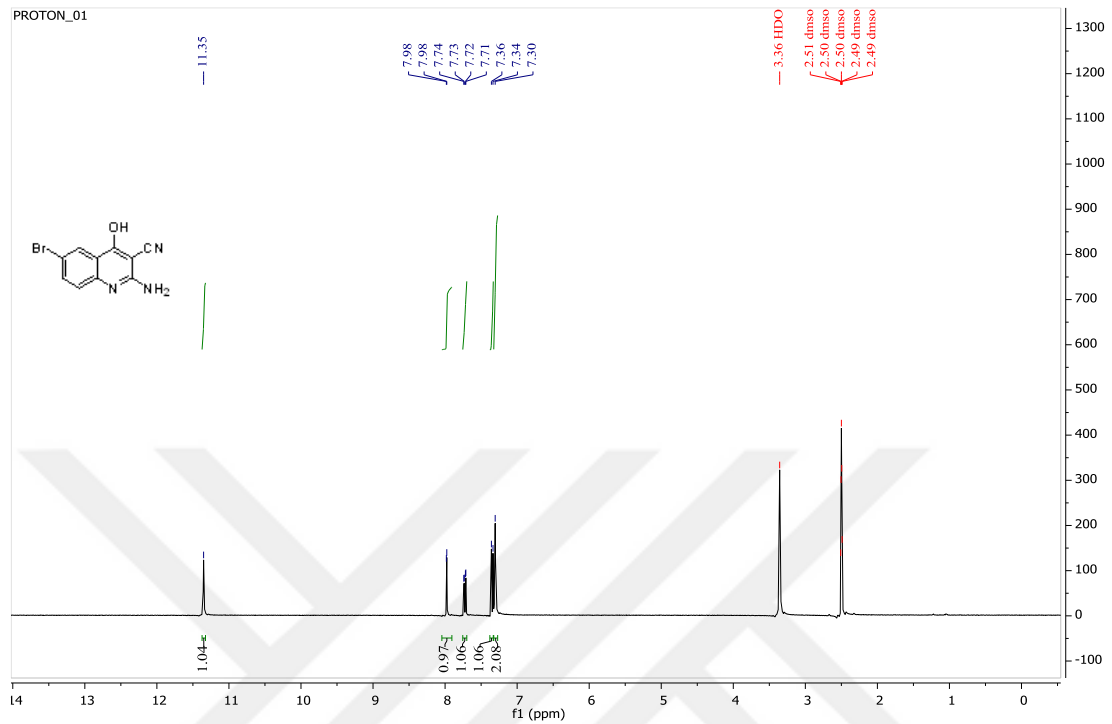
2-Amino-6-kloro-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93f) Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



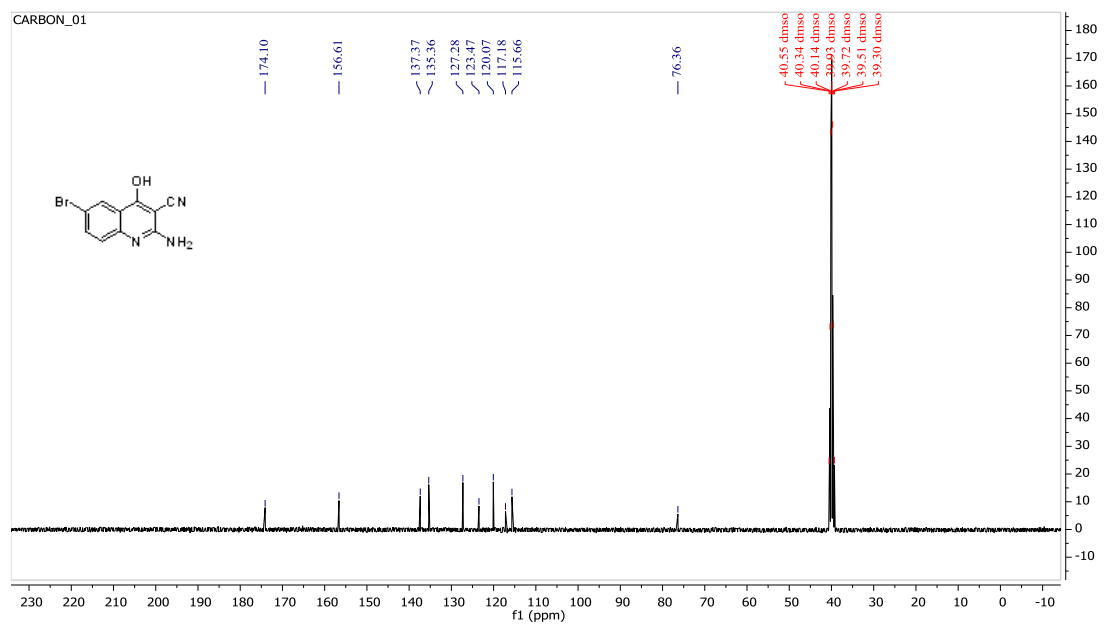
2-Amino-6-kloro-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93f) Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



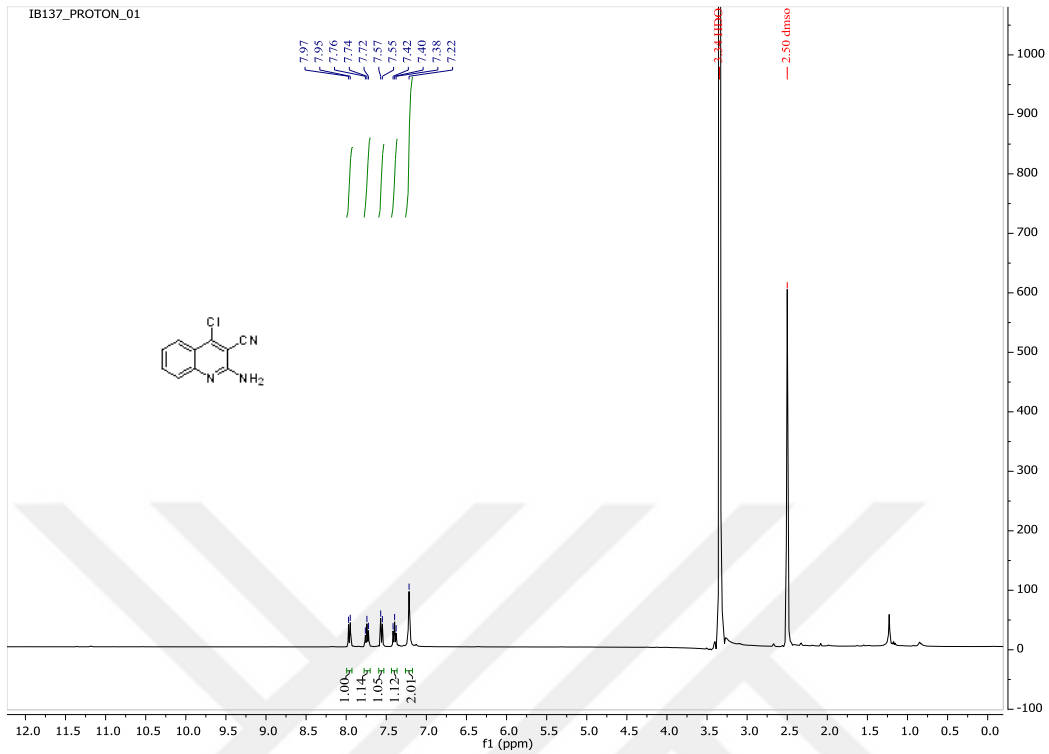
2-Amino-6-bromo-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93g) Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



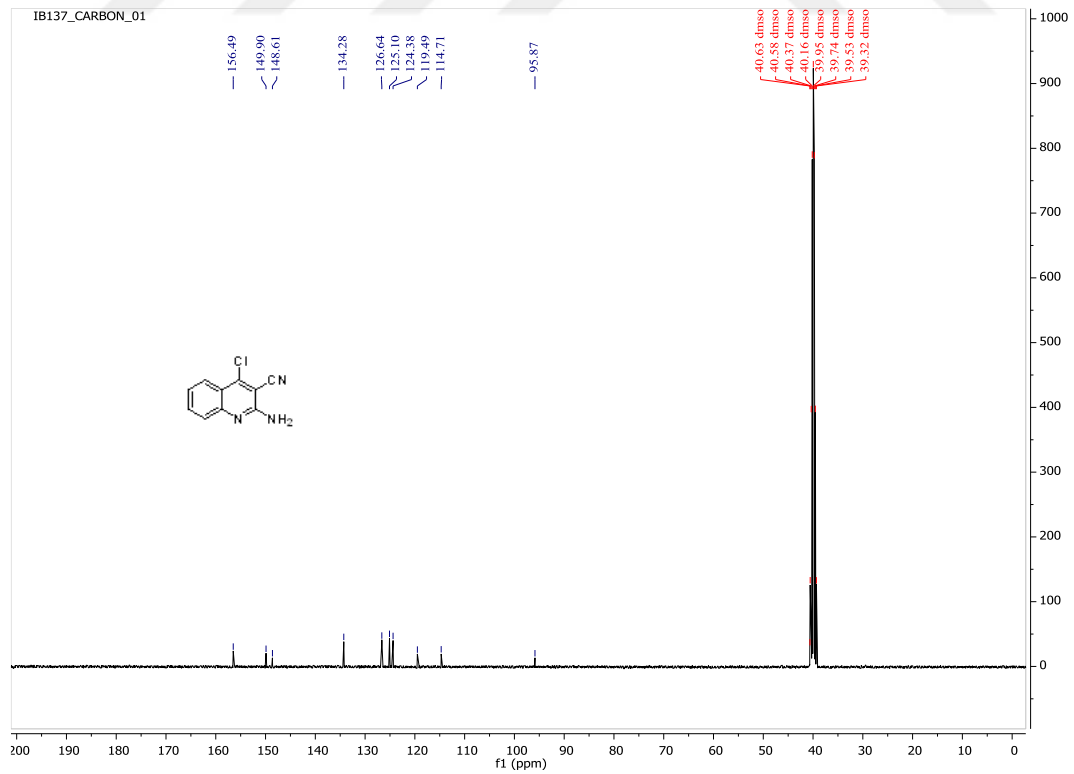
2-Amino-6-bromo-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (93g) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



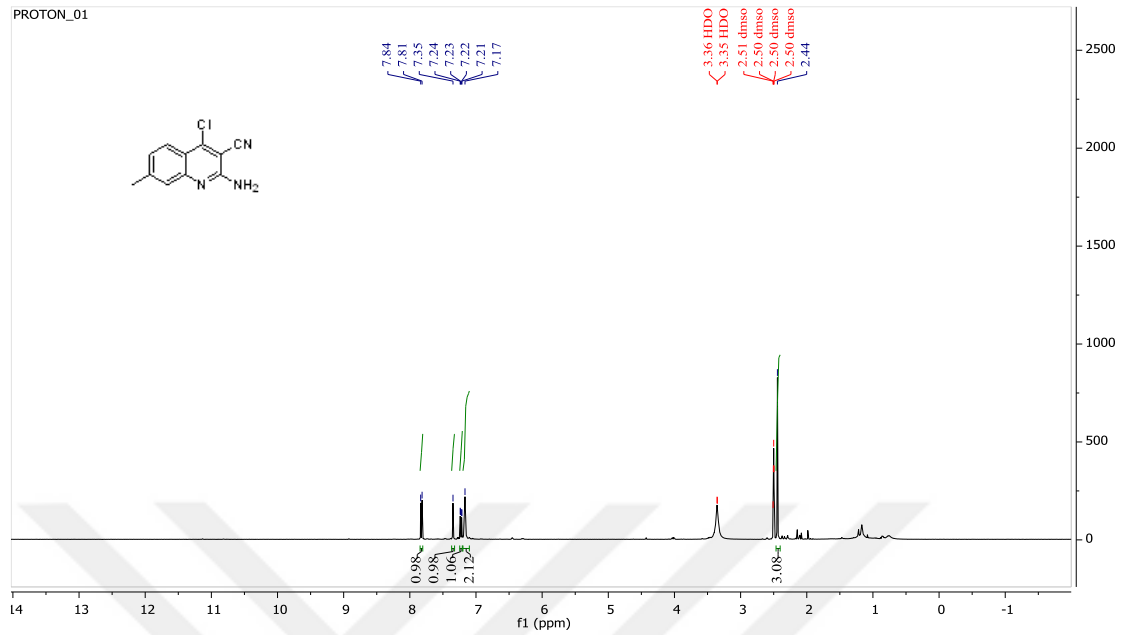
2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitril (94a) Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



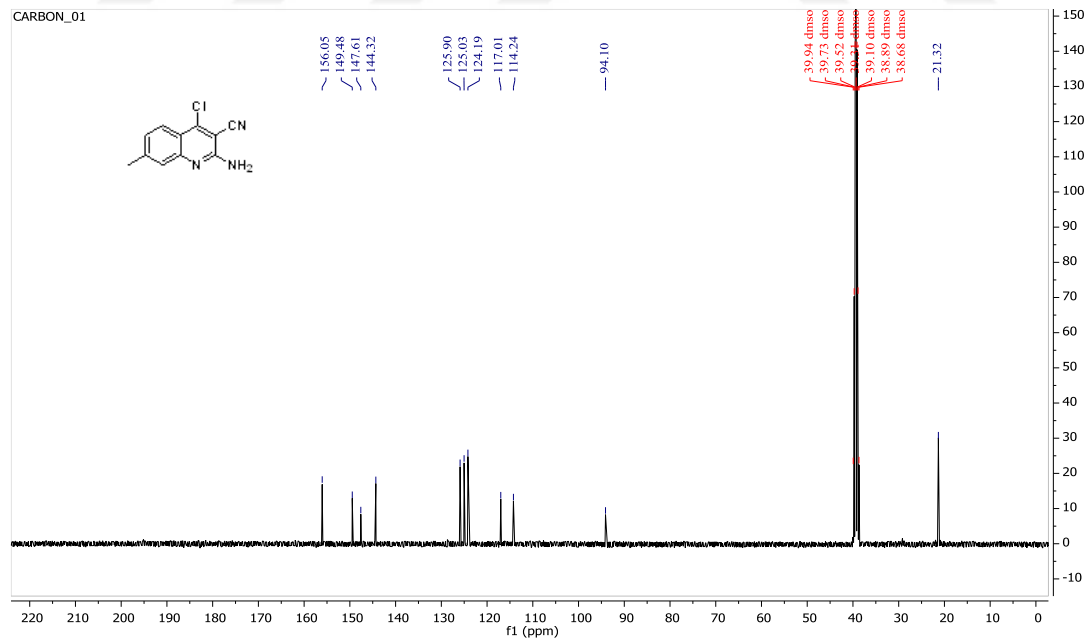
2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitril (94a) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



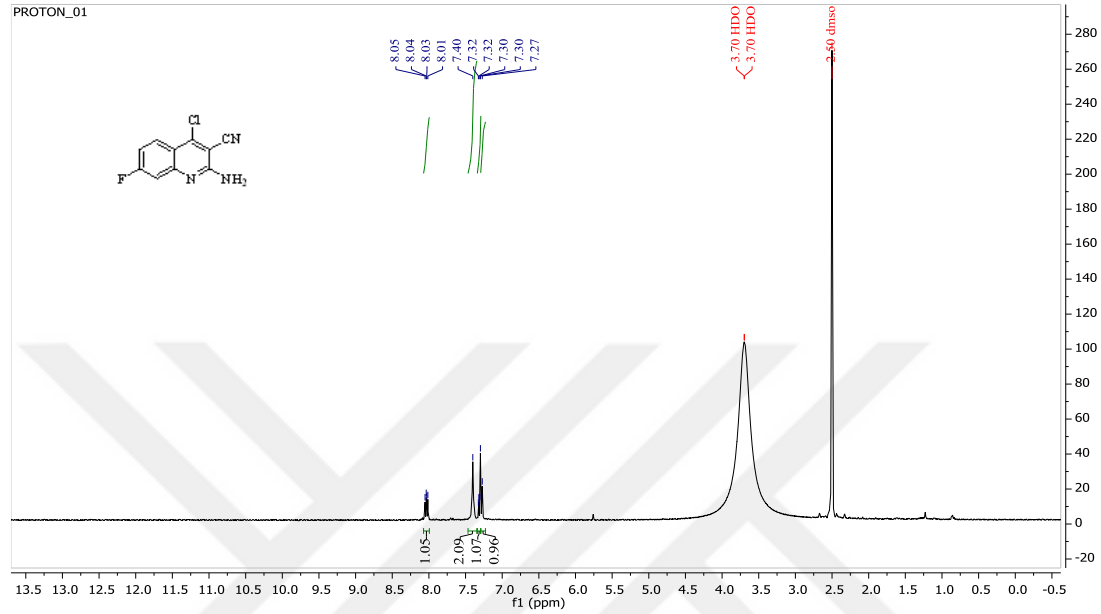
2-Amino-4-kloro-7-metilkinolin-3-karbonitril (94b) Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



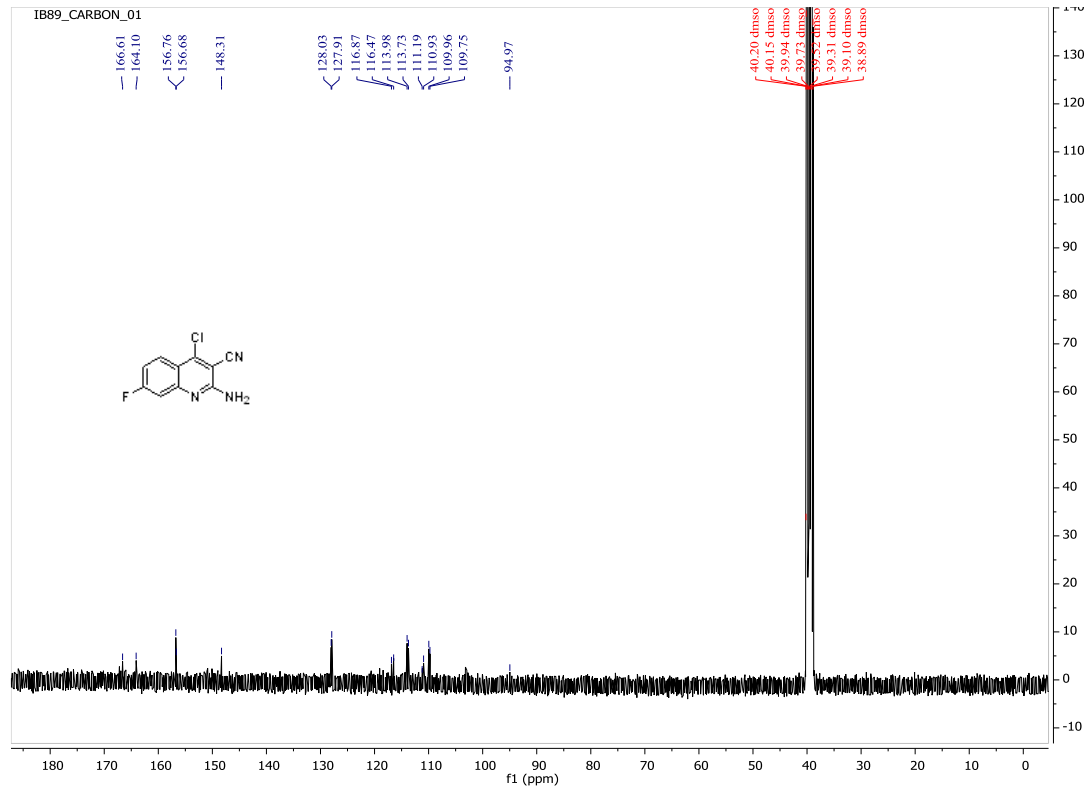
2-Amino-4-kloro-7-metilkinolin-3-karbonitril (94b) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



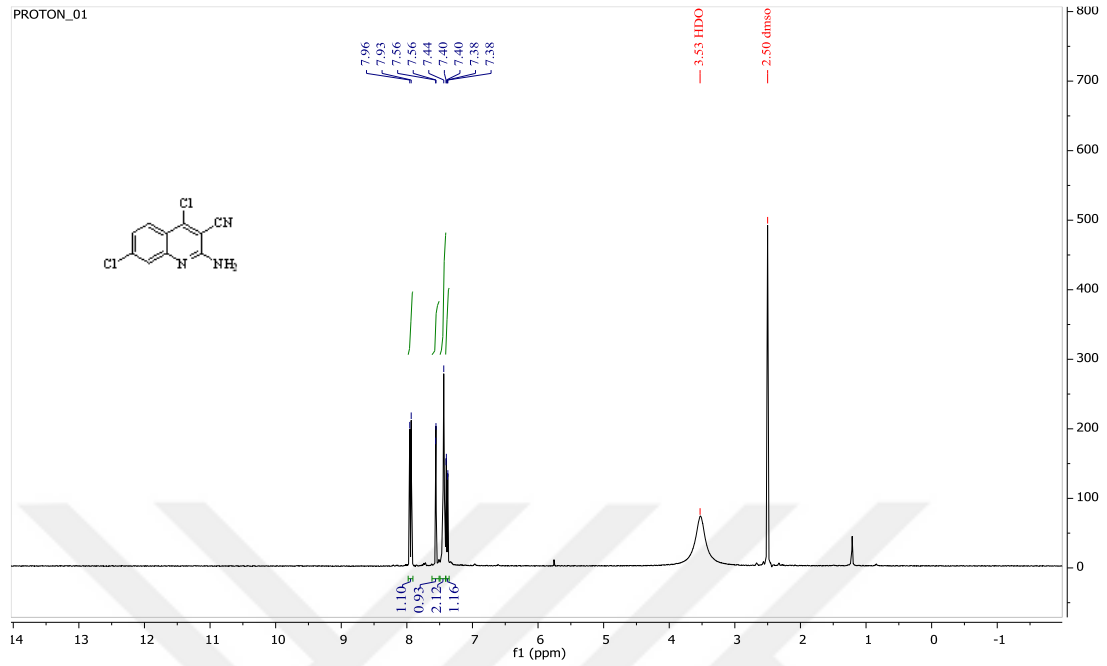
2-Amino-4-kloro-7-florokinolin-3-karbonitril (94c) Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



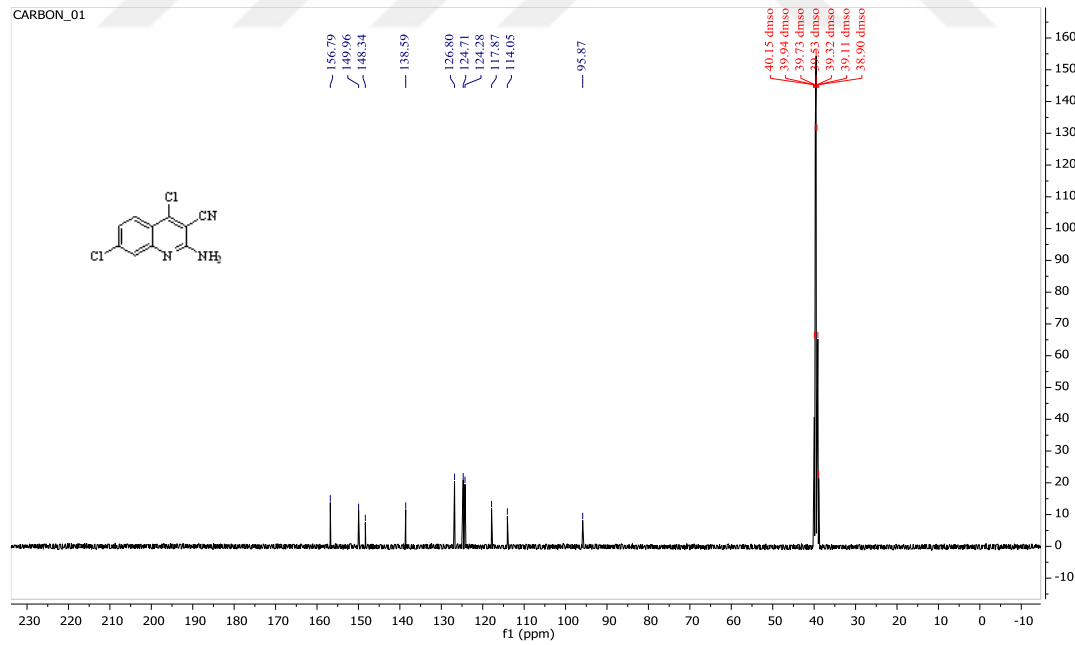
2-Amino-4-kloro-7-florokinolin-3-karbonitril (94c) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



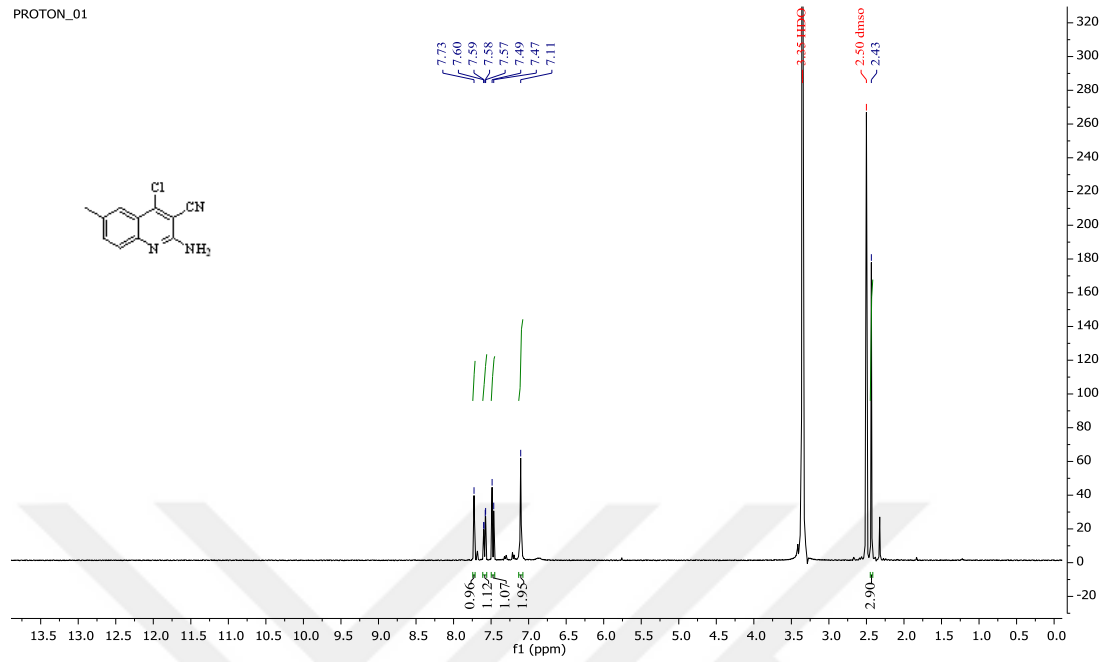
2-Amino-4,7-diklorokinolin-3-karbonitril (94d) Bileşiminin ^1H NMR Spektrumu



