



**BAZI YENİ KINAZOLİN-SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

(Yüksek Lisans Tezi)

Gönül YILDIZ

Kütahya - 2022

T.C.
KÜTAHYA DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
Kimya Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**BAZI YENİ KİNAZOLİN-SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Danışman:
Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI

Hazırlayan:
Gönül YILDIZ

Kütahya - 2022

Kabul ve Onay

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma, jürimiz tarafından

Kimya Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi	İmza	
	Kabul	Red
Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI (Danışman)		
Prof. Dr. Mehmet Salih AĞIRTAŞ		
Dr. Öğr. Üyesi Samet MERT		

Onay

Doç. Dr. Arif KOLAY
Enstitü Müdürü

Bilimsel Etik Bildirimi

Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığım “Bazı Yeni Kinazolin-Sülfonamit Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu beyan ederim.

15/06/2022

Gönül YILDIZ

Özgeçmiř

Gönöl Yıldız, ilköğretim ve orta öğretimini İzmir’de tamamladı. Lise eğitimini Kütahya Lisesinde tamamlayarak, 2010 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kimya Bölümünü kazandı. 2011 yılında Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Kimya Bölümüne yatay geçiş yaparak lisans eğitimini burada tamamladı. 2018 yılında Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Organik Kimya Ana Bilim Dalında tezli yüksek lisansa başladı. 2020 yılında Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Organik Kimya Ana Bilim Dalına Araştırma Görevlisi olarak atanmış olup aynı göreve halen devam etmektedir.



ÖZET

BAZI YENİ KINAZOLİN-SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

YILDIZ, Gönül

Yüksek Lisans Tezi, Organik Kimya Ana Bilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI
Haziran, 2022, 99 sayfa

Sülfonamit türevleri; anti-bakteriyel, anti-viral, anti-tiroid, diüretik ve anti-tümör gibi birçok farmakolojik etkiye sahip önemli bir ilaç sınıfını oluşturmaktadır. Ayrıca sülfonamitler, günümüzde klinik tıpta glaucoma tedavisinde kullanılan karbonik anhidraz enziminin bilinen en iyi inhibitörleridir. Kinazolin türevleri ise anti-depresan, analjezik, anti-fungal, anti-mikrobiyal ve anti-inflamatuar gibi geniş bir spektrumda biyolojik aktivite özelliği gösterdiğinden dolayı son yıllarda oldukça ilgi odağı haline gelmiştir.

Bu çalışmada, hem kinazolin hem de sülfonamit gruplarını bir arada bulunduran heterosiklik bileşiklerin sentezi ve karakterizasyonu amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, başlangıç maddesi olarak kullanılan 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiği etken maddesi asetazolamit olan Diazomid adlı ilaçtan hazırlanmıştır. Bu bileşiğin de mikrodalga sentez metoduyla çeşitli sübstitüe benzaldehitler ve 1,3-sikloheksandion türevleri ile multikomponent halkalanma reaksiyonları neticesinde yeni kinazolin-sülfonamit türevleri elde edilmiştir. Reaksiyonlarda çeşitli katalizörler denenmiş olup verimin en yüksek olduğu katalizör belirlenmiş ve reaksiyon şartları optimize edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin yapıları FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle Spektroskopisi yöntemleriyle doğrulanmıştır.

Bu çalışma Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2020-03 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kinazolin, Mikrodalga, Multikomponent, Sülfonamit, Tiyadiazol

ABSTRACT**SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SOME
NOVEL QUINAZOLINE-SULFONAMIDE DERIVATIVES****YILDIZ, Gönül****Master Thesis, Department of Organic Chemistry****Supervisor: Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI****June, 2022, 99 pages**

Sulfonamide derivatives; It constitutes an important class of drugs with many pharmacological effects such as anti-bacterial, anti-viral, anti-thyroid, diuretic and anti-tumor. In addition, sulfonamides are the best known inhibitors of the carbonic anhydrase enzyme, which is currently used in clinical medicine for the treatment of glaucoma. Quinazoline derivatives, on the other hand, have become the focus of attention in recent years due to their biological activity in a wide spectrum such as anti-depressant, analgesic, anti-fungal, anti-microbial and anti-inflammatory.

In this study, the synthesis and characterization of heterocyclic compounds containing both quinazoline and sulfonamide groups were aimed. For this purpose, 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-sulfonamide compound, which is used as a starting material, was prepared from a drug called Diazomid, whose active ingredient is acetazolamide. New quinazoline-sulfonamide derivatives were obtained as a result of multicomponent cyclization reactions of this compound with various substituted benzaldehydes and 1,3-cyclohexanedione derivatives by microwave synthesis method. Various catalysts were tried in the reactions, the catalyst with the highest yield was determined and the reaction conditions were optimized. The structures of all synthesized compounds were confirmed by FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and Mass Spectroscopy methods.

This research has been supported by Kütahya Dumlupınar University Scientific Research Projects Coordination Office under grant number 2020-03.

Keywords: Microwave, Multicomponent, Sulfonamide, Thiadiazole, Quinazoline

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans tez konumun belirlenmesinden tez çalışmamın yürütülmesine dek, çalışmalarım süresince değerli bilgi ve tecrübeleriyle katkılarını esirgemeyen ve bu yolda bana öncü olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Rahmi KASIMOĞULLARI'na,

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünün tüm değerli öğretim üyesi ve elemanlarına,

Laboratuvar çalışmalarında bilgi, birikim ve deneyimlerini paylaşan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Samet MERT'e,

Karşılaştığım her zorlukta beni cesaretlendiren, güleryüzleri ile desteklerini ve dostluklarını benden hiç esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Selin ÇOKDİNLEYEN, Özlem SARI FİDAN, Nilüfer ŞAHİN TEZCAN, Elif AKSUN BAYKARA ve Aygül BEKOĞLU'na,

Laboratuvardaki desteklerinden dolayı çalışma arkadaşlarım Muna ELMUSA ve Safa ELMUSA'ya,

Her anımda yanımda olan, desteğini, fedakârlığını esirgemeyen, üzüntümü ve sevincimi paylaşan, en umutsuz anlarımda bana umut olan değerli arkadaşım Sinem AYDIN ERTONGA'ya,

Teyze olmaktan gurur duyduğum ve sevgilerini her zaman belli eden yeğenlerim Tuğsem Su ÖLMEZ ve Yusuf Süha ÖLMEZ'e,

Tüm yaşadığım sıkıntılarda bana kucak açan ve beni kendi evlatlarından ayırmayan dayılarım Engin AKGÜL ve Kadir AKGÜL'e,

Varlıklarıyla bana güç veren, hayatım boyunca maddi manevi desteklerini esirgemeyen her kararda bana destek olan ve hep yanımda olan canım anneme, babama, ablama ve kardeşime yaşamıma kattıkları tüm güzellikler için sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
GİRİŞ.....	1

BİRİNCİ BÖLÜM

SÜLFONAMİT VE KİNAZOLİN BİLEŞİKLERİ

1.1. SÜLFONAMİTLER	4
1.1.1. Sülfonamitlerin Genel Yapısı	4
1.1.2. Sülfonamit ve Türevlerinin Sentez Yöntemleri.....	5
1.1.3. Sülfonamitlerin Etki Sürelerine Göre Sınıflandırılması.....	6
1.1.4. Özel Kullanım Yeri Olan Sülfonamitler	7
1.1.4.1. Klinik Kullanımları.....	8
1.1.4.2. Farmakokinetik Özellikleri	8
1.1.5. Sülfonamitler ve Glaucoma Hastalığı	8
1.2. KİNAZOLİN	10
1.2.1. Kinazolinin Genel Yapısı	10
1.2.2. Kinazolin ve Türevlerinin Sentez Yöntemleri	11
1.2.3. Kinazolin Türevlerinin İlaç Sanayisindeki Önemi	14
1.2.4. Kinazolin İskeleti İçeren İlaçlar	15
1.2.5. Kinazolinin Sahip Olduğu Biyolojik Aktiviteler	19

İKİNCİ BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. MATERYAL	21
2.1.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	21
2.1.2. Deneylerde ve Analizlerde Kullanılan Cihazlar.....	21
2.2. YÖNTEM.....	22
2.3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	23
2.3.1. 8,8-dimetil-5-(4-nitrofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H [1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A1) Bileşiğinin Sentezi ..	24

2.3.2. 5-(4-florofenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit (A2) Bileşiğinin Sentezi	27
2.3.3. 5-(4-klorofenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2, 3- <i>b</i>] kinazolin-2-sülfonamit (A3) Bileşiğinin Sentezi	31
2.3.4. 5-(4-(dimetilamino)fenil)-8,8-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4] tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit (A4) bileşiğinin sentezi	34
2.3.5. 8,8-dimetil-6-okso-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol [2,3- <i>b</i>] kinazolin-2-sülfonamit (A5) bileşiğinin sentezi	37
2.3.6. 5-(4-hidroksifenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4] tiyadiazol [2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit (A6) bileşiğinin sentezi	41
2.3.7. 5-(5-bromo-2-hidroksifenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4] tiyadiazol [2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit (A7) bileşiğinin sentezi	44
2.3.8. 5-(4-siyanofenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4] tiyadiazol [2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit (A8) bileşiğinin sentezi	48
2.3.9. 5-(4-etilfenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>] kinazolin-2-sülfonamit (A9) bileşiğinin sentezi	51
2.3.10. 6-okso-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin -2-sülfonamit (B1) bileşiğinin sentezi	55
2.3.11. 5-(4-hidroksifenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol [2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit (B2) bileşiğinin sentezi	58
2.3.12. 5-(4-florofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>] kinazolin-2-sülfonamit (B3) bileşiğinin sentezi	62
2.3.13. 5-(4-klorofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>] kinazolin-2-sülfonamit (B4) bileşiğinin sentezi	65
2.3.14. 5-(4-siyanofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>] kinazolin-2-sülfonamit (B5) bileşiğinin sentezi	69

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR

3.1. BULGULAR	74
TARTIŞMA ve SONUÇ	89
KAYNAKÇA	94
DİZİN	99

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1.1. Kinazolin İskeleti İçeren İlaçların Yapı ve Kullanım Alanı	15
Tablo 2.1. Farklı Katalizörlerin Reaksiyon Verimine Etkisi.....	23
Tablo 3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Genel Formülleri.	88



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. <i>p</i> -aminobenzensülfonamit (Sülfanilamit)	4
Şekil 1.2. Primer, Sekonder ve Tersiyer Sülfonamitlerin Genel Yapısı	5
Şekil 1.3. Sülfametizol Bileşiği	6
Şekil 1.4. Sülfadiazin Bileşiği.....	7
Şekil 1.5. Sülfametomidin Bileşiği	7
Şekil 1.6. Sülfonamit ve PABA Arasındaki Yapı Benzerliği	8
Şekil 1.7. Glaucoma Tedavisinde Kullanılan Sistemik Bileşikler	9
Şekil 1.8. Kinazolin Bileşiği	10
Şekil 1.9. Kinazolin Alkaloid Örnekleri.	11
Şekil 1.10. Tomudex Yapısı.....	15
Şekil 2.1. 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit.....	23
Şekil 2.2. A1 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.....	24
Şekil 2.3. A1 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).	25
Şekil 2.4. A1 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).	26
Şekil 2.5. A1 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.	27
Şekil 2.6. A2 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.....	28
Şekil 2.7. A2 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).	29
Şekil 2.8. A2 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).	30
Şekil 2.9. A2 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.	30
Şekil 2.10. A3 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.....	31
Şekil 2.11. A3 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).	32
Şekil 2.12. A3 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).	33
Şekil 2.13. A3 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.	34
Şekil 2.14. A4 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.....	35
Şekil 2.15. A4 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).	36
Şekil 2.16. A4 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).	37
Şekil 2.17. A5 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.....	38
Şekil 2.18. A5 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).	39
Şekil 2.19. A5 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).	40
Şekil 2.20. A5 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.	40
Şekil 2.21. A6 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.....	42

Şekil 2.22. A6 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu (CDCl_3).	42
Şekil 2.23. A6 Bileşiğinin ^1H-NMR Spektrumu (CDCl_3).	43
Şekil 2.24. A6 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.	44
Şekil 2.25. A7 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.	45
Şekil 2.26. A7 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu (CDCl_3).	46
Şekil 2.27. A7 Bileşiğinin ^1H-NMR Spektrumu (CDCl_3).	47
Şekil 2.28. A7 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.	47
Şekil 2.29. A8 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.	49
Şekil 2.30. A8 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu (CDCl_3).	49
Şekil 2.31. A8 Bileşiğinin ^1H-NMR Spektrumu (CDCl_3).	50
Şekil 2.32. A8 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.	51
Şekil 2.33. A9 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.	52
Şekil 2.34. A9 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu (CDCl_3).	53
Şekil 2.35. A9 Bileşiğinin ^1H-NMR Spektrumu (CDCl_3).	54
Şekil 2.36. A9 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.	55
Şekil 2.37. B1 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.	56
Şekil 2.38. B1 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu (CDCl_3).	57
Şekil 2.39. B1 Bileşiğinin ^1H-NMR Spektrumu (CDCl_3).	57
Şekil 2.40. B1 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.	58
Şekil 2.41. B2 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.	59
Şekil 2.42. B2 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu (DMSO).	60
Şekil 2.43. B2 Bileşiğinin ^1H-NMR Spektrumu (DMSO).	61
Şekil 2.44. B2 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.	61
Şekil 2.45. B3 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.	63
Şekil 2.46. B3 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu (CDCl_3).	63
Şekil 2.47. B3 Bileşiğinin ^1H-NMR Spektrumu (CDCl_3).	64
Şekil 2.48. B3 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.	65
Şekil 2.49. B4 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.	66
Şekil 2.50. B4 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu (CDCl_3).	67
Şekil 2.51. B4 Bileşiğinin ^1H-NMR Spektrumu (CDCl_3).	68
Şekil 2.52. B4 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.	68
Şekil 2.53. B5 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.	70
Şekil 2.54. B5 Bileşiğinin ^{13}C-NMR Spektrumu (CDCl_3).	70
Şekil 2.55. B5 Bileşiğinin ^1H-NMR Spektrumu (CDCl_3).	71

Şekil 2.56. B5 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.	72
Şekil 3.1. Sentezlenen A grubu bileşiklerin (A1-A9) molekül formülleri.	89
Şekil 3.2. Sentezlenen B grubu bileşiklerin (B1-B5) molekül formülleri.	90
Şekil 3.3. Multikomponent halkalanma reaksiyonu için önerilen reaksiyon mekanizması.	91



SİMGELER VE KISALTMALAR

ν	Frekans
δ	Kimyasal Kayma
Δ	Sıcaklık Değişimi
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat Derece
R	Alkil Grubu

Kısaltmalar Açıklama

A1	8,8-dimetil-5-(4-nitrofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit
A2	5-(4-florofenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit
A3	5-(4-klorofenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit
A4	5-(4-(dimetilamino)fenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H[1,3,4]tiyadiazol [2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit
A5	8,8-dimetil-6-okso-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit
A6	5-(4-hidroksifenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit
A7	5-(5-bromo-2-hidroksifenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit
A8	5-(4-siyanobenzaldehyt)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit
A9	5-(4-etilfenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit
Ac₂O	Asetik Anhidrit
ACN	Asetonitril
Ar	Aril Grubu
B1	6-okso-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit

B2	5-(4-hidroksifenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit
B3	5-(4-florofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit
B4	5-(4-klorofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit
B5	5-(4-siyanofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -[1,3,4]tiyadiazol[2,3- <i>b</i>]kinazolin-2-sülfonamit
Bu₄NHSO₄	Tetrabutil Amonyum Hidrojen Sülfat
CDCl₃	Döterokloroform
ClSO₃H	Klorosülfonik Asit
d	Dublet (İkili)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EtOH	Etanol
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
g	Gram
IR	Infrared (Kızılötesi)
m	Multiplet (Çoklu)
MA	Molekül Ağırlığı
MHz	Megahertz
mL	Mililitre
mmol	Milimol
NH₄OAc	Amonyum Asetat
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NSCLS	Non-Small Cell Lung Carcinoma (Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri)
<i>o</i>-	Orto Yönlendirici
<i>p</i>-	Para Yönlendirici

Ph	Fenil Grubu
ppm	Parts-per-million (Milyonda Bir Kısım)
<i>p</i>-TSA	<i>p</i> -Toluensülfonik Asit
q	Kuartet (Dörtlü)
Q-TOF	Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
s	Singlet (Tekli)
t	Triplet (Üçlü)
TCT	2,4,6-trikloro[1,3,5]triazin
TEA	Trietanolamin
TFA	Trifloroasetik
THF	Tetrahidrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)



TEZ METNİ

GİRİŞ

Organik bileşikler canlı sistemlerin ana bileşenleridir, ancak bu bileşiklerin çoğu laboratuvarında canlı sistemlerle doğrudan bağlantısı olmayan maddelerden sentezlenebilir. Kimyasal olarak ele alınırsa, laboratuvarında hazırlanan C vitamini gibi organik bir bileşiğin saf bir örneği, kimyasal olarak portakal veya diğer turuncgiller gibi doğal bir kaynaktan izole edilen saf bir C vitamini örneğiyle aynıdır (Neuman, 1999).

1700'lerin sonlarına kadar genellikle düşük erime noktasına sahip olduğu düşünülen organik bileşikler saflaştırmanın ve ayırmanın, yüksek erime noktasına sahip olan inorganik bileşikler ile çalışmaktan daha zor olduğu görüşü hakimdi. 1800'lerin ortalarına gelindiğinde, organik ve inorganik bileşikler arasında temel bir fark olmadığı anlaşıldı. Tek ayırt edici özelliğin ise, tüm organik bileşiklerin yapısında karbon elementini içermiş oldukları şeklinde yorumlandı (McMurry, 2010).

Heterosiklik bileşikler halka sisteminde karbondan başka oksijen, kükürt, azot vb. elementlerden en az birini içerir. Bu bileşikler organik kimyada en çok çeşitliliğe sahip bileşikler grubunu oluşturur. Tıbbi kimya alanında, heterosiklik yapılar içeren moleküller tedavi edici özellikleri nedeniyle de büyük ilgi çekmiştir.

Kinazolin bileşikler, benzen ve pirimidin halkalarından oluşan ve genellikle kristal formda bulunan heterosiklik bileşiklerdir. Tıpta antimalaryal aktiviteleri nedeniyle yaygın olarak kullanılır. Kinazolin bileşikler üzerine biyolojik aktivite araştırmalarına ilk kez 2-metil-1,3-aril-4-kinazolin türevlerinin sentezlenmesiyle başlamıştır. Uyutucu ve yatıştırıcı bir etkiye sahip olan bu bileşik türevleri üzerinde tıbbi açıdan önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. 1968'e kadar metakualon (uyutucu ve antikonvülsan etki) ve kinetazon (diüretik etki) olmak üzere sadece 2 türevi ticarileştirilmiştir. 1980'lere gelindiğinde ise bu sınıfın yaklaşık 50 çeşit türevi üzerine yapılan çalışmalar sonucunda uyutucu, yatıştırıcı, sakinleştirici, kas gevşetici, analjezik, antikonvülsan, antitussif, antiromatizmal, hipotansif, antialerjik, bronkodilatör, antidiyabetik, kolagog, kistik, idrar söktürücü, sıtma önleyici gibi çok çeşitli biyolojik aktivite özelliğine sahip oldukları bulunmuştur (Selvam ve Kumar, 2011).

Diğer yandan kinazolin alkaloidleri, *N*-bazlı heterosiklik bileşiklerin diğer bir sınıfını oluşturur. Bugüne kadar yaklaşık 150 doğal kinazolin alkaloidi, hayvanların ve mikroorganizmaların yanı sıra bitkilerden de izole edilmiştir (Shang, vd., 2018).

Sulfonamid türevleri ise, antibakteriyel, antiviral, anti-tiroid, diüretik, hipoglisemik ve anti-tümör gibi çok yönlü biyolojik aktiviteleri nedeniyle bugüne kadar sayısız çalışmaya konu olmuşlardır. Ayrıca sulfonamidler, günümüzde klinik tıpta glokom tedavisinde kullanılan karbonik anhidraz enziminin bilinen en iyi inhibitörleridir (Supuran, vd., 2004)





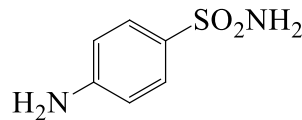
BİRİNCİ BÖLÜM
SÜLFONAMİT VE KİNAZOLİN BİLEŞİKLERİ

1.1. SÜLFONAMİTLER

Organik bir ilaç bileşiği olan *para*-amino benzensülfonamid ilk kez 1908'de Avusturyalı kimyacı Paul Josef Jakob Gelmo tarafından sentezlenmiştir. 1919'da ise Heidelberg ve Jacobs yapısında *p*-amino-benzen sülfonamid bulunan kimyasal bileşiklerin hidrokuprein ile birleşerek *in vitro* bakterisid etki yaptıklarını kaydetmişlerdir (Saghaei, 2014). 1932 yılında Gerhard Domagk farelerdeki streptokok enfeksiyon hastalığını tedavi etmek için önemli bir adım atmıştır. 1935 yılına gelindiğinde ise Gerhard Domagk ve ekibi Prontosil ((4-(2,4-diamino-fenilazo)-benzensülfonamid) adlı kırmızı azo boyasının *in vivo* antimikrobiyal özelliğe sahip olduğunu bulmuştur. 1936 yılında Fransa Pastör Enstitüsü'nde Jacques ve Thérèse Trefouel çalışma grubu Prontosil bileşiğindeki aktif grubun "sülfanilamid" (4-aminobenzen sülfonamid) olduğunu tespit etmiştir. Bu tarihten sonra sülfanilamide göre daha etkin ve yan etkisi daha düşük pek çok sülfonamid türevi sentezlenmiştir (Öztürk, 2015).

1.1.1. Sülfonamidlerin Genel Yapısı

Yapısında -SO₂NH₂ fonksiyonel grubunu içeren bileşikler sülfonamidler olarak isimlendirilir. Sülfonamidlerin genel formülü R-SO₂NH₂ şeklinde olup, örnek olarak sülfanilamid bileşiğinin kimyasal yapısı aşağıda gösterilmiştir (Lavanya, 2017).

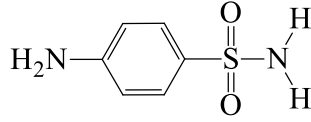


Şekil 1.1. *p*-aminobenzenesülfonamid (Sülfanilamid)

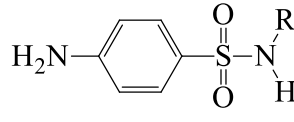
Sülfonamidler, suda hemen hemen hiç çözünmeyen ve ışıktan kararan, genellikle beyaz renkte, kokusuz, tatsız, kristalize toz bileşiklerdir. Işığa duyarlı olmaları dışında, genel olarak dayanıklıdır. Amfoterik özellik taşıyan sülfonamidler asit ve bazik maddelerle tuz oluşturabilirler. Sodyum tuzları ana bileşiklere göre suda daha iyi çözünür ve kuvvetli alkalidirler (Kaya, 2002).

Sülfonamid bileşiğinin yapısında bulunan azot atomu, kendisine bağlı olan grupların sayısına göre üç sınıfa ayrılır. Bunlar primer, sekonder ve tersiyer sülfonamidlerdir. Şekil 1.2'de sülfonamidlerin sınıflandırılması gösterilmiştir. Primer sülfonamidlerde sülfonil grubundaki azot atomu üzerinde iki hidrojen atomu, sekonder sülfonamidlerde tek hidrojen atomu vardır. Tersiyer sülfonamidlerde ise hidrojen atomu

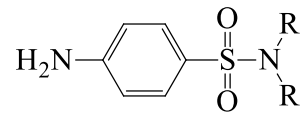
yoktur. Primer ve sekonder sülfonamidler, hidrojen atomu içerdiği için asidik özellik gösterirken, tersiyer sülfonamidler ise hidrojen atomu bulundurmadığı için asidik özellik göstermez (Baykan, 2019).



Primer sülfonamid



Sekonder sülfonamid



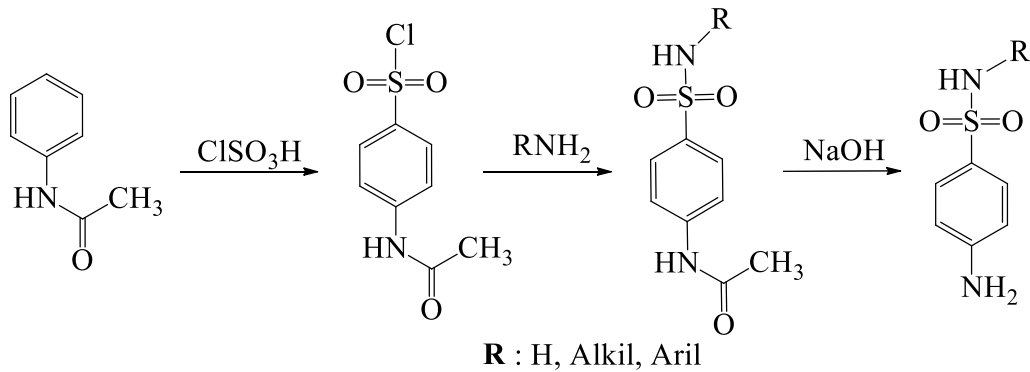
Tersiyer sülfonamid

Şekil 1.2. Primer, Sekonder ve Tersiyer Sülfonamidlerin Genel Yapısı

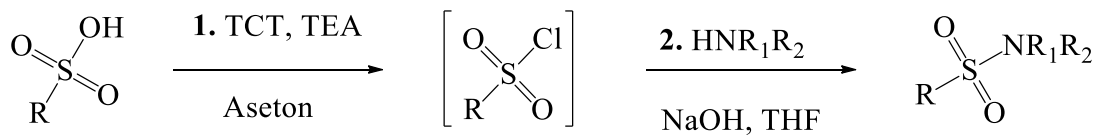
1.1.2. Sülfonamid ve Türevlerinin Sentez Yöntemleri

Literatürde sülfonamidlerin sentezi için birçok yöntem yer almakta olup, bunların bir kısmı aşağıda gösterilmiştir.

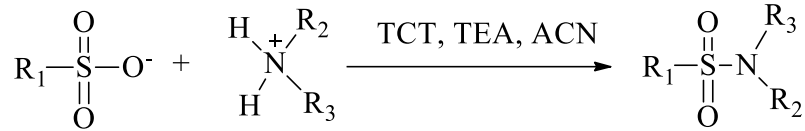
2004 yılında, Akgün ve arkadaşları asetilaminobenzen bileşiğini, klorosülfonik asit ile birlikte sülfoniklorürü haline dönüştürmüş ve bu bileşiğin uygun aminlerle tepkimesi sonucunda *N*-asetilsülfonilamid türevlerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerdeki asetil gruplarının alkali hidrolizi sonucunda da bir seri yeni sülfonamid türevi elde edilmiştir (Türk, 2014).



2008 yılında Luca ve Giacomelli, çeşitli sülfonamid türevlerinin sentezini, sülfonik asitlerden yola çıkarak mikrodalga ışıması altında yüksek bir verimle gerçekleştirmişlerdir (Luca ve Giacomelli, 2008).



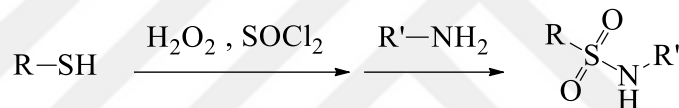
2009 yılında Rad ve arkadaşları, oda sıcaklığında amin-sülfonat tuzlarını susuz asetonitril içerisinde, siyanürik klorür ve trietilamin ile etkileştirerek yeni sülfonamid türevlerini sentezlemişlerdir (Rad, vd., 2009).



R_1 = Alkil, Aril

R_2, R_3 = H, Alkil, Aril, allil, benzil

Farklı bir çalışmada ise Bahrami ve arkadaşları tiyol bileşiklerini, hidrojen peroksit-tiyonil klorür beraberliğinde amin bileşikleriyle etkileştirerek yeni sülfonamid türevleri elde etmişlerdir. Reaksiyonlar oda sıcaklığında kısa sürede ve yüksek bir verimle gerçekleştirilmiştir (Bahrami, Khodaei ve Soheilzad, 2009).

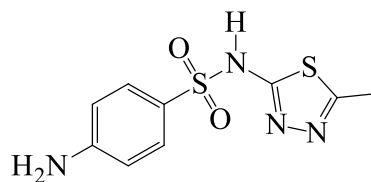


R : Alkil, aril

1.1.3. Sülfonamidlerin Etki Sürelerine Göre Sınıflandırılması

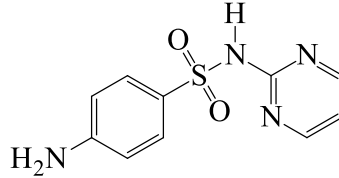
Etki sürelerine göre sülfonamidler üç gruba ayrılır.

Kısa etkili sülfonamidler; vücutta çok yüksek emilime sahiptir. Bu nedenle hızla kan konsantrasyonlarına ulaşırlar. 4-7 saat gibi kısa bir yarı ömürleri vardır ve vücuttan çok hızlı atılırlar. Bakteriyel idrar yolu ve bağırsak enfeksiyonları gibi sistemik enfeksiyonları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılırlar. Bu gruptaki önemli bileşikler, sülfametizol, sülfasitin ve sülfisoksazoldür (Baykan, 2019). Sülfametizol bileşiği Şekil 1.3'de gösterilmiştir.



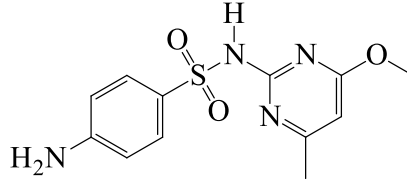
Şekil 1.3. Sülfametizol Bileşiği

Orta dereceli sülfonamidler; idrar yolu enfeksiyonları başta olmak üzere uzun süreli tedavi gerektiren enfeksiyonlarda kullanılırlar. Kısa etkili sülfonamidlerle karşılaştırıldığında, orta etkili sülfonamidler vücut tarafından daha yavaş emilir ve atılır. Yarı ömürleri 10-12 saat olup genellikle günlük iki doz kullanılırlar. Bu gruptaki önemli bileşikler sülfadiazin, sülfametoksazol ve sülfafenazoldür (Ünsal, 2017). Sülfadiazin bileşiği Şekil 1.4’de gösterilmiştir.



Şekil 1.4. Sülfadiazin Bileşiği

Uzun etkili sülfonamidler; yutulduktan sonra hızla emilmesine ve kan seviyesine yükselmesine rağmen, kısa sürede etki gösteren sülfonamidlere göre çok daha yavaş atılırlar. Vücuttan bu denli yavaş atılmalarının nedeni, lipofilisitelerinin uygun değeri ile ilgilidir. Yarılanma ömürleri 30-150 saat aralığındadır. Kullanımları oldukça risk taşıdığı için sadece özel durumlarda kullanılırlar. Bu gruptaki önemli bileşikler sülfametomidin, sülfaperin, sülfasomizoldür (Baykan, 2019). Sülfametomidin bileşiği Şekil 1.5’de gösterilmiştir.



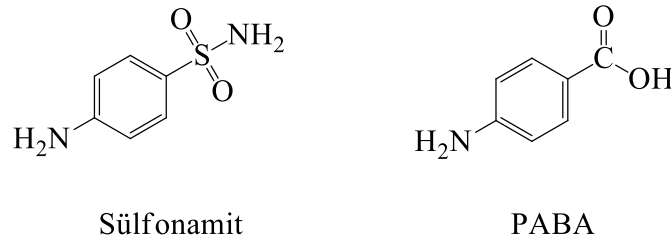
Şekil 1.5. Sülfametomidin Bileşiği

1.1.4. Özel Kullanım Yeri Olan Sülfonamidler

Tıpta özel tedavi amacıyla kullanılan sülfonamidlerdir. Lokal kullanılanlara örnek olarak sülfasetamit verilebilir. Yanıkta gümüş sülfadiazin, marfenil kullanılır. Ülseratif kolitte sülfasalazin, mesalazin, olsalazin ve balsalazin kullanılır. Dermatitis herpetiformiste (Dühring Hastalığı) ise sülfapiridin kullanılır (Kalender, 2007).

Sülfonamidler, PABA (*para*-aminobenzoik asit) analoglarıdır. Bakteriler, folik asidi memeliler gibi dışarıdan alamadıkları için, kendileri PABA’dan sentezler. Sülfonamidler yarışmalı antogonistleri olması sebebi ile PABA’nın kullanımını

engelleyerek folik asit sentezlenmesini önlerler (Kafalı, 2008). Sülfonamit ve PABA arasındaki yapı benzerliği Şekil 1.6'da gösterilmiştir.



Şekil 1.6. Sülfonamit ve PABA Arasındaki Yapı Benzerliği

1.1.4.1. Klinik Kullanımları

Sülfonamitler klinik uygulamada yaygın olarak kullanılır. Örneğin; idrar yolu enfeksiyonunda sülfisoksazol, sülfametoksazol ve sülfadoksin; akut tokzoplazmoziste sülfadiazin (+ pirimetamin); oftalmik solüsyon ve merhemde Na-sülfasetamit; sıtmada ise sülfadoksin kullanılır (Alp, 2007).

1.1.4.2. Farmakokinetik Özellikleri

Sindirim kanalında etkili olanlar (ftalil sülfatiazol, süksinil sülfatiazol vb. gibi) dışında, grup olarak bu ilaçların farmakokinetik özelliği birbirine benzese de aralarında emilme hızı ve oranı, vücutta dağılımı ve etkinlik bakımından bazı farklar bulunmaktadır. Örneğin, hayvan türü olarak sığır ele alındığında bazı sülfonamitlerin farmakokinetiği değişkenlik gösterir (Kafalı, 2008).

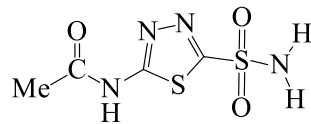
Sülfonamitler genellikle ağız yolu ile alınırlar. Bu yolla alındıklarında, sindirim kanalından çözünürlükleri ile orantılı bir şekilde mide tarafından ve daha çok da ince bağırsak tarafından emilirler. Yaklaşık yarım saat sonra idrarda değişmemiş ya da asetillenmiş olarak bulunurlar. Genel olarak tadları acı olduğu için suya katılarak verildikleri zaman hayvanlar tarafından isteyerek içilmezler. Bu yüzden hazırlanacakları suya tatlandırıcı eklenmelidir. Bu sayede sindirim kanalından basit geçişle emilirler (Saghaei, 2014).

1.1.5. Sülfonamitler ve Glaucoma Hastalığı

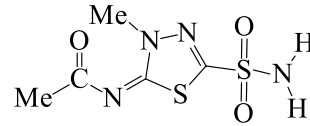
Glaucoma, dünya çapında geri dönüşü olmayan körlüğün başlıca nedenidir. Hastalık semptomsuz bir şekilde ilerler ve kolaylıkla teşhis edilemez. İlerleyen safhalara

kadar semptom gözlenmeden devam eden bu hastalığı, erken bir aşamada etkili bir şekilde tespit etmeye yardımcı olabilecek biyolojik belirteçlere ihtiyaç vardır. Moleküler biyobelirteçler yalnızca glaucoma teşhisine yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda potansiyel olarak yeni hedefli tedaviler için de olanaktır. Dahası, bugüne kadarki tek etkili tedavi, bilinen risk faktörlerinden sadece birini hedef alarak göz içi basıncını düşürmektir. (Breda, vd., 2020).

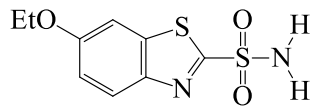
Sülfonamidler ise glaucoma tedavisinde kullanılan karbonik anhidraz izoenzimleri için bilinen en iyi inhibitörlerdir. 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid çeşitli biyolojik aktivitelere ve antibakteriyel özelliklere sahiptir. Bu ilacın günümüze kadar çeşitli türevleri sentezlenmiş ve glaucoma tedavisinde kullanımı araştırılmıştır. Bunlardan ticarileşebilen ve glaucoma hastalığının tedavisinde kullanıma sunulan ilaç moleküllerinden biri de asetazolamittir (Kasımoğulları, Bülbül, Mert ve Gülyüz, 2011). Asetazolamit, göz içindeki sıvı oluşumunu azaltıp göz içi basıncını düşürerek etki eder. İlacın mevcut etkileri yanında yan etkileri de bulunmaktadır. Bu yan etkilerin başında parmaklarda uyuşma ve karıncalanma, tat değişiklikleri, bulanık görme, böbrek taşı oluşumu ve idrara çıkma artışı gibi yan etkileri bulunmaktadır. Asetazolamit ve türevlerinin yapısı Şekil 1.7’de gösterilmiştir (Kasımoğulları, Bülbül, Arslan, Gökçe, 2010).



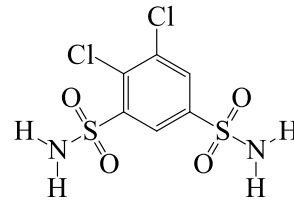
Asetazolamit



Metazolamit



Etokzolamit



Diklorfenamit

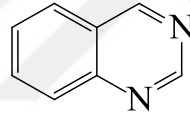
Şekil 1.7. Glaucoma Tedavisinde Kullanılan Sistemik Bileşikler.

1.2. KİNAZOLİN

Kinazolin; benzen ve pirimidin halkasından oluşan benzenoid yapıda heterosiklik aromatik bir bileşiktir. Genellikle kristal formda bulunan kinazolin, tıbbi olarak antimalaryal bir ajan olarak kullanılır. Kinazolinin keşfi çok eski yıllara dayanmaktadır. 1869 yılında Griess ve arkadaşları ilk kinazolin türevi olan 2-siyano-3,4-dihidro-4-oksokinazolin sentezini gerçekleştirerek bu konuda önemli bir adım atmıştır. 1887 yılında Weddige tarafından sentezlenen bu moleküle kinazolin ismi önerilmiştir. 1889 yılında ise Paal ve Bush tarafından kinazolin halka sisteminin numaralandırılması önerilmiştir. Kinazolin'in ilk aktif sentezi 1903 yılında yapılmıştır. 1951 yılında ilk kinazolin iskeletine sahip olan Metakualon isimli ilaç üretilmiştir. Bununla birlikte günümüze kadar yüzden fazla kinazolin iskeleti içeren biyolojik aktif madde ticarileşerek pazarda yerini almayı başarmıştır (Budak, 2018).

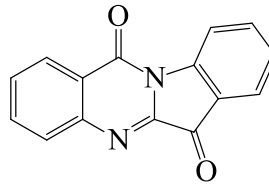
1.2.1. Kinazolinin Genel Yapısı

$C_8H_6N_2$ formülüne sahip kinazolin bileşiğinin yapısı Şekil 1.8'de gösterilmiştir.

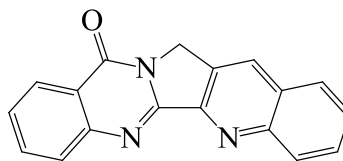


Şekil 1.8. Kinazolin Bileşiği

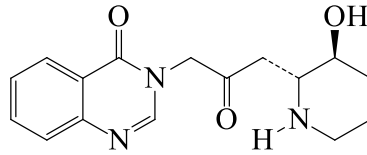
Kinazolin halka sistemi birçok kinazolin alkaloidinin bir parçasıdır. Luotonin A, tryptanthrin, febrifugine, rutaecarpine, (—)-vasicinone ve vasicine bilinen kinazolin alkaloidlerinin sadece birkaç örneğidir (Coşkun ve Çetin, 2004). Bu kinazolin alkaloidlerinin kimyasal yapıları Şekil 1.9'da gösterilmiştir (Michael, 1999).



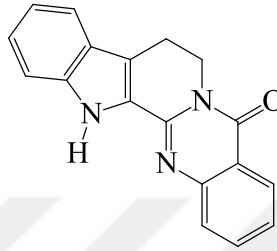
Tryptanthrin: İndol[2,1-*b*]kinazolin-6,12-dion



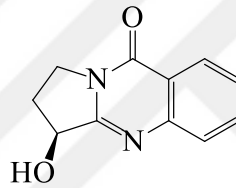
Luotonin A: Kinolin[2',3':3,4]pirol[2,1-*b*]kinazolin-11(13*H*)-on



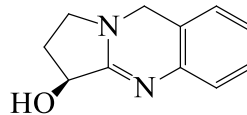
Febrifugine: 3-(3-((2*R*,3*S*)-3-hidroksipiperidin-2-il)-2-oksopropil)kinazolin-4(3*H*)-on



Rutaecarpine: 7,8-dihidroindol[2',3':3,4]pirido[2,1-*b*]kinazolin-5(13*H*)-on



(—)-*Vasicinone*: (3*S*)-3-hidroksi-2,3-dihidropirol[2,1-*b*]kinazolin-9(1*H*)-on

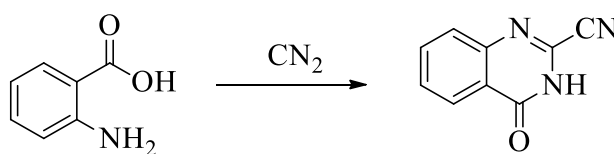


Vasicine: (3*S*)-1,2,3,9-tetrahydro-pirol[2,1-*b*]kinazolin-3-ol

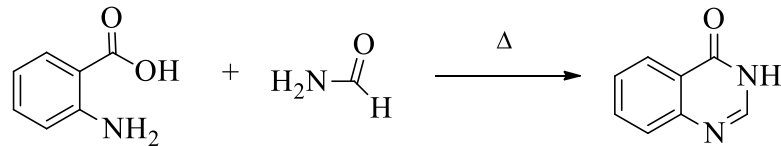
Şekil 1.9. Kinazolin Alkaloid Örnekleri.

1.2.2. Kinazolin ve Türevlerinin Sentez Yöntemleri

Bilinen ilk kinazolin türevi olan 2-siyano-3,4-dihidrokinazolin-4-on bileşiğini Griess, 1869'da siyanojenin antranilik asit ile reaksiyonu sonucunda elde etmiştir (Yılmaz ve Pharm, 2014).



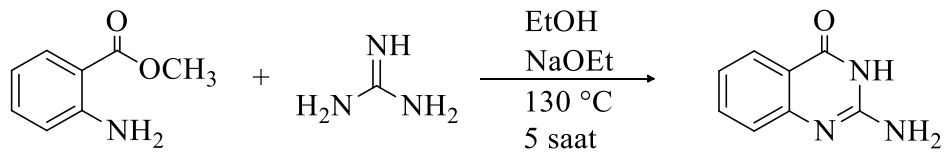
4(3*H*)-kinazolinon halkasının sentetik yöntemi ilk olarak 1895 yılında Stefan Niementowski tarafından yayınlandı ve "Niementowski kinazolinon sentezi" olarak adlandırıldı. François-René Alexandre ve arkadaşları ise 4(3*H*)-kinazolinon bileşiğini formamit ile antranilik asitten yola çıkarak MW(60W) koşullarında 130-150 °C'de ve ortalama 6 saatte yüksek bir verimle sentezlediler (Alexandre, Berecibar ve Besson, 2002).



