

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ 2,3-DİSÜBSTİTÜE KİNAZOLİN-4(3H)-ON TÜREVİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ

GÜLAY AKYÜZ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. EMRE MENTEŞE

TEZ JÜRİLERİ

PROF. DR. BAHİTTİN KAHVECİ

PROF. DR. SELAMİ ŞAŞMAZ

DOÇ. DR. HAKAN BEKTAŞ

YRD. DOÇ. DR. YEŞİM AKTÜRK DİZMAN

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

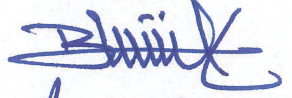
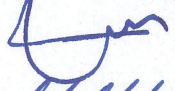



RİZE-2018

Her Hakkı Saklıdır

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ 2,3-DİSÜBSTİTÜE KİNAZOLİN-4(3H)-ON TÜREVİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Doç. Dr. Emre MENTEŞE danışmanlığında, Gülay AKYÜZ tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 17/01/2018 tarihinde Kimya Anabilim Dalı'nda **DOKTORA** tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı Adı Soyadı	İmzası
Başkan	: Prof. Dr. Bahittin KAHVECİ	
Üye	: Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ	
Üye	: Doç. Dr. Emre MENTEŞE	
Üye	: Doç. Dr. Hakan BEKTAŞ	
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Yeşim AKTÜRK DİZMAN	


Doç. Dr. Ferhat KALAYCI
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ



ÖNSÖZ

“Yeni 2,3-Disübstitüe Kinazolin-4(3*H*)-on Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu tez çalışması Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı’nda “Doktora Tezi” olarak hazırlanmıştır.


Bu tez çalışmasının planlanmasında, yürütülmesinde ve çalışmalarım süresince beni yönlendiren, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, kendileriyle çalışmaktan onur duyduğum, değerli hocam Doç. Dr. Emre MENTEŞE’ye şükranlarımı sunarım. Doktora eğitimim boyunca her türlü desteğini ve ilgisini eksik etmeyen Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ’a ve Doç. Dr. Musa ÖZİL’e; biyolojik özelliklerin incelenmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Nimet BALTAŞ’a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Nesrin KARAALİ’ye, Yrd. Doç. Dr. Fatih YILMAZ’a; oda arkadaşlarım; Arş. Gör. Emine KILIÇKAYA SELVİ’ye ve Arş. Gör. Günay KAYA KANTAR’a; NMR ve kütle spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Uzman Adem DEMİR’e, lisansüstü ve doktora eğitim hayatım boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde pay sahibi olan bütün hocalarıma, hayatımın her evresinde yanımda olan değerli aileme, her zaman her türlü konuda yanımda ve destek olan sevgili eşim Mustafa Burak AKYÜZ’e ve hayatımın ışığı canım oğlum Melih Eren AKYÜZ’e teşekkürlerimi sunarım.

Gülay AKYÜZ

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “Yeni 2,3-Disübstitüe Kinazolin-4(3H)-on Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim. 15/01/2018


Gülay AKYÜZ

Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

YENİ 2,3-DİSÜBSTİTÜE KİNAZOLİN-4(3H)-ON TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Gülay AKYÜZ

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi
Danışmanı: Doç. Dr. Emre MENTEŞE

Bu tez çalışması önemli biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı ilaç aktif madde olarak kullanılan kinazolinon yapısının çeşitli heterohalkalar ile kombinasyonunu içeren yeni potansiyel biyoaktif bileşiklerin sentezi ve bu moleküllerin bazı enzim inhibisyon özelliklerinin incelenmesini içermektedir. İlk olarak literatürde kayıtlı yöntemle iminoester hidroklorürler (**1a-f**) sentezledi ve bu bileşiklerin 2-aminobenzamid ile reaksiyonundan başlangıç kinazolinonları (**2a-f**) elde edilmiştir. **2a-f** bileşiklerinin etilbromoasetat ile reaksiyonu sonucu ester türevleri (**3a-f**) ve bu ürünlerinde hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu da hidrazit türevi kinazolinonlar (**4a-f**) sentezlenmiştir. **4a-f** bileşiklerinin CS₂ ile reaksiyonu sonucu oksadiazol halkası içeren (**5a-f**), furfural ile asit katalizörlüğünde ısıtılması sonucu furan halkası içeren (**6a-f**) hedef bileşikler elde edilmiştir. Yine **4a-f** bileşiklerini etil izotiyosiyanat ile etkileştirilmesi sonucu tiyosemikarbazit türevleri (**8a-f**) elde edilmiş ve bu ara ürünlerin asidik ortamda molekül içi halkalaşması sonucu tiyadiazol yapısı içeren kinazolinon türevleri (**9a-f**) sentezlenmiştir. Çalışmanın son basamağında **4a-f** bileşikleri benzotriazol kimyasından yararlanılarak kinazolinon-kumarin hibrit bileşiklerine (**7a-f**) dönüştürülmüştür. Böylece 42 tanesi orijinal olmak üzere toplam 54 tane kinazolinon türevi bileşik sentezlenmiş ve bu yeni bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT ve kütle spektrumlarıyla aydınlatılarak üreaz, lipaz ve α-glukozidaz enzim inhibisyon özellikleri incelenmiştir. Özellikle üreaz inhibisyon verilerinin oldukça iyi olduğu gözlenmiştir. En iyi üreaz inhibisyonu gösteren madde **6b** ve IC₅₀ değeri 1,55±0,11 µg/mL'dir.

2018, 189 sayfa

Anahtar Kelimeler: Kinazolinon, Schiff bazı, Kumarin, Oksadiazol, Tiyadiazol

ABSTRACT
SYNTHESIS OF NEW 2,3-DISUBSTITUTED QUINAZOLINE-4(3H)-ONE
DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL PROPERTIES

Gülay AKYÜZ

Recep Tayyip Erdogan University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Ph.D. Thesis
Supervisor: Assoc. Prof. Emre MENTEŞE

This thesis study comprises the synthesis of novel potential bioactive compounds containing a combination of quinazolinone structures with various heterocycle, which are used as pharmaceutically active agents due to their important biological and pharmacological properties, and investigation of various enzyme inhibition properties of these molecules. At the first, iminoester hydrochlorides (**1a-f**) were synthesized by the method described in the literature and the starting quinazolinones (**2a-f**) were obtained by reacting these compounds with 2-aminobenzamide. With the reaction of the compounds **2a-f** with ethylbromoacetate the ester derivatives (**3a-f**) and with the reaction of these products by hydrazine hydrate, the hydrazide derivative quinazolinones (**4a-f**), were synthesized. The target compounds **6a-f**, which containing the oxadiazole ring were obtained by the reaction of **4a-f** compounds with CS₂ and which containing the furan ring were obtained by the reaction of the compounds **4a-f** with acid-catalyzed heating. Also, thiosemicarbazide derivatives were obtained (**8a-f**) by the reaction of the compounds **4a-f** with ethyl isothiocyanate and with intramolecular cyclization of these intermediates in acidic medium, thiadiazole containing quinazolinone derivatives (**9a-f**) were synthesized. At the last step of the work, **4a-f** compounds were converted to quinazolinone-coumarin hybrid compounds (**7a-f**) utilizing benzotriazole chemistry. Thus, 54 quinazolinone derivatives which of 42 were original, were synthesized and the urease, lipase and α -glucosidase enzyme inhibition properties of these compounds were investigated by elucidating the structures of these novel compounds by IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT and mass spectra. Most specifically, it was observed that the urease inhibition data were remarkable. The best urease inhibitor is **6b** and its IC₅₀ value is 1,55±0,11µg/mL.

2018, 189 pages

Keywords: Quinazolinone, Schiff base, Coumarin, Oxadiazole, Thiadiazole

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XVII
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	XVIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Kinazolinonların Genel Yapısı, Özellikleri ve Biyolojik Etkinliği.....	2
1.3. Kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on'ların Genel Sentez Metotları.....	11
1.4. Üreaz (E.C. 3.5.1.5).....	17
1.5. Lipaz (E.C.3.1.1.3).....	18
1.6. α -Glukozidaz (E.C.3.2.1.20).....	19
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	21
2.1. Materyal.....	21
2.2. Metot.....	22
2.2.1. 1a-f Bileşiklerinin Sentezi.....	22
2.2.2. 2a-f Bileşiklerinin Sentezi.....	23
2.2.2.1. 2-Etilkinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (2a).....	23
2.2.2.2. 2-(4-Klorobenzil)kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (2b).....	23
2.2.2.3. 2-(4-Bromobenzil)kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (2c).....	24
2.2.2.4. 2-(4-Florobenzil)kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (2d).....	24
2.2.2.5. 2-(4-Metilbenzil)kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (2e).....	24
2.2.2.6. 2-(4-Metoksibenzil)kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (2f).....	24
2.2.3. 3a-f Bileşiklerinin Sentezi.....	25
2.2.3.1. Etil [2-etil-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetat (3a).....	25
2.2.3.2. Etil [2-(4-klorobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetat (3b).....	25
2.2.3.3. Etil [2-(4-bromobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetat (3c).....	26
2.2.3.4. Etil [2-(4-florobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetat (3d).....	26

2.2.3.5. Etil [2-(4-metilbenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetat (3e).....	26
2.2.3.6. Etil [2-(4-metoksibenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetat (3f).....	27
2.2.4. 4a-f Bileşiklerinin Sentezi	27
2.2.4.1. 2-(2-Etil-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)-asetohidrazid (4a)	27
2.2.4.2. 2-[2-(4-Klorobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetohidrazid (4b)	28
2.2.4.3. 2-[2-(4-Bromobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetohidrazid (4c)	28
2.2.4.4. 2-[2-(4-Florobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetohidrazid (4d).....	28
2.2.4.5. 2-[2-(4-Metilbenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetohidrazid (4e)	28
2.2.4.6. 2-[2-(4-Metoksibenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetohidrazid (4f)	29
2.2.5. 5a-f Bileşiklerinin Sentezi	29
2.2.5.1. 2-Etil-3-[(5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5a) ...	29
2.2.5.2. 2-(4-Klorobenzil)-3-[(5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5b)	30
2.2.5.3. 2-(4-Bromobenzil)-3-[(5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5c).....	30
2.2.5.4. 2-(4-Florobenzil)-3-[(5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5d)	30
2.2.5.5. 2-(4-Metilbenzil)-3-[(5-mercapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5e).....	31
2.2.5.6. 2-(4-Metoksibenzil)-3-[(5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5f)	31
2.2.6. 6a-f Bileşiklerinin Sentezi	31
2.2.6.1. 2-(2-Etil-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)- <i>N'</i> -[2-furilmetilen]asetohidrazid (6a).....	32
2.2.6.2. 2-[2-(4-Klorobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]- <i>N'</i> -[2-furilmetilen]asetohidrazid (6b)	32
2.2.6.3. 2-[2-(4-Bromobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]- <i>N'</i> -[2-furilmetilen]asetohidrazid (6c)	32
2.2.6.4. 2-[2-(4-Florobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]- <i>N'</i> -[2-furilmetilen]asetohidrazid (6d)	33
2.2.6.5. 2-[2-(4-Metilbenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]- <i>N'</i> -[2-furilmetilen]asetohidrazid (6e)	33
2.2.6.6. 2-[2-(4-Metoksibenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]- <i>N'</i> -[2-furilmetilen]asetohidrazid (6f).....	33
2.2.7. 7a-f Bileşiklerinin Sentezi	34
2.2.7.1. <i>N'</i> -[(2-Etil-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)asetil]-2-okso-2 <i>H</i> -kumarin-3-karbohidrazid (7a)	34