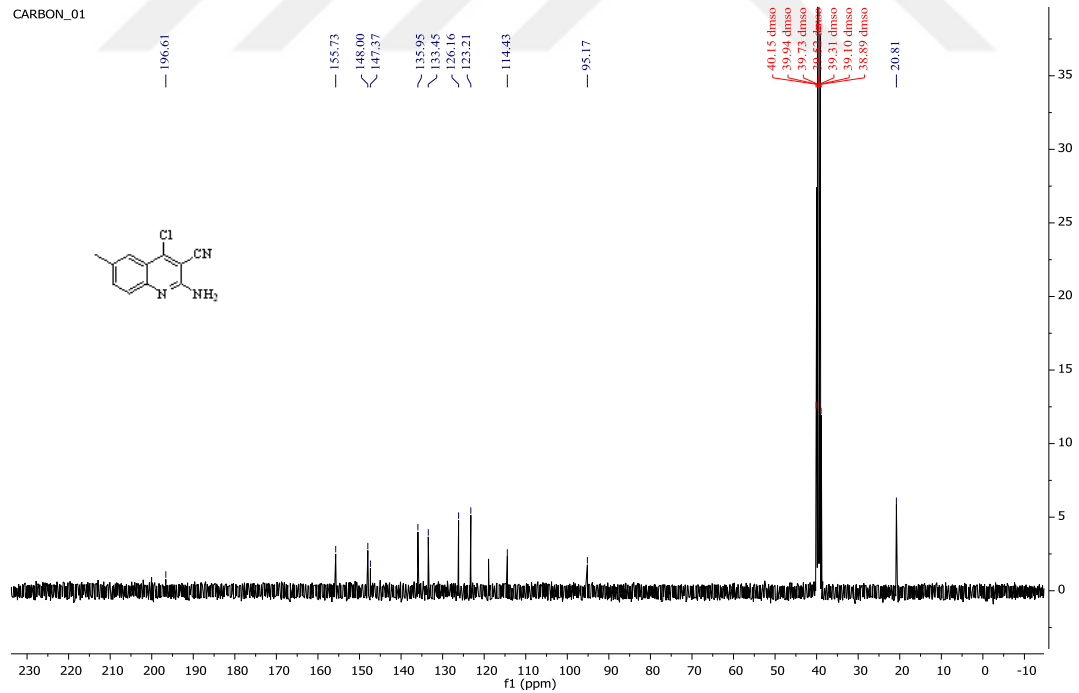
2-Amino-4,7-diklorokinolin-3-karbonitril (94d) Bileşiminin ^{13}C NMR Spektrumu



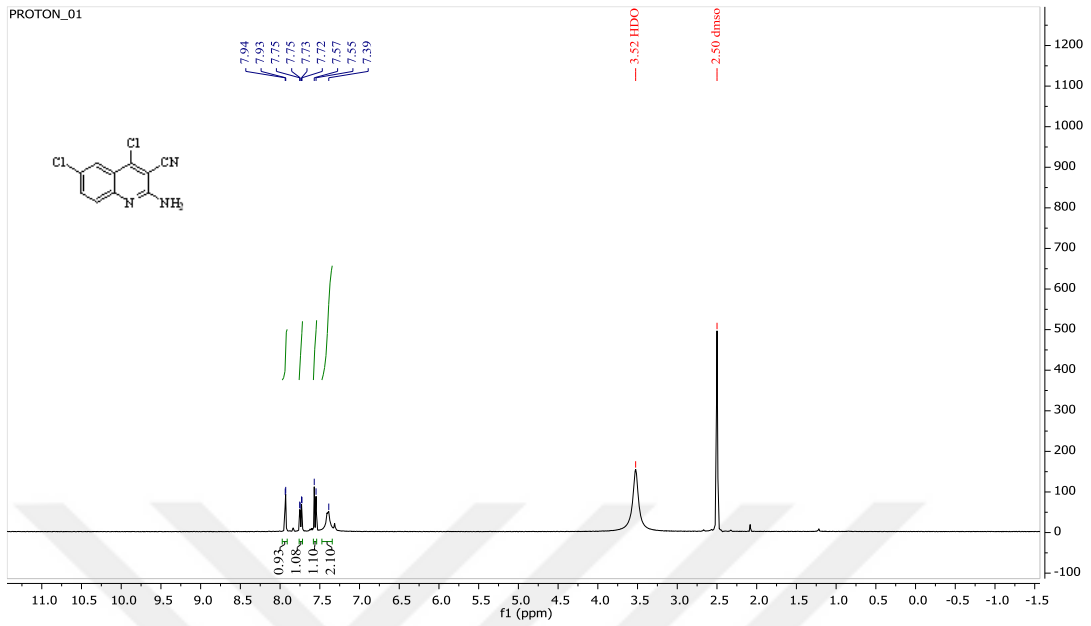
2-Amino-4-kloro-6-metilkinolin-3-karbonitril (94e) Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



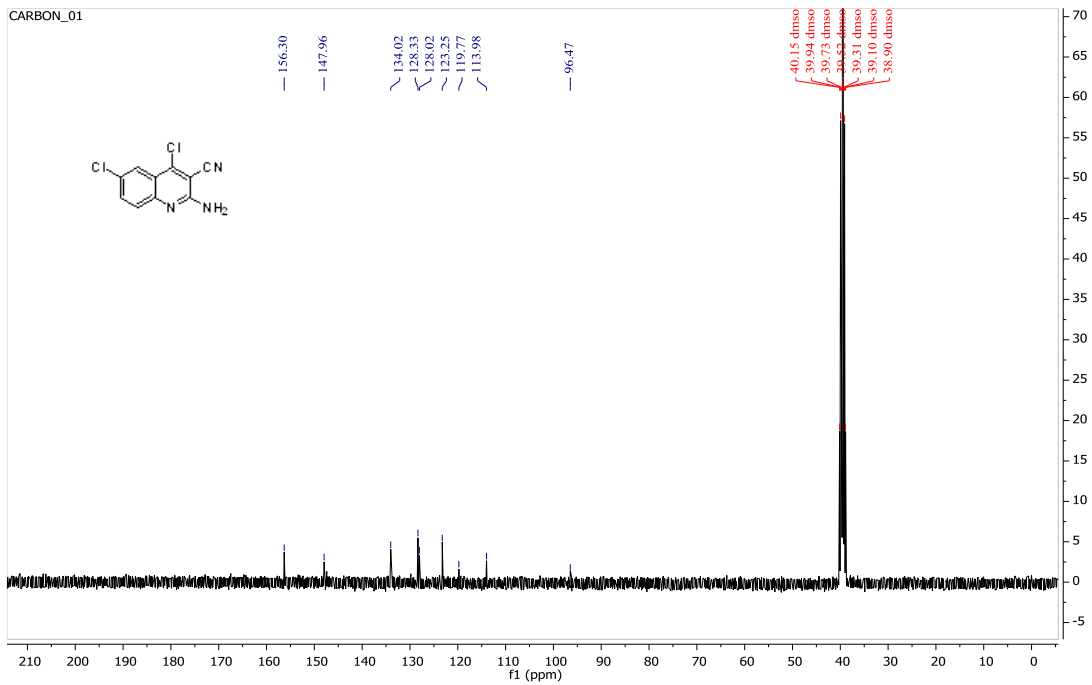
2-Amino-4-kloro-6-metilkinolin-3-karbonitril (94e) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



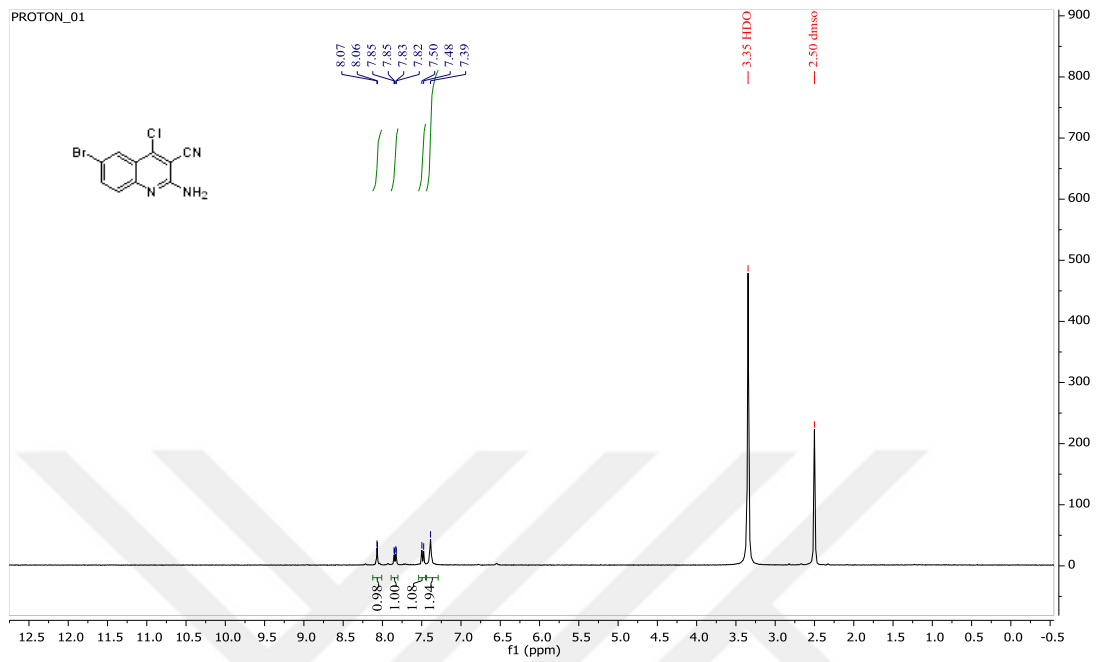
2-Amino-4,6-diklorokinolin-3-karbonitril (94f) Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



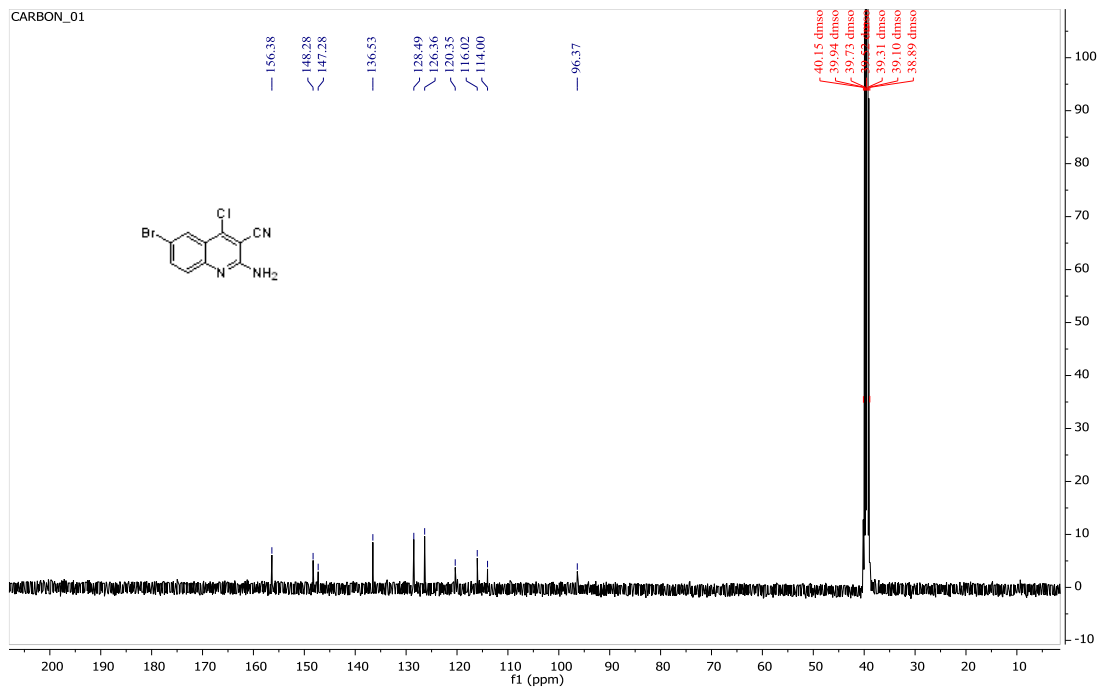
2-Amino-4,6-diklorokinolin-3-karbonitril (94f) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



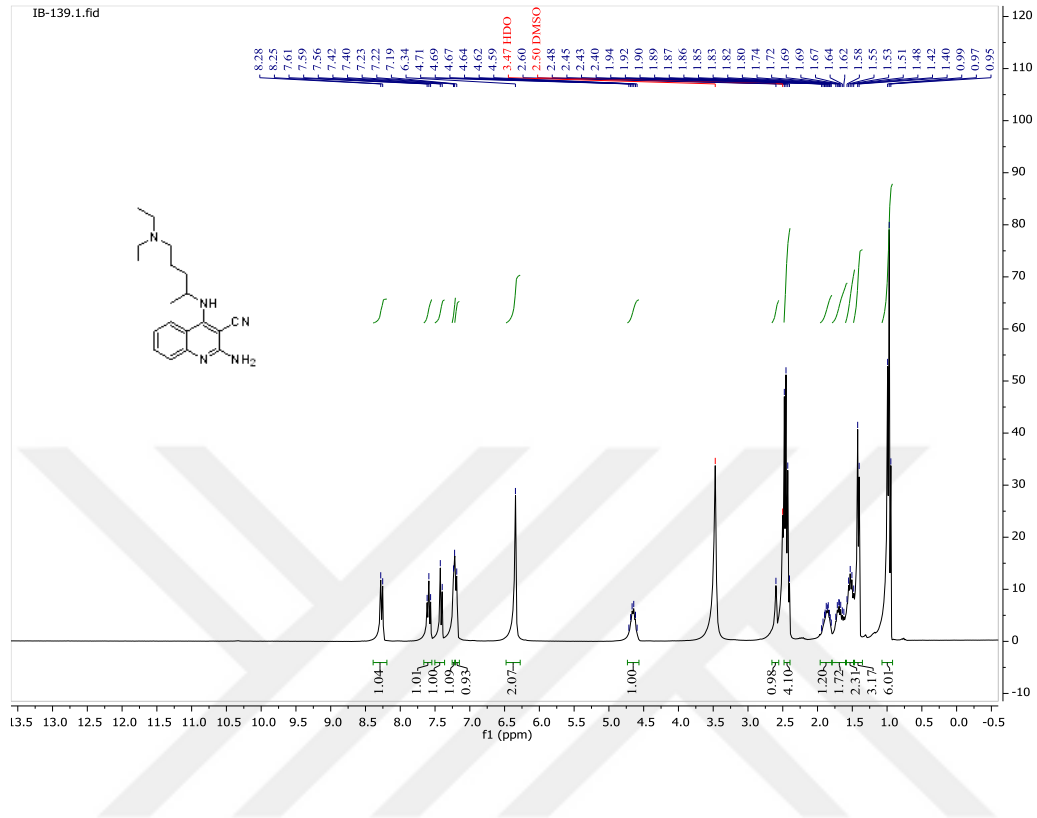
2-Amino-4-kloro-6-bromokinolin-3-karbonitril (94g) Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



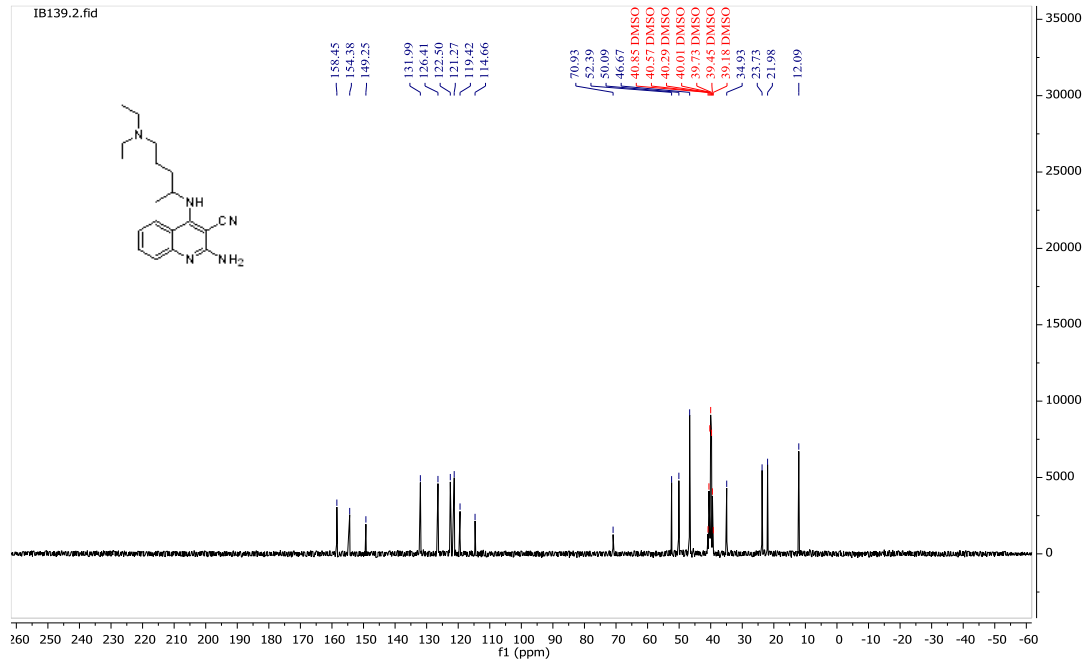
2-Amino-4-kloro-6-bromokinolin-3-karbonitril (94g) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



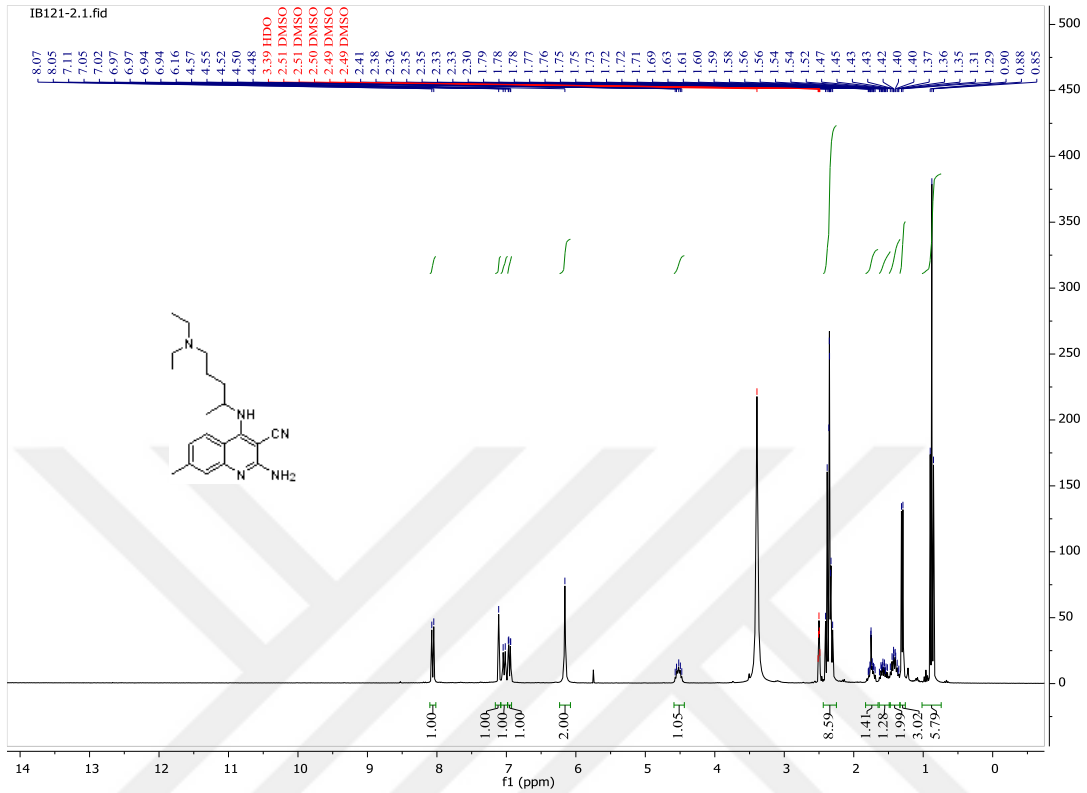
2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril (96a)
Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



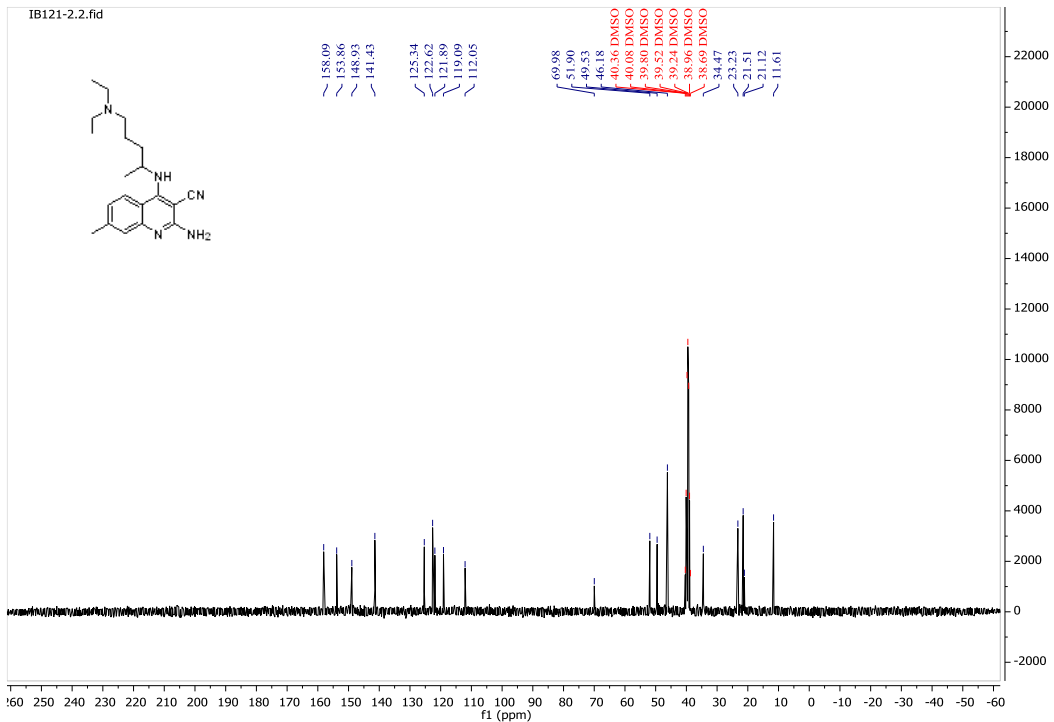
2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril (96a)
Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



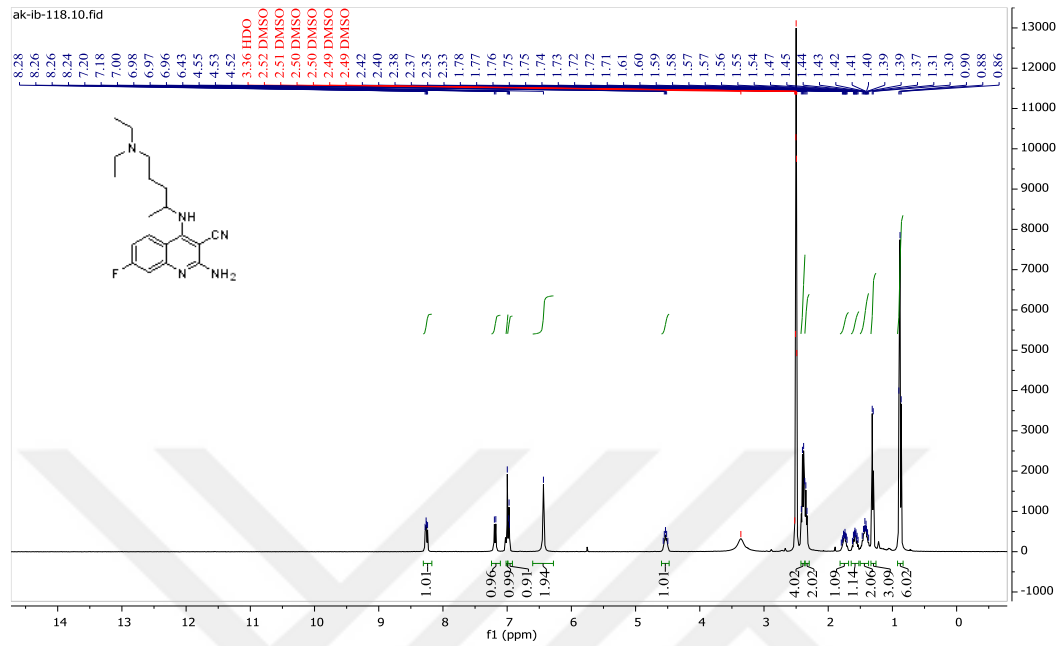
2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)-7-metilkinolin-3-karbonitril (96b)
Bileşiginin ¹H NMR Spektrumu



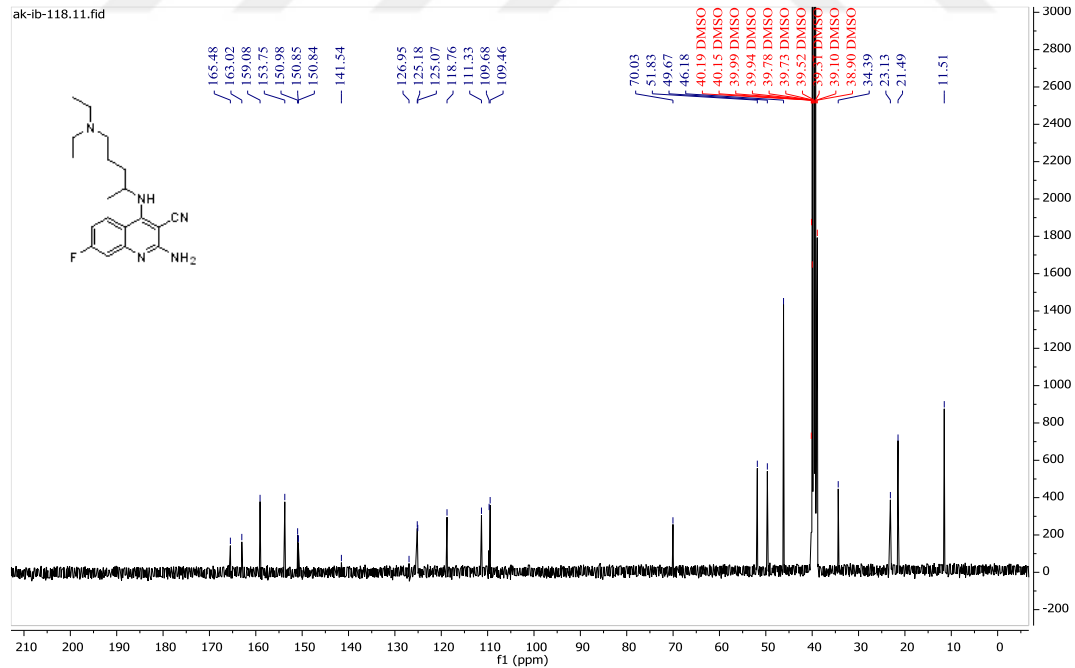
2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)-7-metilkinolin-3-karbonitril (96b)
Bileşiginin ¹³C NMR Spektrumu



