

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİYOLOJİK AKTİVİTE İÇEREBİLECEK HETEROHALKALI
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

Merve BEYTORUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Danışman

Doç. Dr. Kadir TURHAN

Ocak, 2020

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİK AKTİVİTE İÇEREBİLECEK HETEROHALKALI
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Merve BEYTORUN tarafından hazırlanan tez çalışması 14.02.2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı, Kimya Bölümü Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Kadir TURHAN
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Üyesi Kadir TURHAN, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Zühal TURGUT, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. S. Arda ÖZTÜRKCAN, Üye
İstanbul Gelişim Üniversitesi

Danışmanım Doç. Dr. Kadir TURHAN sorumluluğunda tarafımda hazırlanan Biyolojik Aktivite İçerebilecek Heterohalkalı Bileşiklerin Sentezi başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Merve BEYTORUN

İmza



*Aileme
ve
yanımda olanlara,*

TEŞEKKÜR

Organik kimya alanında tez yapmama olanak sağlayan anlayışlı ve çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Kadir TURHAN 'a,

Üniversite hayatımda yanımda olan ve üzerimde büyük emeği geçen hocam Arş. Gör. Dr. F. Tülay TUĞCU 'ya,

Bugünlere gelmemdeki katkıları yadsınamayacak büyüklükte olan sevgili aileme,

Ve kendime örnek aldığım rahmetli halam Hikmet BEYTORUN 'a en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Merve BEYTORUN

SİMGE LİSTESİ	vii
KISALTMA LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Hipotez	2
2 KINAZOLİNLER	3
2.1 Genel Bilgi	3
2.1.1 Adlandırma	5
2.1.2 Kinazolin Halkasının Çift Karakter Özelliği.....	5
2.2 Kinazolin Halkasının Oluşumu.....	6
2.3 Kinazolinlerin Kimyasal Özellikleri.....	7
2.4 Hidroliz, Yükseltgenme ve İndirgenme	7
2.4.1 Yükseltgenme Tepkimeleri	7
2.4.2 İndirgenme Tepkimeleri	8
2.5 Nükleofilik ve Elektrofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri.....	8
2.6 Kinazolin Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri.....	8
2.7 Kinazolinlerin Sentez Yöntemleri.....	14
2.7.1 Grignard Reaktifleri Kullanılarak Kinazolin Türevleri Sentezi	14
2.7.2 Termal Halka Kapanmasıyla Kinazolin Eldesi	15
2.7.3 2-Aminobenzonitrillerin Anilinle Reaksiyonu.....	15
2.7.4 2-Amino Benzoik Asit Türevlerinin Amidasyon ve Siklizasyonu.....	16
2.7.5 Palladyumlu Ortamda Kinazolin Sentezi	17
2.7.6 Amidinlerin 2-Florobenzaldehytlerle Reaksiyonu.....	19
2.7.7 2-Amino-N-arilbenzamiderin Benzaldehytlerle Reaksiyonu.....	19
2.7.8 Mikrodalga Etkisiyle 2-Substitue-4-aminokinazolin Sentezi.....	19
2.7.9 Guanidin Karbonat ile Sentezi.....	20
2.7.10 2-Amidinobenzonitrillerin Anilinle Reaksiyonu	22
2.7.11 Triazolinlerden Kinazolin Sentezi.....	23

2.7.12 Son Yıllarda Yapılan Farklı Sentez Yöntemleri	23
3 MULTİKOMPONENT REAKSİYONLAR	26
3.1 Bazı Önemli Üç Komponentli Reaksiyonlar	29
3.1.1 Strecker'in Amino Asit Sentezi.....	29
3.1.2 Mannich Reaksiyonu.....	29
3.1.3 Hantsch'ın Dihidropiridin Sentezi	29
3.1.4 İzosiyanat Temelli Passerini Reaksiyonu	29
3.1.5 Ugi'nin Dört Komponentli Reaksiyonu	30
3.1.6 Biginelli'nin Dihidropirimidin Sentezi.....	30
3.1.7 Robinson Tandem Reaksiyonu	30
3.1.8 Passerini Reaksiyonu.....	30
4 KULLANILAN KİMYASALLAR ve CİHAZLAR	31
4.1 Kullanılan Materyaller.....	31
4.1.1 Araç ve Malzemeler	31
4.1.2 Kimyasallar	31
4.1.3 Cihazlar	31
4.2 Saflaştırma Yöntemleri	32
4.2.1 Tabaka Kromatografisi	32
4.2.2 Kolon Kromatografisi	32
5 DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER ve BULGULAR	33
5.1 Giriş.....	33
5.2 Substitue Kinazolin Türevlerinin Sentezi ve Özellikleri	34
5.2.1 Bileşik 1 'in Sentezi.....	34
5.2.2 Bileşik 2 'nin Sentezi	39
5.2.3 Bileşik 3 'ün Sentezi	44
5.2.4 Bileşik 4 'ün Sentezi	49
6 SONUÇ ve ÖNERİLER	54
Kaynakça	57
A. Açıklama Listesi	63
Tezden Üretilmiş Yayınlar	64

SİMGE LİSTESİ

CH_2Cl_2	Diklorometan
CHCl_3	Kloroform
MeOH	Metil alkol
$^1\text{H NMR}$	Proton 1 Nükleer Manyetik Rezonans
NaOH	Sodyum Hidroksit



KISALTMA LİSTESİ

ATR	Attenuated Total Reflectance (Yalıtılmış Toplam Yansıma)
FTIR	Fourier Transform Infrared (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi)
MCR	Multicomponent Reaction (Multikomponent Reaksiyon)
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Nükleer Manyetik Rezonans)
TLC	Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Kinazolin Halkası.....	3
Şekil 2.2	Kinazolin Türevleri.....	4
Şekil 2.3	2-Siyano-3,4-dihidro-4-oksokinazolin Molekülü Yapısı	4
Şekil 2.4	Kinazolin Halkasının Çeşitli Numaralandırma Sistemleri	5
Şekil 2.5	Kinazolin Halkasının Numaralandırılması	5
Şekil 2.6	Kinazolinin Sudaki Katyon Yapısı	6
Şekil 2.7	Kinazolin Halkasının Oluşumu	6
Şekil 2.8	Kinazolin Türevlerinin Yükseltgenmesi	7
Şekil 2.9	Kinazolin Türevlerinin İndirgenmesi	8
Şekil 2.10	Prazosinin Yapısı.....	8
Şekil 2.11	Biyolojik Aktiviteye Sahip Bazı İlaçların İçerisindeki Kinazolin Türevleri	9
Şekil 2.12	5-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]kinazolin-3-amin Türevi Yapısı.....	10
Şekil 2.13	Tirozin Kinaz İnhibitörü Olarak Etki Gösteren Kinazolin Türevleri.....	11
Şekil 2.14	Gram Pozitif Bakterilerde Öldürücü Etki Gösteren Kinazolin Türevi Yapısı	11
Şekil 2.15	Antienflamatuar Etkili Kinazolin Türevleri.....	12
Şekil 2.16	7-(1-ter-Butilpiperidin-4-il)-1-(2,6-diklorofenil)-5-(4-florofenil)-3,4-dihidrokinazolin-2(1H)-on'un Yapısı.....	12
Şekil 2.17	Antibiyotik Özellik Gösteren 2-amino Kinazolin Türevi Yapısı.....	13
Şekil 2.18	AIDS Teşhis ve Tedavisinde Kullanılan Kinazolin Türevi Yapısı.....	13
Şekil 2.19	Afloqualone'un Yapısı	14
Şekil 3.1	Multikomponent Reaksiyonların Tarihsel Gelişimi	28
Şekil 5.1	Substitue Kinazolin Türevlerinin Sentezi	33
Şekil 5.2	Bileşik 1'in FTIR Spektrumu (ATR)	36
Şekil 5.3	Bileşik 1'in ¹ H NMR Spektrumu (MeOD)	37
Şekil 5.4	Bileşik 1'in ¹³ C NMR Spektrumu (MeOD).....	38
Şekil 5.5	Bileşik 2'nin FTIR Spektrumu (ATR)	41
Şekil 5.6	Bileşik 2'nin ¹ H NMR Spektrumu (MeOD)	42
Şekil 5.7	Bileşik 2'nin ¹³ C NMR Spektrumu (MeOD).....	43
Şekil 5.8	Bileşik 3'ün FTIR Spektrumu (ATR).....	46
Şekil 5.9	Bileşik 3'ün ¹ H NMR Spektrumu (MeOD).....	47
Şekil 5.10	Bileşik 3'ün ¹³ C NMR Spektrumu (MeOD).....	48

Şekil 5.11 Bileşik 4'ün FTIR Spektrumu (ATR).....	51
Şekil 5.12 Bileşik 4'ün ¹ H NMR Spektrumu (MeOD).....	52
Şekil 5.13 Bileşik 4'ün ¹³ C NMR Spektrumu (MeOD).....	53



Biyolojik Aktivite İçerebilecek Heterohalkalı Bileşiklerin Sentezi

Merve BEYTORUN

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Kadir TURHAN

Günümüzde kimyasal araştırmaların birçoğu, biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerin ölçülmesi yönünde yapılmaktadır. Azot içeren heterosikliklerden olan kinazolin türevleri de son yıllarda yüksek biyolojik ve farmokolojik aktiviteleri nedeniyle son derece önemli bileşikler arasında yerini almıştır.

Kinazolinler, özellikle antimikrobiyal, antitümoral, antienflamatuar, antikonvülzan, antihiperlipidemik, antihipertansif, nöroleptik ve sedatif özellikler göstermeleri ile; makro halkalı kompleks ilaçların yapımında yer almaları ve endüstrideki uygulamaları ile önemli bir yer tutmaktadırlar.

Yapılan literatür araştırmalarının ışığında, bu çalışmada biyolojik aktiviteye sahip olabilecek bazı yeni kinazolin türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Yeni kinazolin türevleri sentezleme çalışmaları hem heterohalkalı bileşikler sınıfına katkıda bulunmak, hem de sentetik ilaç üretimine fayda sağlamak amacıyla yapılmıştır.

Bu çalışmada, yeni kinazolin bileşikleri herhangi bir çözücü yardımı olmadan tek bir basamakta multikomponent reaksiyon tekniği ile sentezlenmiştir.

Tek-kap yöntemi ile gerçekleştirilen bu reaksiyonlar domino prosesi şeklinde ilerlediğinden klasik çok basamaklı organik reaksiyonlara göre daha kolay gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem, daha kısa süre ve daha az maliyetle yeni organik moleküllerin sentezlenmesine olanak sağlamaktadır.

Siklik ketonun, hetaril aldehitler ve guanidin karbonatın tek-kap multikomponent reaksiyon tekniğinden yararlanılmak suretiyle, bazik ortamda siklokondenzasyonu gerçekleştirilerek yeni kinazolin türevleri elde edilmiştir. Bütün başlangıç malzemeleri ticari olarak temin edilebilir ve çok çeşitli bileşenler kolayca sentezlenebilir.

Anahtar Kelimeler: Multikomponent yöntem, tek-kap reaksiyonları, kinazolin, heterohalkalı bileşikler

Synthesis of Heterocyclic Compounds That May Contain Biological Activity

Merve BEYTORUN

Department of Chemistry

Master of Science Thesis

Advisor: Assoc. Prof. Kadir TURHAN

Nowadays, most of the chemical researches are carried out to synthesize new compounds which may have biological activity and to measure their activities. Nitrogen-containing heterocycles, quinazoline derivatives, have been among the most important compounds in recent years due to their high biological and pharmacological activities.

Quinazolines, in particular antimicrobial, antitumoral antiinflammatory, anticonvulsant, antihyperlipidemic, antihypertensive, neuroleptic and sedative properties of quinazolines; They have an important place in the production of macro-ring complex drugs and their applications in industry.

In the current study, It is aimed to synthesize some new substituted quinazoline derivatives which are considered that may have biological activity. Syntheses of new quinazoline derivatives have been carried out both to contribute to the class of heterocycle compounds and to benefit synthetic drug production.

In this study, some new quinazoline compounds were synthesized by one-pot multicomponent reaction technique without the aid of any solvents.

These reactions carried out via one-pot method are more easily performed than conventional multi-step organic reactions since they proceed in the form of a domino-process. This method allows the synthesis of new organic molecules in a shorter time and less cost. The new quinazoline derivatives were obtained by cyclocondensation of cyclic ketone, heteroaryl aldehydes and guanidine carbonate via one-pot multicomponent reaction technique. All starting materials are commercially available and the components can be synthesized easily.

Keywords: Multicomponent method, one-pot reactions, quinazoline, heteroaromatic compounds



1.1 Literatür Özeti

Şu ana kadar bilinen organik bileşiklerin yarısından fazlası, hetero halkalı bileşiklerden oluşmaktadır [1,2].

Heterohalkalı bileşik sınıfları, önemli biyolojik aktiviteleri sebebiyle değerlidir. Özellikle N- ve O- heterohalkalı bileşikler, antikanser [3], sitotoksik [4], anti-HIV [5], antimalaryal [6], antiinflamatuvar [7], antimikrobiyal [8], Alzheimer, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda [9], ayrıca bunlar gibi çok daha pek çok hastalığın tedavisinde kullanılabilen [10,11] biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerdendir.

Tek bir kimyasal adımla, üç veya daha fazla reaktantın esas kısımlarını birleştirerek ürünün oluşturulduğu reaksiyonlara üç / çok bileşenli ya da multikomponent reaksiyonlar denir. Literatürde, İngilizce söylenişi olan 'multicomponent reactions' ifadesi (MCRs) ile de yer almaktadır.

Bilinen çok basamaklı sentez yöntemlerinin aksine, multikomponent reaksiyonlarda herhangi bir ara ürün izole edilmeden, reaksiyon koşulları değiştirilmeden ya da reaktant eklenmeden ürünün oluşumu tek-kap yöntemi ile gerçekleştirilmektedir.

Yeşil ve sürdürülebilir bir kimya bilimi hedefleyen akademide ve temiz kimya uygulamaları gösteren endüstride daha az toksik ve daha çevre dostu olan tek kap multikomponent yöntem sentezi ile yeni bileşikler tasarlama çalışmalarında son zamanlarda artış gözlenmiştir [12-15].

Bu çalışmada yeni substitue kinazolin türevleri MCR metodu ile sentezlenmiştir. Sentezler tek kademede heteroaromatik aldehitler, sikloheksanon / 4-metilsikloheksanonlar ve guanidin karbonat ile bazik ortamda, çözücüsüz olarak gerçekleştirilmiştir. Bunun sonucunda dört adet yeni kinazolin türevi bileşik

sentezlenmiştir. Elde edilen ham ürünler kromatografik yöntemler ile saflaştırılmış ve bileşiklerin yapıları spektroskopik metodlar (FTIR, NMR) kullanılarak aydınlatılmıştır.

Ayrıca, bütün bu konularla ilgili olarak, tezin teorik kısmını oluşturan iki ve üçüncü bölümler, kinazolin türevleri ve multikomponent reaksiyonlarla ilgili ayrıntılı bilgi içermektedir.

1.2 Tezin Amacı

Yapılan literatür araştırmaları sonucunda, tek kap multikomponent reaksiyonlar, klasik çok basamaklı reaksiyonlar gibi pek çok ara basamak ürünü ve son ürünün izolasyonu ve saflaştırılması gibi birbirini izleyen işlemleri gerektirmediklerinden dolayı; hem çalışma süresini kısaltması, hem harcanan enerjiden tasarruf sağlaması, hem de atık üretiminin azaltılması sebepleri ile avantajlıdır [16,17].

Bu çalışma ile dört adet yeni biyolojik aktiviteye sahip olabilecek kinazolin türü bileşik sentezlenmesi ile sentetik ilaç sanayisine katkıda bulunulmak amaçlanmıştır.

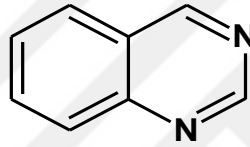
1.3 Hipotez

Kinazolinler, farmakolojik olarak çok önemli bir bileşik sınıfıdır ve çeşitli deneylerde biyolojik aktivite göstermiştir. Bu bileşik grubu, antihiperlipidemik, antitümoral, antimikrobiyal, antihipertansif, antikonvülsan ve antienflamatuar özellikler gibi çeşitli sayıda farklı farmakolojik aktivite sergiler. Makrosiklik kompleks ilaçların yapısındaki varlığı, endüstrideki çeşitli uygulamaları ve biyolojik özelliklerinden dolayı farmasötik araştırmalarda kullanılması sebebiyle heterosiklik bileşikler alanında önemli bir yere sahiptir [18-21].

Bu çalışmada, biyolojik aktiviteye sahip olabileceği düşünülen bazı yeni süstitüe kinazolin türevleri, çözücüsüz ortamda hetaril karboksaldehitler, sikloheksanon / 4-metisikloheksanon ve guanidin karbon kullanılarak tek kap multikomponent yöntemi ile elde edilmiştir ve tüm bu sentezlenen bileşiklerin yapıları, spektral verilerle netleştirilmiştir.

2.1 Genel Bilgi

Kinazolin, bir benzen halkasına birleşik pirimidin grubunu içeren heterosiklik çift halka yapılı bileşiktir (Şekil 2.1). Kimyasal formülü $C_8H_6N_2$ 'dir. Genellikle kristal formdadır ve sarı renklidir. Kinazolinin pek çok türevi kinazolin bileşiği olarak tanımlanır. Kinazolinler sulu çözeltilerinde çok geniş bir pH aralığında nispeten kararlı olup, bu aralık Albert ve Yamamoto'nun bildirdiğine göre pH 5-12 arasındadır [22].



Şekil 2.1 Kinazolin Halkası

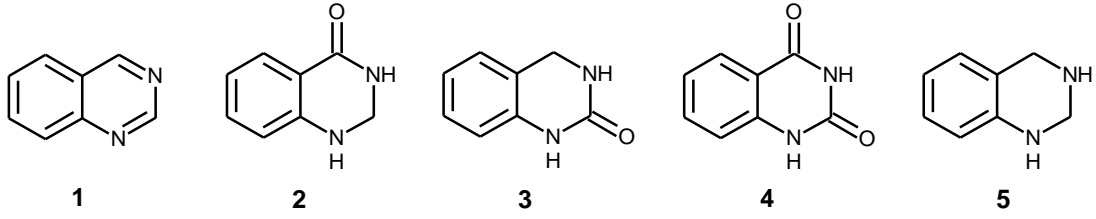
Kinazolinler, bitki ve mikrobiyal kaynaklardan elde edilebilen doğal ürünlerdir. Çok sayıdaki kinazolin türevinin sahip olduğu çeşitli biyolojik özellikleri, bu bileşiklerin sentezlerini ve kullanım alanlarının araştırılmasını son yıllarda ilgi odağı hâline getirmiştir.

Kinazolin grubu içeren bileşikler; nöroleptik, hipnotik, ağrı kesici, sakinleştirici, diüretik, antibiyotik, antienflamatuar, antihipertansif, antikonvülsan, antelmintik, antimikrobiyal ve antitümör gibi sayısız farmakolojik aktivite göstermektedirler [23,24].

Kinazolin türevleri ayrıca veterinerlik, kimyasal zirai ve farmosötik endüstrilerinde de kullanılır [25]. Kinazolin halkası, malzeme biliminde, özellikle ışıldayan materyallerdeki uygulamaları ile de bilinir [26,27].

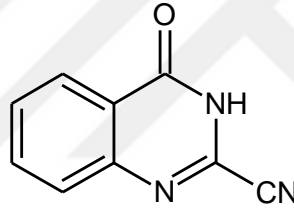
Kinazolinlerin çeşitli türevleri bulunmaktadır. Kinazolin türevi bileşikler de aynı kinazolinler gibi çok önemli biyolojik aktivite özellikleri göstermektedir.

Kinazolinlerin (1) bilinen en yaygın türevleri içerisinde kinazolinon (2 ve 3), kinazolindion (4) ve tetrahidrokinazolinler bulunmaktadır (5) [28]:



Şekil 2.2 Kinazolin Türevleri

Kinazolinler tarihsel gelişimi açısından incelendiğinde, ilk kinazolin türevi olan 2-siyano-3,4-dihidro-4-oksokinazolin Griess tarafından 1869 yılında sentezlenmiştir. Griess, bu sentezi antranilik asidin siyanolanmasıyla gerçekleştirmiştir. Griess, sentezlediği bu molekülün bisiklik yapısını fark ederek molekülü bisiyanoamidobenzoil olarak adlandırmıştır [29]:



Şekil 2.3 2-Siyano-3,4-dihidro-4-oksokinazolin Molekülü Yapısı

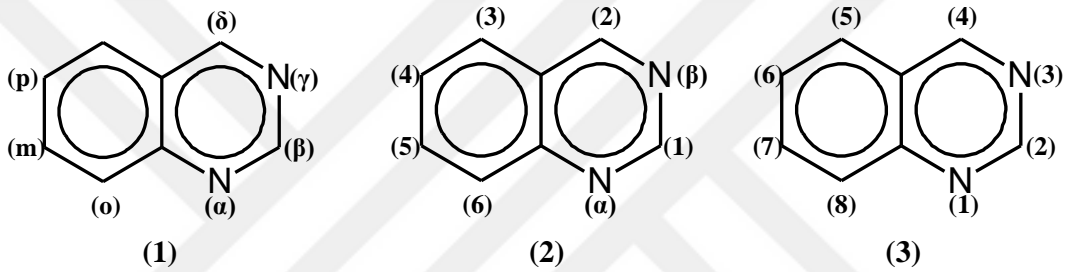
Weddige, sistematik kinazolin sentezinde antranil amidin asetil ve formil türevlerinin ısıtılması sonucu su çıkışı ile bir halkalanma reaksiyonun gerçekleştiğini fark etmiş ve bundan dolayı oksokinazolinlerde tautomerinin mümkün olabileceğini ortaya koymuştur.

1956 yılında kinazolin bileşiklerinin sulu asit içinde hidrate olduğu bulunmuş ve 1961 yılında hidrate katyon yapısının kabul edilmesi ile kinazolinlerin özellikleri ve reaksiyonları hakkında daha aydınlatıcı fikirler ortaya çıkmaya başlamıştır.

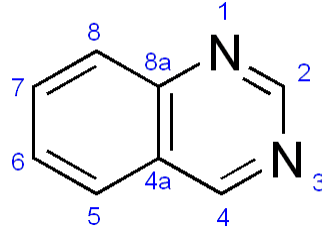
Kinazolin kimyası, 1957 yılında Williamson, 1959 yılında Landquist ve 1963 yılında Armarego tarafından yapılan çalışmalarla daha da geliştirilmiştir [29].

2.1.1 Adlandırma

Bilim insanları tarafından kinazolin halkası için tarih boyunca çeşitli numaralandırma sistemleri önerilmiştir. Kinazolin aynı zamanda benzilenamidin, fenmiazin, benzo-1,3-diazin, 1,3-diazanftalen ve 5,6-benzopirimidin olarak da isimlendirilmiştir. Fenmiazin terimi, Widman ve Bischler tarafından kullanılmış ve pirimidin halkasının pozisyonu α , β , γ , δ ile belirtilmiştir (1). Weddige kendi sentezlediği bileşiklerin sinnolin ve kinoksalin bileşikleriyle izomerlik gösterdiğini görmüş ve dünyaca kabul görmüş kinazolin terimini kullanmıştır (2). Paal ve Busch tarafından ise (3)'deki numaralandırma sistemi önerilmiş olup, şu anda kullanılanlardan biri de bu numaralandırma sistemidir [29]:



Şekil 2.4 Kinazolin Halkasının Çeşitli Numaralandırma Sistemleri

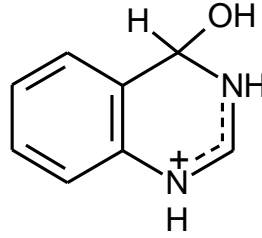


Şekil 2.5 Kinazolin Halkasının Numaralandırılması [30]

2.1.2 Kinazolin Halkasının Çift Karakter Özelliği

Kinazolinler karakteristik özelliklerine göre iki ana gruba ayrılmaktadırlar. İlk grupta bulunan kinazolin bileşiklerinin her iki halkası da tamamen aromatik yapıdadır. Bu bileşikler, pirimidinlere benzer davranışlar göstermemektedirler. Çünkü benzen halkası 3,4-çift bağındaki π -elektronlarını delokalize eder ve bileşiğe izole bir çift bağın sahip olduğu reaktiviteyi kazandırdığı için pirimidin halkası

üzerinde etkili olur [29]. Bunun sonucu olarak, kinazolin halkası nükleofillere karşı oldukça reaktif davranır. Kinazolin suda katyonik yapıda bulunur; bu molekül siklik karbinolamin olarak da adlandırılabilir.