2.2.7.2.	<i>N'</i> -{[2-(4-Klorobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetil}-2-okso-2 <i>H</i> -kumarin-3-karbohidrazid (7b)	34
2.2.7.3.	<i>N'</i> -{[2-(4-Bromobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetil}-2-okso-2 <i>H</i> -kumarin-3-karbohidrazid (7c).....	35
2.2.7.4.	<i>N'</i> -{[2-(4-Florobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetil}-2-okso-2 <i>H</i> -kumarin- 3-karbohidrazid (7d)	35
2.2.7.5.	<i>N'</i> -{[2-(4-Metilbenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetil}-2-okso-2 <i>H</i> -kumarin-3-karbohidrazid (7e).....	35
2.2.7.6.	<i>N'</i> -{[2-(4-Metoksibenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetil}-2-okso-2 <i>H</i> -kumarin-3-karbohidrazid (7f)	36
2.2.8.	8a-f Bileşiklerinin Sentezi	36
2.2.8.1.	<i>N</i> -etil-2-[(2-etil-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)asetil]hidrazinkarbotioamid (8a)... 36	
2.2.8.2.	2-{[2-(4-Klorobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetil}- <i>N</i> -etilhidrazin karbotioamid (8b)	37
2.2.8.3.	2-{[2-(4-Bromobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetil}- <i>N</i> -etilhidrazin karbotioamid (8c)	37
2.2.8.4.	2-{[2-(4-Florobenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetil}- <i>N</i> -etilhidrazin karbotioamid (8d)	37
2.2.8.5.	2-{[2-(4-Metilbenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetil}- <i>N</i> -etilhidrazin karbotioamid (8e)	37
2.2.8.6.	2-{[2-(4-Metoksibenzil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]asetil}- <i>N</i> -etilhidrazin karbotioamid (8f).....	38
2.2.9.	9a-f Bileşiklerinin Sentezi	38
2.2.9.1.	2-Etil-3-{[5-(etilamin)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil}kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (9a)... 38	
2.2.9.2.	2-(4-Klorobenzil)-3-{[5-(etilamin)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil}kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (9b)	39
2.2.9.3.	2-(4-Bromobenzil)-3-{[5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil}kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (9c).....	39
2.2.9.4.	2-(4-Florobenzil)-3-{[5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil}kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (9d)	39
2.2.9.5.	2-(4-Metilbenzil)-3-{[5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil}kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (9e).....	40
2.2.9.6.	2-(4-Metoksibenzil)-3-{[5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil}kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (9f)	40
2.3.	Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	40
2.3.1.	Üreaz İnhibisyon Tayini	40
2.3.2.	Lipaz İnhibisyon Tayini.....	41
2.3.3.	α -Glukozidaz İnhibisyon Tayini	42

3.	BULGULAR.....	43
3.1.	Kimyasal Bulgular	43
3.2.	Biyolojik Bulgular	163
3.2.1.	Üreaz İnhibisyon Sonuçları	164
3.2.2.	Lipaz İnhibisyon Sonuçları	165
3.2.3.	α -Glukozidaz İnhibisyon Sonuçları	166
4.	TARTIŞMA ve SONUÇLAR.....	167
5.	ÖNERİLER.....	178
	KAYNAKLAR	180
	ÖZGEÇMİŞ	189



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kinazolinon türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları	2
Şekil 2. Kinazolin ve türevleri	2
Şekil 3. Kinazolinonların tautomerik formları	3
Şekil 4. Siyanokinazolinon ve Metakualonun yapısı.....	3
Şekil 5. Vasicinone ve Deoksivasicinonenin kimyasal yapısı.....	4
Şekil 6. Luotoninlere örnek yapılar	4
Şekil 7. Sclerotigenin kimyasal yapısı.....	4
Şekil 8. Kinazolinon türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları	5
Şekil 9. α -Glukozidaz inhibisyonu gösteren kinazolinonlar.....	5
Şekil 10. Antimikrobiyal özellik gösteren kinazolinonlar	6
Şekil 11. MurA inhibitörü kinazolinon.....	6
Şekil 12. Antikanser özellik gösteren kinazolinon	6
Şekil 13. COX-1/2 inhibisyon özelliği gösteren kinazolinonlar.....	7
Şekil 14. Göğüs kanserine karşı etkili kinazolinon	7
Şekil 15. 2-(3-Furil)-3- {[2-furilmetilen]amino}-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on	8
Şekil 16. Antibakteriyel etkili Schiff bazı türevi kinazolinon	8
Şekil 17. Antikonvülsan özellik gösteren kinazolinonlar	8
Şekil 18. Antiinflamatuvar özellik gösteren kinazolinonlar	9
Şekil 19. Antioksidan özellik gözlenen kinazolinonlar	9
Şekil 20. Antikonvülsan ve antibakteriyel özellik gösteren kinazolinon türevleri.....	9
Şekil 21. Antitümör özellik gösteren kinazolinonlar	10
Şekil 22. Antibakteriyel ve antifungal özellik gösteren kinazolinon türevi	10
Şekil 23. Febrifugine kimyasal yapısı	10
Şekil 24. İlk kinazolinon sentez reaksiyonu	11
Şekil 25. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	12
Şekil 26. Kinazolin sentez reaksiyonu.....	12
Şekil 27. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	12
Şekil 28. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	12
Şekil 29. 2-Konumunda yan grup içeren kinazolinonların sentezi.....	13
Şekil 30. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	13
Şekil 31. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	13
Şekil 32. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	14

Şekil 33. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	14
Şekil 34. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	14
Şekil 35. Kinazolinon sentez yöntemi	14
Şekil 36. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	15
Şekil 37. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	15
Şekil 38. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	15
Şekil 39. Kinazolinon sentez yöntemi	16
Şekil 40. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	16
Şekil 41. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	16
Şekil 42. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	17
Şekil 43. Kinazolinon sentez reaksiyonu.....	17
Şekil 44. Orlistatin kimyasal yapısı.....	19
Şekil 45. Akarboz, Vogliboz ve Miglitol kimyasal yapısı	20
Şekil 46. 1a-f Bileşiklerinin sentezi	22
Şekil 47. İminoester hidroklorürlerin sentezine ilişkin düzenek	22
Şekil 48. 2a-f Bileşiklerinin sentezi	23
Şekil 49. 3a-f Bileşiklerinin sentezi	25
Şekil 50. 4a-f Bileşiklerinin sentezi	27
Şekil 51. 5a-f Bileşiklerinin sentezi	29
Şekil 52. 6a-f Bileşiklerinin sentezi	31
Şekil 53. 7a-f Bileşiklerinin sentezi	34
Şekil 54. 8a-f Bileşiklerinin sentezi	36
Şekil 55. 9a-f Bileşiklerinin sentezi	38
Şekil 56. 2c Bileşiğinin yapısı	43
Şekil 57. 2c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	44
Şekil 58. 2c Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	44
Şekil 59. 2c Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	45
Şekil 60. 2c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	45
Şekil 61. 3b Bileşiğinin yapısı.....	46
Şekil 62. 3b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	46
Şekil 63. 3b Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	47
Şekil 64. 3b Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	47
Şekil 65. 3b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	48
Şekil 66. 3c Bileşiğinin yapısı	48

Şekil 67. 3c Bileşiğine ait IR spektrum verileri (ATR).....	49
Şekil 68. 3c Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	49
Şekil 69. 3c Bileşiğine ait ¹³ C-APT verileri (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	50
Şekil 70. 3c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	50
Şekil 71. 3d Bileşiğinin yapısı.....	51
Şekil 72. 3d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	52
Şekil 73. 3d Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	52
Şekil 74. 3d Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, CDCl ₃).....	53
Şekil 75. 3d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	53
Şekil 76. 3e Bileşiğinin yapısı	54
Şekil 77. 3e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	55
Şekil 78. 3e Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	55
Şekil 79. 3e Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	56
Şekil 80. 3e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	56
Şekil 81. 3f Bileşiğinin yapısı.....	57
Şekil 82. 3f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	57
Şekil 83. 3f Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	58
Şekil 84. 3f Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	58
Şekil 85. 3f Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	59
Şekil 86. 4a Bileşiğinin yapısı	59
Şekil 87. 4a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	60
Şekil 88. 4a Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	60
Şekil 89. 4a Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	61
Şekil 90. 4a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	61
Şekil 91. 4b Bileşiğinin yapısı.....	62
Şekil 92. 4b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	63
Şekil 93. 4b Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	63
Şekil 94. 4b Bileşiğine ait ¹ H-NMR+ D ₂ O spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	64
Şekil 95. 4b Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	64
Şekil 96. 4b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	65
Şekil 97. 4c Bileşiğinin yapısı	65
Şekil 98. 4c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	66
Şekil 99. 4c Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	66
Şekil 100. 4c Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	67

Şekil 101. 4c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	67
Şekil 102. 4d Bileşiğinin yapısı.....	68
Şekil 103. 4d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	68
Şekil 104. 4d Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	69
Şekil 105. 4d Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	69
Şekil 106. 4d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	70
Şekil 107. 4e Bileşiğinin yapısı	70
Şekil 108. 4e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	71
Şekil 109. 4e Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	71
Şekil 110. 4e Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	72
Şekil 111. 4e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	72
Şekil 112. 4f Bileşiğinin yapısı.....	73
Şekil 113. 4f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	74
Şekil 114. 4f Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	74
Şekil 115. 4f Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	75
Şekil 116. 4f Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	75
Şekil 117. 5a Bileşiğinin yapısı.....	76
Şekil 118. 5a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	76
Şekil 119. 5a Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	77
Şekil 120. 5a Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	77
Şekil 121. 5a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	78
Şekil 122. 5b Bileşiğinin yapısı.....	78
Şekil 123. 5b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	79
Şekil 124. 5b Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	79
Şekil 125. 5b Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	80
Şekil 126. 5b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	80
Şekil 127. 5c Bileşiğinin yapısı	81
Şekil 128. 5c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	81
Şekil 129. 5c Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	82
Şekil 130. 5c Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	82
Şekil 131. 5c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrum	83
Şekil 132. 5d Bileşiğinin yapısı.....	83
Şekil 133. 5d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	84
Şekil 134. 5d Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	84