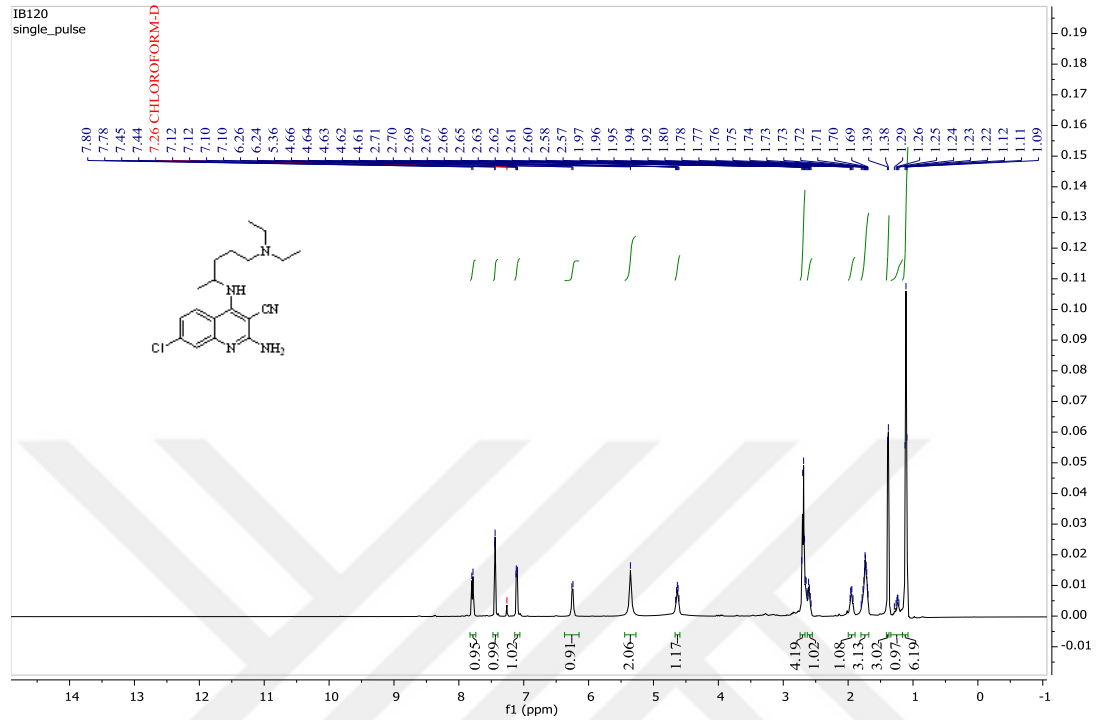
2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)-7-florokinolin-3-karbonitril (96c)
Bileşiginin ^1H NMR Spektrumu



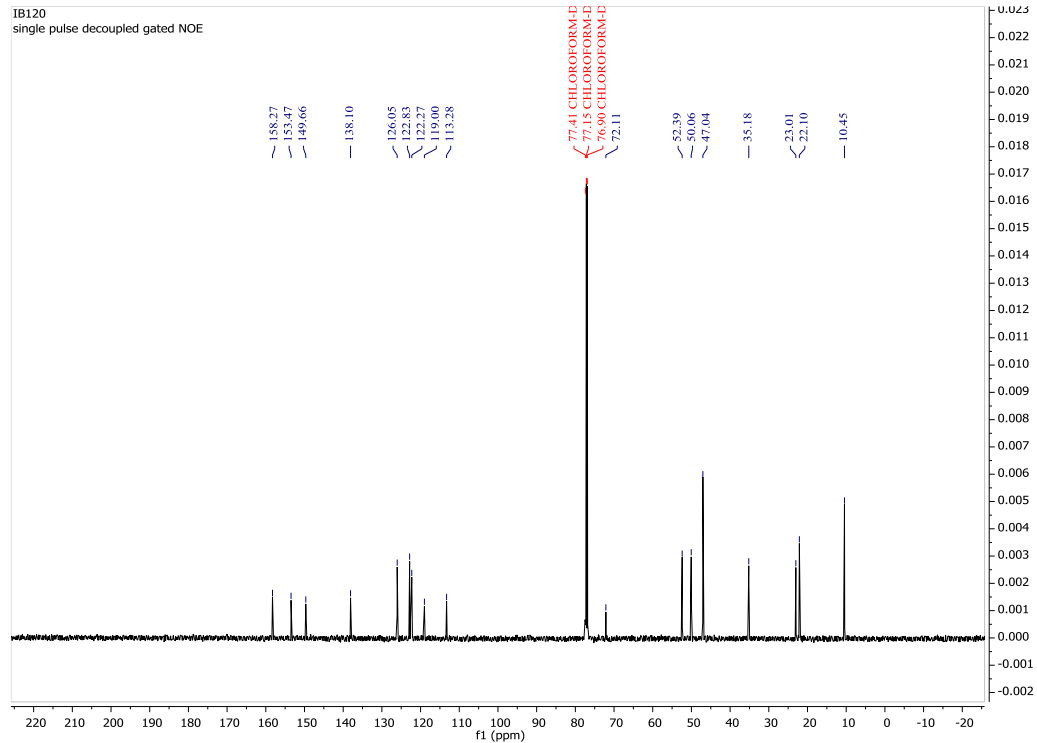
2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)-7-florokinolin-3-karbonitril (96c)
Bileşiginin ^{13}C NMR Spektrumu



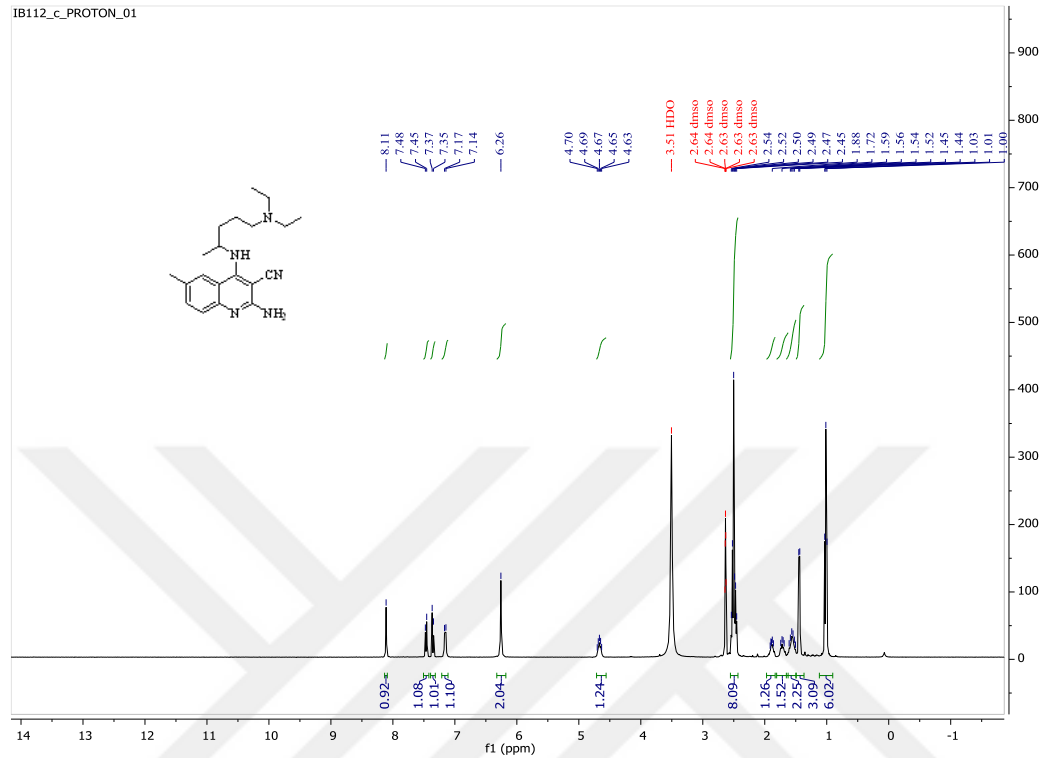
2-Amino-7-kloro-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril (96d)
Bileşiginin ¹H NMR Spektrumu



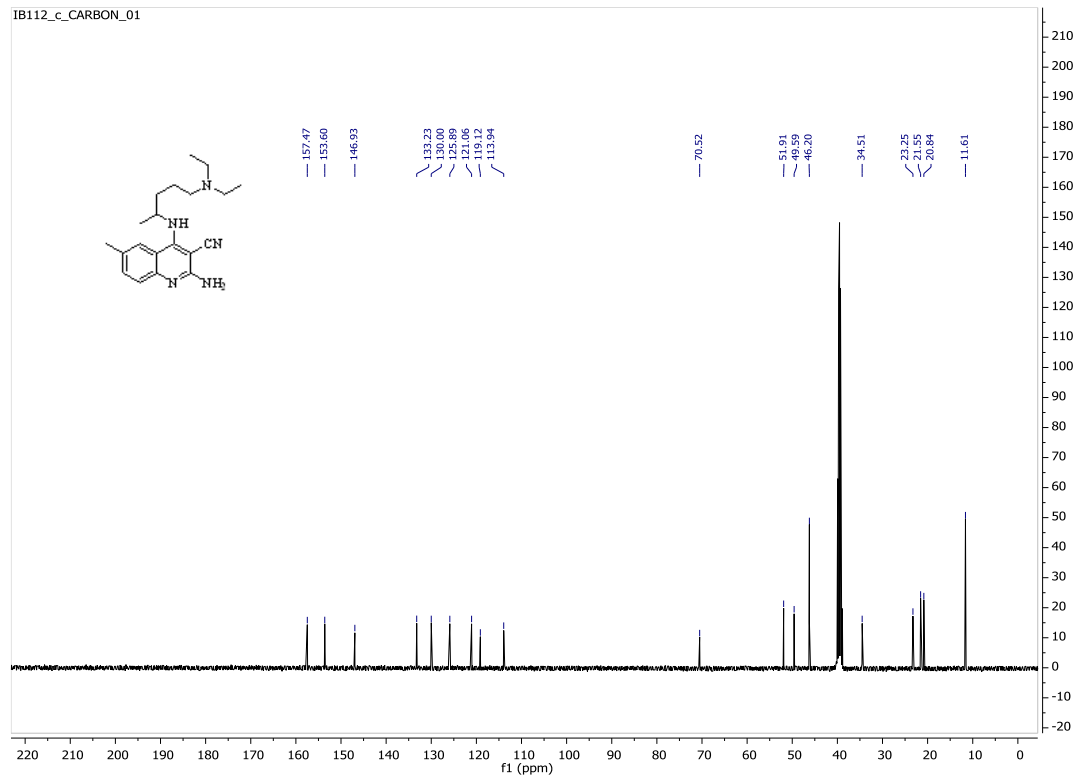
2-Amino-7-kloro-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril (96d)
Bileşiginin ¹³C NMR Spektrumu



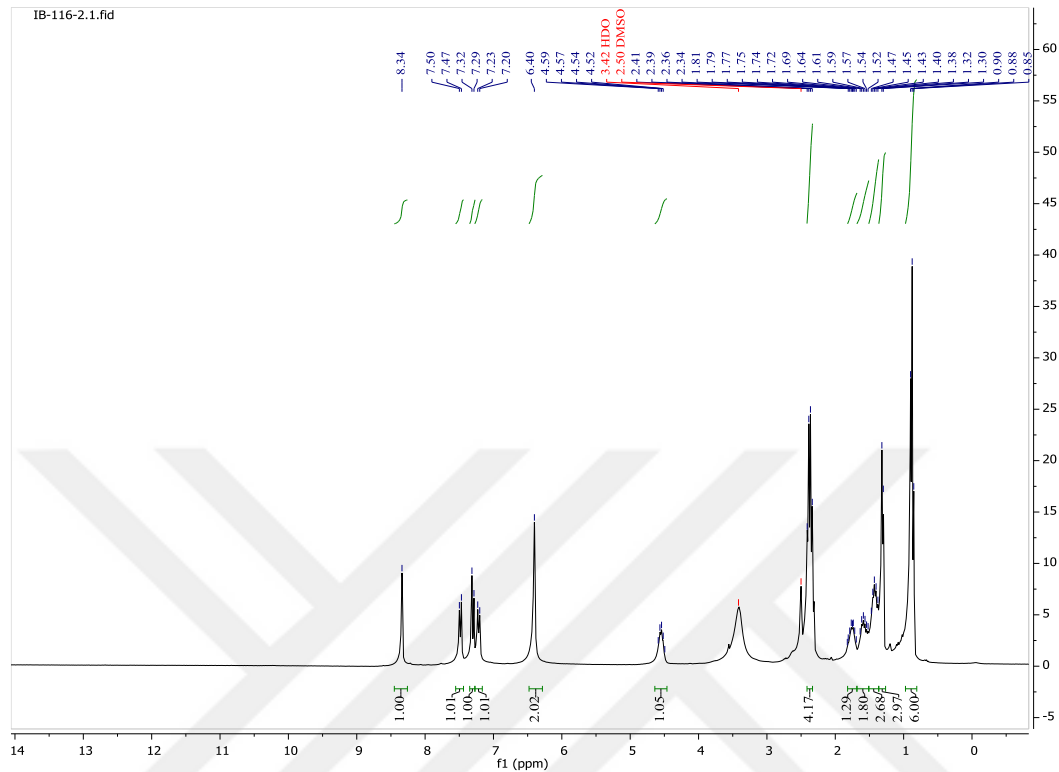
2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)-6-metilkinolin-3-karbonitril (96e)
Bileşiginin ¹H NMR Spektrumu



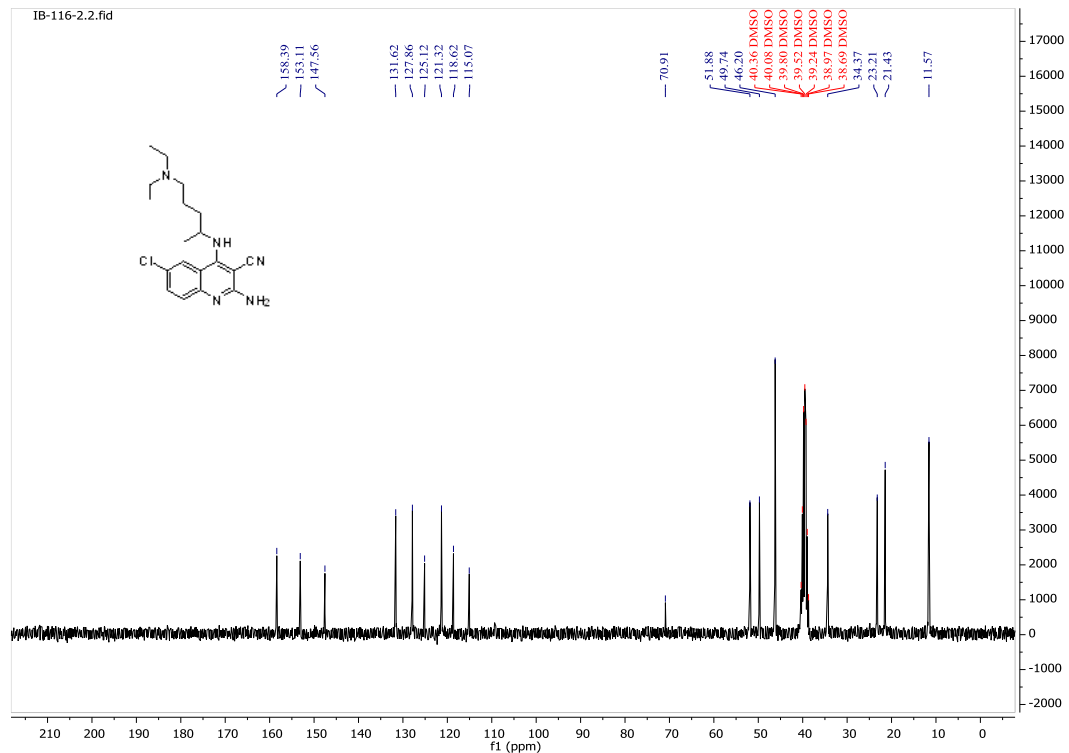
2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)-6-metilkinolin-3-karbonitril (96e)
Bileşiginin ¹³C NMR Spektrumu



2-Amino-6-kloro-4-((5-(dietillamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril (96f)
Bileşiginin ^1H NMR Spektrumu

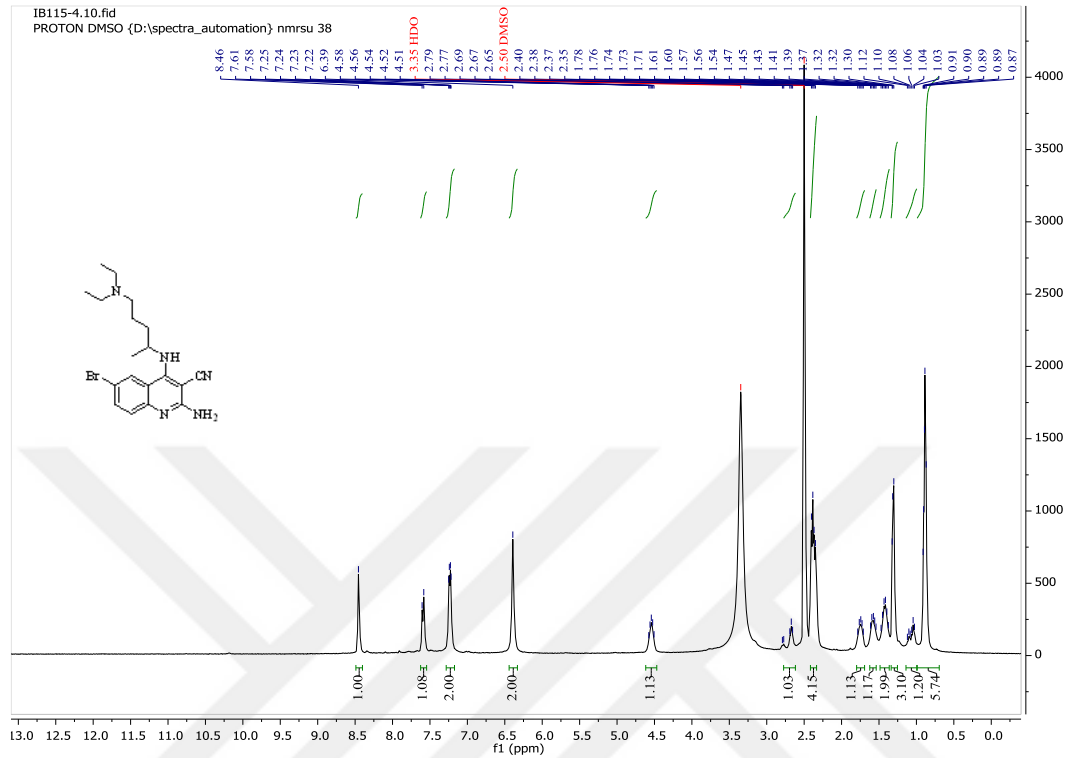


2-Amino-6-kloro-4-((5-(dietillamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril (96f)
Bileşiginin ^{13}C NMR Spektrumu



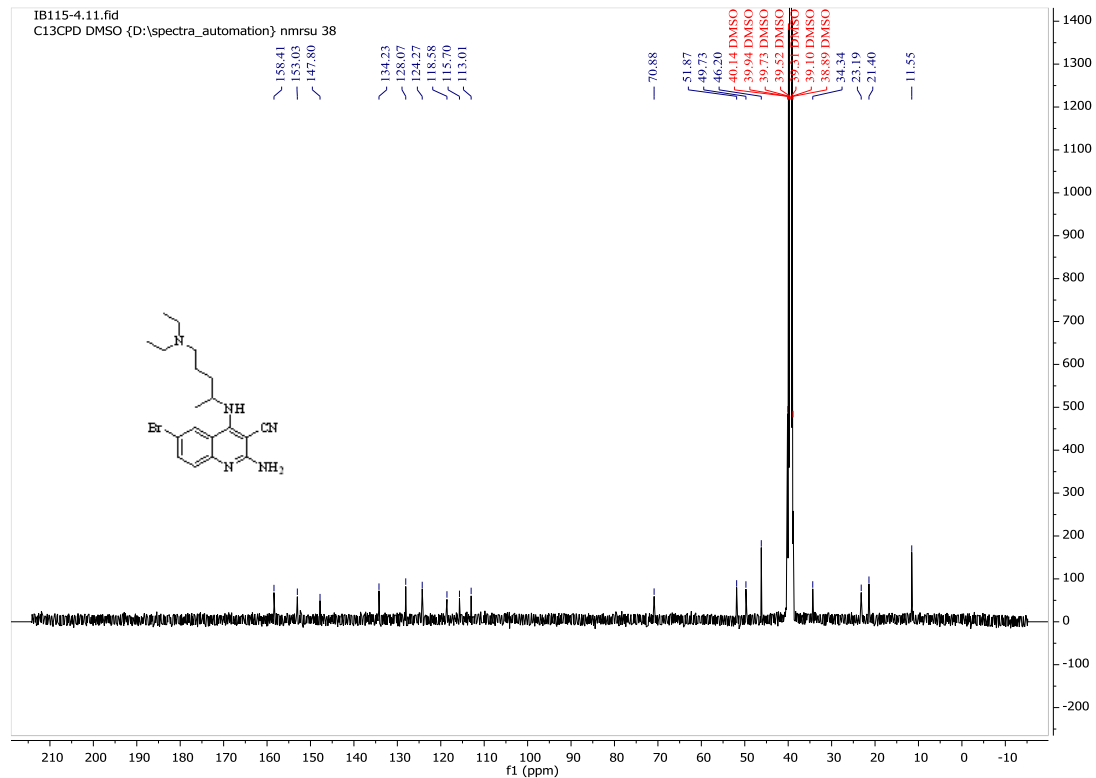
2-Amino-6-bromo-4-((5-(diethylamino)pentan-2-yl)amino)kinolin-3-karbonitril (96g)

Bileşiginin ^1H NMR Spektrumu

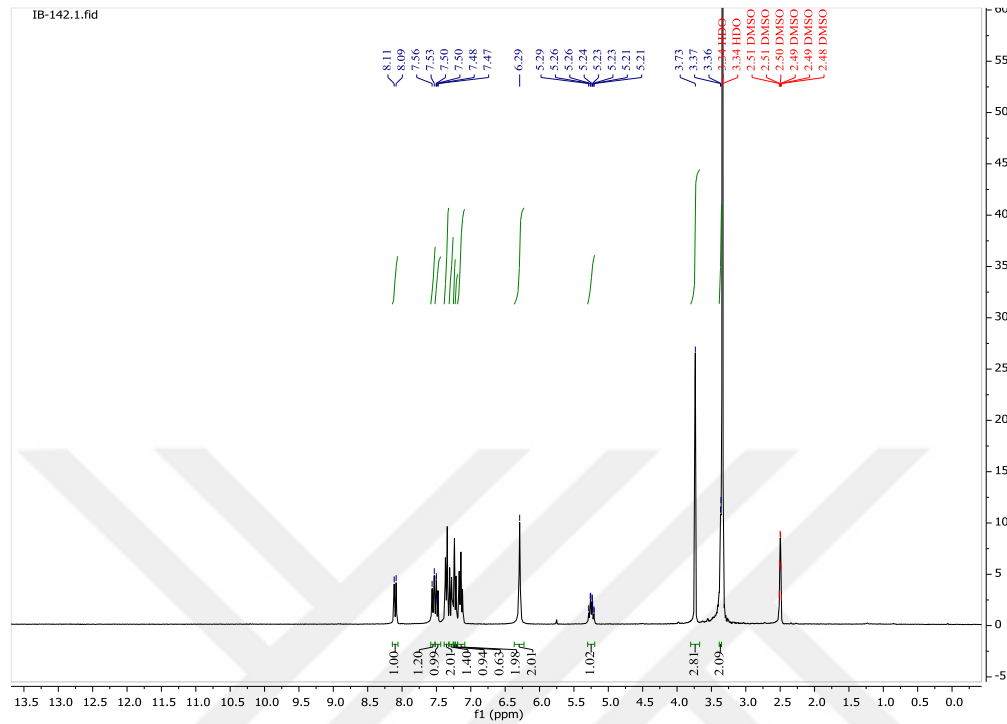


2-Amino-6-bromo-4-((5-(diethylamino)pentan-2-yl)amino)kinolin-3-karbonitril (96g)

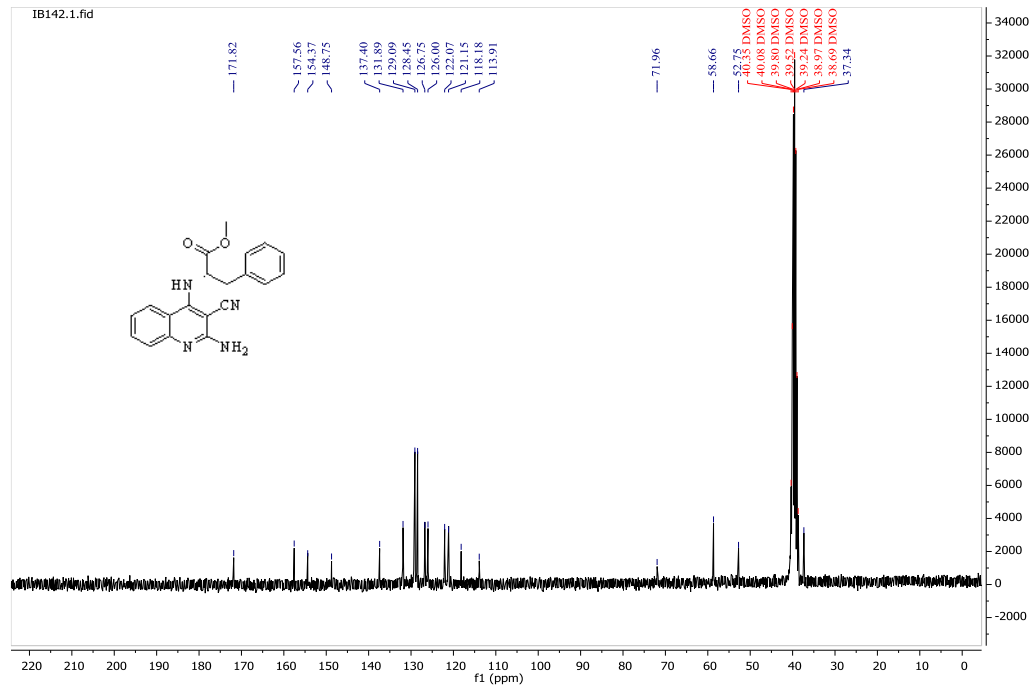
Bileşiginin ^{13}C NMR Spektrumu



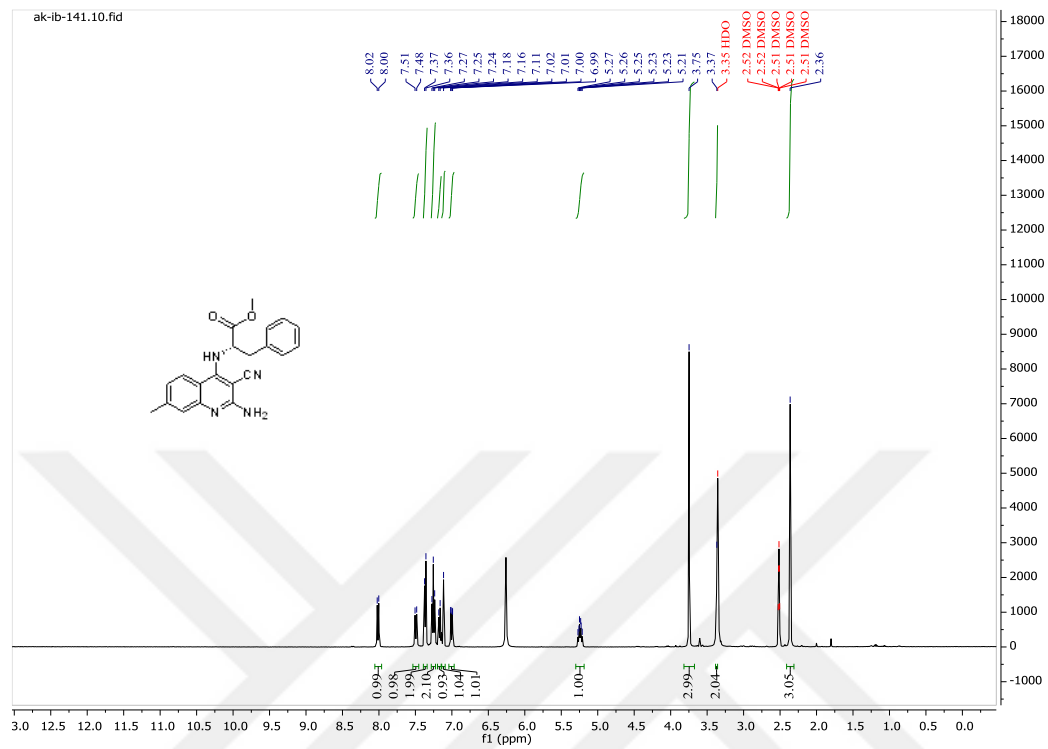
Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-*L*-fenilalaninat (98a) Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