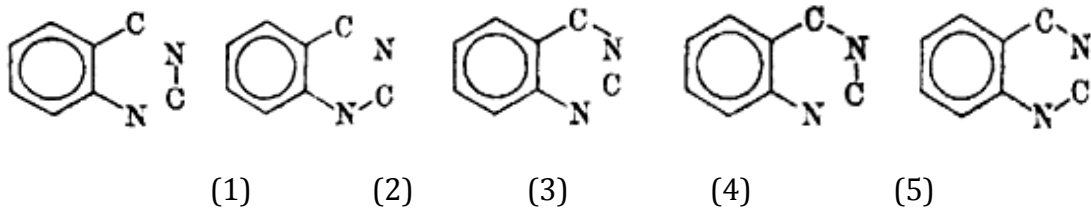
Şekil 2.6 Kinazolinin Sudaki Katyon Yapısı

Hidrate katyon oluşturmak için gerekli olan enerji; kinazolin halkasının 2-pozisyonundaki substituentlerin elektronik etkisine, benzen halkasının hidrasyon üzerindeki direkt etkisine ve buna bağlı olarak 3,4-çifte bağının reaktivitesine bağlıdır.

Kinazolin bileşikleri, hem pirimidin, hem de benzen halkasında bulunması gereken 6 π -elektronunun tam olmadığı iki grubu içermektedir. Bu bileşikler, pirimidin halkasında tautomerik gruplara sahip olan kinazolinler ve indirgenmiş kinazolinler olarak ikiye ayrılırlar. Bu türevler pirimidin halkasının karakteristik reaksiyonlarını verirler [29].

2.2 Kinazolin Halkasının Oluşumu

Kinazolinler, Şekil 2.7 'de gösterildiği üzere, iki fragman kondenzasyonu ile 5 ana yoldan oluşmaktadır:



Şekil 2.7 Kinazolin Halkasının Oluşumu

(1) numaralı halka oluşumu Niementowski sentezinde görülmektedir. Bu sentezde; o-aminobenzoik asit ve türevlerinin amidlerle verdiği reaksiyon sonucunda 3,4-dihidro-4-oksokinazolin meydana gelmektedir. o-Amidobenzaldehytler ve türevleri amonyakla reaksiyon vererek Bischler sentezi diye bilinen (2) numaralı halka oluşumu ile kinazolin bileşiklerini oluşturmaktadırlar. (3) numaralı halka oluşumu, o-aminobenzilamin ve aldehitlerin reaksiyon vererek 1,2,3,4-tetrahidrokinazolinin sentezi sırasında görülmektedir. Bisamido-o-nitrobenzaldehyt ve o-amidometil-nitrobenzen bileşiklerinin indirgeyici halka kapanma reaksiyonu ile gerçekleşen Riedel sentezi (4) numaralı halka oluşum yöntemidir. (5) numaralı halka oluşumu ise, oldukça yaygın olarak görülmektedir. Buna örnek olarak; o-amidobenzo nitrillerin bazik ortamda hidrojen peroksitle verdiği ve ürün olarak da 3,4-dihidro-4-oksokinazolin oluşturduğu reaksiyon gösterilebilir [29].

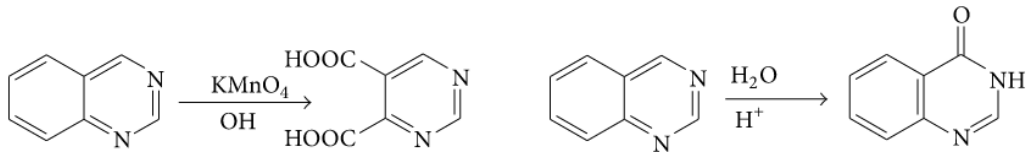
2.3 Kinazolinlerin Kimyasal Özellikleri

Kinazolinler soğuk seyreltilmiş asit ve alkali çözeltilerde stabilken, bu çözeltiler kaynatıldığında ise parçalanır. Kinazolin, hidroklorik asit ile kaynatıldığında; o-amino-benzaldehyt, amonyak ve formik asit ortaya çıkmaktadır.

2.4 Hidroliz, Yükseltgenme ve İndirgenme

2.4.1 Yükseltgenme Tepkimeleri

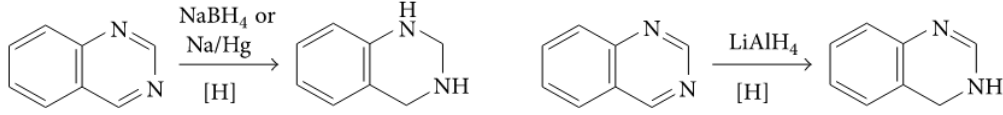
Kinazolin oda sıcaklığında seyreltik sulu asit içinde 3,4-dihidro-4-oksokinazolin vermektedir. Alkali ortamda ise kinazolinin susuz nötr türleri çoğunlukla KMnO_4 ile oksidasyona uğratılır ve 3,4-dihidro-6,4-okso kinazolin elde edilmektedir [31]:



Şekil 2.8 Kinazolin Türevlerinin Yükseltgenmesi

2.4.2 İndirgenme Tepkimeleri

Kinazolinin sodyum amalgam ile indirgenmesi ile 1,2,3,4-tetrahidrokinazolin, lityum alüminyum hidrit ve sodyum borohidrit ile indirgenmesi sonucu ise 3,4-dihidro ve 1,2,3,4-tetrahidrokinazolin oluşmaktadır [31].



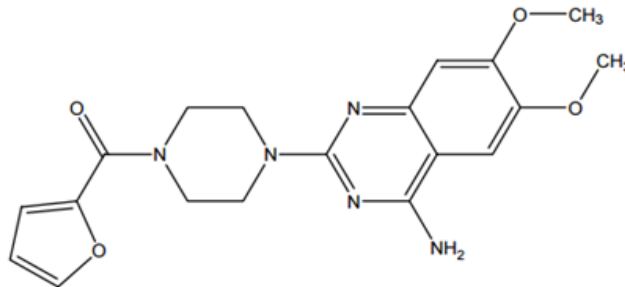
Şekil 2.9 Kinazolin Türevlerinin İndirgenmesi

2.5 Nükleofilik ve Elektrofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri

Kinazolinin en bilindik nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarından biri; kinazolinin hidrazin varlığında 4-amino-4-hidrazin kinazolin vermesidir [31].

2.6 Kinazolin Türevi Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

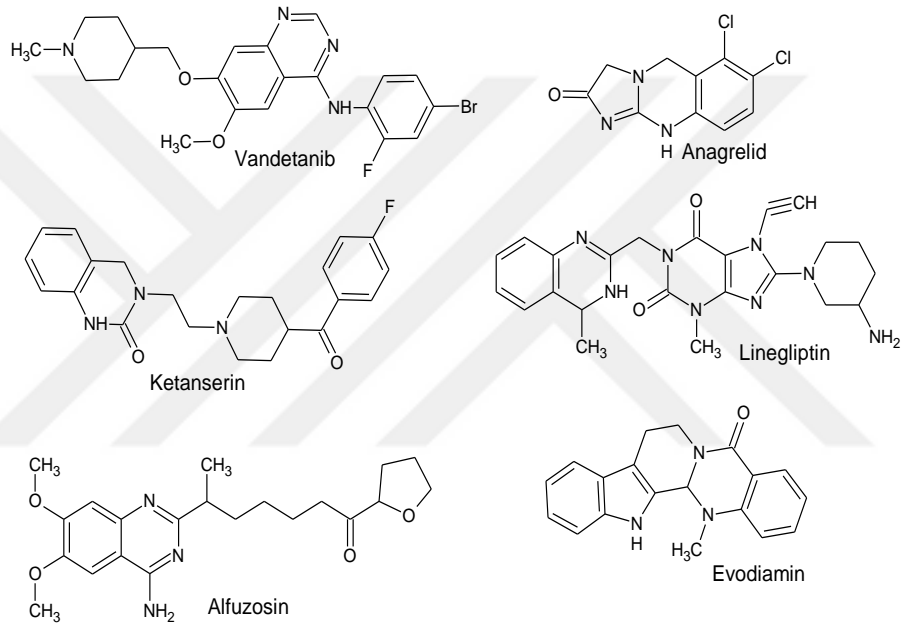
Kinazolinler bitki ve mikrobiyal kaynaklardan elde edilebilen doğal ürünlerdendir. Fazla sayıdaki kinazolin türevinin pek çok ve çeşitli biyolojik özellikleri, bu bileşiklerin sentezi ve kullanım alanlarının araştırılmasını son yıllarda ilgi odağı haline getirmiştir. Kinazolin grubunu içeren bileşikler nöroleptik, hipnotik, sakinleştirici, ağrı kesici, diüretik, antihipertansif, antibiyotik, antienflamatuar, antikonvülsan, antimikrobiyal, antelmintik ve antitümör gibi sayısız farmakolojik aktivite göstermektedirler [32]:



Şekil 2.10 Prazosinin Yapısı

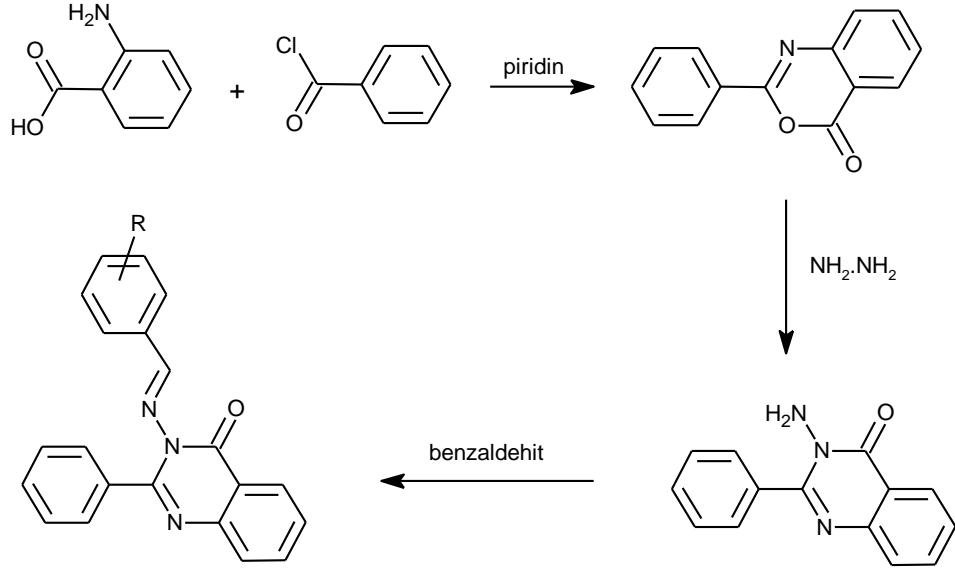
Örneğin; yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan Prazosin (2-[4-(2-furoil) piperazin-1-il]-6,7-dimetoksikinazolin4-amin) kinazolin yapısı içermektedir. Kan damarlarını gevşeterek kan basıncını düşüren alfa adrenerjik blokerler sınıfına ait olan Prazosin; Minipress, Vasoflex, Pressin ve Hypovase olarak da bilinmektedir [33].

Kinazolin halkasının göstermiş olduğu çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olan bazı ilaçlar, piyasaya sürülmüş ve kullanılmaktadır. İlaçlarda kullanılan kinazolin türevlerine örnek olarak Vandetanib, Ketanserin, Linagliptin, Alfuzosin, Anagrelid, Evodiamin verilebilir:



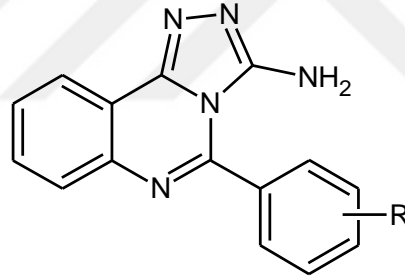
Şekil 2.11 Biyolojik Aktiviteye Sahip Bazı İlaçların İçerisindeki Kinazolin Türevleri

İnflamasyon, canlı dokunun her türlü canlı, cansız yabancı etkene veya içsel / dışsal doku hasarına verdiği sellüler (hücresel), humoral (sıvısal) ve vasküler (damarsal) bir seri vital yanıttır. 2012 yılında Chatterjee ve ekibi tarafından sentezlenen kinazolinon türevi bileşikler üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmalarının sonucunda, bu bileşiklerin antienflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır [34]:



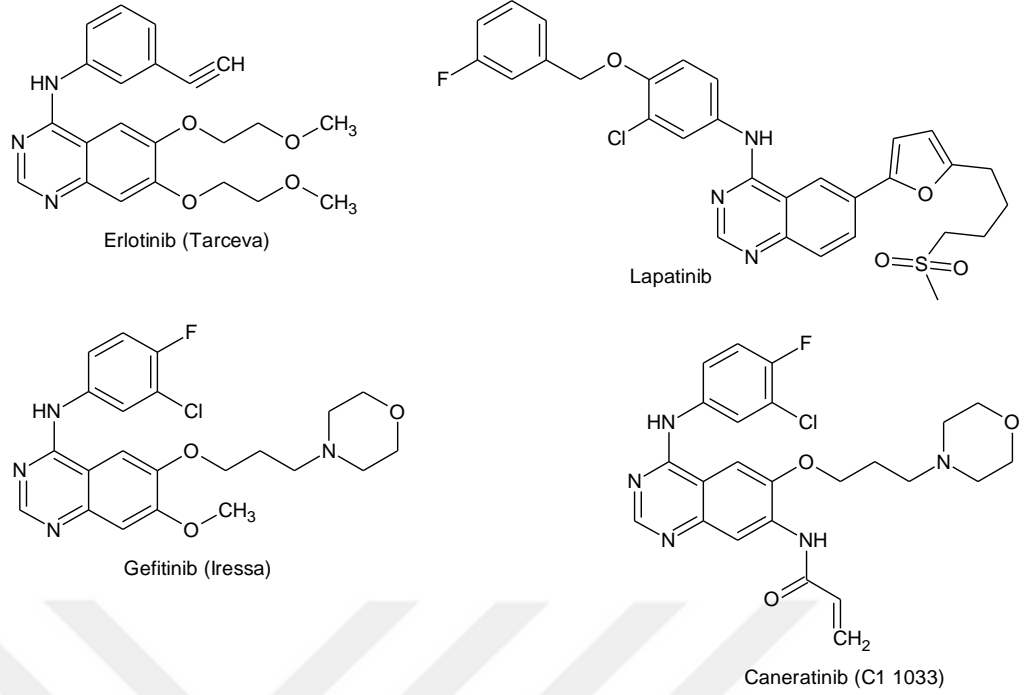
(2.1)

2012 yılında Zheng ve takımının sentezlediği 5-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]kinazolin-3-amin türevi bileşiklerin metabolizmada antikonsülsan etkisi belirlenmiştir [35]:



Şekil 2.12 5-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-c]kinazolin-3-amin Türevi Yapısı

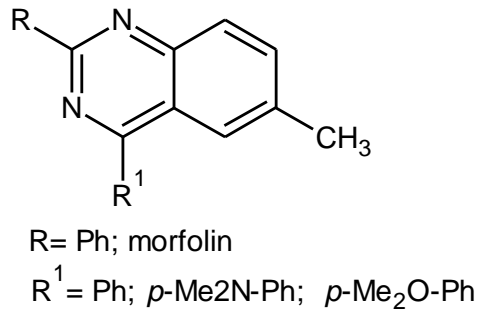
2010 yılında Hindistan'da Patel ve Noolvi, ilaç etken maddelerinde tirozin kinaz inhibitörü olarak etki gösteren kinazolin türevlerini elde etmişlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerin kanser, inflamasyon ve astım gibi hastalıklardaki inhibitör etkisi de günümüzde hâlen araştırılmaktadır [36]:



Şekil 2.13 Tirozin Kinaz İnhibitörü Olarak Etki Gösteren Kinazolin Türevleri

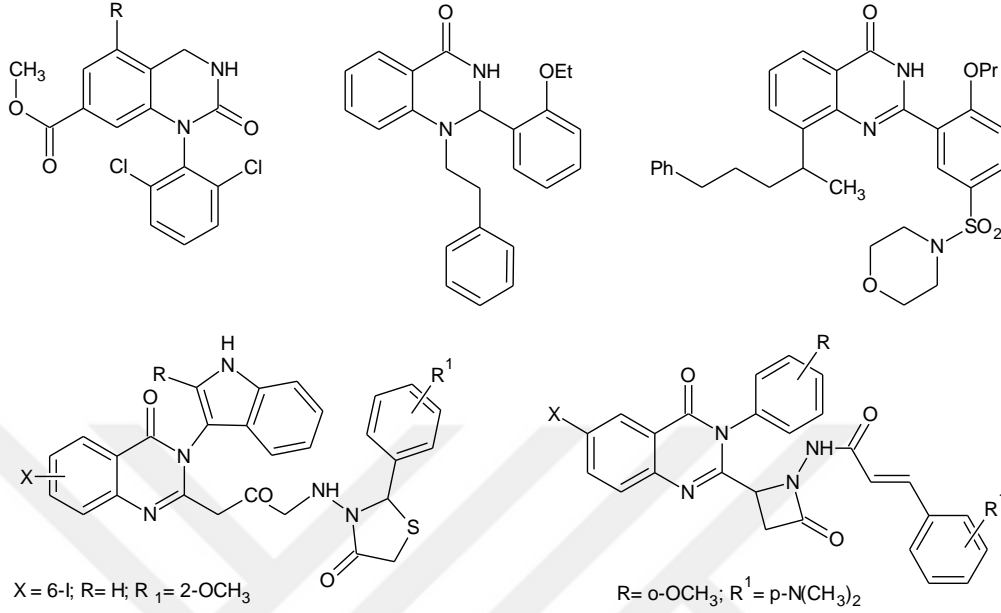
Kazemi ve çalışma arkadaşları tarafından 2008 yılında sentezlenen kinazolinlerin (Gefitinib, Erlotinib ve Lapatinib) yapılan çalışmalar sonucunda insan büyüme hormonuna inhibitör etki gösterdiği görülmüştür [37]:

Antibakteriyal ve antimikrobiyal biyolojik aktivitelere sahip kinazolinler de bulunmaktadır. 2004 yılında Bedi, Kumar ve Mahajan 'ın yaptıkları bir çalışmada, elde edilen bileşiklerin Gram pozitif bakterilerde öldürücü etki gösterdiği saptanmıştır [32]:



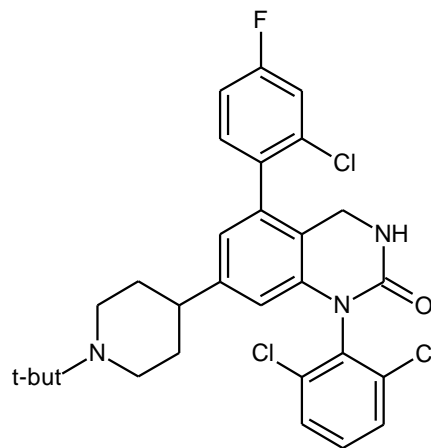
Şekil 2.14 Gram Pozitif Bakterilerde Öldürücü Etki Gösteren Kinazolin Türevi Yapısı

Antienflamatuar etki gösteren diğer bazı kinazolin türevleri; 2004 yılında Gilberto ve ekibi, 2003 yılında Kumar ve ekibi, 2002 yılında Rani ve ekibi, 1996 yılında Fred ve takımı ve 1987 yılında Sadanandam ve takımı tarafından sentezlenmiştir [38]:



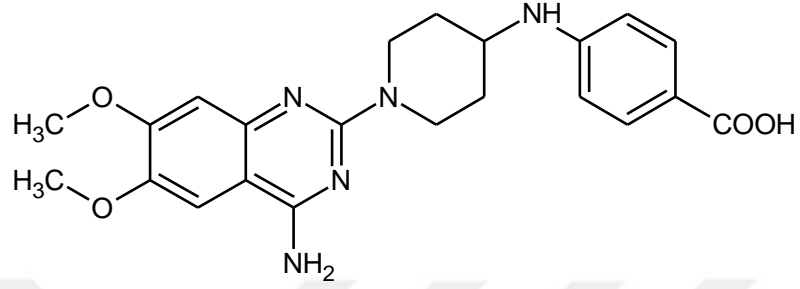
Şekil 2.15 Antienflamatuar Etkili Kinazolin Türevleri

Enzim inhibitörü, bir enzime bağlanan ve onun etkinliğini azaltan bir moleküldür. İnhibitör olarak etki edebilen kinazolin türevleri de mevcuttur. 2003 yılında Stelmach ve çalışma arkadaşlarının sentezlediği, 7-(1-ter-butilpiperidin-4-il)-1-(2,6-diklorofenil)-5-(4-florofenil)-3,4-dihidrokinazolin-2(1H)-on bileşiği, enzim inhibitörü olarak etki eder [38]:



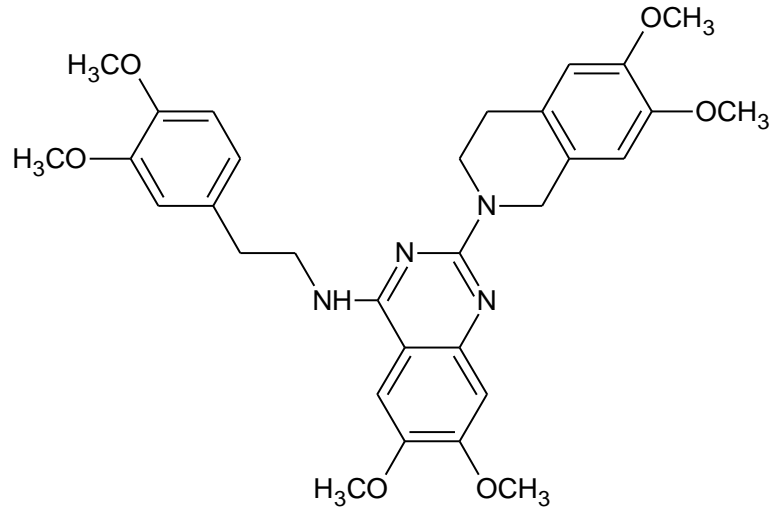
Şekil 2.16 7-(1-ter-Butilpiperidin-4-il)-1-(2,6-diklorofenil)-5-(4-florofenil)-3,4-dihidrokinazolin-2(1H)-on'un Yapısı

1999 yılında Casper ve çalışma arkadaşları tarafından 2-amino kinazolin bileşikleri, gösterdikleri antibiyotik özelliklerinden dolayı bakteriler için öldürücü etken madde olarak kullanılmaktadır [29]:



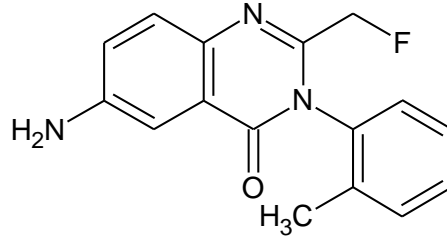
Şekil 2.17 Antibiyotik Özellik Gösteren 2-amino Kinazolin Türevi Yapısı

1994 yılında Clancy, Tait-Kamradt ve ekibinin yaptığı bir çalışma sonucu üretilen kinazolin türevinin yapılan aktivite araştırmaları sonucu HIV virüsünün sebep olduğu AIDS hastalığının teşhis ve tedavisinde önemli rol oynayabileceği saptanmıştır [29]:



Şekil 2.18 AIDS Teşhis ve Tedavisinde Kullanılan Kinazolin Türevi Yapısı

Kinazolin türevi bileşikler metabolizmada, ayrıca kas gevşetici ve sakinleştirici olarak da biyolojik etki göstermektedir. 1979 yılında Yamada ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenmiş ve 1983 yılında Afloqualone adıyla piyasaya sürülmüş kinazolinon türevi bir kas gevşeticidir [29]:

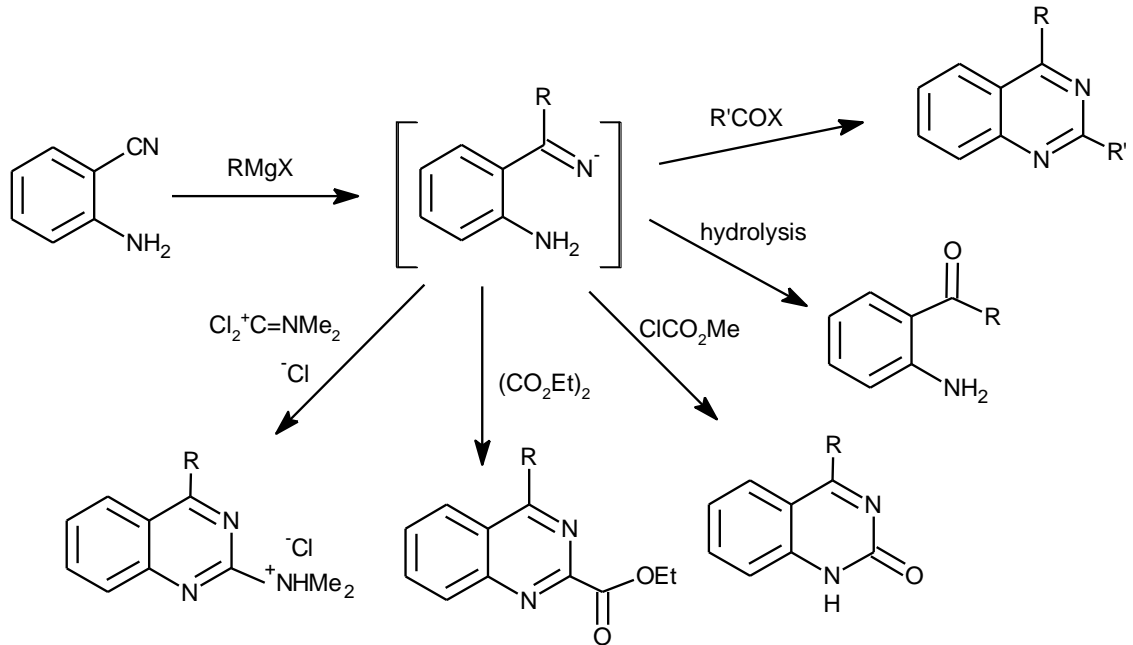


Şekil 2.19 Afloqualone'un Yapısı

2.7 Kinazolinlerin Sentez Yöntemleri

2.7.1 Grignard Reaktifleri Kullanılarak Kinazolin Türevleri Sentezi

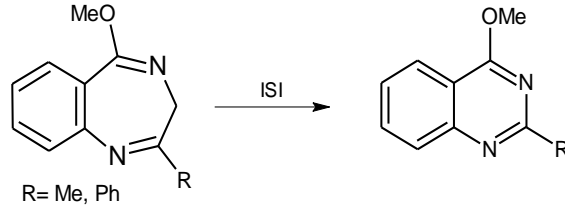
Bergman ve ekibi 1986 / 2003 yıllarında Grignard reaktifleri yardımıyla kinazolin türevi bileşikleri sentezlemeyi başarmışlardır. 2,4-disubstitue-kinazolin ve kinazolinon türevi bileşikler, 2-Aminobenzonitrilin Grignard reaktifıyla reaksiyonu sonucu oluşan ara ürünün bazı ileri işlemleri ile elde edilebilmektedir [39]:



(2.2)

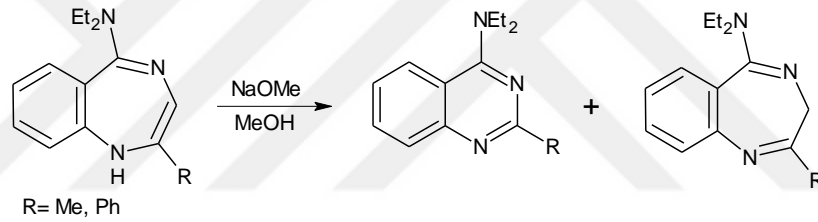
2.7.2 Termal Halka Kapanmasıyla Kinazolin Eldesi

Sashida ve arkadaşları tarafından 1999 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, 5-metoksi- ve 5-dietilamino-(3H)-1,4-benzodiazepinler ile 160-170°C 'de, difenil eterli ortamda termal halka kapanması reaksiyonu ile 4-metoksi- ve 4-dietilaminokinazolin bileşiklerini sentezlemişlerdir [40]:



(2.3)

Bu reaksiyona benzeyen bir örnek de; 5-dietilamino-(3H)-1,4-benzodiazepinin, sodyum metoksitle oda sıcaklığında muamelesi sonucunda, 4-dietilaminokinazolin elde edilmesidir [40]:

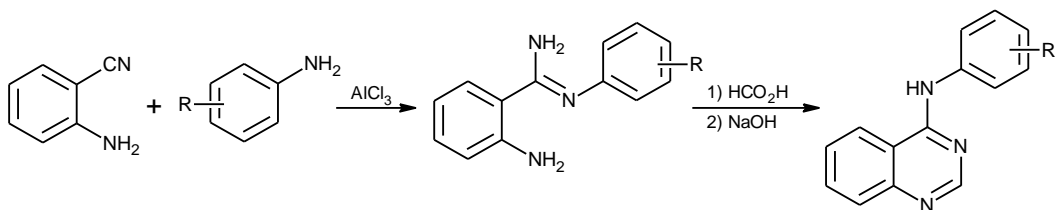


(2.4)

2.7.3 2-Aminobenzonitrillerin Anilinle Reaksiyonu

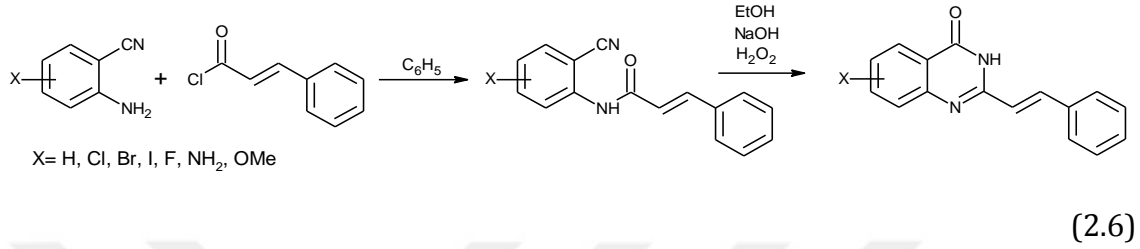
Sahip oldukları antitümör biyolojik aktivite sebebiyle, 4-arilamino kinazolinlere olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır.

Amidinler, 2-aminobenzonitrillerin anilin ve alüminyum kloridle reaksiyonu sonucu sentezlenmektedirler. Yapılan bir çalışmada, 2-amino-N-aril-benzamidler %85'lik formik asit çözeltisiyle reaksiyona sokularak, 4-arilaminokinazolinler sentezlenmiş; daha sonra bu metot geliştirilerek 2-aril-4-aminokinazolinler elde edilmiştir [41]:

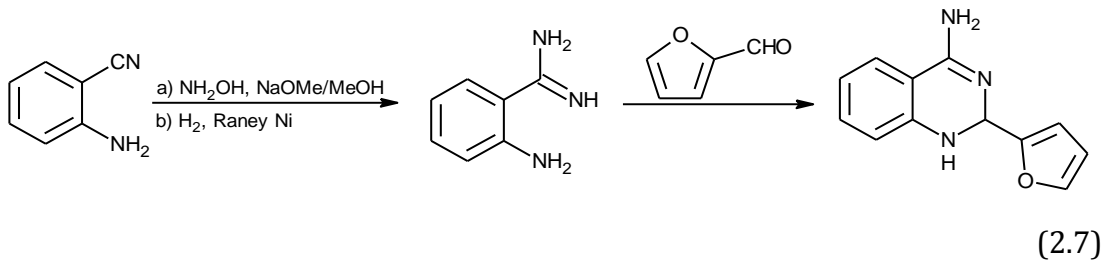


2.7.4 2-Amino Benzoik Asit Türevlerinin Amidasyon ve Siklizasyonu

Kinazolinlerin sentezlenmesi için en sık kullanılan yöntemlerden biri, 2-aminobenzonitril, 2-aminobenzoik asit ve 2-aminobenzamid'in amidasyon reaksiyonlarıdır. Bunlara örnek olarak; 2-aminobenzonitril'in 3-fenilakriloyl kloridle bazik ortamda verdiği reaksiyonu sonucunda, ürün olarak 2-sitril-4(3H)-kinazolinon oluşturan halka kapanma reaksiyonu verilebilir [42]:

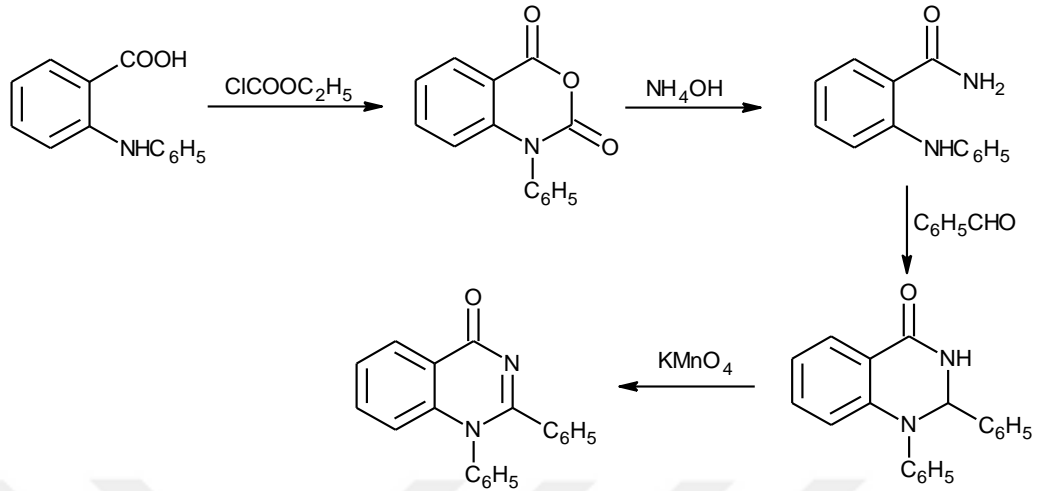


Kinazolin halkasının üzerinde iki ve dört pozisyonunda bulunan özgül substituentler, halkaya önemli bir aktivite kazandırmaktadır. Bu özellikten yola çıkılarak, 2,4-disubstitue kinazolin türevleri sentezi iki şekilde yapılmaktadır. İlk sentez yönteminde başlangıç maddesi o-aminobenzonitril iken, ikinci sentez yönteminde başlangıç maddesi antranilik asittir. o-Aminobenzonitrilin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı sentez yönteminde reaksiyon sonucu 2-(furan-2-il)-1,2-dihidrokinazolin-4-amin oluşmaktadır [35]:



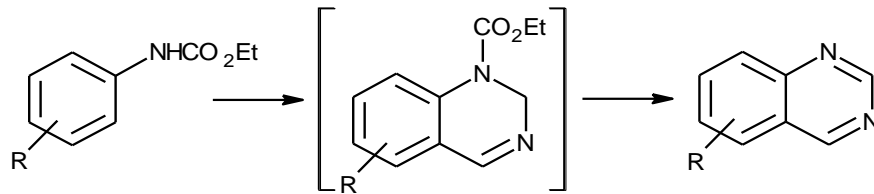
Chandrika ve takımı tarafından 2008 yılında, N-fenil antranilik asidin etilkloroformatla reaksiyonu sonucu ile önce 1-fenilbenzoksazin-2,4-dion, daha sonra bu maddenin hidrolizinden oluşan 1-(2-(fenilamino)fenil) etanonu benzaldehitle siklizasyonu ile 2,3-dihidrokinazolin-4-on bileşiğini sentezlemişler

ve son basamakta yükseltgenme reaksiyonu sonucu ürün olarak 1,2-difenil-kinazolin-4-on bileşimini elde etmişlerdir [35]:



(2.8)

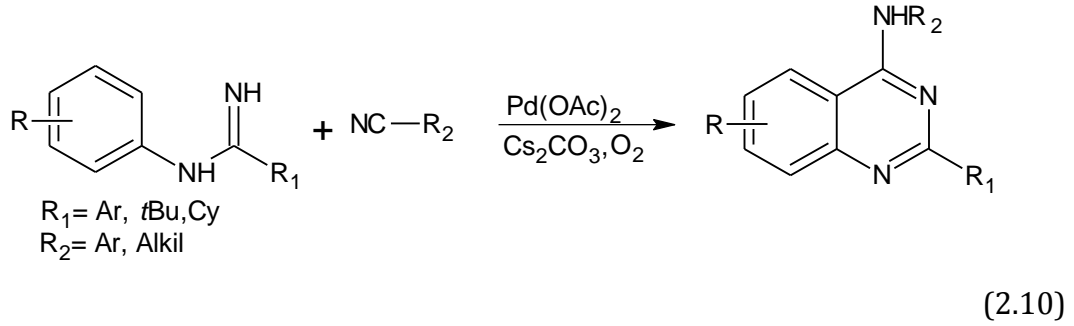
Chilin ve çalışma arkadaşları (2007) kinazolin sentezi için yeni, hızlı ve etkili bir sentez yöntemi geliştirmiştir. Reaksiyon iki aşamadan oluşmaktadır: İlk aşamada TFA 'da çözülmüş N-karboksietilanilin'in heksametilentetraamin içeren ortamda aminometilasyona uğratarak dihidropirimidin elde edilmekte, ikinci aşamada ise sentezlenen dihidropirimidin sulu KOH çözeltisinde $K_3Fe(CN)_6$ ile kaynatılarak kinazolin oluşturulmaktadır [43]:



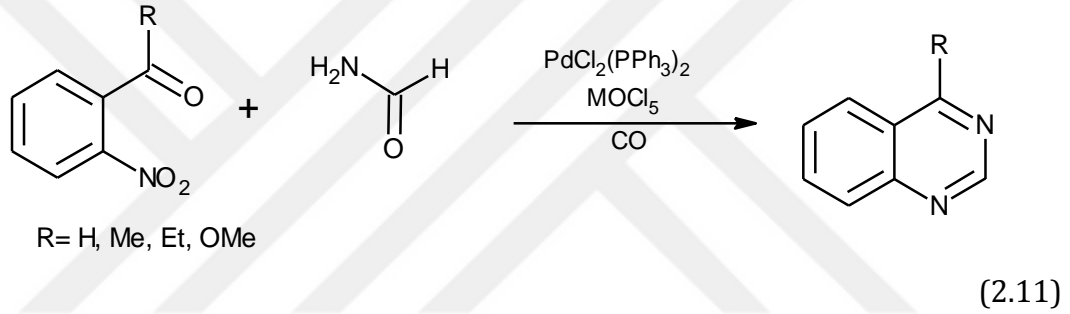
(2.9)

2.7.5 Palladyumlu Ortamda Kinazolin Sentezi

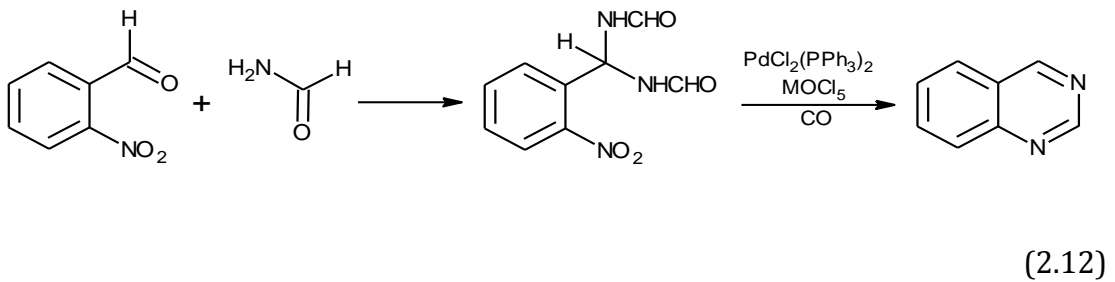
Intramoleküler aril C-H amidinasyonuyla gerçekleşen etkili bir sentez yöntemi ile, N-arilamidin ve isonitrilin reaktanlığı ve Palladyum katalizörlüğünde 4-amino-2-aril(alkil)kinazolinler elde edilmektedir [44]:



Watanabe ve ekibi tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, intermoleküler indirgeyici N-heterosiklizasyon reaksiyonundan faydalanılan ve Palladyum katalizörlüğünde gerçekleşen bir kinazolin türevi sentez metodu geliştirilmiştir [45]:

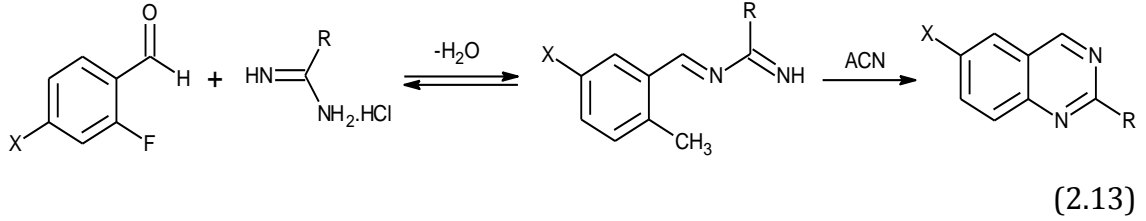


Palladyum kompleksinin, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 2-nitrofenil keton ve formamidin ile MoCl_5 içeren ortamda verdiği katalitik N-heterosiklizasyon reaksiyonundan 4-substitue kinazolin meydana gelmektedir. Ancak katalizör kullanılmadığında kinazolin türevi yerine N-[1-formilamino-1-(2-nitrofenil)metil]-formamid oluşmaktadır. Oluşan bu bileşik, 100 °C' de 16 saat boyunca CO basıncına maruz bırakıldığında ise, istenilen ürün elde edilebilmektedir [45].



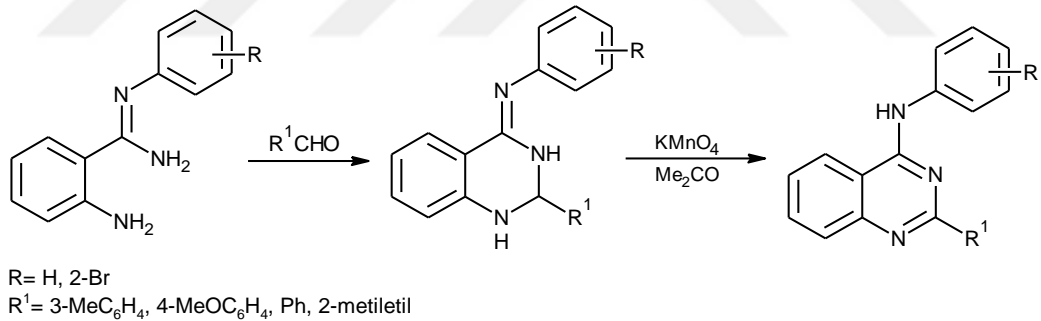
2.7.6 Amidinlerin 2-Florobenzaldehytlerle Reaksiyonu

Kotsuki ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, o-florobenzaldehytlerin amidinler ile verdikleri kondenzasyon reaksiyonu sonucu kinazolin türevleri bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bu yöntem, aldehitlerden imin oluşumunu ve flor substitue karbonda gerçekleşen intramoleküler nükleofilik aromatik substitusyonu içermektedir [46]:



2.7.7 2-Amino-N-arilbenzamidlerin Benzaldehytlerle Reaksiyonu

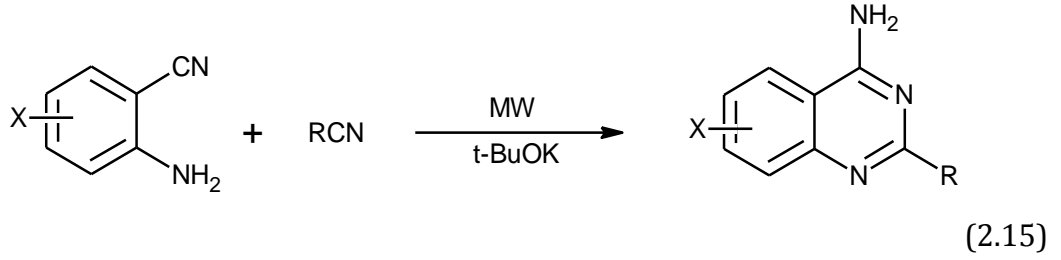
Szczepankiewicz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 2-aril-N-aminobenzamidlerin aldehitlerle reaksiyonundan 2-aril-4-arilimino-(1H)-2,3-dihidrokinazolinleri elde ederek bu bileşiği KMnO_4 yardımıyla yükseltgeyip aromatik kinazolin bileşiklerini elde etmişlerdir [39]:



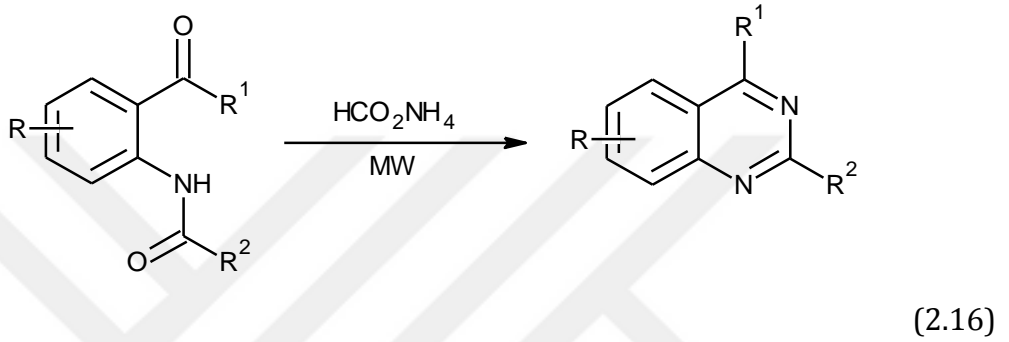
(2.14)

2.7.8 Mikrodalga Etkisiyle 2-Substitue-4-aminokinazolin Sentezi

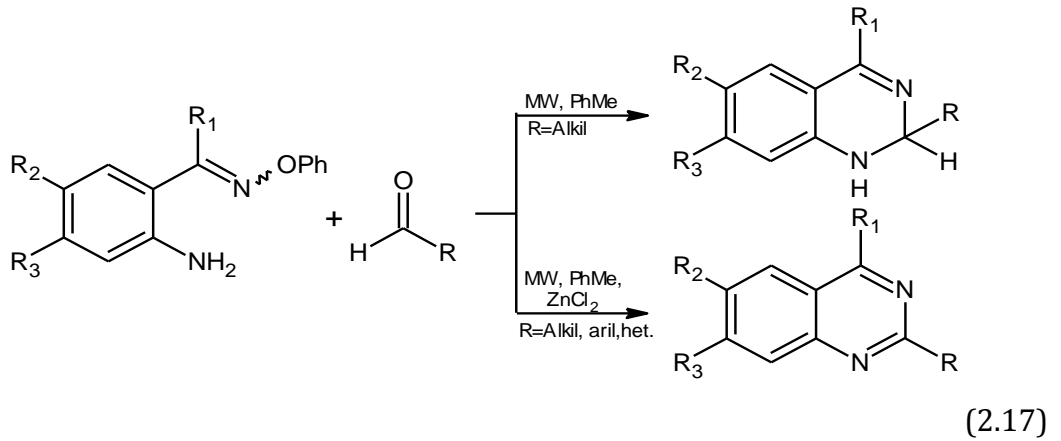
Seijas ve ekibi tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, mikrodalga kullanılarak, siyano aromatik bileşiklerin antranilonitrille verdiği reaksiyon sonucu 4-aminokinazolinler elde edilmiştir. Reaksiyon ortamına potasyum ter-butoksidin de katılmasıyla, oldukça yüksek verimle sonuçlanmış 2-substitue-4-aminokinazolin sentezi gerçekleşmiştir [48]:



Fotokimyasal yolla sentezlenen o-aminoaçilbenzen türevleri, mikrodalga kullanılıp siklizasyon reaksiyonuna uğratarak 2,4-disubstitue kinazolinleri oluşturmaktadır [49]:



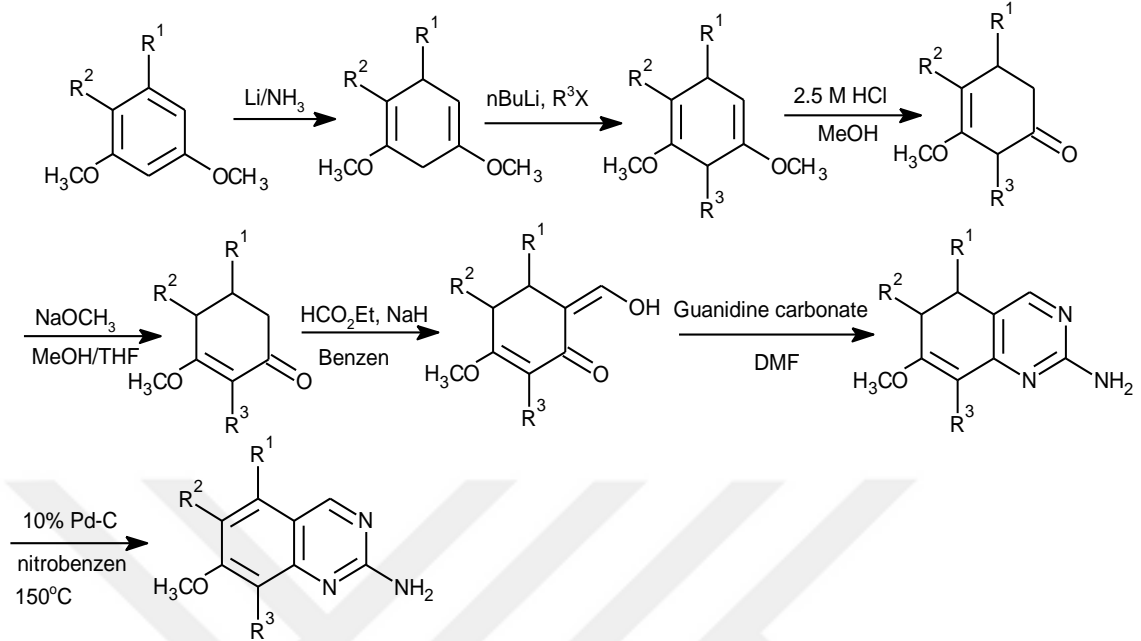
Cubillo ve ekibi tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, çinko klorür katalizörlüğü ile mikrodalga kullanılarak o-feniloksimler ve aldehitler arasında gerçekleşen reaksiyon ile substitue kinazolin türevleri meydana gelmiştir. Metod, alkil, aril ve heterosiklik aldehitler için çok başarılı olmuştur [50]:



2.7.9 Guanidin Karbonat ile Sentezi

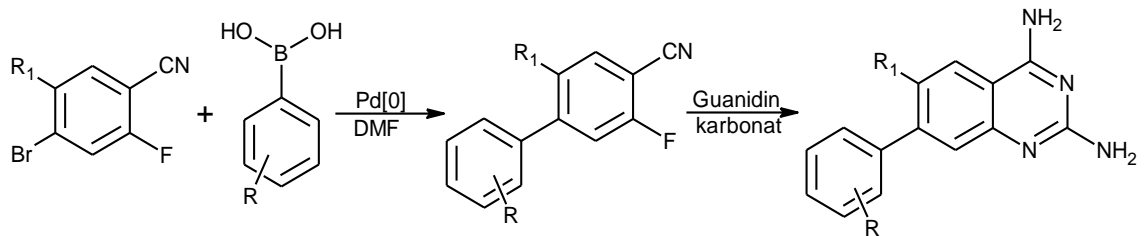
Bathini ve ekibi tarafından 2002 yılında geliştirilen yöntemde siklokatılma reaksiyonlarından faydalanılarak kinazolin halkası sentezlenmektedir. Yedi basamaktan oluşan sentez, ilk olarak 1,3-dimetoksibenzenden başlayarak önce α,β -

doymamış keton elde edilmekte, daha sonra guanidin karbonat eklenerek 5,6,8-alkil-7-metoksi-2-aminokinolinler sentezlenmektedir [51]:

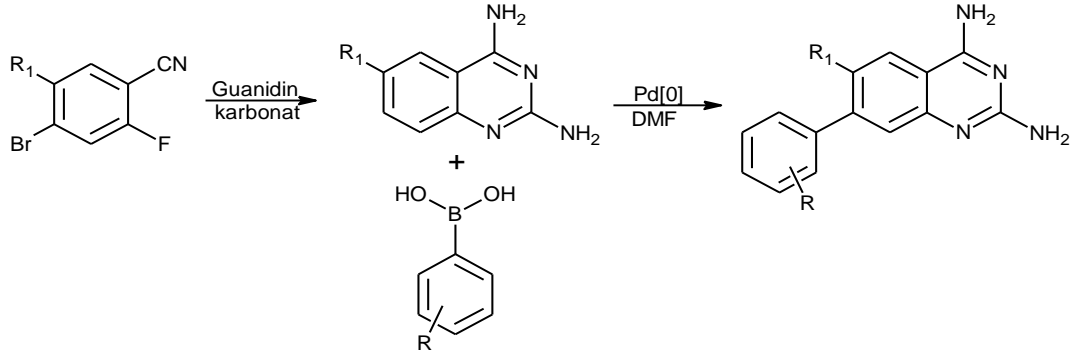


(2.18)

Li ve ekibi 2011 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada 7-Aril-2,4-disubstitue kinazolinleri sentezlemişlerdir. Bu sentez yöntemi, iki aşamadan oluşmakta ve temeli Suzuki reaksiyonuna dayanmaktadır. İşlemin ilk aşamasında, 4-bromobenzonitrilin boronik asitle verdiği reaksiyonu ile oluşan biaril bileşikleri ikinci aşamada guanidin karbonat ile bazik ortamda 2,4-diaminokinazolinleri meydana getirmektedir (Denklem 2.19). Bu reaksiyonun alternatifi sentezin önce guanidin karbonatla daha sonra boronik asitle verilen reaksiyon şeklinde yürütülmesi ile meydana gelmektedir (Denklem 2.20) [52]:



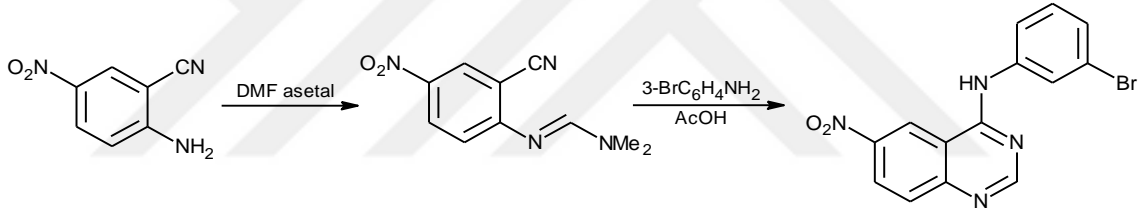
(2.19)



(2.20)

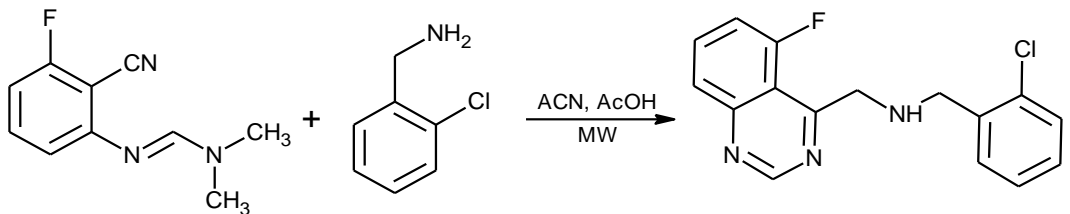
2.7.10 2-Amidinobenzonitrillerin Anilinle Reaksiyonu

Tsou ve ekibi 2005 yılında geliştirdikleri bir yöntemde, 4-anilinkinazolinleri sentezlemişlerdir. 5-Nitroantranilonitrilin DMF asetalle kondenzasyonu sonucu oluşan ürünün asetik asitte 3-bromoanilinle reaksiyonu ile oldukça yüksek verimle kinazolin bileşiği elde edilmiştir. Bu yöntemin avantajı, kinazolin halkasının oluşumu ve 4-anilin grubunun bu oluşuma tek basamakta katılmasıdır [53]:



(2.21)

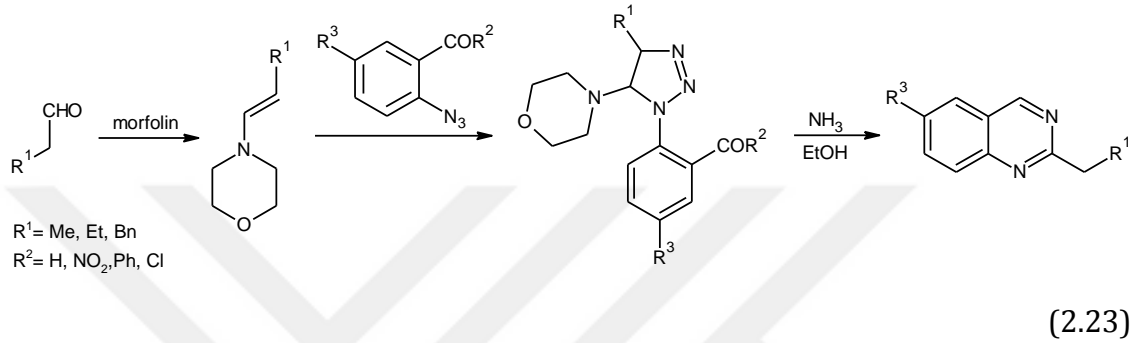
Yoon ve çalışma arkadaşları, mikrodalga yardımıyla N, N-dimetilamidinbenzamidin'in benzilamin ile verdiği reaksiyon ile 4-aminokinazolin sentezlemişlerdir [54].



(2.22)

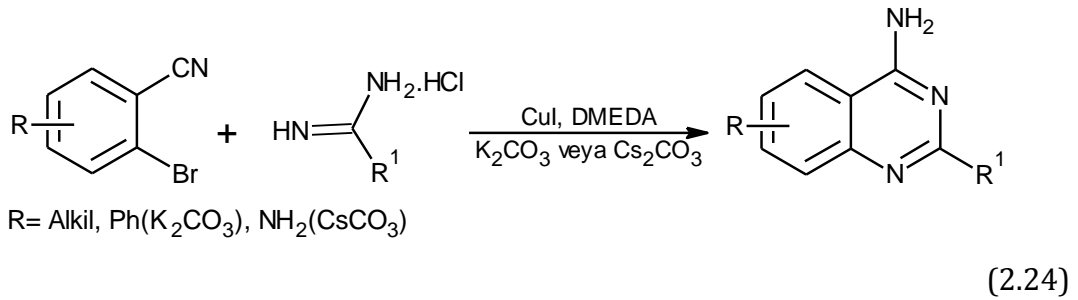
2.7.11 Triazolinlerden Kinazolin Sentezi

Erba ve ekibi tarafından 2005 yılında geliştirdikleri üç bileşenli bir sentez yöntemi ile amidinlerin amonyakla reaksiyonu sonucu 2-alkilkinazolin elde etmişlerdir. İlk aşamada bir aldehit, morfolin ve bir aril azid molekülüyle oldukça yüksek verimle triazolin meydana gelmektedir. Oluşan ürün amonyak ya da amonyum asetat varlığında kinazolinlere dönüşmektedir. Genel olarak bu işlemde, elektron çekici gruplara sahip başlangıç maddeleri ile 2-alkilkinazolin elde edilmektedir [55]:

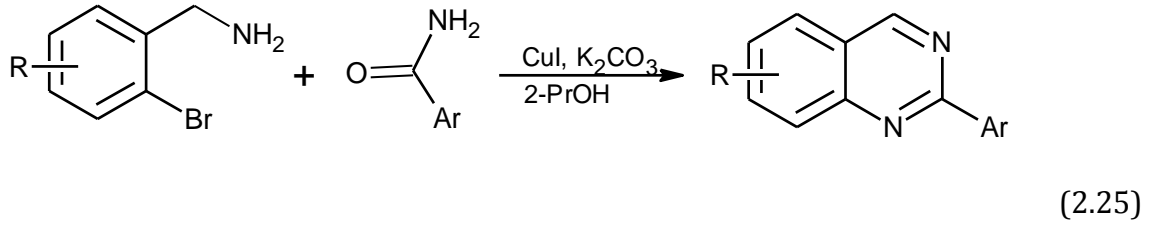


2.7.12 Son Yıllarda Yapılan Farklı Sentez Yöntemleri

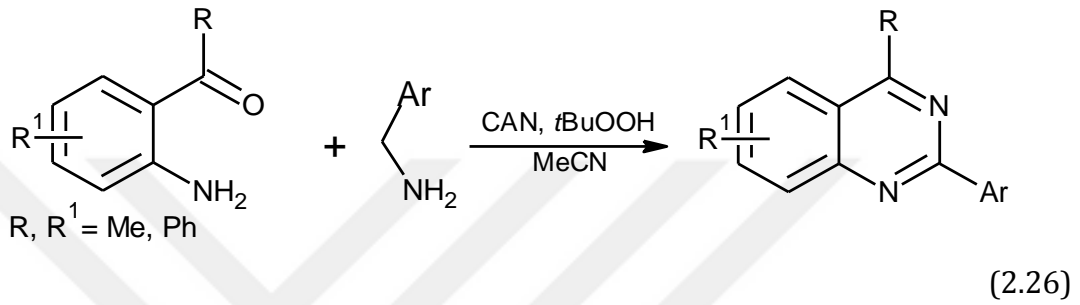
2010 yılında gerçekleştirilen bir çalışmayla; bakır katalizörlüğünde 2-bromobenzonitril ve amidin veya 2-bromobenzonitril ve guanidin arasında gerçekleşen pratik ve ekonomik bir sentez sonucu 4-Aminokinazolin ve 2,4-diaminokinazolin meydana gelmiştir [56]:



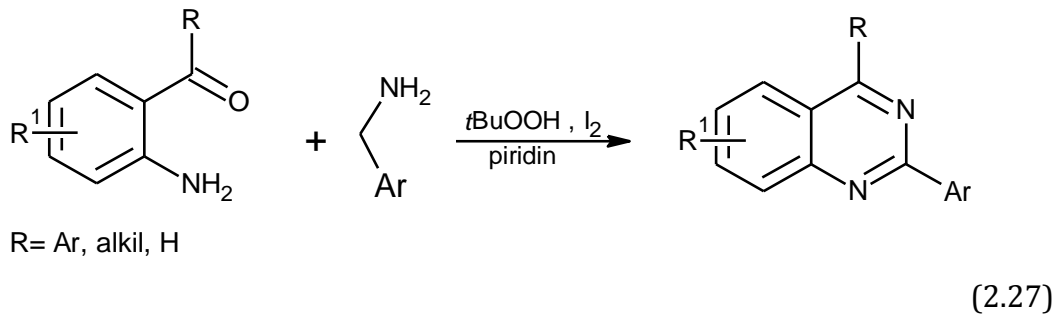
Ligand içermeyen, bakır katalizörlüğünde gerçekleşen bu yeni ve etkili metodda; başlangıç maddesi olarak (2-bromofenil)metilaminler ve amidler kullanılmaktadır. Çok basamaklı olarak ilerleyen reaksiyonda, aerobik oksidasyon ve Ullman-tipi bağlanma gerçekleşmektedir [57]:



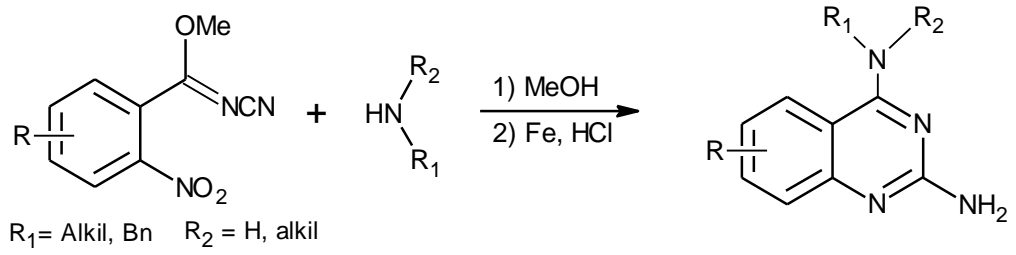
Karnakar ve çalışma arkadaşları 2011 yılında, asetonitrilde çözülmüş amonyum nitrat katalizörlüğünde, 2-aminobenzofenon ve benzilaminlerin reaksiyonu sonucunda yüksek verimle 2-fenilkinazolinleri sentezlemişlerdir [58]:



Wang ve çalışma arkadaşları 2010 yılında, tıpkı Karnakar ve ekibinin yapmış olduğu şekilde, 2-aminobenzofenon ve benzilaminin reaksiyonu ile 2-fenilkinazolinleri elde etmişlerdir [59]:

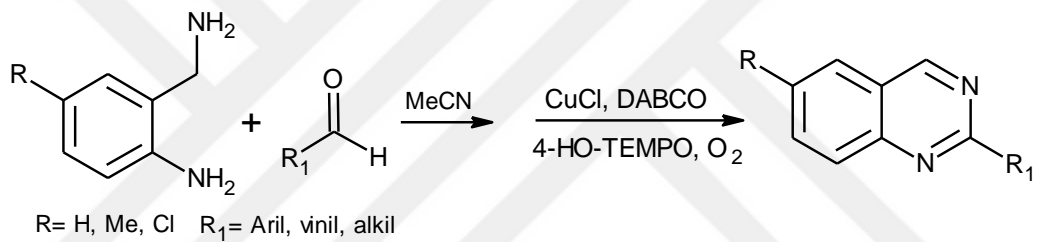


Yin ve çalışma arkadaşları tarafından 2012 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, demir - HCl sistemi içerisinde meydana gelen indirgeyici siklizasyon reaksiyonu sonucunda N4-substitue-2,4-diaminokinazolinler elde edilmiştir [60]:



(2.28)

Han ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen yöntemde; CuCl / DABCO / 4-HO-TEMPO katalizörlüğünde ve oksidant olarak oksijenin terminalin kullanıldığı reaksiyonda aldehytlerin 2-aminobenzilaminlerle verdiği tek-kap reaksiyonuyla 2-substitue kinazolinler ve 4H-3,1-benzokzazinler sentezlenmiştir [61]:



(2.29)

MULTİKOMPONENT REAKSİYONLAR

Organik kimyada reaksiyonların çoğu bir ya da iki başlangıç maddesinin birbirleri ile reaksiyonlarını içeren klasik reaksiyonlardır. Üç ya da daha fazla sayıda başlangıç maddesinin kullanıldığı reaksiyonlar ise “Multikomponent Reaksiyonlar” (İng. Kısaltma MCRs) olarak adlandırılır. Kısa bir süre öncesine kadar multikomponent reaksiyonlar organik reaksiyonların egzotik bir türü olarak düşünülmekteydi fakat çok geçmeden multikomponent reaksiyonların fırsatlarla dolu bir alan olduğu anlaşılmıştır [62, 63].

Multikomponent reaksiyonlar klasik sentez yöntemlerine (lineer ve tekrarlanan sentezlere) kıyasla çok daha fazla avantaja sahiptir. Lineer çok basamaklı sentezlerin her basamağında ayrı bir verimin elde edildiği kabul edilse dahi, convergent sentez yöntemi ile gerçekleştirilen reaksiyonların verimi divergent sentez yöntemlerine oranla çok fazla yüksektir. Birçok reaksiyon basamağı paralel olarak gerçekleşen convergent sentezlerde reaksiyon süresindeki azalma fark edilir ölçüdedir [64].

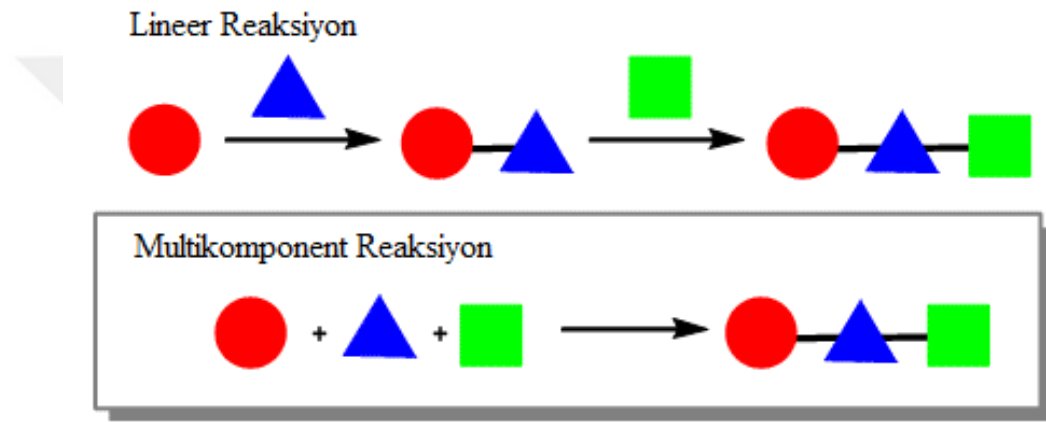
Multikomponent reaksiyonlar kolay uygulanabilir olması, yüksek üretkenliğe sahip olması, verim yüksekliği, küçük molekül ağırlıklı bileşiklerin yüksek verimle hızlı üretimi, yüksek atom ekonomisi ve kullanışlı olması nedeniyle diğer tüm reaksiyon türleri içerisinde önemli bir yere sahiptir.

Basamak sayısı, verim yüksekliği, seçicilik, ekonomiklik, gelişme ve uygulama zamanı, çevre dostu olması gibi çeşitli parametrelerin ölçülmesi ile sentez yöntemlerinin kalitesi belirlenebilmektedir. Sentez yöntemlerinin kalitesi kıyaslandığında multikomponent reaksiyonlar ideal bir sentez yöntemi olarak kabul görmektedir [65].

Klasik çok basamaklı organik reaksiyonlara kıyasla tek-kap yöntemi ile gerçekleştirilen multikomponent reaksiyonlar çok daha kolay gerçekleştirilmektedir [64].

Multikomponent reaksiyonlar, modern ilaç kimyasında önemli biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin sentezi için kullanışlı bir yöntem olup, son yıllarda uygulama alanı artmıştır. Yukarıda belirtilen çeşitli avantajlara sahip olan bu yöntem bu çalışmanın da temelini oluşturmaktadır [65, 66].

Multikomponent reaksiyonlar, sentez basamaklarını ve enerji tüketimini azaltan tek kap yöntemi ile yeni karbon-karbon ve karbon-hetero atom bağlarının oluşturulmasını sağladığı için organik kimya alanında ilgi çekici ve önemli konulardan biri olmuştur [67].



(3.1)

Minimum çaba ile yüksek verimde ürün ortaya koyan multikomponent yöntemler, sadece organik kimyada değil, kimyanın her alanında popüler olarak uygulanmaktadır. Klasik yöntemlerden farklı olarak multikomponent reaksiyonlar ile tek kapta kompleks moleküllerin sentezlenmesi mümkün hale gelmiştir. Multikomponent reaksiyonlar geleneksel yaklaşımlara göre ilaç üretim sürecinde daha fazla avantaj sunmaktadır. Örneğin klasik sentez yöntemiyle bir üretim altı basamakta altı ay sürede gerçekleşirken, multikomponent reaksiyon yöntemi ile bu süre daha da kısalmaktadır. Çok basamaklı sentezlerin aksine tek-kap reaksiyonları ile her bir sentez prosedürü (reaktiflerin ağırlığı, reaktif eklenmesi, reaksiyon/zaman kontrolü vs.) ve çalışma prosedürü (ekstraksiyon, damıtma,

kromatografi, tartma, analiz vs.) işlemlerinin sadece bir kez yapılması yeterli olmaktadır [68].

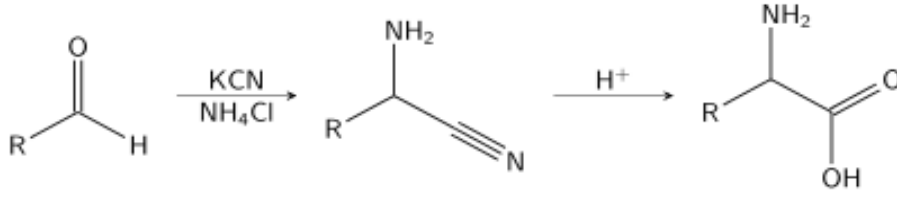
Multikomponent reaksiyonlar kimyasına ilk katkı, 1850 yılında Strecker tarafından yapılmıştır. Bu yöntem α -aminoasitlerin elde edilmesi amacıyla, aldehit, hidrojen siyanür ve amonyağın tek kap içerisindeki reaksiyonu sonucu en önemli sentez yöntemlerinden biridir. Günümüzde en çok kullanılan multikomponent reaksiyonlar ise 1959 yılında Ugi tarafından bulunmuştur. 1993 yılında Dömling ve arkadaşları birleştirilmiş multikomponent reaksiyonlarını bulmuşlardır. Bu yöntemle, fazla sayıda başlangıç maddesi aynı anda reaksiyona sokulamadığından birkaç multikomponent reaksiyon birleştirilerek yeni ürünler oluşturulmaktadır.