Şekil 135. 5d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	85
Şekil 136. 5d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	85
Şekil 137. 5e Bileşiğinin yapısı	86
Şekil 138. 5e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	87
Şekil 139. 5e Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	87
Şekil 140. 5e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	88
Şekil 141. 5e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	88
Şekil 142. 5f Bileşiğinin yapısı.....	89
Şekil 143. 5f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	90
Şekil 144. 5f Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).....	90
Şekil 145. 5f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	91
Şekil 146. 5f Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	91
Şekil 147. 6a Bileşiğinin yapısı.....	92
Şekil 148. 6a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	92
Şekil 149. 6a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	93
Şekil 150. 6a Bileşiğine ait ^1H -NMR+ D_2O spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).....	93
Şekil 151. 6a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	94
Şekil 152. 6a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	94
Şekil 153. 6b Bileşiğinin yapısı.....	95
Şekil 154. 6b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	96
Şekil 155. 6b Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).....	96
Şekil 156. 6b Bileşiğine ait ^1H -NMR+ D_2O spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).....	97
Şekil 157. 6b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	97
Şekil 158. 6b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	98
Şekil 159. 6c Bileşiğinin yapısı	98
Şekil 160. 6c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	99
Şekil 161. 6c Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	99
Şekil 162. 6c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	100
Şekil 163. 6c Bileşiğine ait (LC-MS) spektrumu	100
Şekil 164. 6d Bileşiğinin yapısı.....	101
Şekil 165. 6d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	102
Şekil 166. 6d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).....	102
Şekil 167. 6d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	103
Şekil 168. 6d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	103

Şekil 169. 6e Bileşiğinin yapısı	104
Şekil 170. 6e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	105
Şekil 171. 6e Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	105
Şekil 172. 6e Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	106
Şekil 173. 6e Bileşiğine ait (LC-MS) spektrumu	106
Şekil 174. 6f Bileşiğinin yapısı.....	107
Şekil 175. 6f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	108
Şekil 176. 6f Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	108
Şekil 177. 6f Bileşiğine ait ¹ H-NMR+D ₂ O spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	109
Şekil 178. 6f Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	109
Şekil 179. 6f Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	110
Şekil 180. 7a Bileşiğinin yapısı	110
Şekil 181. 7a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	111
Şekil 182. 7a Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	111
Şekil 183. 7a Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	112
Şekil 184. 7a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	112
Şekil 185. 7b Bileşiğinin yapısı.....	113
Şekil 186. 7b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	114
Şekil 187. 7b Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	114
Şekil 188. 7b Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	115
Şekil 189. 7b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	115
Şekil 190. 7c Bileşiğinin yapısı	116
Şekil 191. 7c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	117
Şekil 192. 7c Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	117
Şekil 193. 7c Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	118
Şekil 194. 7c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	118
Şekil 195. 7d Bileşiğinin yapısı.....	119
Şekil 196. 7d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	120
Şekil 197. 7d Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	120
Şekil 198. 7d Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	121
Şekil 199. 7d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	121
Şekil 200. 7e Bileşiğinin yapısı	122
Şekil 201. 7e Bileşiğinin IR spektrumu (ATR)	123
Şekil 202. 7e Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	123

Şekil 203. 7e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	124
Şekil 204. 7e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	124
Şekil 205. 7f Bileşiğinin yapısı.....	125
Şekil 206. 7f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	126
Şekil 207. 7f Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	126
Şekil 208. 7f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	127
Şekil 209. 7f Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	127
Şekil 210. 8a Bileşiğinin yapısı.....	128
Şekil 211. 8a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	128
Şekil 212. 8a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	129
Şekil 213. 8a Bileşiğine ait ^1H -NMR+ D_2O spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	129
Şekil 214. 8a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	130
Şekil 215. 8a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	130
Şekil 216. 8b Bileşiğinin yapısı.....	131
Şekil 217. 8b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	131
Şekil 218. 8b Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	132
Şekil 219. 8b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	132
Şekil 220. 8b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	133
Şekil 221. 8c Bileşiğinin yapısı	133
Şekil 222. 8c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	134
Şekil 223. 8c Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	134
Şekil 224. 8c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	135
Şekil 225. 8c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	135
Şekil 226. 8d Bileşiğinin yapısı.....	136
Şekil 227. 8d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	137
Şekil 228. 8d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	137
Şekil 229. 8d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	138
Şekil 230. 8d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	138
Şekil 231. 8e Bileşiğinin yapısı	139
Şekil 232. 8e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	140
Şekil 233. 8e Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	140
Şekil 234. 8e Bileşiğine ait ^1H -NMR+ D_2O spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	141
Şekil 235. 8e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$).....	141
Şekil 236. 8e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	142

Şekil 237. 8f Bileşiğinin yapısı.....	142
Şekil 238. 8f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	143
Şekil 239. 8f Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	143
Şekil 240. 8f Bileşiğine ait ¹ H-NMR+ D ₂ O spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	144
Şekil 241. 8f Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	144
Şekil 242. 8f Bileşiğine ait (LC-MS) spektrumu.....	145
Şekil 243. 9a Bileşiğinin yapısı.....	145
Şekil 244. 9a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	146
Şekil 245. 9a Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	146
Şekil 246. 9a Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	147
Şekil 247. 9a Bileşiğine ait (LC-MS) spektrumu	147
Şekil 248. 9b Bileşiğinin yapısı.....	148
Şekil 249. 9b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	148
Şekil 250. 9b Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	149
Şekil 251. 9b Bileşiğine ait ¹ H-NMR+ D ₂ O spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	149
Şekil 252. 9b Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	150
Şekil 253. 9b Bileşiğine ait (LC-MS) spektrumu.....	150
Şekil 254. 9c Bileşiğinin yapısı	151
Şekil 255. 9c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	152
Şekil 256. 9c Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	152
Şekil 257. 9c Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	153
Şekil 258. 9c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	153
Şekil 259. 9d Bileşiğinin yapısı.....	154
Şekil 260. 9d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	154
Şekil 261. 9d Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	155
Şekil 262. 9d Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	155
Şekil 263. 9d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu.....	156
Şekil 264. 9e Bileşiğinin yapısı	157
Şekil 265. 9e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	158
Şekil 266. 9e Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	158
Şekil 267. 9e Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	159
Şekil 268. 9e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	159
Şekil 269. 9f Bileşiğinin yapısı.....	160
Şekil 270. 9f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	161

Şekil 271. 9f Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	161
Şekil 272. 9f Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	162
Şekil 273. Tez kapsamında sentezlenen bileşikler	168
Şekil 274. Ester türevi kinazolinonların (3a-f) sentez mekanizması.....	169
Şekil 275. Hidrazit türevi kinazolinonların (4a-f) sentez mekanizması.....	170
Şekil 276. Oksadiazol türevi kinazolinonların (5a-f) sentez mekanizması	171
Şekil 277. Schiff bazı türevi kinazolinonların (6a-f) sentez mekanizması.....	172
Şekil 278. E/Z geometrik izomerler ve cis-trans konformerleri.....	173
Şekil 279. Kumarin-kinazolinon hibrit bileşiklerinin (7a-f) sentez mekanizması	174
Şekil 280. Tiyosemikarbazit türevi kinazolinonların (8a-f) sentez mekanizması	175
Şekil 281. Tiyadiazol türevi kinazolinonların (9a-f) sentez mekanizması.....	176

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin üreaz, lipaz ve α -glukozidaz enzimleri için IC ₅₀ değerleri.....	163
Tablo 2. Üreaz inhibisyon sonuçları	165
Tablo 3. Lipaz inhibisyon sonuçları.....	166
Tablo 4. α -Glukozidaz inhibisyon sonuçları	166



SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

%	Yüzde
°C	Santigrat Derece
µL	Mikrolitre
APT	Attached Proton Test
ATR	Hafifletilmiş Toplam Yansıma
bs	Broad Singlet
d	Dublet
D ₂ O	Döteryum Oksit
dk.	Dakika
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DPL	Domuz Pankreatik Lipazı
e.n.	Erime Noktası
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrometrisi
g	Gram
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
<i>J</i>	Jiromanyetik Sabit
LC-MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi
Lit.	Literatür
MD	Mikrodalga
mL	Mililitre
nm	Nanometre
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	Parts Per Million
s	Singlet
SOCl ₂	Tiyonil Klorür
t	Triplet
TFE	Trifloro Etanol
TMS	Tetrametilsilan
UHP	Üre-hidrojen Peroksit

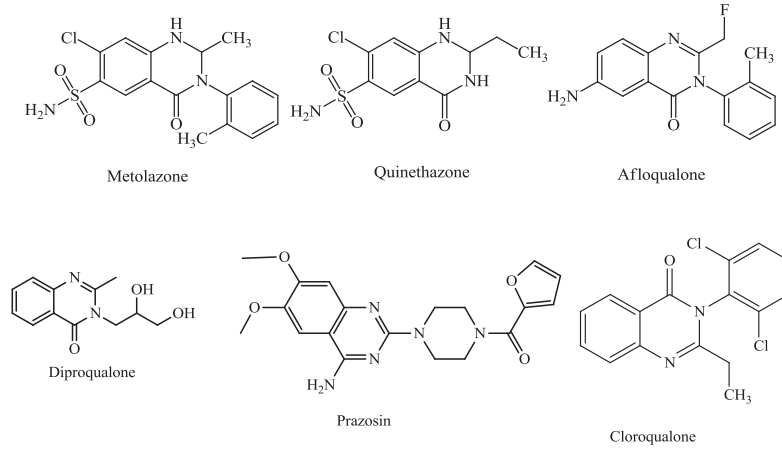
1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Kinazolinler ve kinazolinonlar geniş bir yelpazede farmakolojik özelliğe sahip, etkinliği ve güvenilirliği ispatlanmış tıbbi kimyagerler tarafından günümüzde en çok çalışılan heterosiklik yapılardan biridir. Özellikle ilaç etken maddesi olarak da birçok çalışmada bu türden bileşikler karşımıza çıkmaktadır. Genel anlamda etkili farmakolojik gruplardan yola çıkılarak yeni hibrit bileşiklerin sentezi, yeni ilaç analoglarının sentezinde önemli bir yöntemdir.

Kinazolinon çekirdeği içeren yapılara farklı aktif gruplar bağlanarak elde edilen türev bileşikler biyoloji ve tıp gibi alanlarda potansiyel kullanım sahası bulmuştur (Wang ve Feng, 2013). Bu tez çalışmasına başlamadan önce yapılan literatür taramalarında kinazolinon türevi bileşiklerin farklı enzim inhibisyon özelliklerine yönelik kısıtlı sayıda çalışmanın olduğu ve özellikle farmakolojik olarak aktif farklı heterosiklik halkaları içeren kinazolin-4(3*H*)-on hibrit bileşiklerinin sentezi ve biyolojik özelliklerine yönelik literatürde ciddi bir eksikliğin olduğu belirlenmiştir. Bu kapsamda bu türden bileşiklerin sentezi ve bu yapıların enzim inhibisyon özelliklerinin incelenmesi gelecekte potansiyel biyoaktif yeni hibrit kinazolin-4(3*H*)-on bileşiklerinin sentezine ışık tutması ve literatürdeki bu eksikliğin giderilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Klinik kullanıma sahip kinazolinon türevi ilaçlara ilişkin bazı bileşikler aşağıda verilmiştir (Şekil 1). Örneğin, Quinethazone, Metalazone ve Prazosin hipertansiyon tedavisinde kullanılan diüretik ilaçlardır. Yine kinazolinon türevi olan Afloqualone, Cloroqualone, Diproqualone kanser tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Özellikle kanser kemoterapisiyle olan ilişkisinden dolayı kinazolinon türevlerine olan ilgi her geçen gün artmaktadır (Rashmi vd., 2011).