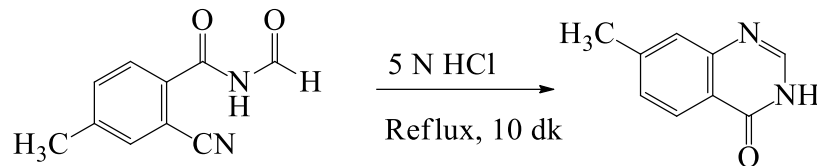
1900 yılında Bogert ve Gotthelf, yaptıkları çalışmada 3,4-dihidro-4-oksokinazolin yapısına sahip aşağıdaki bileşiği antranilik asit ve asetonitrili kapalı tüpte ısıtarak düşük verimlerle de olsa elde etmişlerdir (Türk, 2014).



Hess tarafından, 1968 yılında metil-2-aminobenzoatın guanidin ile reaksiyonu sonucunda ise 2-aminokinazolin-4(3*H*)-on bileşiği sentezlenmiştir (Hess, Cronin ve Scriabine, 1968).

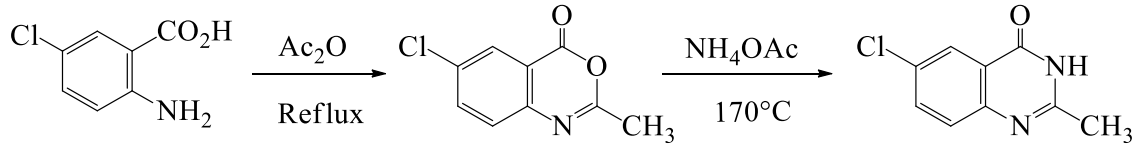


Benzonitril içeren imido türevinin asidik şartlar altında halka kapanması reaksiyonundan, 2-sübstitüe-4(3*H*)-kinazolinon ve türevlerinin eldesi en yaygın sentez yöntemidir (Connolly, Cusack, O'Sullivan, ve Guiry, 2005).

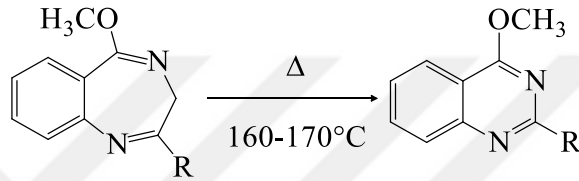


Jiang ve arkadaşları, 2-amino-5-klorobenzoik asit ile asetik anhidrit karışımının reflux edilmesi sonucunda benzoksazin yapısındaki aşağıdaki bileşiği elde etmişlerdir.

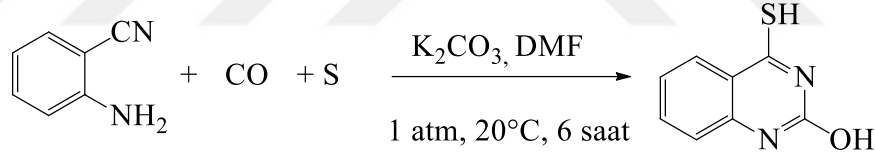
Daha sonra bu bileşiğin amonyum asetatla yüksek sıcaklıktaki reaksiyonu ise 6-kloro-2-metilkinazolin-4(3*H*)-on bileşiğini vermiştir (Jiang, vd., 1990).



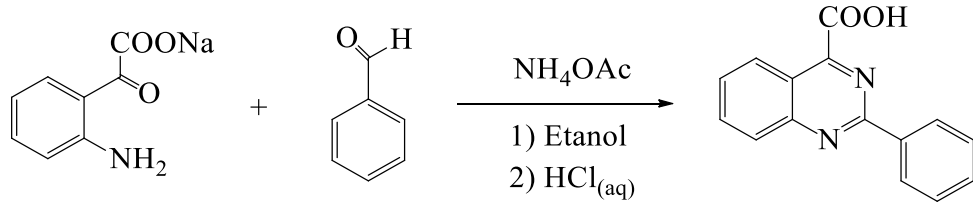
Kaname ve arkadaşları, 5-metoksi-(3*H*)-1,4-benzodiazepin türevlerini difenileter içerisinde 160-170 °C’de termoliz reaksiyonu sonucunda sentezlemişlerdir. Bu reaksiyonda halka küçülmesi sonucunda 4-metoksi-2-metilkinazolin türevleri sentezlenmiştir (Kaname, Tsuchiya ve Sashida, 1999).



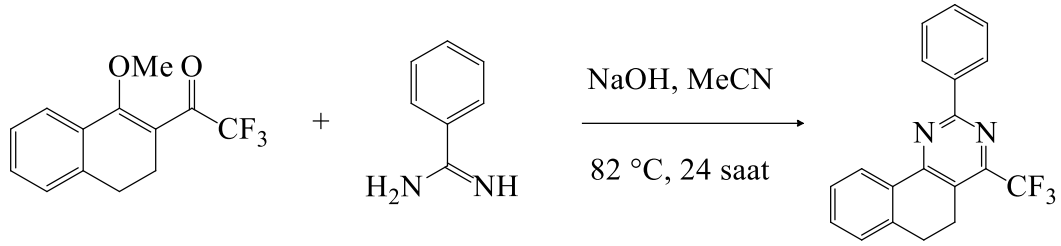
Mizuno ve arkadaşları 2-aminobenzonitrilin karbon monoksit ile sülfür destekli karbonilasyonu sonucunda 4-merkaptokinazolin-2-ol bileşiğini sentezlemişlerdir (Mizuno, Okamoto, Ito ve Miyata, 2000).



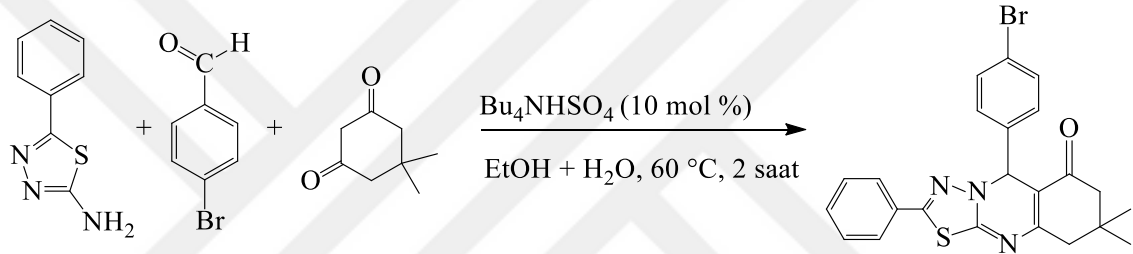
2020 yılında Gök tarafından (2-amino-fenil)-okso-asetik asit sodyum tuzunun, benzaldehit ve amonyum asetat ile aynı ortamda üç bileşenli reaksiyonundan 2-fenilkinazolin-4-karboksilik asit bileşiği sentezlenmiştir (Derviş, 2020).



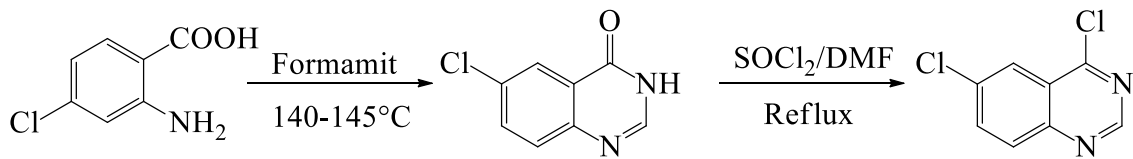
Helio G. Bonacorso ve arkadaşları 2,2,2-trifloro-1-(1-metoksi-3,4-dihidronaftalen-2-il) etanon bileşiğini hazırlayarak benzamitin tuzları ile siklokondensasyon reaksiyonları gerçekleştirmişlerdir. Belirtilen reaksiyon koşullarında %40 verimle 2-fenil-4-(triflorometil)-5,6-dihidrobenzo[*h*]kinazolin sentezlemişlerdir (Helio G. Bonacorso, 2016).



Khansole ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; 5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin, 4-bromobenzaldehit ve dimedon karışımı, etanol-su içerisinde tetrabutylamonyum hidrojen sülfat katalizörlüğünde 60°C de 2 saat boyunca reaksiyona sokulmuştur. Bu reaksiyon sonucunda 5-(4-bromofenil)-8,8-dimetil-2-fenil-8,9-dihidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-6(7H)-on bileşiği %90 verimle sentezlenmiştir (Khansole vd., 2019).



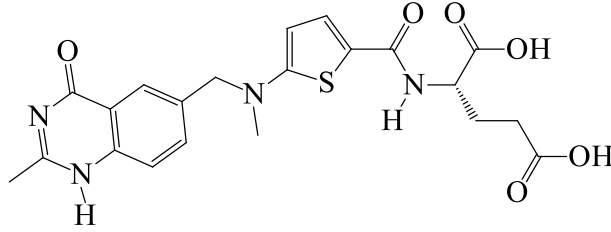
2014 yılında Luo ve ekibi tarafından ticari olarak temin edilebilen 2-amino-4-klorobenzoik asidin formamit ile kondenzasyon reaksiyonundan 6-klorokinazolin-4(3H)-on bileşiği sentezlenmiştir. Oluşturulan bu ara ürünün de SOCl₂ ve DMF ile reaksiyonundan 4,6-diklorokinazolin bileşiğine geçilmiştir (Luo vd., 2014).



1.2.3. Kinazolin Türevlerinin İlaç Sanayisindeki Önemi

Kinazolinler bitki ve mikrobiyal kaynaklardan izole edilebilen doğal ürünlerdir. Kinazolinlerin çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle, bu bileşiklerin sentezi ve kullanımı son yıllarda araştırmacıların odak noktası haline gelmiştir. Bu grubu içeren bileşikler sakinleştirici, ağrı kesici, antibakteriyel, antifungal, antikanser, antimikrobiyal, antitümör, antikonvülsan, anti-inflamatuvar ve anti-HIV gibi geniş bir spektrumda biyolojik aktiviteye sahiptir (Mutlu, 2010).

Farmasötik olarak kullanılan sentetik kinazolin türevlerinin ticari örnekleri vardır. Örneğin Tomudex bileşiği; kolorektal, meme ve pankreas kanserinde aktivite gösteren bir kinazolin türevidir. Bu bileşiğin kimyasal yapısı Şekil 1.10'da gösterilmiştir (Coşkun ve Çetin, 2004).



Şekil 1.10. Tomudex Yapısı

Kinazolin türevleri, önemli terapötik aktiviteleri ile çeşitli tümörlere karşı ayrıcalıklı bir antikanser ajan sınıfını oluşturur. Kinazolin analoglarının çoğu, farklı protein kinazları inhibe ederek etki eder ve bunun sonucunda DNA'nın replikasyonunu ve transkripsiyonunu engelleyerek tümör büyümesini ortadan kaldırır (Ranju Bansal, 2020).

1.2.4. Kinazolin İskeleti İçeren İlaçlar

Çeşitli kullanım alanlarına göre farklı ülkelerde pazarlanan bazı kinazolin bileşiklerinin yapıları Tablo 1.1'de gösterilmiştir (Yılmaz ve Pharm, 2014).

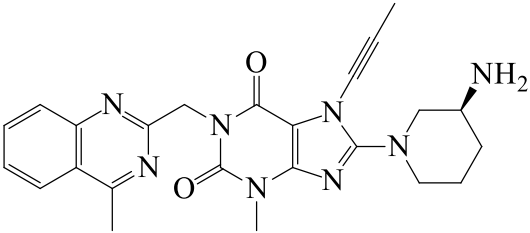
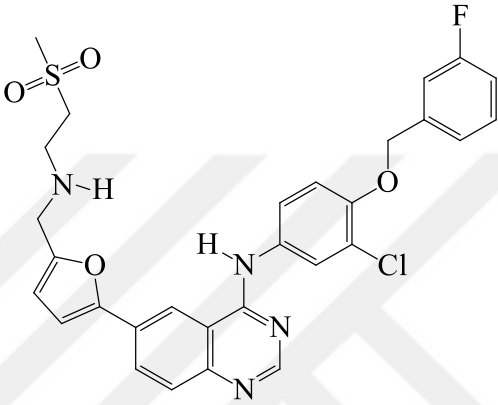
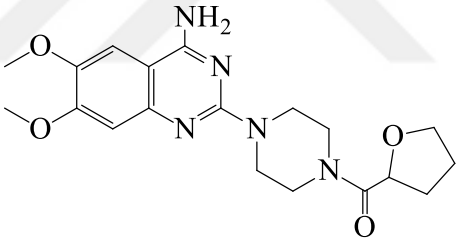
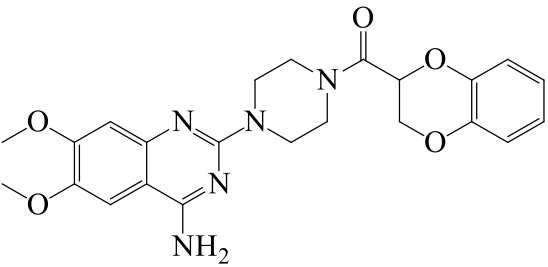
Tablo 1.1. Kinazolin İskeleti İçeren İlaçların Yapı ve Kullanım Alanı

Kinazolin Türevi	Yapı	Kullanım
Erlotinib		Antikanser

Tablo 1.1. (Devam) Kinazolin İskeleti İçeren İlaçların Yapı ve Kullanım Alanı

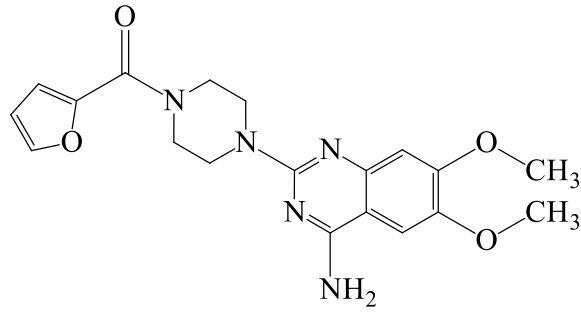
Kinazolin Türevi	Yapı	Kullanım
Prazosin		Antihipertansif
Gefitinib		Antikanser
Alfuzosin		İyi huylu prostat hiperplazi
Bunazosin		Antiglaucoma
Trimetrexate		Pnömosist zatürree ve leiomyosarkom
Anagrelide		Trombositoz ve kronik miyeloid lösemi

Tablo 1.1. (Devam) Kinazolin İskeleti İçeren İlaçların Yapı ve Kullanım Alanı

Kinazolin Türevi	Yapı	Kullanım
Linagliptin		Tip II diyabet
Lapatinib		Antikanser
Terazosin		İyi huylu prostat hiperplazi.
Doxazosin		Hipertansiyon ve iyi huylu prostat hiperplazi

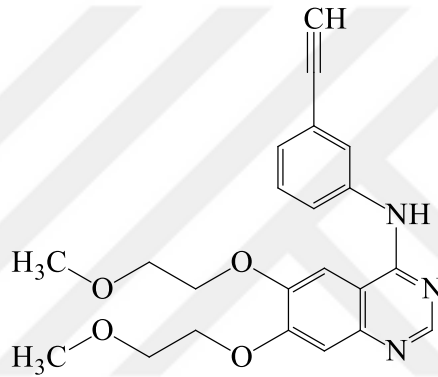
Prazosin

Prazosin, kimyasal olarak (4-(4-amino-6,7-dimetoksikinazolin-2-il)piperazin-1-il)(furan-2-il)metanon bileşiği olup, yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan sempatolitik bir ilaçtır. Kan damarlarını gevşeterek kan basıncını düşürür. Prazosin aynı zamanda minipress, vasoflex, pressin ve hypovase olarak da bilinir (Selvam vd., 2011).



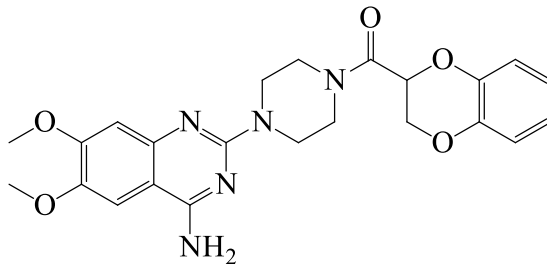
Erlotinib

Erlotinib'in ticari adı tarceva'dır ve IUPAC ismi *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoksietoksi)kinazolin-4-amin şeklindedir. Akciğer kanseri, pankreas kanseri ve diğer bazı kanser türlerini tedavi etmek için kullanılır (Selvam vd., 2011).



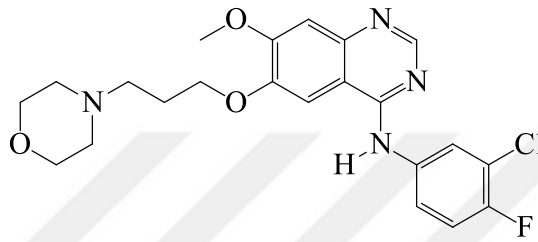
Doxazosin

Doxazosin, antihipertansif ve antineoplastik özelliklere sahip bir ilaç bileşiğidir. Kimyasal ismi (4-(4-amino-6,7-dimetoksikinazolin-2-il)piperazin-1-il)(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-2-il)metanondur. Bu ilaç bileşiği hipertansiyon ve iyi huylu prostat hipertrofisi hastalığı tedavisinde oldukça etkilidir. Bu etkisi sayesinde seçici olmayan bir alfa-1 adrenerjik antagonisttir (alfa bloker). Aynı zamanda antihipertansif ve kalp krizini önlemek için lipid düşürücü ajan olarak kullanılır (Wykretowicz, A., Guzik, P., & Wysocki, H. 2008).



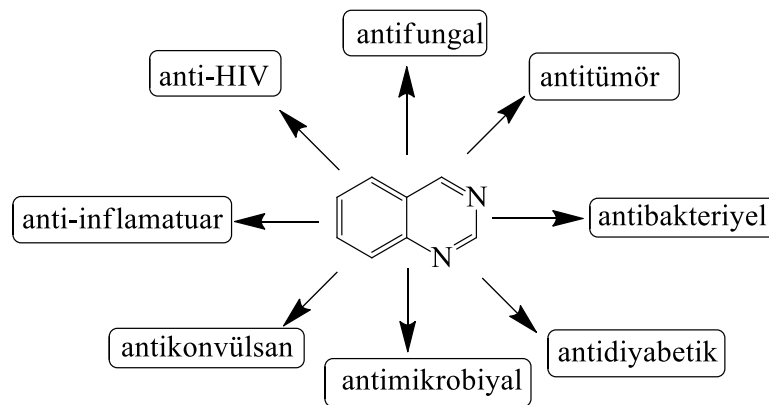
Gefitinib

Gefitinib, antineoplastik aktiviteye sahip bir anilinokinazolin türevi olup epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) 'nın bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Bileşiğin kimyasal ismi *N*-(3-kloro-4-florofenil)-7-metoksi-6-(3-morfolinopropoksi)kinazolin-4-amindir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin (NSCLC'ler) EGFR mutasyonları ile tedavisinde kullanılır. Gefitinib, ayrıca hücre döngüsünün durdurulmasına neden olabilir ve anjiyogenezi inhibe edebilir (Takenaka vd., 2019).



1.2.5. Kinazolinin Sahip Olduğu Biyolojik Aktiviteler

Çeşitli *N*-heterosiklik yapılar içerisinde yer alan kinazolin ve türevleri, farklı biyolojik etkilerle farklı bir bileşik sınıfını oluşturur. Son yıllarda tıbbi alandaki önemi nedeniyle birçok farklı sentetik kinazolin türevi sentezlenmiştir. Günümüze kadar yayınlanan çalışmalarda sentezlenen yapıların antimikrobiyal, antikonvülsan, anti-inflamatuar, anti-HIV, antifungal, antitümör, antibakteriyel ve antidiyabetik gibi geniş bir spektrumda biyolojik aktiviteleri bulunmaktadır. Kinazolin halkası içeren ve ticarileşen bazı bileşiklerden bunazosin bileşiği antiglaucoma, erlotinib bileşiği antikanser ilaç olarak kullanılır (Gök, 2019). Kinazolinin sahip olduğu biyolojik aktiviteler Şekil 1.11'de gösterilmiştir.



Şekil 1.11. Kinazolinin Sahip Olduğu Biyolojik Aktiviteler



İKİNCİ BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. MATERYAL

2.1.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneyde kullanılan reaktif ve çözücüler analitik saflıktadır ve genel olarak Merck, Aldrich, Sigma ve Fluka gibi firmalardan tedarik edilmiştir. Deneylerde reaktif olarak benzaldehit, 4-nitrobenzaldehit, 4-florobenzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 4-hidroksibenzaldehit, 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit, 4-siyanobenzaldehit, 4-etilbenzaldehit, 1,3-sikloheksandion, 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, katalizör olarak trifloroasetik asit ve çözücü olarak metanol, etanol, izopropanol, aseton, kloroform, heksan, dietil eter ve su kullanılmıştır. Reaktiflerin çoğu herhangi bir saflaştırma yapılmadan doğrudan kullanılmıştır. Sadece 1,3-sikloheksandion tepkimelerden önce kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

2.1.2. Deneylerde ve Analizlerde Kullanılan Cihazlar

Reaksiyon ilerleyişinin kontrolü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Kimya Bölümü bünyesinde bulunan 254-366 nm aralığındaki Camag markalı UV lambası ve DC Alufolien Kiesegel 60/254 Merck TLC Levhaları kullanılarak gerçekleştirildi.

Çözücü buharlaştırma işlemleri, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Kimya Bölümü bünyesinde bulunan Heidolph Rotavac Vario markalı döner buharlaştırıcı ile yapıldı.

Kurutma işlemleri, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Kimya Bölümü bünyesinde bulunan Binder markalı etüv (0-300 °C) ile yapıldı.

Mikrodalga destekli reaksiyonlar, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Kimya Bölümü bünyesinde bulunan CEM Discover and Explorer SP Microwave Irradiation markalı mikrodalga sentez cihazı ile yapıldı.

Kimyasal maddelerin tartım işlemleri, Dumlupınar Üniversitesi Kimya Bölümü bünyesinde bulunan Shimadzu AW 220 markalı hassas terazi ile yapıldı.

Erime noktası tayinleri, Dumlupınar Üniversitesi Kimya Bölümü bünyesinde bulunan Stuart Automatic melting point SMP50 markalı erime noktası tayin cihazı ile yapıldı.

FTIR spektrumları, Dumlupınar Üniversitesi Fizik Bölümü bünyesinde bulunan Bruker Optics Vertex 70 marka FTIR spektrometresi ile alındı.

^{13}C -NMR ve ^1H -NMR Spektrumları, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesindeki Bruker AVANCE III (400 MHz) marka NMR cihazı ile alındı.

Kütle spektrumları, Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM) bünyesindeki Agilent 6530 Accurate-Mass Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi (Q-TOF) cihazı ile alındı.

Bunların yanında gerek reaksiyonlarda gerekse reaksiyon sonrası saflaştırma ve süzme işlemlerinde Heidolph MR 3001 marka ısıtıcı manyetik karıştırıcılar ve KNF marka vakum pompası kullanıldı.

2.2. YÖNTEM

Deneylerde optimum reaksiyon şartlarının belirlenmesi için çeşitli yöntemler denendi. Bu yöntemlerde ilk olarak başlangıç bileşikler, çözücünün (metanol, etanol, veya su) farklı miktarlarının kullanıldığı çözücü ortamında ve farklı sıcaklıklarda reaksiyona sokuldu. Ancak çözücü ortamındaki denemelerde reaksiyon süresi 72 saate kadar sürdürüldü fakat bu süre zarfında reaksiyonun tamamlanmadığı gözlemlendi. Özellikle uzun süreli reaksiyon gereken durumlarda reaksiyon sürelerini kısaltmak ve ürünlerin verimini artırmak için mikrodalga yöntemine de başvuruldu. Mikrodalga cihazında farklı mol oranları, farklı sıcaklıklar, farklı basınçlar, farklı güç ve sürelerde reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı gözlemlenerek optimum reaksiyon şartları bulunmaya çalışıldı. Buna göre en uygun reaksiyon şartları 17 atm basınç, 200 W güç, 100 °C sıcaklık ve 10 dakika süre olduğu tespit edildi. Reaksiyonun gidişatı TLC ile kontrol edilerek reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı tespit edildi.

Ayrıca reaksiyonlarda katalizörün verime olan etkisi de araştırıldı. Sentezlenen yeni sülfonamit-kinazolin bileşiklerinde katalizör olarak trifloroasetik asit ve *p*-toluen sülfonik asit bileşikler denendi. En yüksek verimin trifloroasetik asit katalizörlüğündeki reaksiyonlarda gerçekleştiği tespit edildi.

Aynı reaksiyon koşullarında yapılan deneylerde kullanılan katalizörlerin verime etkisi Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

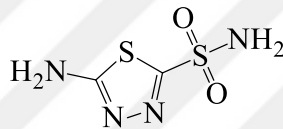
Tablo 2.1. Farklı Katalizörlerin Reaksiyon Verimine Etkisi

Katalizör	Reaksiyon Koşulları	% Verim (A1 Bileşiği)
<i>p</i> -TSA	MW, 100°C, 10 dakika	56
TFA	MW, 100°C, 10 dakika	81

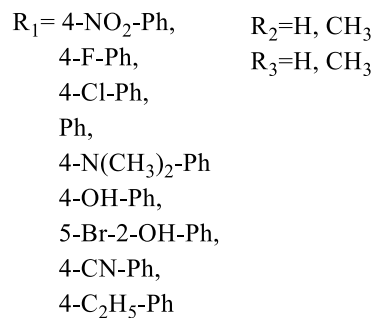
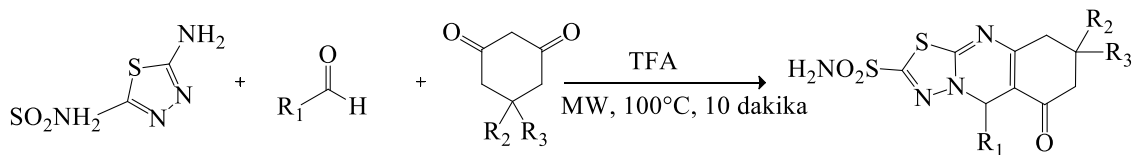
Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında ise FTIR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR ve Kütle spektrumlarından faydalanıldı.

2.3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Çalışmanın çıkış maddesi olan 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiği, etken maddesi asetazolamit olan Diazomid adlı ilaçtan yola çıkılarak hazırlandı. 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinin kimyasal yapısı Şekil 2.1’de verilmiştir.

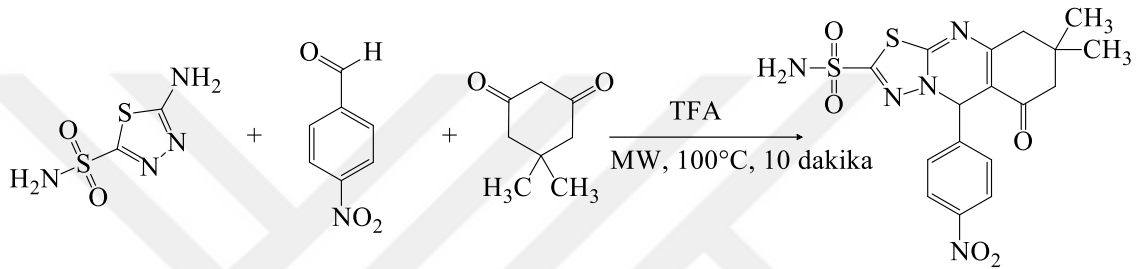
**Şekil 2.1. 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit**

Çalışmamızda kinazolin türevlerinin sentezi için farklı sübstitüe aromatik aldehitler ve halkalı 1,3-diketon bileşikleri kullanıldı. Mikrodalga yöntemi ile üç bileşenli olarak tek kap içerisinde elde edilen kinazolin bileşikleri için genel reaksiyon denklemi aşağıda gösterilmiştir.

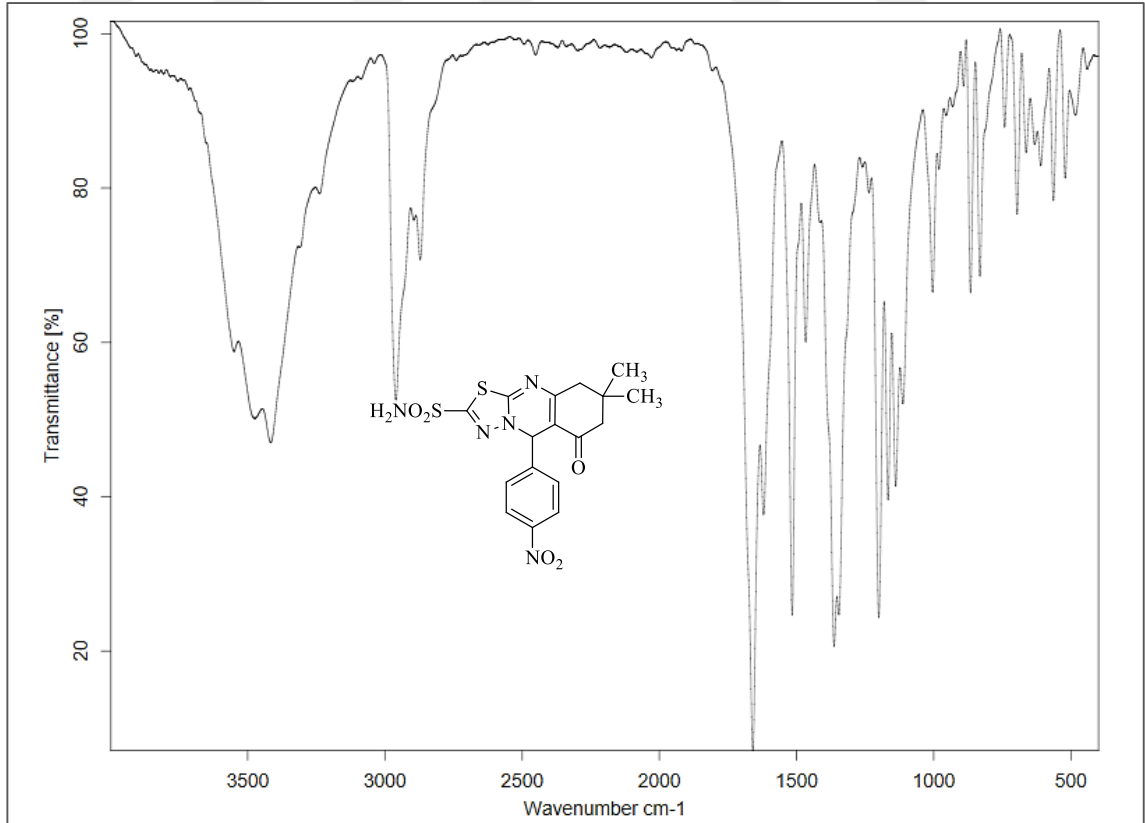


2.3.1. 8,8-dimetil-5-(4-nitrofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A1) Bileşiğinin Sentezi

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinden 0,18 g (1 mmol), 4-nitrobenzaldehyitten 0,18 g (1,2 mmol) ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandiondan 0,14 g (1 mmol) alındı ve bileşenlerin her biri yaklaşık 10 mL metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırıldı. Karışım mikrodalga cihazında (17 atm, 200 W, 100 °C) 10 dakika reaksiyona konuldu. Cihazdan alınan karışım soğutulmadan buzlu suyun içerisine aktarıldı. Elde edilen ham ürün süzülerek izopropanolden kristallendirildi. Elde edilen bileşiğe (A1) ait reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.

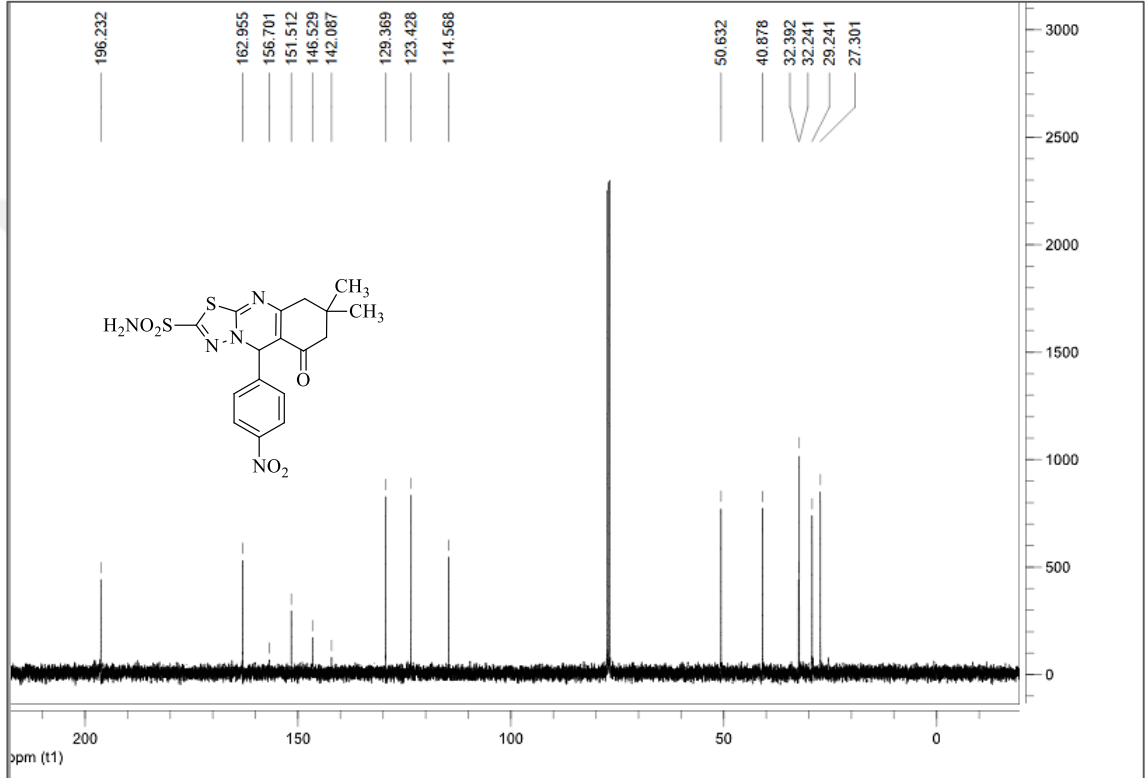


A1 bileşiğinin yapısı FTIR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR ve Kütle analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır.



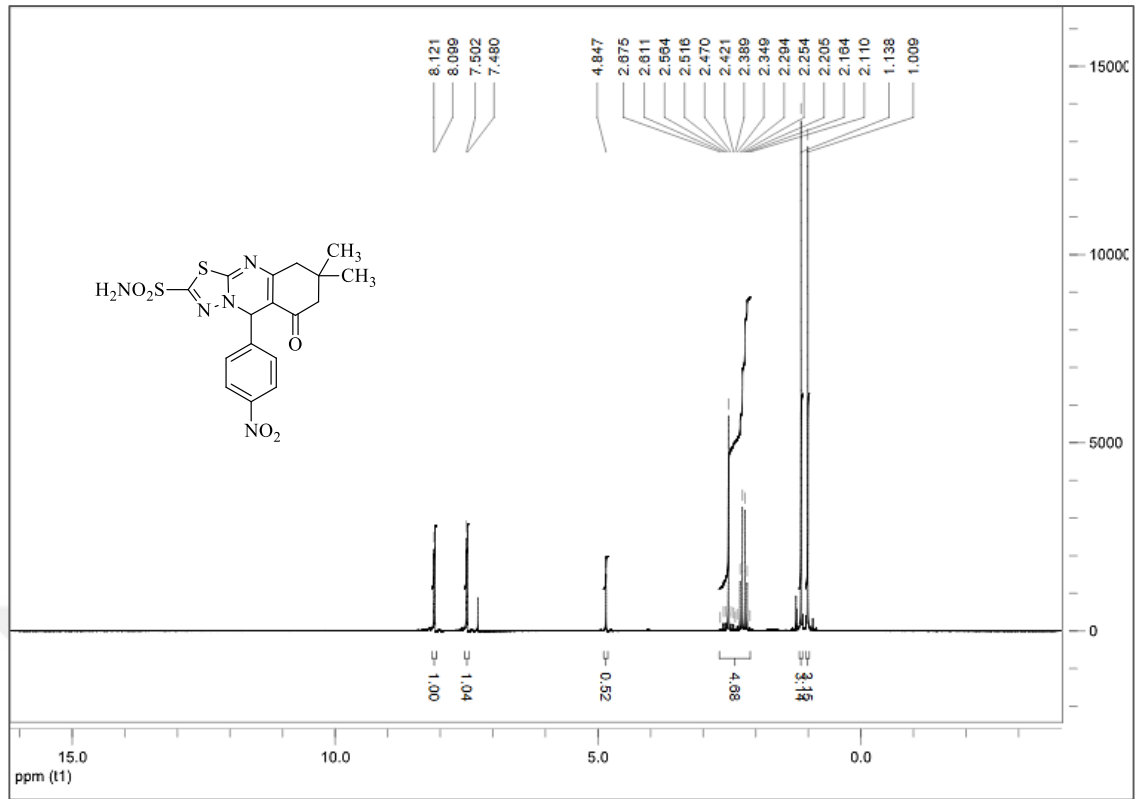
Şekil 2.2. A1 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.

A1 bileşiğinin FTIR spektrumunda (Şekil 2.2) 3476 ve 3416 cm^{-1} 'de görülen bantlar NH_2 grubu gerilme titreşimlerine aittir. 3039 cm^{-1} 'de gözlenen bant, aromatik CH gerilme titreşimlerinden, 2961 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1659 cm^{-1} 'de görülen kuvvetli bant karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çift bağlara ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$) ait gerilme titreşimleri 1619-1468 cm^{-1} aralığında, ayrıca bileşikteki $-\text{SO}_2$ grubuna ait gerilme titreşimi ise 1362 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.



Şekil 2.3. **A1** Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).

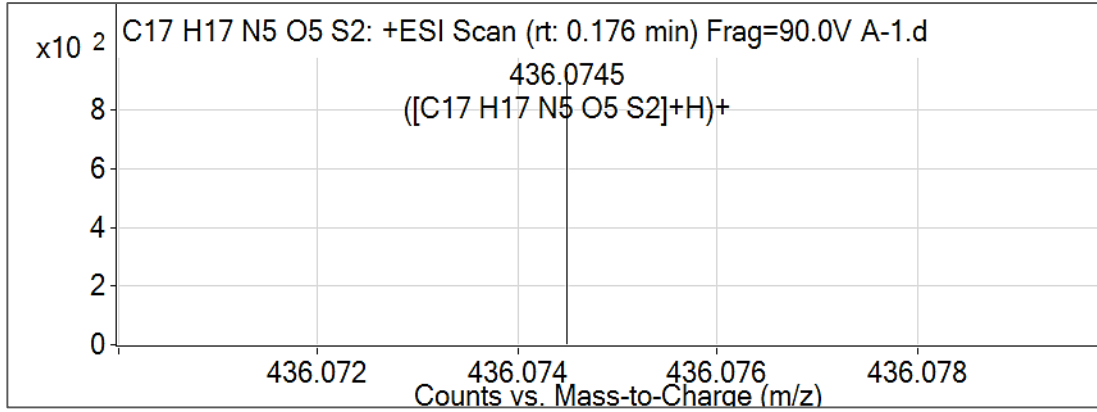
A1 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 2.3) incelendiğinde, 15 adet karbon sinyali gözlemlenmektedir. $\delta=196.23$ ppm'de $\text{C}=\text{O}$ (keton) grubuna ait sinyal, $\delta=146.52$ ppm'de ise nitro grubunun bağlı olduğu karbona ait sinyal görülmektedir. Tiyadiazol halkasında bulunan C10a ve C2 karbonları sırasıyla $\delta=162.95$ ve $\delta=156.70$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=142.08$ ve $\delta=114.56$ ppm'deki sinyaller ise sırasıyla kinazolin halkasında bulunan C9a ve C5a karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=151.51$ -123.42 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik bölgeye ait diğer karbon atomlarına aittir. Alifatik karbon atomlarına ait sinyaller ise $\delta=50.63$ ppm (C5), $\delta=40.87$ ppm (C7), $\delta=32.39$ ppm (C9), $\delta=32.24$ ppm (C8), $\delta=29.24$ ppm ve $\delta=27.30$ ppm'de (CH_3) gözlemlenmektedir.



Şekil 2.4. A1 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃).

A1 bileşiğinin CDCl₃'te alınmış ¹H-NMR spektrumu (Şekil 2.4) incelendiğinde, $\delta=8.12-7.48$ ppm aralığında gözlenen sinyaller (4H, m) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=4.84$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal kinazolin halkasının 5 konumundaki protona, $\delta=2.67-2.38$ ppm aralığında gözlenen 2H'lık multipler sinyaller ise kinazolin halkasının 7 konumundaki protonlara aittir. Ayrıca $\delta=2.51$ ppm'de gözlenen 2H'lık singlet sinyal SO₂NH₂ grubu protonlarından kaynaklanmaktadır. Kinazolin halkasının 9 konumundaki protonlar $\delta=2.34-2.11$ ppm aralığında 2H'lık multiplerler şeklinde sinyal vermektedir. Metil grubu protonlarına ait sinyaller ise $\delta=1.13$ ve $\delta=1.00$ ppm'de üçer protonluk singlet pikler şeklinde gözlemlenmektedir.

A1 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 2.5) 436.0745 m/z'de görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 436.07; Bulunan: 436.0745).

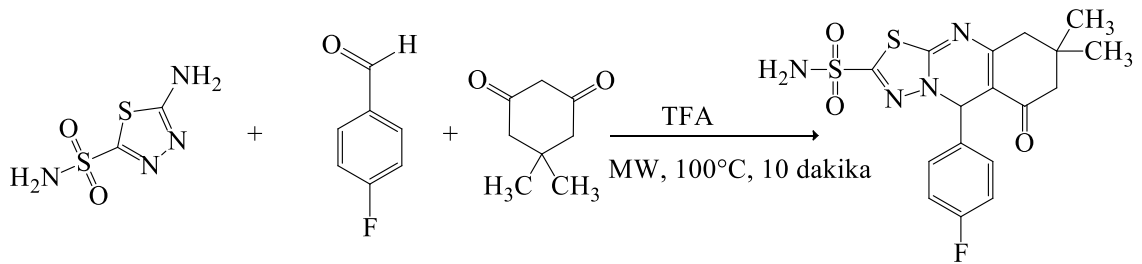


Şekil 2.5. A1 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.