Şekil 3.1 Multikomponent Reaksiyonların Tarihsel Gelişimi

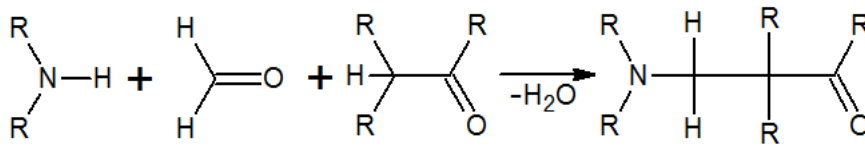
3.1 Bazı Önemli Üç Komponentli Reaksiyonlar

3.1.1 Strecker'in Amino Asit Sentezi



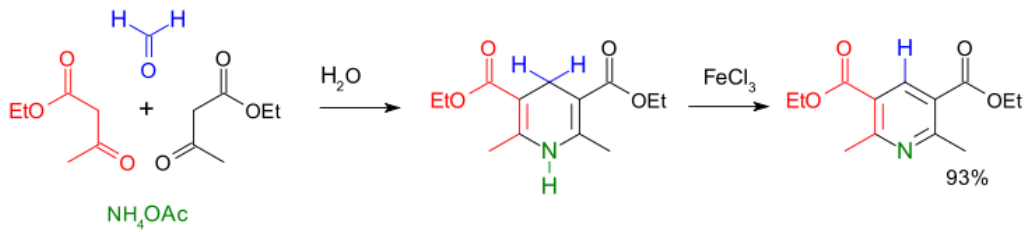
(3.2)

3.1.2 Mannich Reaksiyonu



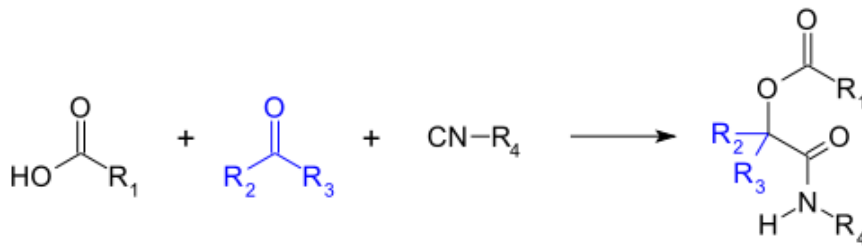
(3.3)

3.1.3 Hantsch'ın Dihidropiridin Sentezi



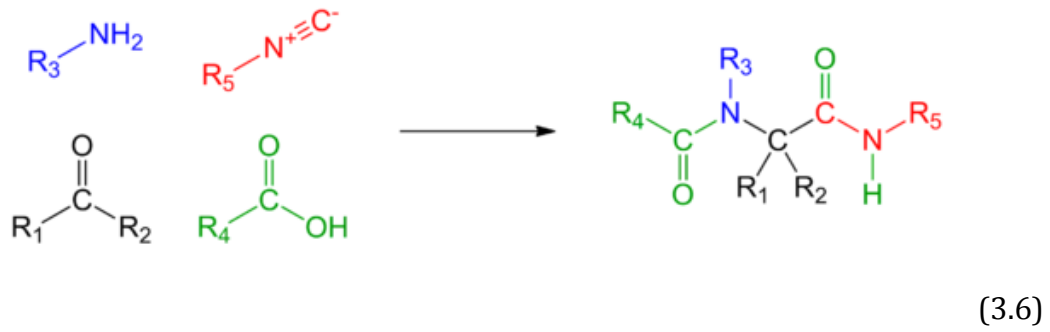
(3.4)

3.1.4 İzosiyanat Temelli Passerini Reaksiyonu

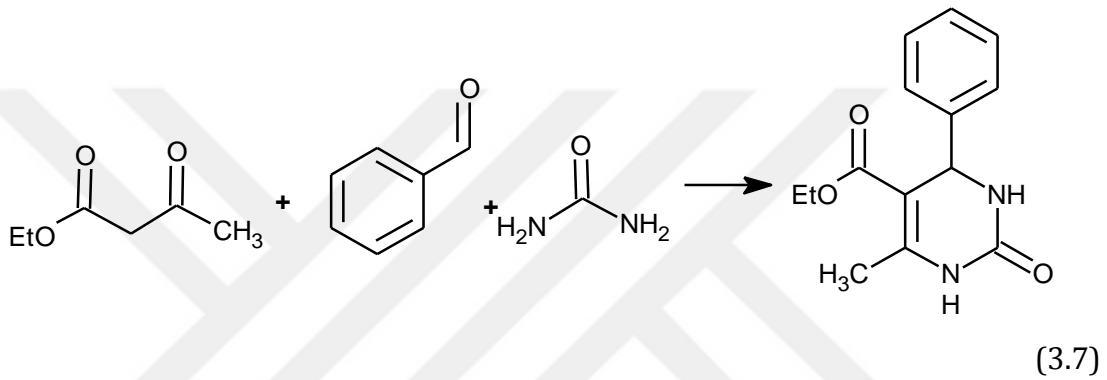


(3.5)

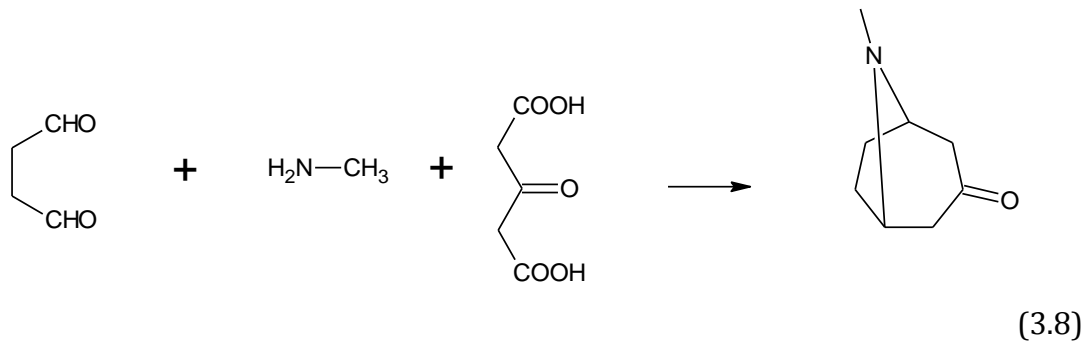
3.1.5 Ugi'nin Dört Komponentli Reaksiyonu



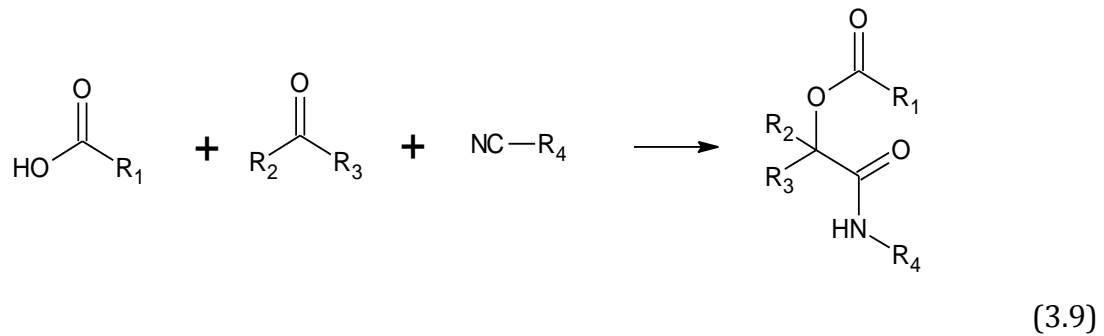
3.1.6 Biginelli'nin Dihidropirimidin Sentezi



3.1.7 Robinson Tandem Reaksiyonu:



3.1.8 Passerini Reaksiyonu:



4.1 Kullanılan Materyaller

4.1.1 Araç ve Malzemeler

- DesegaMin UVIS, 50 Hz UVP ultraviyole lamba,
- İnce tabaka kromatografisi (TLC),
- Heidolph VV 2000 döner buharlaştırıcı,
- Manyetik karıştırıcılı mantolu balon ısıtıcı,
- ve çeşitli cam malzemeler.

4.1.2 Kimyasallar

4.1.2.1 Reaktifler

Kullanılan reaktifler sikloheksanon, hetaril aldehitler ve guanidin karbonattır. Bu reaktifler ticari olarak temin edildi ve yeniden saflaştırılmadan kullanıldı.

4.1.2.2 Çözücüler

Elde edilen ürünleri saflaştırmak için yapılan kolon kromatografisi ve TLC için diklorometan, kloroform ve metanol çözücü olarak kullanılmıştır.

4.1.2.3 Kolon Dolgu Maddesi

- Floresans indikatörlü silika jel (0,063-0,200 mm) (Merck 5574)

4.1.3 Cihazlar

- Bruker 500 MHz NMR,
- Perkin Elmer Spektrum One FTIR

Sentezlenen yeni bileşiklerin FTIR ve NMR spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi NMR Laboratuvarı'nda ve Enstrümantal Analiz Laboratuvarı'nda alındı.

Elde edilen yeni bileşiklerin moleküler modelleri "ACD/ChemSketch" bilgisayar programında (C: siyah, H: açık mavi, N: koyu mavi, S: sarı) çizildi.

4.2 Saflaştırma Yöntemleri

Elde edilen ham ürünlere saflaştırma uygulanan saflaştırma işlemlerinde kromatografik yöntemler (TLC, kolon kromatografisi ve tabaka kromatografisi) kullanıldı.

4.2.1 Tabaka Kromatografisi

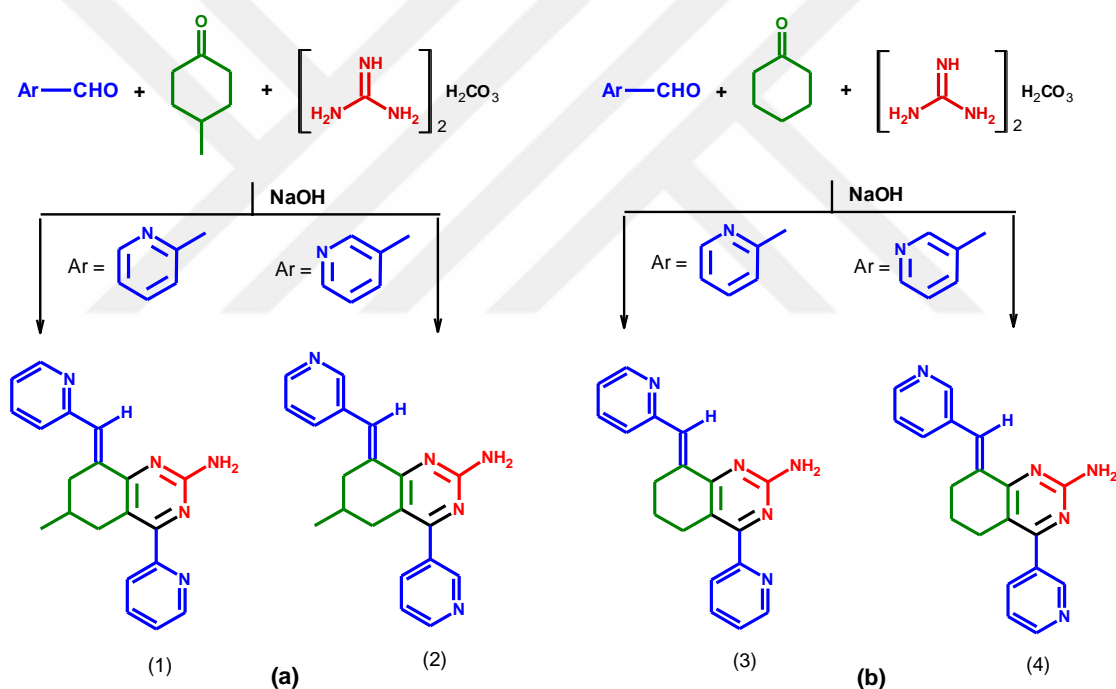
Reaksiyon sonunda oluşan madde metanol içerisinde çözülerek tabaka kromatografisi yöntemiyle ürün saf olarak elde edildi.

4.2.2 Kolon Kromatografisi

Elde edilen ham ürün çözücü, silikajel dolgu maddesi ve mobil faz ile kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı.

5.1 Giriş

Bu çalışmada yeni substitue kinazolin türevi bileşikler tek-kap multikomponent reaksiyon (MCR) yöntemi ile sentezlenmiştir. Sikloheksanon, 4-metilsikloheksanon, hetaril aldehitler ve guanidin karbonatın bazik ortamda tek-kap yöntemiyle reaksiyonu sonucunda dört adet yeni kinazolin türevi bileşikler sentezlenmiştir. Elde edilen ham ürünler kromatografik yöntemler ile saflaştırılmış ve yapıları, spektroskopik metodlar yardımıyla (FTIR, NMR) aydınlatılmıştır.



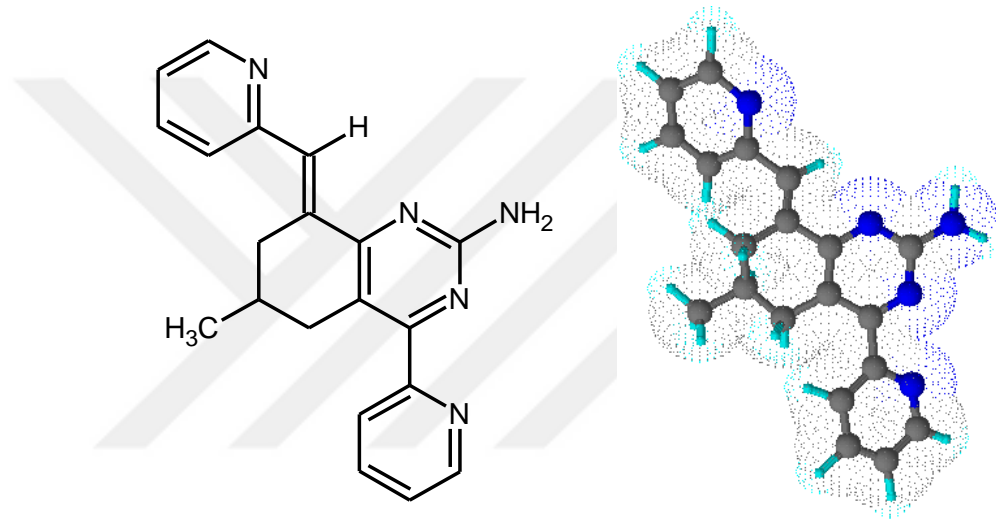
Şekil 5.1 Substitue Kinazolin Türevlerinin Sentezi [(a),(b)]

Genel olarak, mekanizması birbirinin aynısı kabul edilebilecek Şekil 5.1'deki iki reaksiyonun en temel farkı, kullanılan ketondan ileri gelmektedir. Şekil 5.1 (a) ile gösterilen ilk reaksiyondaki keton bileşiği, 4-metilsikloheksanon iken Şekil 5.1 (b) ile gösterilen ikinci reaksiyondaki keton bileşiği ise, sikloheksanondur.

5.2 Substitue Kinazolin Türevlerinin Sentezi ve Özellikleri

Kinazolin türevlerinin sentezlerine ilişkin ayrıntılı bilgi "Genel işlem" adı altında sadece ilk bileşik için verilmiştir. Diğer bileşikler ile ilgili bölümlerde ise sadece fiziksel ölçümleri ile belirtilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yüzde verimleri kolon verimi olarak hesaplanmıştır.

5.2.1 Genel İşlem 6-Metil-4-(piridin-2-il)-8-(piridin-2-ilmetiliden)-5,6,7,8- tetrahidrokinazolin-2-amin Sentezi (Bileşik 1)



Yuvarlak dipli balon içerisine sırasıyla konulan 0,214 g (2,0 mmol) piridin-2-karboksaldehit, 0,112 g (1,0 mmol) 4-metilsikloheksanon ve 0,180 g (1.0 mmol) guanidin karbonat karışımı, 0,2 g NaOH (sodyum hidroksit) içeren ortamda magnetik karıştırıcı ile belirli aralıklarla TLC kontrolü yapılarak 4 saat 70 °C'de karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından soğumaya bırakılan koyu renkli katı madde karışımından, ürün önce kolon kromatografisi sonra ince tabaka kromatografisi (MeOH) yöntemiyle saf hâlde elde edildi.

5.2.1.1. Bileşik 1'in Fiziksel Analiz Verileri

%72 verim, sarı renkli toz madde.

Çözünürlüğü:	Diklorometan	: Çözünür
	Kloroform	: Az çözünür
	Aseton	: Az çözünür
	Etil alkol	: Çözünür
	Metanol	: Çözünür

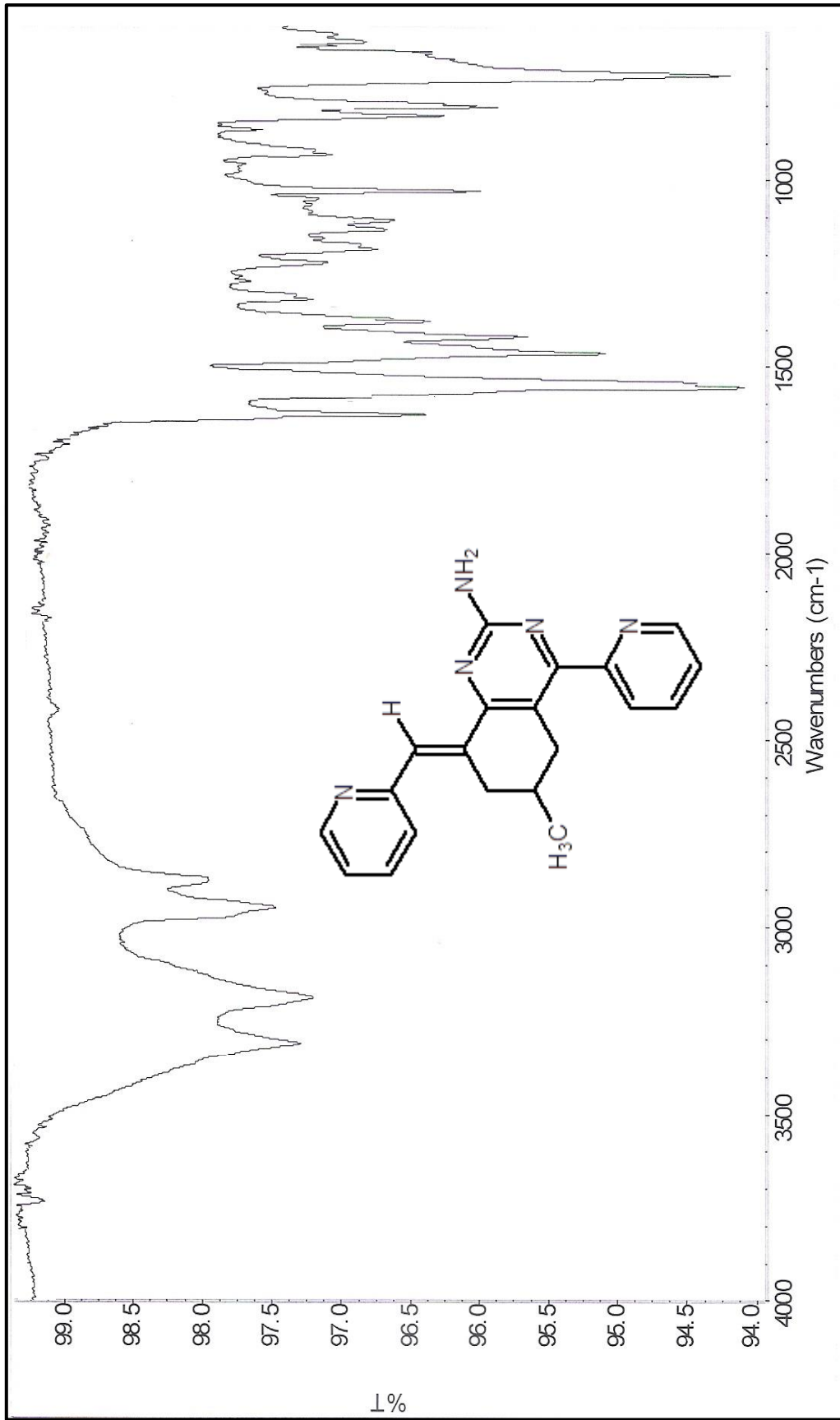
5.2.1.2. Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

C₂₀H₁₉N₅ (329.398 g/mol)

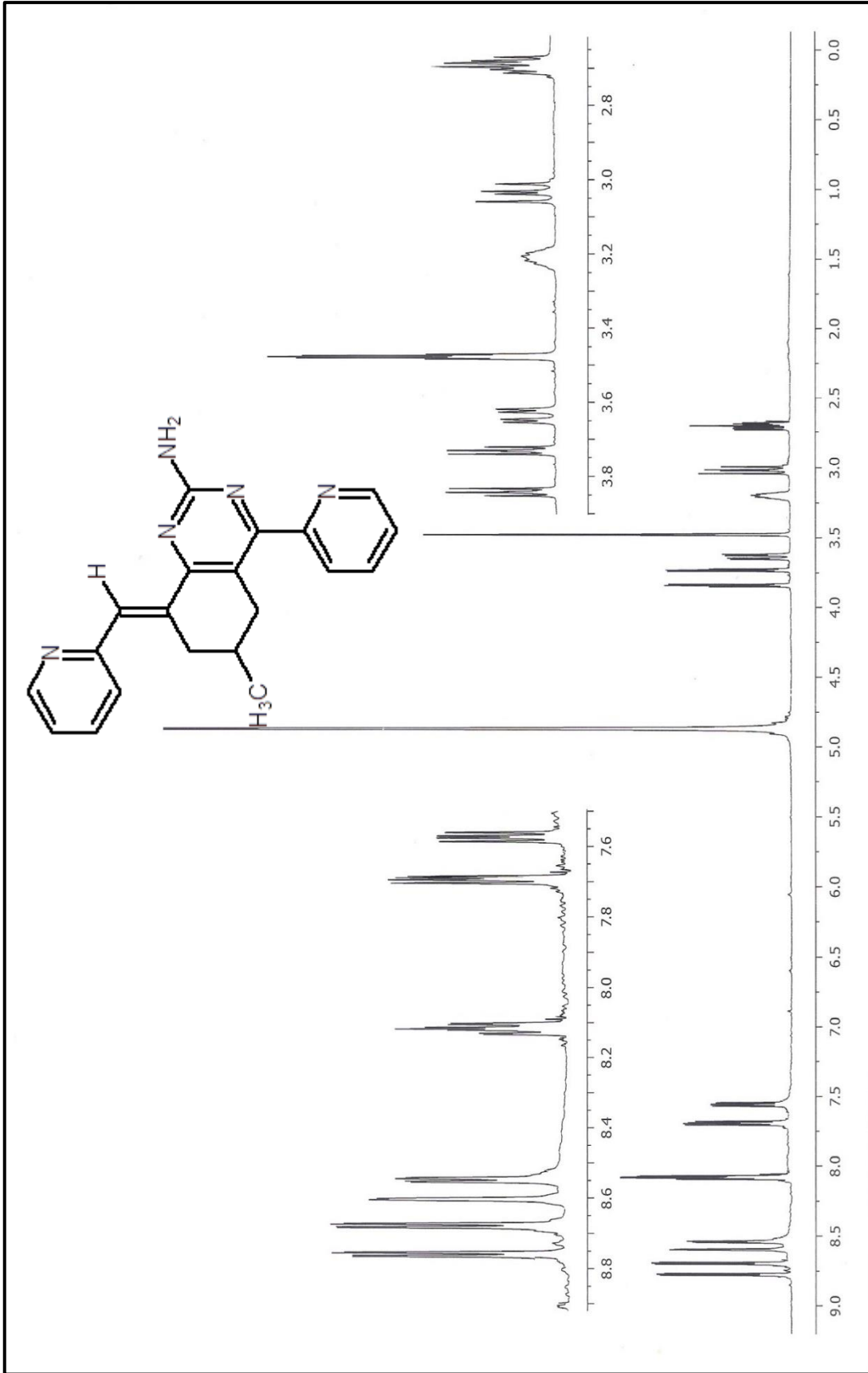
FTIR (ATR): 3307 ve 3189 (NH₂ gerilimi), 3100 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2948-2864 (siklik halka, C-H gerilimi), 1619 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1531 (heteroaromatik halka, C=C gerilimi), 1450 (C-N gerilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (MeOD): δ 8.75 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz, Ar-H), 8.69 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz, Ar-H), 8.63 (1H, d, J = 1.6 Hz, vinilik-H), 8.57 (1H, dd, J = 4.9, 1.4 Hz, Ar-H), 8.13 (2H, m, Ar-H), 7.74 (1H, dd, J = 7.8, 5.2 Hz, Ar-H), 7.66 (1H, dd, J = 7.7, 5.1 Hz, Ar-H), 3.86 (1H, dd, J = 5.2, 4.0 Hz, sikloheksil-CH₂), 3.74 (1H, dd, J = 5.4, 4.1 Hz, sikloheksil-CH₂), 3.63 (1H, dd, J = 13.8, 4.0 Hz, sikloheksil-CH₂), 3.49 (3H, dt, J = 3.3, 1.6 Hz, sikloheksil-CH₃), 3.22 (2H, brs, NH₂), 3.07 (1H, dd, J = 13.6, 5.0 Hz, sikloheksil-CH₂), 2.68 (1H, m, sikloheksil-CH) ppm.