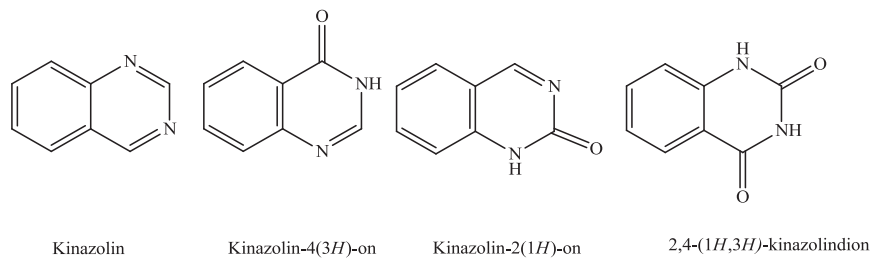


Şekil 1. Kinazolinon türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları

Bu özelliklerinden yola çıkılarak yeni kinazolinon türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu maddelerin üreaz, pankreatik lipaz ve alfa-glukozidaz inhibiyonu gibi biyolojik özellikleri incelenmiştir. Kinazolinon türevlerinin alfa-glukozidaz inhibisyonuna ilişkin literatürde sınırlı sayıda çalışmaya rastlanırken, lipaz ve üreaz inhibisyon özelliklerinin incelenmesine ilişkin herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

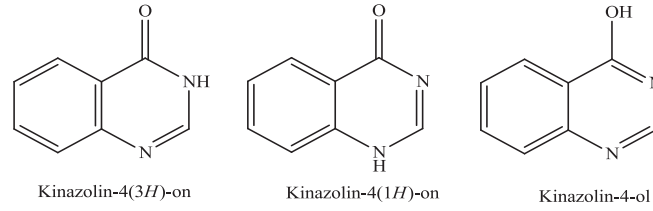
1.2. Kinazolinonların Genel Yapısı, Özellikleri ve Biyolojik Etkinliği

Kinazolinler, birbirine yapışık benzen ve pirimidin halkalarından oluşan heterosiklik bileşiklerdir (Chandregowda vd., 2009). Bu yapıdaki bileşikler için kinazolin ismi ilk defa Weddige tarafından önerilmiştir. Kinazolin halka sisteminin ilk numaralandırılması ise Paal ve Bush tarafından yapılmıştır. Bu halkaya nadiren de olsa 5,6-benzopirimidin veya fenaminazin de denilir. Keton formundaki kinazolinonlar, kinazolinlerin en önemli grubunu oluştururlar (Armarego ve Smith, 1967). Bu yapılar azot atomu üzerindeki hidrojenin ve oksijenin konumuna göre sınıflandırılır (Şekil 2).



Şekil 2. Kinazolin ve türevleri

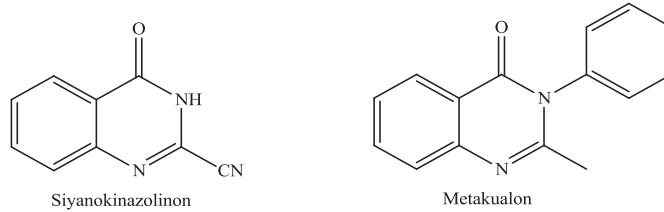
Bu üç kinazolinon yapısı içinde kinazolin-4(3*H*)-on diğerlerinden daha etkindir ve daha yaygın olarak bulunur. Kinazolinonlar kolaylıkla kristallenebilen katı bileşiklerdir. Karakteristik kokuları ve tatları vardır. Kinazolinonların tautomerizasyonu, ilk olarak 1887’de Weddige tarafından tanımlanmıştır. Kinazolinonların 3 adet tautomerik formu vardır (Chawla, 2013) (Şekil 3).



Şekil 3. Kinazolinonların tautomerik formları

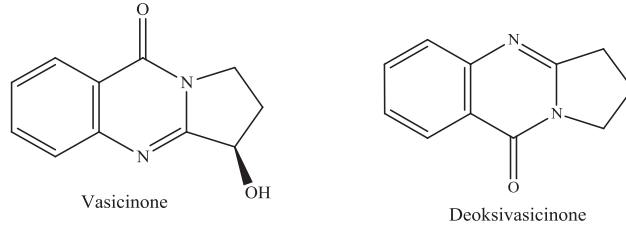
Kinazolinonlar, ilk 1860’larda antranilik asit ve siyanojenler kullanılarak sentezlenmiştir. Sentezlenen ilk kinazolinon bileşiği 1869 yılında Griess tarafından sentezlenen 2-siyano-4(3*H*)- kinazolinondur (Armarego, 1967).

1951 yılında da ilk kinazolinon türevi ilaçlar olan ve çok iyi sedatif hipnotik etki gösteren 2-siyanokinazolinon ve metakualon sentezlenmiştir (Chawla, 2013) (Şekil 4).



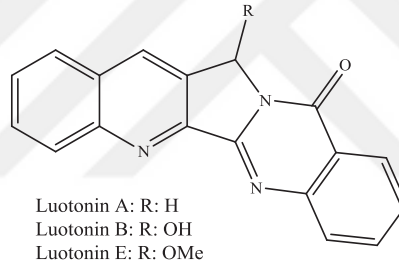
Şekil 4. Siyanokinazolinon ve Metakualonun yapısı

Kinazolinonlar bitkilerde yaygın olarak bulunan heterosiklik yapılardır (Zhang vd., 2016). Kinazolinonlar çok farklı farmakolojik özelliklere sahip oldukları için bu bitkiler alternatif tıpta hala kullanılmaktadır. Örneğin; *Adhatoda vasica* ve *Peganum harmala* bitkilerden izole edilen pirolkinazolinonlar (Vasicinone ve Deoksivasicinone) önemli antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antidepresan özellik gösterirler (Jao vd., 2008) (Şekil 5).

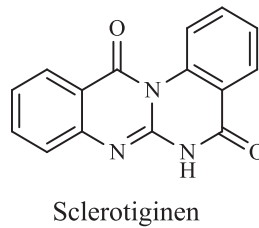


Şekil 5. Vasicinone ve Deoksivasicinonenin kimyasal yapısı

Polygonum tinctorium ve *Strobilanthes cusia* gibi bitkilerden izole edilen indol kinazolinonlar antiviral özelliklerinden dolayı soğuk algınlığı ve grip gibi pek çok hastalığın tedavisinde kullanılırken, piridin kinazolinonlar antiinflamatuvar özellik gösterip *Evodia rutaecarpa* bitkisinden izole edilirler. *Peganum nigellastrum* bitkisinden izole edilen Luotoninler de antitümör özellik gösterir (Chen vd., 2012) (Şekil 6). *Penicillium sclerotigenum* mantarından izole edilen Sclerotigenin de böcek öldürücü olarak kullanılır (Şekil 7) (Joshi vd. 1999).



Şekil 6. Luotoninlere örnek yapılar

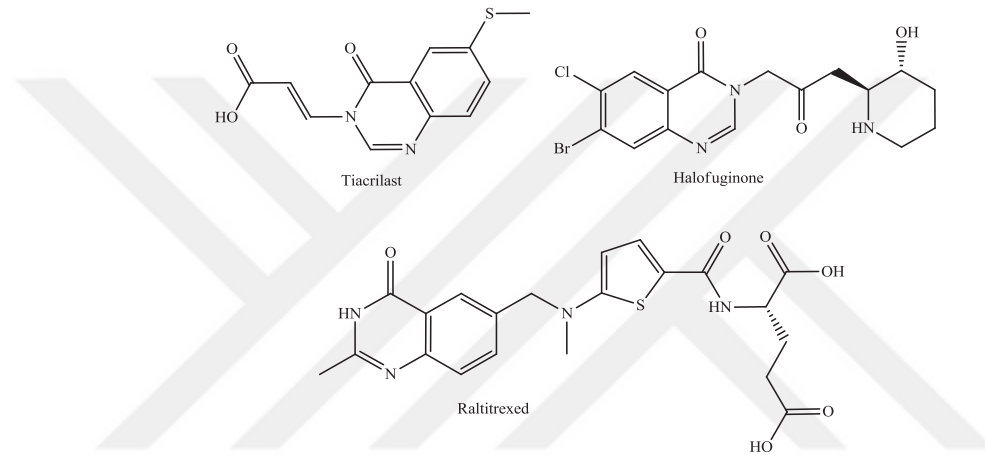


Şekil 7. Sclerotigenin kimyasal yapısı

Kinazolinonlarda gözlenen biyofarmakolojik özellikler genel olarak antihipertansif (Hess vd., 1968), antidiabetik (Malamas ve Millen, 1991), antiinflamatuvar (Kumar ve Chatrasal, 2009), antikönvülsan (Kadi vd., 2009), antimikrobiyal (Desai vd., 2013), antikanser (Nagarapua vd., 2013), kolinesteraz inhibisyonu (Khan vd., 2015), antimalaryal, antibakteriyel, antifungal, antiviral (Zhang

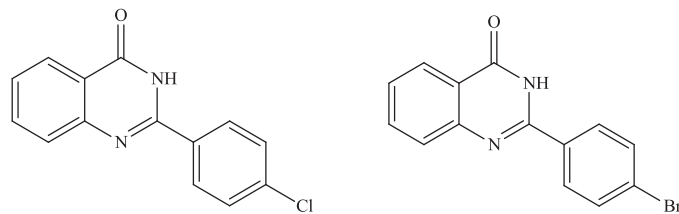
vd., 2016), antitüberküloz (Jain vd., 2016), antianelzejik, alfa-glukozidaz inhibisyonu (Wei vd., 2017) sayılabilir.

Bu geniş farmakolojik özelliklerinden dolayı günümüzde kinazolinon türevi pek çok ilaç bulunmaktadır. Bunlara kanser tedavisinde kullanılan Afloqualone, Cloroqualone; diüretik olarak kullanılan Methazone ve Quinethazone (Chen vd., 2006) örnek verilebilir. Yine, antialerjik olarak Tiacrilast (Welton vd., 1986), antitümör olarak Halofuginone (Sundrud vd., 2009) ve antikanser olarak Raltitrexed (Chen vd., 2006) günümüzde kullanılan kinazolinon türevi ilaçlara örnektir. (Şekil 8).



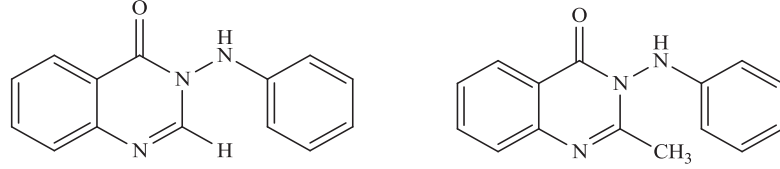
Şekil 8. Kinazolinon türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları

Ticari olarak kullanılan bu kinazolinon türevi bileşiklerin yanı sıra literatürde farmakolojik anlamda önemli ve değerli olan kinazolinonlar üzerine birçok çalışma mevcuttur. Bu kapsamda 2017 yılında Wei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada α -glukozidaz inhibisyonu gösteren kinazolinon türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 9). En iyi inhibisyon gösteren bileşiklerde yan gruplarının $-Cl$ ve $-Br$ olduğu görülmektedir (Wei vd., 2017).