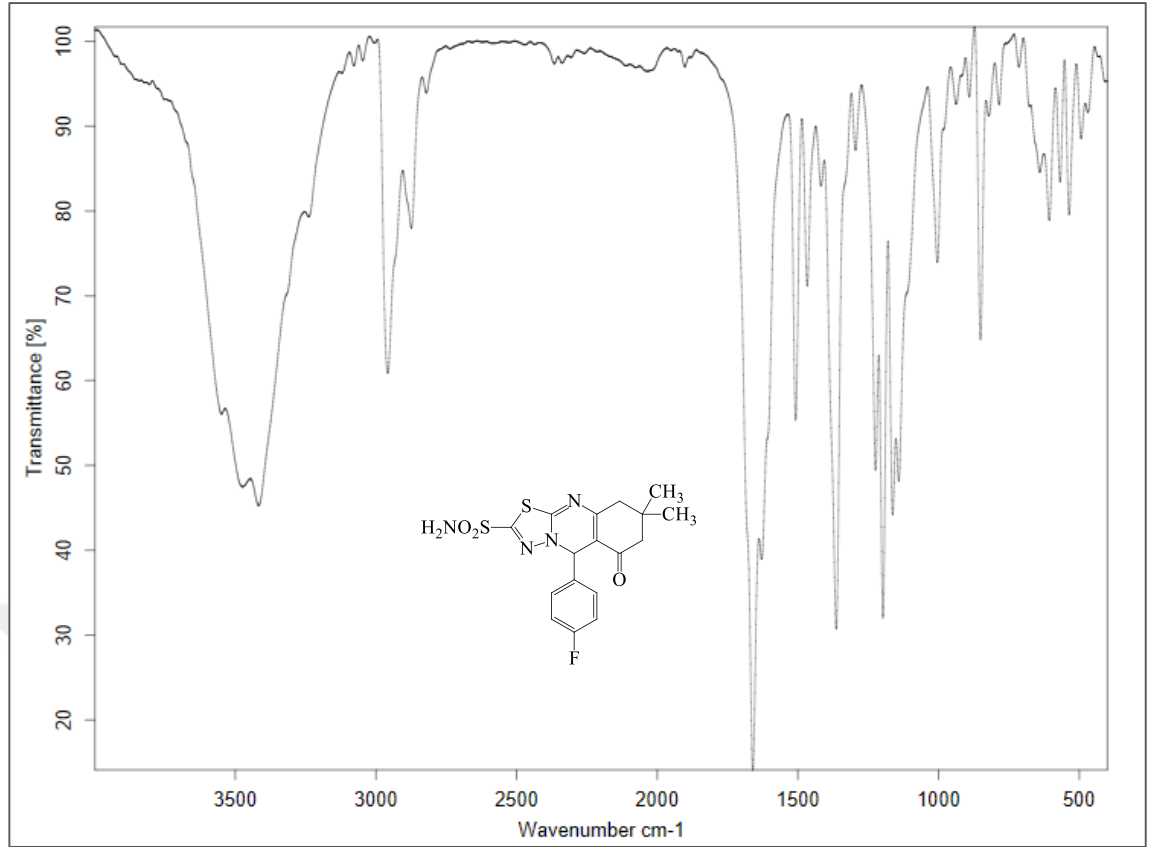
Bileşiğe ait FTIR, ^{13}C -NMR, 1H -NMR ve Kütle analizleri önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır. Analizlere ait detaylar ve bileşiğe ait fiziksel özellikler bulgular kısmında verilmiştir.

2.3.2. 5-(4-florofenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A2) Bileşiğinin Sentezi

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinden 0,18 g (1 mmol), 4-florobenzaldehitten 0,154 mL (1,2 mmol) ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandiondan 0,14 g (1 mmol) alındı ve bileşenlerin her biri yaklaşık 10 mL metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırıldı. Karışım mikrodalga cihazında (17 atm, 200 W, 100 °C) 10 dakika reaksiyona konuldu. Cihazdan alınan karışım soğutulmadan buzlu suyun içerisine aktarıldı. Elde edilen ham ürün süzülerek izopropanolden kristallendirildi. Elde edilen bileşiğe (A2) ait reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



Sentezlenen A2 bileşiğinin yapısı FTIR, ^{13}C -NMR, 1H -NMR ve Kütle analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır.

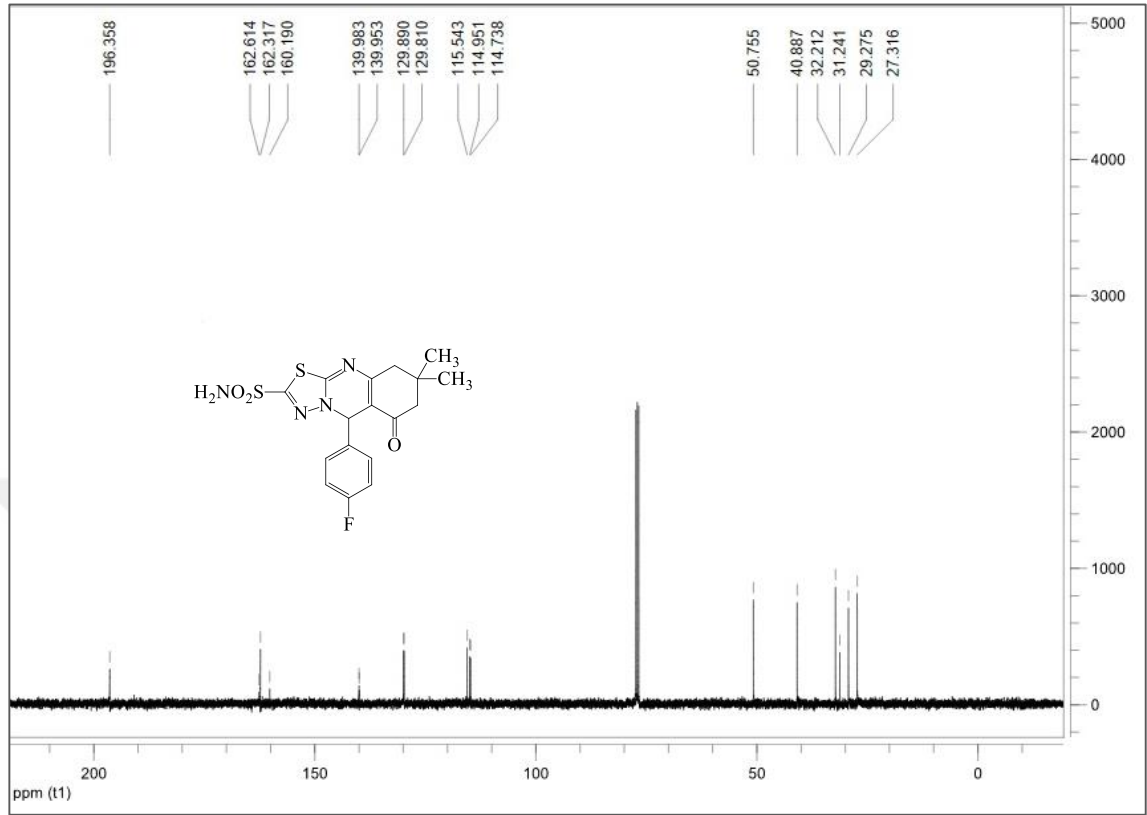


Şekil 2.6. A2 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.

A2 bileşiğinin FTIR spektrumunda (Şekil 2.6) 3551 ve 3479 cm^{-1} 'de görülen bantlar NH_2 grubu gerilme titreşimlerine aittir. 3049 cm^{-1} 'de gözlenen bant, aromatik CH gerilme titreşimlerinden, 2956 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1661 cm^{-1} 'de görülen kuvvetli bant karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çift bağlara ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$) ait gerilme titreşimleri 1629-1468 cm^{-1} aralığında, ayrıca bileşikteki $-\text{SO}_2$ grubuna ait gerilme titreşimi ise 1362 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.

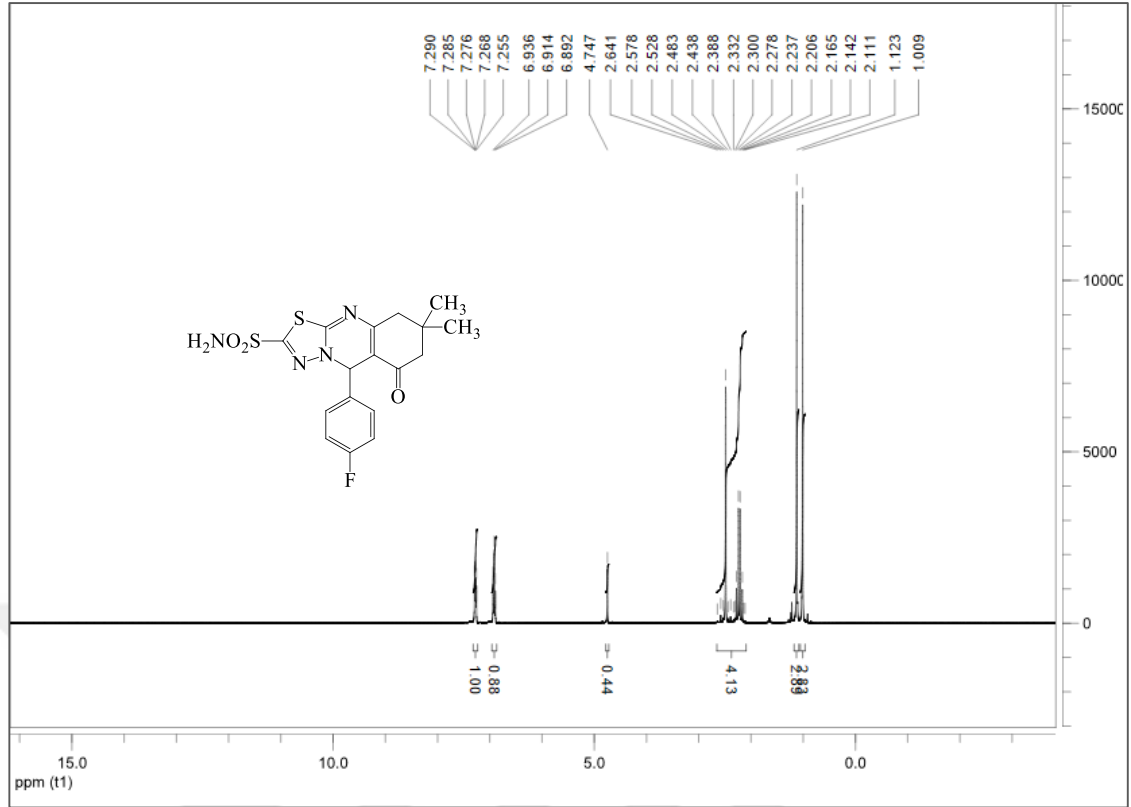
A2 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 2.7) incelendiğinde, 17 adet karbon sinyali gözlemlenmektedir. $\delta=196.35$ ppm'de $\text{C}=\text{O}$ (keton) grubuna ait sinyal, $\delta=162.61$ ppm'de ise flor atomunun bağlı olduğu karbona ait sinyal görülmektedir. Tiyadiazol halkasında bulunan C10a ve C2 karbonları sırasıyla $\delta=162.31$ ve $\delta=160.19$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=139.98$ ve $\delta=115.54$ ppm'deki sinyaller ise sırasıyla kinazolin halkasında bulunan C9a ve C5a karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=139.95$ -114.73 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik bölgeye ait diğer karbon atomlarına aittir. Alifatik karbon atomlarına ait sinyaller ise $\delta=50.75$ ppm (C5), $\delta=40.88$ ppm (C7),

$\delta=32.21$ ppm (C9), $\delta=31.24$ ppm (C8), $\delta=29.27$ ppm ve $\delta=27.31$ ppm'de (CH₃) gözlemlenmektedir.

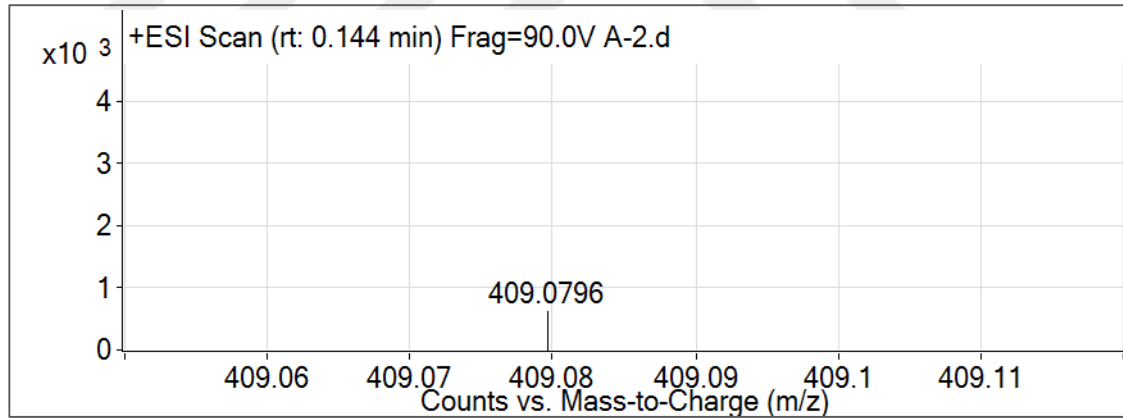


Şekil 2.7. A2 Bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃).

A2 bileşiğinin CDCl₃'te alınmış ¹H-NMR spektrumu (Şekil 2.8) incelendiğinde, $\delta=7.29$ - 6.89 ppm aralığında gözlenen sinyaller (4H, m) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=4.74$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal kinazolin halkasının 5 konumundaki protona ve $\delta=2.64$ - 2.38 ppm aralığında gözlenen 2H'lık multipler sinyaller ise kinazolin halkasının 7 konumundaki protonlara aittir. Ayrıca $\delta=2.48$ ppm'de gözlenen 2H'lık singlet sinyal SO₂NH₂ grubu protonlarından kaynaklanmaktadır. Kinazolin halkasının 9 konumundaki protonlar $\delta=2.33$ - 2.11 ppm aralığında 2H'lık multipler şeklinde sinyal vermektedir. Metil grubu protonlarına ait sinyaller ise $\delta=1.12$ ve $\delta=1.00$ ppm'de üçer protonluk singlet pikler şeklinde gözlemlenmektedir.



Şekil 2.8. A2 Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).



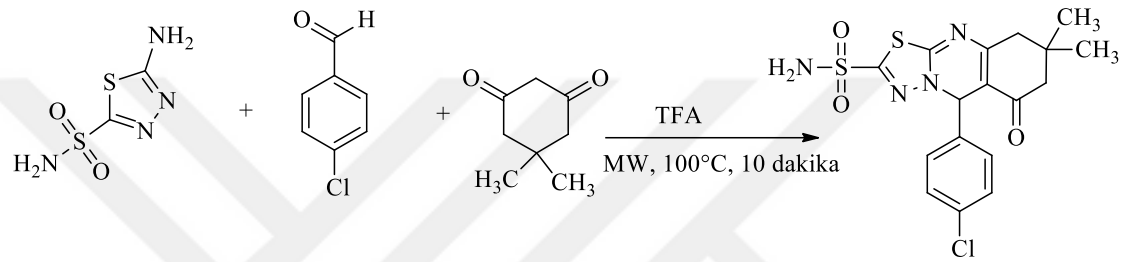
Şekil 2.9. A2 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.

A2 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 2.9) 409.0796 m/z’de görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir (LC-MS-TOF (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan: 409.07; Bulunan: 409.0796).

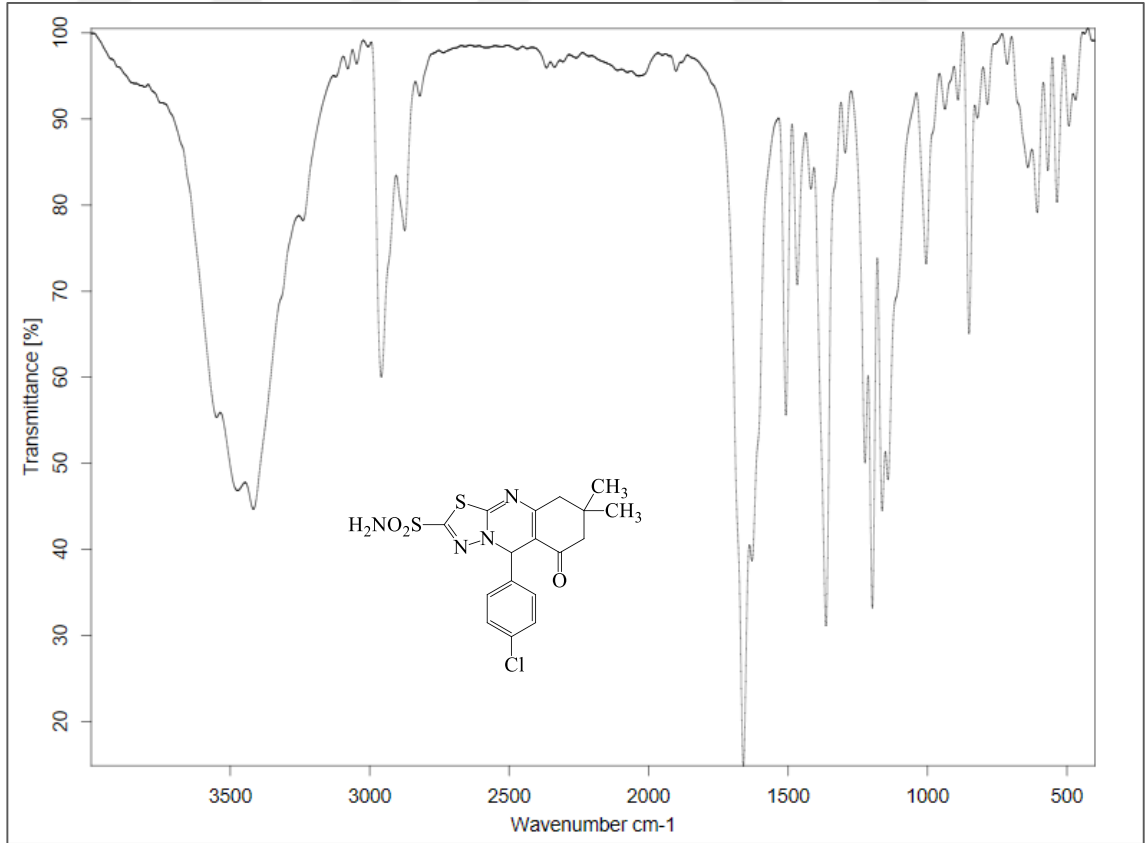
Bileşiğin FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır. Analizlere ait detaylar ve bileşiğe ait fiziksel özellikler bulgular kısmında verilmiştir.

2.3.3. 5-(4-klorofenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b] kinazolin-2-sülfonamit (A3) Bileşiğinin Sentezi

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinden 0,18 g (1 mmol), 4-klorobenzaldehitten 0,17 g (1,2 mmol) ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandiondan 0,14 g (1 mmol) alındı ve bileşenlerin her biri yaklaşık 10 mL metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırıldı. Karışım mikrodalga cihazında (17 atm, 200 W, 100 °C) 10 dakika reaksiyona konuldu. Cihazdan alınan karışım soğutulmadan buzlu suyun içerisine aktarıldı. Elde edilen ham ürün süzülerek izopropanolden kristallendirildi. Elde edilen bileşiğe (A3) ait reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.

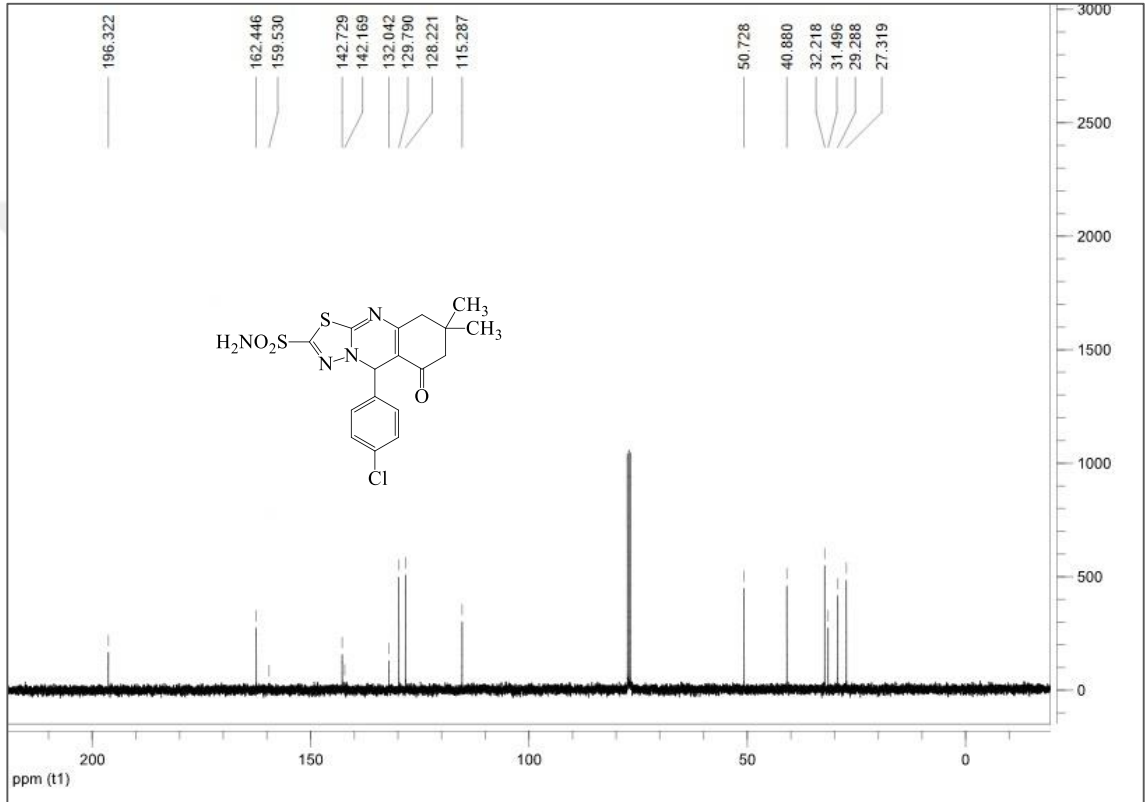


Sentezlenen A3 bileşiğinin yapısı FTIR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR ve Kütle analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır.



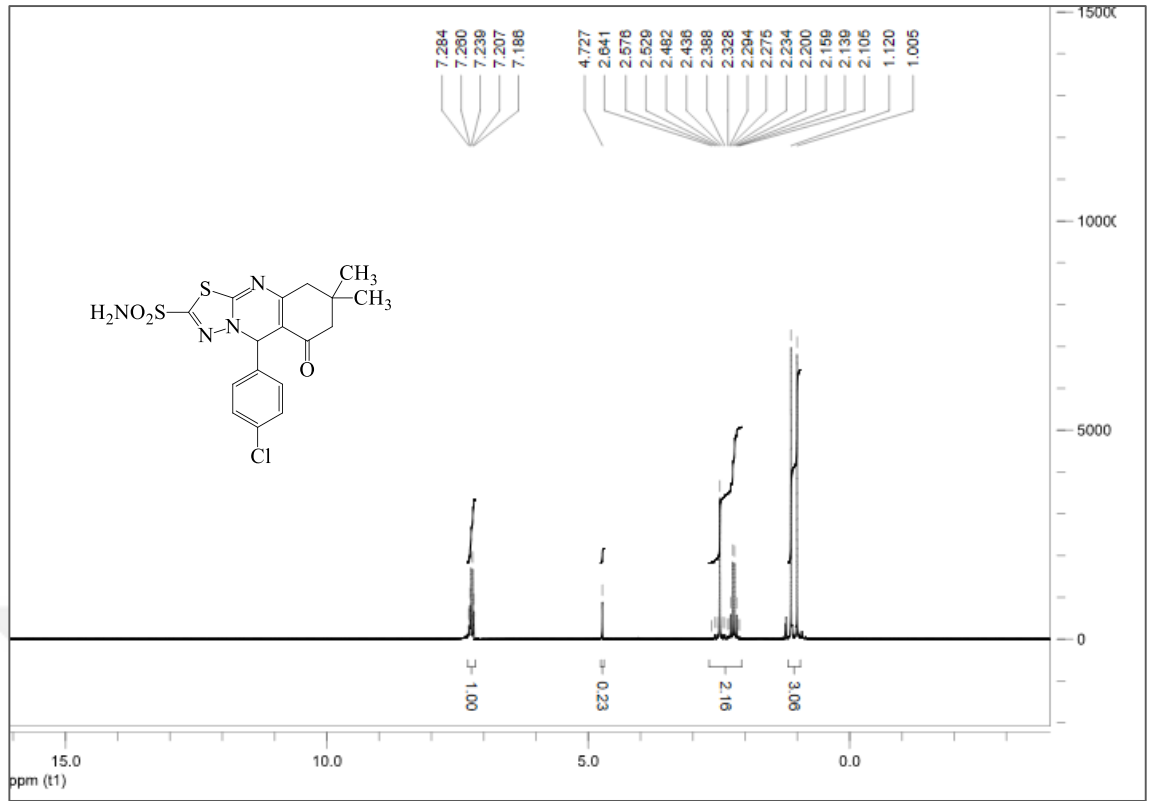
Şekil 2.10. A3 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.

A3 bileşiğinin FTIR spektrumunda (Şekil 2.10) 3554 ve 3485 cm^{-1} 'de görülen bantlar NH_2 grubu gerilme titreşimlerine aittir. 3065 cm^{-1} 'de gözlenen bant, aromatik CH gerilme titreşimlerinden, 2961 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1662 cm^{-1} 'de görülen kuvvetli bant karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çift bağlara ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$) ait gerilme titreşimleri 1623-1469 cm^{-1} aralığında, ayrıca bileşikteki $-\text{SO}_2$ grubuna ait gerilme titreşimi ise 1362 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.



Şekil 2.11. **A3** Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).

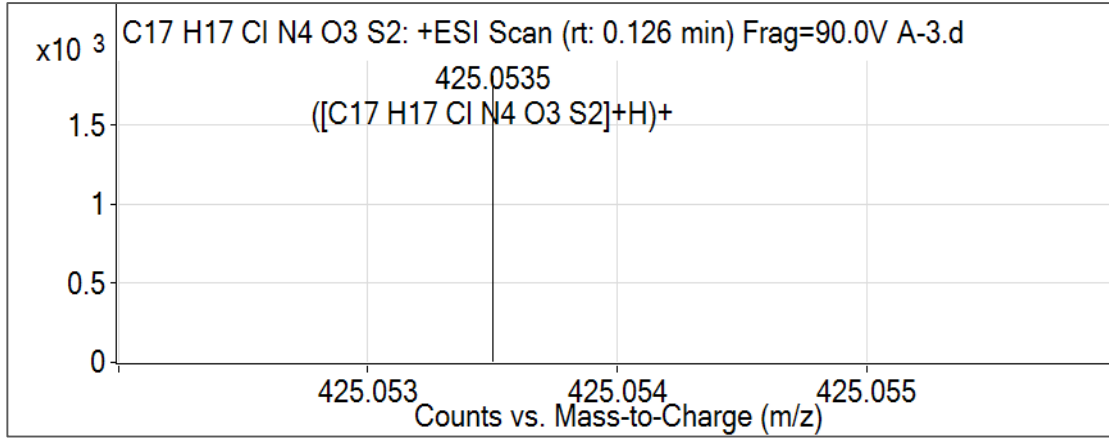
A3 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 2.11) incelendiğinde, 15 adet karbon sinyali gözlemlenmektedir. $\delta=196.32$ ppm'de $\text{C}=\text{O}$ (keton) grubuna ait sinyal, $\delta=132.04$ ppm'de ise klor atomunun bağlı olduğu karbona ait sinyal görülmektedir. Tiyadiazol halkasında bulunan C10a ve C2 karbonları sırasıyla $\delta=162.44$ ve $\delta=159.53$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=142.16$ ve $\delta=115.28$ ppm'deki sinyaller ise sırasıyla kinazolin halkasında bulunan C9a ve C5a karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=142.72$ - 128.22 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik bölgeye ait diğer karbon atomlarına aittir. Alifatik karbon atomlarına ait sinyaller ise $\delta=50.72$ ppm (C5), $\delta=40.88$ ppm (C7), $\delta=32.21$ ppm (C9), $\delta=31.49$ ppm (C8), $\delta=29.28$ ppm ve $\delta=27.31$ ppm'de (CH_3) gözlemlenmektedir.



Şekil 2.12. A3 Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).

A3 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^1H -NMR spektrumu (Şekil 2.12) incelendiğinde, $\delta=7.28$ - 7.18 ppm aralığında gözlenen sinyaller (4H, m) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=4.72$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal kinazolin halkasının 5 konumundaki protona ve $\delta=2.64$ - 2.38 ppm aralığında gözlenen 2H'lık multiplet sinyaller ise kinazolin halkasının 7 konumundaki protonlara aittir. Ayrıca $\delta=2.48$ ppm'de gözlenen 2H'lık singlet sinyal SO_2NH_2 grubu protonlarından kaynaklanmaktadır. Kinazolin halkasının 9 konumundaki protonlar $\delta=2.32$ - 2.10 ppm aralığında 2H'lık multipletler şeklinde sinyal vermektedir. Metil grubu protonlarına ait sinyaller ise $\delta=1.12$ ve $\delta=1.00$ ppm'de üçer protonluk singlet pikler şeklinde gözlenmektedir.

A3 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 2.13) 425.0535 m/z'de görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir (LC-MS-TOF (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan: 425.04; Bulunan: 425.0535).

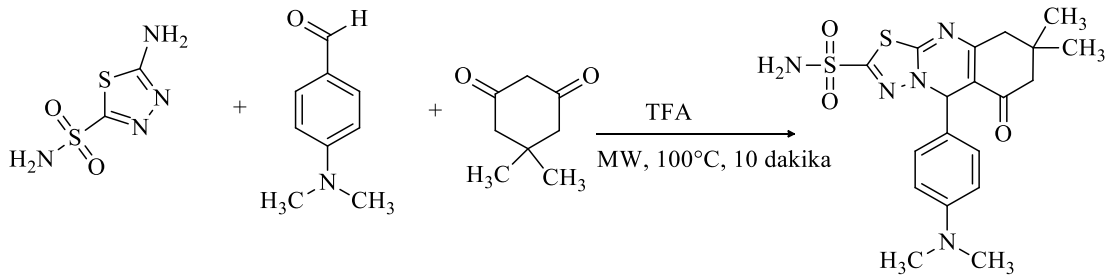


Şekil 2.13. A3 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.

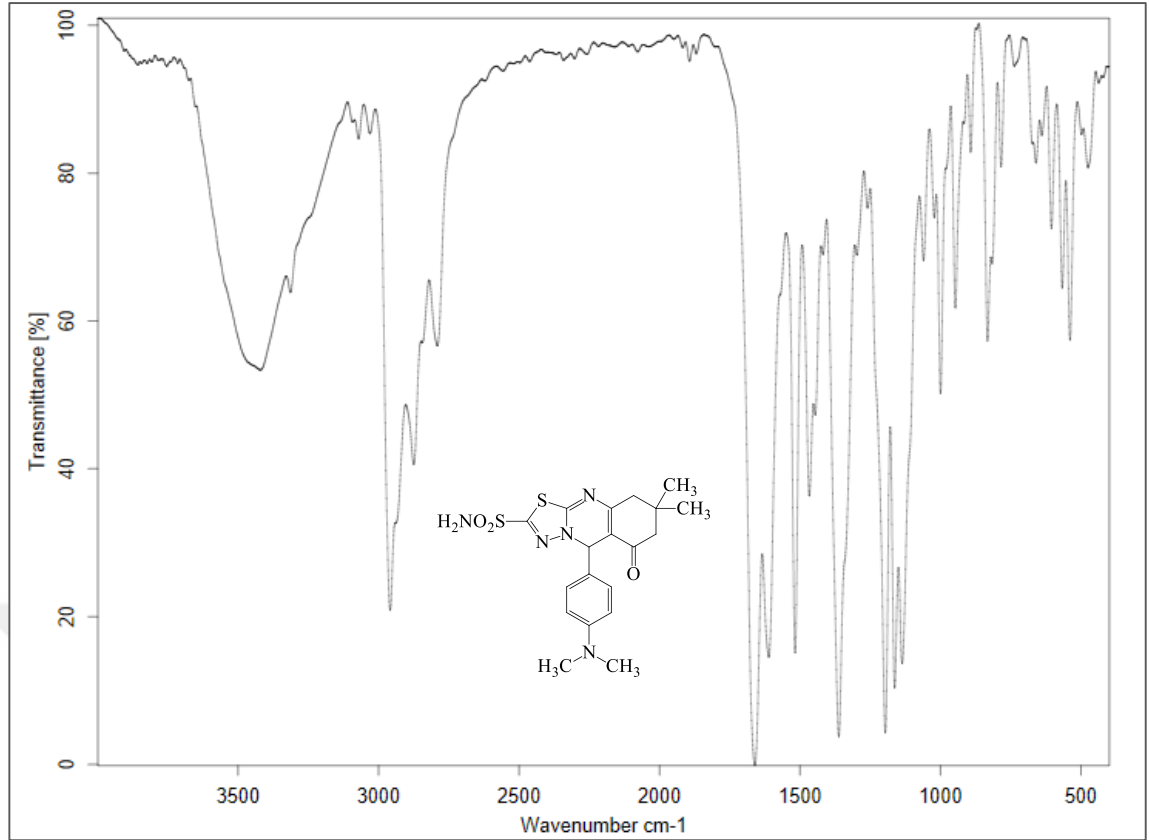
Bileşiğin FTIR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR ve Kütle analizleri önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır. Analizlere ait detaylar ve bileşiğe ait fiziksel özellikler bulgular kısmında verilmiştir.

2.3.4. 5-(4-(dimetilamino)fenil)-8,8-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A4) bileşiğinin sentezi

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinden 0,18 g (1 mmol), 4-(dimetilamino)benzaldehyitten 0,18 g (1,2 mmol) ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandiondan 0,14 g (1 mmol) alındı ve bileşenlerin her biri yaklaşık 10 mL metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırıldı. Karışım mikrodalgı cihazında (17 atm, 200 W, 100 °C) 10 dakika reaksiyona konuldu. Cihazdan alınan karışım soğutulmadan buzlu suyun içerisine aktarıldı. Elde edilen ham ürün süzülerek saf sudan kristallendirildi. Elde edilen bileşiğe (**A4**) ait reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



Elde edilen **A4** bileşiğinin yapısı FTIR, ¹³C-NMR ve ¹H-NMR analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır.

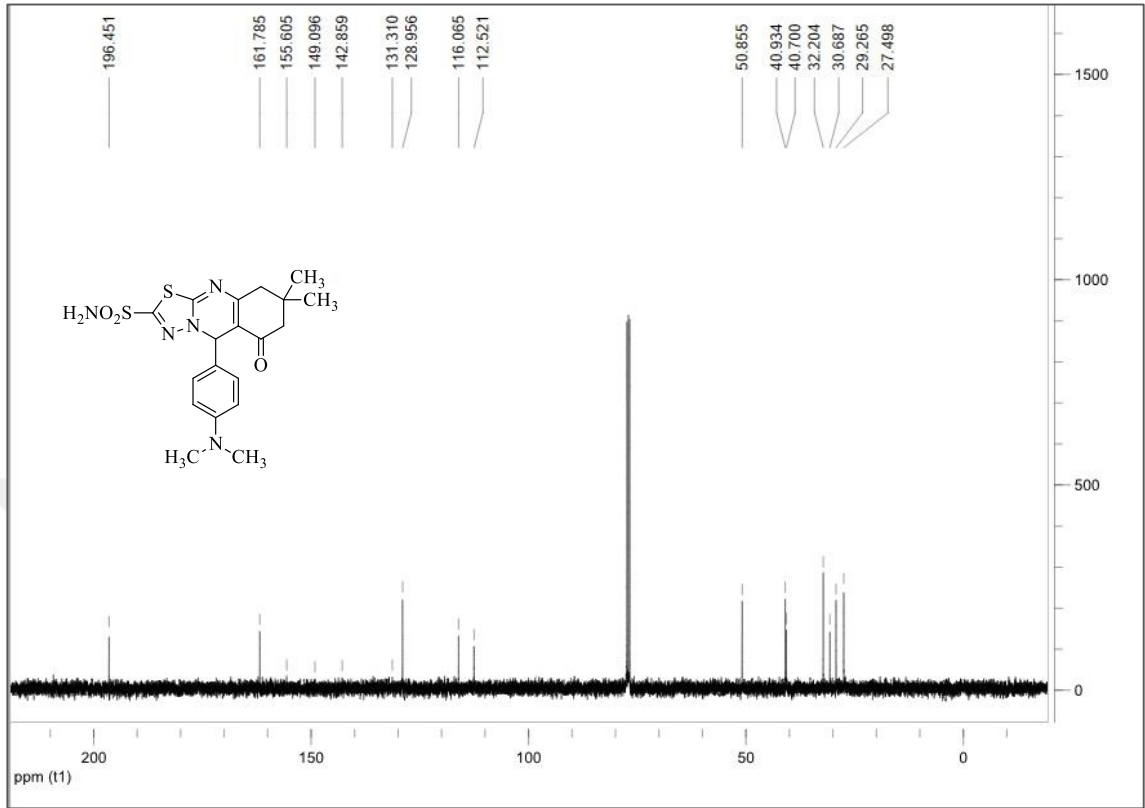


Şekil 2.14. A4 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.

A4 bileşiğinin FTIR spektrumunda (Şekil 2.14) 3420 cm⁻¹'de görülen yayvan bant NH₂ grubu gerilme titreşimlerine aittir. 3071 cm⁻¹'de gözlenen bant, aromatik CH gerilme titreşimlerinden, 2958 cm⁻¹'de gözlenen bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1660 cm⁻¹'de görülen kuvvetli bant karbonil grubu (C=O) gerilme titreşimine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çift bağlara (C=C ve C=N) ait gerilme titreşimleri 1620-1467 cm⁻¹ aralığında, ayrıca bileşikteki -SO₂ grubuna ait gerilme titreşimi ise 1360 cm⁻¹'de gözlenmektedir.

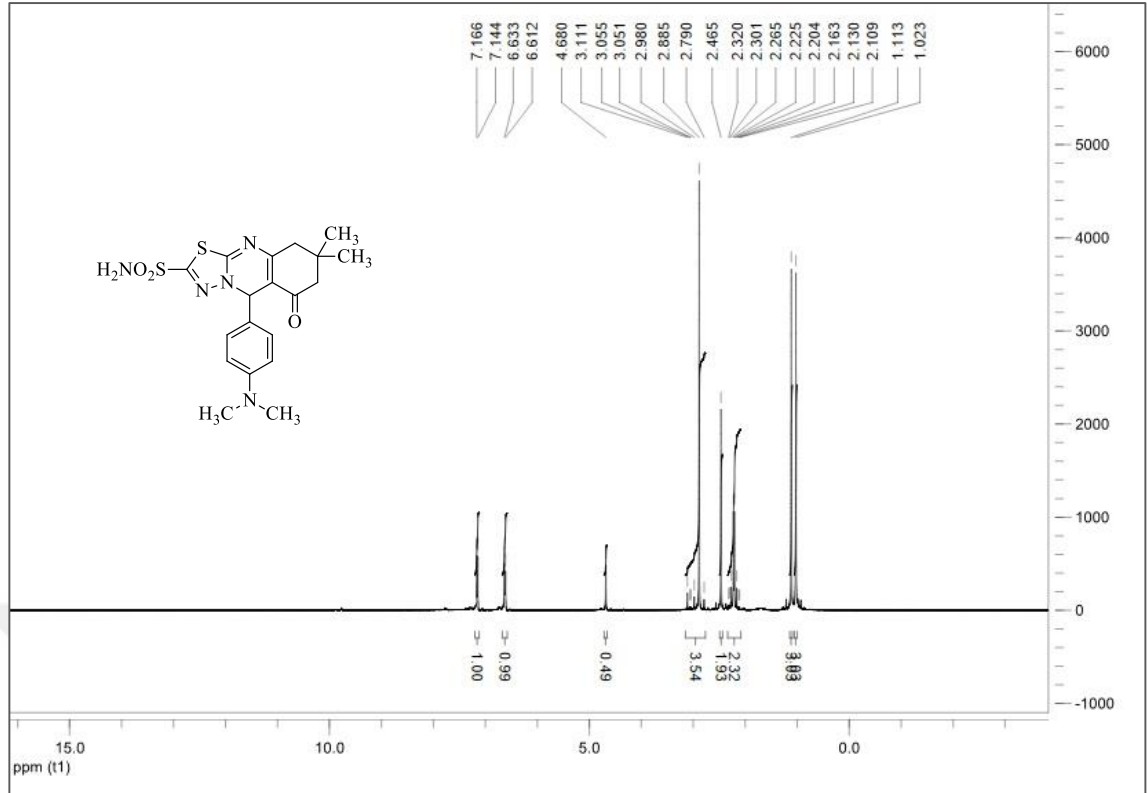
A4 bileşiğinin CDCl₃'te alınmış ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 2.15) incelendiğinde, 16 adet karbon sinyali gözlemlenmektedir. δ=196.45 ppm'de C=O (keton) grubuna ait sinyal olup tiyadiazol halkasında bulunan C10a ve C2 karbonları sırasıyla δ=161.78 ve δ=155.60 ppm'de sinyal vermektedir. δ=149.09 ppm'de görülen sinyal fenil halkasındaki azotun bağlı olduğu karbona aittir. δ=142.85 ve δ=116.06 ppm'deki sinyaller ise sırasıyla kinazolin halkasında bulunan C9a ve C5a karbonlarından kaynaklanmaktadır. δ=131.31-112.52 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik bölgeye ait diğer karbon atomlarına aittir. Alifatik karbon atomlarına ait sinyaller ise

$\delta=50.85$ ppm (C5), $\delta=40.93$ (N-CH₃), $\delta=40.70$ ppm (C7), $\delta=32.20$ ppm (C9), $\delta=30.68$ ppm (C8), $\delta=29.26$ ppm ve $\delta=27.49$ ppm'de (CH₃) gözlemlenmektedir.



Şekil 2.15. A4 Bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃).