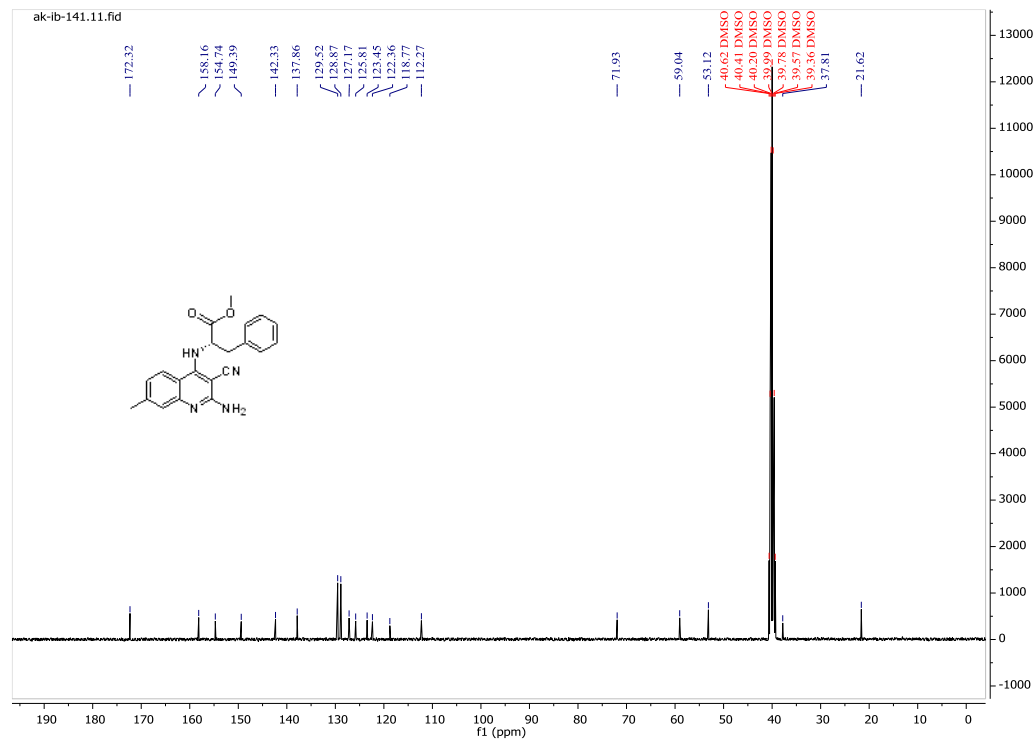
Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-*L*-fenilalaninat (98a) Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



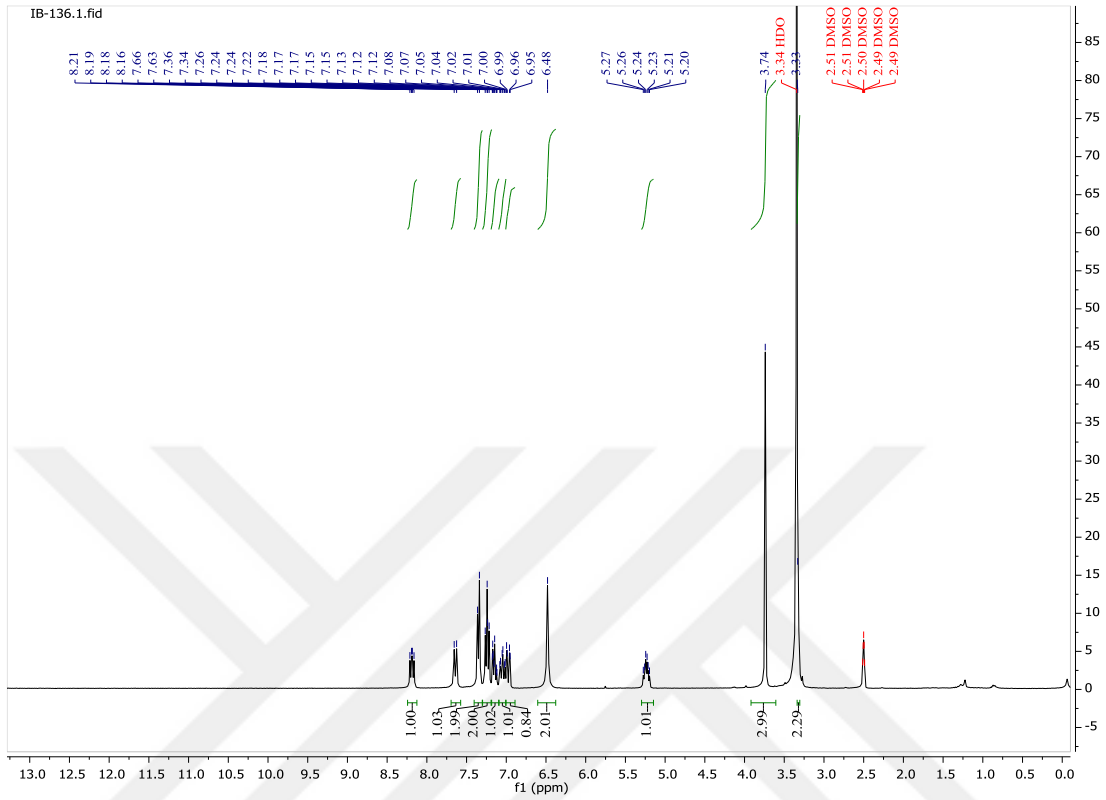
Metil (2-amino-3-siyano-7-metilkinolin-4-il)-*L*-fenilalaninat (98b) Bileşiği için ¹H NMR Spektrumu



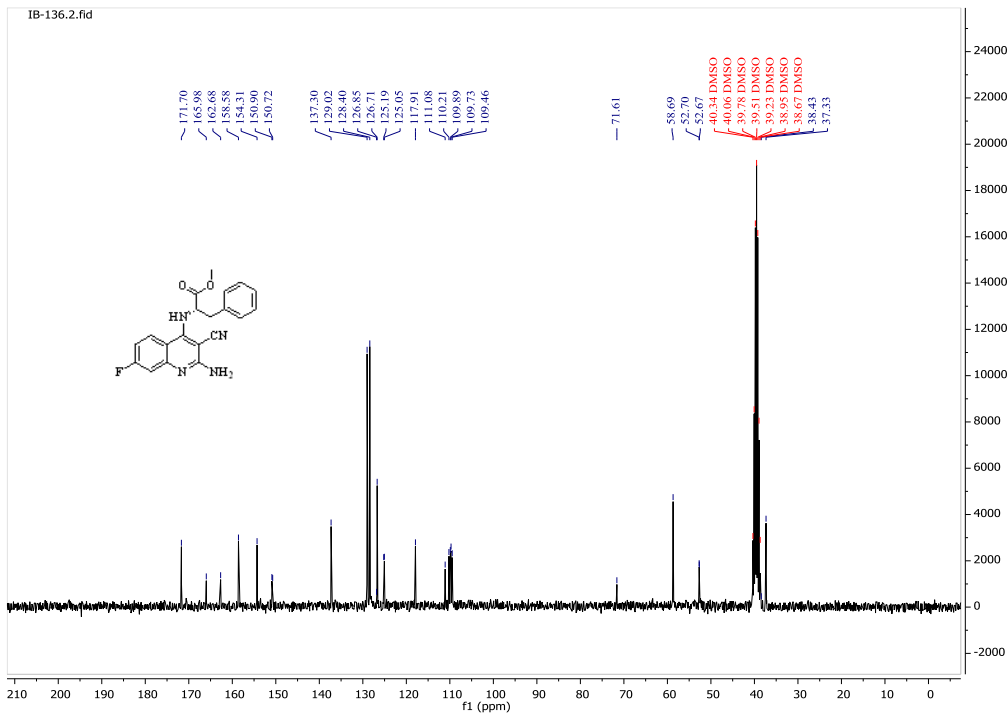
Metil (2-amino-3-siyano-7-metilkinolin-4-il)-*L*-fenilalaninat (98b) Bileşiği için ¹³C NMR Spektrumu



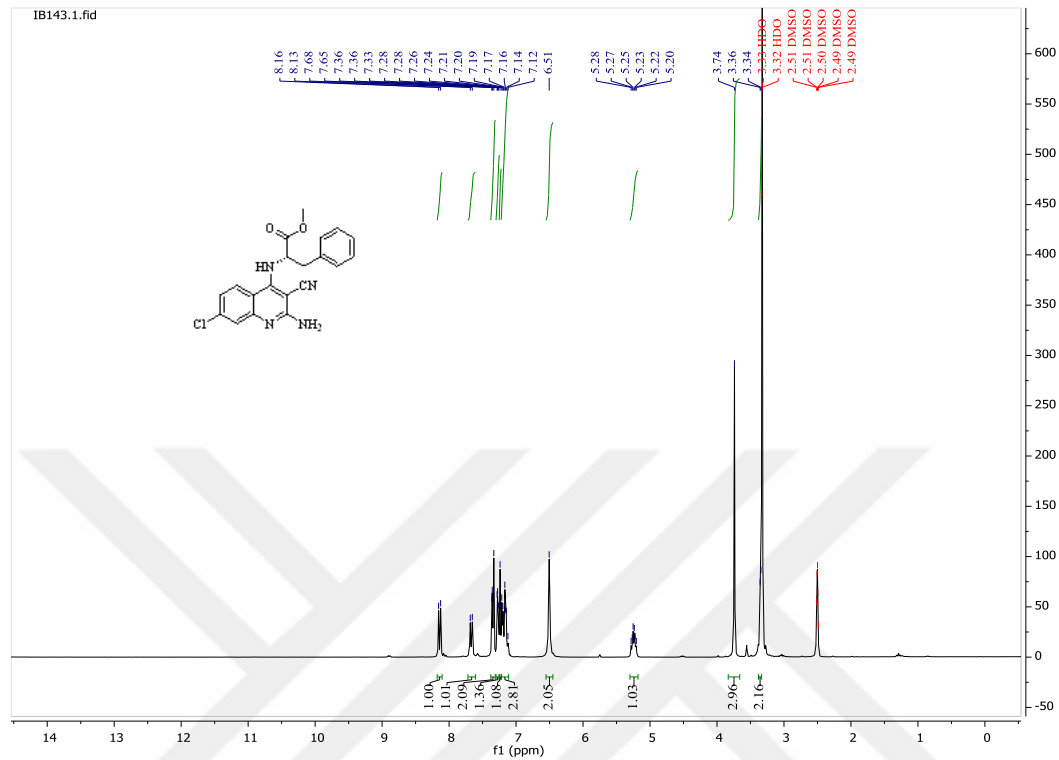
Metil (2-amino-3-siyano-7-florokinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98c) Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



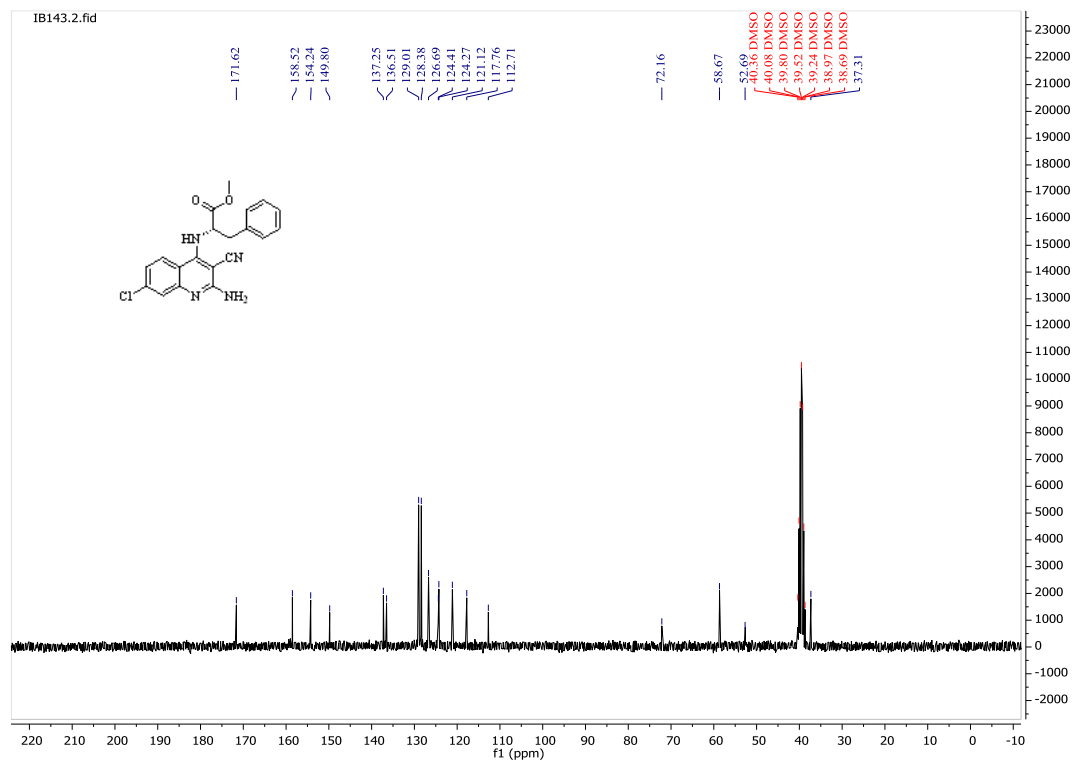
Metil (2-amino-3-siyano-7-florokinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98c) Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



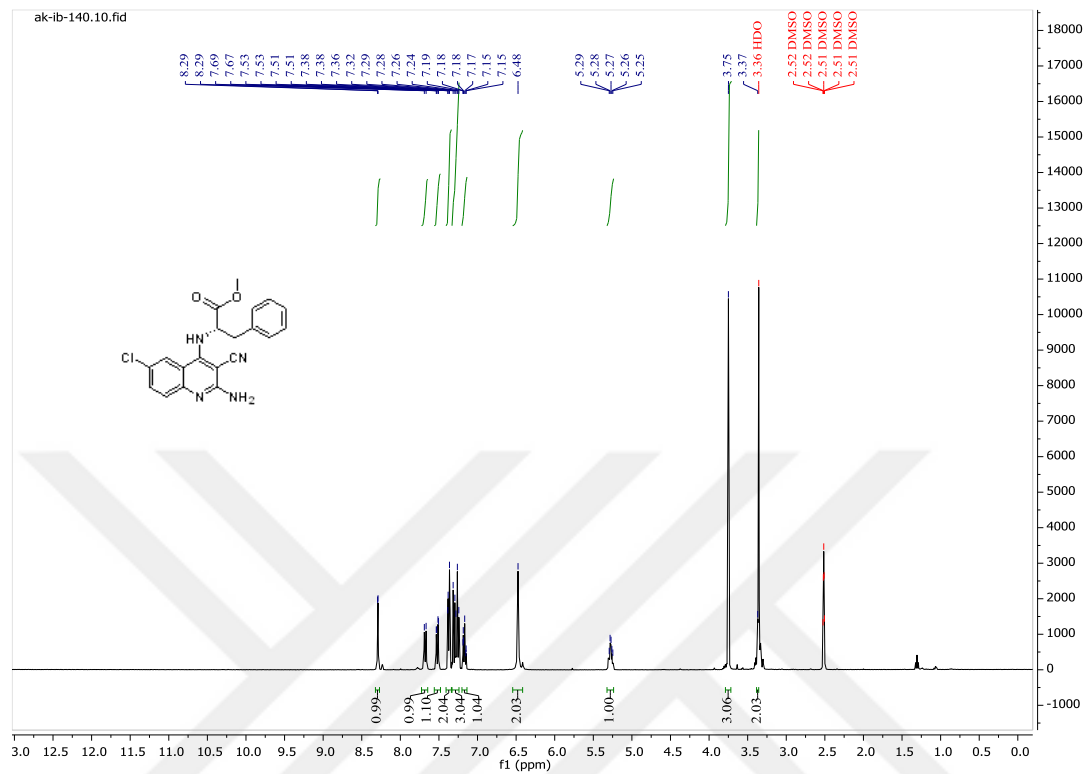
Metil (2-amino-7-kloro-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98d) Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



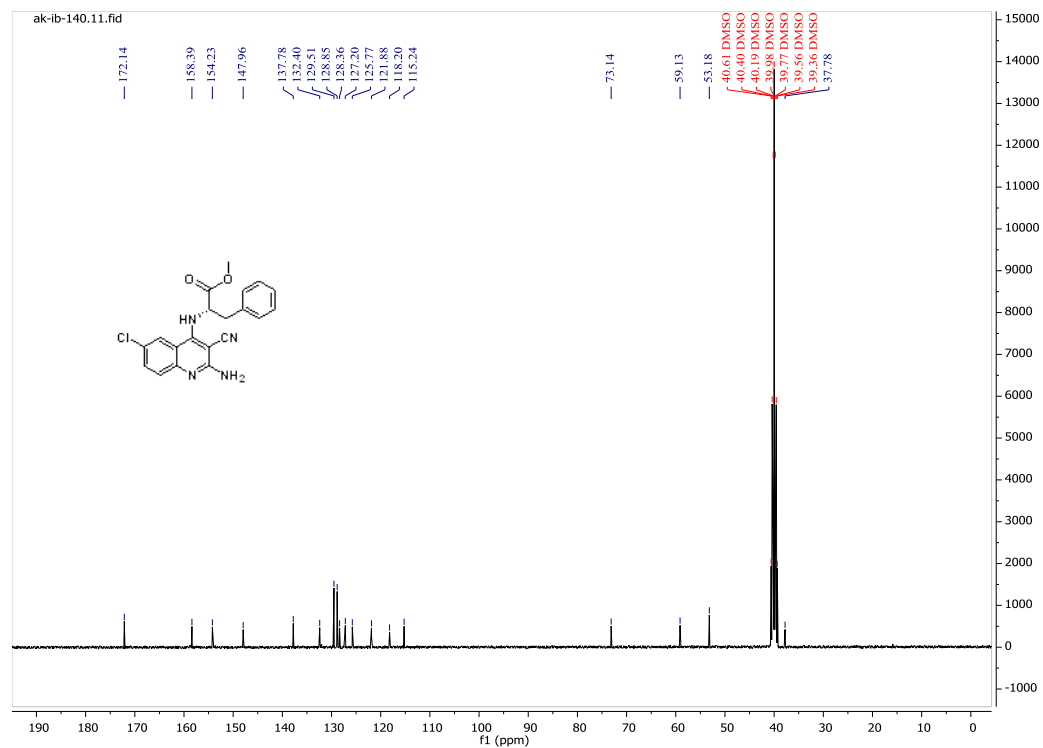
Metil (2-amino-7-kloro-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98d) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



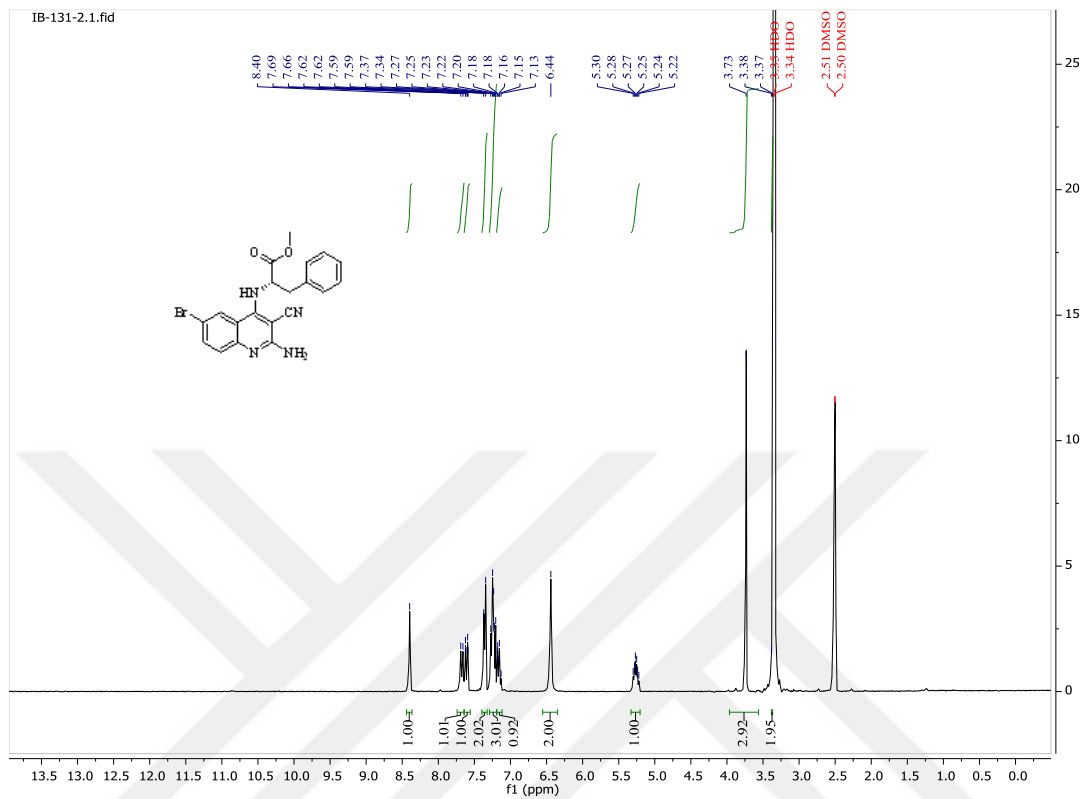
Metil (2-amino-6-kloro-3-siyanokinolin-4-il)-*L*-fenilalaninat (98f) Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



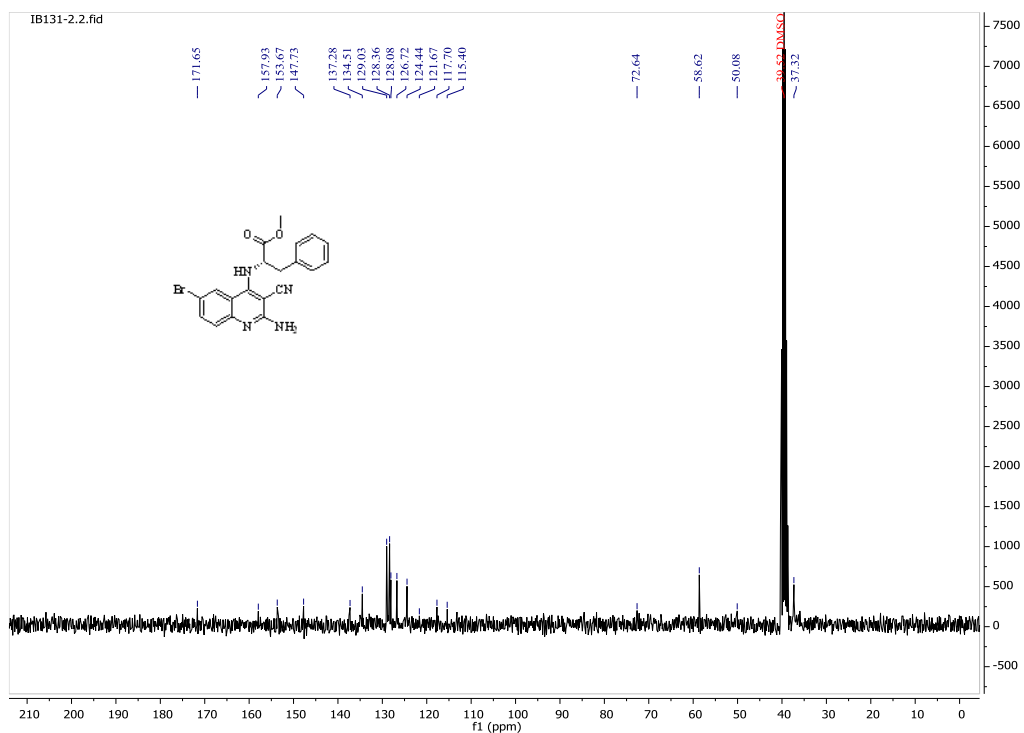
Metil (2-amino-6-kloro-3-siyanokinolin-4-il)-*L*-fenilalaninat (98f) Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu

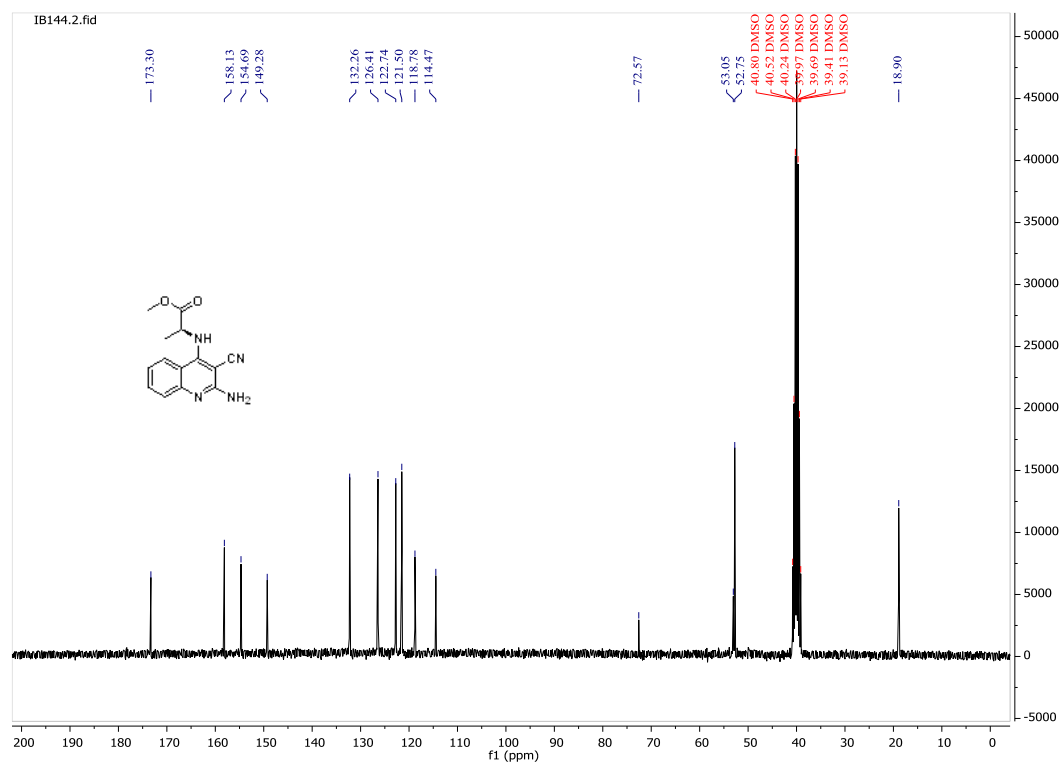
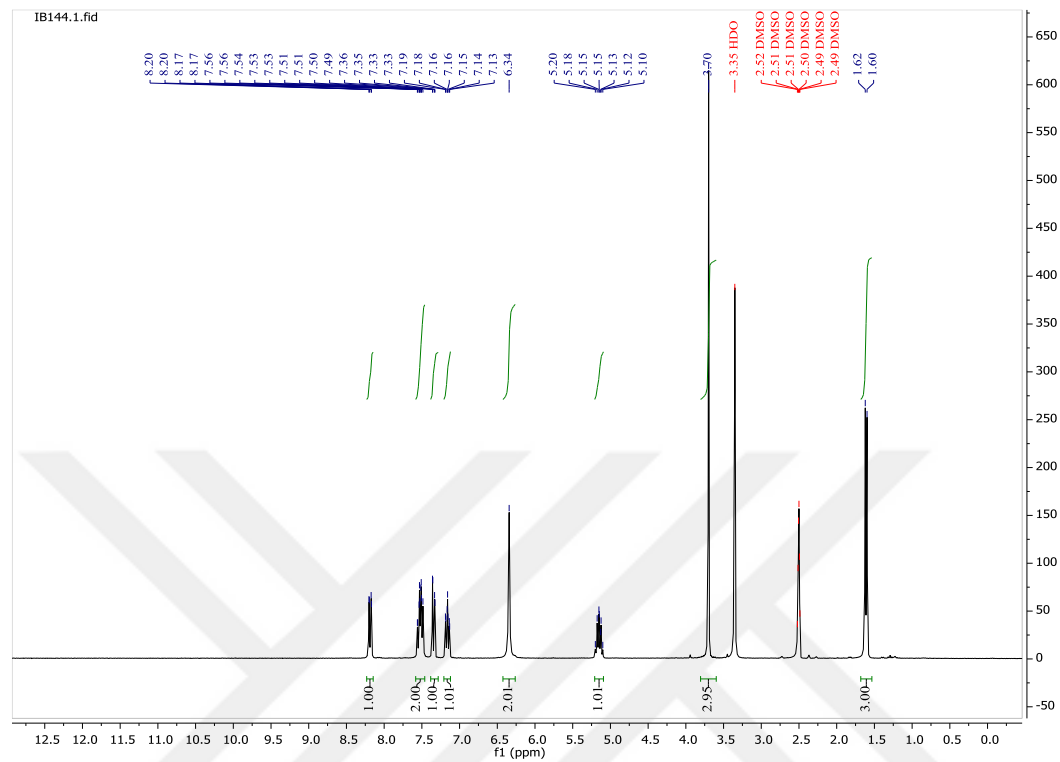


Metil (2-amino-6-bromo-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98g) Bileşiminin ^1H NMR Spektrumu

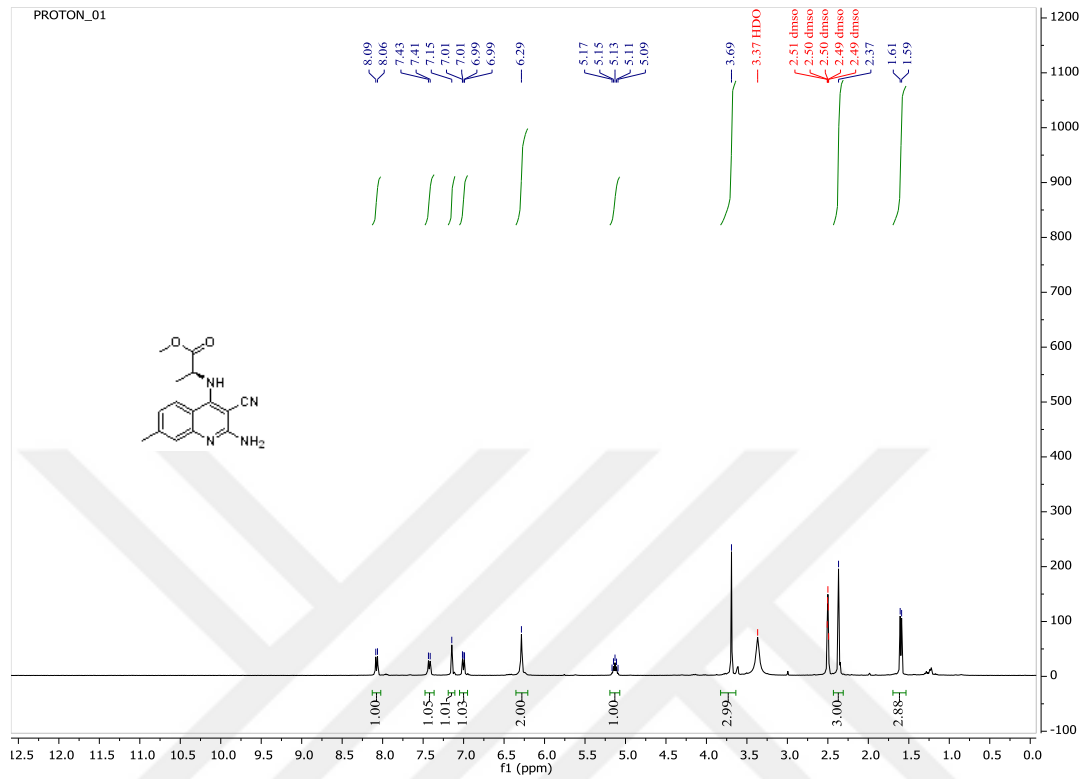


Metil (2-amino-6-bromo-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98g) Bileşiminin ^{13}C NMR Spektrumu

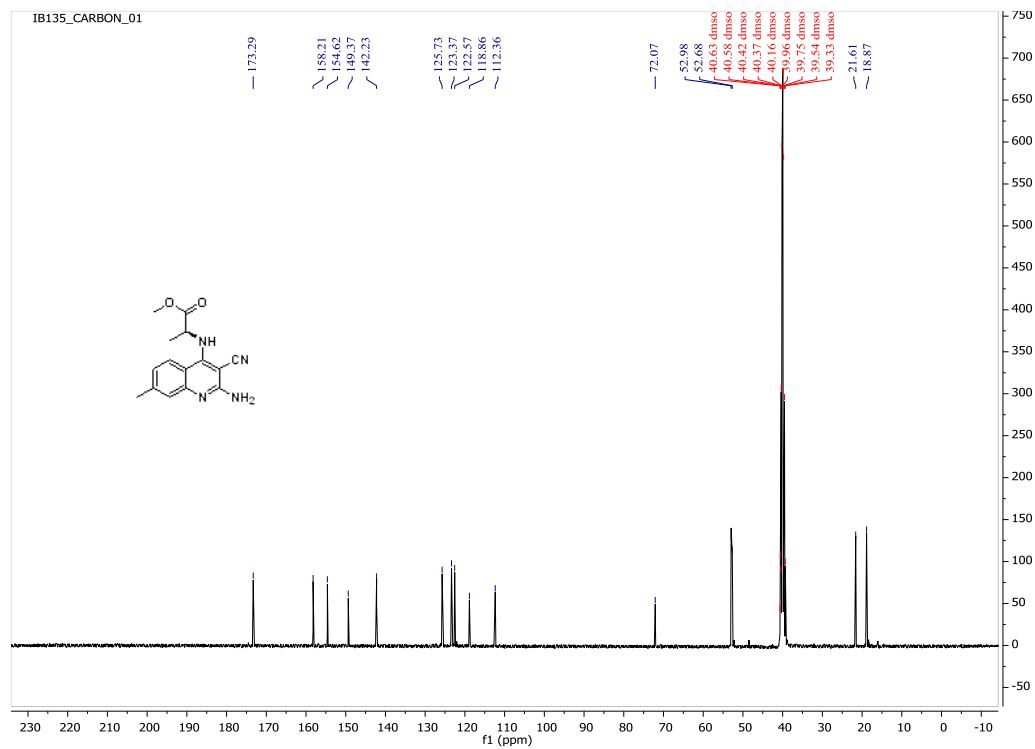




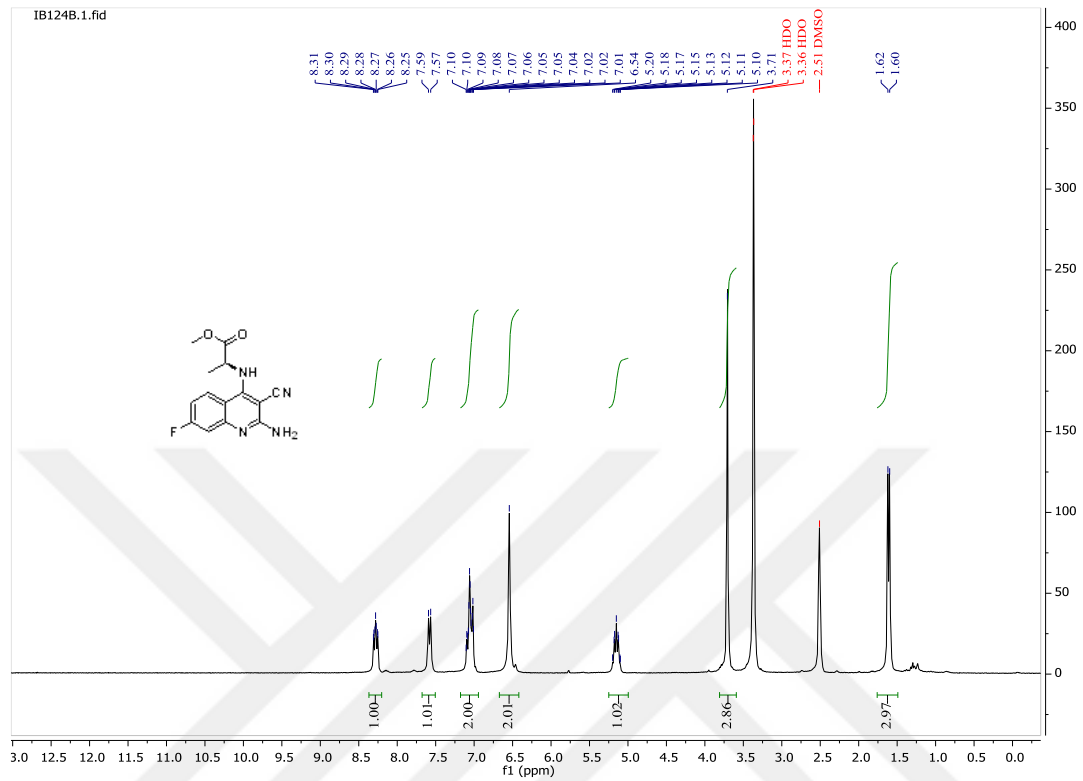
Metil (2-amino-3-siyano-7-metilkinolin-4-il)-L-alaninat (100b) Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



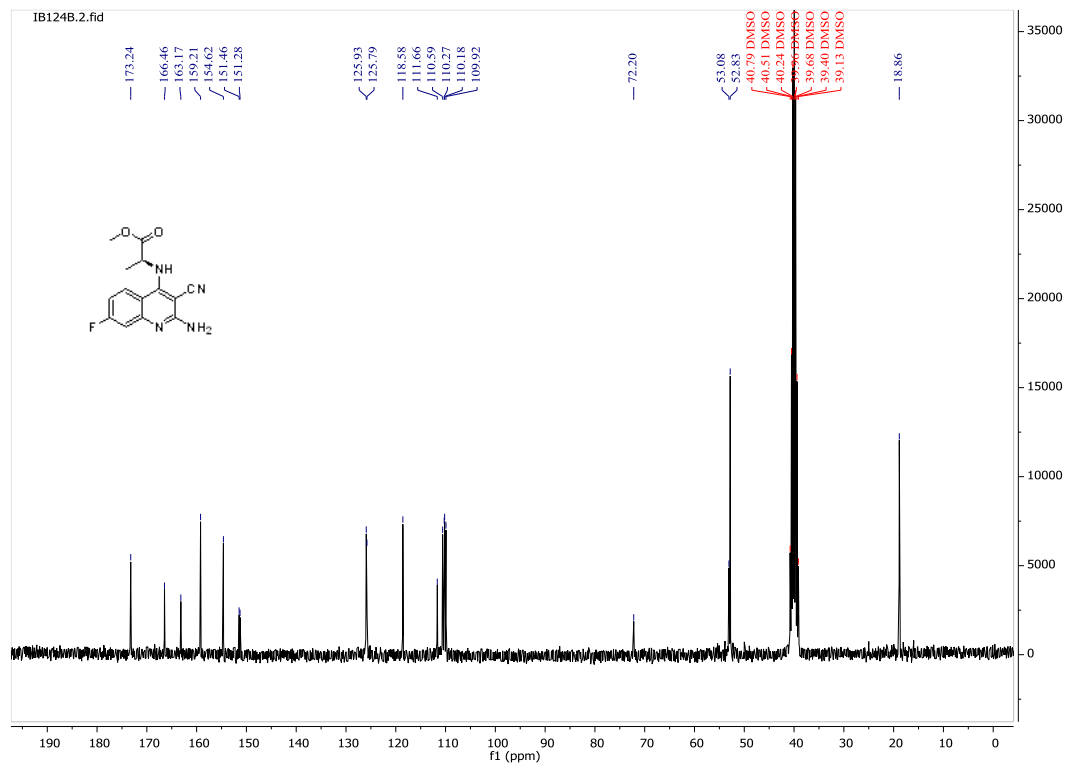
Metil (2-amino-3-siyano-7-metilkinolin-4-il)-L-alaninat (100b) Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



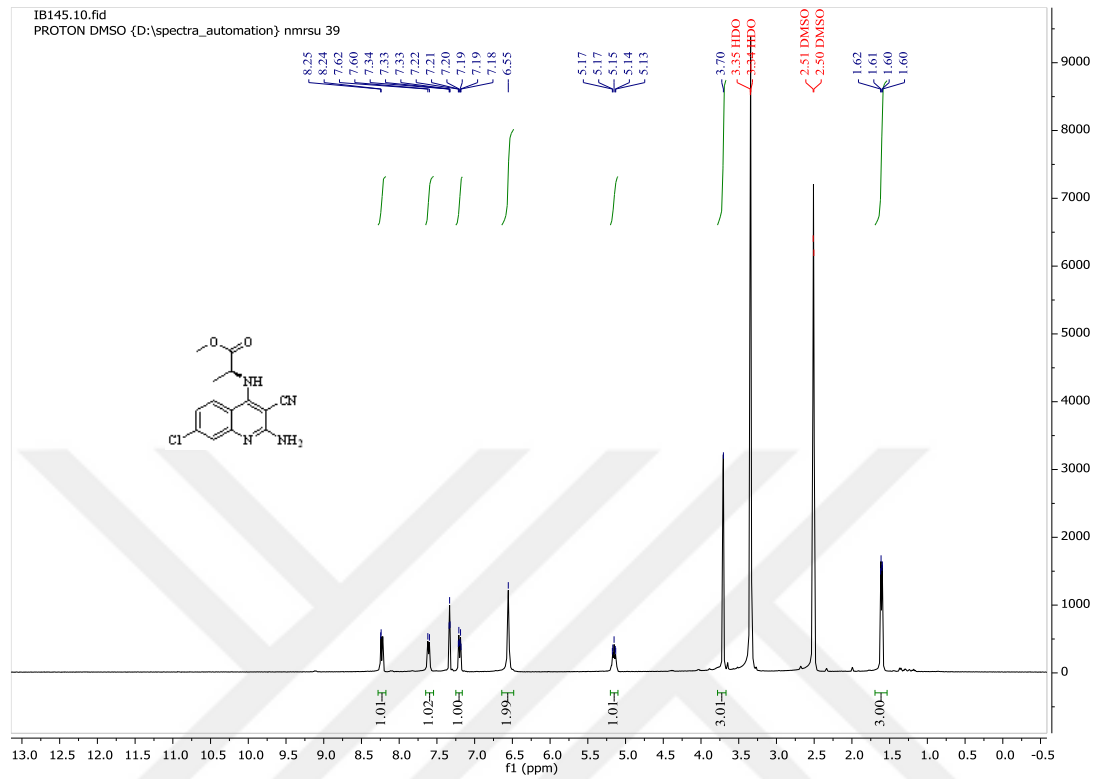
Metil (2-amino-3-siyano-7-florokinolin-4-il)-L-alaninat (100c) Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



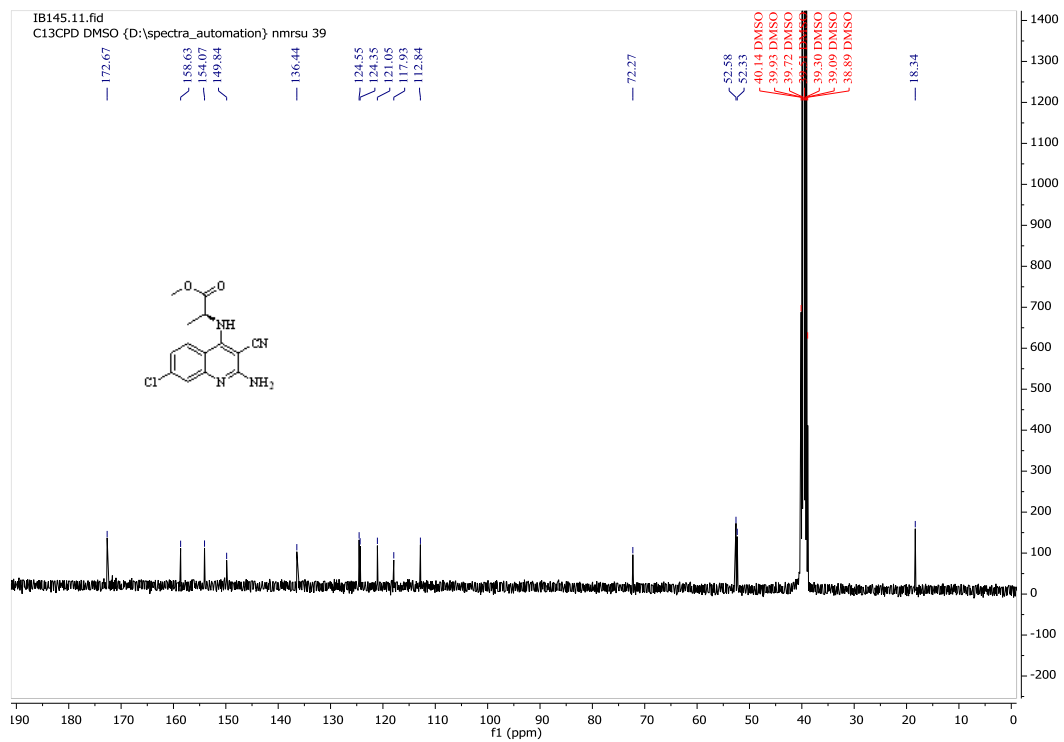
Metil (2-amino-3-siyano-7-florokinolin-4-il)-L-alaninat (100c) Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



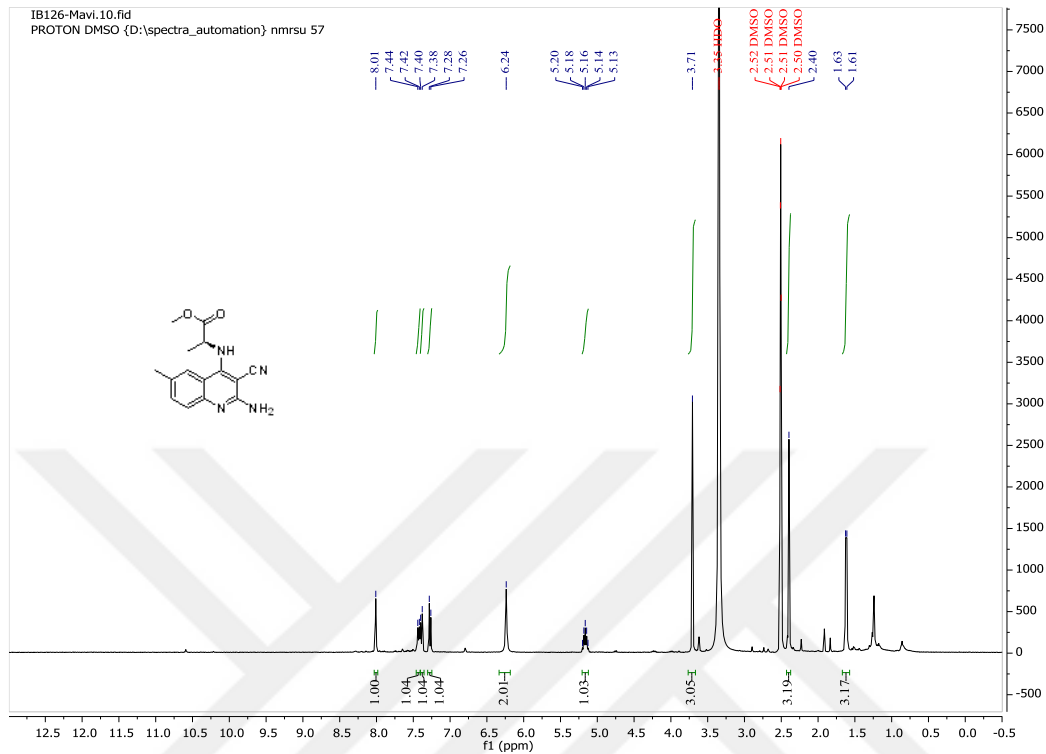
Metil (2-amino-7-kloro-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninat (100d) Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



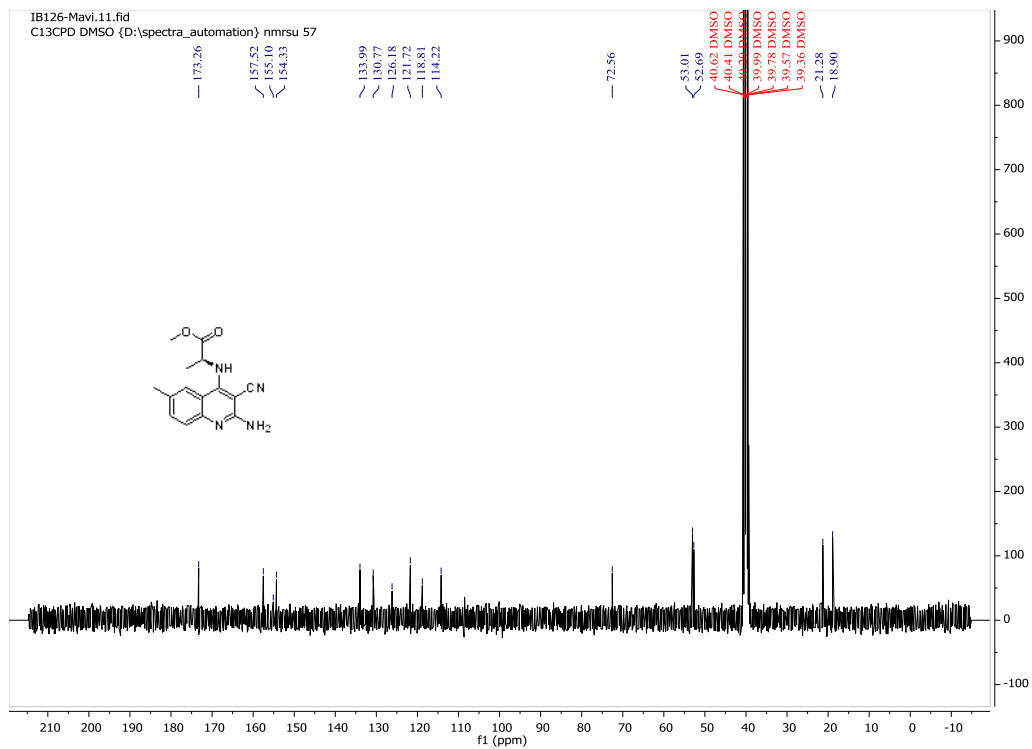
Metil (2-amino-7-kloro-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninat (100d) Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



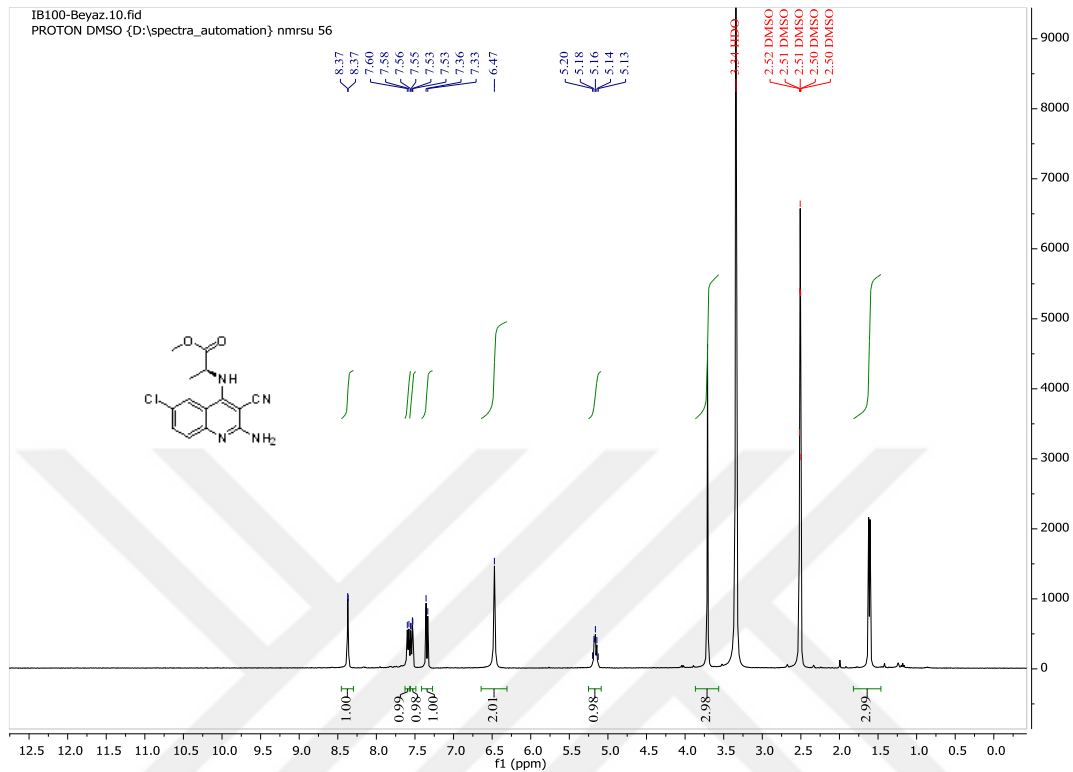
Metil (2-amino-3-siyano-6-metikinolin-4-il)-L-alaninat (100e) Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