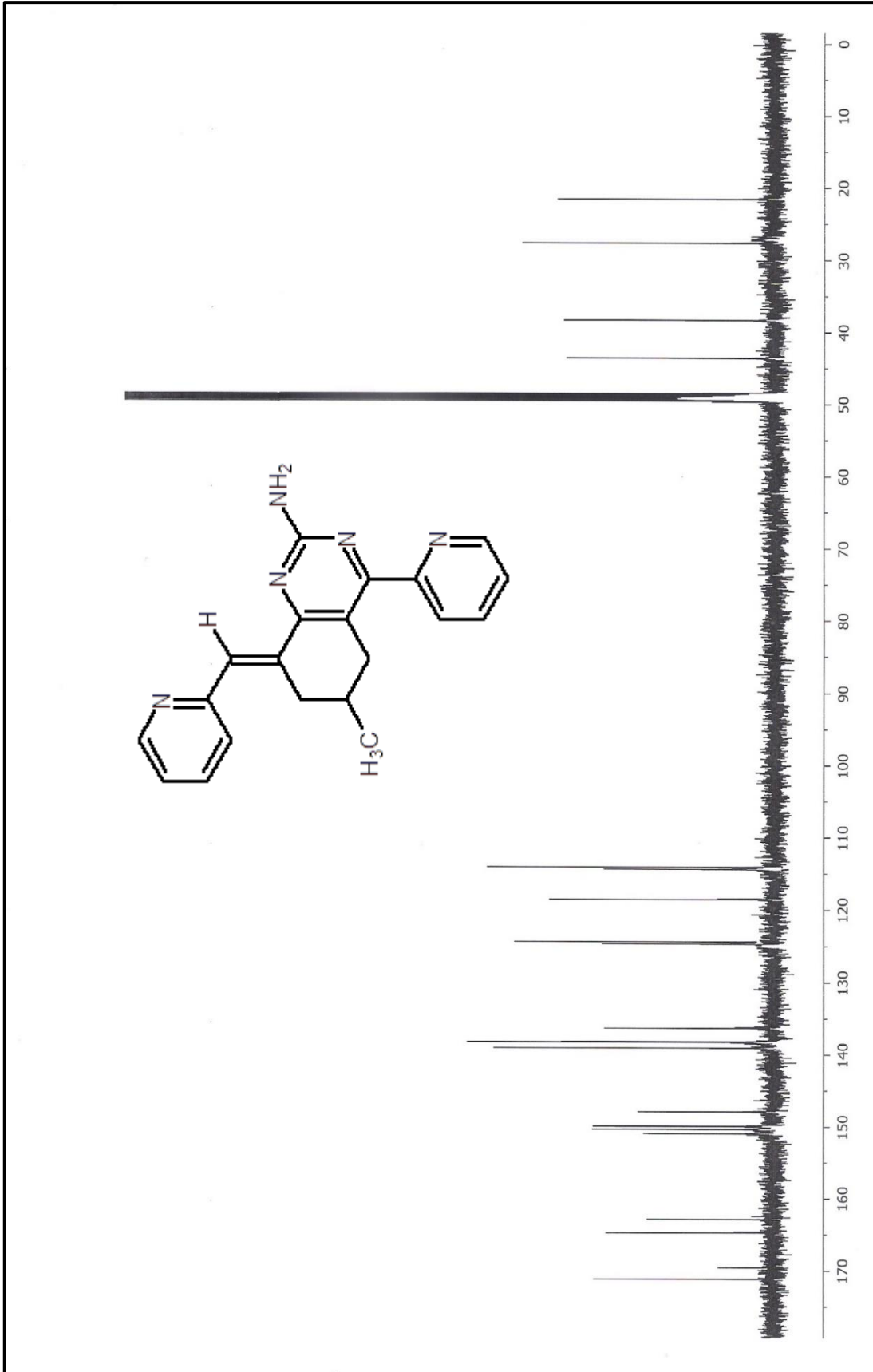
¹³C NMR (MeOD): δ 172.12, 168.24, 164.91, 164.55, 162.96, 151.04, 150.48, 149.74, 148.11, 139.21, 138.38, 138.07, 136.72, 125.14, 124.58, 118.27, 43.16, 38.43, 27.66, 21.41 ppm



Şekil 5.2 Bileşik 1'in FTIR Spektrumu (ATR)

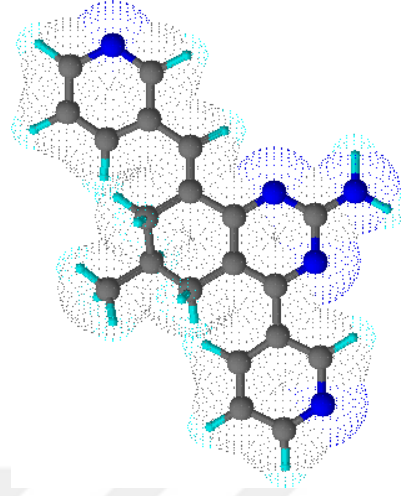
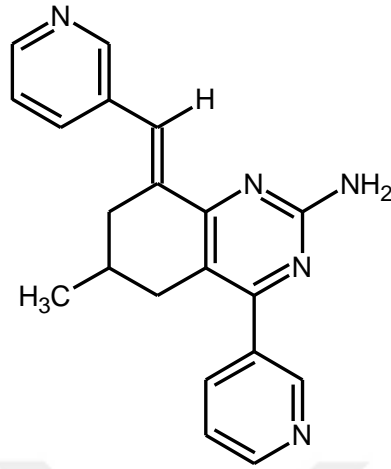


Şekil 5.3 Bileşik 1'in ^1H NMR Spektrumu (MeOD)



Şekil 5.4 Bileşik 1'in ^{13}C NMR Spektrumu (MeOD)

5.2.2 6-Metil-4-(piridin-3-il)-8-(piridin-3-ilmetiliden)-5,6,7,8-tetrahidrokinazolin-2-amin (Bileşik 2)



Genel yöntemde belirtildiği şekilde, 0,214 g (2,0mmol) piridin-3-karboksaldehit, 0,112 g (1,0 mmol) 4-metilsikloheksanon ve 0,180 g (1,0 mmol) guanidin karbonatın 0,2 g NaOH'lı ortamda reaksiyonundan elde edildi. Ham ürün, önce kolon kromatografisi sonra ince tabaka kromatografisi (MeOH) yöntemiyle saf halde elde edildi.

5.2.2.1. Bileşik 2'nin Fiziksel Analiz Verileri

%71 verim, sarı renkli toz madde.

Çözünürlüğü:	Diklorometan	: Çözünür
	Kloroform	: Az çözünür
	Aseton	: Az çözünür
	Etil alkol	: Çözünür
	Metanol	: Çözünür

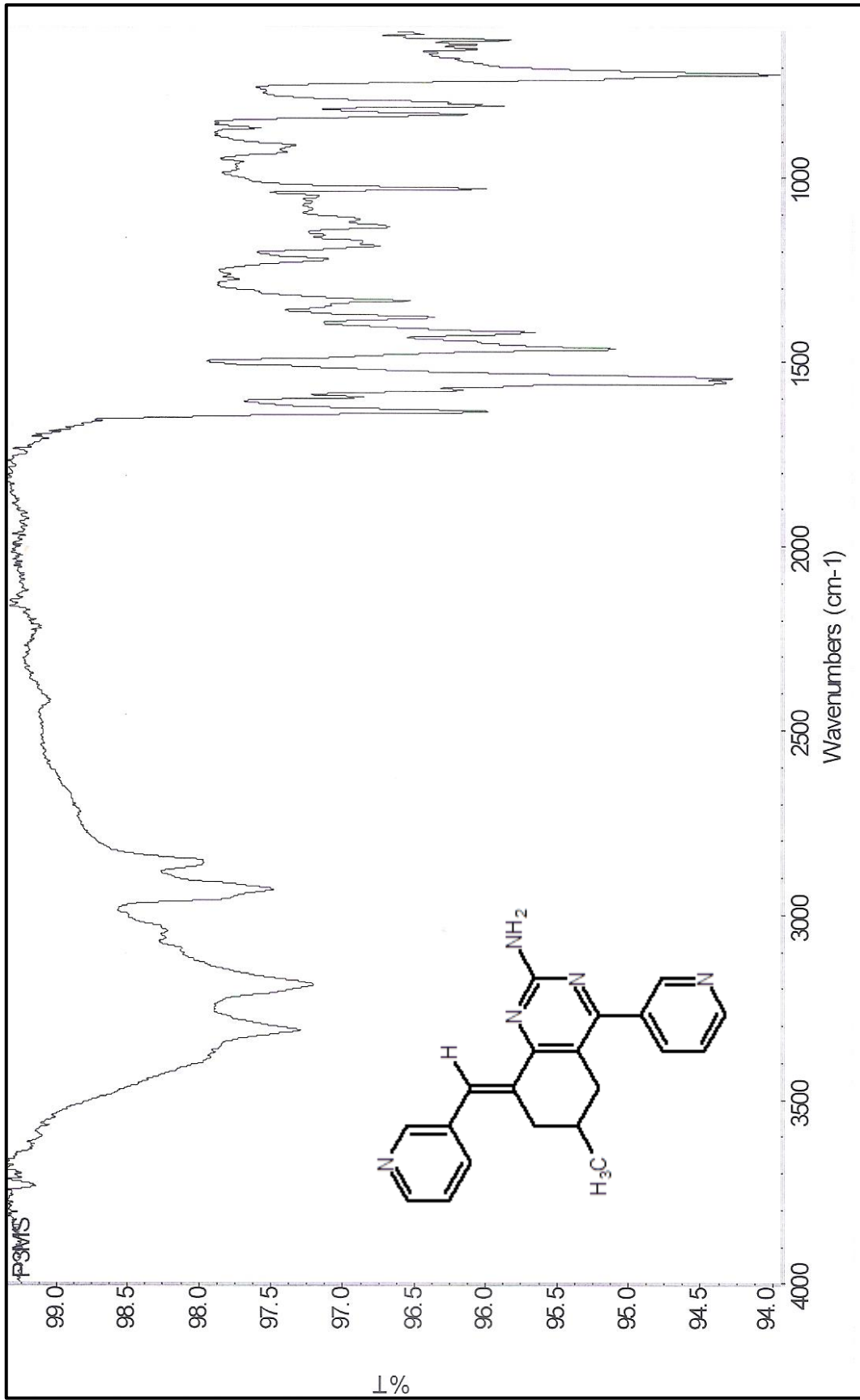
5.2.2.2 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{20}H_{19}N_5$ (329.398 g/mol)

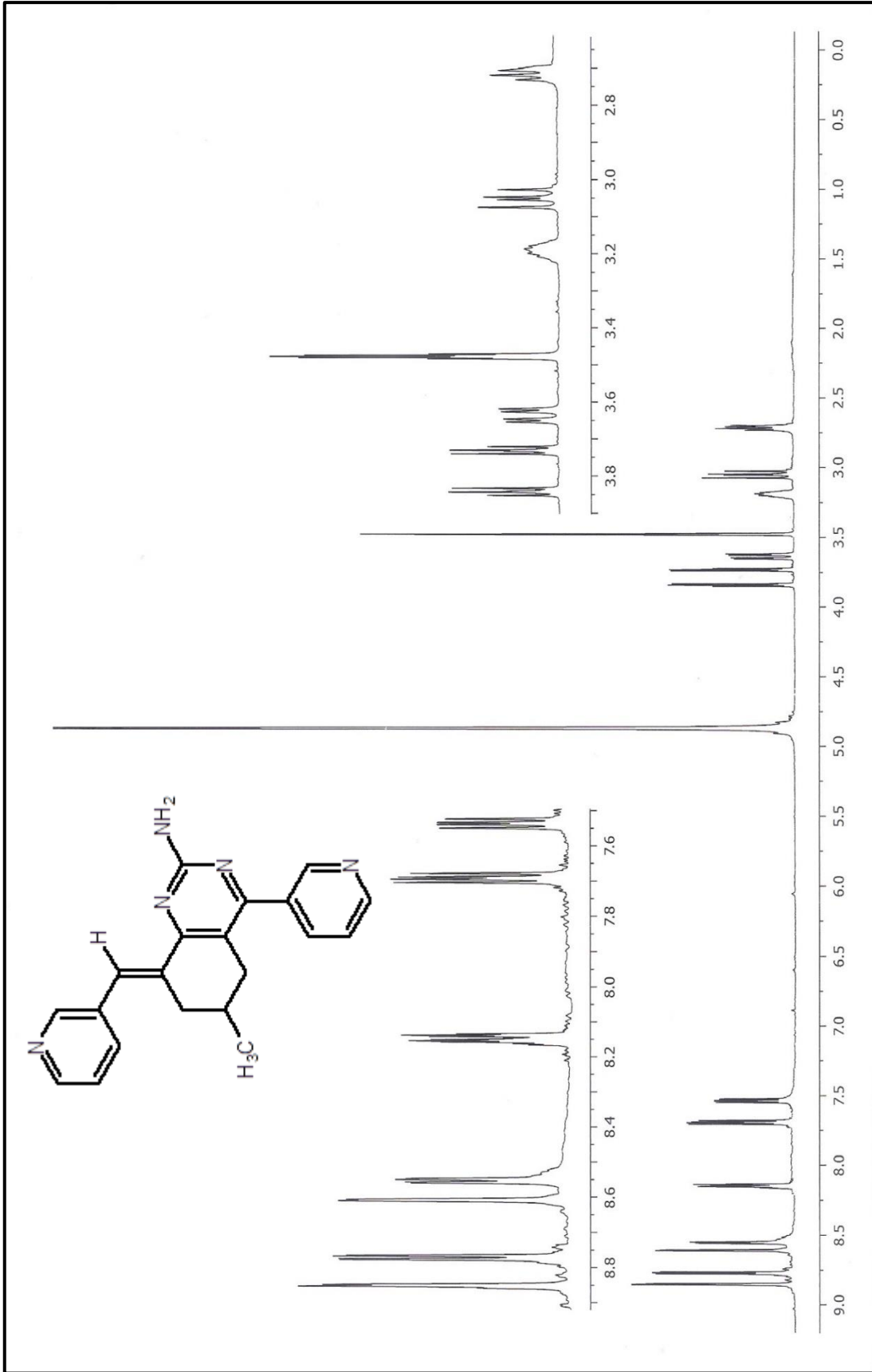
FTIR (ATR): 3308 ve 3184 (NH₂ gerilimi), 3080 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2926 (siklik halka, C-H gerilimi), 1632 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1562-1541 (heteroaromatik halka, C=C gerilimi), 1461 (C-N gerilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (MeOD): δ 8.85 (2H, d, J = 2.2 Hz, Ar-H), 8.77 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz, Ar-H), 8.61 (1H, d, J = 1.8 Hz, vinilik-H), 8.55 (1H, dd, J = 4.9, 1.4 Hz, Ar-H), 8.15 (2H, m, Ar-H), 7.69 (1H, dd, J = 7.9, 5.0 Hz, Ar-H), 7.54 (1H, dd, J = 7.7, 5.1 Hz, Ar-H), 3.84 (1H, dd, J = 5.4, 4.2 Hz, sikloheksil-CH₂), 3.73 (1H, dd, J = 5.5, 4.2 Hz, sikloheksil-CH₂), 3.64 (1H, dd, J = 13.7, 3.9 Hz, sikloheksil-CH₂), 3.48 (3H, dt, J = 3.3, 1.6 Hz, sikloheksil-CH₃), 3.19 (2H, brs, NH₂), 3.05 (1H, dd, J = 13.8, 5.0 Hz, sikloheksil-CH₂), 2.72 (1H, m, sikloheksil-CH) ppm.

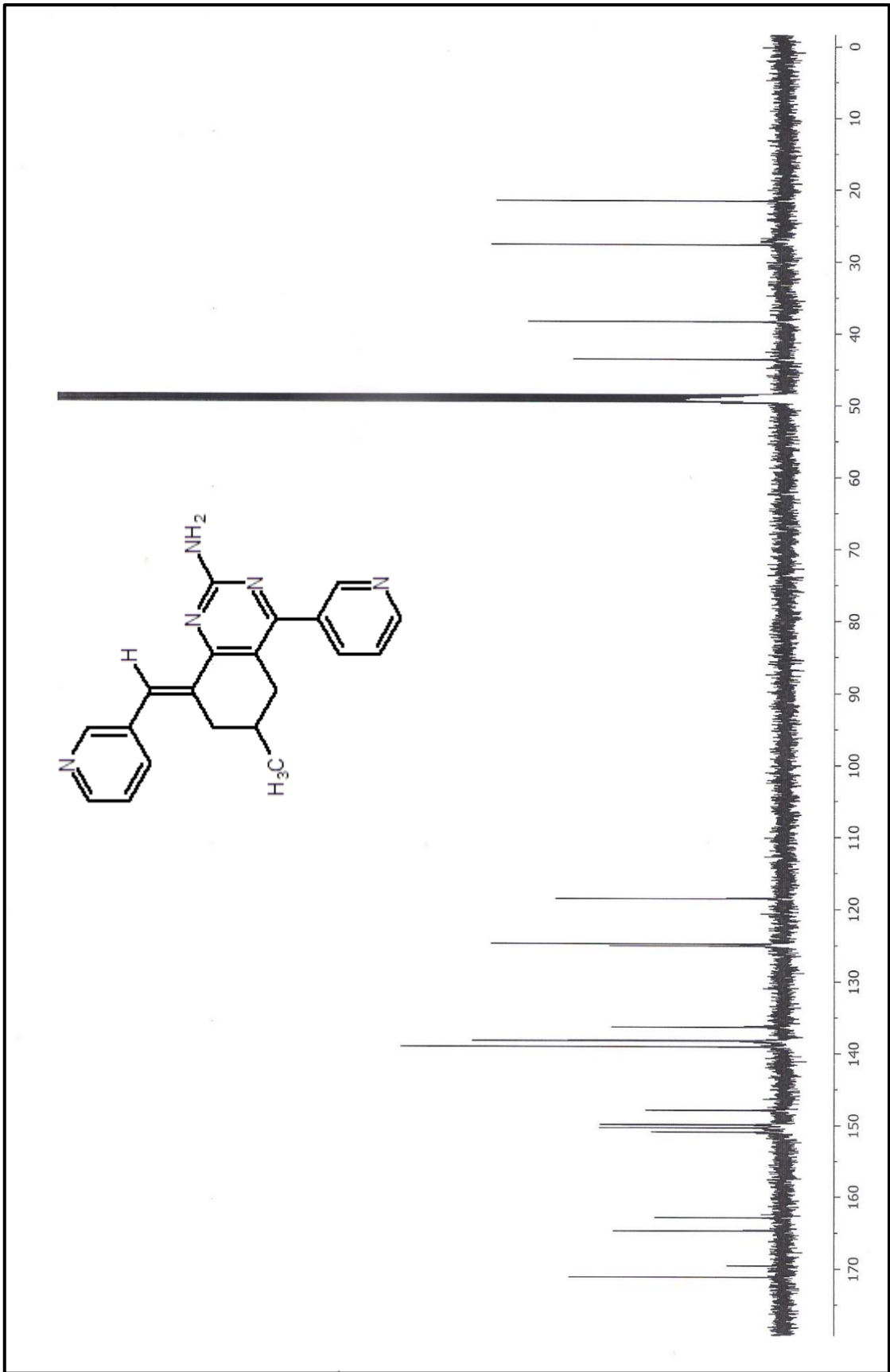
¹³C NMR (MeOD): δ 171.12, 169.54, 164.73, 164.62, 162.86, 150.94, 150.34, 149.91, 147.91, 139.05, 138.23, 138.16, 136.32, 125.06, 124.77, 118.56, 43.56, 38.32, 27.64, 21.56 ppm.



Şekil 5.5 Bileşik 2'nin FTIR Spektrumu (ATR)

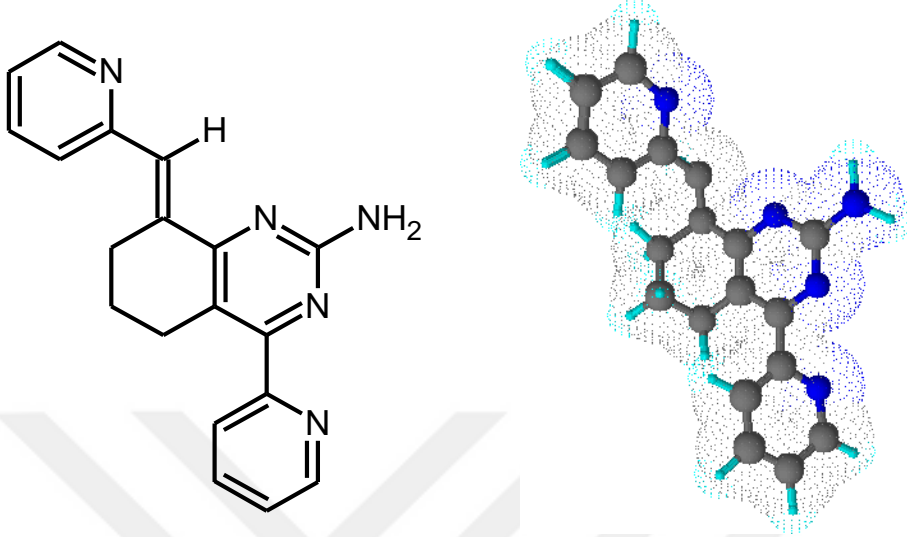


Şekil 5.6 Bileşik 2'nin ¹H NMR Spektrumu (MeOD)



Şekil 5.7 Bileşik 2'nin ^{13}C NMR Spektrumu (MeOD)

5.2.3 Genel işlem: 4-(Pyridin-2-il)-8-(pyridin-2-ilmetilidene)-5,6,7,8-tetrahidro-kinazolin-2-amin (Bileşik 3)



Yuvarlak dipli balon içerisine sırasıyla 0,214 g (2,0 mmol) piridin-2-karboksaldehit, 0,098 g (1,0 mmol) sikloheksanon ve 0,180 g (1,0 mmol) guanidin karbonat karışımı 0,2 g NaOH (sodyum hidroksit) içeren ortamda magnetik karıştırıcı ile belirli aralıklarla TLC kontrolü yapılarak 4 saat 700 °C'de karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından soğumaya bırakılan koyu renkli katı madde karışımından, ürün önce kolon kromatografisi sonra ince tabaka kromatografisi (MeOH) yöntemiyle saf hâlde elde edildi.

5.2.3.1. Bileşik 3'ün Fiziksel Analiz Verileri

%75 verim, sarı renkli toz madde.