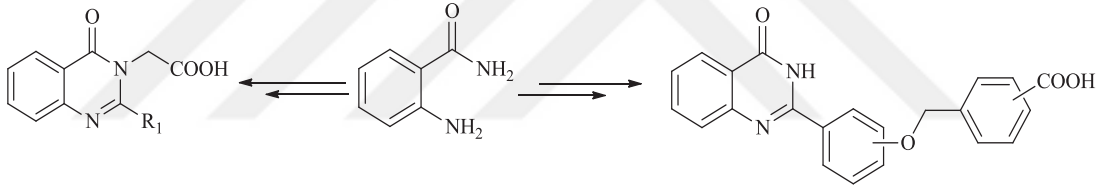
Şekil 9. α -Glukozidaz inhibisyonu gösteren kinazolinonlar

Mohammadi ve arkadaşları isatonik anhidritlerden başlayarak yeni kinazolinon türevleri sentezlemiş ve antimikrobiyal özelliklerini incelemiştir. En iyi antimikrobiyal özellik gösteren kinazolinon türevleri aşağıdaki şekilde verilmiştir (Mohammedi vd., 2017) (Şekil 10).



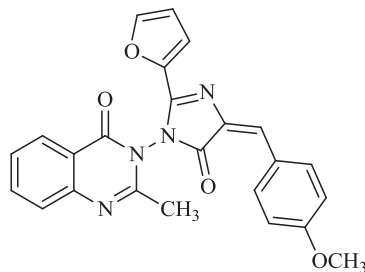
Şekil 10. Antimikrobiyal özellik gösteren kinazolinonlar

2017 yılında yapılan bir başka çalışmada ise yeni antimikrobiyal ilaçların keşfinde önemli bir hedef olan MurA inhibitörleri olarak bazı kinazolin-4(3H)-on türevi bileşik sentezlenmiş (Şekil 11) ve bu bileşiklerin iyi derecede inhibisyon gösterdikleri rapor edilmiştir. (Hrast vd., 2017).



Şekil 11. MurA inhibitörü kinazolinon

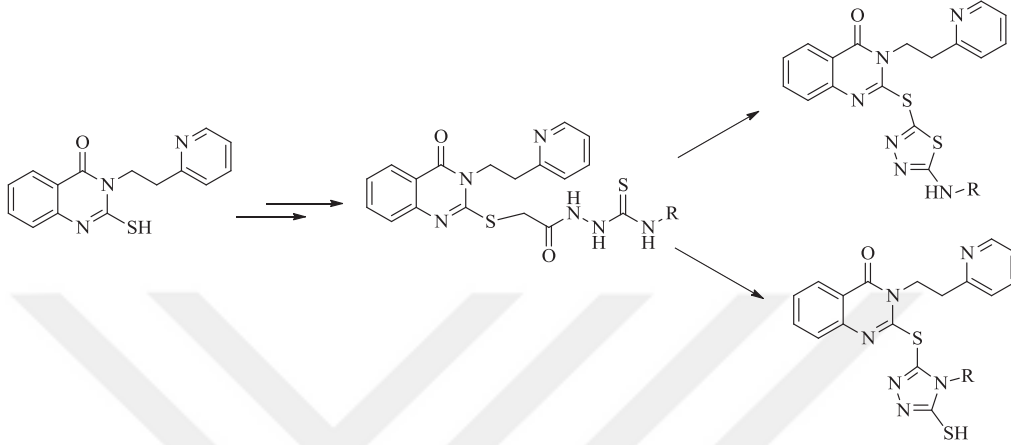
Yakın zamanda rapor edilen bir çalışma, farklı heterosiklik halkalar içeren bazı kinazolin-4(3H)-on hibrit bileşiklerinin rahim ağzı kanseri ve meme kanserine karşı sisplatin'den daha etkili olduğu bildirilmiştir (Kumar vd., 2017) (Şekil 12).



Şekil 12. Antikanser özellik gösteren kinazolinon

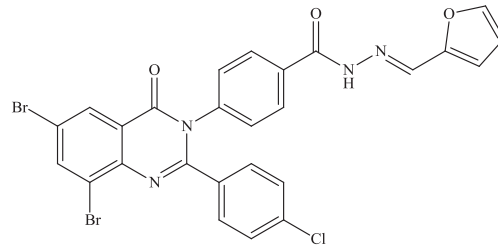
Abdel-Aziz ve çalışma grubu 2016 yılında yayınladığı bir çalışmada triazol ve tiyadiazol halkalarını içeren bazı kinazolin-4(3H)-on türevlerini sentezlemiş ve bu

bileşiklerin analjezik, antiinflamatuvar ve COX-1/2 inhibisyon özelliklerinin olduğunu belirtmişlerdir (Abdel-Aziz vd., 2016) (Şekil 13). Kinazolinon Schiff bazlarının analjezik ve antiinflamatuvar özelliklerinin incelenmesine yönelik başka bir çalışmada aynı yıl Abdel-Aziz ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (El-Aziz vd., 2016).



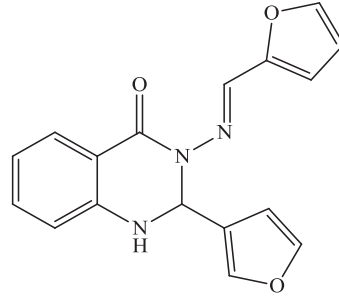
Şekil 13. COX-1/2 inhibisyon özelliği gösteren kinazolinonlar

2016 yılında yapılan bir başka çalışmada ise; farklı kinazolinon türevi maddeler sentezlenmiş ve göğüs kanserine karşı etkileri incelenmiştir. En fazla inhibisyon etkisi aşağıda molekül formülü verilen bileşikte görülmüştür (Şekil 14). Bu bileşikte de halojen atomlarının varlığı dikkat çekmektedir (Marwa vd., 2016).



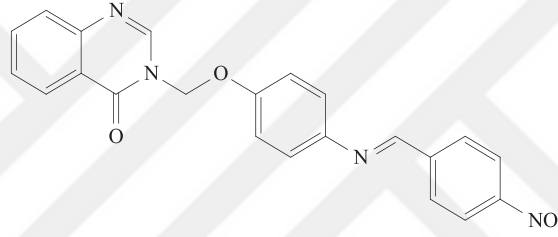
Şekil 14. Göğüs kanserine karşı etkili kinazolinon

2016 yılında yapılan bir başka çalışmada aromatik aldehitlerle oluşturulan Schiff bazı türevi kinazolinon bileşiklerinin antibakteriyel etkileri incelenmiştir. Sentezlenen türev bileşiklerde benzen halkası yerine piridin veya furan gibi bir heterohalkayla yer değiştirmesi çok daha aktif serilerin oluşmasına neden olduğu bildirilmiştir (Zhang vd., 2016) (Şekil 15).



Şekil 15. 2-(3-Furil)-3- {[2-furilmetilen]amino}-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on

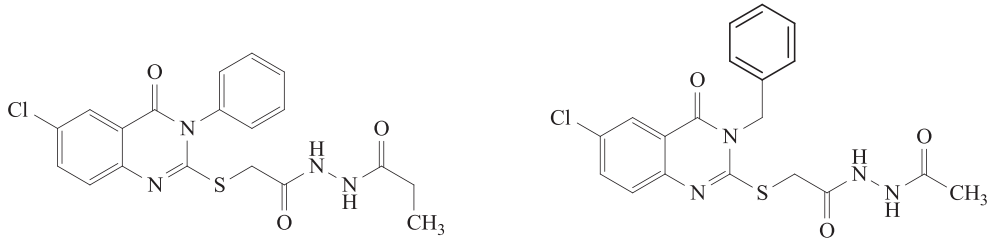
Chen ve arkadaşları sentezledikleri Schiff bazı türevi kinazolinonların antibakteriyel özelliklerini incelemiş ve en iyi sonuç aşağıdaki bileşikte gözlenmiştir (Chen vd., 2016) (Şekil 16).



Şekil 16. Antibakteriyel etkili Schiff bazı türevi kinazolinon

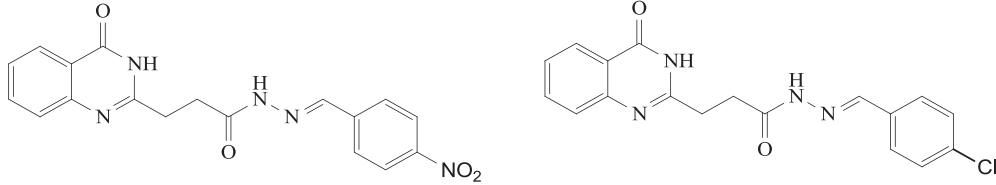
Yakın zamanda Shafiee ve arkadaşları tarafından bildirilen bir çalışmada göğüs kanserine karşı etkili 2,3-disüstitüe kinazolin-4(3H)-on türevleri sentezlenmiştir (Mahdavi vd., 2015).

2015 yılında sentezlenen yeni kinazolinon türevi bileşiklerin antikonvülsan özellikleri saptanmıştır. En fazla aktivite gösteren bileşikler aşağıda gösterilmiştir (Salem vd., 2015) (Şekil 17).

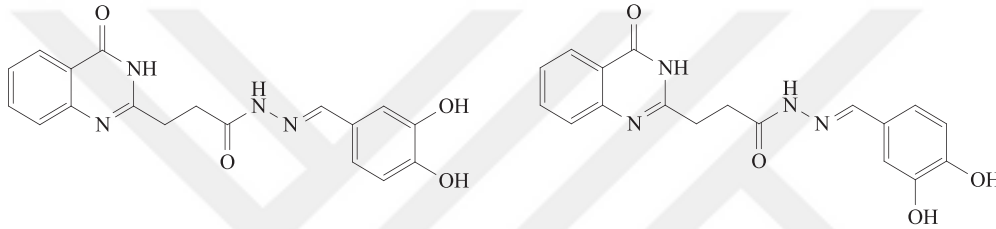


Şekil 17. Antikonvülsan özellik gösteren kinazolinonlar

Rakesh ve arkadaşlarının 2015'te sentezlediği Schiff bazı türevi kinazolinonların antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerine bakılmış ve en iyi antiinflamatuvar özellik gösteren bileşiklere örnek şekil 18' de, en iyi antioksidan özellik gösteren bileşiklere örnek şekil 19'da gösterilmiştir (Rakesh vd., 2015).