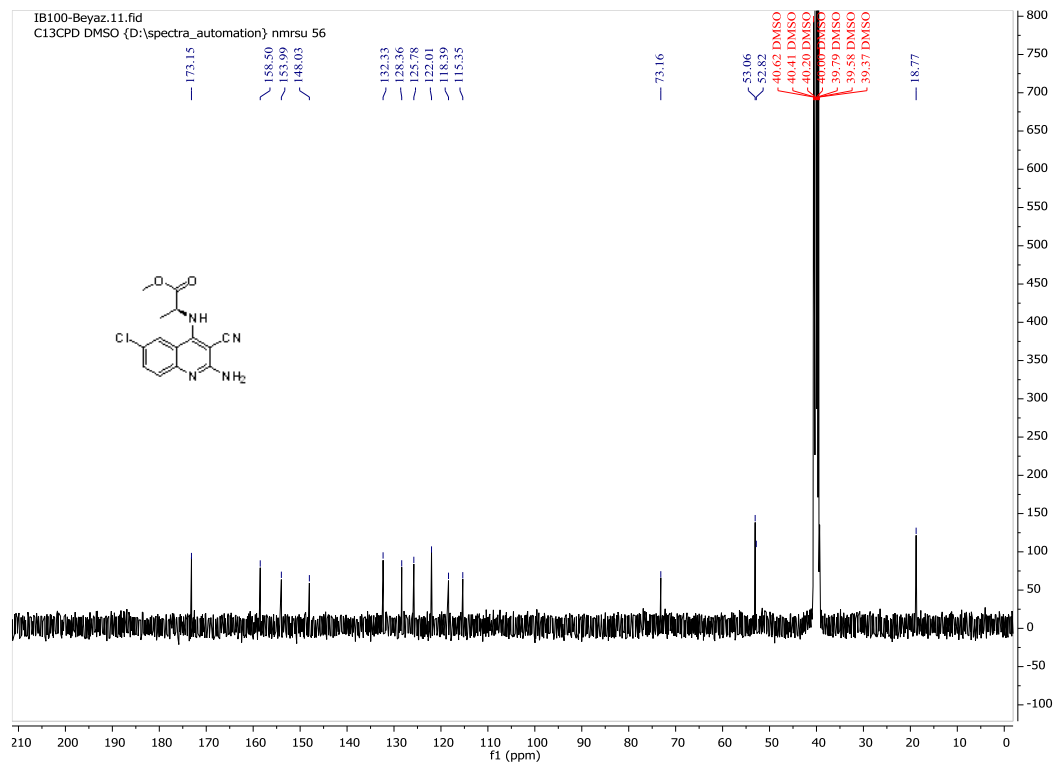
Metil (2-amino-3-siyano-6-metikinolin-4-il)-L-alaninat (100e) Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



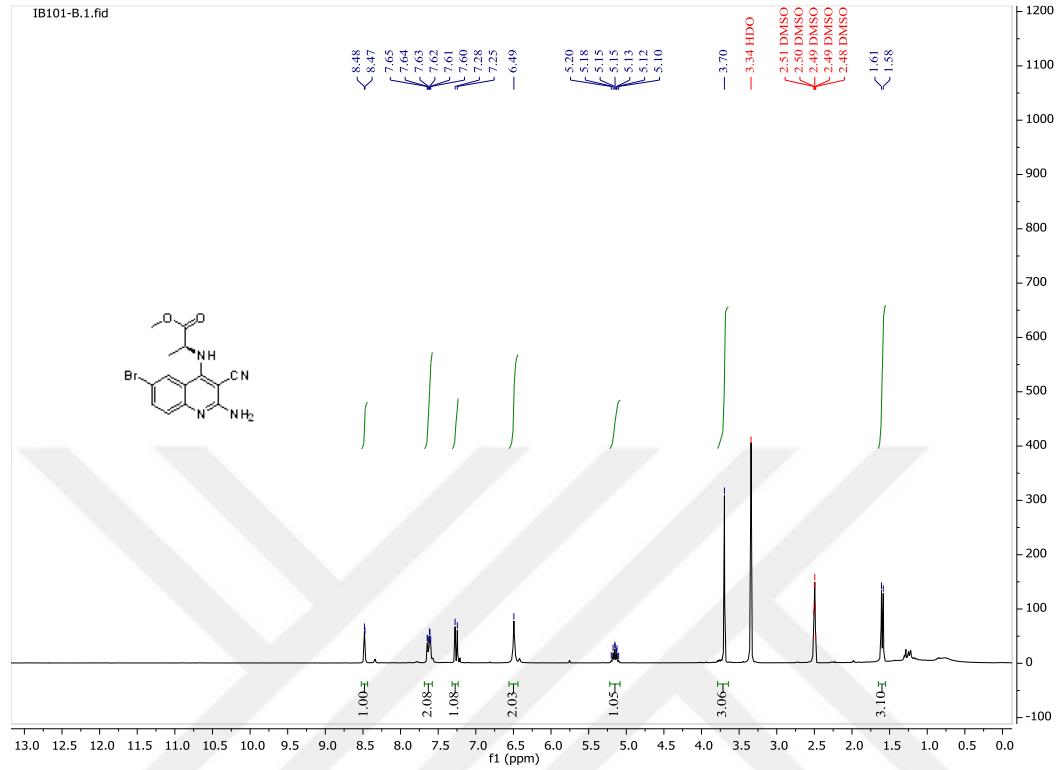
Metil (2-amino-6-kloro-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninat (100f) Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu



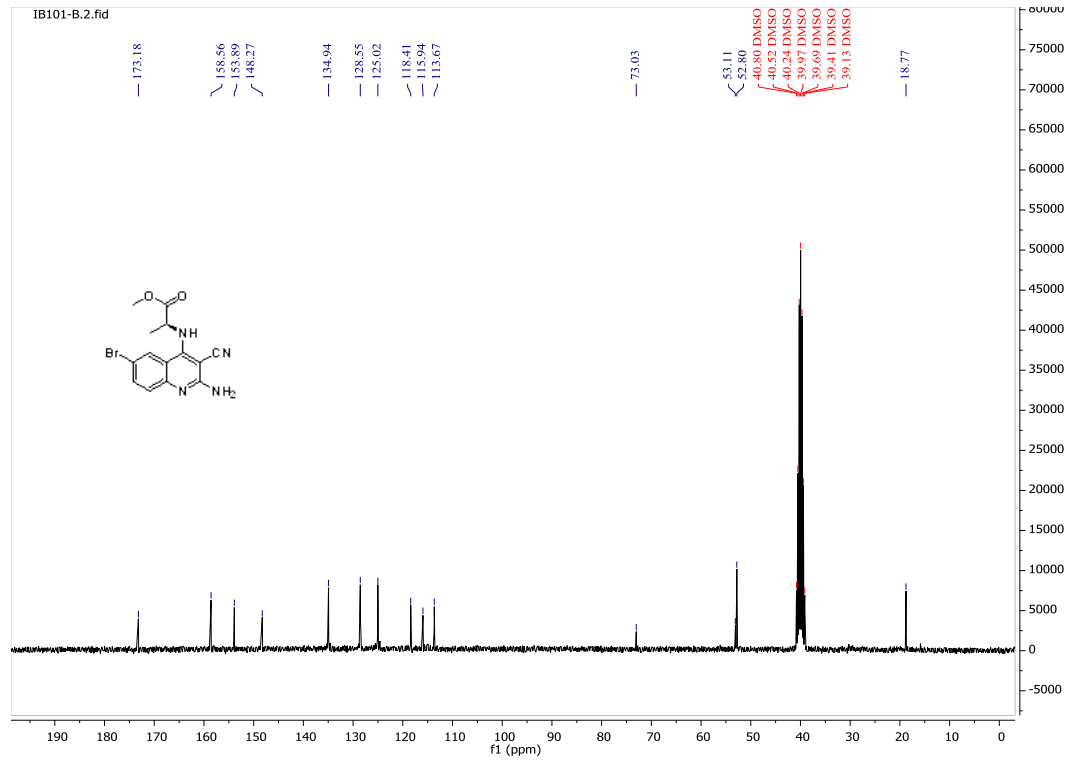
Metil (2-amino-6-kloro-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninat (100f) Bileşiğinin ^{13}C NMR Spektrumu



Metil (2-amino-6-bromo-3-siyanokinolin-4-yi)-L-alaninat (100g) Bileşiğinin ¹H NMR Spektrumu



Metil (2-amino-6-bromo-3-siyanokinolin-4-yi)-L-alaninat (100g) Bileşiğinin ¹³C NMR Spektrumu



2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril (96a)
Bileşiğinin HRMS Spektrumu

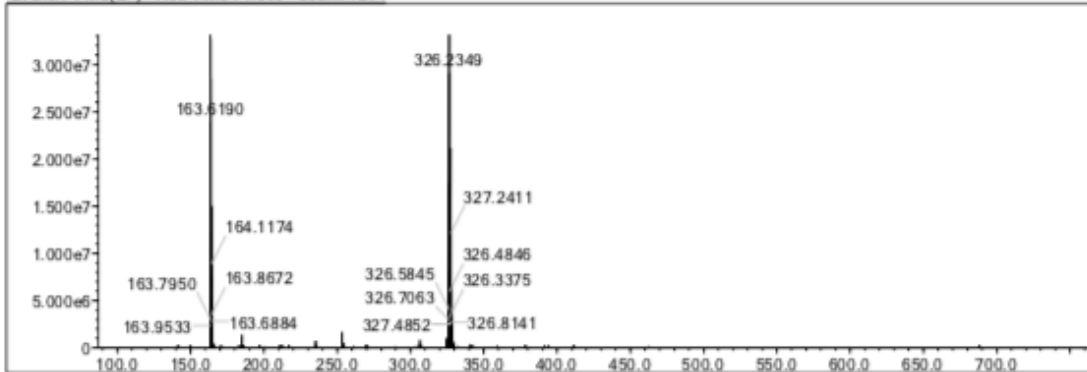
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	30	O	2	0	0	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	9	32	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

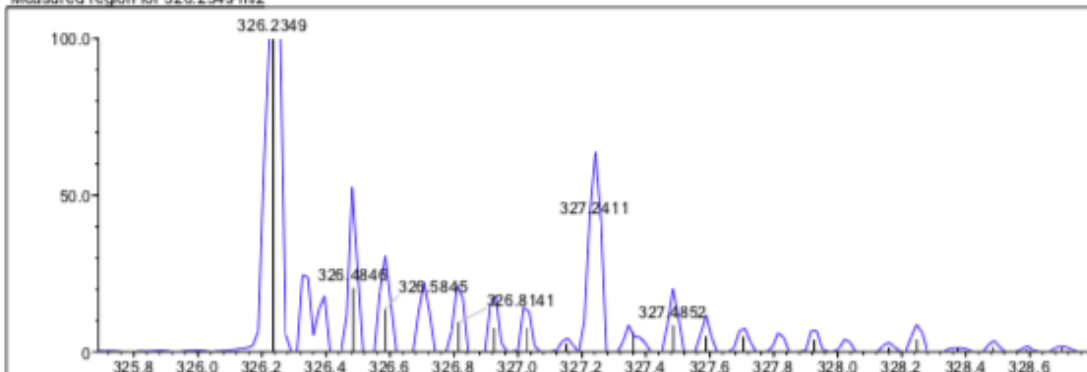
DBE Range: 0.0 - 30.0
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

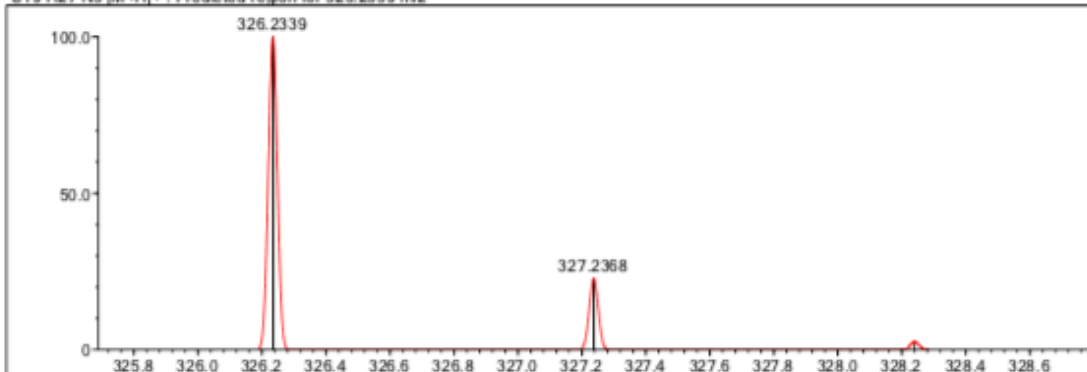
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.800 Scan#: 271



Measured region for 326.2349 m/z



C19 H27 N5 [M+H]⁺ : Predicted region for 326.2339 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	28.01	C19 H27 N5	[M+H] ⁺	326.2349	326.2339	1.0	3.07	29.54	9.0

2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)-7-metilkinolin-3-karbonitril (96b)
Bileşiğinin HRMS Spektrumu

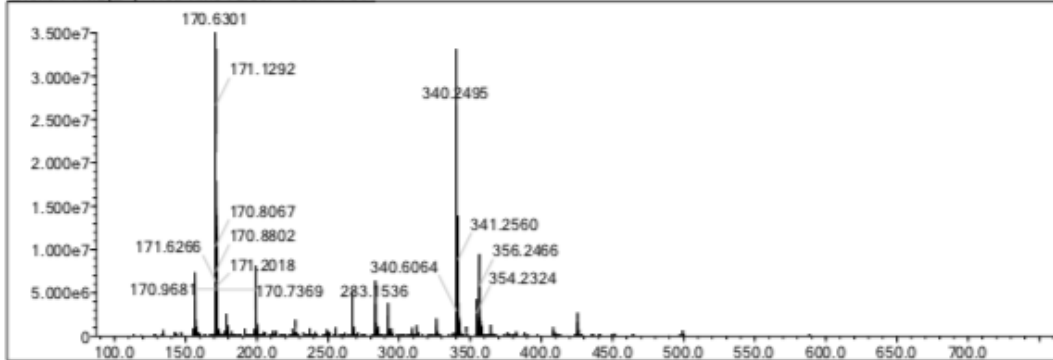
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	30	O	2	0	0	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	9	32	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

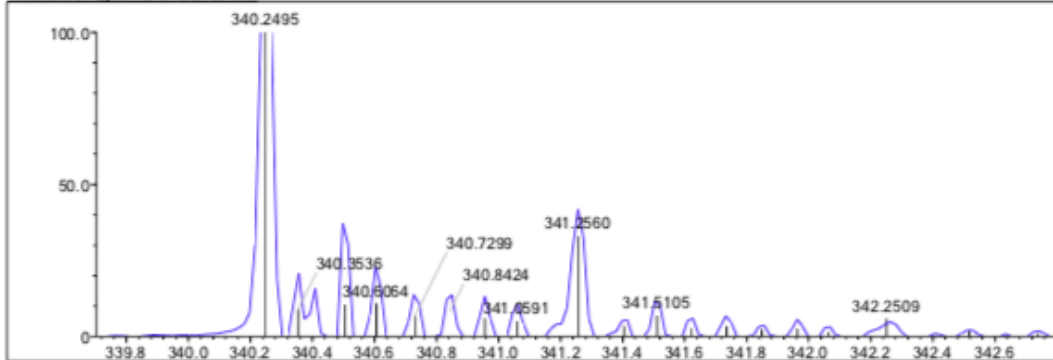
DBE Range: 0.0 - 30.0
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

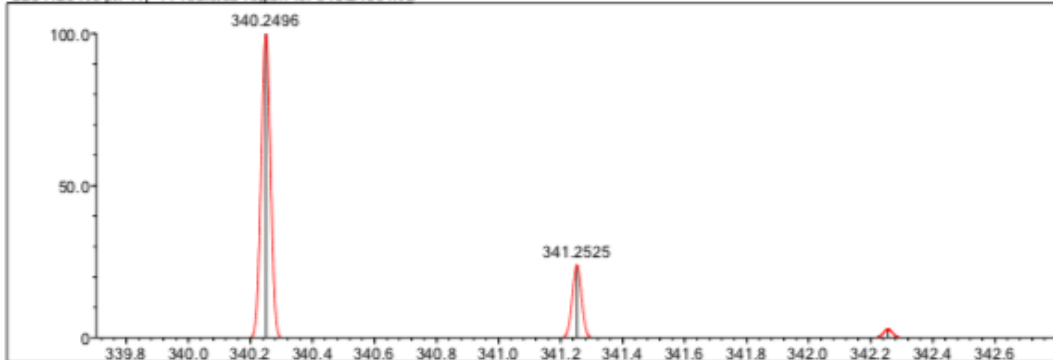
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.067 Scan#: 311



Measured region for 340.2495 m/z



C20 H29 N5 [M+H]⁺ : Predicted region for 340.2496 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Is	DBE
1	54.62	C20 H29 N5	[M+H] ⁺	340.2495	340.2496	-0.1	-0.29	54.62	9.0

2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)-7-florokinolin-3-karbonitril (96c)

Bileşiğinin HRMS Spektrumu

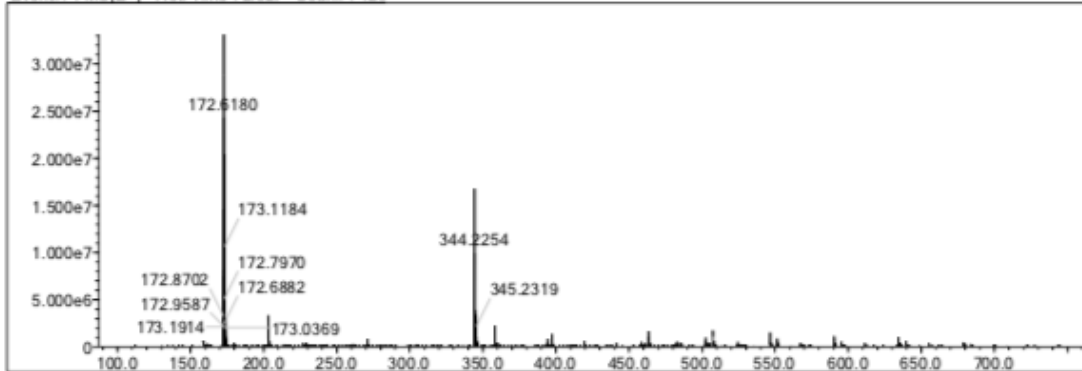
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	33	O	2	0	2	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	4	32	F	1	1	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

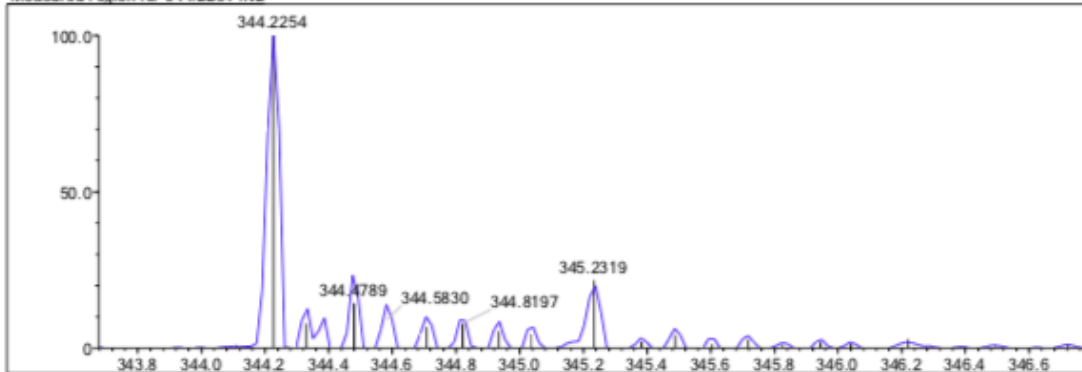
DBE Range: 0.0 - 30.0
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

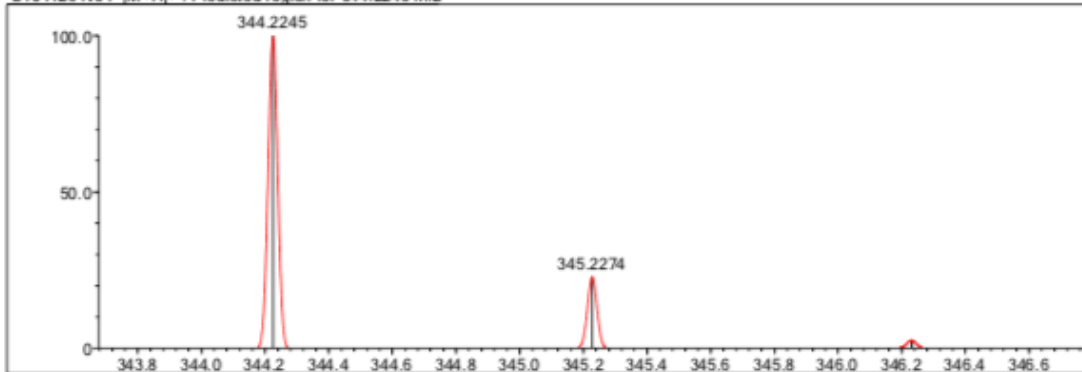
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.827 Scan#: 425



Measured region for 344.2254 m/z



C19 H26 N5 F [M+H]⁺ : Predicted region for 344.2245 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	63.93	C19 H26 N5 F	[M+H] ⁺	344.2254	344.2245	0.9	2.61	66.61	9.0

2-Amino-7-kloro-4-((5-(dietilamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril (96d)
Bileşiğinin HRMS Spektrumu

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	33	O	2	0	2	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	4	32	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 0.0 - 30.0

Apply N Rule: no

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

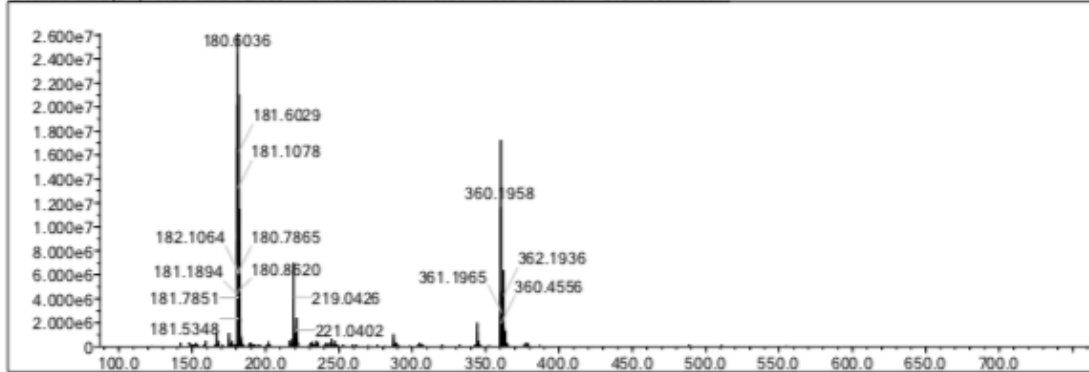
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

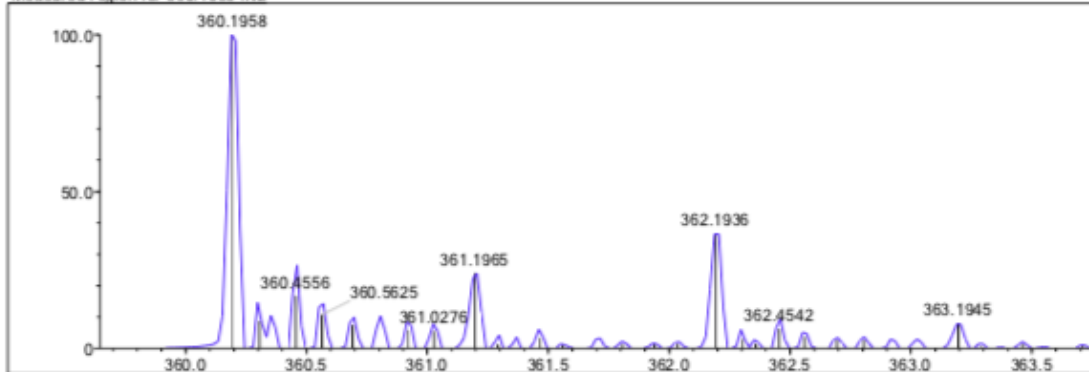
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

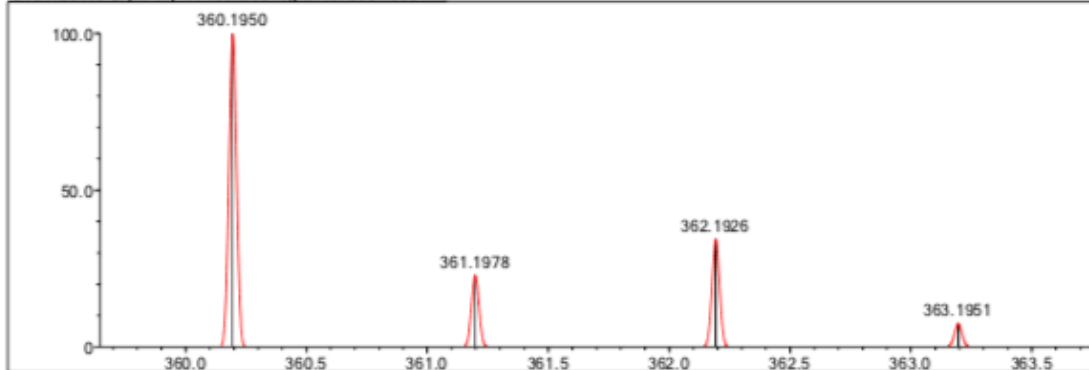
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.160 -> 3.453 - 4.027 -> 9.841 Scan#: 325 -> 519 - 605 -> 1477



Measured region for 360.1958 m/z



C19H26N5Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 360.1950 m/z



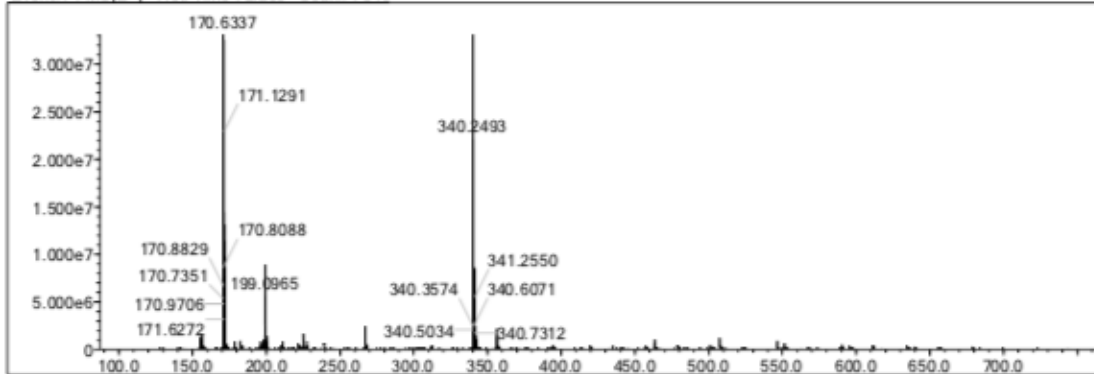
Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isol	DBE
1	96.95	C19H26N5Cl	[M+H] ⁺	360.1958	360.1950	0.8	2.22	100.00	9.0