Çözünürlüğü:	Diklorometan	: Çözünür
	Kloroform	: Az çözünür
	Aseton	: Az çözünür
	Etil alkol	: Çözünür
	Metanol	: Çözünür

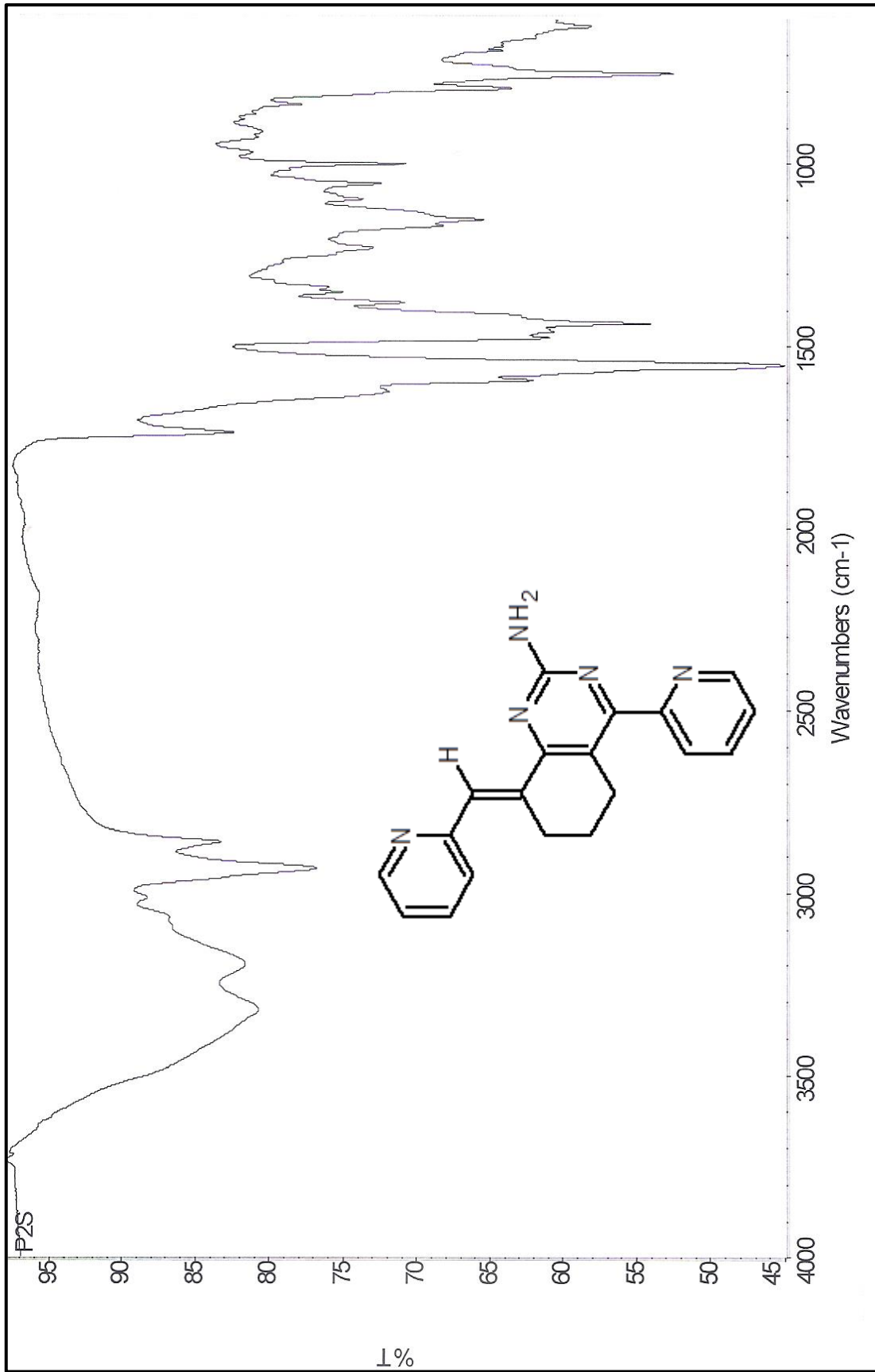
5.2.3.2 Bileşik 3' ün Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{19}H_{17}N_5$ (315.371 gr/mol)

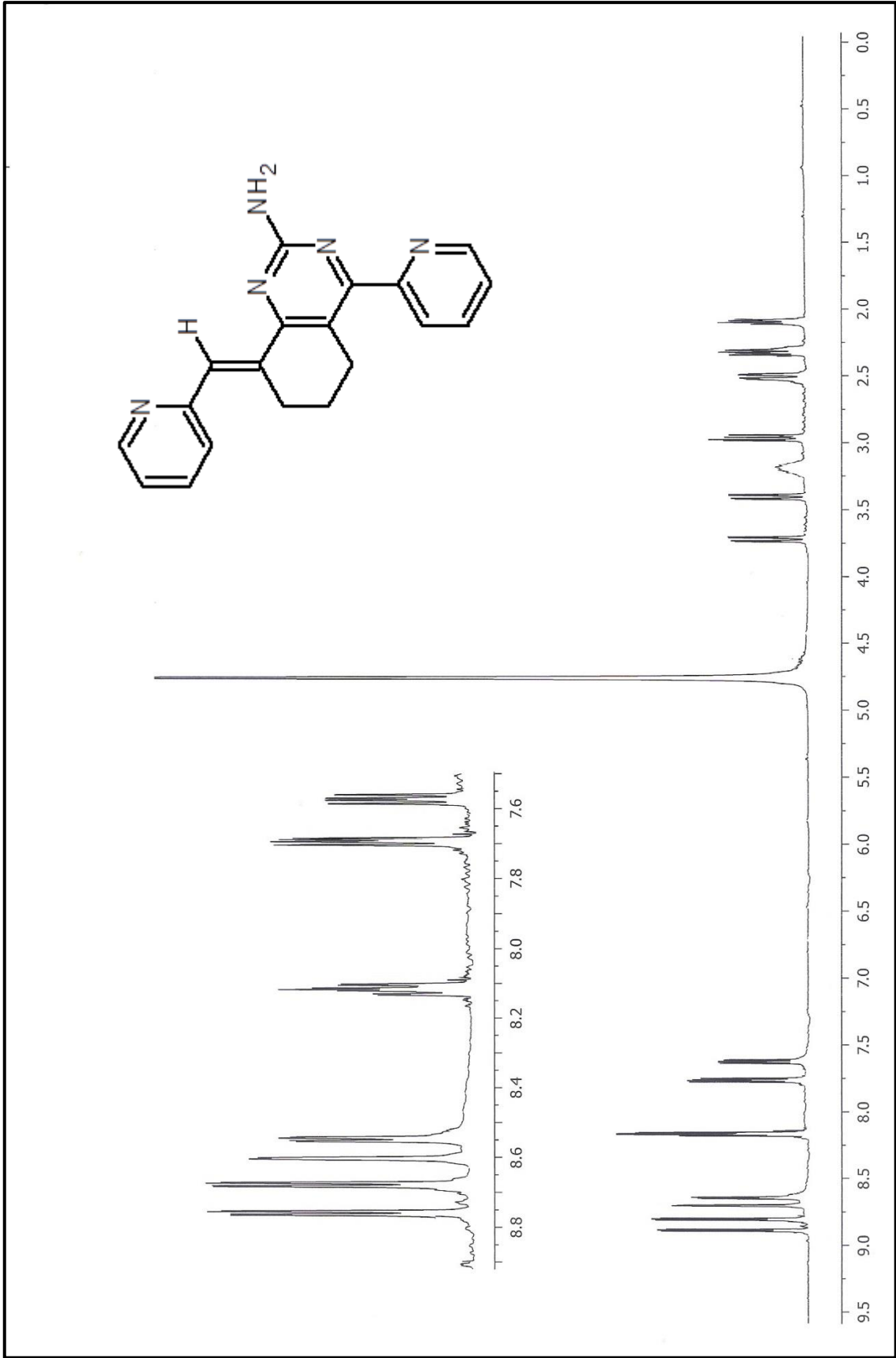
FTIR (ATR): 3315 ve 3188 (NH₂ gerilimi), 3060 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2927-2855 (siklik halka, C-H gerilimi), 1621 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1588, 1547 (heteroaromatik halka, C=C gerilimi), 1442 (C-N gerilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (MeOD): δ 8.79 (2H, d, J = 2.1 Hz, Ar-H), 8.74 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz, Ar-H), 8.61 (1H, d, J = 1.7 Hz, vinilik-H), 8.57 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz, Ar-H), 8.15 (2H, m, Ar-H), 7.68 (1H, dd, J = 7.9, 5.1 Hz, Ar-H), 7.55 (1H, dd, J = 7.8, 5.0 Hz, Ar-H), 3.74 (1H, dd, J = 15.5, 3.9 Hz, sikloheksil-CH₂), 3.43 (1H, dd, J = 15.6, 4.0 Hz, sikloheksil-CH₂), 3.17 (2H, brs, NH₂), 2.98 (1H, dd, J = 15.6, 6.1 Hz, sikloheksil-CH₂), 2.52 (1H, dd, J = 15.4, 4.6 Hz, sikloheksil-CH₂), 2.32 (1H, dd, J = 16.5, 4.2 Hz, sikloheksil-CH₂), 2.12 (1H, dd, J = 15.6, 4.2 Hz, sikloheksil-CH₂) ppm.

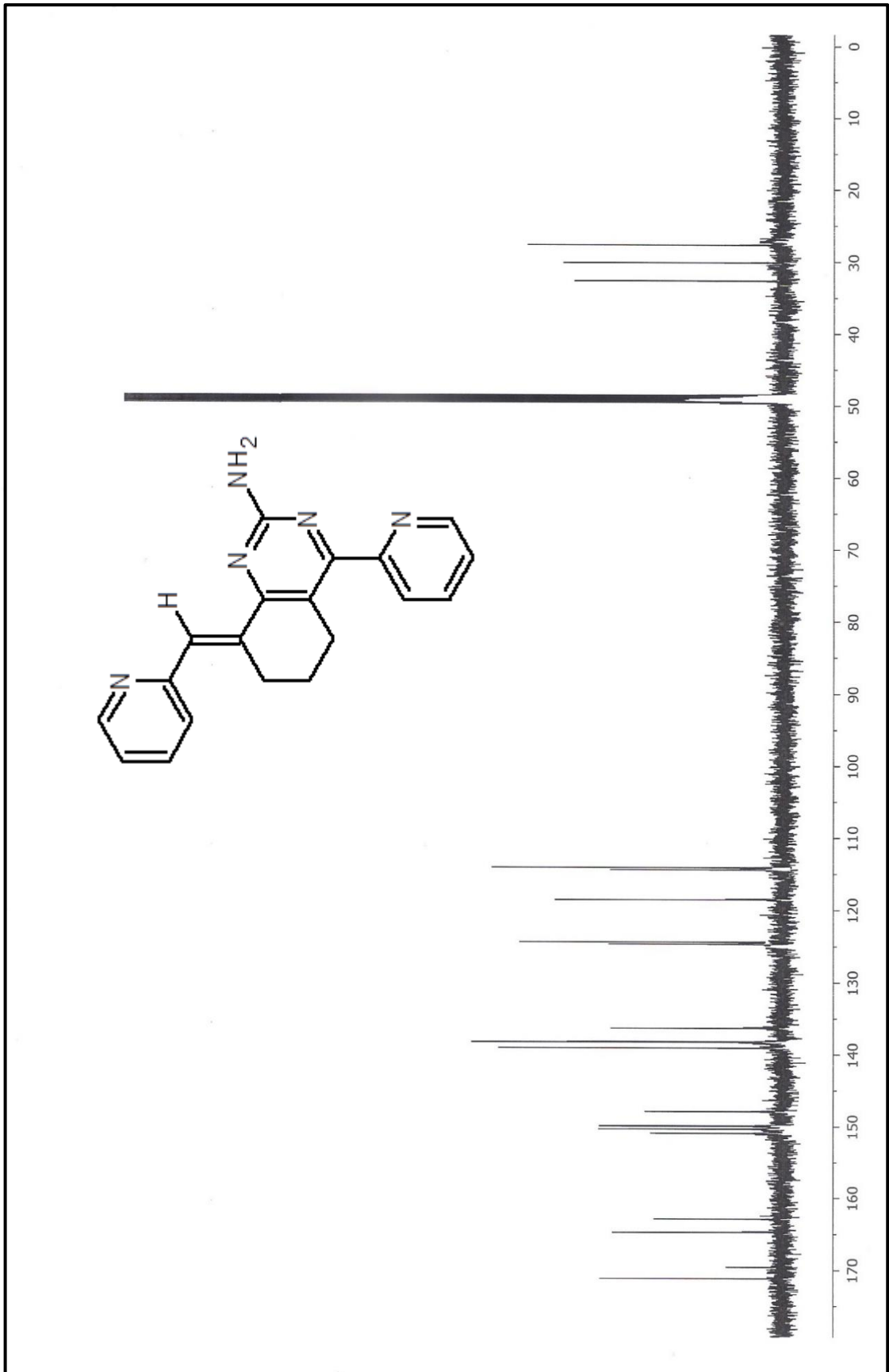
¹³C NMR (MeOD): δ 171.12, 169.54, 164.73, 164.62, 162.86, 150.94, 150.34, 149.91, 147.91, 139.05, 138.23, 138.16, 136.32, 125.06, 124.77, 118.56, 32.16, 30.42, 27.83 ppm.



Şekil 5.8 Bileşik 3'ün FTIR Spektrumu (ATR)

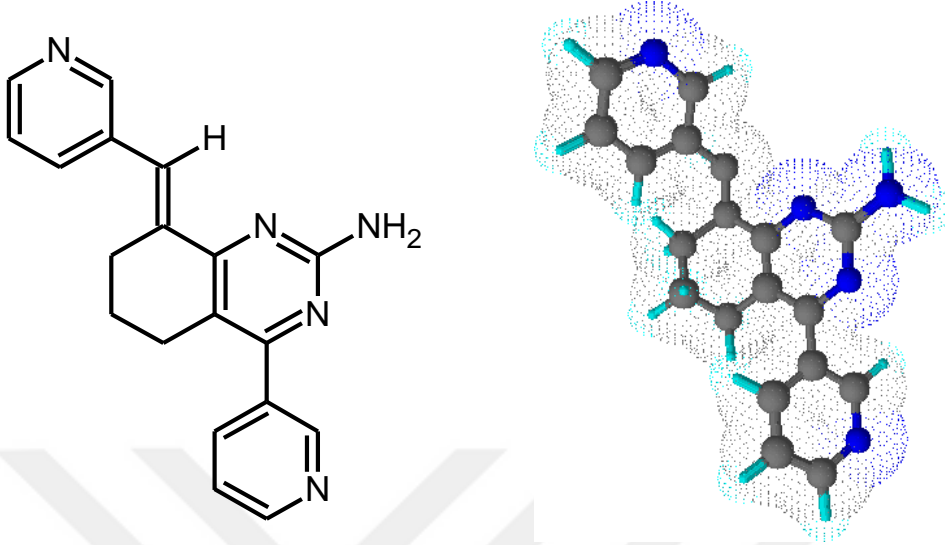


Şekil 5.9 Bileşik 3'ün ^1H NMR Spektrumu (MeOD)



Şekil 5.10 Bileşik 3'ün ^{13}C NMR Spektrumu (MeOD)

5.2.4 4-(Pyridin-3-yl)-8-(piridin-3-ilmetilidene)-5,6,7,8-tetrahidrokinazolin-2-amin (Bileşik 4)



Genel işlemde belirtildiği şekilde, 0,214 g (2,0mmol) piridin-3-karboksaldehit, 0,098 g (1,0 mmol) sikloheksanon, 0,180 g (1,0 mmol) guanidin karbonat ve 0,2 g NaOH' lı ortamda ürün elde edildi. TLC kontrollerinden ve soğuttuktan sonra ham ürün, kolon kromotografisi ve tabaka kromatografisi yöntemiyle (MeOH) saflaştırıldı.

5.2.4.1 Bileşik 4'ün Fiziksel Analiz Verileri

%71 verim, sarı renkli toz madde.

Çözünürlüğü:	Diklorometan	: Çözünür
	Kloroform	: Az çözünür
	Aseton	: Az çözünür
	Etil alkol	: Çözünür
	Metanol	: Çözünür

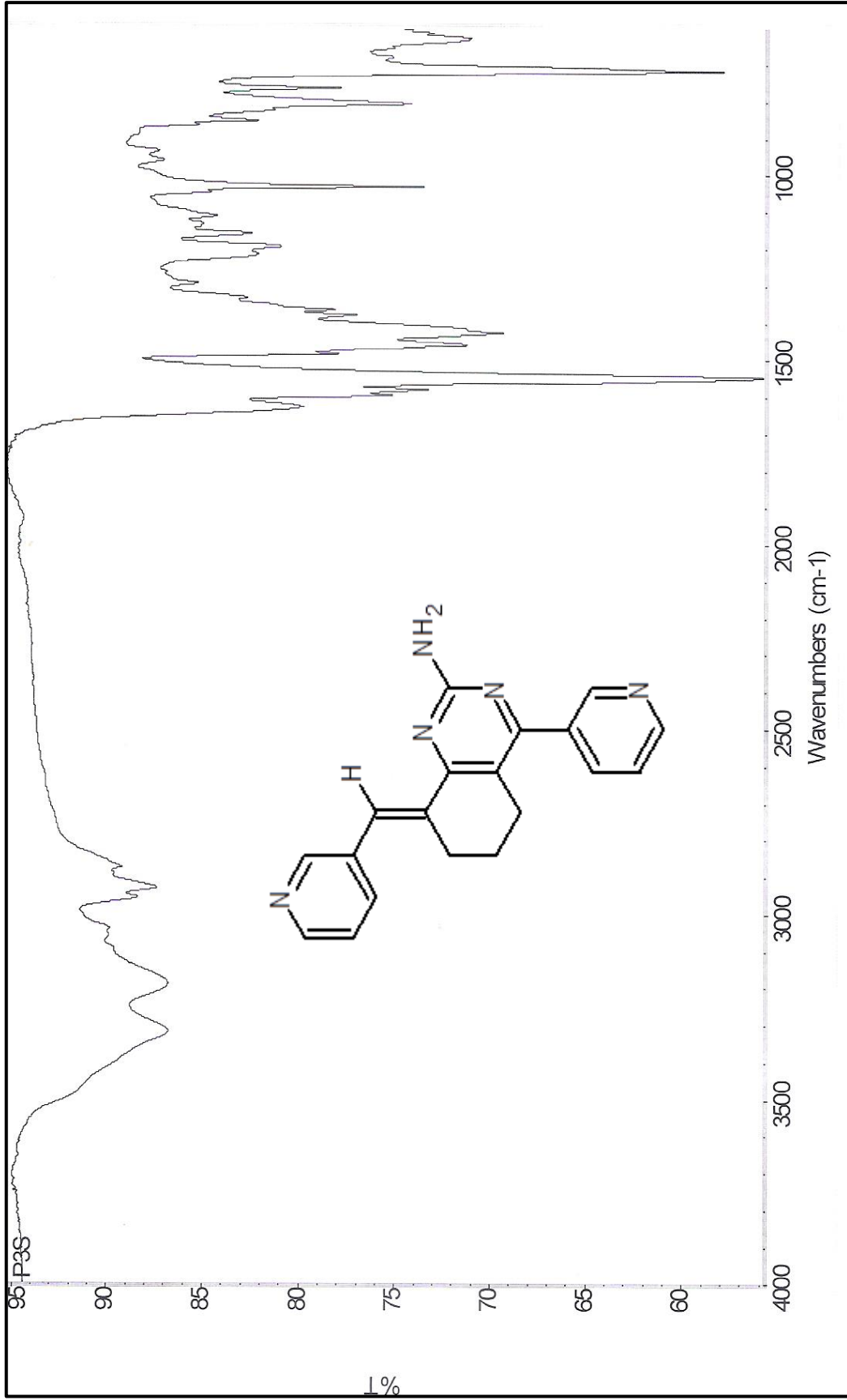
5.2.4.2 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

$C_{19}H_{17}N_5$ (315.371 gr/mol)

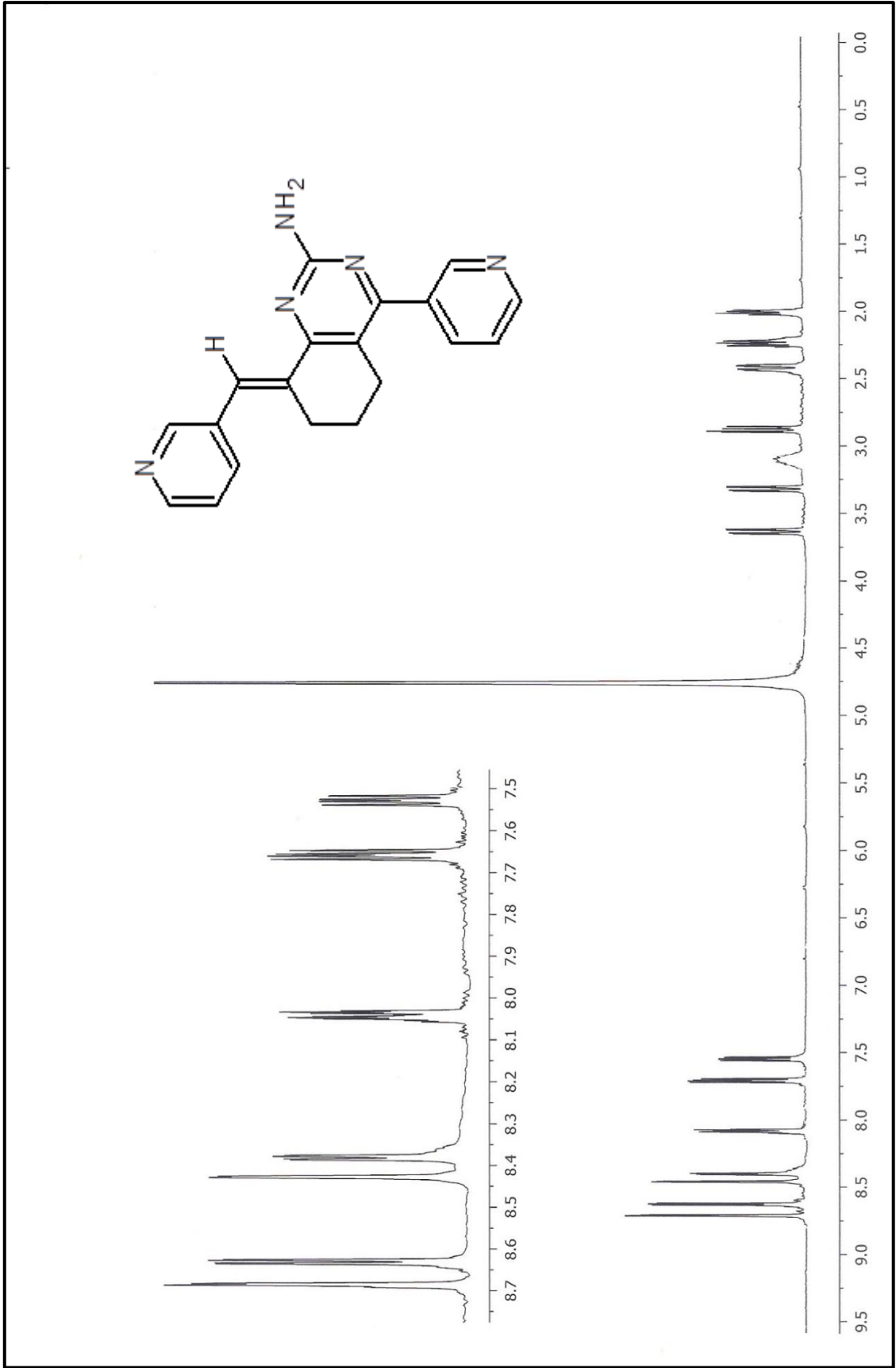
FTIR (ATR): 3311 ve 3181 (NH₂ gerilimi), 3080 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2948-2867 (siklik halka, C-H gerilimi), 1621 (heteroaromatik halka, C=N gerilimi), 1590, 1575, 1543 (heteroaromatik halka, C=C gerilimi), 1440 (C-N gerilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (MeOD): δ 8.70 (1H, d, *J* = 1.4 Hz, Ar-H), 8.61 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, Ar-H), 8.45 (1H, d, *J* = 2.1 Hz, Ar-H), 8.44 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, Ar-H), 8.39 (1H, dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, Ar-H), 8.31 (2H, m, Ar-H), 7.53 (1H, dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, Ar-H), 7.36 (1H, dd, *J* = 7.5, 5.2 Hz, Ar-H), 3.64 (1H, dd, *J* = 15.6, 3.9 Hz, sikloheksil-CH₂), 3.33 (1H, dd, *J* = 15.6, 3.9 Hz, sikloheksil-CH₂), 3.07 (2H, brs, NH₂), 2.88 (1H, dd, *J* = 15.4, 6.2 Hz, sikloheksil-CH₂), 2.42 (1H, dd, *J* = 15.6, 4.2 Hz, sikloheksil-CH₂), 2.23 (1H, dd, *J* = 16.5, 9.4 Hz, sikloheksil-CH₂), 2.12 (1H, dd, *J* = 15.6, 4.2 Hz, sikloheksil-CH₂) ppm.

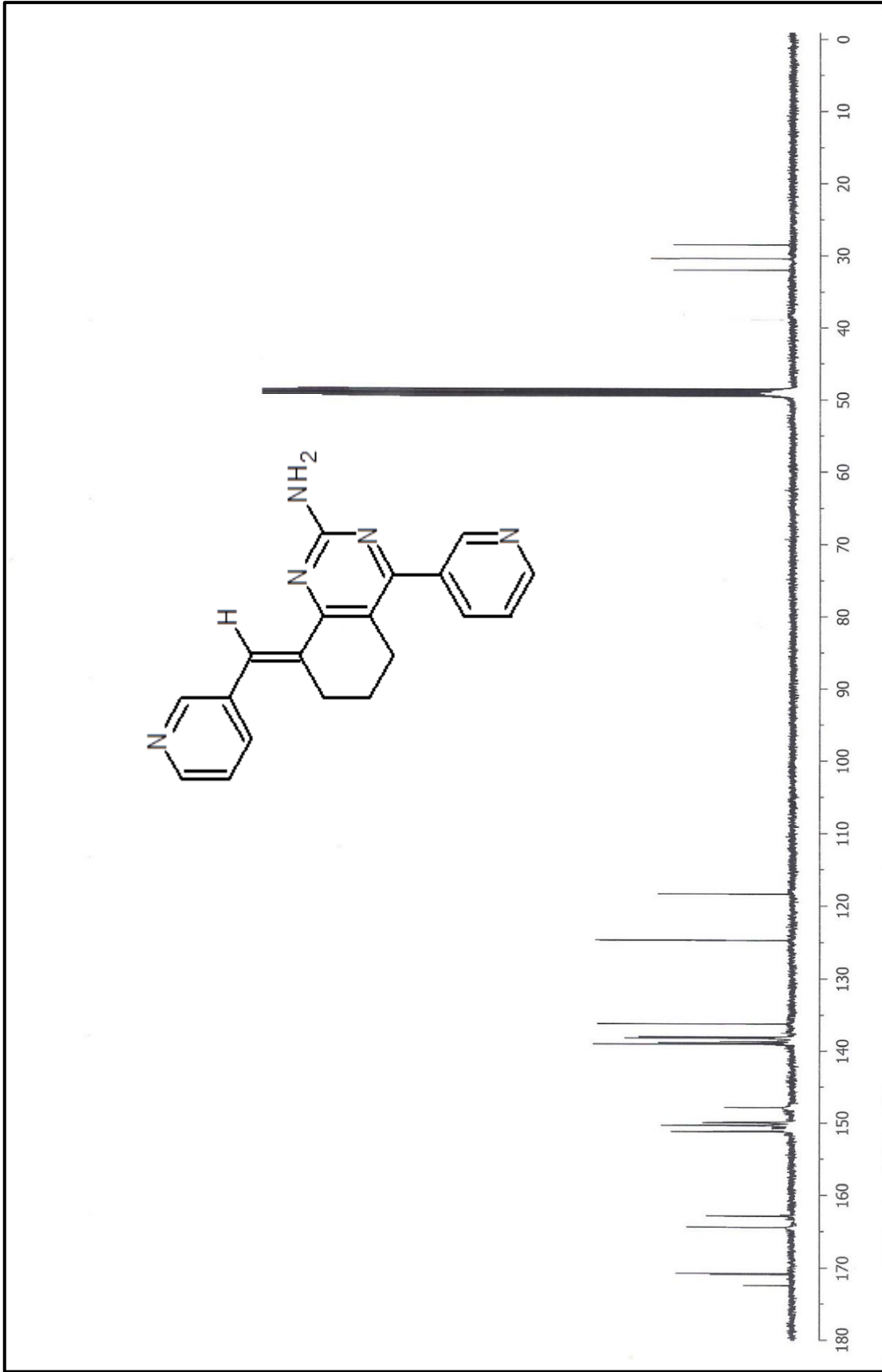
¹³C NMR (MeOD): δ 172.46, 170.94, 170.79, 164.34, 162.88, 151.21, 150.35, 147.83, 139.08, 138.87, 138.24, 138.17, 138.04, 136.23, 124.73, 118.37, 32.16, 30.42, 27.83 ppm.