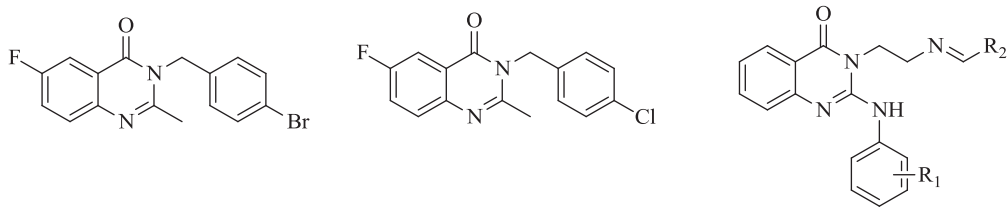


Şekil 18. Antiinflamatuvar özellik gösteren kinazolinonlar



Şekil 19. Antioksidan özellik gözlenen kinazolinonlar

2014 yılında yapılan bir çalışmada florlanmış kinazolinon türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antikonvülsan özellik gösterdikleri bildirilmiştir. En iyi antikonvülsan özellik gösteren kinazolinon türevi bileşiklerde yan grup olarak Cl ve Br bulunduğu dikkat çekmektedir (Zayed 2014). Aynı yıl yapılan başka bir çalışmada ise kinazolin-4(3H)-on türevi bazı Schiff bazları antibakteriyel ajan olarak sentezlenmiştir (Wang vd., 2014) (Şekil 20).

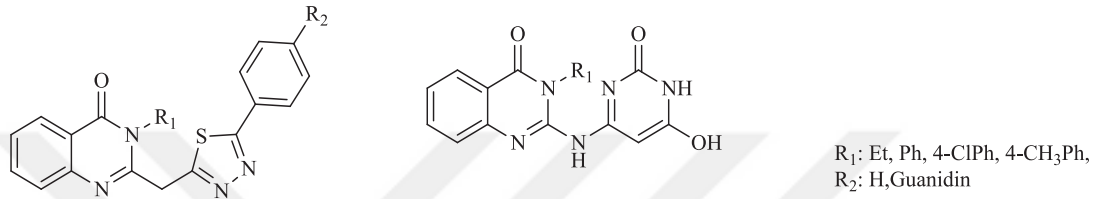


Şekil 20. Antikonvülsan ve antibakteriyel özellik gösteren kinazolinon türevleri

2013 yılında Alagarsamy'nin rapor ettiği çalışmada pirazol-kinazolinon hibrit bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antikonvülsan aktiviteleri incelenmiştir (Alagarsamy ve Saravanan 2013). Aynı yıl yapılan başka çalışmalarda da farklı yan

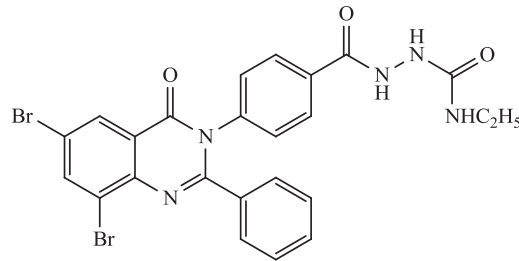
gruplar içeren kinazolinon türevlerinin iyi derecede antiinflamatuvar ve antikonvülsan özellikleri tespit edilmiş (Gupta vd., 2013; Saravanan vd., 2013).

Georgey ve arkadaşları tarafından bildirilen bir çalışmada heterosiklik halka olarak tiyadiazol ve urasil yapıları içeren kinazolinon hibrit bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antitümör özellik gösterdikleri bildirilmiştir (Gawad vd., 2010) (Şekil 21).



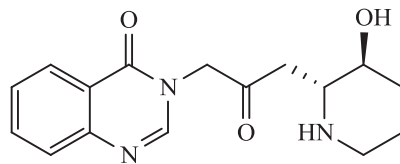
Şekil 21. Antitümör özellik gösteren kinazolinonlar

2010 yılında yapılan bir çalışmada 6,8-dibromo-4(3*H*)-kinazolinon türevi bileşiklerin yüksek antibakteriyel ve antifungal özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Mohamed vd., 2010) (Şekil 22).



Şekil 22. Antibakteriyel ve antifungal özellik gösteren kinazolinon türevi

McLaughlin, antimalarial özellik gösteren ve günümüzde sıtma tedavisinde kullanılan, Febrifugine olarak bilinen kinazolinon türevi bir madde sentezlemiştir (McLaughlin vd., 2010) (Şekil 23).



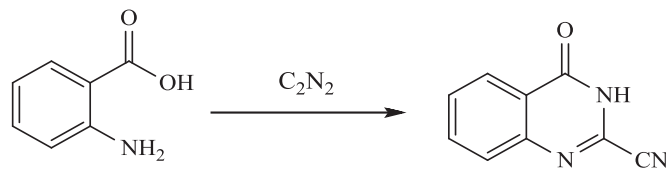
Şekil 23. Febrifugine kimyasal yapısı

2009 yılında Nizamuddin ve çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada 1,2,4-triazol, 1,2,4-triazin ve 1,2,4,5-tetrazin halkalarıyla kaynaşmış kinazolinon türevleri sentezlenmiş ve antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir (Pandey vd., 2009). Abdel-Hamide ve arkadaşlarının bildirdikleri bir çalışmada ise 2 konumunda tiyofen halkası içeren kinazolinon türevleri antitümör bileşik olarak aynı yıl rapor edilmiştir (Ai-Obaid vd., 2009). Literatürde kayıtlı olan bir başka çalışma da ise 1,2,4-triazol halkasıyla kaynaşmış kinazolinon türevlerinin H₁-antihistaminik ajan olduğu bir seri bileşik sentezlenmiştir (Alagarsamy vd., 2008).

2002 yılında Kumar ve çalışma grubunun bildirdiği bir çalışmada potansiyel biyoaktif bileşiklerin sentezinde kullanılan önemli heterosiklik halkalardan olan tiyadiazol ve tiyazolidinon halkaları içeren kinazolinon türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin potansiyel antikonvülsan ajan oldukları bildirilmiştir (Archana vd., 2002).

1.3. Kinazolin-4(3*H*)-on'ların Genel Sentez Metotları

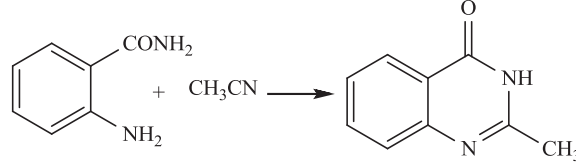
Kinazolinonların çok çeşitli sentez metodları vardır. Geçmişten bugüne birçok araştırmacı kinazolin-4(3*H*)-on'ların farklı türevlerini değişik yollarla sentezlemeyi başarmıştır (Connolly vd., 2005). Kinazolin türevi ilk bileşik, 1869'da Griess tarafından antranilik asit ve siyanojenden sentezlenmiştir (Griess, 1869) (Şekil 24).



Şekil 24. İlk kinazolinon sentez reaksiyonu

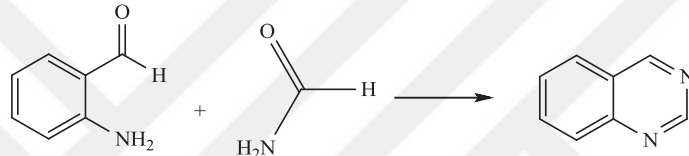
1895'de Niementowski, antranilik asit ile formamidden 4(3*H*)-kinazolinon halkasının sentezini 'Niementowski kinazolinon sentezi' adı altında yayınladı (Niementowski, 1895). Bu yöntem 130-150 °C de 6 saat de gerçekleşen geleneksel bir yöntemken, Alexandre ve arkadaşları bu yönteme alternatif olarak daha modern bir yol olan, daha ılıman şartlarda gerçekleşen (150 °C, 20 dk.) mikrodalga ışımaya yöntemini kullanmıştır (Alexandre vd., 2002).

1900'de Bogert ve Gothelf, antranilamid ve asetonitrilin kapalı tüpte ısıtılması ile düşük verimle 4(3*H*)-kinazolinon oluştuğunu belirtmişlerdir (Bogert ve Gotthelf 1900) (Şekil 25).



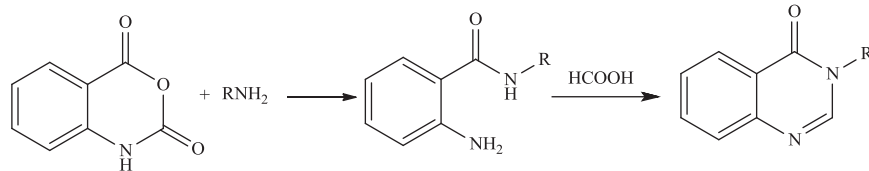
Şekil 25. Kinazolinon sentez reaksiyonu

1903'te Gabriel 2-aminobenzaldehitte formamidi muamele ederek kinazolin ve türevlerini sentezlemiştir (Gabriel, 1903) (Şekil 26).



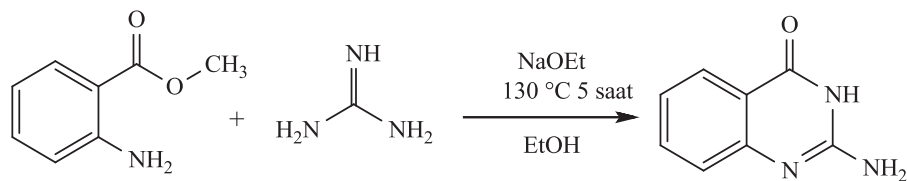
Şekil 26. Kinazolin sentez reaksiyonu

1967 yılında yapılan bir çalışmada izotonik anhidritlerin aminlerle reaksiyonu sonucu oluşan *o*-aminobenzamidler, formik asit ile ısıtılmasıyla 4(3*H*)-kinazolinonların elde edildiği bildirilmiştir (Armerego, 1967) (Şekil 27).



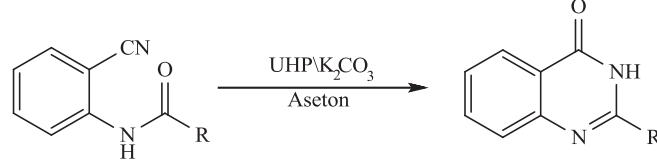
Şekil 27. Kinazolinon sentez reaksiyonu

1968'de Hess, metilantranilat ile aşırı miktarda guanidini etanol içerisinde sodyum etoksit varlığında reaksiyona sokarak 2-amino-kinazolin-4(3*H*)-on sentezini gerçekleştirmiştir (Hess, 1968) (Şekil 28).



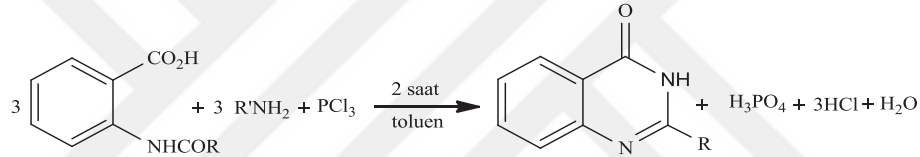
Şekil 28. Kinazolinon sentez reaksiyonu

Bavetsias 1998’de 1-siyanobenzamid'den başlayarak üre-hidrojen peroksit ve potasyum karbonat ile yüksek verimle 2 konumunda yan grup içeren kinazolinonları sentezlemiştir (Bavetsias, 1998) (Şekil 29).