A4 bileşiğinin CDCl₃'te alınmış ¹H-NMR spektrumu (Şekil 2.16) incelendiğinde, $\delta=7.16$ - 6.61 ppm aralığında gözlenen sinyaller (4H, m) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=4.68$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal kinazolin halkasının 5 konumundaki protona ve $\delta=3.11$ - 2.79 ppm aralığında gözlenen 2H'lık multipler sinyaller ise kinazolin halkasının 7 konumundaki protonlara aittir. $\delta=2.88$ ppm'de gözlenen 6H'lık singlet sinyal azot atomunun bağlı olduğu metil grubu protonlarına aittir. Ayrıca $\delta=2.46$ ppm'de gözlenen 2H'lık singlet sinyal ise SO₂NH₂ grubu protonlarından kaynaklanmaktadır. Kinazolin halkasının 9 konumundaki protonlar $\delta=2.32$ - 2.10 ppm aralığında 2H'lık multipler şeklinde sinyal vermektedir. Metil grubu protonlarına ait sinyaller ise $\delta=1.11$ ve $\delta=1.02$ ppm'de üçer protonluk singlet pikler şeklinde gözlenmektedir.

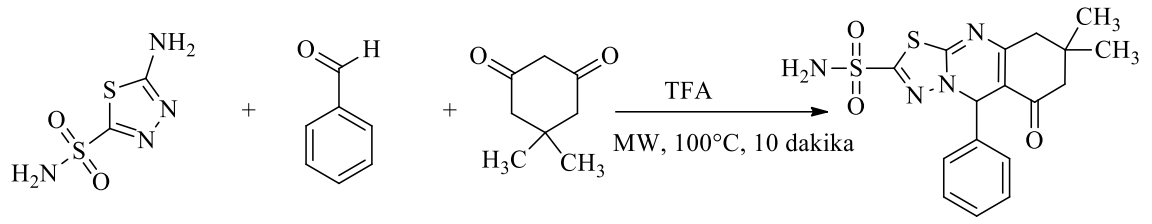


Şekil 2.16. A4 Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).

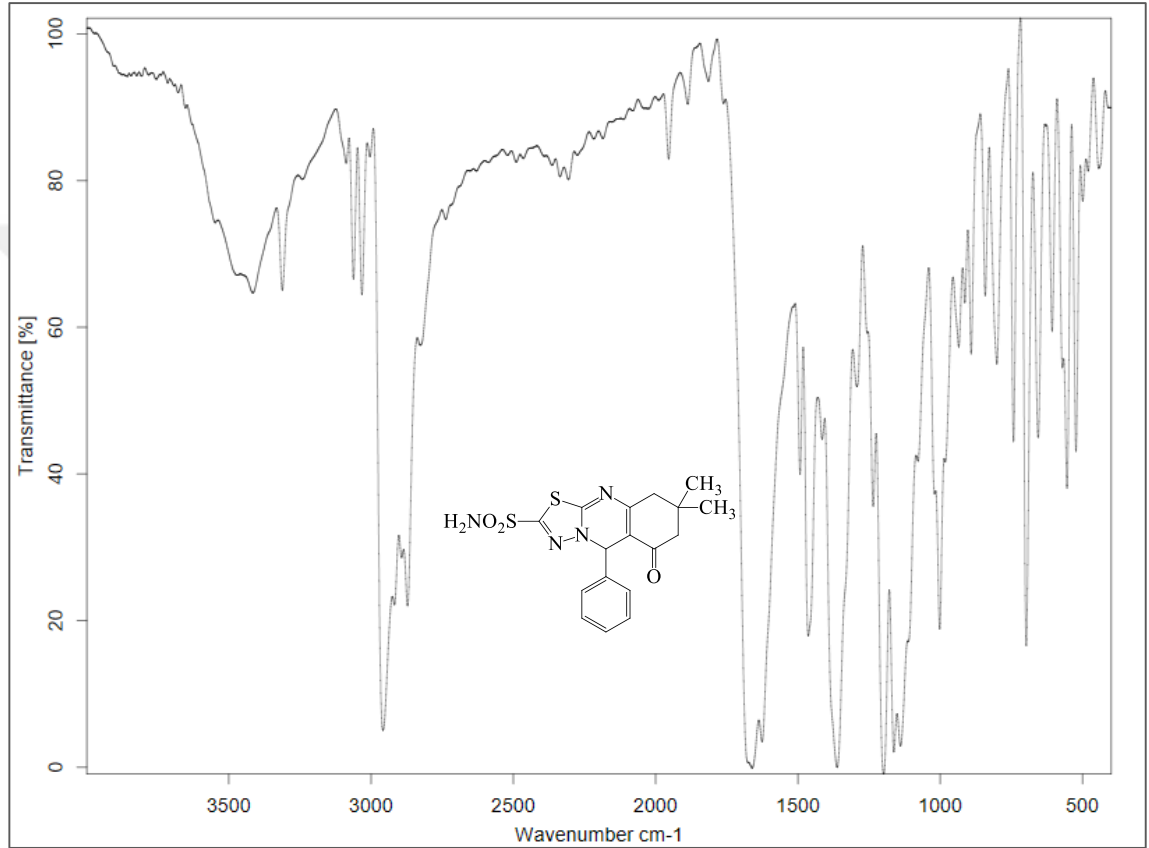
Bileşiğin FTIR, ^{13}C -NMR ve ^1H -NMR analizleri önerilen molekül yapısını desteklemektedir. Analizlere ait detaylar ve bileşiğe ait fiziksel özellikler bulgular kısmında verilmiştir.

2.3.5. 8,8-dimetil-6-okso-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A5) bileşiğinin sentezi

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinden 0,18 g (1 mmol), benzaldehitten 0,12 mL (1,2 mmol) ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandiondan 0,14 g (1 mmol) alındı ve bileşenlerin her biri yaklaşık 10 mL metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırıldı. Karışım mikrodalga cihazında (17 atm, 200 W, 100 °C) 10 dakika reaksiyona konuldu. Cihazdan alınan karışım soğutulmadan buzlu suyun içerisine aktarıldı. Elde edilen ham ürün süzülerek etanol-su (3:1) karışımından kristallendirildi. Sentezlenen bileşiğe (A5) ait reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.

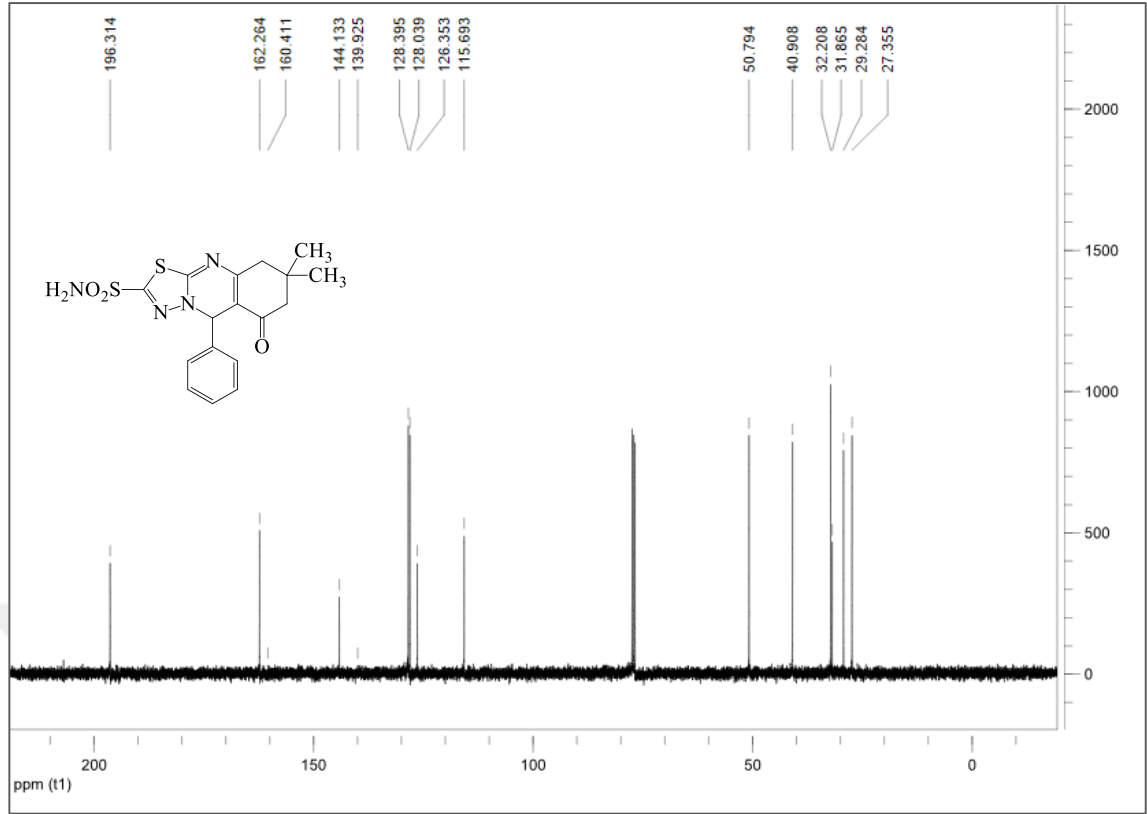


A5 bileşiğinin yapısı FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır.



Şekil 2.17. **A5** Bileşiğinin FTIR Spektrumu.

A5 bileşiğinin FTIR spektrumunda (Şekil 2.17) 3419 ve 3312 cm^{-1} 'de görülen bantlar NH_2 grubu gerilme titreşimlerine aittir. 3062 cm^{-1} 'de gözlenen bant, aromatik CH gerilme titreşimlerinden, 2957 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1660 cm^{-1} 'de görülen kuvvetli bant karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çift bağlara ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$) ait gerilme titreşimleri 1622-1468 cm^{-1} aralığında, ayrıca bileşikteki $-\text{SO}_2$ grubuna ait gerilme titreşimi ise 1361 cm^{-1} 'de gözlemlenmektedir.

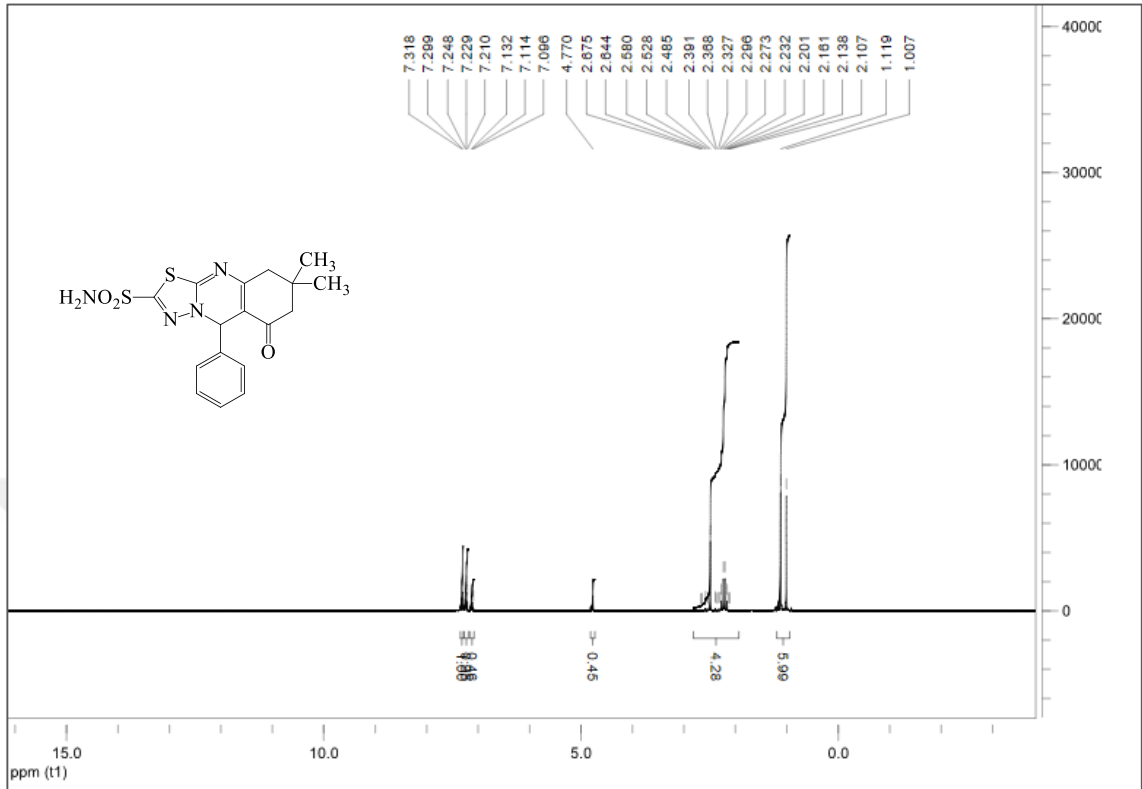


Şekil 2.18. A5 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).

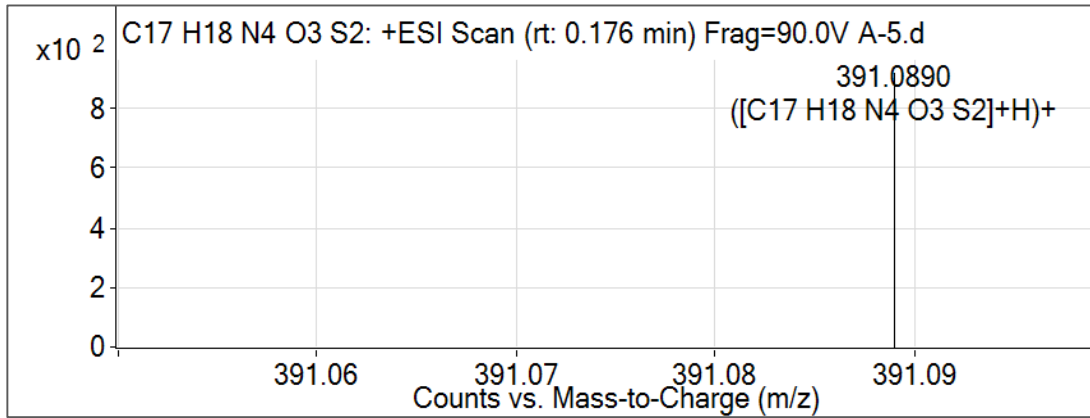
A5 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 2.18) incelendiğinde, 15 adet karbon sinyali görülmektedir. $\delta=196.31$ ppm'de C=O (keton) grubuna ait sinyal gözlenirken, tiyadiazol halkasında bulunan C10a ve C2 karbonları da sırasıyla $\delta=162.26$ ve $\delta=160.41$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=139.92$ ve $\delta=115.69$ ppm'deki sinyaller ise sırasıyla kinazolin halkasında bulunan C9a ve C5a karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=144.13$ - 126.35 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik bölgeye ait diğer karbon atomlarına aittir. Alifatik karbon atomlarına ait sinyaller ise $\delta=50.79$ ppm (C5), $\delta=40.90$ ppm (C7), $\delta=32.20$ ppm (C9), $\delta=31.86$ ppm (C8), $\delta=29.28$ ppm ve $\delta=27.35$ ppm'de (CH_3) gözlemlenmektedir.

A5 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^1H -NMR spektrumu (Şekil 2.19) incelendiğinde, $\delta=7.31$ - 7.09 ppm aralığında gözlenen sinyaller (5H, m) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=4.77$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal kinazolin halkasının 5 konumundaki protona ve $\delta=2.67$ - 2.36 ppm aralığında gözlenen 2H'lık multiplet sinyaller ise kinazolin halkasının 7 konumundaki protonlara aittir. Ayrıca $\delta=2.48$ ppm'de gözlenen 2H'lık singlet sinyal SO_2NH_2 grubu protonlarından kaynaklanmaktadır. Kinazolin halkasının 9 konumundaki protonlar $\delta=2.32$ - 2.10 ppm aralığında 2H'lık multipletler şeklinde sinyal vermektedir. Metil grubu protonlarına ait

sinyaller ise $\delta=1.11$ ve $\delta=1.00$ ppm'de üçer protonluk singlet pikler şeklinde gözlenmektedir.



Şekil 2.19. A5 Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).



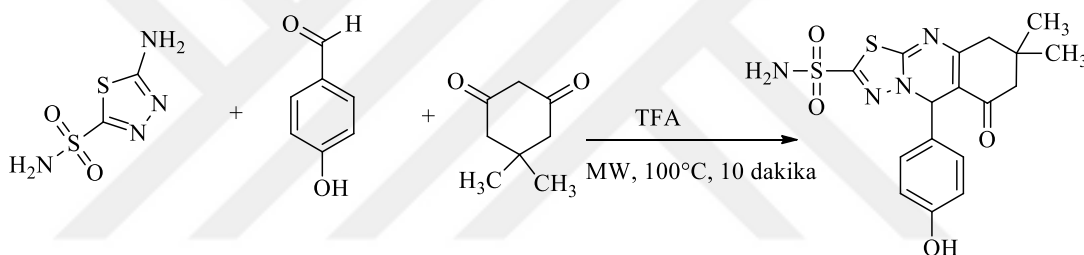
Şekil 2.20. A5 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.

A5 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 2.20) 391.0890 m/z'de görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir (LC-MS-TOF (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan: 391.08; Bulunan: 391.0890).

Bileşiğin FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır. Analizlere ait detaylar ve bileşiğe ait fiziksel özellikler bulgular kısmında verilmiştir.

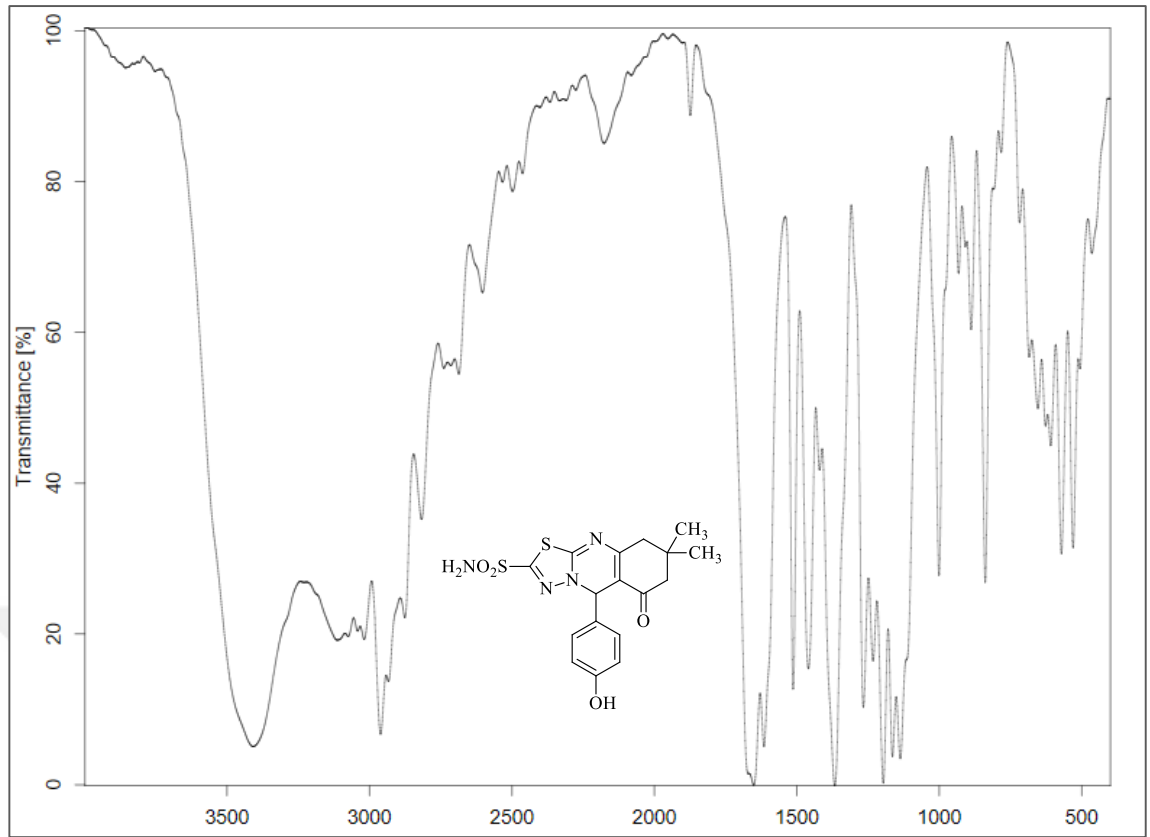
2.3.6. 5-(4-hidroksifenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4] tiyadiazol [2,3-*b*]kinazolin-2-sülfonamit (A6) bileşiğinin sentezi

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinden 0,18 g (1 mmol), 4-hidroksibenzaldehitten 0,15 g (1,2 mmol) ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandiondan 0,14 g (1 mmol) alındı ve bileşenlerin her biri yaklaşık 10 mL metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırıldı. Karışım mikrodalga cihazında (17 atm, 200 W, 100 °C) 10 dakika reaksiyona konuldu. Cihazdan alınan karışım soğutulmadan buzlu suyun içerisine aktarıldı. Elde edilen ham ürün süzülerek etanol-su (3:1) karışımından kristallendirildi. Sentezlenen bileşiğe (A6) ait reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.

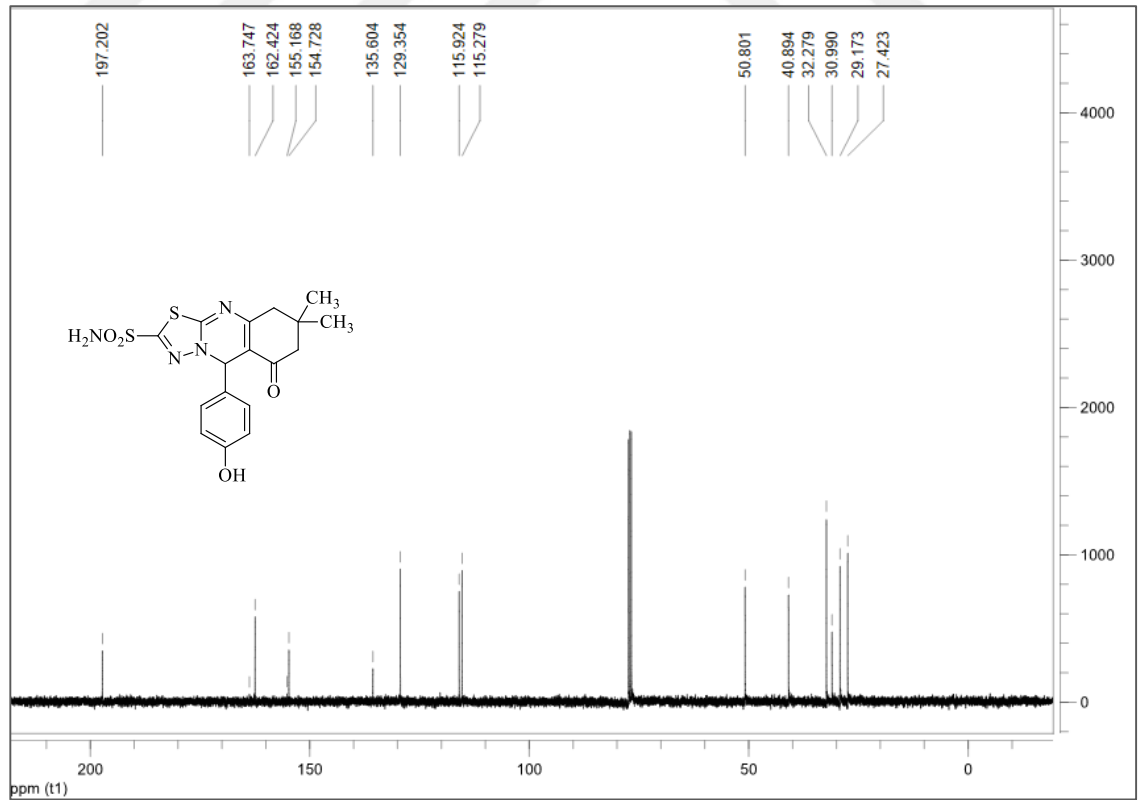


A6 bileşiğinin yapısı FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır.

A6 bileşiğinin FTIR spektrumunda (Şekil 2.21) 3407 cm^{-1} 'de görülen bant aromatik bölgede bulunan OH grubu gerilme titreşimine ve 3285 cm^{-1} 'de görülen bant ise NH_2 grubu gerilme titreşimine aittir. 3042 cm^{-1} 'de gözlenen bant aromatik CH gerilme titreşimlerinden, 2959 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1650 cm^{-1} 'de görülen kuvvetli bant karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çift bağlara ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$) ait gerilme titreşimleri $1610\text{--}1462\text{ cm}^{-1}$ aralığında, ayrıca bileşikteki $-\text{SO}_2$ grubuna ait gerilme titreşimi ise 1368 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.

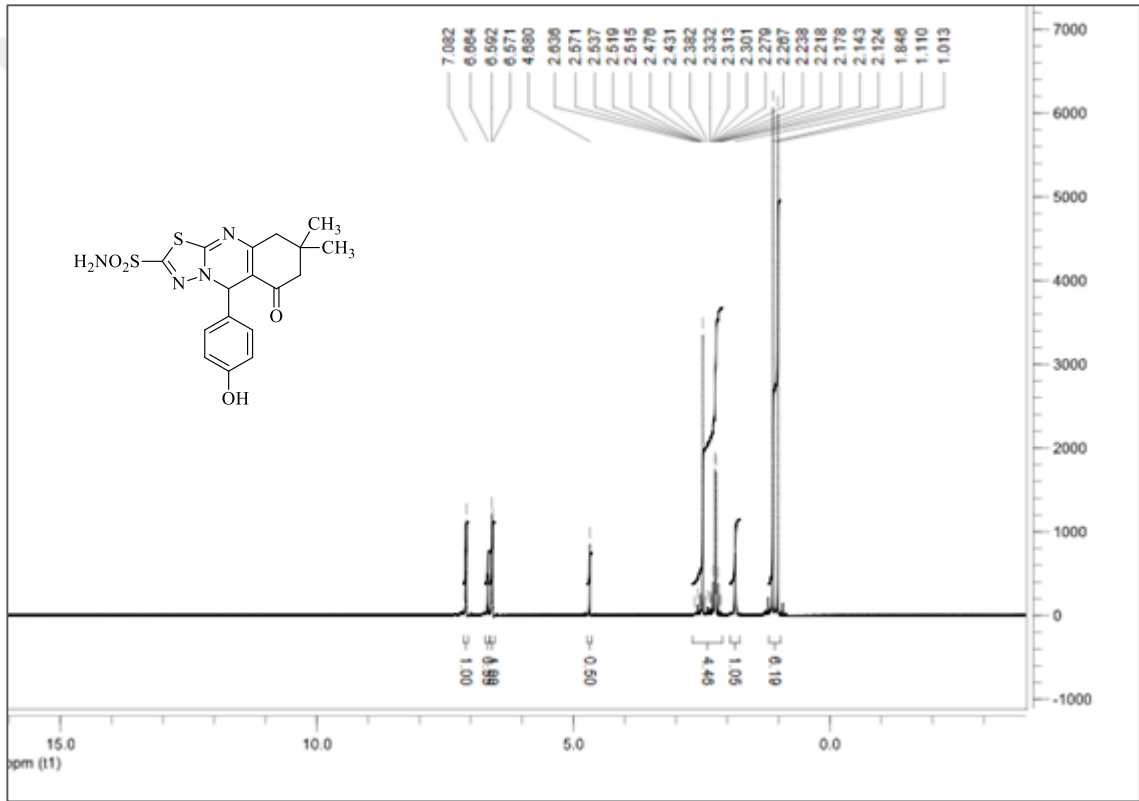


Şekil 2.21. A6 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.



Şekil 2.22. A6 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).

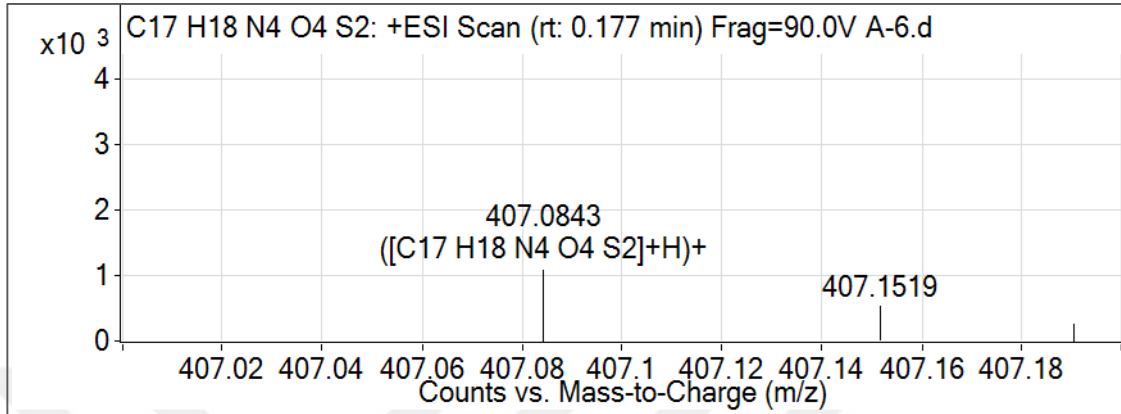
A6 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 2.22) incelendiğinde, 15 adet karbon sinyali görülmektedir. $\delta=197.20$ ppm'de $\text{C}=\text{O}$ (keton) grubuna ait sinyal, $\delta=154.72$ ppm'de ise hidroksil grubunun ($=\text{C}-\text{OH}$) bağlı olduğu aromatik karbona ait sinyal gözlemlenmektedir. Tiyadiazol halkasında bulunan C10a ve C2 karbonları sırasıyla $\delta=163.74$ ve $\delta=162.42$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=155.16$ ve $\delta=115.92$ ppm'deki sinyaller ise sırasıyla kinazolin halkasında bulunan C9a ve C5a karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=135.60$ - 115.27 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik bölgeye ait diğer karbon atomlarına aittir. Alifatik karbon atomlarına ait sinyaller ise $\delta=50.80$ ppm (C5), $\delta=40.89$ ppm (C7), $\delta=32.27$ ppm (C9), $\delta=30.99$ ppm (C8), $\delta=29.17$ ppm ve $\delta=27.42$ ppm'de (CH_3) gözlemlenmektedir.



Şekil 2.23. A6 Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).

A6 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^1H -NMR spektrumu (Şekil 2.23) incelendiğinde, $\delta=7.09$ ppm ve $\delta=6.58$ ppm'de gözlenen ikişer protonluk dublet sinyaller ($J=8.5$ Hz) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=6.66$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal ise OH grubu protonundan kaynaklanmaktadır. $\delta=4.68$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal kinazolin halkasının 5 konumundaki protona ve $\delta=2.63$ - 2.38 ppm aralığında gözlenen sinyaller (2H, m) ise kinazolin halkasının 7 konumundaki protonlara aittir. Ayrıca $\delta=1.84$ ppm'de gözlenen 2H'lık singlet sinyal SO_2NH_2 grubu protonlarından

kaynaklanmaktadır. Kinazolin halkasının 9 konumundaki protonlar $\delta=2.33-2.12$ ppm aralığında 2H'lık multipletler şeklinde sinyal vermektedir. Metil grubu protonlarına ait sinyaller ise $\delta=1.11$ ve $\delta=1.01$ ppm'de üçer protonluk singlet pikler şeklinde gözlemlenmektedir.



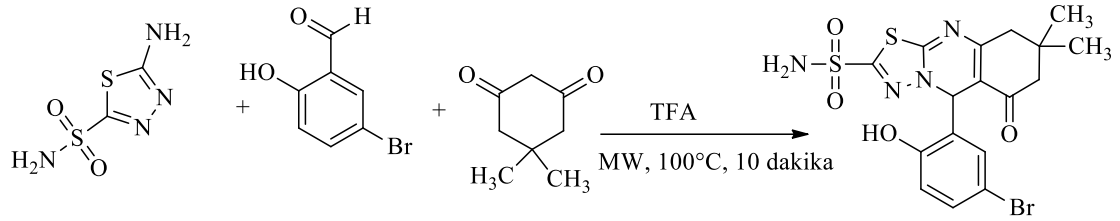
Şekil 2.24. A6 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.

A6 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 2.24) 407.0843 m/z'de görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir (LC-MS-TOF (m/z) $[M+H]^+$ Hesaplanan: 407.08; Bulunan: 407.0843).

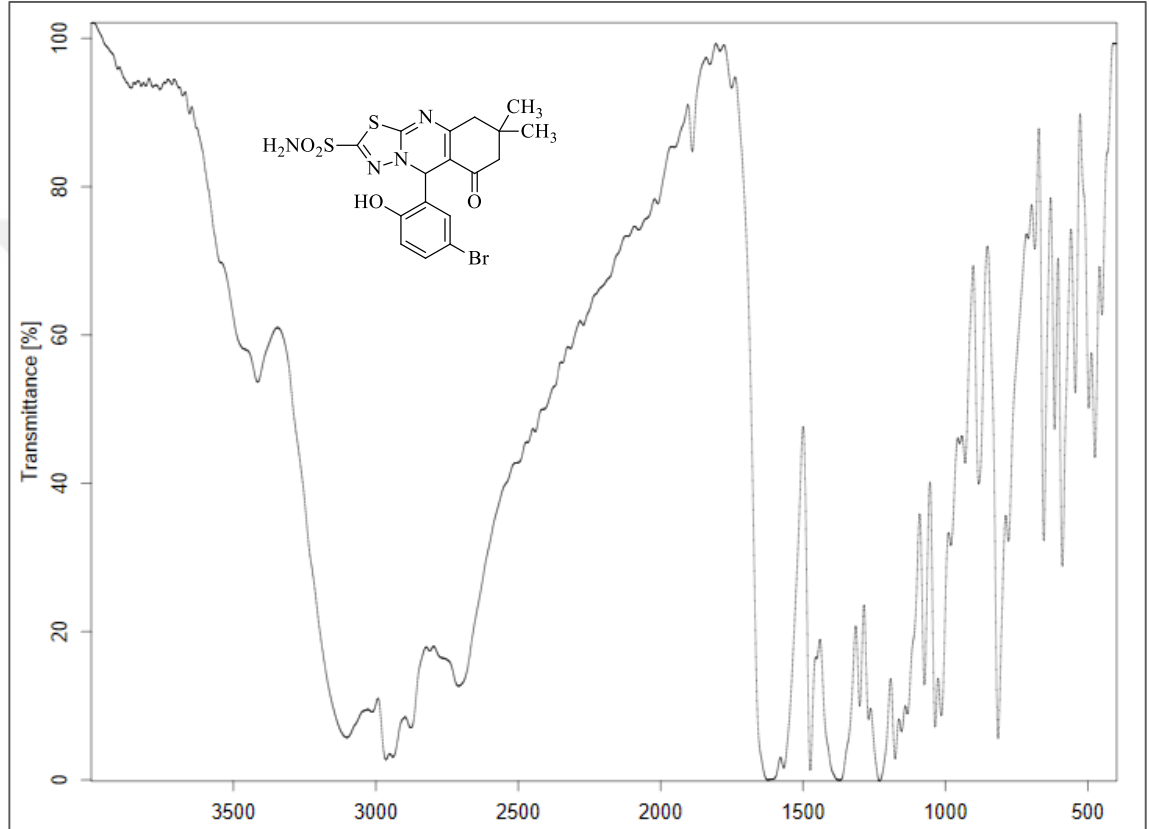
Bileşiğin FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır. Analizlere ait detaylar ve bileşiğe ait fiziksel özellikler bulgular kısmında verilmiştir.

2.3.7. 5-(5-bromo-2-hidroksifenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol [2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A7) bileşiğinin sentezi

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinden 0,18 g (1 mmol), 5-bromo-2-hidroksibenzaldehitten 0,24 g (1,2 mmol) ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandiondan 0,14 g (1 mmol) alındı ve bileşenlerin her biri yaklaşık 10 mL metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırıldı. Karışım mikrodalga cihazında (17 atm, 200 W, 100 °C) 10 dakika reaksiyona konuldu. Cihazdan alınan karışım soğutulmadan buzlu suyun içerisine aktarıldı. Elde edilen ham ürün süzülerek etanolden kristallendirildi. Sentezlenen bileşiğe (A7) ait reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.

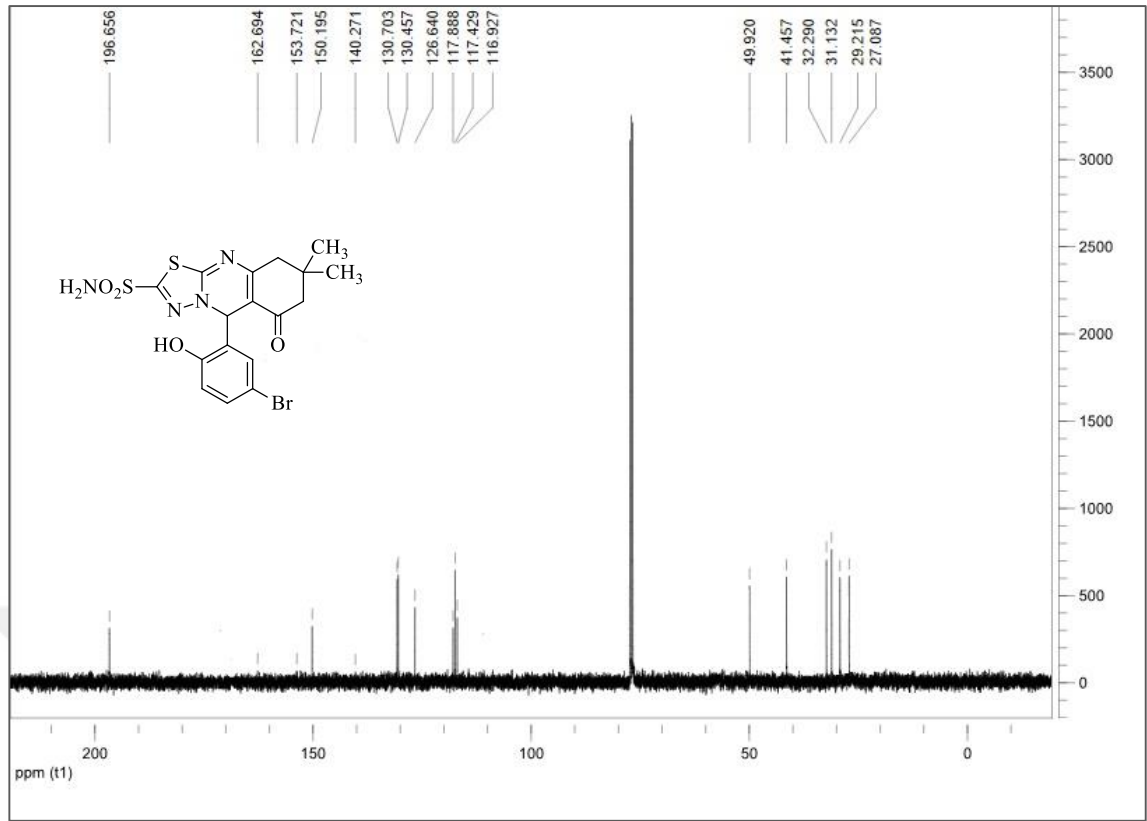


A7 bileşiğinin yapısı FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır.



Şekil 2.25. A7 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.

A7 bileşiğinin FTIR spektrumunda (Şekil 2.25) 3551 cm^{-1} 'de görülen bant OH grubu gerilme titreşimine, 3473 ve 3416 cm^{-1} 'de görülen bantlar ise NH_2 grubu gerilme titreşimlerine aittir. 3061 cm^{-1} 'de gözlenen bant, aromatik CH gerilme titreşimlerinden, 2962 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1624 cm^{-1} 'de görülen kuvvetli bant karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çift bağlara ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$) ait gerilme titreşimleri 1566 - 1444 cm^{-1} aralığında, ayrıca bileşikteki $-\text{SO}_2$ grubuna ait gerilme titreşimi ise 1376 cm^{-1} 'de gözlemlenmektedir.

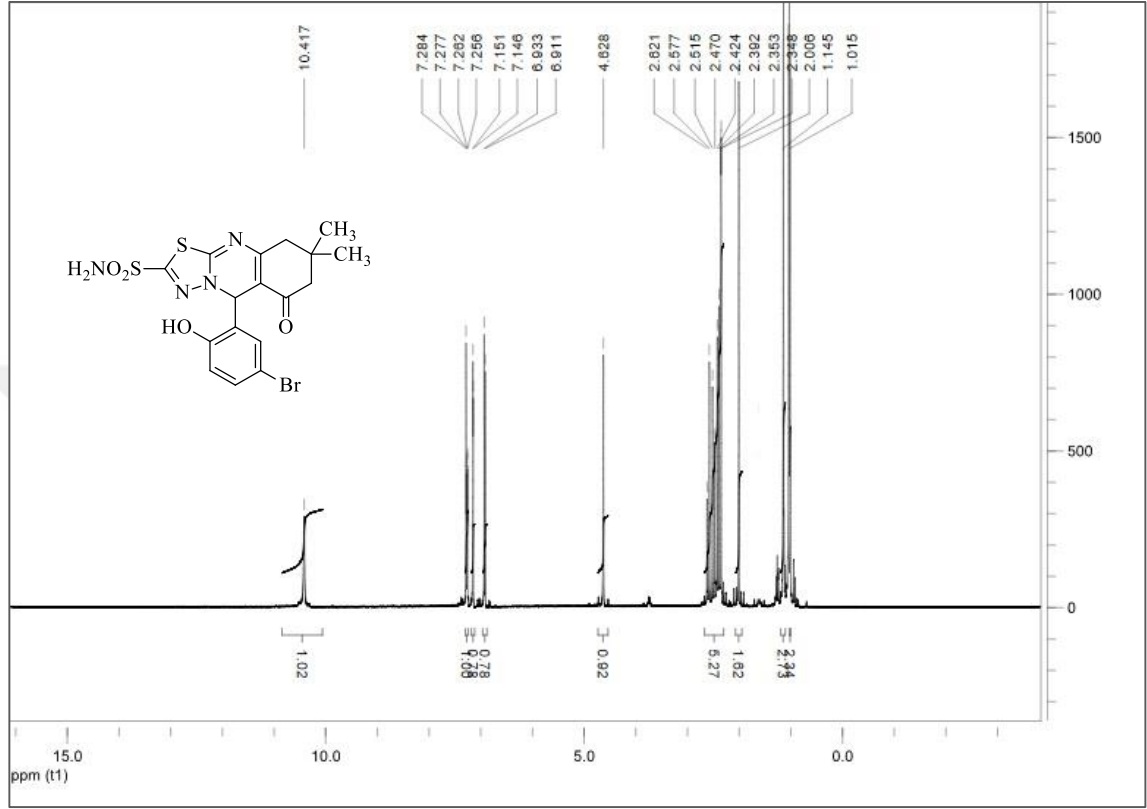


Şekil 2.26. A7 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).