Şekil 5.11 Bileşik 4'ün FTIR Spektrumu (ATR)



Şekil 5.12 Bileşik 4'ün ^1H NMR Spektrumu (MeOD)



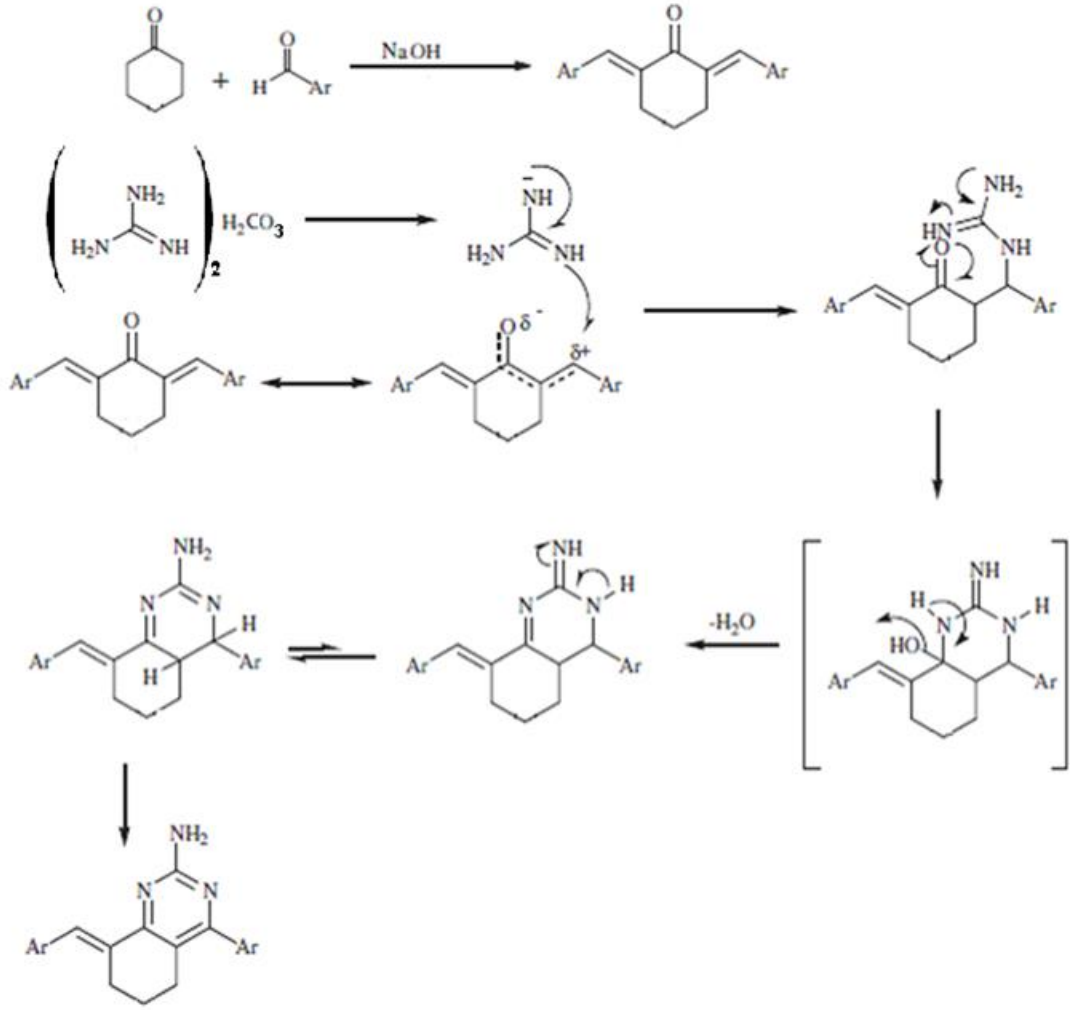
Şekil 5.13 Bileşik 4'ün ^{13}C NMR Spektrumu (MeOD)

Yapısında heteroatom içeren kinazolin türevleri antimikrobiyal, antienflamatuar, antibakteriyal, antihipertansif ve antikonvülzan gibi aktivitelere sahip olmaları sebebiyle araştırmalarda çok yoğun bir ilgi görmektedirler [69]. Ayrıca bu bileşiklerin kas gevşetici, sakinleştirici, ağrı kesici, diüretik, antelmintik, nöroleptik, hipnotik ve antitümör özelliklerinin de olduğu belirtilmektedir [70]. Tüm bu özellikler kinazolin türevlerinin sentezlenmesini önemli hale getirmektedir.

Bu çalışmada, her dört kinazolin bileşiği de tek basamakta elde edilmiştir. Sentez multikomponent reaksiyon metoduyla; heteroaromatik aldehit (2 mmol), sikloheksanon (1 mmol), guanidin karbonat (1 mmol) sodyum hidroksit (bazık) ve çözücüsüz ortamda gerçekleştirilmiştir.

Optimum deney şartlarının belirlenmesi için parametreler değiştirilerek en uygun parametreler sıcaklık ve süre bazından belirlenmiştir. Her saatte iki kere reaksiyon kontrolü TLC yardımıyla yapılarak en uygun ve yüksek verimin 4 saat sonunda alındığı gözlenmiştir. Verimi etkileyen bir diğer önemli husus da başlangıç maddelerinin optimum oranlarıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda 1:2:1 oranı (sırasıyla sikloheksanon, aldehit ve guanidin karbonat) optimum koşul olarak belirlenmiştir.

Bilindiği üzere heterohalkalı bileşikler, genellikle düz zincir yapısındaki maddelerin intramoleküler veya intermoleküler halkalanma reaksiyonlarıyla meydana gelmektedir. Bu nedenle, sikloheksanon ile aldehitler ve guanidin karbonat arasındaki tek-kap üç-bileşenli kondenzasyon yöntemi için, aşağıda açıklandığı gibi, bir reaksiyon yürüyüşü gerçekleşmektedir [71]:



Çözücüsüz ortamda gerçekleştirilen bu tek-kap üç-bileşen kondenzasyon reaksiyonları sonucunda sentezlediğimiz dört adet substitue kinazolinlerin yapıları infrared, ^1H ve ^{13}C magnetik rezonans yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Elde edilen sonuçlar, kaynaklarda belirtilen değerlerle de desteklenmektedir [74].

Bileşiklerin infrared spektrumları incelendiğinde, aromatik =C-H gerilimi ile substitue halka düzlem dışı =C-H eğilim salınımlarının yanı sıra azot içeren heterohalkalı bileşikler için karakteristik olan C=C ve C=N gerilim bantları kendileri için belirgin olan bölgelerde ve kaynaklarda belirtilen değerlerde gözlemlenmektedir [74].

FTIR spektrumlarından elde edilen en önemli veri, 4-metil sikloheksanonun / sikloheksanonun 1710 / 1700 cm^{-1} civarında gözlenen C=O bandına, substitue piridin aldehitlerin 1715-1695 cm^{-1} aralığında görünen şiddetli C=O bandına ürünlerin infrared spektrumlarında rastlanılmamış olması halkalanmanın meydana geldiğini göstermektedir. Diğer taraftan, bileşiklerde 3307-3184 cm^{-1} aralığında görünen NH_2 absorpsiyon bantları, 2926-2864 cm^{-1} aralığında gözlenen bantlar da alifatik grupların varlığını belirtmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin ^1H nükleer magnetik rezonans spektrumları metanol- d_4 de çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. ^1H NMR spektrumunun incelemesi yapıldığında, bileşiğin yapısında bulunan heteroaromatik halkalara ait proton rezonansları kendilerine özgü bölgede çoklu pikler halinde gözlenilmektedir [73].

Bileşiklerin ^1H NMR spektrumunda; substitue piridin aldehitlerin 10.00 ppm civarında gözlenen aldehit protonuna özgü singlete ve 4-sikloheksanona ait piklerin hiçbirine rastlanılmamış olması halkalanmanın meydana geldiğini doğrulamaktadır. Ayrıca, 8.63 ve 8.61 ppm'de gözlenen vinilik protona ait singlet ve 3.22 ve 3.18 ppm de görülen NH_2 'ye ait broad singlet kondenzasyonun oluştuğunun ispatıdır.

Sonuç olarak, yapılan bu tez çalışmasında dört adet orijinal (yeni) substitue kinazolin-2-amin bileşiği oldukça yüksek verimlerle sentezlenmiş ve tüm bileşiklerin yapıları FTIR, ^1H ve ^{13}C NMR değerleri ile aydınlatılmıştır.

- [1] G. Brahmachari, Handbook of Pharmaceutical Natural Products, first ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
- [2] G. Brahmachari, Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2014.
- [3] J.Y.C. Wu, W.F. Fong, J.X. Zhang, C.H. Leung, H.L. Kwong, M.S. Yang, D. Li, H.Y. Cheung, Reversal of multidrug resistance in cancer cells by pyranocoumarins isolated from Radix Peucedani, *Eur. J. Pharmacol.* 473 (2003) 9.
- [4] T. Raj, R.K. Bhatia, A. Kapur, M. Sharma, A.K. Saxena, M.P.S. Ishar, Cytotoxic activity of 3-(5-phenyl-3H-[1,2,4]dithiazol-3-yl)chromen-4-ones and 4-oxo-4H-chromene-3-carbothioic acid N-phenylamides, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 790.
- [5] M. Rueping, E. Sugiono, E. Merino, Asymmetric organocatalysis: an efficient enantioselective access to benzopyranes and chromenes, *Chem. Eur. J.* 14 (2008) 6329.
- [6] V.F. De Andrade-Neto, M.O. Goulart, J.F. Da Silva Filho, M.J. Da Silva, M.D.C. Pinto, A.V. Pinto, M.G. Zalis, L.H. Carvalho, A.U. Krettli, Antimalarial activity of phenazines from lapachol, beta-lapachone and its derivatives against *Plasmodium falciparum* in vitro and *Plasmodium berghei* in vivo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 1145.
- [7] D.O. Moon, K.C. Kim, C.Y. Jin, M.H. Han, C. Park, K.J. Lee, Y.M. Park, Y.H. Choi, G. Y. Kim, Inhibitory effects of eicosapentaenoic acid on lipopolysaccharide-induced activation in BV2 microglia, *Int. Immunopharmacol.* 7 (2007) 222.
- [8] L.R. Morgan, B.S. Jursic, C.L. Hooper, D.M. Neumann, K. Thangaraj, B. Leblance, Anticancer activity for 4,4'-dihydroxybenzophenone-2,4-dinitrophenylhydrazone (A-007) analogues and their abilities to interact with lymphoendothelial cell surface markers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12 (2002) 3407.

- [9] W.O. Foye, *Principi Di Chemico Farmaceutica*, Piccin, Pandora, Italy, 1991.
- [10] L.L. Andreani, E. Lapi, On some new esters of coumarin-3-carboxylic acid with balsamic and bronchodilator action, *Boll. Chim. Farm.* 99 (1960) 583.
- [11] G. Brahmachari, B. Banerjee, Facile and one-pot access of 3,3-bis(indol-3-yl)indolin-2-ones and 2,2-bis(indol-3-yl)acenaphthylen-1(2H)-one derivatives via an eco-friendly pseudo-multicomponent reaction at room temperature using sulfamic acid as an organo-catalyst, *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2 (2014) 2802.
- [12] J.M. Khurana, A. Chaudhary, A. Lumb, B. Nand, An expedient four-component domino protocol for the synthesis of novel benzo[a]phenazine annulated heterocycles and their photophysical studies, *Green Chem.* 14 (2012) 2321.
- [13] V. Srinivas, M. Koketsu, Synthesis of indole-2-, 3-, or 5-substituted propargylamines via gold(III)-catalyzed three component reaction of aldehyde, alkyne, and amine in aqueous medium, *Tetrahedron* 69 (2013) 8025.
- [14] A.K. Verma, S.K.R. Kotla, D. Choudhary, M. Patel, R.K. Tiwari, Silver-catalyzed tandem synthesis of naphthyridines and thienopyridines via three-component reaction, *J. Org. Chem.* 78 (2013) 4386.
- [15] D. Prasad, M. Nath, Three-component domino reaction in PPG: an easy access to 4-thiazolidinone derivatives, *J. Heterocycl. Chem.* 49 (2012) 628.
- [16] G. Brahmachari, B. Banerjee, Catalyst-free organic synthesis at room temperature in aqueous and non-aqueous media: an emerging field of green chemistry practice and sustainability, *Curr. Green Chem.* 2 (2015) 274.
- [17] P.A. Clarke, S. Santos, W.H.C. Martin, *Green Chemistry.* 9 (2007) 438.
- [18] M.B. El-Ashmawy, M.A. El-Sherbeny, N.S. El-Sayed, Mansoura, *J. Pharm. Sci.*, 26 (2010) 60.
- [19] V.K. Pandey, N. Raj, *Curr. Sci.* 55 (1986) 785.
- [20] A. Shafiee, I. Kalezari, *J. Heterocycl. Chem.* 12 (1975) 675.

- [21] S. Shigeta, S. Mori, M. Baba, M. Hosoya, N. Mochizuki, T. Chiba, E. De, Clercq., *Antiviral Chem. Chemother.* 3 (1992) 171
- [22] Armarego, W.L.F., "Advances in Heterocyclic Chemistry". A.R. Katritzky and A. J. Boulton (Editors), Vol:24, Academic Press, New York and London. p.1-61, 1979.
- [23] Z.G. Luo, C.C. Zeng, L.K. Yang, *Chin. Chem. Lett.* 20 (2009) 789.
- [24] Pereira, M.F., Thiery, V., Besson, T., *Tetrahedron*, 63:847-854, 2007.
- [25] Fulopova V, Cziesla L, Fleming M, Lu Y, Voelker A, Krchnak V. *ACS Comb Sci.* 2015;17:470.
- [26] Achelle S, Rodriguez-Lopez J, Robin-le Guen F. *J Org Chem.* 2014;79:7564.
- [27] Liu D, Zhang Z, Zhang H, Wang Y. *Chem Commun.* 2013;49:10001.
- [28] Vögtle, M., Andreas M., *QSAR Comb. Sci.*, 23, 2004.
- [29] Armarego, W.L., "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Fused by Pyrimidines, Part 1, Quinazolines", Interscience Publishers, John Wiley & Sons, Inc., New York, London, Sydney, 1967.
- [30] Kinazolinlerin Numaralandırılması hakkında web sayfası, www.commons.wikimedia.org/wiki/File:Quinazoline_numbering.png, 20.01.2019.
- [31] Mohammad Asif, Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives, 3-5, 2014.
- [32] Bedi, P.M.S., Kumar, V., Mahajan, M.P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*,14, 5211-5213, 2004.
- [33] Mizuno, T., Iwai, T., Ishino, Y., *Tetrahedron Lett.*, 45, 7073-7075, 2004.
- [34] Chatterjee, N., Das, S., Bose, D., Banerjee, S., Das, S., Chattopadhyay, D., Das Saha, K., *Toxicology and Applied Pharmacology*, 264, 182-191, 2012.
- [35] Zheng, Y., Bian, M., Deng, X., Wang, S., and Quan, Z., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 346, 119-126, 2013.
- [36] Noolvi, N.M., Patel, M.H., *Arabian Journal of Chemistry*, 6, 35-48, 2013.

- [37] Gundla, R., Kazemi, R., Sanam, R., Muttineni, R., Sarma, J., Dayam, R. and Neamati, N., *J. Med. Chem.*, 51, 3367-3377, 2008.
- [38] Chandrika, P., Ram Rao, R., Narsaiah B., wan Raju, B., *Int. J. Chem. Sci.*, 6, 1119-1146, 2008.
- [39] Bergman, J., Brynolf, A., Elman, B., Vuorinen, E., *Tetrahedron*, 42, 3697, 1986.
- [40] Kaname, M., Tsuchiya, T., Sashida, H., *Heterocycles*, 51, 2407, 1999.
- [41] Traxler, T.M., Furet, P., Mett, H., Buchdunger, E., Meyer, J., Lydon, N. J., *Med. Chem.*, 29, 918-928, 1996.
- [42] Bogert, M.T., Hand, W.F.J., *Am. Chem. Soc.*, 24, 1031, 1902.
- [43] Chilin, A., Marzaro, G., Zanatta, S., Guiotto, A., *Tetrahedron Letters*, 48, 3229-3231, 2007.
- [44] Wang, Y., Wang, H., Peng, J., Zhu, Q., *Org. Lett.*, 13.
- [45] Akazome, M., Yamamoto, J., Kondo, T., Watanabe, Y.J., *Organomet. Chem.*, 494, 229, 1995.
- [46] Kotsuki, H., Sakai, H., Morimoto, H., Suenaga, H., *Synlett*, 12, 1993, 1999.
- [47] Szczepankiewicz, W., Suwinski, J., Bujok, R., *Tetrahedron*, 56, 9343, 2000.
- [48] Seijas, J.A., Va'zquez-Tato, M.P., Mart'inez, M.M., *Tetrahedron Lett.*, 41, 2215, 2000.
- [49] Ferrini, S., Ponticelli, F., and Taddei M. (2007) *Organic Letters*, 9, 69-72
- [50] Portela-Cubillo, F., Scott, J.S. and Walton, J.C., *J. Org. Chem.*, 74, 4934-4942, 2009.
- [51] Bathini, Y., Sidhu, I., Singh, R., Micetich, R.G., and Toogood, P.L., *Tetrahedron Lett.*, 43, 3295-3296, 2002.
- [52] Li, X., Hilgers, M., Cunningham, M., Chen, Z., Trzoss, M., Zhang, J., Kohonen, L., Lam, T., Creighton, C., Kedar G.C., Nelson, K., Kwan, B., Stidham, M., Brown-Driver, V.J. Shaw, K., Finn, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 5171-5176, 2011.

- [53] Tsou, H.R., Mamuya, N., Johnson, B.D., Reich, M.F., Gruber, B.C., Ye, F., Nilakantan, R., Shen, R., Discafari, C., DeBlanc, R., Davis, R., Koehn, F.E., Greenberger, L.M., Wang, Y.F., Wissner, A., *J. Med. Chem.*, 44, 2719-2734, 2001.
- [54] Yoon, D.S., Han, Y., Stark, T.M., Haber, J.C., Gregg, B.T., Stankovich, S.B., *Org. Lett.*, 6, 4775-4778, 2004.
- [55] Erba, E., Pocor, D., Valk, M. J. J., *Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1, 421, 1999.
- [56] Yang, X., Liu, H., Qiao, R., Jiang, Y., Zhao, Y., *Synlett*, 101-106, 2010.
- [57] Wang, C., Li, S., Liu, H., Jiang, Y., Fu, H., *J. Org. Chem.*, 75, 7936-7938.
- [58] Karnakar, K., Shangkar, J., Murthy, S.N., Ramesch, K., Nageshwar, Y.V.D., 1089-1096, 2011.
- [59] Zhang, J., Zhu, D., Yu, C., Wan, C., Wang, Z., *Org. Lett.*, 12, 2841-2843, 2010.
- [60] Yin, P., Liu, N., Chen, Y., Deng, Y., He, L., *J. Org. Chem.*, 77, 2649-2658.
- [61] Han, B., Yang, X.L., Wang, C., Bai, Y.W., Pan, T.C., Chen, X., Yu, W., *J. Org. Chem.*, 77, 1136-1142.
- [62] Weber, L., Illgen, K and Almstetter, M., *Synlett.*, 3, 366-374, 1999.
- [63] Soleiman-Beigi, M.; Mohammadi, F. *Monatsh Chem* 2017, 12, 2123.
- [64] Zhu, J. and Bienayme, H., "Multicomponent Reactions", WILEY-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005.
- [65] Dömling, A., *Current Opinion in Chemical Biology*, 4, 318-323, 2000.
- [66] Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. *Angew Chem Int* 2011, 50, 6234.
- [67] Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3168.
- [68] C. Hulme, V. Gore, *Curr. Med. Chem.* 2003, 10, 51.
- [69] Rong, L., Han, H., Wang, H., Jiang, H., Tu, S., *J. Heterocyclic Chem.*, 46, 152, 2009.
- [70] Muthadi, S., Bandi, J., Chidara, M., Muthadi, S.R., Sankar, K.U., Reddy V.M., *Scientific Journal of Pharmacy*, 1, 30-37, 2011.

- [71] Singh, N., Pandey, K., Anand, N., Dwivedi, R., Singh, S., Sinha, K., Chaturvedi, V., Jaiswal, N., Srivastava, K., Shah, P., Siddiqui, M., Tripathi, P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 4404–4408, 2011.
- [72] Silverstein, R.M., Bassler, G.C., and Morrill, T.C., “Spectrometric Identification of Organic Compounds”, 4th Ed., John Wiley And Sons Inc., New York, 1981.
- [73] Balcı, M., “Nükleer Magnetik Rezonans”, Tur Yayın Ltd. Şti., İstanbul, 1986.
- [74] Colthup, N.B., Daly, L.H., and Wiberley, S.E., “Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy”, Academic Press, New York, 1975.



Açıklama Listesi

Adrenerjik blokör	Sempatik sinir stimülasyonu sonucu noradrenalin salıverilmesini engelleyen ilaçlar
Antelmintik	Bağırsak kurtlarını yok eden veya felç ederek atılmasını sağlayan
Antibakteriyal	Bakterileri yok eden veya onların gelişimini durduran madde
Antibiyotik	Herhangi bir mikroorganizma tarafından, başka bir mikroorganizmayı öldürmek veya çoğalmasını durdurmak için üretilen her türlü madde
Antienflamatuar	İltihabi reaksiyonu önleyen madde
Antihiperlipidemik	Damar tıkanıklığına sebep olan kolesterol ve trigliserid gibi kan yağlarının miktarının kanda normal sınırların üzerine çıkmasını engelleyen madde
Antihipertansif	Yüksek kan basıncını normal değerlerine düşüren madde
Antikonvülzan	Konvulsiyon (havale) tedavisinde kullanılan madde
Antimalaryal	Sıtma tedavisinde kullanılan madde
Antimikrobiyal	Hastalığa neden olan mikroorganizmaları yok eden veya gelişimini durduran madde
Antitümöral	Tümör oluşmasını engelleyen, tümörün büyümesine engel olan
Diüretik	İdrar söktürücü
Hipnotik	Uyku getirici veya uyutucu madde
One-pot	Tek-kap
Nörodejeneratif	Beyin nöronlarını etkileyen
Nöroleptik	Hareketlerde yavaşlama, uyarılara ilgisizlik, sakinleşme yapan ilaç
Sedatif	Merkezi sinir sisteminin çalışmasını yavaşlatıcı, sakinleştirici
Sitotoksik	Hücreye toksik şekilde etki edip hücreyi öldüren ya da fonksiyonunu durduran

Tezden Üretilmiş Yayınlar

İletişim Bilgisi: mervebeytorun@gmail.com

Konferans Bildirileri

1. Beytorun M., Turhan, K. ve Tuğcu, F.T., (2019) "One-pot Synthesis of Substitued Tetrahydroquinazolin-2-Amines", International Marmara Sciences Congress (Autumn), Kocaeli, 01-03 Kasım 2019, 61