2-Amino-4-((5-(diethylamino)pentan-2-il)amino)-6-metilkinolin-3-karbonitril (96e)
Bileşğinin HRMS Spektrumu

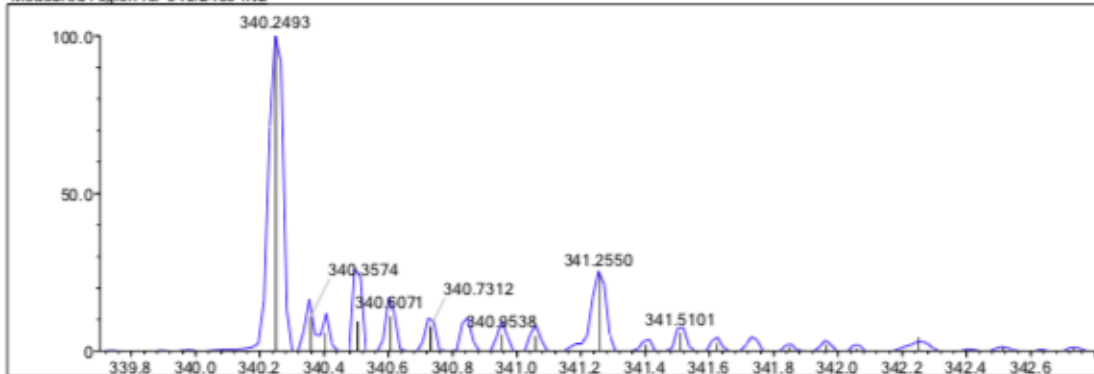
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	33	O	2	0	2	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	4	32	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 0.0 - 30.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: no
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 Isotope Res: 9000
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 50

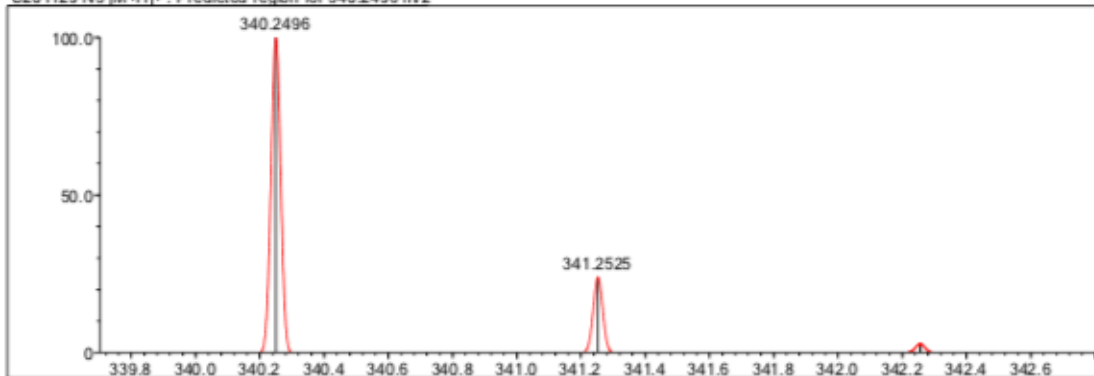
Event# 1 MS(E+) Ret. Time : 2.293 Scan# : 345



Measured region for 340.2493 m/z



C20 H29 N5 [M+H]⁺ : Predicted region for 340.2496 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	83.06	C20 H29 N5	[M+H] ⁺	340.2493	340.2496	-0.3	-0.88	83.06	9.0

2-Amino-6-kloro-4-((5-(dietillamino)pentan-2-il)amino)kinolin-3-karbonitril (96f)
Bileşğinin HRMS Spektrumu

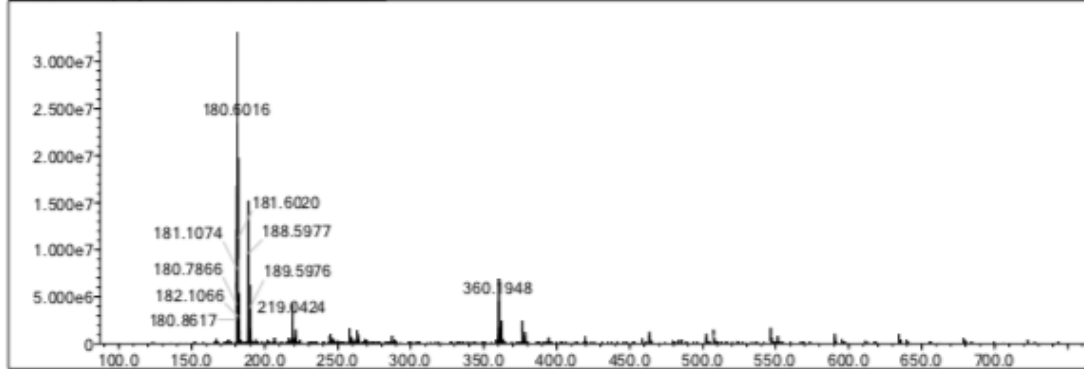
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	33	O	2	0	2	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	4	32	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

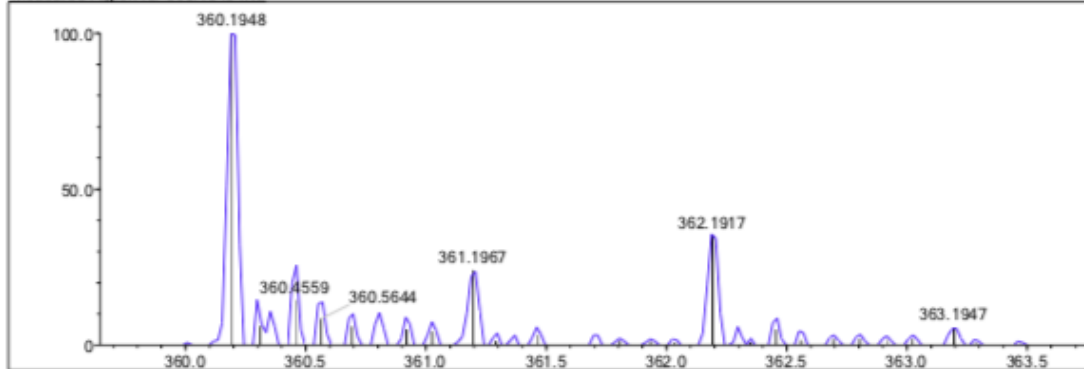
DBE Range: 0.0 - 30.0
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

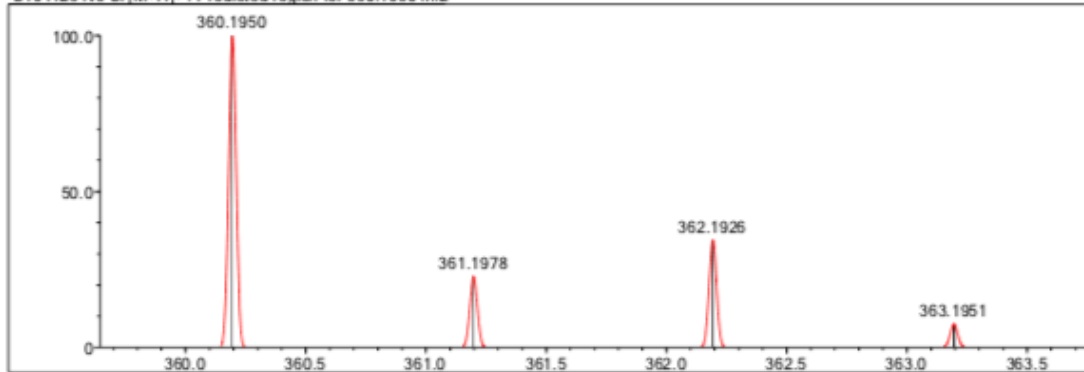
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.267 Scan#: 341



Measured region for 360.1948 m/z



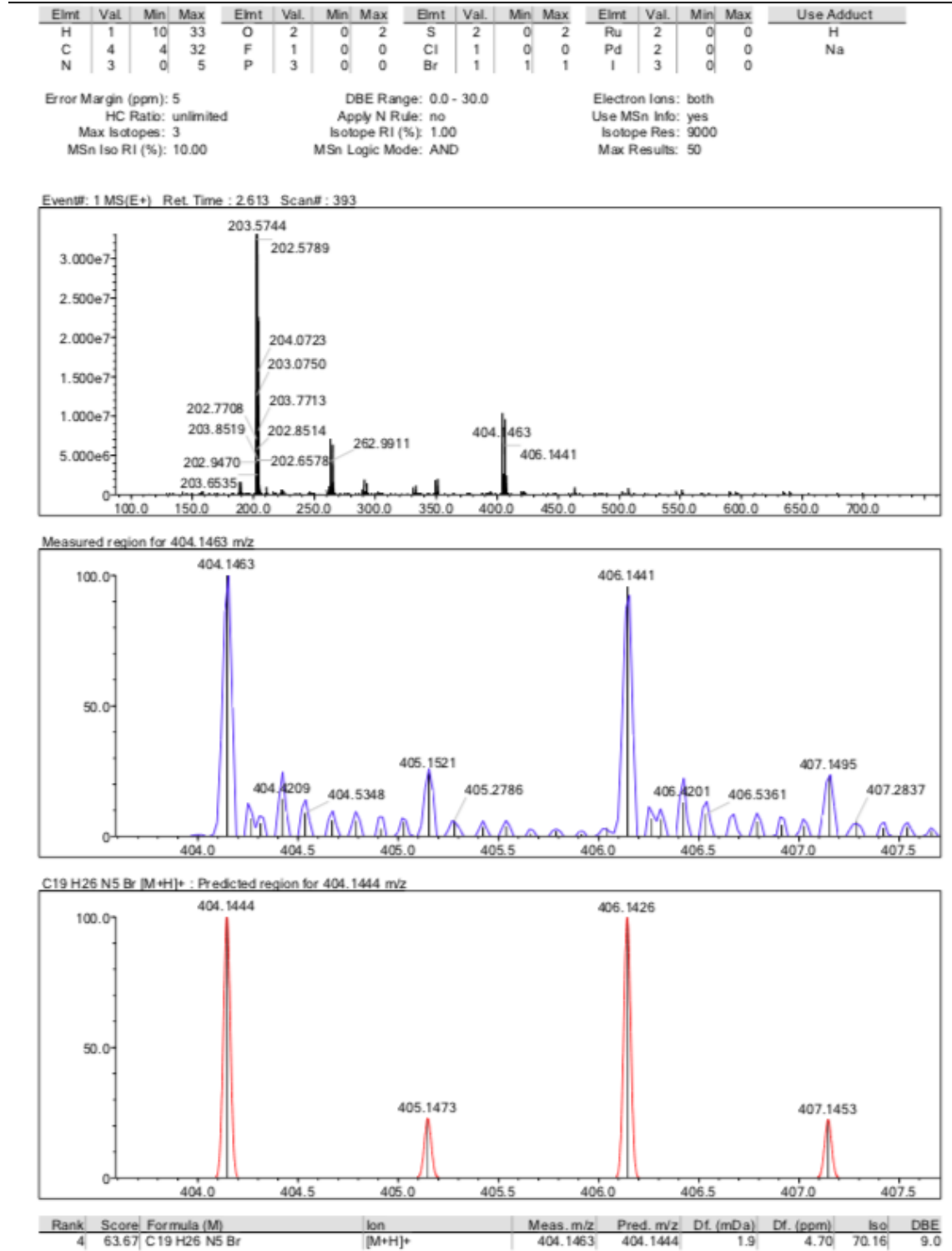
C19H26N5Cl[M+H]⁺ : Predicted region for 360.1950 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	98.41	C19H26N5Cl	[M+H] ⁺	360.1948	360.1950	-0.2	-0.56	98.41	9.0

2-Amino-6-bromo-4-((5-(diethylamino)pentan-2-yl)amino)kinolin-3-karbonitril (96g)

Bileşiğinin HRMS Spektrumu



Metil (2-amino-3-siyanokinolin-4-il)-*L*-fenilalaninat (98a) Bileşığının HRMS Spektrumu

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	30	O	2	0	2	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	9	32	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 0.0 - 30.0

Apply N Rule: no

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

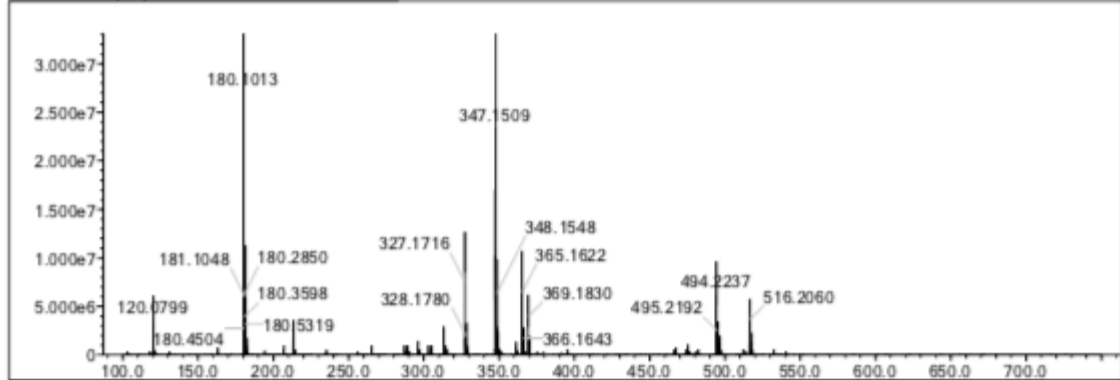
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

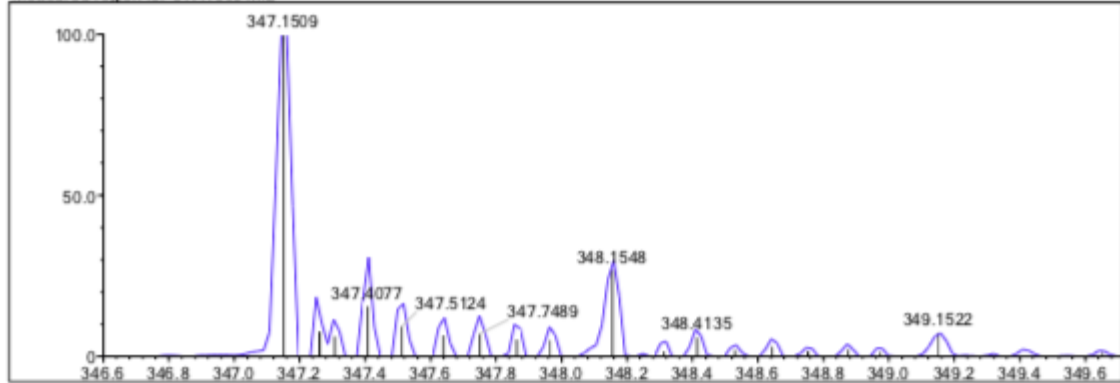
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

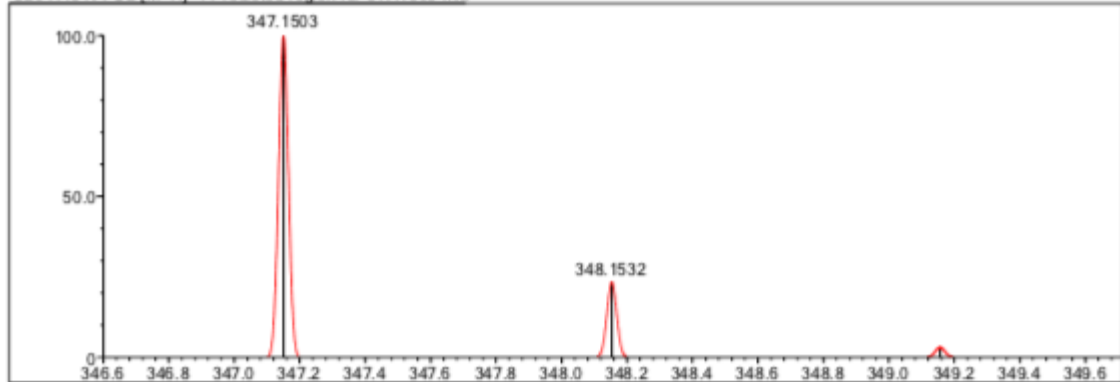
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 1.973 Scan#: 297



Measured region for 347.1509 m/z

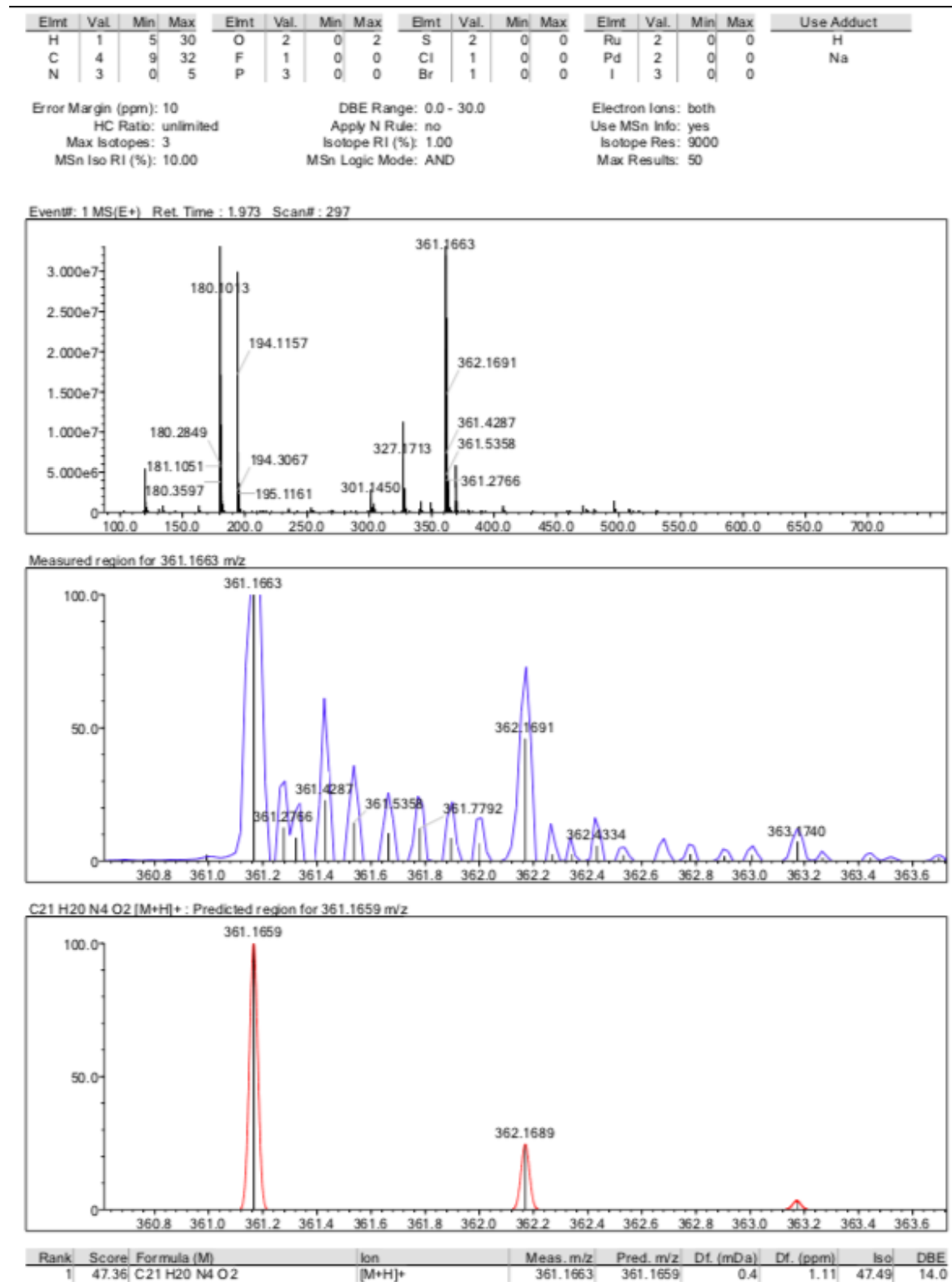


C20 H18 N4 O2 [M+H]⁺ : Predicted region for 347.1503 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	71.80	C20 H18 N4 O2	[M+H] ⁺	347.1509	347.1503	0.6	1.73	73.14	14.0

Metil (2-amino-3-siyano-7-metilkinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98b) Bileşiğinin HRMS Spektrumu



Metil (2-amino-3-siyano-7-florokinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98c) Bileşiğinin HRMS Spektrumu

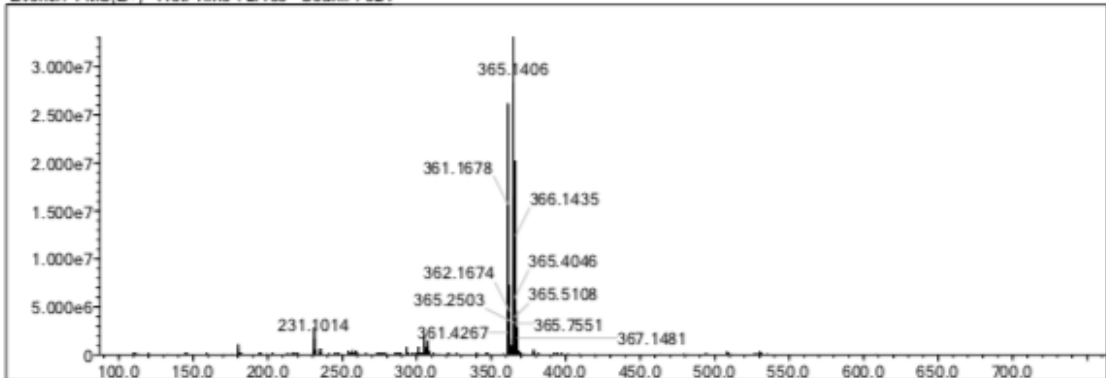
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	30	O	2	0	2	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	9	32	F	1	1	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10
HC Ratio: unlimited
Max Isotopes: 3
MSn Iso RI (%): 10.00

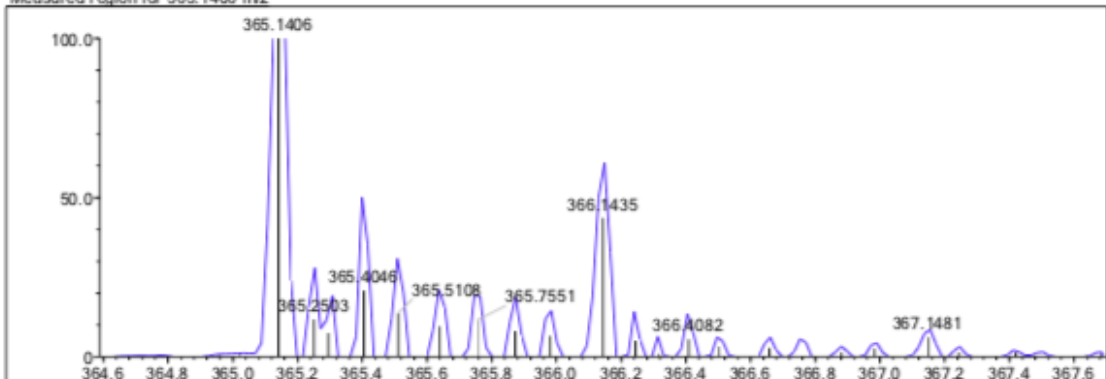
DBE Range: 0.0 - 30.0
Apply N Rule: no
Isotope RI (%): 1.00
MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
Use MSn Info: yes
Isotope Res: 9000
Max Results: 50

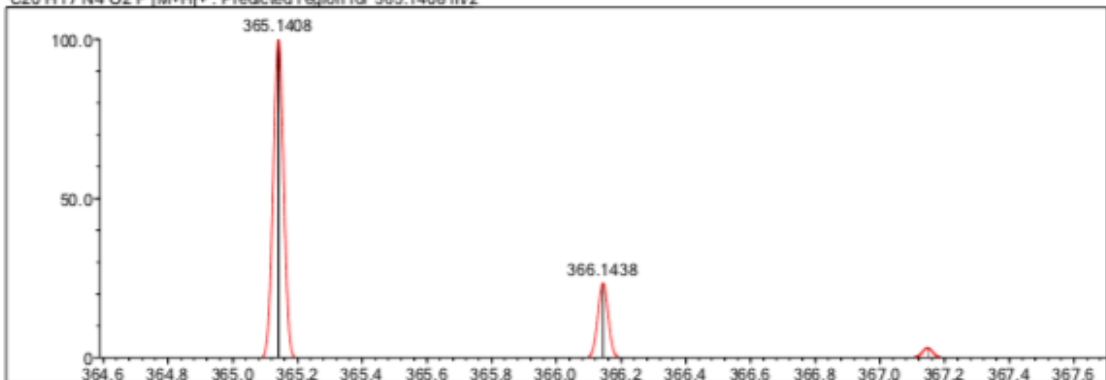
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.133 Scan#: 321



Measured region for 365.1406 m/z



C20 H17 N4 O2 F [M+H]⁺ : Predicted region for 365.1408 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	51.44	C20 H17 N4 O2 F	[M+H] ⁺	365.1406	365.1408	-0.2	-0.55	51.44	14.0

Metil (2-amino-7-kloro-3-siyonokinolin-4-il)-*L*-fenilalaninat (98d) Bileşığının HRMS Spektrumu

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	30	O	2	0	2	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	9	32	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 0.0 - 30.0

Apply N Rule: no

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

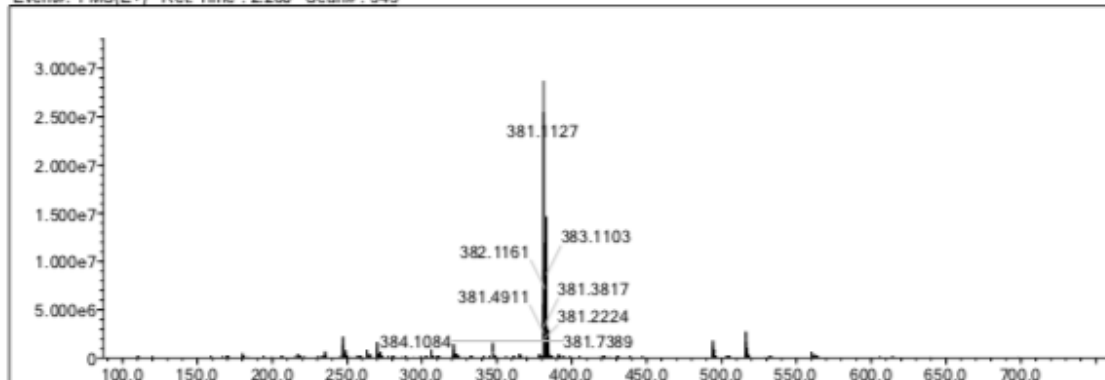
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