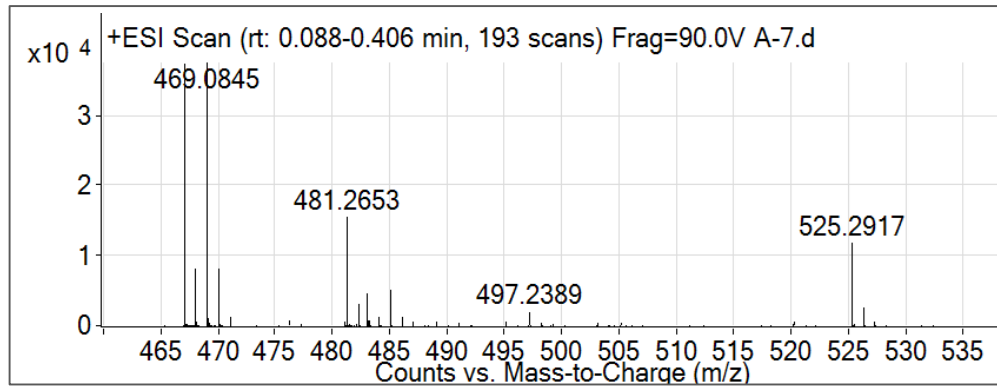
A7 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 2.26) incelendiğinde, 17 adet karbon sinyali görülmektedir. $\delta=196.65$ ppm'de $\text{C}=\text{O}$ (keton) grubuna ait sinyal, $\delta=150.19$ ppm'de ise hidroksil grubunun ($=\text{C}-\text{OH}$) bağlı olduğu aromatik karbona ait sinyal gözlenmektedir. Tiyadiazol halkasında bulunan C10a ve C2 karbonları sırasıyla $\delta=162.69$ ve $\delta=153.72$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=140.27$ ve $\delta=117.88$ ppm'deki sinyaller ise sırasıyla kinazolin halkasında bulunan C9a ve C5a karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=130.70$ - 116.92 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik bölgeye ait diğer karbon atomlarına aittir. Alifatik karbon atomlarına ait sinyaller ise $\delta=49.92$ ppm (C5), $\delta=41.45$ ppm (C7), $\delta=32.29$ ppm (C9), $\delta=31.13$ ppm (C8), $\delta=29.21$ ppm ve $\delta=27.08$ ppm'de (CH_3) gözlemlenmektedir.

A7 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^1H -NMR spektrumu (Şekil 2.27) incelendiğinde, $\delta=10.41$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal OH grubu protonundan kaynaklanmaktadır. $\delta=7.28$ - 6.91 ppm aralığında gözlenen sinyaller (3H, m) ise aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=4.62$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal kinazolin halkasının 5 konumundaki protona, $\delta=2.62$ - 2.47 ppm aralığında gözlenen sinyaller (2H, m) kinazolin halkasının 7 konumundaki protonlara aittir. Ayrıca $\delta=2.00$

ppm’de gözlenen 2H’lık singlet sinyal SO₂NH₂ grubu protonlarından kaynaklanmaktadır. Kinazolin halkasının 9 konumundaki protonlar δ =2.42-2.34 ppm aralığında 2H’lık multiplerler şeklinde sinyal vermektedir. Metil grubu protonlarına ait sinyaller ise δ =1.14 ve δ =1.01 ppm’de üçer protonluk singlet pikler şeklinde gözlenmektedir.



Şekil 2.27. A7 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃).



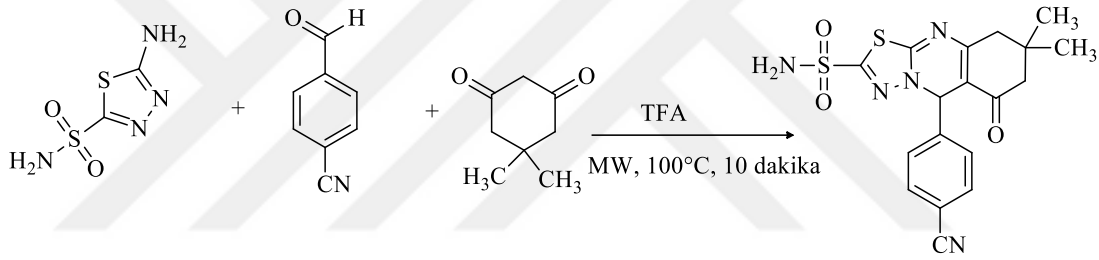
Şekil 2.28. A7 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.

A7 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 2.28) 525.2917 m/z’de görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir (LC-MS-TOF (m/z) [M+K]⁺ Hesaplanan: 525.48; Bulunan: 525.2917).

Bileşiğin FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır. Analizlere ait detaylar ve bileşiğe ait fiziksel özellikler bulgular kısmında verilmiştir.

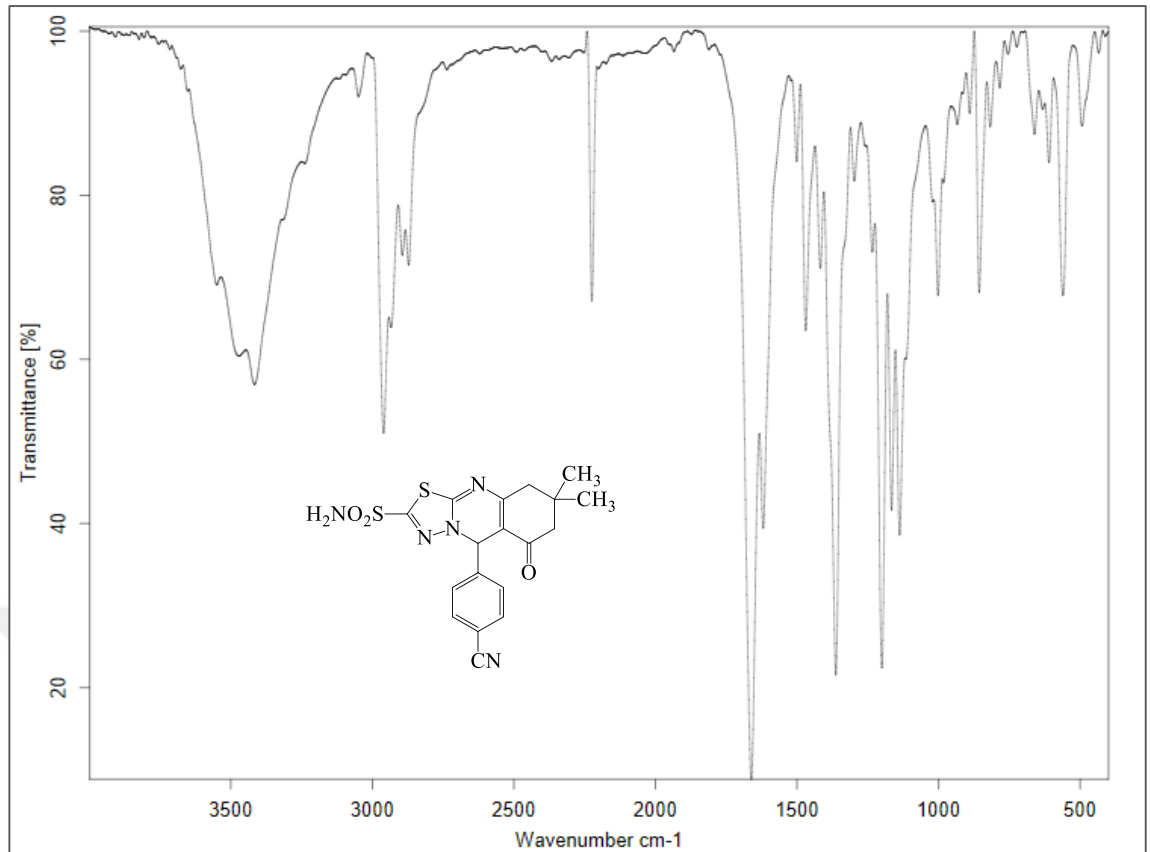
2.3.8. 5-(4-siyanofenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4] tiyadiazol [2,3-*b*]kinazolin-2-sülfonamit (A8) bileşiğinin sentezi

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinden 0,18 g (1 mmol), 4-siyanobenzaldehitten 0,16 g (1,2 mmol) ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandiondan 0,14 g (1 mmol) alındı ve bileşenlerin her biri yaklaşık 10 mL metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırıldı. Karışım mikrodalgacihazında (17 atm, 200 W, 100 °C) 10 dakika reaksiyona konuldu. Cihazdan alınan karışım soğutulmadan buzlu suyun içerisine aktarıldı. Elde edilen ham ürün süzülerek etanolden kristallendirildi. Sentezlenen bileşiğe (A8) ait reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.

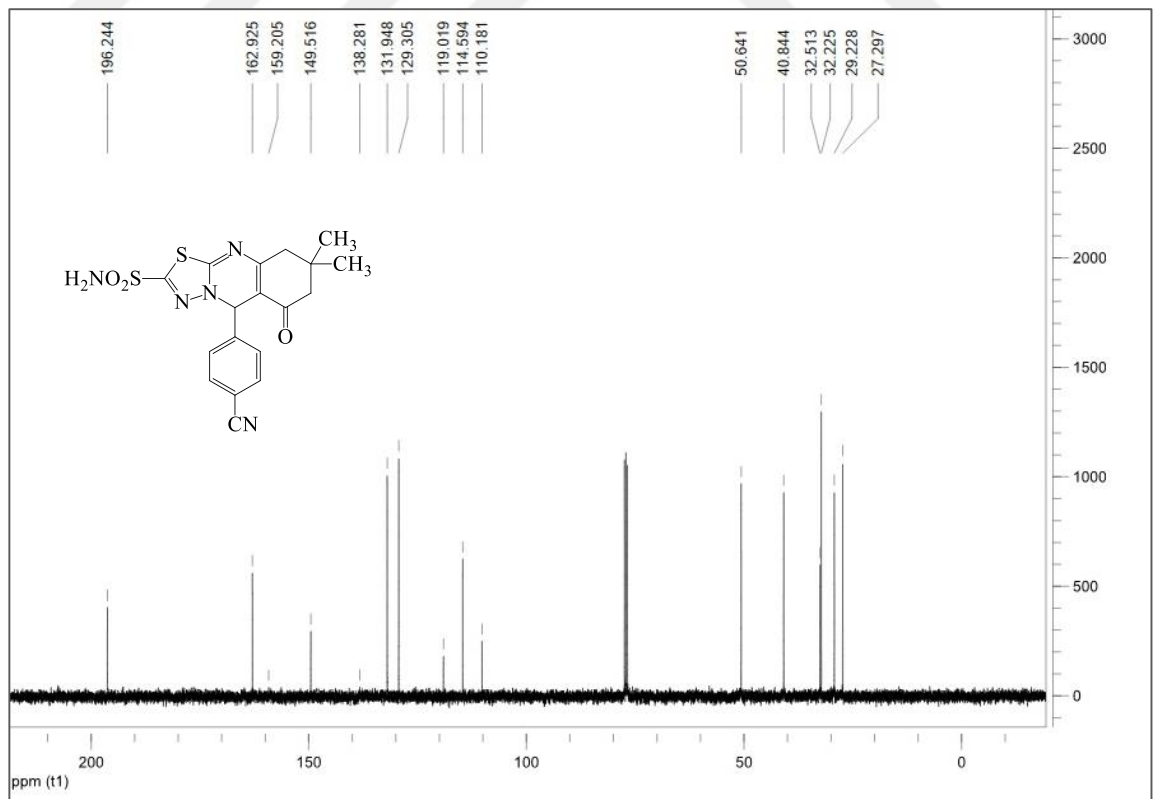


A8 bileşiğinin yapısı FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır.

A8 bileşiğinin FTIR spektrumunda (Şekil 2.29) 3473 ve 3417 cm^{-1} 'de görülen bantlar NH_2 grubu gerilme titreşimlerine aittir. 3053 cm^{-1} 'de gözlenen bant, aromatik CH gerilme titreşimlerinden, 2962 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 2237 cm^{-1} ve 1663 cm^{-1} 'de görülen kuvvetli bantlar sırasıyla CN grubu ve karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimlerine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çift bağlara ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$) ait gerilme titreşimleri 1613-1470 cm^{-1} aralığında, ayrıca bileşikteki $-\text{SO}_2$ grubuna ait gerilme titreşimi ise 1361 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.

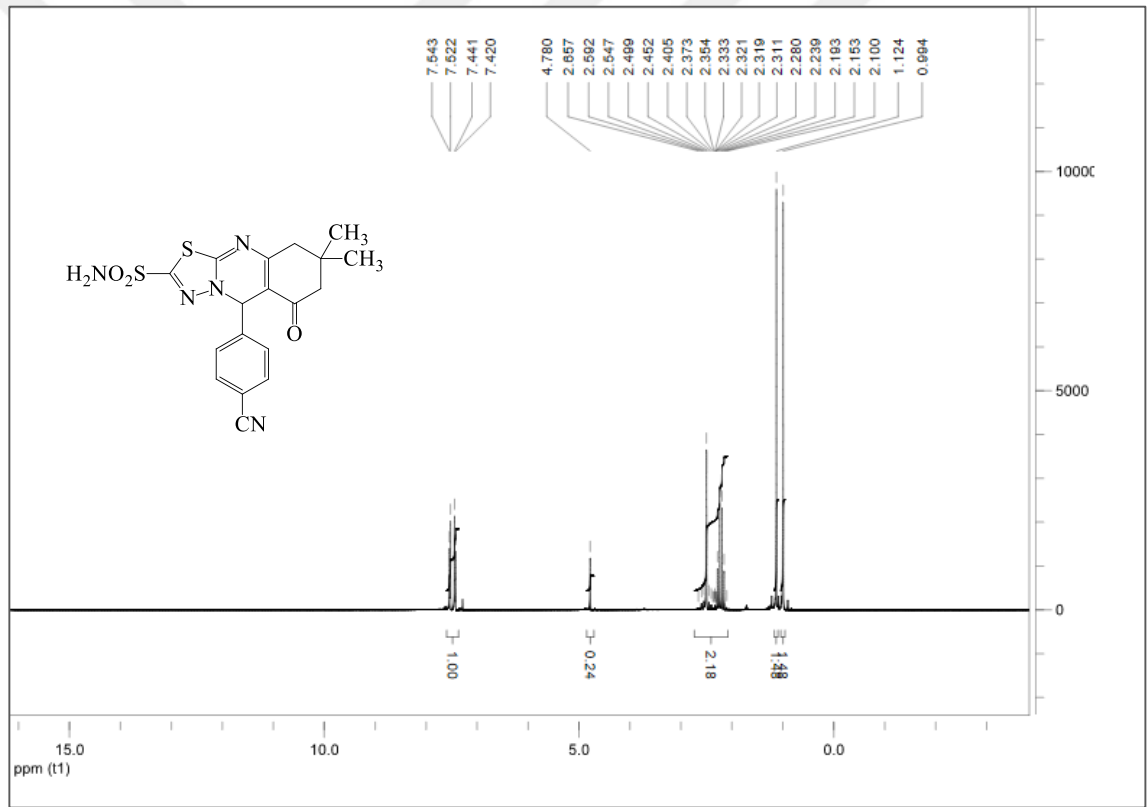


Şekil 2.29. A8 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.



Şekil 2.30. A8 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).

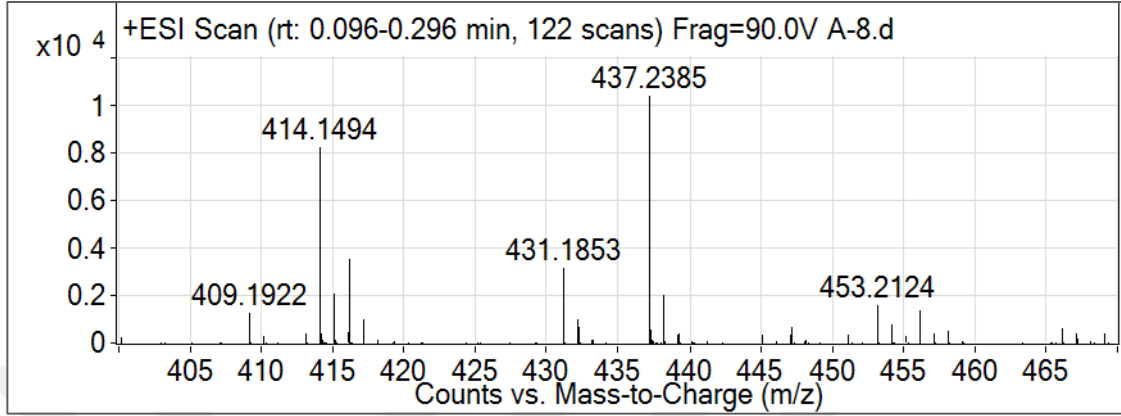
A8 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 2.30) incelendiğinde, 16 adet karbon sinyali gözlemlenmektedir. $\delta=196.24$ ppm'de $\text{C}=\text{O}$ (keton) grubuna ait sinyal, $\delta=110.18$ ppm'de siyanür grubunun ($=\text{C}-\text{CN}$) bağlı olduğu aromatik karbona ait sinyal, $\delta=119.01$ ppm'de ise $-\text{CN}$ grubuna ait sinyal görülmektedir. Tiyadiazol halkasında bulunan C10a ve C2 karbonları sırasıyla $\delta=162.92$ ve $\delta=159.20$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=138.28$ ve $\delta=114.59$ ppm'deki sinyaller ise sırasıyla kinazolin halkasında bulunan C9a ve C5a karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=149.51$ - 129.30 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik bölgeye ait diğer karbon atomlarına aittir. Alifatik karbon atomlarına ait sinyaller ise $\delta=50.64$ ppm (C5), $\delta=40.84$ ppm (C7), $\delta=32.51$ ppm (C9), $\delta=32.22$ ppm (C8), $\delta=29.22$ ppm ve $\delta=27.29$ ppm'de (CH_3) gözlemlenmektedir.



Şekil 2.31. A8 Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).

A8 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^1H -NMR spektrumu (Şekil 2.31) incelendiğinde, $\delta=7.54$ - 7.42 ppm aralığında gözlenen sinyaller (4H, m) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=4.78$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal kinazolin halkasının 5 konumundaki protona ve $\delta=2.65$ - 2.37 ppm aralığında gözlenen 2H'lık multiyet sinyaller kinazolin halkasının 7 konumundaki protonlara aittir. Ayrıca $\delta=2.49$ ppm'de gözlenen 2H'lık singlet sinyal SO_2NH_2 grubu protonlarından

kaynaklanmaktadır. Kinazolin halkasının 9 konumundaki protonlar $\delta=2.35-2.10$ ppm aralığında 2H'lık multipletler şeklinde sinyal vermektedir. Metil grubu protonlarına ait sinyaller ise $\delta=1.12$ ve $\delta=0.99$ ppm'de üçer protonluk singlet pikler şeklinde gözlenmektedir.



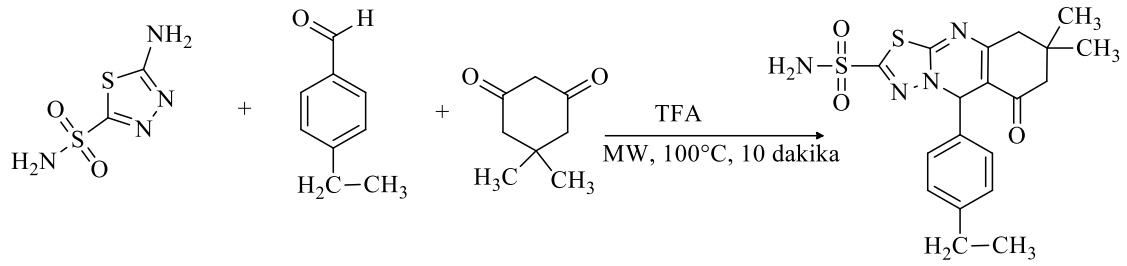
Şekil 2.32. A8 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.

A8 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 2.32) 437.2385 m/z'de görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir (LC-MS-TOF (m/z) [M-H+Na]⁺ Hesaplanan: 437.07; Bulunan: 437.2385).

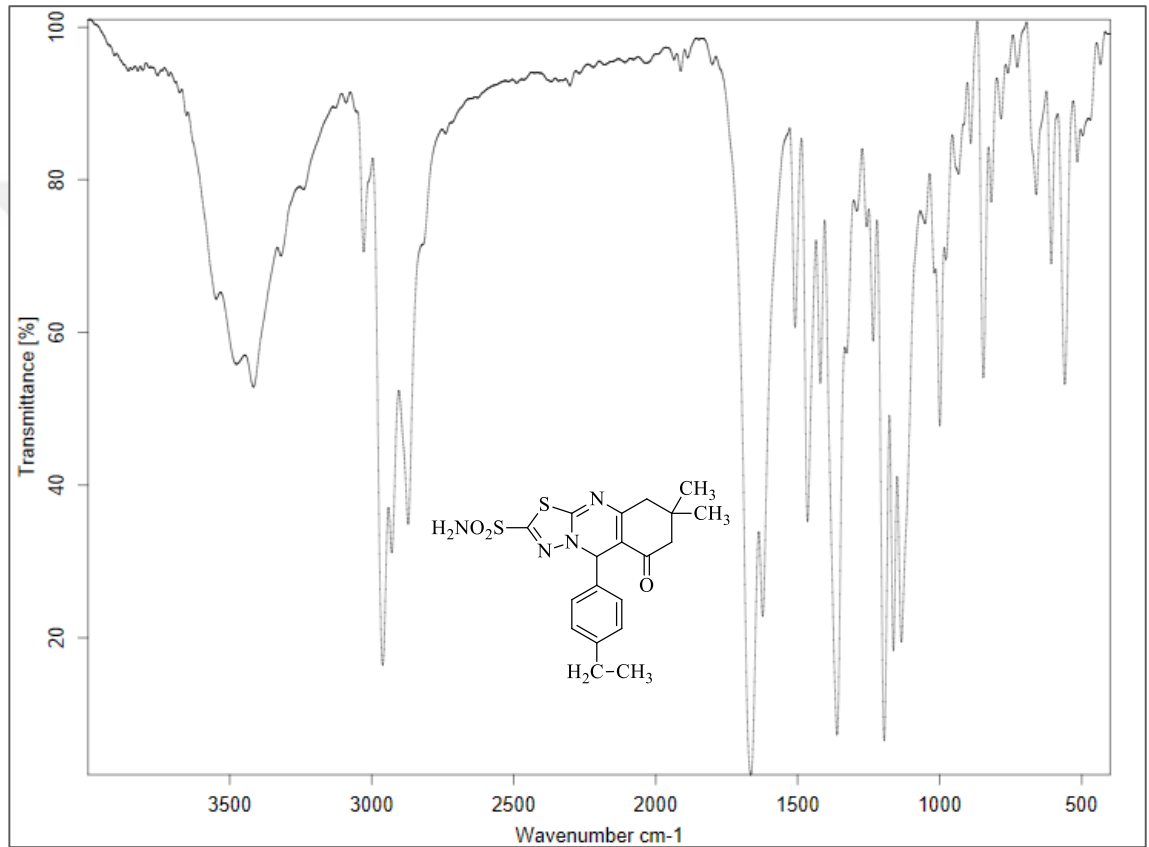
Bileşiğin FTIR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR ve Kütle analizleri önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır. Analizlere ait detaylar ve bileşiğe ait fiziksel özellikler bulgular kısmında verilmiştir.

2.3.9. 5-(4-etilfenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A9) bileşiğinin sentezi

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinden 0,18 g (1 mmol), 4-etilbenzaldehyitten 0,16 mL (1,2 mmol) ve 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandiondan 0,14 g (1 mmol) alındı ve bileşenlerin her biri yaklaşık 10 mL metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırıldı. Karışım mikrodalga cihazında (17 atm, 200 W, 100 °C) 10 dakika reaksiyona konuldu. Cihazdan alınan karışım soğutulmadan buzlu suyun içerisine aktarıldı. Elde edilen ham ürün süzülerek etanolden kristallendirildi. Sentezlenen bileşiğe (A9) ait reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



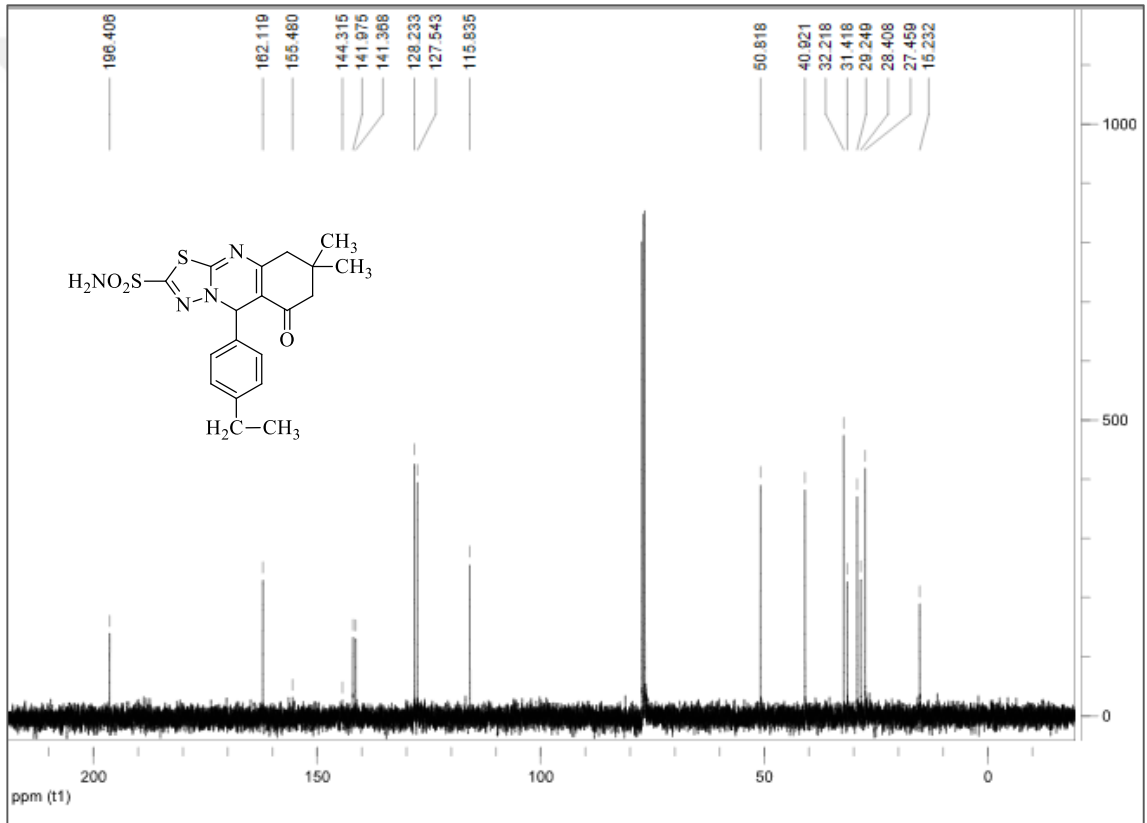
A9 bileşiğinin yapısı FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır.



Şekil 2.33. A9 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.

A9 bileşiğinin FTIR spektrumunda (Şekil 2.33) 3491 ve 3417 cm^{-1} 'de görülen bantlar NH_2 grubu gerilme titreşimlerine aittir. 3052 cm^{-1} 'de gözlenen bant, aromatik CH gerilme titreşimlerinden, 2961 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1665 cm^{-1} 'de görülen kuvvetli bant karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çift bağlara ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$) ait gerilme titreşimleri $1626\text{-}1467\text{ cm}^{-1}$ aralığında, ayrıca bileşikteki $-\text{SO}_2$ grubuna ait gerilme titreşimi ise 1360 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.

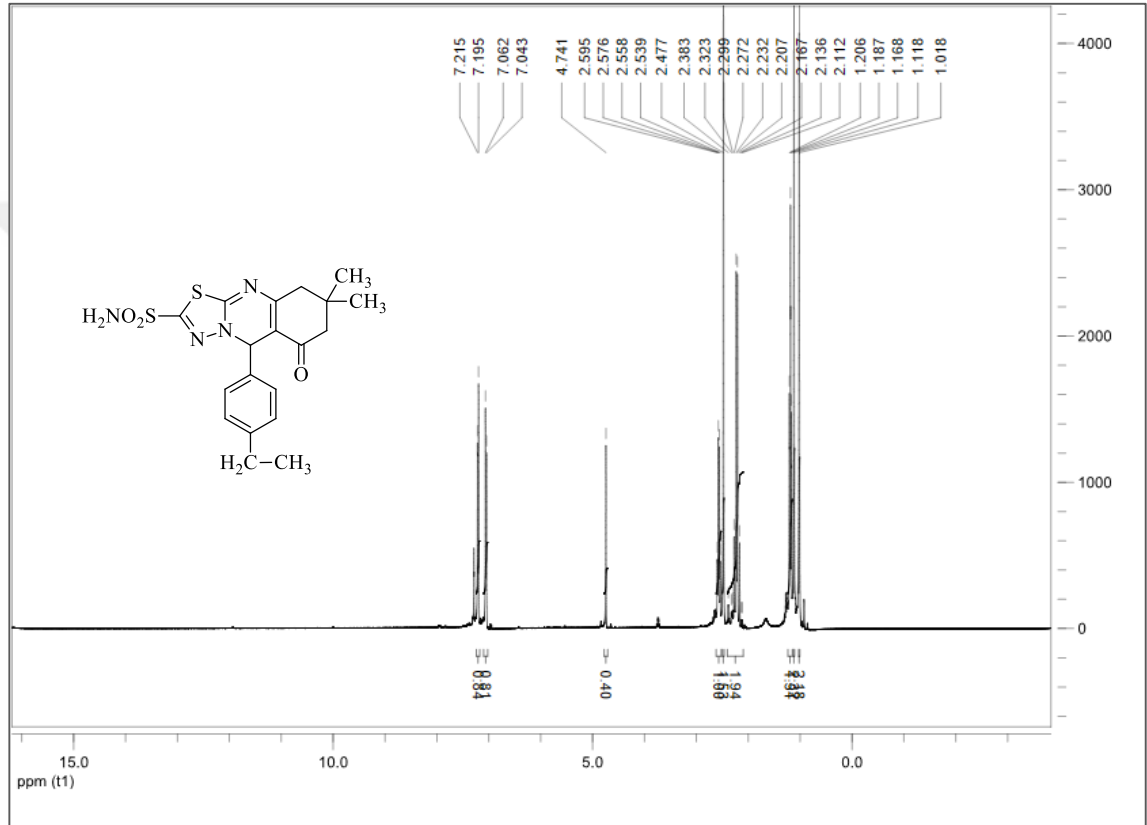
A9 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 2.34) incelendiğinde, 17 adet karbon sinyali gözlemlenmektedir. $\delta=196.40$ ppm'de $\text{C}=\text{O}$ (keton) grubuna ait sinyal gözlenirken, tiyadiazol halkasında bulunan C10a ve C2 karbonları da sırasıyla $\delta=162.11$ ve $\delta=155.48$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=144.31$ ve $\delta=115.83$ ppm'deki sinyaller ise sırasıyla kinazolin halkasında bulunan C9a ve C5a karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=141.97$ - 127.54 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik bölgeye ait diğer karbon atomlarına aittir. Alifatik karbon atomlarına ait sinyaller ise $\delta=50.81$ ppm (C5), $\delta=40.92$ ppm (C7), $\delta=32.21$ ppm (C9), $\delta=31.41$ ppm (C8), $\delta=29.24$ ppm ve $\delta=27.45$ ppm (CH_3), $\delta=28.40$ ppm (CH_2CH_3), $\delta=15.23$ ppm'de (CH_2CH_3) gözlemlenmektedir.



Şekil 2.34. A9 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).

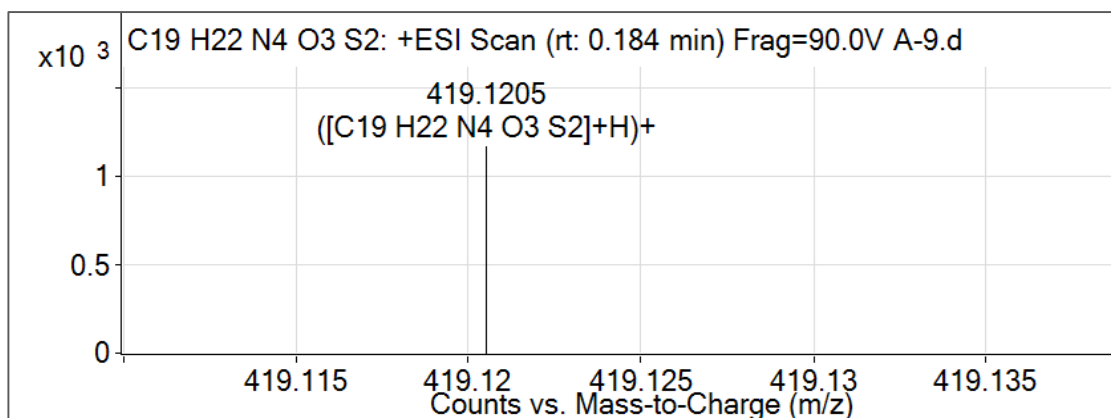
A9 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^1H -NMR spektrumu (Şekil 2.35) incelendiğinde, $\delta=7.21$ - 7.04 ppm aralığında gözlenen sinyaller (4H, m) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=4.74$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal kinazolin halkasının 5 konumundaki protonuna aittir. Yine alkil bölgesinde $\delta=2.56$ ppm'de gözlenen iki protonluk kuartete yarılmış sinyal aromatik halkaya bağlı metilenik protonlardan kaynaklanmaktadır (2H, q, $J=7.6$ Hz, $\text{Ar}-\text{CH}_2\text{CH}_3$). Ayrıca $\delta=2.47$ ppm'de gözlenen 2H'lık singlet sinyal de SO_2NH_2 grubu protonlarına aittir. $\delta=2.38$ - 2.29 ppm

aralığında gözlenen sinyaller (2H, m) kinazolin halkasının 7 konumundaki protonlarından kaynaklanmaktadır. Kinazolin halkasının 9 konumundaki protonlar $\delta=2.27-2.11$ ppm aralığında 2H'lık multipletler şeklinde sinyal vermektedir. $\delta=1.18$ ppm'de gözlenen üç protonluk triplete yarılmış sinyaller de etil grubundaki metil protonlarından kaynaklanmaktadır (3H, t, $J=7.6$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$). Kinazolin halkasındaki metil grubu protonlarına ait sinyaller ise $\delta=1.11$ ve $\delta=1.01$ ppm'de üçer protonluk singlet pikler şeklinde gözlenmektedir.



Şekil 2.35. A9 Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).

A9 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 2.36) 419.1205 m/z'de görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir (LC-MS-TOF (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan: 419.11; Bulunan: 419.1205).

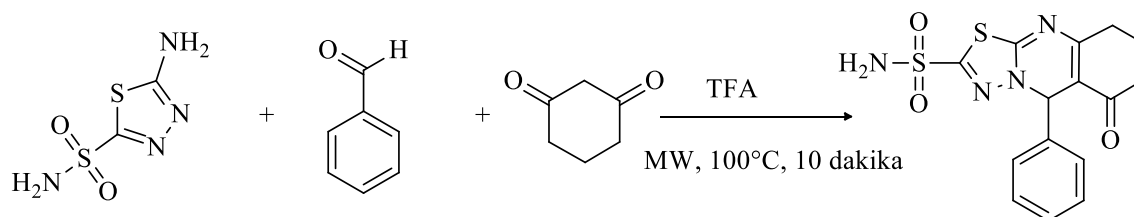


Şekil 2.36. A9 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.

Bileşiğin FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır. Analizlere ait detaylar ve bileşiğe ait fiziksel özellikler bulgular kısmında verilmiştir.

2.3.10. 6-okso-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (B1) bileşiğinin sentezi

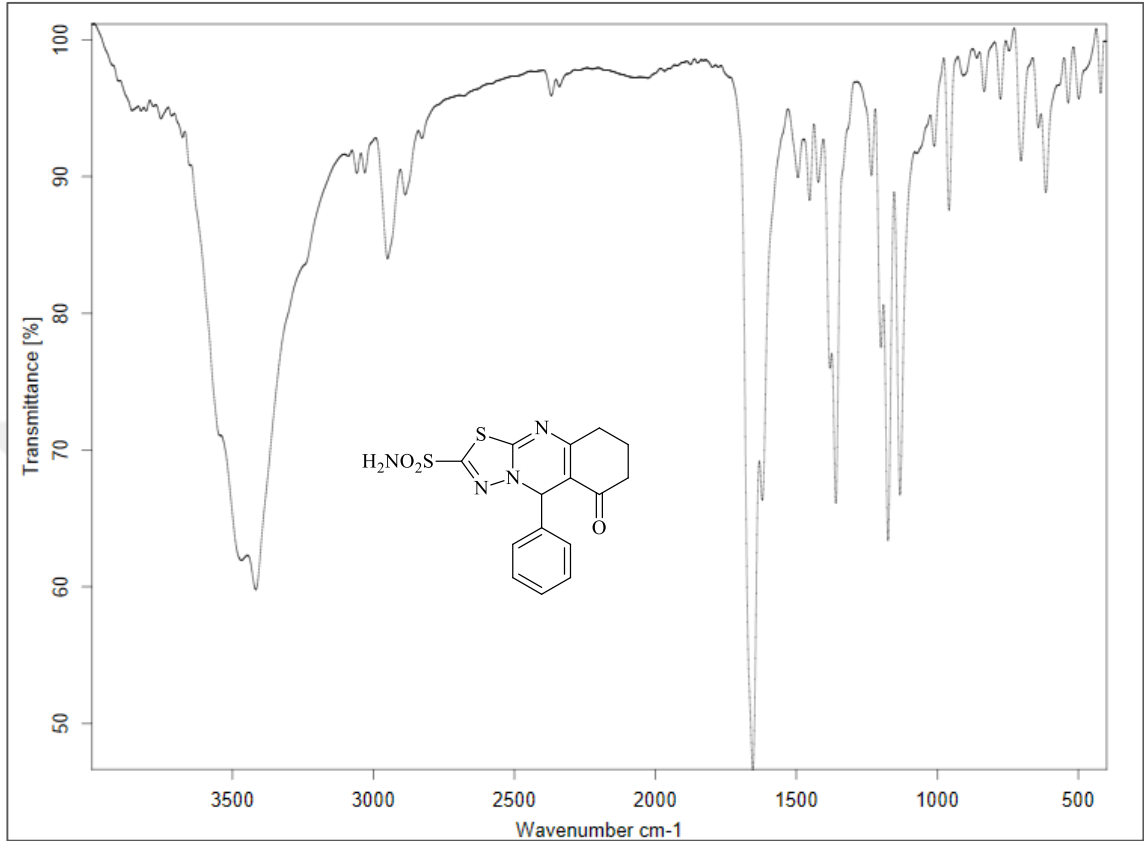
5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinden 0,18 g (1 mmol), benzaldehitten 0,12 mL (1,2 mmol) ve 1,3-sikloheksandiondan 0,112 g (1 mmol) alındı ve bileşenlerin her biri yaklaşık 10 mL metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırıldı. Karışım mikrodalga cihazında (17 atm, 200 W, 100 °C) 10 dakika reaksiyona konuldu. Cihazdan alınan karışım soğutulmadan buzlu suyun içerisine aktarıldı. Elde edilen ham ürün süzülerek etanol-su karışımından (3:1) kristallendirildi. Sentezlenen bileşiğe (**B1**) ait reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



B1 bileşiğinin yapısı FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır.

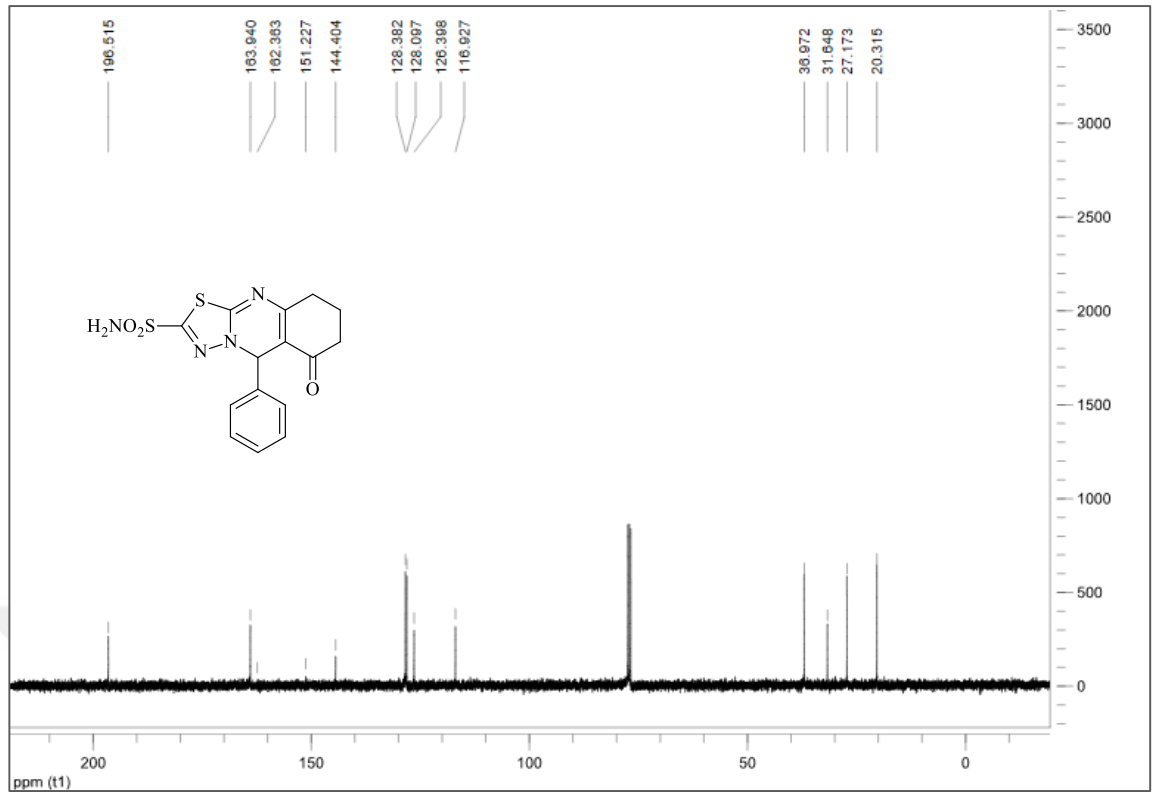
B1 bileşiğinin FTIR spektrumunda (Şekil 2.37) 3479 ve 3417 cm^{-1} 'de görülen bantlar NH_2 grubu gerilme titreşimlerine aittir. 3059 cm^{-1} 'de gözlenen bant, aromatik CH gerilme titreşimlerinden, 2952 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1652 cm^{-1} 'de görülen kuvvetli bant karbonil grubu

(C=O) gerilme titreşimine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çift bağlara (C=C ve C=N) ait gerilme titreşimleri $1619-1384\text{ cm}^{-1}$ aralığında, ayrıca bileşikteki $-\text{SO}_2$ grubuna ait gerilme titreşimi ise 1360 cm^{-1} 'de gözlemlenmektedir.