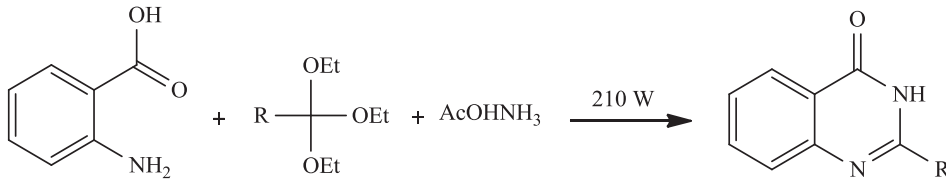
Şekil 29. 2-Konumunda yan grup içeren kinazolinonların sentezi

Literatürde 4(3*H*)-kinazolinonların sentez reaksiyonlarından, yüksek verimle gerçekleşmesinden dolayı en çok tercih edilen yöntemlerden biri, 3 mol N-açılantranilik asit, 3 mol amin ve 1 mol fosfor triklorürün toluen içerisinde iki saat ısıtılmasıdır (Zly, 2001) (Şekil 30).



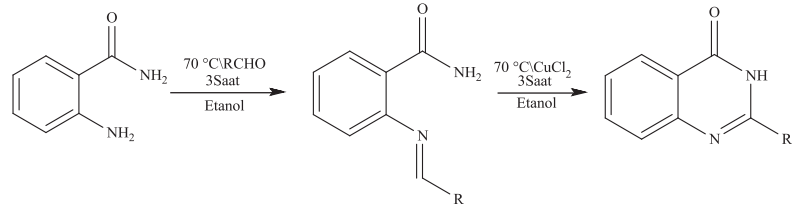
Şekil 30. Kinazolinon sentez reaksiyonu

Rad-Moghadem ve Mohseni 2003’te mikrodalga şartlarında antranilik asit, amonyum asetat ve ortoesterin kondenzasyonu ile 2-sübstitüe kinazolin-4(3*H*)-on’lar sentezlemiştir (Şekil 31). Bu reaksiyonların kısa zamanda farklı çözücülerde yüksek verimde sonuçlandığı da bildirilmiştir (Moghadem ve Mohseni, 2003).



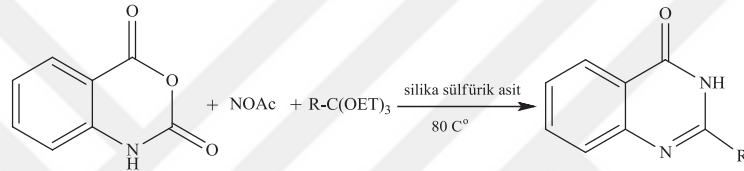
Şekil 31. Kinazolinon sentez reaksiyonu

2004 yılında rapor edilen bir çalışmada ise kinazolinonların aril, alkil ve heteroaril aldehitlerden etanol içerisinde bakır klorür varlığında ara ürün olarak bir Schiff bazının oluştuğu reaksiyon sonrasında yüksek verim ile sentezlendiği bildirilmiştir (Abdel vd., 2004) (Şekil 32).



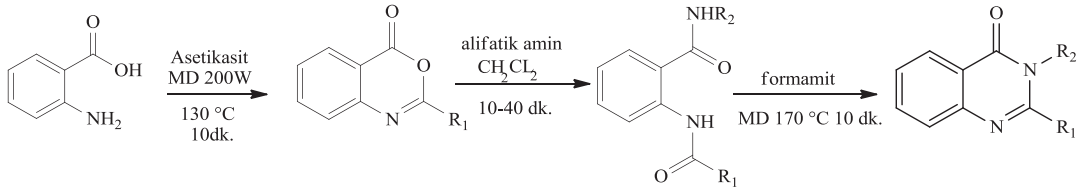
Şekil 32. Kinazolinon sentez reaksiyonu

Salehi ve arkadaşları 2005'te gerçekleştirdiği reaksiyonda isatonik anhidrid ve diğer ortoesterler ile amonyum asetat veya primer amin kullanarak, silika sülfürik asit ile çözücüsüz ortamda kinazolin-4(3*H*)-on türevleri elde edilmiştir (Salehi vd., 2005) (Şekil 33).



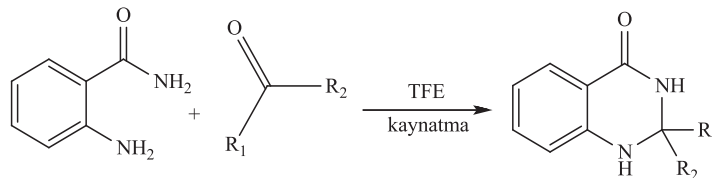
Şekil 33. Kinazolinon sentez reaksiyonu

2007'de antranilik asit ve formamit kullanılarak 2,3-disübstitüe kinazolin-4(3*H*)-on türevleri mikrodalga ısıtma ile kısa sürede sentezlenmiştir (Kostakis vd., 2007) (Şekil 34).



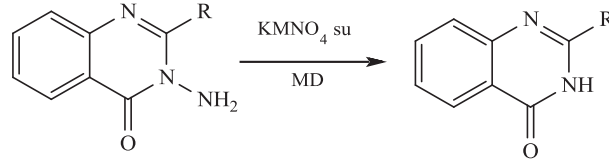
Şekil 34. Kinazolinon sentez reaksiyonu

Qiao ve arkadaşları antranilamidin aldehit veya ketonlarla 2,2,2 trifloroetanol içerisinde kaynatılmasıyla kolay bir kinazolinon sentez yöntemi geliştirmiştir (Qiao, 2007) (Şekil 35).



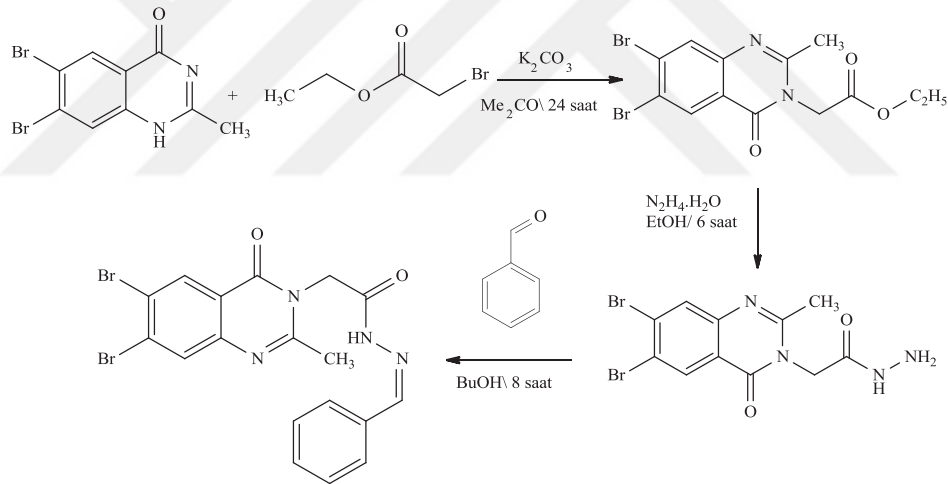
Şekil 35. Kinazolinon sentez yöntemi

2008 yılında Arfan vd., mikrodalga destekli ve çözücü olarak su kullanılan bir sentez yöntemiyle kısa sürede yüksek verimle N-aminokinazolinonlardan, 2-süstitüe kinazolinonlar sentezlemiştir (Arfan vd., 2008) (Şekil 36).



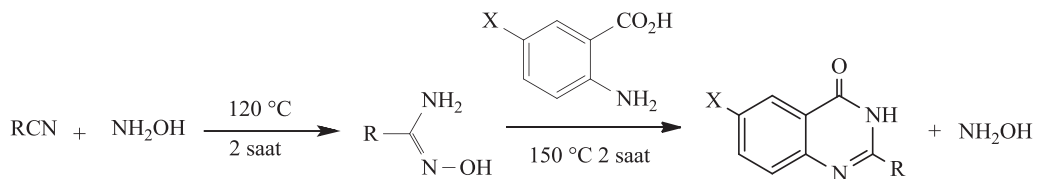
Şekil 36. Kinazolinon sentez reaksiyonu

Mohammed ve arkadaşlarının 2009'da yapmış olduğu bir çalışmada ise dibromokinazolinon bileşiklerinden ester türevi kinazolinonlar daha sonra hidrazit ve Schiff bazı türevi kinazolinonların eldesi bildirilmiştir (Mohammed vd., 2009) (Şekil 37).



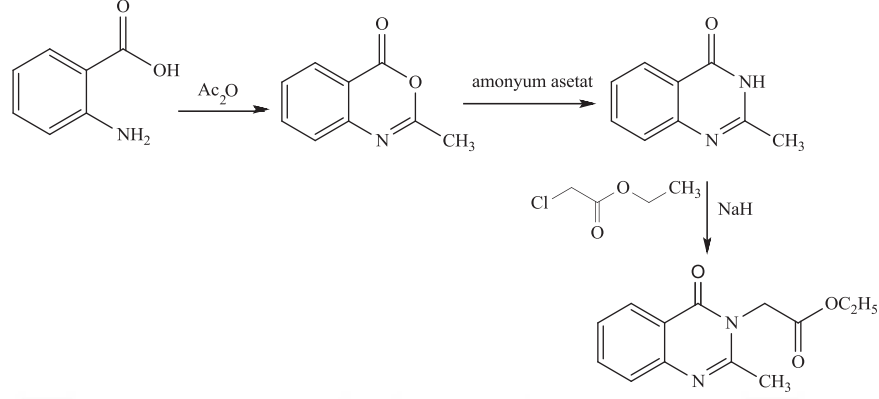
Şekil 37. Kinazolinon sentez reaksiyonu

Kinazolinonların; nitrillerden ve hidroksilaminlerden sentezini gösteren bir çalışmada 2010 yılında rapor edilmiştir (Adib vd., 2010) (Şekil 38).



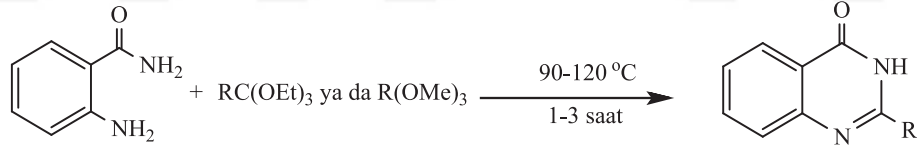
Şekil 38. Kinazolinon sentez reaksiyonu

Kotgire ve arkadaşları 2010 yılında mikrodalga ısıtma kullanarak ester türevi kinazolinonlar sentezlemiştir (Kotgire vd., 2010) (Şekil 39).