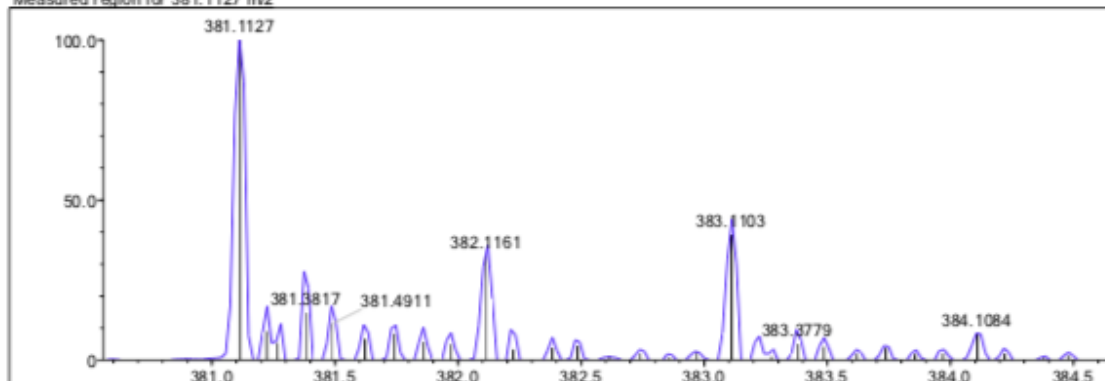
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

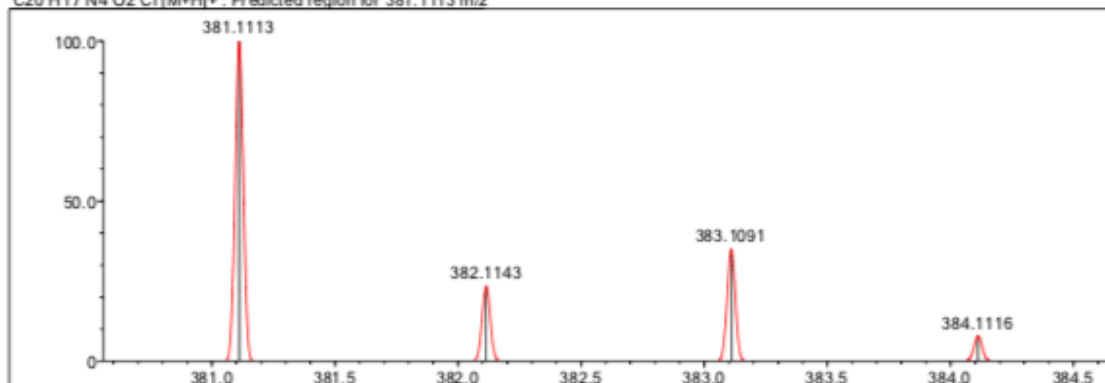
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.280 Scan#: 343



Measured region for 381.1127 m/z



C20 H17 N4 O2 Cl [M+H]⁺: Predicted region for 381.1113 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	70.54	C20 H17 N4 O2 Cl	[M+H] ⁺	381.1127	381.1113	1.4	3.67	75.59	14.0

Metil (2-amino-6-kloro-3-siyonoklin-4-il)-L-fenilalaninat (98f) Bileşığının HRMS Spektrumu

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	30	O	2	0	2	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	9	32	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 0.0 - 30.0

Apply N Rule: no

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

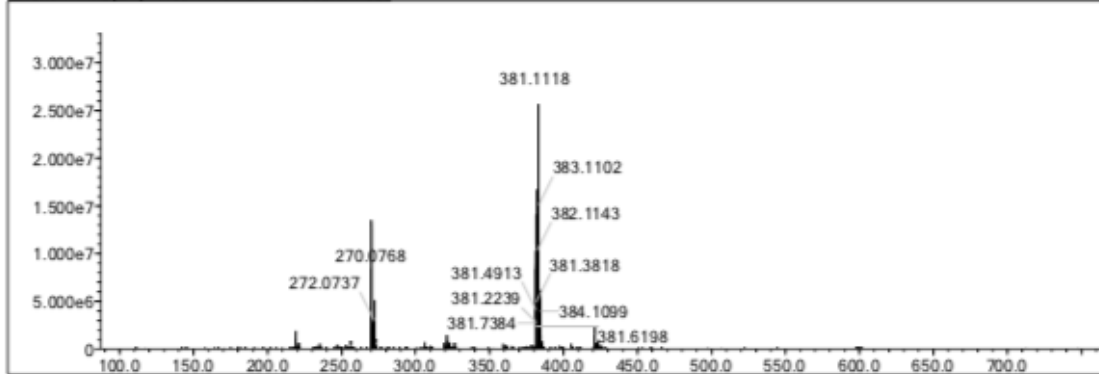
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

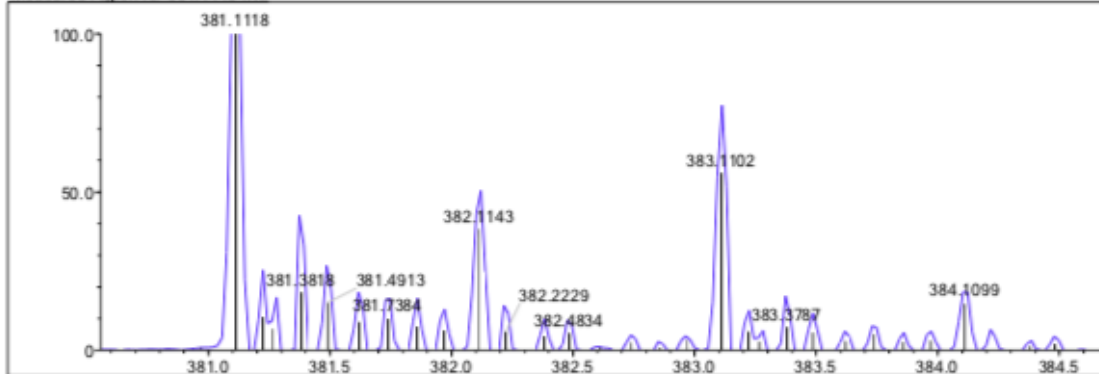
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

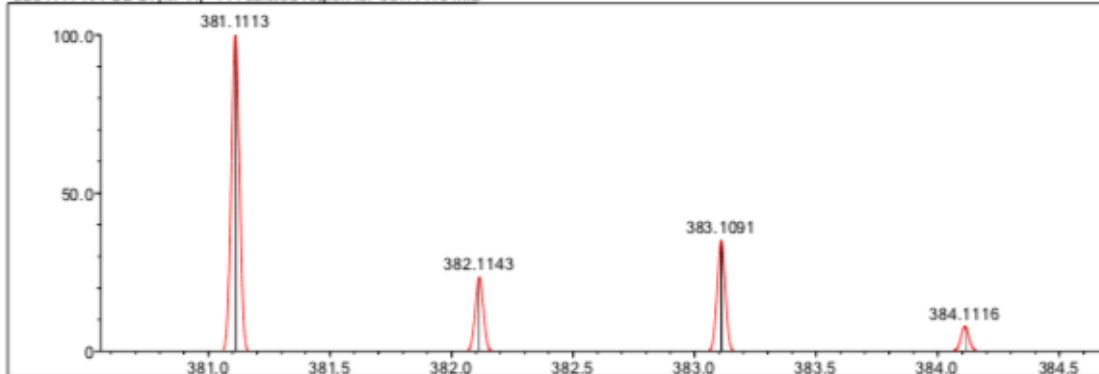
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.227 Scan#: 335



Measured region for 381.1118 m/z



C20 H17 N4 O2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 381.1113 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	49.61	C20 H17 N4 O2 Cl	[M+H] ⁺	381.1118	381.1113	0.5	1.31	50.00	14.0

Metil (2-amino-6-bromo-3-siyanokinolin-4-il)-L-fenilalaninat (98g) Bileşiğinin HRMS Spektrumu

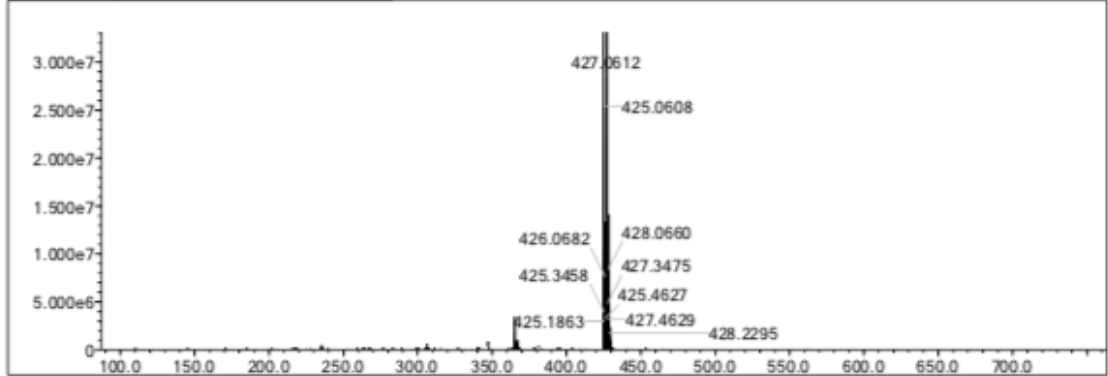
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	30	O	2	0	2	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	9	32	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	1	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

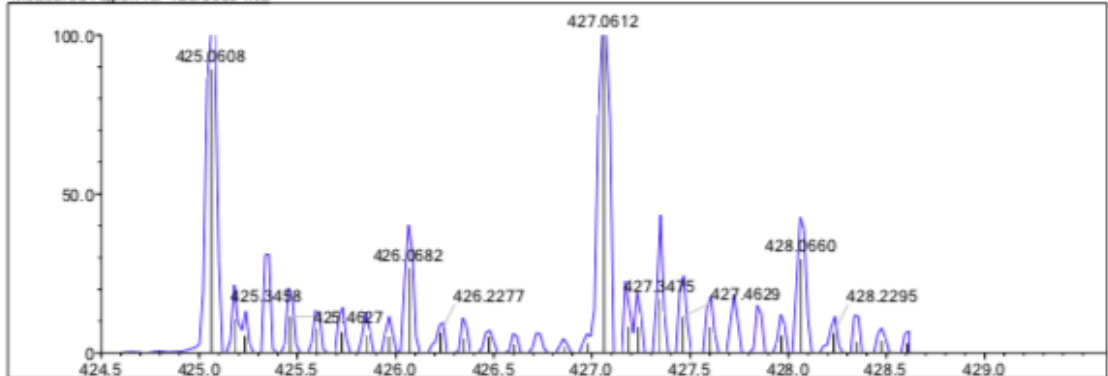
DBE Range: 0.0 - 30.0
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

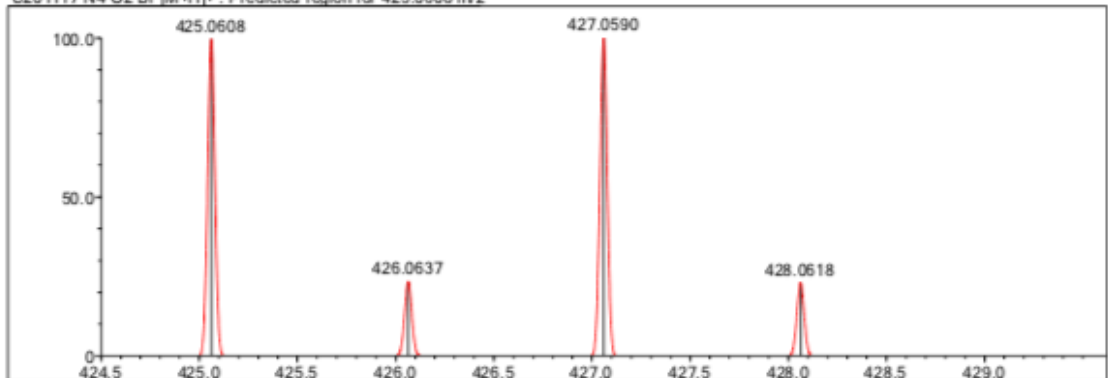
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.253 Scan#: 339



Measured region for 425.0608 m/z



C20 H17 N4 O2 Br [M+H]⁺ : Predicted region for 425.0608 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	40.11	C20 H17 N4 O2 Br	[M+H] ⁺	425.0608	425.0608	0.0	0.00	40.11	14.0

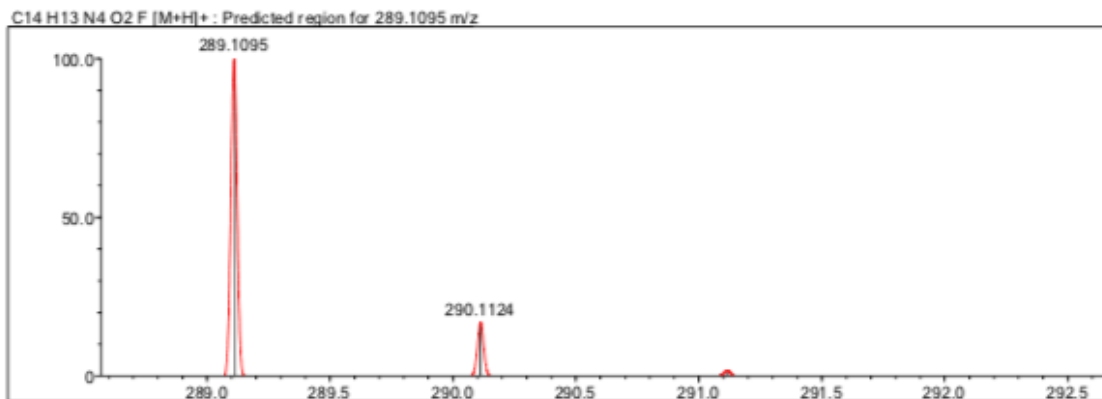
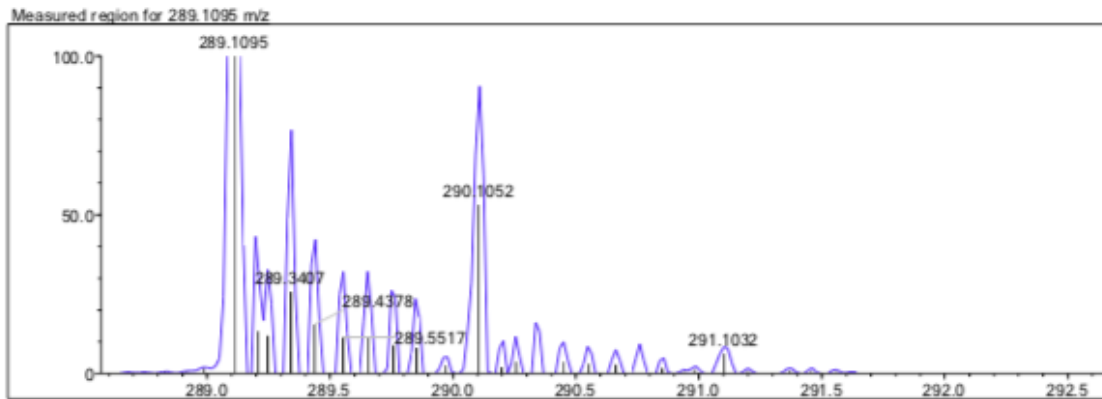
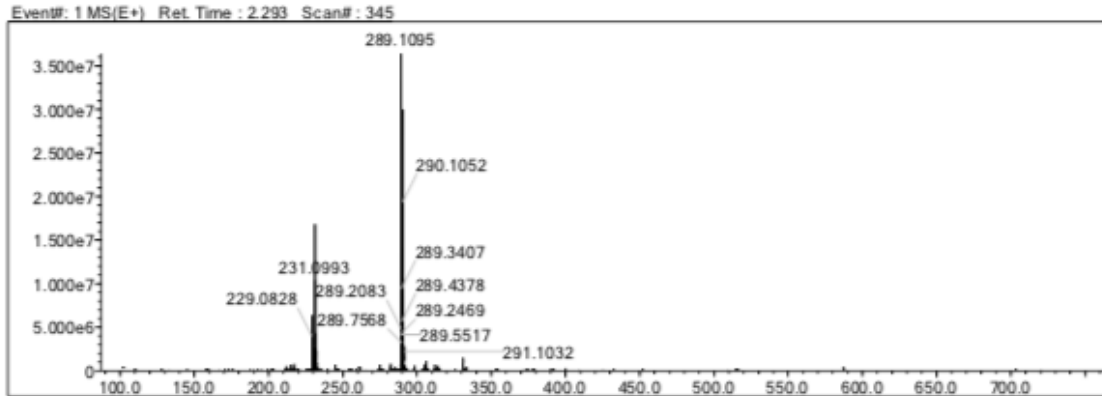
Metil (2-amino-3-siyano-7-florokinolin-4-il)-L-alaninat (100c) Bileşiginin HRMS Spektrumu

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	8	35	O	2	0	2	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	30	F	1	0	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 0.0 - 20.0
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
3	21.52	C14 H13 N4 O2 F	[M+H] ⁺	289.1095	289.1095	-0.0	0.00	21.52	10.0

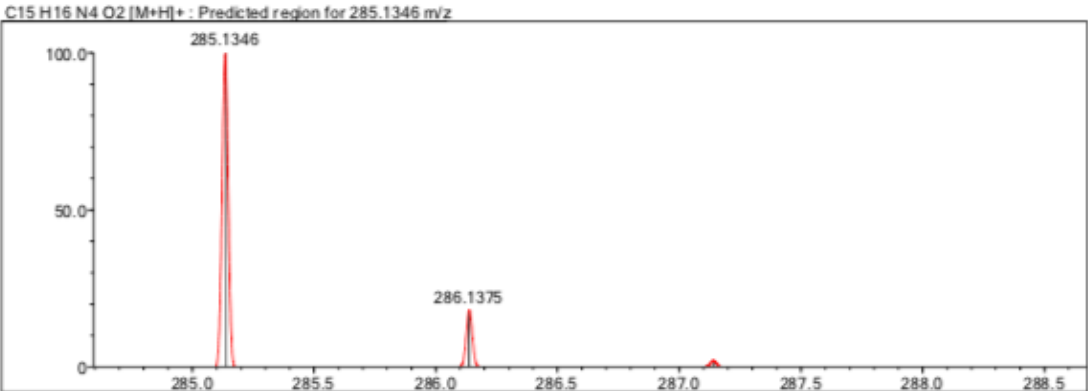
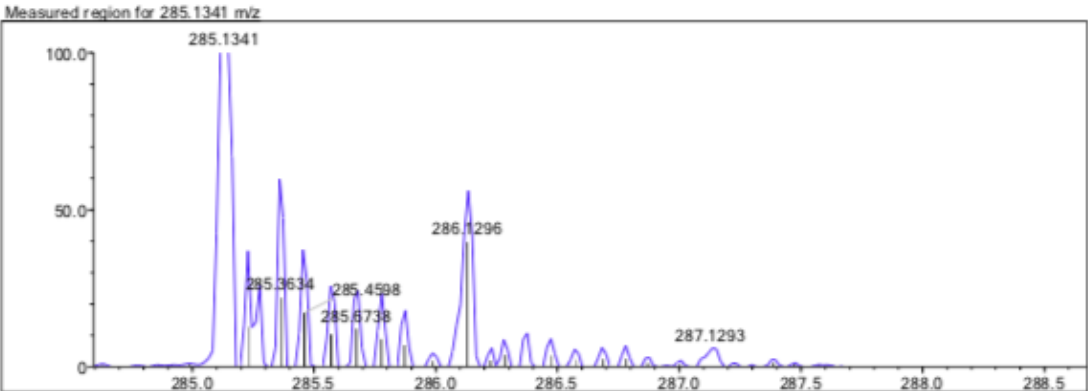
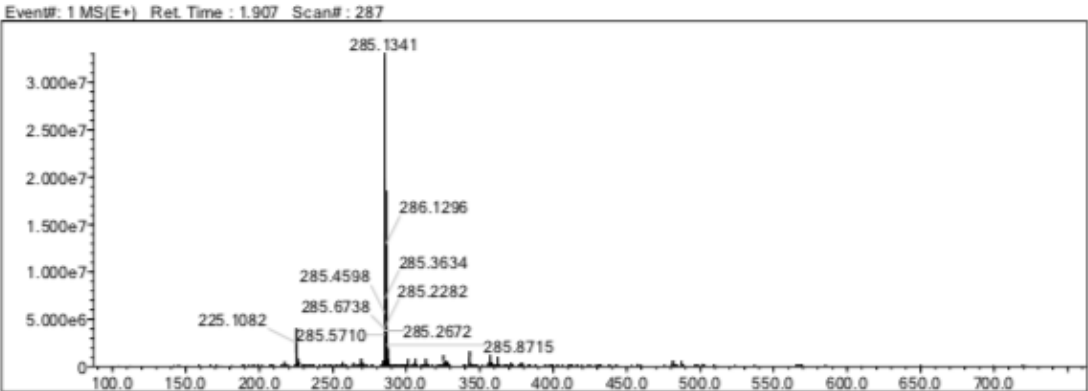
Metil (2-amino-3-siyano-6-metikinolin-4-il)-L-alaninat (100e) Bileşığının HRMS Spektrumu

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	8	35	O	2	0	2	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	30	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
HC Ratio: unlimited
Max Isotopes: 3
MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 0.0 - 20.0
Apply N Rule: no
Isotope RI (%): 1.00
MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
Use MSn Info: yes
Isotope Res: 9000
Max Results: 50



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	24.43	C15 H16 N4 O2	[M+H] ⁺	285.1341	285.1346	-0.5	-1.75	24.90	10.0

Metil (2-amino-6-kloro-3-siyanokinolin-4-il)-L-alaninat (100f) Bileşığının HRMS Spektrumu

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	8	35	O	2	0	2	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 0.0 - 20.0

Apply N Rule: no

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

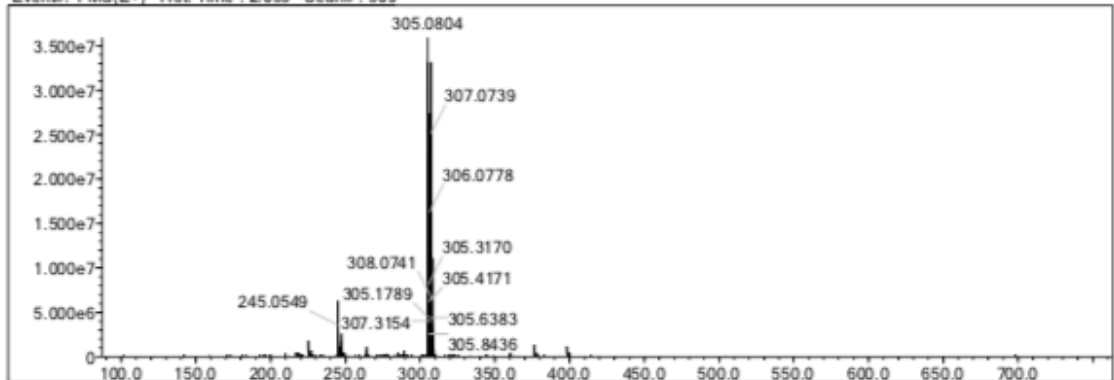
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

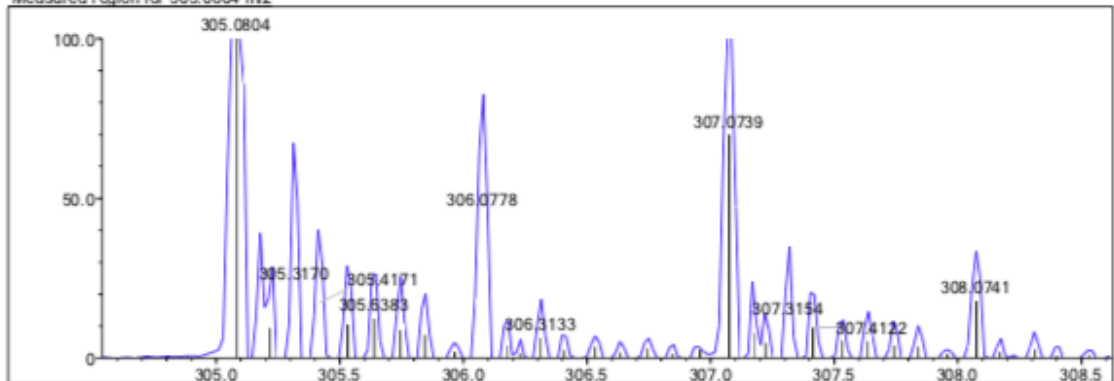
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

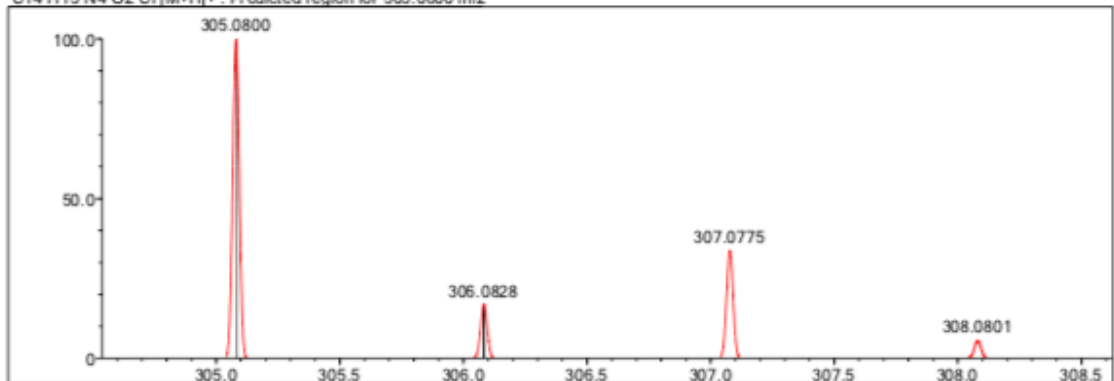
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.053 Scan#: 309



Measured region for 305.0804 m/z



C14 H13 N4 O2 Cl [M+H]+ : Predicted region for 305.0800 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	31.67	C14 H13 N4 O2 Cl	[M+H]+	305.0804	305.0800	0.4	1.31	31.92	10.0

ÖZGEÇMİŞ

ORCID NO: 0000-0003-4155-4424

Ad Soyad : İlbilge Merve ŞENOL

Yabancı Dil : İngilizce- YÖKDİL: 81.25 (2024)

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- 2018, Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya ABD, Organik Kimya Bilim Dalı
- 2017, Anadolu Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü
- 2017, Anadolu Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Pedagojik Formasyon Eğitimi

Yayınları ve/veya Bilimsel/Sanatsal Faaliyetleri:

- Şenol İ.M., Çelik İ., Avan İ. “One-pot synthesis of quinazolin-4(3*H*)-ones and 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones utilizing *N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazoles.” Turkish Journal of Chemistry. 2019;43(6):1580–1596. doi:10.3906/kim-1906-50
- Şenol İ.M., Satioğlu S.G., Çelik İ. “*N*-(2-Aminobenzoyl)benzotriazole Mediated Synthesis of 3-Acyl-2-alkyl(aryl)-4-hydroxyquinolines and 3-Acylamino-4(3*H*)quinazolinones.” Turkish Journal of Chemistry. 2024;48(1):97–107. doi:10.55730/1300-0527.364

Ödülleri:

2017 : Poster Bildirisi Mansiyon Ödülü, İlbilge Merve Şenol, İlhami Çelik, İlker Avan “*N*-(2-aminobenzoyl)benzotriazol Bileşikleri Kullanarak Tek İşlemede Sübstitüye Kinazolinonların Sentezi” 5. İlaç Kimyası İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi. S 265. 30 Mart– 02 Nisan, 2017, Antalya.