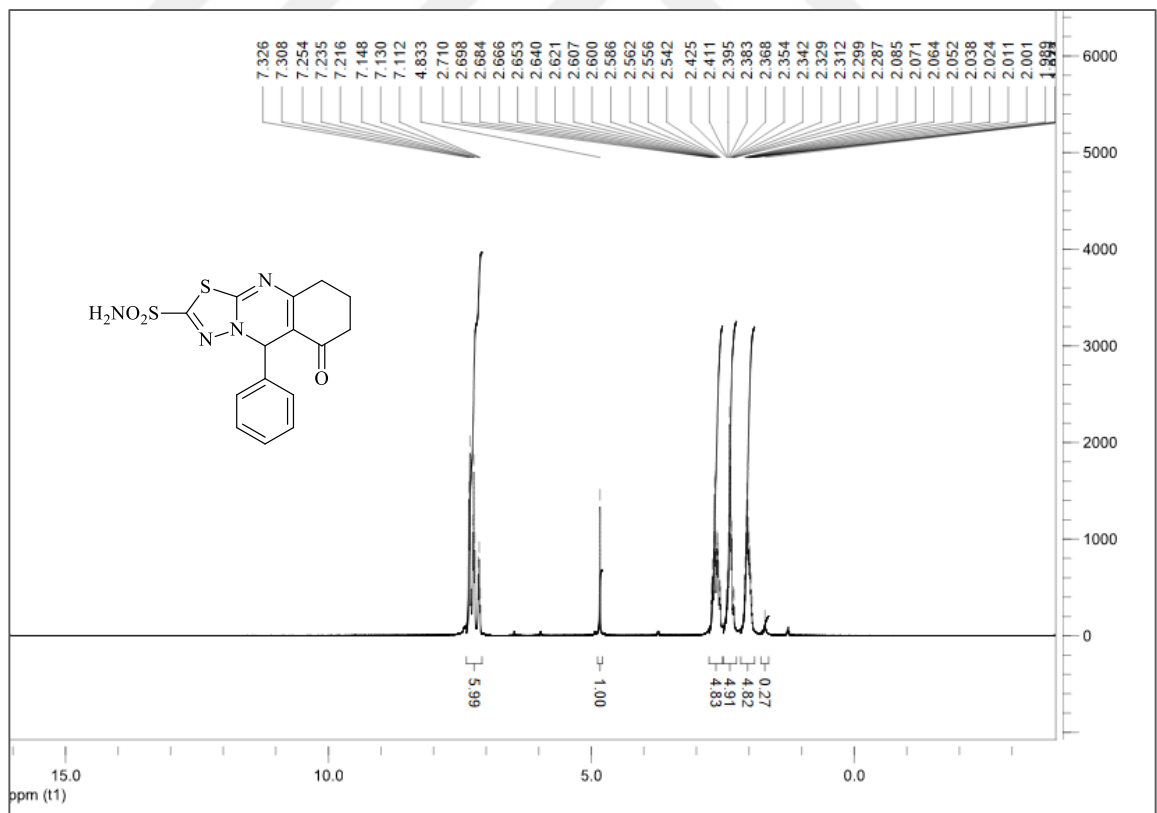


Şekil 2.37. B1 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.

B1 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 2.38) incelendiğinde, 13 adet karbon sinyali gözlemlenmektedir. $\delta=196.51\text{ ppm}$ 'de C=O (keton) grubuna ait sinyal gözlenirken, tiyadiazol halkasında bulunan C10a ve C2 karbonları da sırasıyla $\delta=163.94$ ve $\delta=162.36\text{ ppm}$ 'de sinyal vermektedir. $\delta=151.22$ ve $\delta=116.92\text{ ppm}$ 'deki sinyaller ise sırasıyla kinazolin halkasında bulunan C9a ve C5a karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=144.40-126.39\text{ ppm}$ aralığında gözlenen sinyaller aromatik bölgeye ait diğer karbon atomlarına aittir. Alifatik karbon atomlarına ait sinyaller ise $\delta=36.97\text{ ppm}$ (C5), $\delta=31.64\text{ ppm}$ (C7), $\delta=27.17\text{ ppm}$ (C9), $\delta=20.31\text{ ppm}$ (C8)'de gözlemlenmektedir.

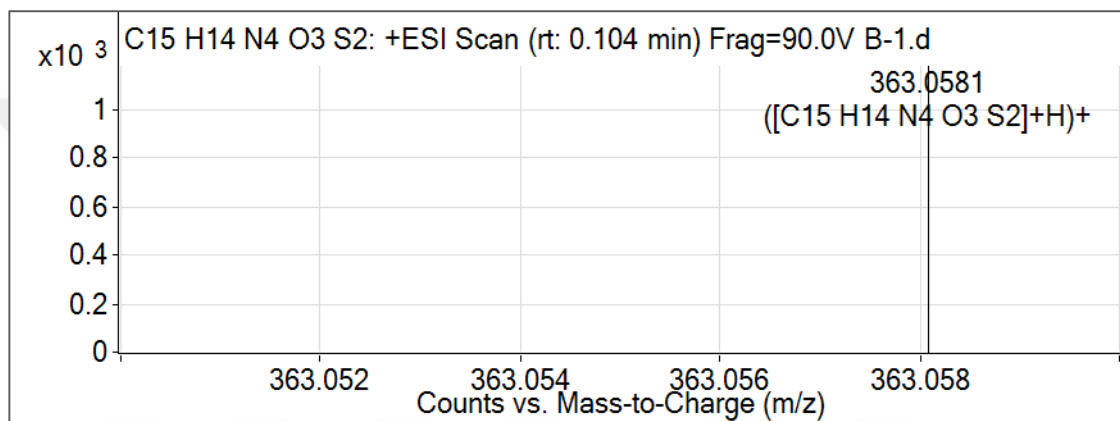


Şekil 2.38. B1 Bileşiğinin ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃).



Şekil 2.39. B1 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃).

B1 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^1H -NMR spektrumu (Şekil 2.39) incelendiğinde, $\delta=7.32$ - 7.11 ppm aralığında gözlenen sinyaller (5H, m) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=4.83$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal kinazolin halkasının 5 konumundaki protona, $\delta=2.71$ - 2.54 ppm aralığında gözlenen 2H'lık sinyaller ise kinazolin halkasının 7 konumundaki protonlara aittir. Ayrıca $\delta=1.69$ ppm'de gözlenen 2H'lık singlet sinyal SO_2NH_2 grubu protonlarından kaynaklanmaktadır. Kinazolin halkasının 9 konumundaki protonlar $\delta=2.42$ - 2.28 ppm aralığında ve 8 konumundaki protonlar $\delta=2.08$ - 1.94 ppm aralığında ikişer protonluk multipletler şeklinde sinyal vermektedir.



Şekil 2.40. B1 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.

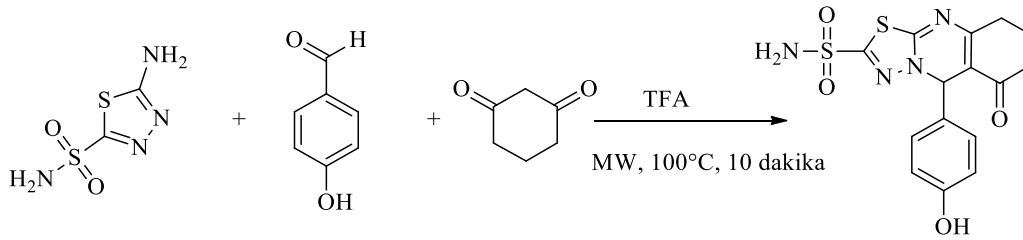
B1 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 2.40) 363.0581 m/z'de görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 363.05; Bulunan: 363.0581).

Bileşiğin FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır. Analizlere ait detaylar ve bileşiğe ait fiziksel özellikler bulgular kısmında verilmiştir.

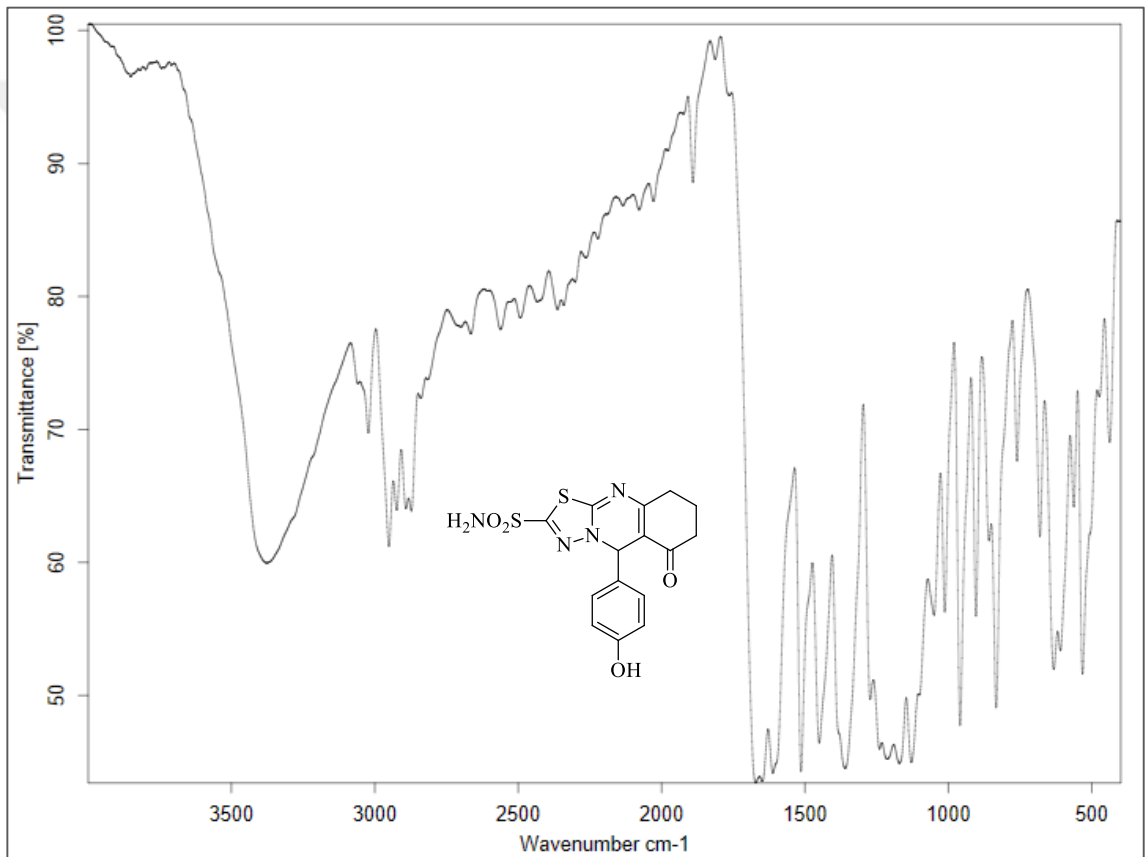
2.3.11. 5-(4-hidroksifenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (B2) bileşiğinin sentezi

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinden 0,18 g (1 mmol), 4-hidroksibenzaldehitten 0,15 g (1,2 mmol) ve 1,3-sikloheksandiondan 0,112 g (1 mmol) alındı ve bileşenlerin her biri yaklaşık 10 mL metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırıldı. Karışım mikrodalga cihazında (17 atm, 200 W, 100 °C) 10 dakika reaksiyona konuldu. Cihazdan alınan karışım soğutulmadan buzlu suyun içerisine aktarıldı. Elde

edilen ham ürün süzülerek metanol-su karışımından (3:1) kristallendirildi. Sentezlenen bileşiğe (**B2**) ait reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.



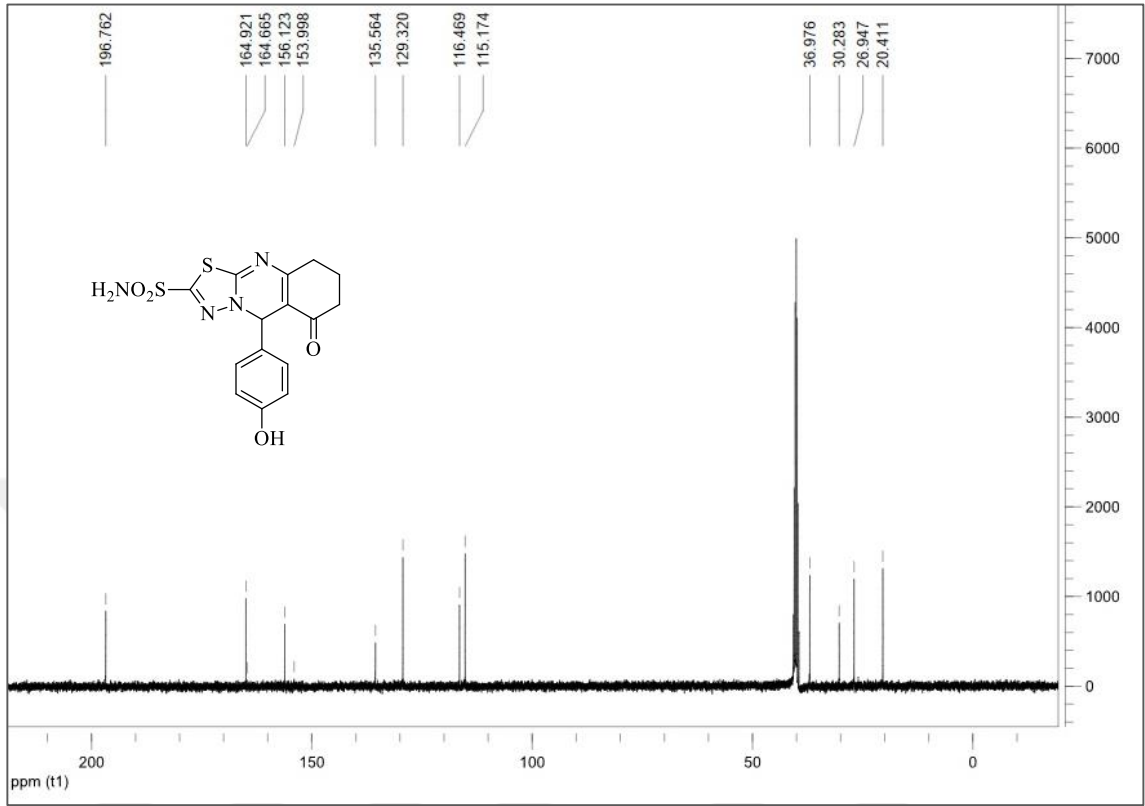
B2 bileşiğinin yapısı FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır.



Şekil 2.41. B2 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.

B2 bileşiğinin FTIR spektrumunda (Şekil 2.41) 3558 cm^{-1} 'de görülen bant aromatik bölgede bulunan OH grubu gerilme titreşimine ve 3379 cm^{-1} 'de görülen bant NH₂ grubu gerilme titreşimine aittir. 3058 cm^{-1} 'de gözlenen bant aromatik CH gerilme titreşimlerinden, 2950 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1648 cm^{-1} 'de görülen kuvvetli bant karbonil grubu (C=O) gerilme titreşimine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çift bağlara (C=C ve C=N) ait gerilme

titreşimleri $1604-1447\text{ cm}^{-1}$ aralığında, ayrıca bileşikteki $-\text{SO}_2$ grubuna ait gerilme titreşimi ise 1358 cm^{-1} 'de gözlemlenmektedir.

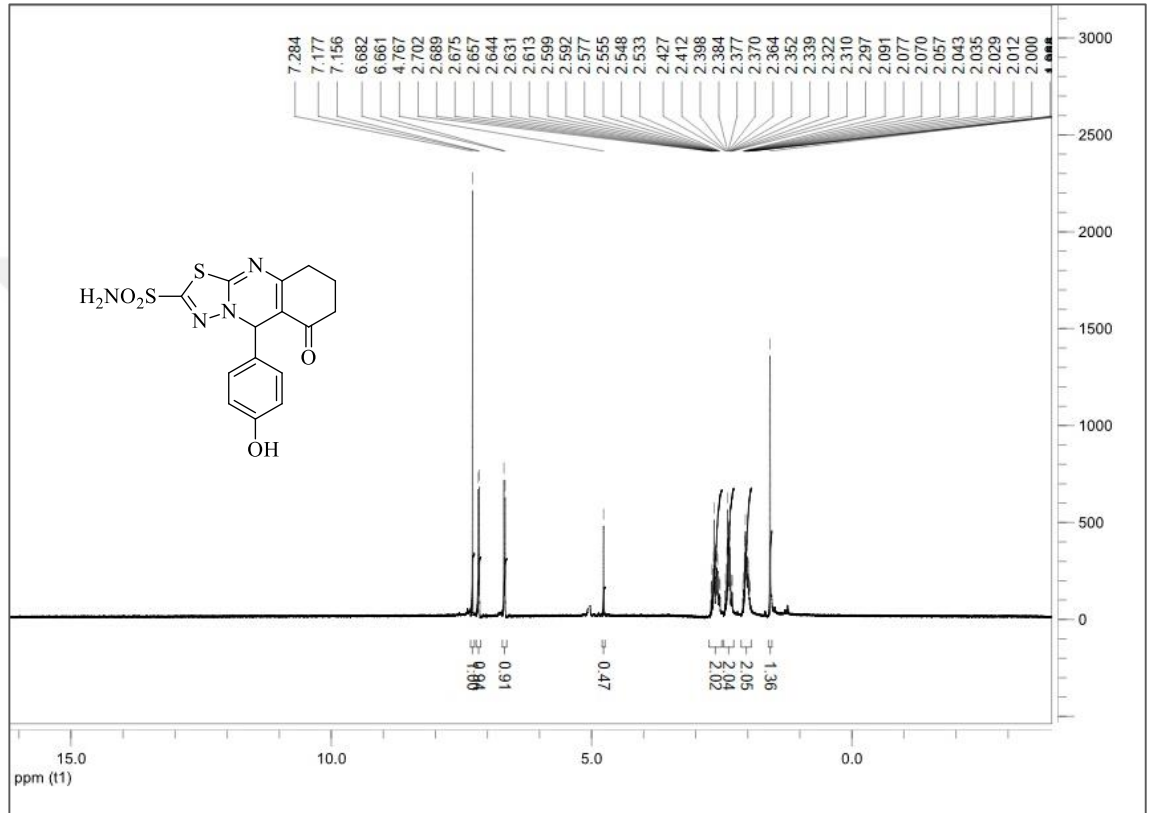


Şekil 2.42. B2 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO).

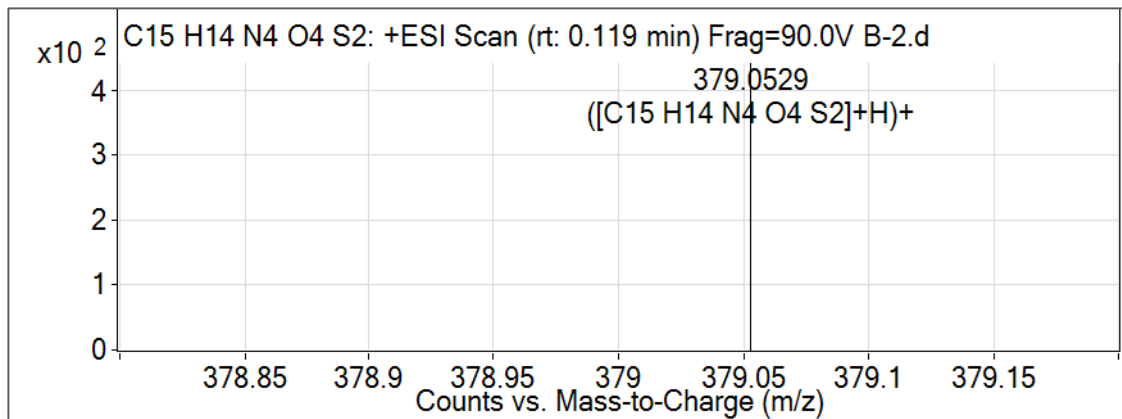
B2 bileşiğinin DMSO'da alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 2.42) incelendiğinde, 13 adet karbon sinyali görülmektedir. $\delta=196.76\text{ ppm}$ 'de $\text{C}=\text{O}$ (keton) grubuna ait sinyal, $\delta=156.12\text{ ppm}$ 'de ise hidroksil grubunun ($=\text{C}-\text{OH}$) bağlı olduğu aromatik karbona ait sinyal gözlenmektedir. Tiyadiazol halkasında bulunan C10a ve C2 karbonları sırasıyla $\delta=164.92$ ve $\delta=164.66\text{ ppm}$ 'de sinyal vermektedir. $\delta=153.99$ ve $\delta=116.46\text{ ppm}$ 'deki sinyaller ise sırasıyla kinazolin halkasında bulunan C9a ve C5a karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=135.56-115.17\text{ ppm}$ aralığında gözlenen sinyaller aromatik bölgeye ait diğer karbon atomlarına aittir. Alifatik karbon atomlarına ait sinyaller ise $\delta=36.97\text{ ppm}$ (C5), $\delta=30.28\text{ ppm}$ (C7), $\delta=26.94\text{ ppm}$ (C9), $\delta=20.41\text{ ppm}$ (C8)'de gözlemlenmektedir.

B2 bileşiğinin DMSO'da alınmış ^1H -NMR spektrumu (Şekil 2.43) incelendiğinde, $\delta=7.28\text{ ppm}$ 'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal OH grubu protonundan kaynaklanmaktadır. $\delta=7.17-6.66\text{ ppm}$ aralığında gözlenen sinyaller (4H, m) ise aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=4.76\text{ ppm}$ 'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal

kinazolin halkasının 5 konumundaki protonuna ve $\delta=2.70\text{-}2.53$ ppm aralığında gözlenen sinyaller (2H, m) kinazolin halkasının 7 konumundaki protonlarına aittir. Ayrıca $\delta=1.57$ ppm'de gözlenen 2H'lık singlet sinyal SO_2NH_2 grubu protonlarından kaynaklanmaktadır. Kinazolin halkasının 9 konumundaki protonlar $\delta=2.42\text{-}2.29$ ppm aralığında, 8 konumundaki protonlar ise $\delta=2.09\text{-}1.95$ ppm aralığında ikişer protonluk multipler şeklinde sinyal vermektedir.



Şekil 2.43. B2 Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu (DMSO).



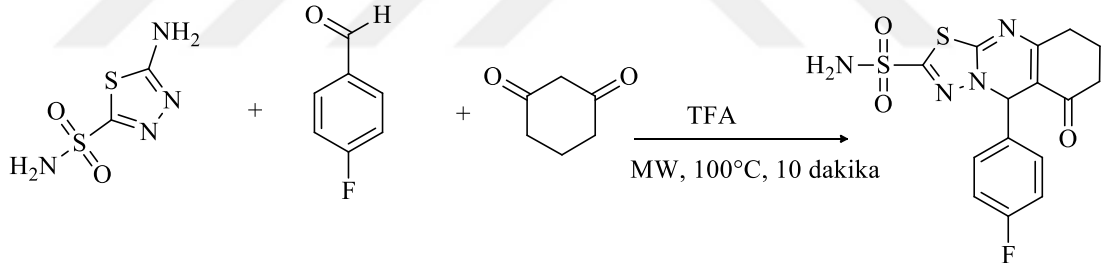
Şekil 2.44. B2 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.

B2 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 2.44) 379.0529 m/z’de görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 379.05; Bulunan:379.0529).

Bileşiğin FTIR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR ve Kütle analizleri önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır. Analizlere ait detaylar ve bileşiğe ait fiziksel özellikler bulgular kısmında verilmiştir.

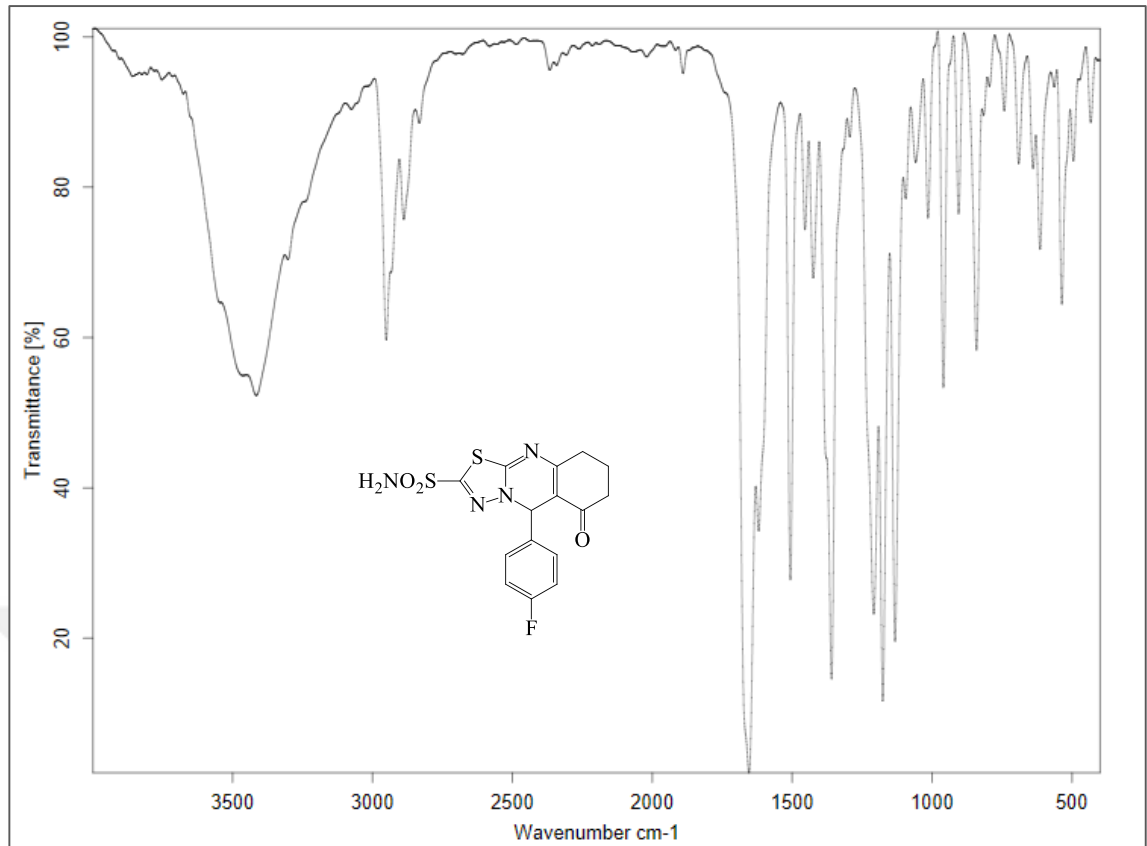
2.3.12. 5-(4-florofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (**B3**) bileşiğinin sentezi

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinden 0,18 g (1 mmol), 4-florobenzaldehitten 0,15 mL (1,2 mmol) ve 1,3-sikloheksandiondan 0,112 g (1 mmol) alındı ve bileşenlerin her biri yaklaşık 10 mL metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırıldı. Karışım mikrodalga cihazında (17 atm, 200 W, 100 °C) 10 dakika reaksiyona konuldu. Cihazdan alınan karışım soğutulmadan buzlu suyun içerisine aktarıldı. Elde edilen ham ürün süzülerek metanol-su karışımından (3:1) kristallendirildi. Sentezlenen bileşiğe (**B3**) ait reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.

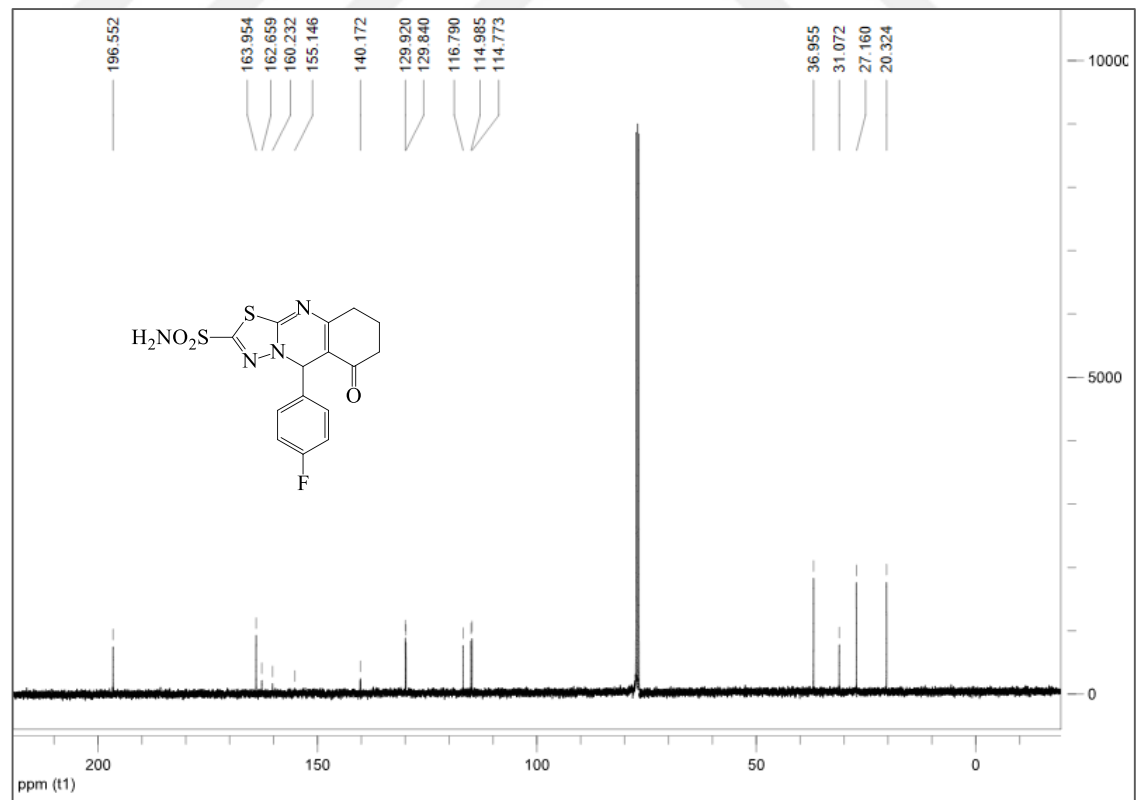


B3 bileşiğinin yapısı FTIR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR ve Kütle analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır.

B3 bileşiğinin FTIR spektrumunda (Şekil 2.45) 3470 ve 3414 cm⁻¹’de görülen bantlar NH₂ grubu gerilme titreşimlerine aittir. 3065 cm⁻¹’de gözlenen bant, aromatik CH gerilme titreşimlerinden, 2952 cm⁻¹’de gözlenen bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1653 cm⁻¹’de görülen kuvvetli bant karbonil grubu (C=O) gerilme titreşimine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çift bağlara (C=C ve C=N) ait gerilme titreşimleri 1616-1427 cm⁻¹ aralığında, ayrıca bileşikteki -SO₂ grubuna ait gerilme titreşimi ise 1359 cm⁻¹’de gözlenmektedir.

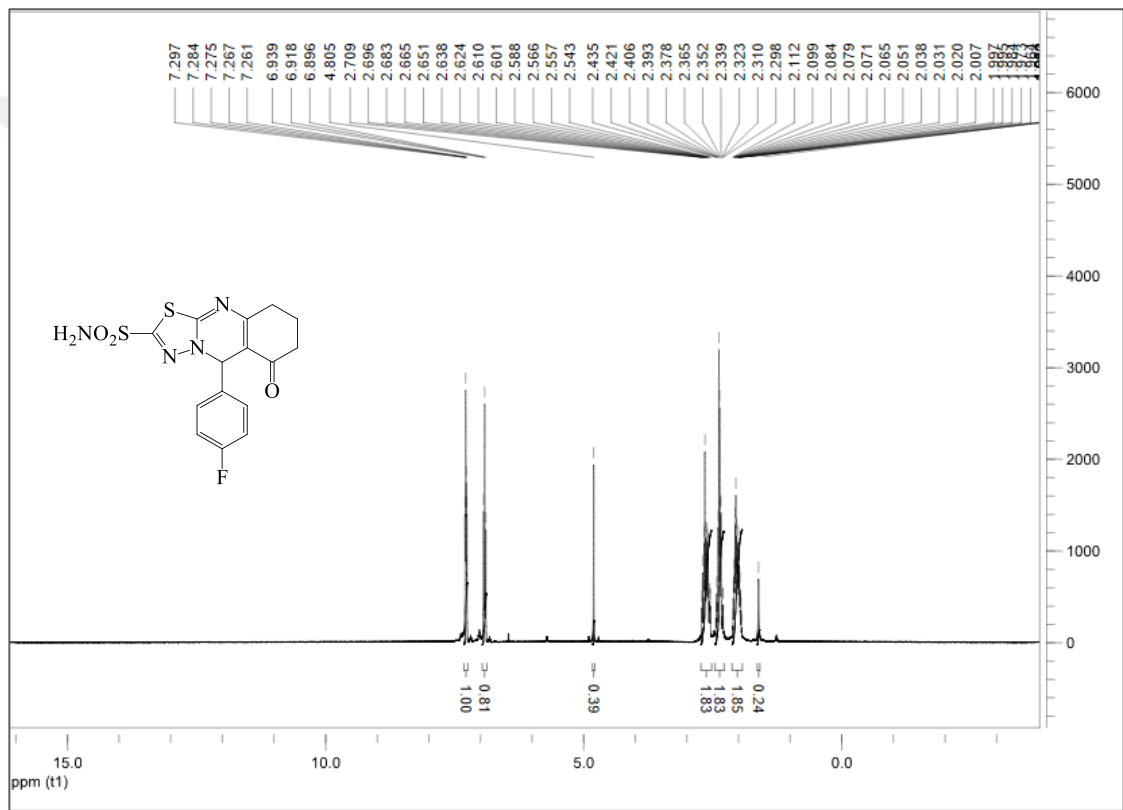


Şekil 2.45. B3 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.



Şekil 2.46. B3 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).

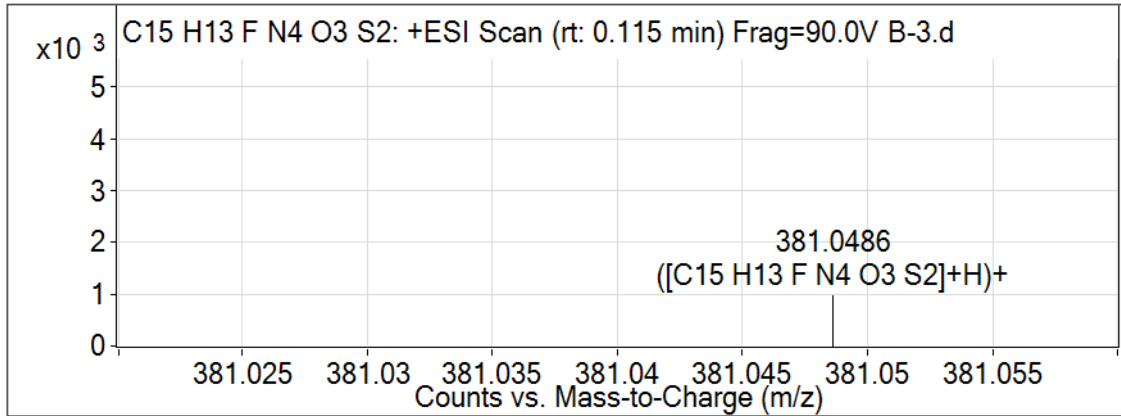
B3 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 2.46) incelendiğinde toplam 15 adet sinyal gözlenmektedir. $\delta=196.55$ ppm'de $\text{C}=\text{O}$ (keton) grubuna ait sinyal, $\delta=160.23$ ppm'de ise flor atomunun bağlı olduğu karbona ait sinyal görülmektedir. Tiyadiazol halkasında bulunan C10a ve C2 karbonları da sırasıyla $\delta=163.95$ ve $\delta=162.65$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=155.14$ ve $\delta=116.79$ ppm'deki sinyaller ise sırasıyla kinazolin halkasında bulunan C9a ve C5a karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=140.17$ - 114.77 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik bölgeye ait diğer karbon atomlarına aittir. Alifatik karbon atomlarına ait sinyaller ise $\delta=36.95$ ppm (C5), $\delta=31.07$ ppm (C7), $\delta=27.16$ ppm (C9), $\delta=20.32$ ppm (C8)'de gözlemlenmektedir.



Şekil 2.47. B3 Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).

B3 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^1H -NMR spektrumu (Şekil 2.47) incelendiğinde, $\delta=7.29$ - 6.89 ppm aralığında gözlenen sinyaller (4H, m) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=4.80$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal kinazolin halkasının 5 konumundaki protona, $\delta=2.70$ - 2.54 ppm aralığında gözlenen 2H'lık multiplet sinyaller ise kinazolin halkasının 7 konumundaki protonlara aittir. Kinazolin halkasının 9 konumundaki protonlar $\delta=2.43$ - 2.29 ppm aralığında, 8 konumundaki protonlar da $\delta=2.11$ - 1.93 ppm aralığında ikişer protonluk multipletler şeklinde sinyal

vermektedir. Ayrıca $\delta=1.61$ ppm'de gözlenen 2H'lık singlet sinyal SO_2NH_2 grubu protonlarından kaynaklanmaktadır.



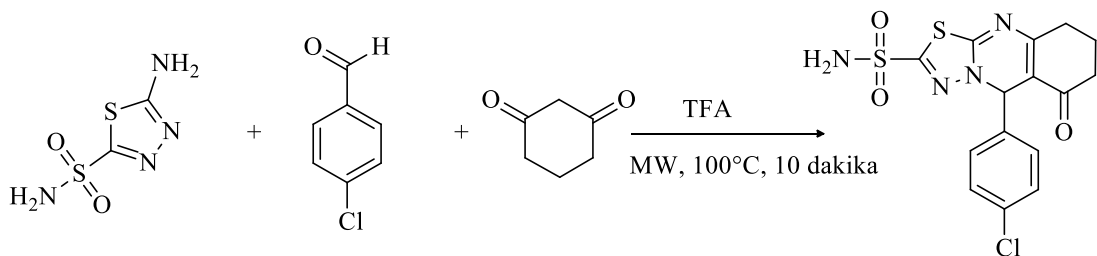
Şekil 2.48. B3 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.

B3 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 2.48) 381.0486 m/z'de görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir (LC-MS-TOF (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan: 381.04; Bulunan: 381.0486).

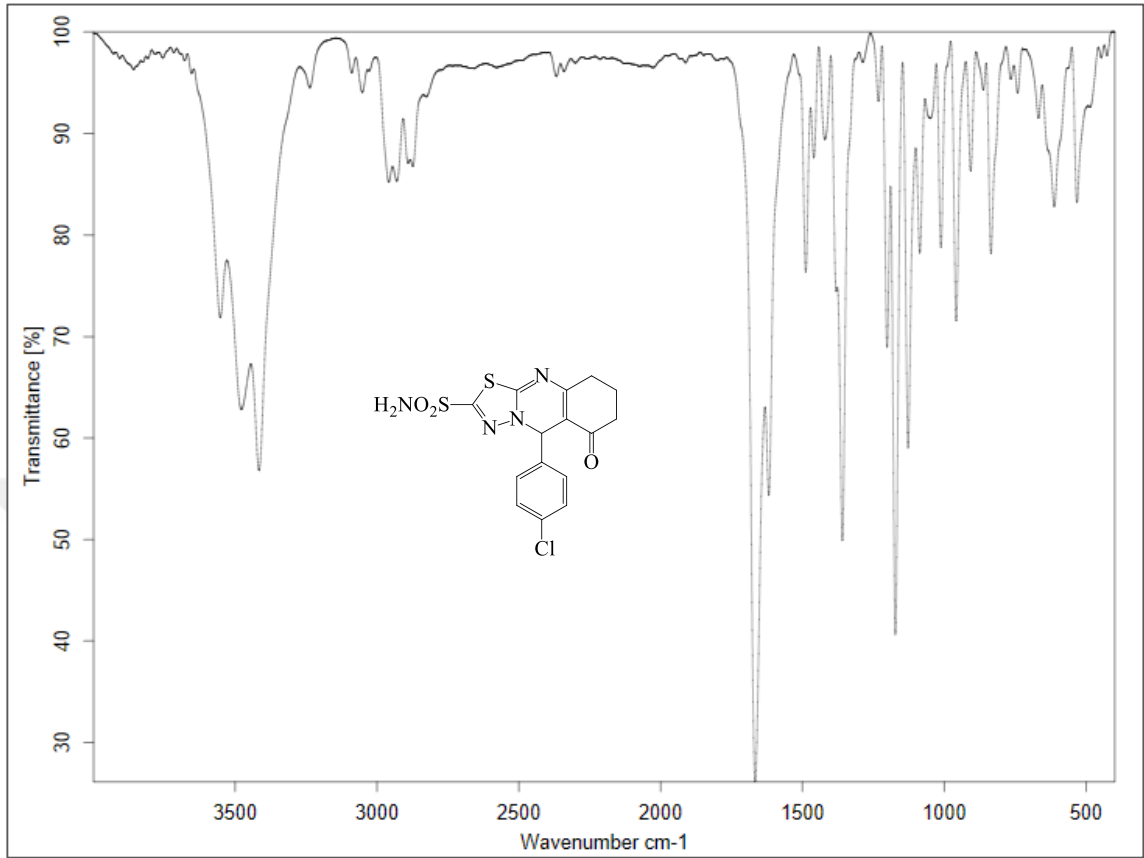
Bileşiğin FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır. Analizlere ait detaylar ve bileşiğe ait fiziksel özellikler bulgular kısmında verilmiştir.

2.3.13. 5-(4-klorofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (**B4**) bileşiğinin sentezi

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinden 0,18 g (1 mmol), 4-klorobenzaldehitten 0,17 g (1,2 mmol) ve 1,3-sikloheksandiondan 0,112 g (1 mmol) alındı ve bileşenlerin her biri yaklaşık 10 mL metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırıldı. Karışım mikrodalga cihazında (17 atm, 200 W, 100 °C) 10 dakika reaksiyona konuldu. Cihazdan alınan karışım soğutulmadan buzlu suyun içerisine aktarıldı. Elde edilen ham ürün süzülerek izopropanolden kristallendirildi. Sentezlenen bileşiğe (**B4**) ait reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.

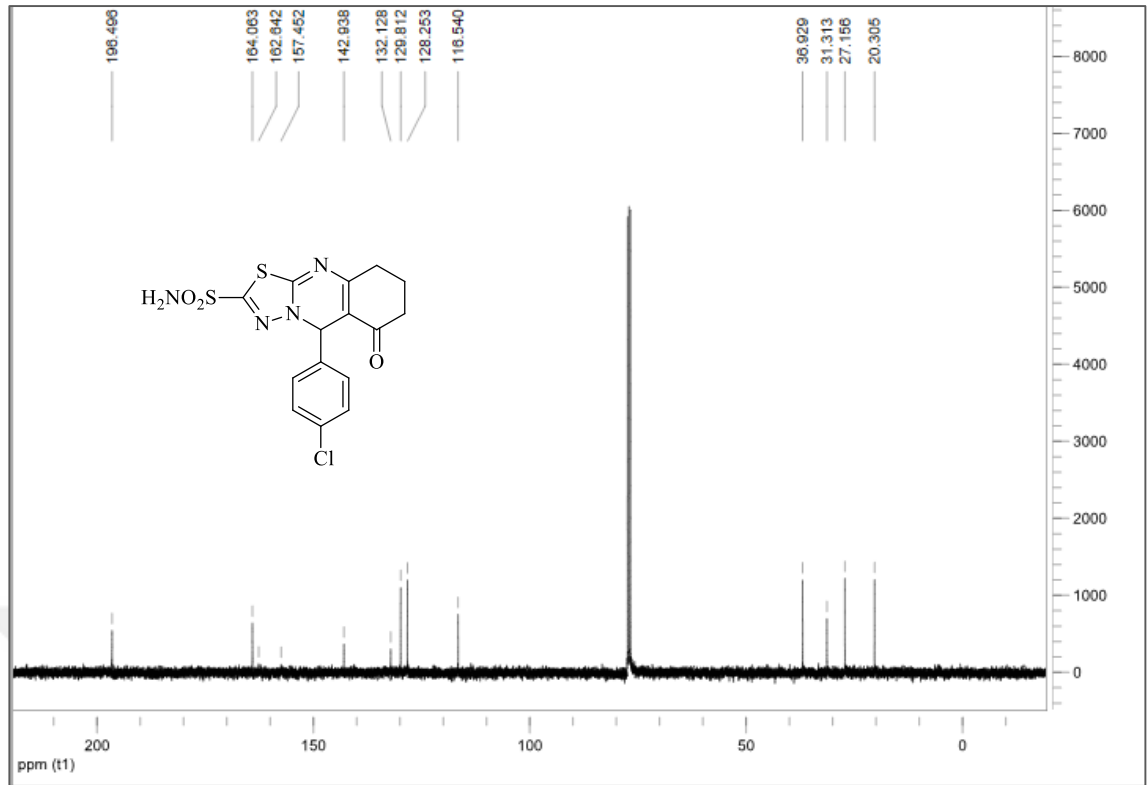


B4 bileşiğinin yapısı FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır.



Şekil 2.49. B4 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.

B4 bileşiğinin FTIR spektrumunda (Şekil 2.49) 3415 cm^{-1} 'de görülen bantlar NH_2 grubu gerilme titreşimlerine aittir. 3050 cm^{-1} 'de gözlenen bant, aromatik CH gerilme titreşimlerinden, 2958 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1668 cm^{-1} 'de görülen kuvvetli bant karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çift bağlara ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$) ait gerilme titreşimleri $1618\text{-}1425\text{ cm}^{-1}$ aralığında, ayrıca bileşikteki $-\text{SO}_2$ grubuna ait gerilme titreşimi ise 1359 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.

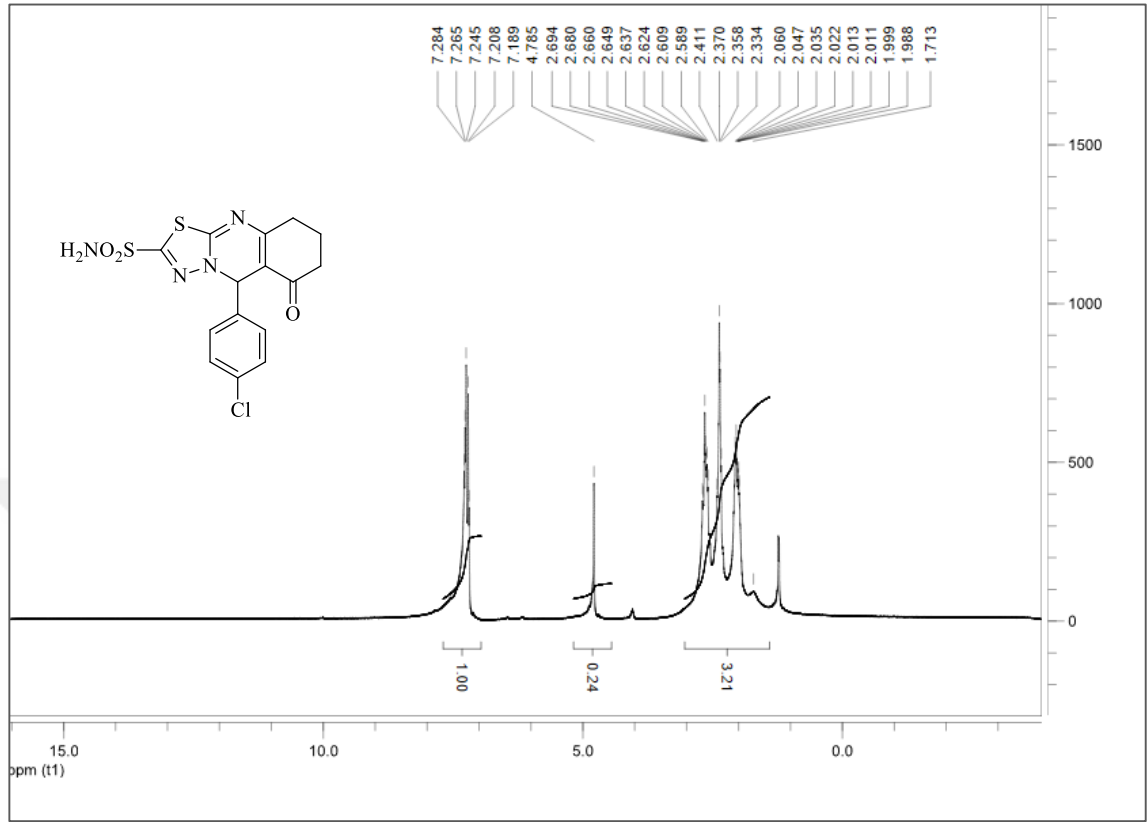


Şekil 2.50. B4 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).

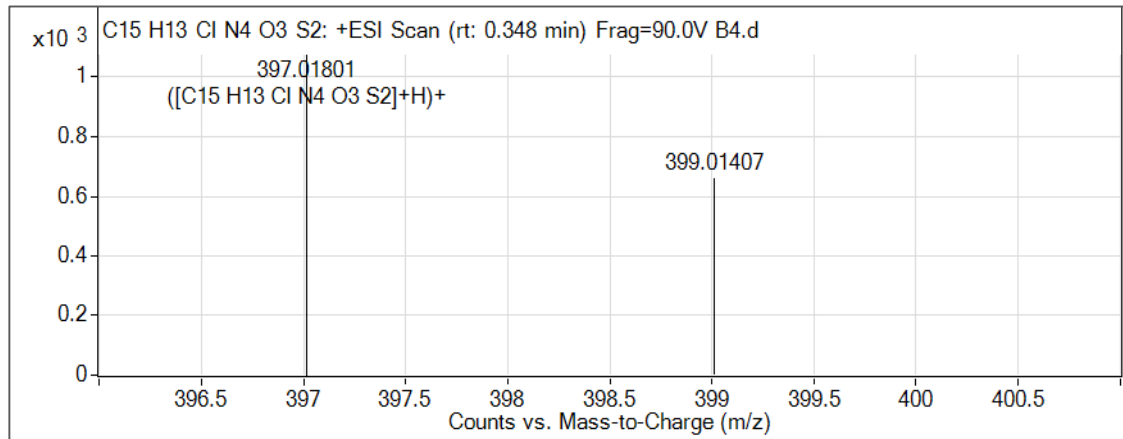
B4 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 2.50) incelendiğinde toplam 13 adet sinyal görülmektedir. $\delta=196.49$ ppm'de $\text{C}=\text{O}$ (keton) grubuna ait sinyal, $\delta=132.12$ ppm'de ise klor atomunun bağlı olduğu karbona ait sinyal gözlenmektedir. Tiyadiazol halkasında bulunan C10a ve C2 karbonları sırasıyla $\delta=164.06$ ve $\delta=162.64$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=157.45$ ve $\delta=116.54$ ppm'deki sinyaller ise sırasıyla kinazolin halkasında bulunan C9a ve C5a karbonlarından kaynaklanmaktadır. $\delta=142.93$ - 128.25 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik bölgeye ait diğer karbon atomlarına aittir. Alifatik karbon atomlarına ait sinyaller ise $\delta=36.92$ ppm (C5), $\delta=31.31$ ppm (C7), $\delta=27.15$ ppm (C9), $\delta=20.30$ ppm (C8)'de gözlemlenmektedir.

B4 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^1H -NMR spektrumu (Şekil 2.51) incelendiğinde, $\delta=7.28$ - 7.18 ppm aralığında gözlenen sinyaller (4H, m) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=4.78$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal kinazolin halkasının 5 konumundaki protona, $\delta=2.69$ - 2.58 ppm aralığında gözlenen 2H'lık multipler sinyaller ise kinazolin halkasının 7 konumundaki protonlara aittir. Kinazolin halkasının 9 konumundaki protonlar $\delta=2.41$ - 2.33 ppm aralığında, 8 konumundaki protonlar da $\delta=2.06$ - 1.98 ppm aralığında ikişer protonluk multiplerler şeklinde sinyal

vermektedir. Ayrıca $\delta=1.71$ ppm’de gözlenen 2H’lık singlet sinyal SO_2NH_2 grubu protonlarından kaynaklanmaktadır.



Şekil 2.51. B4 Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).



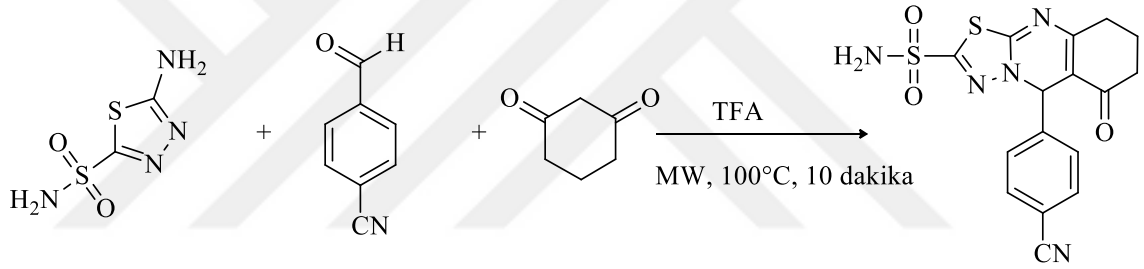
Şekil 2.52. B4 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.

B4 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 2.52) 397.018 m/z ’de görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir (LC-MS-TOF (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan: 397.01; Bulunan: 397.018).

Bileşiğin FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır. Analizlere ait detaylar ve bileşiğe ait fiziksel özellikler bulgular kısmında verilmiştir.

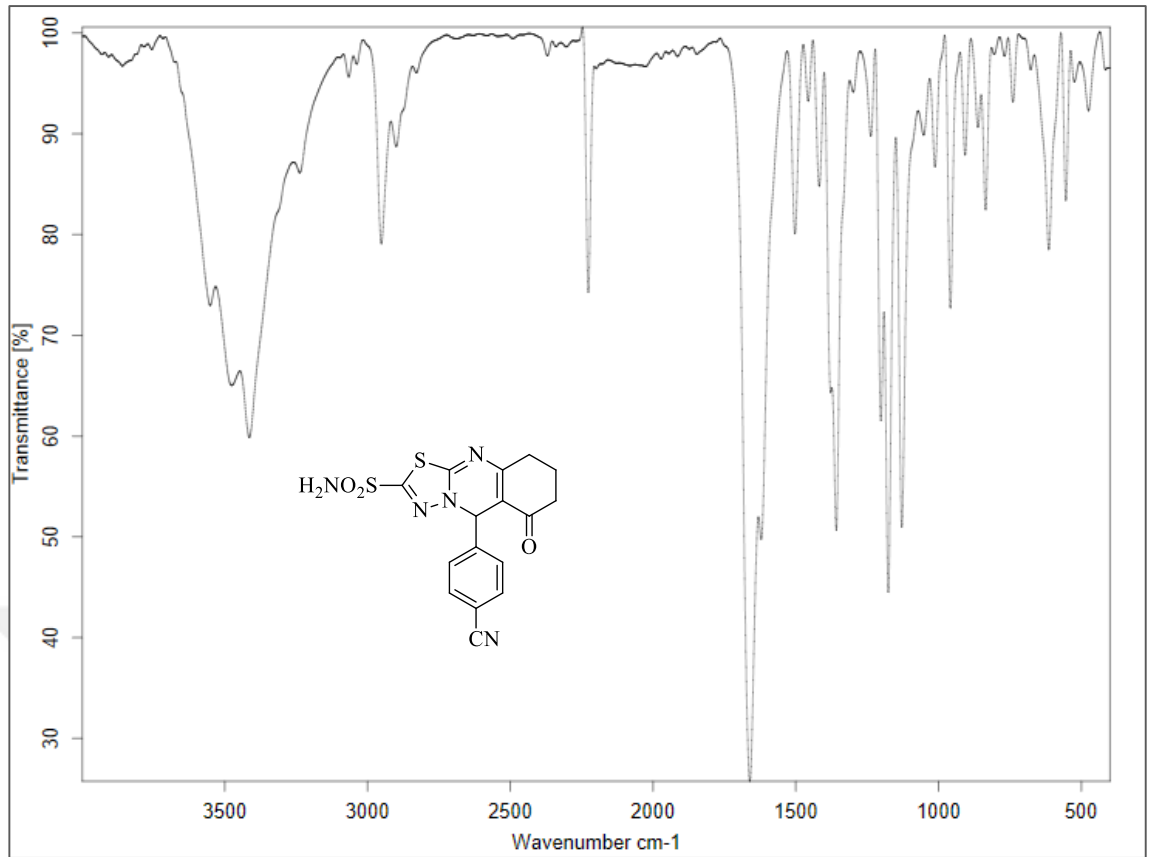
2.3.14. 5-(4-siyanofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (B5) bileşiğinin sentezi

5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiğinden 0,18 g (1 mmol), 4-siyanobenzaldehitten 0,16 g (1,2 mmol) ve 1,3-sikloheksandiondan 0,112 g (1 mmol) alındı ve bileşenlerin her biri yaklaşık 10 mL metanol içerisinde ayrı ayrı çözülerek karıştırıldı. Karışım mikrodalga cihazında (17 atm, 200 W, 100 °C) 10 dakika reaksiyona konuldu. Cihazdan alınan karışım soğutulmadan buzlu suyun içerisine aktarıldı. Elde edilen ham ürün süzülerek etanolden kristallendirildi. Sentezlenen bileşiğe (B5) ait reaksiyon denklemi aşağıdaki gibidir.

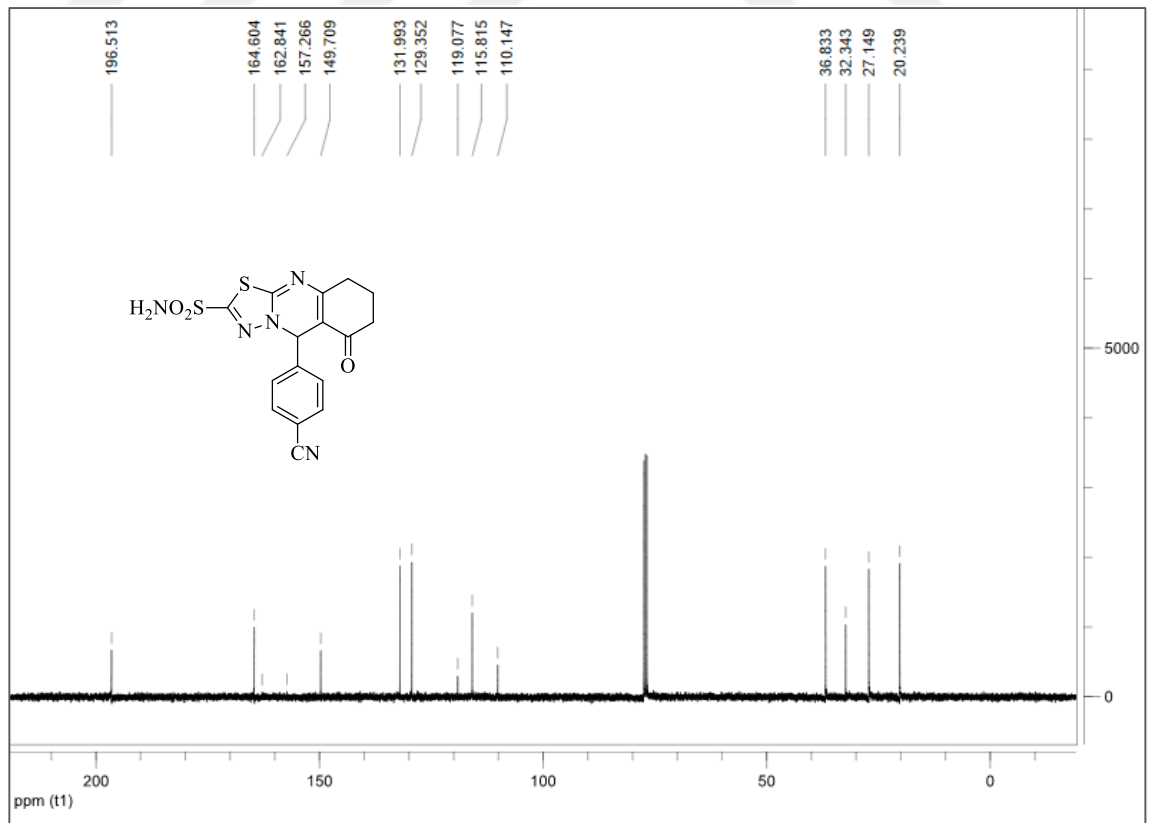


B5 bileşiğinin yapısı FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri yardımıyla aydınlatılmıştır.

B5 bileşiğinin FTIR spektrumunda (Şekil 2.53) 3413 cm^{-1} 'de görülen bantlar NH_2 grubu gerilme titreşimlerine aittir. 3067 cm^{-1} 'de gözlenen bant, aromatik CH gerilme titreşimlerinden, 2952 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise alifatik CH gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 2227 cm^{-1} ve 1660 cm^{-1} 'de görülen kuvvetli bantlar sırasıyla CN grubu ve karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimine aittir. Aromatik ve heteroaromatik çift bağlara ($\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$) ait gerilme titreşimleri $1620\text{--}1379\text{ cm}^{-1}$ aralığında, ayrıca bileşikteki $-\text{SO}_2$ grubuna ait gerilme titreşimi ise 1357 cm^{-1} 'de gözlenmektedir.

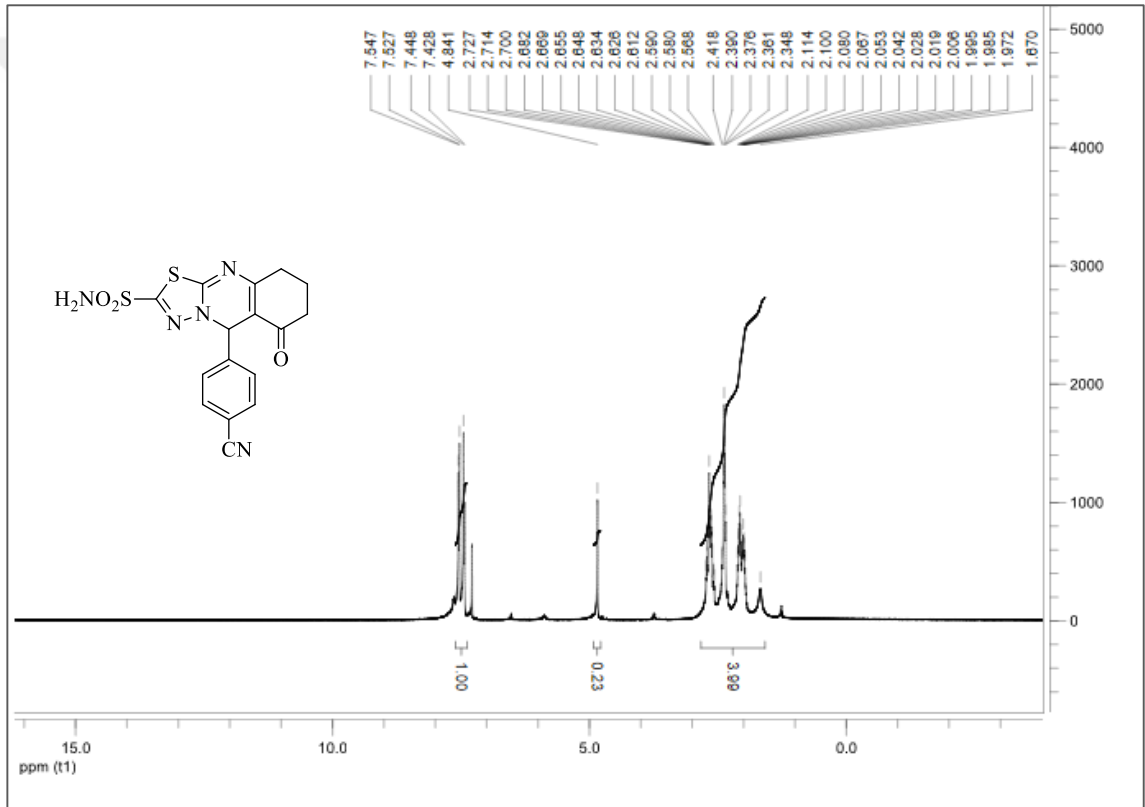


Şekil 2.53. B5 Bileşiğinin FTIR Spektrumu.



Şekil 2.54. B5 Bileşiğinin ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3).

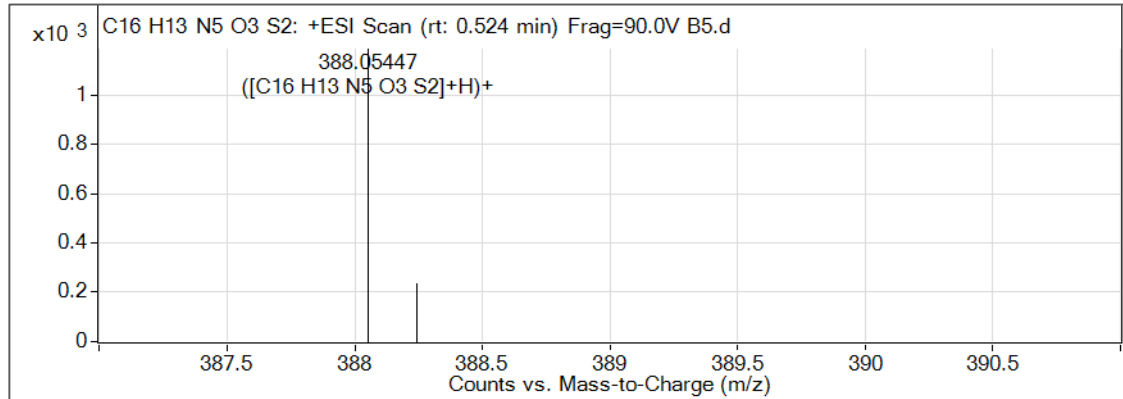
B5 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 2.54) incelendiğinde toplam 14 adet sinyal görülmektedir. $\delta=196.51$ ppm'de $\text{C}=\text{O}$ (keton) grubuna ait sinyal gözlenmektedir. Tiyadiazol halkasında bulunan C10a ve C2 karbonları sırasıyla $\delta=164.60$ ve $\delta=162.84$ ppm'de sinyal vermektedir. $\delta=157.26$ ve $\delta=115.81$ ppm'deki sinyaller ise sırasıyla kinazolin halkasında bulunan C9a ve C5a karbonlarından kaynaklanmaktadır. Siyanür ($-\text{CN}$) grubuna ait sinyal 119.07 ppm'de siyanür grubunun ($=\text{C}-\text{CN}$) bağlı olduğu aromatik karbona ait sinyal ise $\delta=110.14$ ppm'de gözlenmektedir. $\delta=149.70$ - 129.35 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik bölgeye ait diğer karbon atomlarına aittir. Alifatik karbon atomlarına ait sinyaller ise $\delta=36.83$ ppm (C5), $\delta=32.34$ ppm (C7), $\delta=27.14$ ppm (C9), $\delta=20.23$ ppm (C8)'de gözlemlenmektedir.



Şekil 2.55. B5 Bileşiğinin ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).

B5 bileşiğinin CDCl_3 'te alınmış ^1H -NMR spektrumu (Şekil 2.55) incelendiğinde, $\delta=7.54$ - 7.42 ppm aralığında gözlenen sinyaller (4H, m) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir. $\delta=4.84$ ppm'de gözlenen 1H'lık singlet sinyal kinazolin halkasının 5 konumundaki protona, $\delta=2.72$ - 2.56 ppm aralığında gözlenen 2H'lık multiplet sinyaller ise kinazolin halkasının 7 konumundaki protonlara aittir. Kinazolin halkasının 9 konumundaki protonlar $\delta=2.41$ - 2.34 ppm aralığında, 8 konumundaki protonlar da $\delta=2.11$ - 1.97 ppm aralığında ikişer protonluk multipletler şeklinde sinyal

vermektedir. Ayrıca $\delta=1.67$ ppm'de gözlenen 2H'lık singlet sinyal SO_2NH_2 grubu protonlarından kaynaklanmaktadır.



Şekil 2.56. B5 Bileşiğinin Kütle (MASS) Spektrumu.

B5 bileşiğine ait kütle spektrumunda (Şekil 2.56) 388.05447 m/z'de görülen moleküler iyon piki, bileşiğin molekül kütlesi ile tam olarak örtüşmektedir (LC-MS-TOF (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan: 388.05; Bulunan: 388.05447).

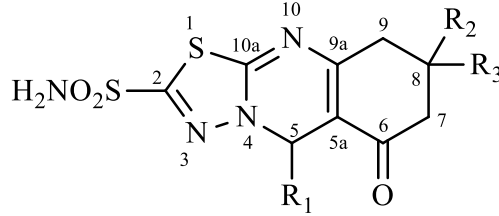
Bileşiğin FTIR, ^{13}C -NMR, ^1H -NMR ve Kütle analizleri önerilen molekül yapısını doğrulamaktadır. Analizlere ait detaylar ve bileşiğe ait fiziksel özellikler bulgular kısmında verilmiştir.



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

BULGULAR

3.1. BULGULAR

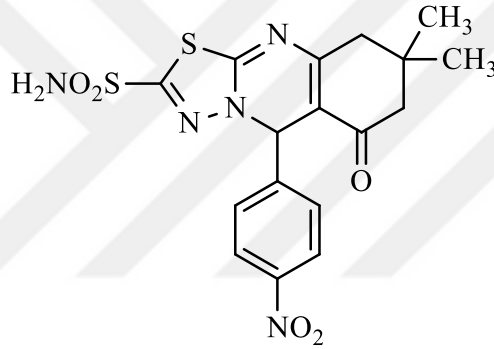


R₁= 4-nitrofenil,
4-florofenil,
4-klorofenil,
4-(dimetilamino)fenil,
fenil,
4-hidroksifenil,
5-bromo-2-hidroksifenil,
4-siyanofenil,
4-etilfenil

R₂=H, CH₃

R₃=H, CH₃

8,8-dimetil-5-(4-nitrofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A1)



Molekül Formülü: C₁₇H₁₇N₅O₅S₂

Molekül Ağırlığı: 435,07 g/mol

Erime Noktası: 223-225 °C

Verimi: %81

A1 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

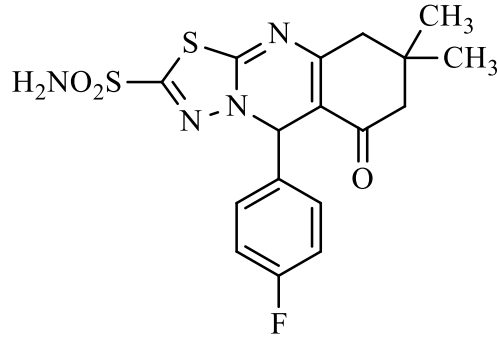
FTIR (KBr, ν , cm⁻¹): 3476 ve 3416 (NH gerilme), 3039 (aromatik CH gerilme), 2961 (alifatik CH gerilme), 1659 (C=O gerilme), 1619-1468 (C=C ve C=N gerilme), 1362 (SO₂ gerilme).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ , ppm): 196.23 (C=O, keton), 162.95 (tiyadiazol C10a), 156.70 (tiyadiazol C2), 146.52 (C-NO₂), 142.08 (kinazolin C9a), 114.56 (kinazolin C5a), 151.51, 129.36, 123.42 (diğer aromatik karbonlar), 50.63 (C5), 40.87 (C7), 32.39 (C9), 32.24 (C8), 29.24 ve 27.30 (CH₃) (alifatik bölge karbonlar).

¹H-NMR (CDCl₃, δ , ppm): 8.12-7.48 (m, 4H, ArH), 4.84 (s, 1H, kinazolin CH(5)), 2.67-2.38 (m, 2H, kinazolin CH₂(7)), 2.51 (s, 2H, SO₂NH₂), 2.34-2.11 (m, 2H, kinazolin CH₂(9)), 1.13 (s, 3H, CH₃), 1.00 (s, 3H, CH₃).

Kütle spektrumu: (C₁₇H₁₇N₅O₅S₂); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 436.07; Bulunan: 436.0745).

5-(4-florofenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A2)



Molekül Formülü: C₁₇H₁₇FN₄O₃S₂

Molekül Ağırlığı: 408,07 g/mol

Erime Noktası: 221-223 °C

Verimi: %65

A2 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

FTIR (KBr, ν , cm⁻¹):

3551 ve 3479 (NH gerilme),

3049 (aromatik CH gerilme),

2956 (alifatik CH gerilme),

1661 (C=O gerilme),

1629-1468 (C=C ve C=N gerilme),

1362 (SO₂ gerilme).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

196.35 (C=O, keton), 162.61 (C-F), 162.31 (tiyadiazol C10a), 160.19 (tiyadiazol C2), 139.98 (kinazolin C9a), 115.54 (kinazolin C-5a) 139.95, 129.89, 129.81, 114.95, 114.73 (diğer aromatik karbonlar), 50.75 (C5), 40.88 (C7), 32.21 (C9), 31.24 (C8), 29.27 (-CH₃) ve 27.31 (-CH₃) (alifatik bölge karbonlar).

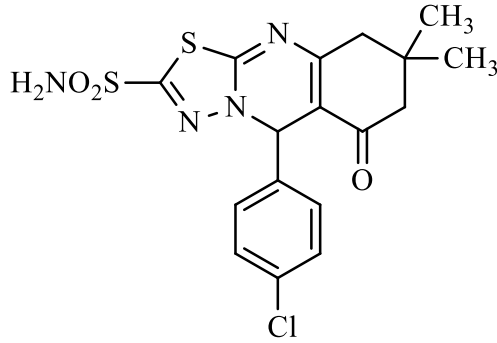
¹H-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

7.29-6.89 (m, 4H, ArH), 4.74 (s, 1H, kinazolin CH(5)), 2.64–2.38 (m, 2H, kinazolin CH₂(7)), 2.48 (s, 2H, SO₂NH₂), 2.33-2.11 (m, 2H, kinazolin CH₂(9)), 1.12 (s, 3H, CH₃), 1.00 (s, 3H, CH₃).

Kütle spektrumu:

(C₁₇H₁₇FN₄O₃S₂); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 409.07; Bulunan: 409.0796).

5-(4-klorofenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A3)



Molekül Formülü: $C_{17}H_{17}ClN_4O_3S_2$

Molekül Ağırlığı: 424,04 g/mol

Erime Noktası: 230-232 °C

Verimi: %59

A3 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

FTIR (KBr, ν , cm^{-1}):

3554 ve 3485 (NH gerilme),

3065 (aromatik CH gerilme),

2961 (alifatik CH gerilme),

1662 (C=O gerilme),

1623-1469 (C=C ve C=N gerilme),

1362 (SO₂ gerilme).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

196.32 (C=O, keton), 162.44 (tiyadiazol C10a), 159.53 (tiyadiazol C2), 142.16 (kinazolin C9a), 132.04 (C-Cl) 115.28 (kinazolin C5a), 142.72, 129.79, 128.22 (diğer aromatik karbonlar), 50.72 (C5), 40.88 (C7), 32.21 (C9), 31.49 (C8), 29.28 ve 27.31 (-CH₃) (alifatik bölge karbonlar).

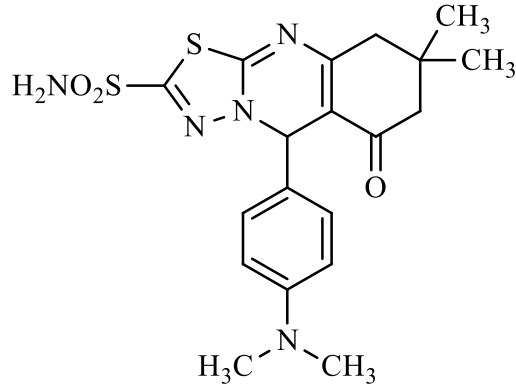
¹H-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

7.28-7.18 (m, 4H, ArH), 4.72 (s, 1H, kinazolin CH(5)), 2.64–2.38 (m, 2H, kinazolin CH₂(7)), 2.48 (s, 2H, SO₂NH₂), 2.32-2.10 (m, 2H, kinazolin CH₂(9)), 1.12 (s, 3H, CH₃), 1.00 (s, 3H, CH₃).

Kütle spektrumu:

($C_{17}H_{17}ClN_4O_3S_2$); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 425.04; Bulunan: 425.0535).

5-(4-(dimetilamino)fenil)-8,8-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A4)



Molekül Formülü: $C_{19}H_{23}N_5O_3S_2$

Molekül Ağırlığı: 433,55 g/mol

Erime Noktası: 209-211 °C

Verimi: %53

A4 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

FTIR (KBr, ν , cm^{-1}):

3420 (NH gerilme),

3071 (aromatik CH gerilme),

2958 (alifatik CH gerilme),

1660 (C=O gerilme),

1620-1467 (C=C ve C=N gerilme),

1360 (SO₂ gerilme).

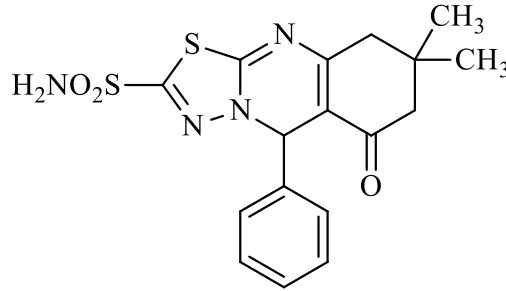
¹³C-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

196.45 (C=O, keton), 161.78 (tiyadiazol C10a), 155.60 (tiyadiazol C2), 149.09 (C-N), 142.85 (kinazolin C9a), 116.06 (kinazolin C5a), 131.31, 128.95, 112.52 (diğer aromatik karbonlar), 50.85 (C5), 40.93 (N-CH₃), 40.70 (C7), 32.20 (C9), 30.68 (C8), 29.26 ve 27.49 (CH₃) (alifatik bölge karbonlar).

¹H-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

7.16-6.61 (m, 4H, ArH), 4.68 (s, 1H, kinazolin CH(5)), 3.11–2.79 (m, 2H, kinazolin CH₂(7)), 2.88 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.46 (s, 2H, SO₂NH₂), 2.32-2.10 (m, 2H, kinazolin CH₂(9)), 1.11 (s, 3H, CH₃), 1.02 (s, 3H, CH₃).

8,8-dimetil-6-okso-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b] kinazolin-2-sülfonamit (A5)



Molekül Formülü: $C_{17}H_{18}N_4O_3S_2$

Molekül Ağırlığı: 390,08 g/mol

Erime Noktası: 201-204 °C

Verimi: %70

A5 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

FTIR (KBr, ν , cm^{-1}):

3419 ve 3312 (NH gerilme),

3062 (aromatik CH gerilme),

2957 (alifatik CH gerilme),

1660 (C=O gerilme),

1622-1468 (C=C ve C=N gerilme),

1361 (SO_2 gerilme).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, δ , ppm):

196.31 (C=O, keton), 162.26 (tiyadiazol C10a), 160.41 (tiyadiazol C2), 139.92 (kinazolin C9a), 115.69 (kinazolin C5a) 144.13, 128.39, 128.03, 126.35, (diğer aromatik karbonlar), 50.79 (C5), 40.90 (C7), 32.20 (C9), 31.86 (C8), 29.28 ve $\delta=27.35$ ($-CH_3$) (alifatik bölge karbonlar).

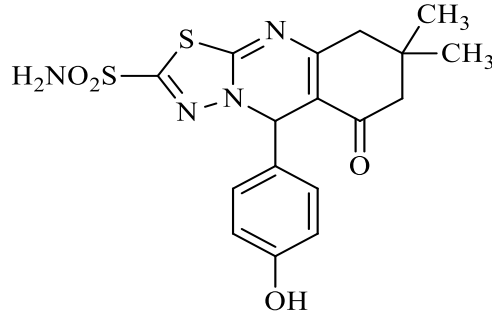
1H -NMR ($CDCl_3$, δ , ppm):

$\delta=7.31$ -7.09 (m, 5H, ArH), 4.77 (s, 1H, kinazolin CH(5)), 2.67–2.36 (m, 2H, kinazolin CH_2 (7)), 2.48 (s, 2H, SO_2NH_2), 2.32-2.10 (m, 2H, kinazolin CH_2 (9)), 1.11 (s, 3H, CH_3), 1.00 (s, 3H, CH_3).

Kütle spektrumu:

($C_{17}H_{18}N_4O_3S_2$); (LC-MS-TOF (m/z) $[M+H]^+$ Hesaplanan: 391.08; Bulunan: 391.0890).

5-(4-hidroksifenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A6)



Molekül Formülü: C₁₇H₁₈N₄O₄S₂

Molekül Ağırlığı: 406,08 g/mol

Erime Noktası: 246-248 °C

Verimi: %64

A6 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

FTIR (KBr, ν , cm⁻¹):

3407 (aromatik OH),

3285 (NH gerilme),

3042 (aromatik CH gerilme),

2959 (alifatik CH gerilme),

1650 (C=O gerilme),

1610-1462 (C=C ve C=N gerilme),

1368 (SO₂ gerilme).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

197.20 (C=O, keton), 163.74 (tiyadiazol C10a), 162.42 (tiyadiazol C2), 155.16 (kinazolin C9a), 154.72 (=C-OH), 115.92 (kinazolin C5a), 135.60, 129.35, 115.27 (diğer aromatik karbonlar), 50.80 (C5), 40.89 (C7), 32.27 (C9), 30.99 (C8), 29.17 ve 27.42 (CH₃) (alifatik bölge karbonlar).

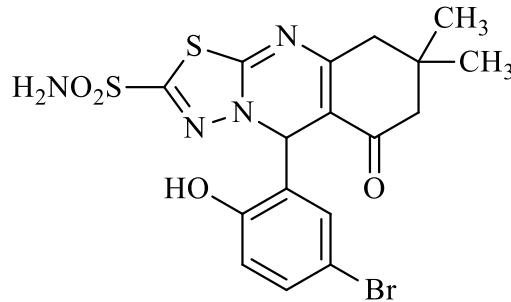
¹H-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

7.09 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH), 6.66 (s, 1H, ArOH), 6.58 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH), 4.68 (s, 1H, kinazolin CH(5)), 2.63–2.38 (m, 2H, kinazolin CH₂(7)), 1.84 (s, 2H, SO₂NH₂), 2.33-2.12 (m, 2H, kinazolin CH₂(9)), 1.11 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃).

Kütle spektrumu:

(C₁₇H₁₈N₄O₄S₂); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 407.08; Bulunan: 407.0843).

5-(5-bromo-2-hidroksifenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A7)



Molekül Formülü: $C_{17}H_{17}BrN_4O_4S_2$

Molekül Ağırlığı: 485,38 g/mol

Erime Noktası: 240-242 °C

Verimi: %66

A7 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

FTIR (KBr, ν , cm^{-1}):

3551 (aromatik OH),

3473 ve 3416 (NH gerilme),

3061 (aromatik CH gerilme),

2962 (alifatik CH gerilme),

1624 (C=O gerilme),

1566-1444 (C=C ve C=N gerilme),

1376 (SO₂ gerilme).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

196.65 (C=O, keton), 162.69 (tiyadiazol C10a), 153.72 (tiyadiazol C2), 140.27 (kinazolin C9a), 150.19 (=C-OH), 117.88 (kinazolin C5a), 130.70, 130.45, 126.64, 117.42, 116.92 (diğer aromatik karbonlar), 49.92 (C5), 41.45 (C7), 32.29 (C9), 31.13 (C8), 29.21 ve 27.08 (CH₃) (alifatik bölge karbonlar).

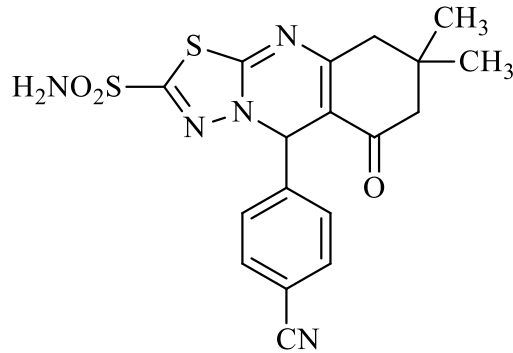
¹H-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

10.41 (s, 1H, ArOH), 7.28-6.91 (m, 3H, ArH), 4.62 (s, 1H, kinazolin CH(5)), 2.62–2.47 (m, 2H, kinazolin CH₂(7)), 2.00 (s, 2H, SO₂NH₂), 2.42-2.34 (m, 2H, kinazolin CH₂(9)), 1.14 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃).

Kütle spektrumu:

$C_{17}H_{17}BrN_4O_4S_2$; (LC-MS-TOF (m/z) [M+K]⁺ Hesaplanan: 525.48; Bulunan: 525.2917).

5-(4-siyanofenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4] tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A8)



Molekül Formülü: $C_{18}H_{17}N_5O_3S_2$
Molekül Ağırlığı: 415,08 g/mol
Erime Noktası: 227-229 °C
Verimi: %72

A8 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

FTIR (KBr, ν , cm^{-1}):

3473 ve 3417 (NH gerilme),
3053 (aromatik CH gerilme),
2962 (alifatik CH gerilme),
2237 (CN), 1663 (C=O gerilme),
1613-1470 (C=C ve C=N gerilme),
1361 (SO₂ gerilme).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

196.24 (C=O, keton), 162.92 (tiyadiazol C10a), 159.20 (tiyadiazol C2), 138.28 (kinazolin C9a), 119.01 (CN), 114.59 (kinazolin C5a), 149.51, 131.94, 129.30, 110.18 (diğer aromatik karbonlar), 50.64 (C5), 40.84 (C7), 32.51 (C9), 32.22 (C8), 29.22 ve 27.29 (CH₃) (alifatik bölge karbonlar).

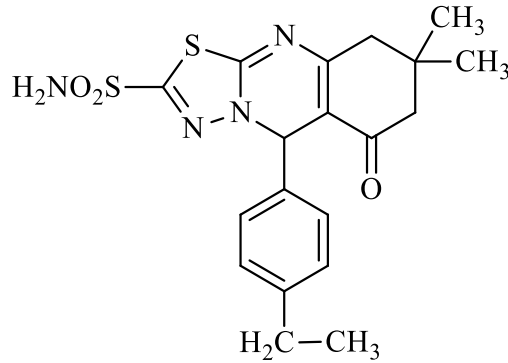
¹H-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

7.54-7.42 (m, 4H, ArH), 4.78 (s, 1H, kinazolin CH(5)), 2.65–2.37 (m, 2H, kinazolin CH₂(7)), 2.49 (s, 2H, SO₂NH₂), 2.35-2.10 (m, 2H, kinazolin CH₂(9)), 1.12 (s, 3H, CH₃), 0.99 (s, 3H, CH₃).

Kütle spektrumu:

($C_{18}H_{17}N_5O_3S_2$); LC-MS-TOF (m/z) [M-H+Na]⁺ Hesaplanan: 437.07; Bulunan: 437.2385).

5-(4-etilfenil)-8,8-dimetil-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (A9)



Molekül Formülü: $C_{19}H_{22}N_4O_3S_2$

Molekül Ağırlığı: 418,11 g/mol

Erime Noktası: 196-198 °C

Verimi: %73

A9 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

FTIR (KBr, ν , cm^{-1}):

3491 ve 3417 (NH gerilme),

3052 (aromatik CH gerilme),

2961 (alifatik CH gerilme),

1665 (C=O gerilme),

1626-1467 (C=C ve C=N gerilme),

1360 (SO₂ gerilme).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

196.40 (C=O, keton), 162.11 (tiyadiazol C10a), 155.48 (tiyadiazol C2), 144.31 (kinazolin C9a), 115.83 (kinazolin C5a), 141.97, 141.36, 128.23, 127.54 (diğer aromatik karbonlar), 50.81 (C5), 40.92 (C7), 32.21 (C9), 31.41 (C8), 29.24 (CH₃), 28.40 (-CH₂CH₃), 27.45 (CH₃), 15.23 (-CH₂CH₃) (alifatik bölge karbonlar).

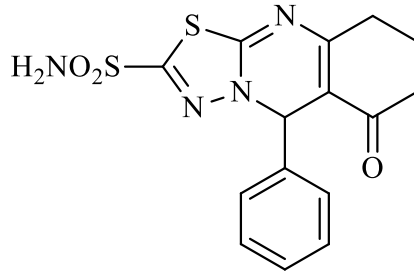
¹H-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

7.21-7.04 (m, 4H, ArH), 4.74 (s, 1H, kinazolin CH(5)), 2.56 (q, $J=7.6$ Hz, 2H, -CH₂CH₃), 2.47 (s, 2H, SO₂NH₂), 2.38-2.29 (m, 2H, kinazolin CH₂(7)), 2.27-2.11 (s, 2H, kinazolin CH₂(9)), 1.18 (t, $J=7.6$ Hz, 3H, -CH₂CH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃).

Kütle spektrumu:

($C_{19}H_{22}N_4O_3S_2$); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 419.11; Bulunan: 419.1205).

6-okso-5-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (B1)



Molekül Formülü: C₁₅H₁₄N₄O₃S₂

Molekül Ağırlığı: 362,05 g/mol

Erime Noktası: 253-255 °C

Verimi: %71

B1 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir;

FTIR (KBr, ν , cm⁻¹):

3479 ve 3417 (NH gerilme),

3059 (aromatik CH gerilme),

2952 (alifatik CH gerilme),

1652 (C=O gerilme),

1619-1384 (C=C ve C=N gerilme),

1360 (SO₂ gerilme).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

196.51 (C=O, keton), 163.94 (tiyadiazol C10a), 162.36 (tiyadiazol C2), 151.22 (kinazolin C9a), 116.92 (kinazolin C5a), 144.40, 128.38, 128.09, 126.39 (diğer aromatik karbonlar), 36.97 (C5), 31.64 (C7), 27.17 (C9), 20.31 (C8) (alifatik bölge karbonlar).

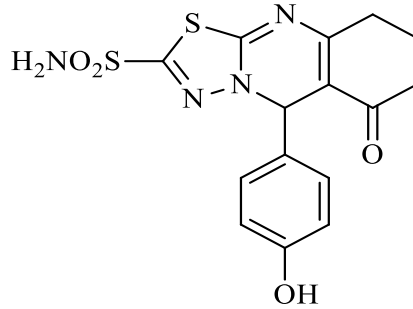
¹H-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

7.32-7.11 (m, 5H, ArH), 4.83 (s, 1H, kinazolin CH(5)), 2.71–2.54 (m, 2H, kinazolin CH₂(7)), 2.42-2.28 (m, 2H, kinazolin CH₂(9)), 2.08-1.94 (m, 2H, kinazolin CH₂(8)), 1.69 (s, 2H, SO₂NH₂).

Kütle spektrumu:

(C₁₅H₁₄N₄O₃S₂); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 363.05; Bulunan: 363.0581).

5-(4-hidroksifenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (B2)



Molekül Formülü: C₁₅H₁₄N₄O₄S₂

Molekül Ağırlığı: 378,05 g/mol

Erime Noktası: 311-313 °C

Verimi: %74

B2 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

FTIR (KBr, ν , cm⁻¹):

3558 (aromatik OH),

3379 (NH gerilme),

3058 (aromatik CH gerilme),

2950 (alifatik CH gerilme),

1648 (C=O gerilme),

1604-1447 (C=C ve C=N gerilme),

1358 (SO₂ gerilme).

¹³C-NMR (DMSO, δ , ppm):

196.76 (C=O, keton), 164.92 (tiyadiazol C10a), 164.66 (tiyadiazol C2), 156.12 (=C-OH), 153.99 (kinazolin C9a), 116.46 (kinazolin C5a), 135.56, 129.32, 115.17 (diğer aromatik karbonlar), 36.97 (C5), 30.28 (C7), 26.94 (C9), 20.41 (C8) (alifatik bölge karbonlar).

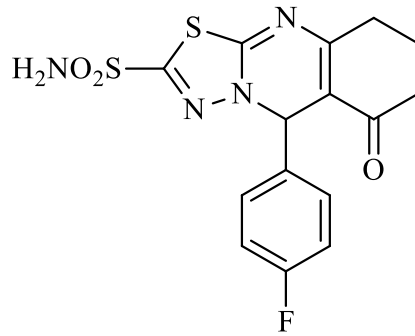
¹H-NMR (DMSO, δ , ppm):

7.28 (s, 1H, OH), 7.17-6.66 (m, 4H, ArH), 4.76 (s, 1H, kinazolin CH(5)), 2.70–2.53 (m, 2H, kinazolin CH₂(7)), 2.42-2.29 (m, 2H, kinazolin CH₂(9)), 2.09-1.95 (m, 2H, kinazolin CH₂(8)), 1.57 (s, 2H, SO₂NH₂).

Kütle spektrumu:

(C₁₅H₁₄N₄O₄S₂); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 379.05; Bulunan: 379.0529).

5-(4-florofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (B3)



Molekül Formülü: $C_{15}H_{13}FN_4O_3S_2$

Molekül Ağırlığı: 380,04 g/mol

Erime Noktası: 258-260 °C

Verimi:%60

B3 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

FTIR (KBr, ν , cm^{-1}):

3470 ve 3414 (NH gerilme),

3065 (aromatik CH gerilme),

2952 (alifatik CH gerilme),

1653 (C=O gerilme),

1616-1427 (C=C ve C=N gerilme),

1359 (SO₂ gerilme).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

196.55 (C=O, keton), 163.95 (tiyadiazol C10a), 162.65 (tiyadiazol C2), 160.23 (C-F), 155.14 (kinazolin C9a), 116.79 (kinazolin C5a), 140.17, 129.92, 129.84, 114.98, 114.77 (diğer aromatik karbonlar), 36.95 (C5), 31.07 (C7), 27.16 (C9), 20.32 (C8) (alifatik bölge karbonlar).

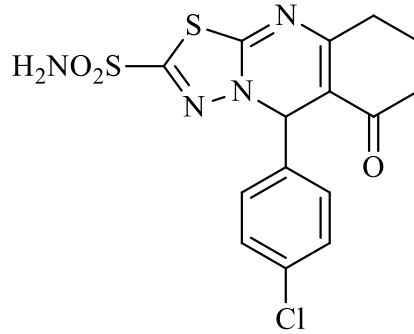
¹H-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

7.29-6.89 (m, 4H, ArH), 4.80 (s, 1H, kinazolin CH(5)), 2.70–2.54 (m, 2H, kinazolin CH₂(7)), 2.43-2.29 (m, 2H, kinazolin CH₂(9)), 2.11-1.93 (m, 2H, kinazolin CH₂(8)), 1.61 (s, 2H, SO₂NH₂).

Kütle spektrumu:

($C_{15}H_{13}FN_4O_3S_2$); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 381.04; Bulunan: 381.0486).

5-(4-klorofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (B4)



Molekül Formülü: C₁₅H₁₃ClN₄O₃S₂

Molekül Ağırlığı: 396,01 g/mol

Erime Noktası: 251-254 °C

Verimi: %65

B4 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir.

FTIR (KBr, ν , cm⁻¹):

3415 (NH gerilme),

3050 (aromatik CH gerilme),

2958 (alifatik CH gerilme),

1668 (C=O gerilme),

1618-1425 (C=C ve C=N gerilme),

1359 (SO₂ gerilme).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

196.49 (C=O, keton), 164.06 (tiyadiazol C10a), 162.64 (tiyadiazol C2), 157.45 (kinazolin C9a), 132.12 (C-Cl), 116.54 (kinazolin C5a), 142.93, 129.81, 128.25 (diğer aromatik karbonlar), 36.92 (C5), 31.31 (C7), 27.15 (C9), 20.30 (C8) (alifatik bölge karbonlar).

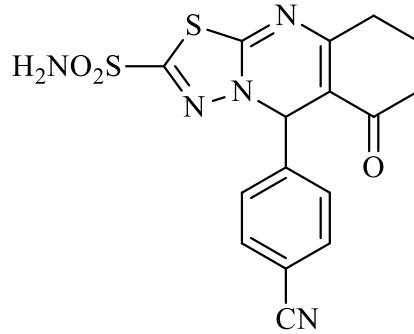
¹H-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

7.28-7.18 (m, 4H, ArH), 4.78 (s, 1H, kinazolin CH(5)), 2.69–2.58 (m, 2H, kinazolin CH₂(7)), 2.41-2.33 (m, 2H, kinazolin CH₂(9)), 2.06-1.98 (m, 2H, kinazolin CH₂(8)), 1.71 (s, 2H, SO₂NH₂).

Kütle spektrumu:

(C₁₅H₁₃ClN₄O₃S₂); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 397.01; Bulunan: 397.018).

5-(4-siyanofenil)-6-okso-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3,4]tiyadiazol[2,3-b]kinazolin-2-sülfonamit (B5)



Molekül Formülü: C₁₆H₁₃N₅O₃S₂

Molekül Ağırlığı: 387,05 g/mol

Erime Noktası: 247-250°C

Verimi: %70

B5 bileşiğinin spektrum sonuçlarına ait bilgiler aşağıda verilmiştir;

FTIR (KBr, ν , cm⁻¹):

3413 (NH gerilme),

3067 (aromatik CH gerilme),

2952 (alifatik CH gerilme),

2227 (CN), 1660 (C=O gerilme),

1620-1379 (C=C ve C=N gerilme),

1357 (SO₂ gerilme).

¹³C-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

196.51 (C=O, keton), 164.60 (tiyadiazol C10a), 162.84 (tiyadiazol C2), 157.26 (kinazolin C9a), 119.07 (CN), 115.81 (kinazolin C5a), 149.70, 131.99, 129.35, 110.14 (diğer aromatik karbonlar), 36.83 (C5), 32.34 (C7), 27.14 (C9), 20.23 (C8) (alifatik bölge karbonlar).

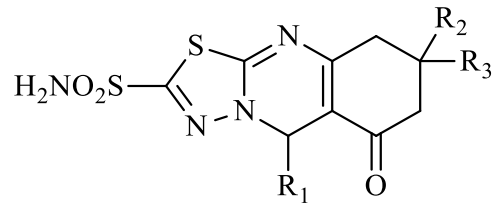
¹H-NMR (CDCl₃, δ , ppm):

7.54-7.42 (m, 4H, ArH), 4.84 (s, 1H, kinazolin CH(5)), 2.72-2.56 (m, 2H, kinazolin CH₂(7)), 2.41-2.34 (m, 2H, kinazolin CH₂(9)), 2.11-1.97 (m, 2H, kinazolin CH₂(8)), 1.67 (s, 2H, SO₂NH₂).

Kütle spektrumu:

(C₁₆H₁₃N₅O₃S₂); (LC-MS-TOF (m/z) [M+H]⁺ Hesaplanan: 388.05; Bulunan: 388.05447).

Sentezlenen Bileşiklerin Genel Formülleri Tablo 3.1’de gösterilmiştir.



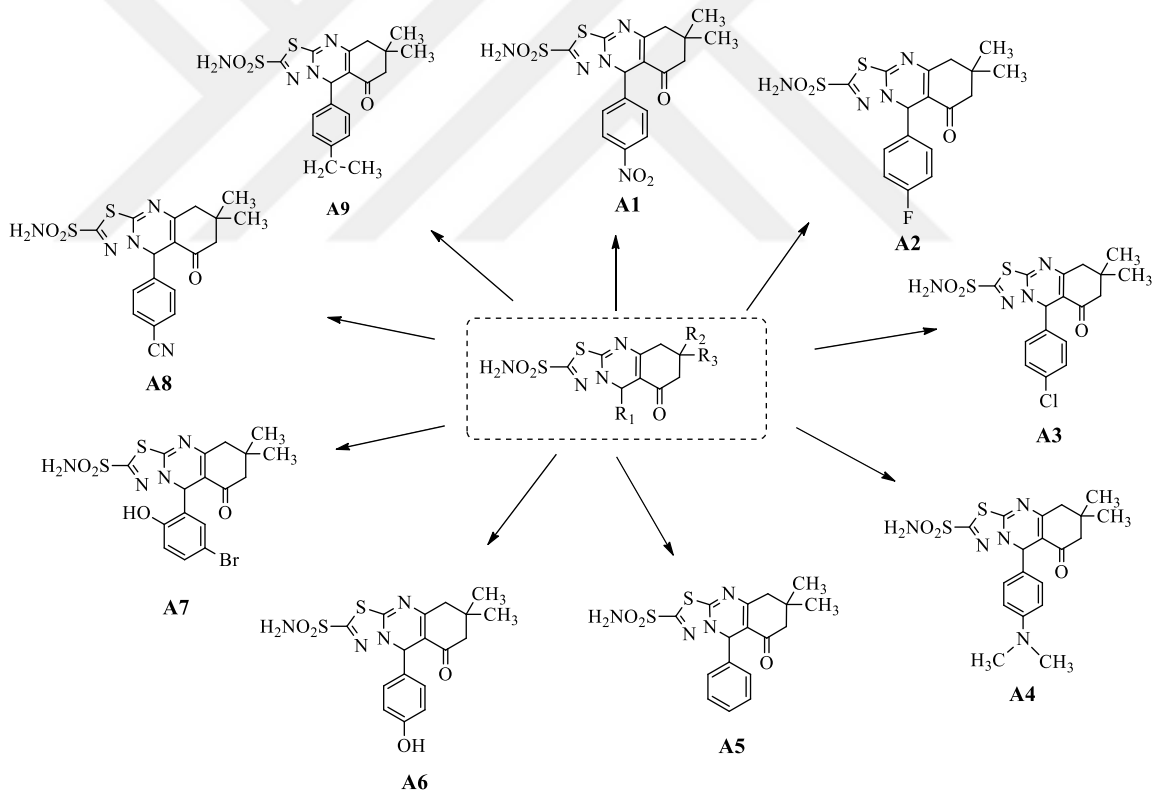
Tablo 3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Genel Formülleri

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
A1	C ₆ H ₅ -NO ₂ (4)	CH ₃	CH ₃
A2	C ₆ H ₅ -F(4)	CH ₃	CH ₃
A3	C ₆ H ₅ -Cl(4)	CH ₃	CH ₃
A4	C ₆ H ₅ -N(CH ₃) ₂ (4)	CH ₃	CH ₃
A5	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
A6	C ₆ H ₅ -OH(4)	CH ₃	CH ₃
A7	C ₆ H ₄ -Br(5)OH(2)	CH ₃	CH ₃
A8	C ₆ H ₅ -CN(4)	CH ₃	CH ₃
A9	C ₆ H ₅ -C ₂ H ₅ (4)	CH ₃	CH ₃
B1	C ₆ H ₅	H	H
B2	C ₆ H ₅ -OH(4)	H	H
B3	C ₆ H ₅ -F(4)	H	H
B4	C ₆ H ₅ -Cl(4)	H	H
B5	C ₆ H ₅ -CN(4)	H	H

TARTIŞMA ve SONUÇ

Günlük hayatta ilaç olarak kullandığımız kimyasal bileşiklerin büyük bir kısmının organik bileşikler olduğu ve bunların çoğunun da heterosiklik halka içerdiği bilinmektedir. Bu nedenledir ki heterosiklik kimya alanında yapılan sentez ve aktivite çalışmaları artarak devam etmektedir. Heterosiklik kimya; organik kimyanın en önemli alanlarından biridir. Heterosiklik bileşikler ilaç kimyası alanında olduğu kadar endüstriyel alanda da yaygın olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla gerek biyolojik gerekse endüstriyel amaçlı heterosiklik bileşiklerin sentezine ve bu alanda yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmada da biyolojik aktivite potansiyeline sahip olabilecek yeni kinazolin-sülfonamit türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu amaçlandı.

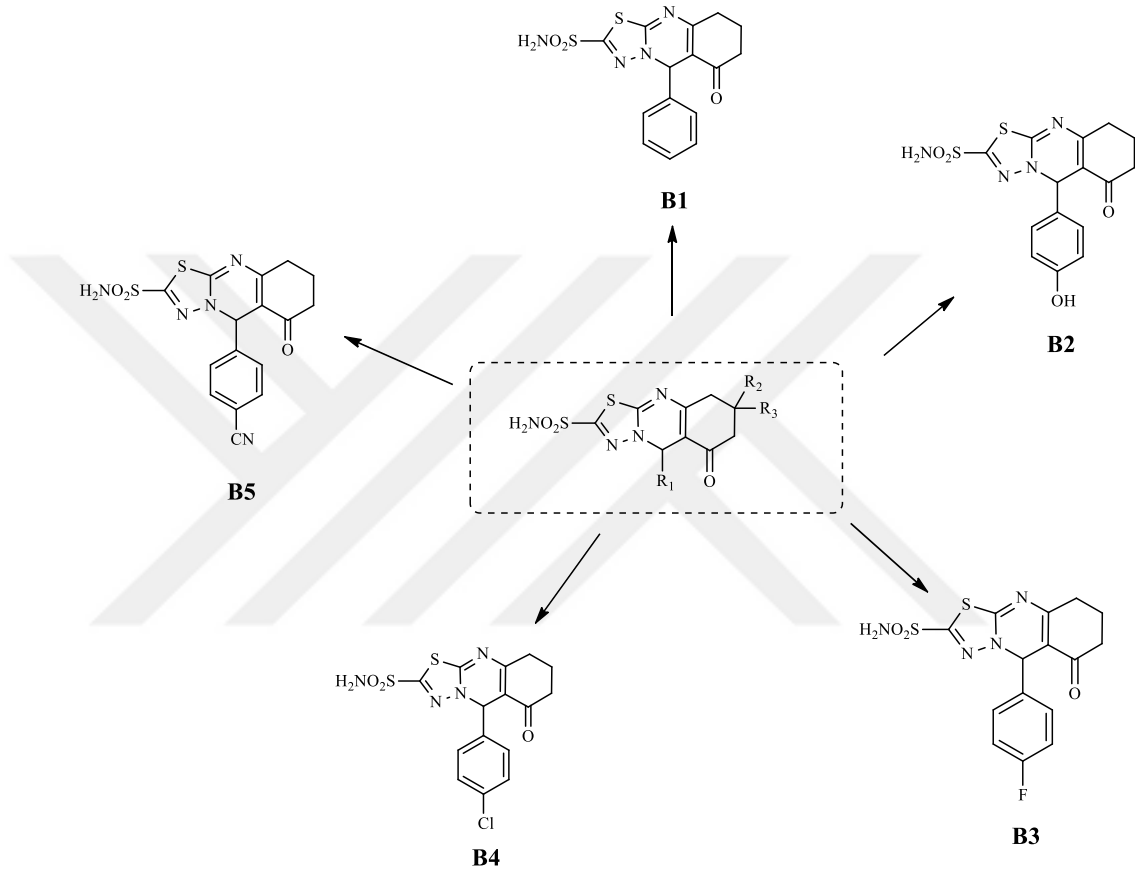
Bunun için yeni kinazolin-sülfonamit türevlerinin sentezi multikomponent reaksiyon yöntemi ile tek-kap içerisinde gerçekleştirildi.



Şekil 3.1. Sentezlenen A grubu bileşiklerin (A1-A9) molekül formülleri.

Bileşen olarak 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiği, 1,3-sikloheksandion türevleri ve sübtitüe benzaldehit türevleri kullanıldı. Reaksiyonlarda trifloroasetik asit (TFA) katalizör olarak kullanıldı. Halkalanma reaksiyonları için hem klasik metodlar hem de mikrodalga yardımıyla sentez metodları denendi. Süre, verim ve reaksiyonların

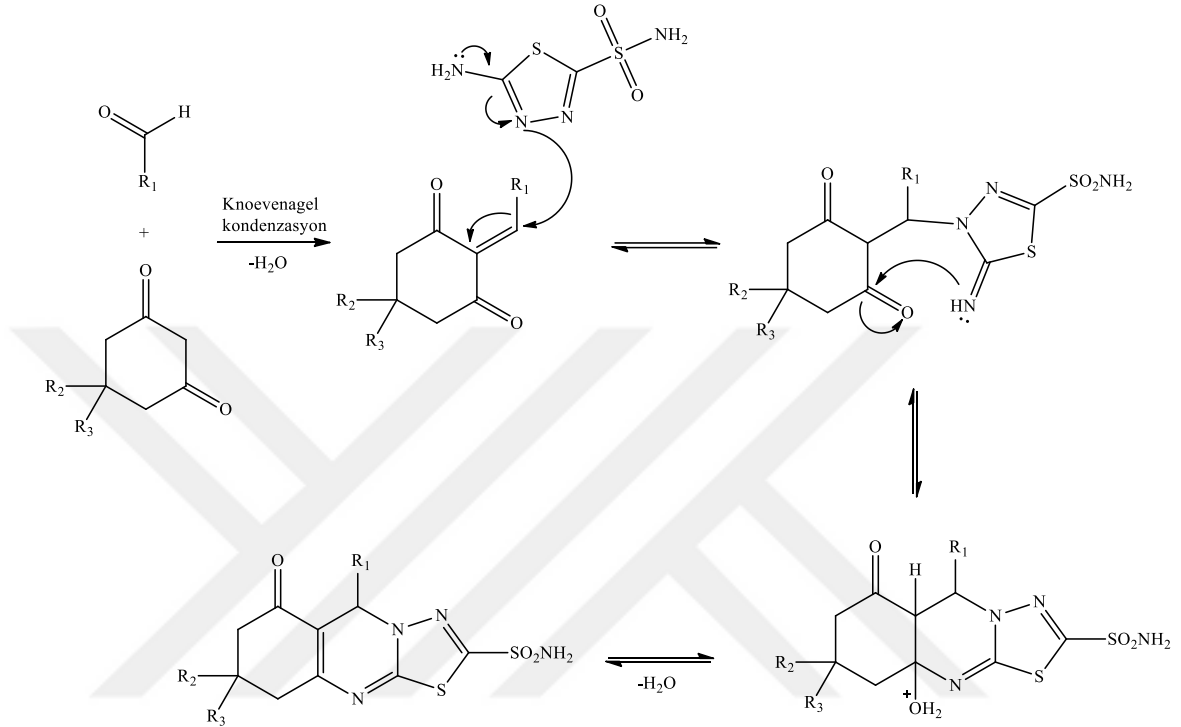
gidişatı açısından değerlendirmeler yapıldı. Bu bileşikler için en yüksek verimin elde edildiği metodun, mikrodalga destekli sentez metodu olduğu tespit edildi. Dolayısıyla bu yöntemde reaksiyonların klasik sentez metoduyla yapılan organik reaksiyonlara göre daha kolay gerçekleşmesinin yanında yeni heterosiklik moleküllerin minimum süre ve yüksek bir verimle tek bir adımda sentezlenebildiği görülmektedir.



Şekil 3.2. Sentezlenen B grubu bileşiklerin (B1-B5) molekül formülleri.

Çalışmanın ilk kısmında, başlangıç maddesi olan 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiği, diazomid adı verilen ilaçtan yola çıkılarak hazırlandı. Sonrasında ise 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit bileşiği, 1,3-sikloheksandion türevleri ve sübstitüe benzaldehit türevlerinin tek-kap ve tek basamakta reaksiyona sokulduğu mikrodalga destekli multikomponent reaksiyon tekniği kullanılarak kinazolin-sülfonamit türevleri elde edildi. Sentezlenen bileşikler için önerilen reaksiyon mekanizması **Şekil 3.3**'te görülmektedir. Mekanizmaya göre halkalı 1,3-diketon ile aldehitin Knoevenagel kondenzasyonu neticesinde muhtemel bir α,β -doymamış diketon yapısı oluşmaktadır. Burada kullanılan asit katalizörün sinerjistik etkisinin; 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-

sülfonamit bileşiğinin, bir önceki basamakta olduğu düşünülen diketon yapısına Michael katılmasını desteklediği öngörülmektedir. Son olarak eş zamanlı bir siklizasyon ve su molekülünün eliminasyonunu takiben tiyadiazolo[2,3-*b*]kinazolin-2-sülfonamit ana iskeletinin olduğu düşünülmektedir.



Şekil 3.3. Multikomponent halkalanma reaksiyonu için önerilen reaksiyon mekanizması.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları FTIR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR ve Kütle analizleri yardımıyla aydınlatıldı. Analizler detaylı incelendiğinde bileşiklerdeki belli başlı fonksiyonel gruplara ait sinyallerin yanı sıra çeşitli sübstitüentlerden kaynaklanan spesifik sinyallerin varlığı moleküllerin yapısını doğrulamaktadır.

Elde edilen bileşiklerin FTIR spektrumları incelendiğinde; NH gerilimleri genellikle 3312-3554 cm⁻¹ aralığında, aromatik CH gerilme titreşimleri 3039-3071 cm⁻¹ aralığında, alifatik CH gerilme titreşimleri 2950-2962 cm⁻¹ aralığında, karbonil (C=O) grubu gerilme titreşimleri 1624-1668 cm⁻¹ aralığında, aromatik ve heteroaromatik çifte bağlara ait gerilme titreşimleri (C=C ve C=N) 1379-1629 cm⁻¹ aralığında ve SO₂ gruplarına ait gerilme titreşimleri de 1357-1376 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir.

Bileşiklere ait ¹³C-NMR spektrumları değerlendirildiğinde ise keton karboniline ait sinyaller δ=196.23-197.20 ppm aralığında gözlenmektedir. Ayrıca spektrumlarda bir adet karbonil sinyali bulunması, 1,3-sikloheksandion halkasında bulunan iki keton

karbonilinden birinin tiyadiazol halkasındaki serbest -NH_2 grubu ile kondense olduğunu ve dolayısıyla da halkalanma reaksiyonunun gerçekleştiğini desteklemektedir. Ayrıca tiyadiazol halkasındaki C10a ve C2 karbonları sırasıyla $\delta=161.78\text{-}164.92$ ve $\delta=153.72\text{-}164.66$ ppm aralıklarında, kinazolin halkasındaki ipso karbonlar ise (C9a ve C5a) sırasıyla $\delta=138.28\text{-}157.45$ ve $\delta=114.56\text{-}117.88$ ppm'de sinyal vermektedir. Diğer yandan alkil bölgesindeki metilen ve metil karbonlarına (C5, C7, C8, C9 ve $\text{Ar-CH}_2\text{-}$) ait sinyallerin de beklenen bölgelerde gözlenmesi analiz sonuçlarını desteklemektedir. Siyanür grubu bulunduran bileşiklerle gerçekleştirilen reaksiyonlarda nihai ürünlerde siyanür karbonuna ait sinyaller yukarı alana kayarak $\delta=119.01\text{-}119.07$ ppm aralığında gözlenirken siyanür grubuna bağlı aromatik halka karbonları da $\delta=110.14\text{-}110.18$ ppm aralığında sinyal vermektedir. Yine bahsedilen bileşiklere ait FTIR sonuçlarında $2227\text{-}2237\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki keskin sinyaller de siyanür grubunun varlığını desteklemektedir. Diğer taraftan nitro grubu ve dimetilamino grubu bulunduran bileşiklerde aromatik halkada bu grupların bağlı olduğu karbon atomları azot atomunun etkisiyle daha aşağı alana kaymış ve $\delta=146.52\text{-}149.09$ ppm aralığında sinyal vermiştir. Yine benzer şekilde flor atomu ihtiva eden bileşiklerde de halojenin bağlı olduğu aromatik halka karbonlarına ait sinyaller bu halojen atomunun etkisiyle daha aşağı alanda rezonans olmuş ve $\delta=160.23\text{-}162.61$ ppm aralığında gözlenmiştir. Yine hidroksil grubu (-OH) içeren bileşiklerde, hidroksil grubunun bağlı olduğu aromatik halka karbonları da yüksek frekansta $\delta=150.19\text{-}156.12$ ppm aralığında sinyal vermektedir. Ayrıca bu bileşiklerin FTIR spektrumlarında $3407\text{-}3558\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen hidroksil grubu gerilme titreşimlerine ait sinyaller ve yine $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\delta=6.66\text{-}10.41$ ppm'de gözlenen hidroksil protonuna ait singlet sinyaller de analiz sonuçlarını desteklemektedir.

Tiyadiazolo[2,3-*b*]kinazolin-2-sülfonamit bileşiklerine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde bileşiklerdeki aromatik protonların $\delta=6.57\text{-}8.12$ ppm aralığında sinyal verdiği görülmektedir. Kinazolin halkası 5 pozisyonundaki metin protonları da $\delta=4.62\text{-}4.84$ ppm aralığında sinyal vermektedir. Yine A ve B grubu bileşiklerdeki kinazolin halkasında bulunan 7 ve 9 pozisyonlarındaki metilen protonları, ilaveten B grubu bileşiklerdeki 8 pozisyonundaki metilen protonları $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda alkil bölgesinde beklenen frekans aralıklarında multiyet şeklinde sinyal vermektedir. Yine bileşiklerdeki metil grubu protonları da $[>(\text{CH}_3)_2]$ $\delta=0.99\text{-}1.14$ ppm aralığında sinyal vermektedir. A4 bileşiğindeki dimetilamino grubunda bulunan metil protonları $\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, diğer metillerden farklı olarak bağlı oldukları azot atomunun manyetik etkisiyle daha düşük alanda ($\delta=2.88$ ppm) rezonans olmuştur. Yine aromatik halkaya bağlı etil grubunun

metilenik protonları ($\text{Ar}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$), komşu metil karbonuna ait protonlarla etkileşerek kuartete yarılmıştır. Diğer taraftan metil protonlarının da aynı şekilde komşu metilenik ($-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$) protonlarla etkileşerek triplete yarıldığı görülmektedir. Ayrıca $\delta=1.57-2.51$ ppm aralığında gözlenen sinyallerin ise sülfonamit grubuna ait protonlardan kaynaklandığı görülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada multikomponent reaksiyon tekniği ile 14 adet yeni kinazolin-sülfonamit bileşiğinin yüksek verimle sentezi gerçekleştirilerek literatüre kazandırıldı. Sentezlenen bileşiklere ait sonuçların bir kısmı ile uluslararası bir kongrede sözlü sunum gerçekleştirildi. Ayrıca bileşiklerin çeşitli enzimler üzerine aktiviteleri ve moleküler docking çalışmaları da tamamlanarak SCI endeksli bir dergide yayımlanması planlanmaktadır.



KAYNAKÇA

- Alexandre, F. R., Berecibar, A. & Besson, T. (2002). Microwave-assisted niementowski reaction back to the roots. *Tetrahedron Letters*, 43(21), 3911-3913.
- Alp, M. (2017). *Antitümör aktivite potansiyeline sahip benzotiyazol süstitüe yeni pirazol sülfonamid türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması* (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
- Bahrami, K., Khodaei, M. M. & Soheilzad, M. (2009). Direct conversion of thiols to sulfonyl chlorides and sulfonamides. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(24), 9287-9291.
- Bansal, R. & Malhotra, A. (2021). Therapeutic progression of quinazolines as targeted chemotherapeutic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 211, 113016.
- Baykan, A. R. (2019). *Dikarboksisulfonamid türevlerinin sentezi ve karbonik anhidraz (hCA I ve hCA II) enzimleri üzerine etkisinin incelenmesi* (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ağrı.
- Bonacorso, H. G., Rosa, W. C., Oliveira, S. M., Brusco, I., Dalla Pozza, C. C., Nogara, P. A., Wiethan, C. S., Rodrigues, M. B., Frizzo, C. P. & Zanatta, N. (2016). Synthesis and antinociceptive activity of new 2-substituted 4-(trifluoromethyl)-5, 6-dihydrobenzo[H]quinazolines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(19), 4808-4814.
- Breda, J. B., Sava, A. C., Himmelreich, U., Somers, A., Matthys, C., Sousa, A. R., Vandewalle E. & Stalmans, I. (2020). Metabolomic profiling of aqueous humor from glaucoma patients-the metabolomics in surgical ophthalmological patients (MISO) study. *Experimental Eye Research*, 201, 108268.
- Budak, G. (2018). *Kinazolin, dibenzosuberan ve dibenzosuber(en)on moleküllerinin brominasyonu* (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Connolly, D. J., Cusack, D., O'Sullivan, T. P. & Guiry, P. J. (2005). Synthesis of quinazolinones and quinazolines. *Tetrahedron*, 43(61), 10153-10202.

- Coşkun, N. & Çetin, M. (2004). Synthesis of 2-Aryl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinazolin-1-ols and their conversion to 7-aryl-9h-6-oxa-5, 8-diaza-benzocycloheptenes. *Tetrahedron Letters*, 45(49), 8973-8975.
- De Luca, L. & Giacomelli, G. (2008). An easy microwave-assisted synthesis of sulfonamides directly from sulfonic acids. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(10), 3967-3969.
- Derviş, G. (2020). One-pot three-component synthesis of novel quinazoline-4-carboxylic acid and derivatives. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 48(3), 283-290.
- Hess, H. J., Cronin, T. H. & Scriabine, A. (1968). Antihypertensive 2-amino-4(3H)-quinazolinones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 11(1), 130-136.
- Jiang, J. B., Hesson, D. P., Dusak, B. A., Dexter, D. L., Kang, G. J. & Hamel, E. (1990). Synthesis and biological evaluation of 2-styrylquinazolin-4(3H)-ones, a new class of antimitotic anticancer agents which inhibit tubulin polymerization. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33(6), 1721-1728.
- Kafalı, H. (2008). *Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) Kolon sonrası türevlendirme ile 7 adet sulfonamid tespitinin metot validasyonu* (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
- Kalender, S. (2007). *5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid'in çeşitli pirazol karboksilik asit türevlerinin sentezi* (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
- Kaname, M., Tsuchiya, T. & Sashida, H. (1999). Thermal ring contraction of 3H-1, 4-benzodiazepines into quinazolines. *Heterocycles*, 51(10), 2407-2413.
- Kasımoğulları, R., Bülbül, M., Mert, S., & Güteryüz, H. (2011). Synthesis of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulphonamide derivatives and their inhibition effects on human carbonic anhydrase isozymes. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26(2), 231-237.

- Kasımoğulları, R., Bülbül, M., Arslan, B. S. & Gökçe, B. (2010). Synthesis, characterization and antiglaucoma activity of some novel pyrazole derivatives of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(11), 4769-4773.
- Kaya, S., & Ünsal, A. (2002). Besinlerde İlaç Kalıntıları ve Denetimi. İçinde S. Kaya, İ. Pirinçci, A. Bilgili (Ed.), *Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji kitabı* (s. 737-768. Ankara: Medisan Yayın Evi.
- Khansole, G. S., Prasad, D., Angulwar, J. A., Atar, A. B., Nagaraja, B. M., Jadhav, A. H. & Bhosale, V. N. (2019). Tetrabutylammonium hydrogen sulfate mediated three-component reaction for the synthesis of thiadiazolo [2,3-*b*] quinazolin-6-(7*H*)-ones and antioxidant activity. *Materials Today: Proceedings*, 9, 653-660.
- Lavanya, R. (2017). Sulphonamides: A pharmaceutical review. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, 6(2), 1-3.
- Luo, H., Yang, S., Cai, Y., Peng, Z. & Liu, T. (2014). Synthesis and biological evaluation of novel 6-chloro-quinazolin derivatives as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84, 746-752.
- McMurry J. E. (2010). *Fundamentals of Organic Chemistry*. (7th ed.). USA: Cengage Learning.
- Michael, J. P. (1999). Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Natural Product Reports*, 16(6), 697-709.
- Mizuno, T., Okamoto, N., Ito, T. & Miyata, T. (2000). Synthesis of quinazolines using carbon dioxide (or carbon monoxide with sulfur) under mild conditions. *Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements*, 11(6), 428-433.
- Mutlu, H. (2010). α -kinazolin, α -imino oksimlerin ve bazı metal komplekslerinin elde edilmeleri; yapılarının ve özelliklerinin açıklanması (Yayınlanmamış Doktora Tezi). Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.
- Neuman Jr, R. C. (1999). Organic molecules and chemical bonding. *Organic Chemistry*. California: Riverside.

- Öztürk, F. (2015). *Sulfonamid türevlerinin metal komplekslerinin sentezi, yapı analizi, spektroskopik ve elektrokimyasal özelliklerinin incelenmesi* (Yayınlanmamış Doktora Tezi). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Rad, M. N. S., Khalafi-Nezhad, A., Asrari, Z., Behrouz, S., Amini, Z. & Behrouz, M. (2009). One-pot synthesis of sulfonamides from primary and secondary amine derived sulfonate salts using cyanuric chloride. *Synthesis*, 2009(23), 3983-3988.
- Saghaei, S. (2014). *Farklı saklama şartlarında muhafaza edilen oksitetrasiklin, enrofloksasin, sülfonamid-trimetoprim ve levamizol içeren veteriner müstahzarlarının orjinal ve açılmış şekillerindeki etkin madde düzeyi* (Yayınlanmamış Doktora Tezi). Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Selvam, T. P. & Kumar, P. V. (2011). Quinazoline marketed drugs. *Research in Pharmacy*, 1(1), 1-21.
- Shang, X. F., Morris-Natschke, S. L., Liu, Y. Q., Guo, X., Xu, X. S., Goto, M., ... & Lee, K. H. (2018). Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. *Medicinal Research Reviews*, 38(3), 775-828.
- Supuran, C. T., Casini, A., Mastrolorenzo, A. & Scozzafava, A. (2004). COX-2 selective inhibitors, carbonic anhydrase inhibition and anticancer properties of sulfonamides belonging to this class of pharmacological agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 4(6), 625-632.
- Takenaka, T., Nakai, S., Katayama, M., Hirano, M., Ueno, N., Noguchi, K., ... & Nakase, I. (2019). Effects of gefitinib treatment on cellular uptake of extracellular vesicles in EGFR-mutant non-small cell lung cancer cells. *International Journal of Pharmaceutics*, 572, 118762.
- Türk, S. (2014). *Bazı yeni 4(3H)-kinazolinonların sentezi ve yapılarının aydınlatılması* (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Ünsal, H. (2017). *Sütte ve ette bileşiklerinin LC-IDMS yöntemiyle tayini* (Yayınlanmamış Doktora Tezi). Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Wykretowicz, A., Guzik, P. & Wysocki, H. (2008). Doxazosin in the current treatment of hypertension. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9(4), 625-633.

Yılmaz, D. & Pharm, B. (2014). *Synthesis and biological studies of some 3-substituted-2,4(1H,3H)-quinazolinedione derivatives* (Unpublished PhD Dissertation). Yeditepe University Institute of Health Science Department of Pharmaceutical Chemistry, İstanbul.



DİZİN**-5-**

5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 21, 24,
27, 31, 34, 37, 41, 44, 48, 51

-A-

Alfuzosin, 16

-B-

Bunazosin, 16, 19

-D-

Doxazosin, 17, 18

-E-

Erlotinib, 15, 18, 19

-G-

Gefitinib, 16, 19

Glaucoma, 8, 9, 11, 16, 19

-K-

Kinazolin, xii, v, 1, 10, 11, 14, 15, 16,
17, 26, 29, 33, 36, 39, 44, 47, 51, 54,
58, 61, 64, 67, 71, 94

-M-

Metakualon, 10

Mikroalga, v, 21, 22, 23, 24, 27, 31,
34, 37, 41, 44, 48, 51, 55, 58, 62, 65,
65, 69, 89, 90

Multikomponent, v, 13, 89, 90, 91, 93

-P-

Prazosin, 17

-S-

Sülfadiazin, 8

Sülfametomidin, 7

-T-

Tiyadiazol, v, 25, 28, 32, 43, 46, 50, 60,
64, 67, 71

Tomudex, 15