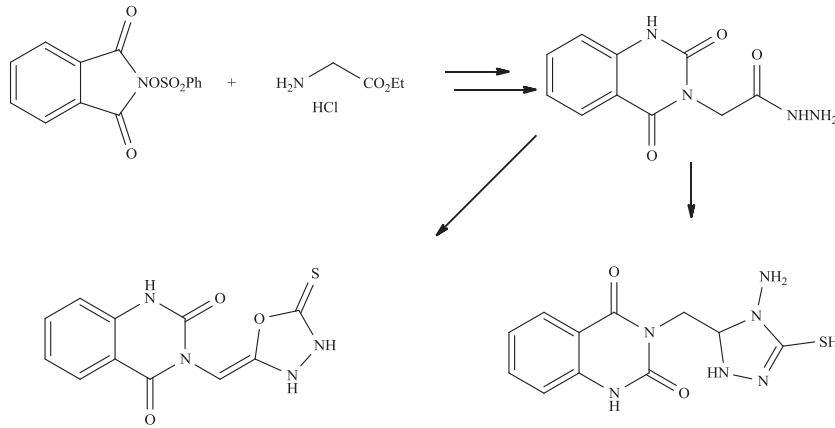
Şekil 39. Kinazolinon sentez yöntemi

2011'de yapılan bir çalışmada 2-aminobenzamid veya 2-amino-5-nitrobenzamid ile ortoesterler kullanılarak, çözücüsüz ve katalizörsüz ortamda ılıman koşullarda yüksek verimle 2-süstitüe 4(3*H*)-kinazolinonların sentezi gerçekleştirilmiştir (Wang vd., 2011) (Şekil 40).



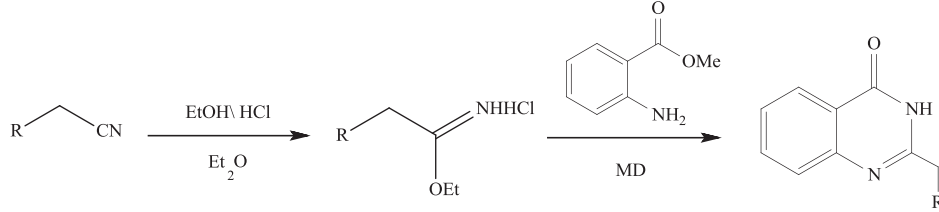
Şekil 40. Kinazolinon sentez reaksiyonu

Mamdouh ve arkadaşları 2013 yılında bir seri oksadiazol ve triazol halkalarını içeren kinazolinon bileşiklerinin sentezini rapor etmişlerdir (Mamdouh vd., 2013) (Şekil 41).



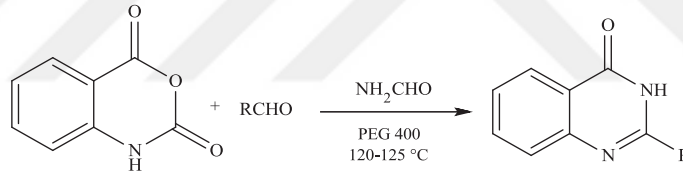
Şekil 41. Kinazolinon sentez reaksiyonu

Menteşe'nin 2014 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada metil antranilat ile iminoester hidroklorürler mikrodalga ısıtma yöntemiyle kinazolinonlara dönüştürülmüş böylece kısa sürede yüksek saflıkta kinazolinon türevi ürünler elde edilmiştir (Menteşe ve Kahveci, 2014) (Şekil 42).



Şekil 42. Kinazolinon sentez reaksiyonu

2015 yılında da; katalizörsüz, mikrodalga veya UV kullanılmadan oldukça hızlı kinazolin-4(3*H*)-on sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada amin kaynağı olarak formamidler ve çözücü olarak PEG-400 kullanılarak 120-125 °C' de gerçekleştirilmiştir (Rao vd., 2015) (Şekil 43).



Şekil 43. Kinazolinon sentez reaksiyonu

1.4. Üreaz (E.C. 3.5.1.5)

Üreaz; hidrolaz sınıfı, aktif bölgesinde nikel bulunduran bir metaloenzimdir. İlk kez 1926 yılında James B. Sumner tarafından soya fasüyesinden kristallendirilmiştir. Böylece ilk kez bir enzim saf olarak elde edilmiştir ve nikel içerdiği bilinen ilk enzim üreaz olmuştur. Enzimlerin çoğunlukla protein yapıda olduğu ilk kez üreaz ile ispatlanmıştır (Tanaka vd., 2004). Üreaz, üreyi amonyak ve karbondioksite kadar parçalayarak bu ürünlerin azot kaynağı olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Üreaz bitkiler, bakteriler ve funguslar tarafından sentezlenmektedir. Hayvanlarda ve insanlarda ise üreaz enzimi sentezlenmez, bağırsak bakterileri tarafından salınır (Sırko ve Brodzik, 2000).

1972 yılında bu enzime 3.5.1.5. kodu verilmiştir. Bu sıralamaya göre; bu enzimin hidrolaz sınıfı (3), amidaz grubundan (5) açıl amidazdır (1) ve enzimin sistematik adı; 'üre aminohidrolaz'dır. Üreazlar farklı canlı sınıflarında farklı kuaterner yapı göstermelerine rağmen tüm canlılarda benzer kataliz mekanizmalarına sahiptirler. Aktif bölgesinde iki nikel atomu bulunan 3 alt birimden oluşurlar. Üreazların, aktif merkezleri alfa alt birimindedirler (Kayastha vd., 1999; Hirayama vd., 2000). Üreazın kataliz reaksiyonu ürenin amonyak ve karbamata dönüşmesidir. Daha sonra karbamat kendiliğinden amonyak ve karbonik asite hidrolizlenir (Blakeley ve Zerner, 1984; Takishima vd., 1988).

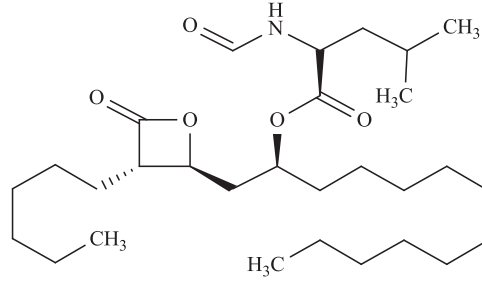
Üreaz inhibitörleri bakteriyal üreazın tetiklediği idrar taşı oluşumu, ülser gibi hastalıkların tedavisinde, toprağın pH kontrolü ve üre gübrelerinin kullanımı ile sağlanan azotun kaybını ürenin toprakta hidrolizini engelleyerek önlemede ve analitik bir teknik olarak enzim inhibitörü olarak görev yapan maddeleri saptamak için yaygın olarak çalışılmaktadır (Mobley vd., 1995).

1.5. Lipaz (E.C. 3.1.1.3)

Lipaz enzimi ilk 1856 yılında Claude Bernard tarafından pankreatik sıvıda keşfedilmiştir. Bitkilerde, hayvanlarda ve mikroorganizmalarda yaygın olarak bulunan bir enzimdir. Lipaz, hidrolaz sınıfında ester bağlarını parçalayan triaçilgliserol açılhidrolazdır (Sangeetha vd., 2011). Genel olarak triaçilgliserolü, gliserol ve yağ asitlerine parçalayarak sulu ortamda ester için hidrolitik aktivite gösterirken, susuz ortamda esterleşme reaksiyonu gösterir (Joseph vd., 2008).

İnsanda lipaz enzimi pankreatik lipaz, endotel lipaz, karaciğer lipazı ve lipoprotein lipazı olarak sınıflandırılır. Akciğer, böbrek, adipoz, plasenta gibi dokularda da lipaz salgısı gerçekleşir. Trigliseridin ince bağırsakta monogliseridlere ve serbest yağ asitlerine dönüşümünü sağlayan ve en önemli lipaz sınıfını oluşturan pankreatik lipazdır. Diyetle alınan toplam yağın % 50-70'inin hidrolizinden pankreatik lipaz sorumludur. Bu nedenle pankreatik lipaz inhibisyonu ile ilgili çok fazla çalışma vardır. Bu enzimin inhibitörleri antiobezite ilaçlar olarak kullanılabilir. Pankreatik lipaz inhibitörü olup uzun süreli obezite tedavisinde kullanılan tek ilaç Orlistat'tır (Sellami

vd., 2106; Lunagariya vd., 2014) (Şekil 44). Ayrıca alkaloidler, terpenler, polifenoller, kinazolinon gibi organik yapıların da inhibitör etki gösterdiği bilinmektedir (Hung vd., 2005).

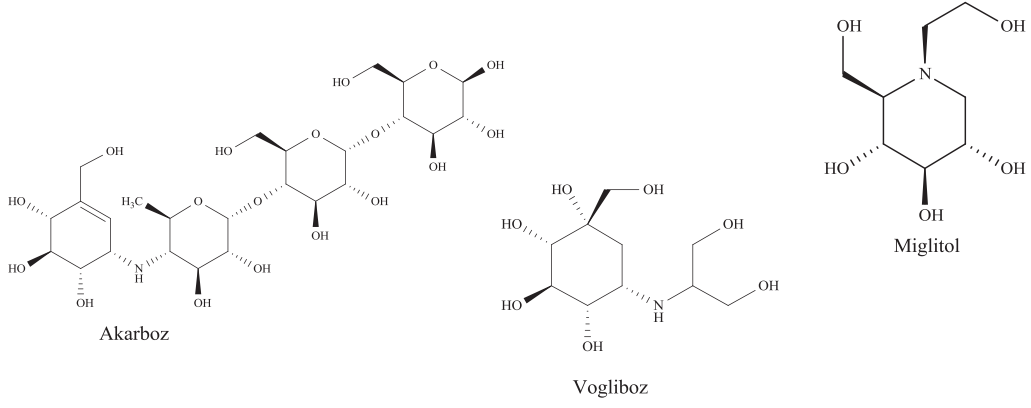


Şekil 44. Orlistatın kimyasal yapısı

1.6. α -Glukozidaz (E.C. 3.2.1.20)

α -Glukozidazlar (α -D-glukozit glukohidrolaz) hidrolaz sınıfından, aktif bölgesinde kalsiyum atomu içeren metaloenzimlerdir (Bourne ve Henrissat, 2011). α -Glukozidazlar membrana bağlı bağırsak enzimleridir. Hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmaların karbohidrat metabolizmasında anahtar rol oynarlar (Kelly ve Fogarty, 1983). Polisakkaritleri glukoz ve diğer monosakkaritlere hidrolizler. Aynı zamanda α -glukozidazlar transglukozilasyon aktivitesine sahip olup reaksiyonları geri dönüşümlüdür (Joshi vd., 2015).

Bu enzimin inhibisyonu karbohidratların emilimini geciktirir ve yemek sonrası hiperglisemiye bastırır. Bu nedenle inhibitörleri tip II diyabet tedavisinde önemli rol oynar. α -Glukozidaz inhibisyonu ile karbohidratların da etkili olduğu obezite, adipoz, gastrit, ülser gibi hastalıkların tedavilerinde de kullanım alanları vardır (Sivaprasad vd., 2017). Acarbose (Glucobay), Voglibose (Volix, Basen) ve Miglitol (Glyset); α -glukozidazın bilinen ve tedavi amaçlı kullanılan inhibitörleridir (Taha vd., 2015) (Şekil 45). Literatür araştırıldığında, oksadiazol (Zheng ve Ma, 2016), Schiff bazı (Wang vd., 2016), kumarin (Wi vd., 2017) ve kinazolinon (Weatherburn, 1967) türevi maddelerin de α -glukozidaz inhibisyon özellik gösterdiği görülmektedir.



Şekil 45. Akarboz, Vogliboz ve Miglitol kimyasal yapısı

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Materyal

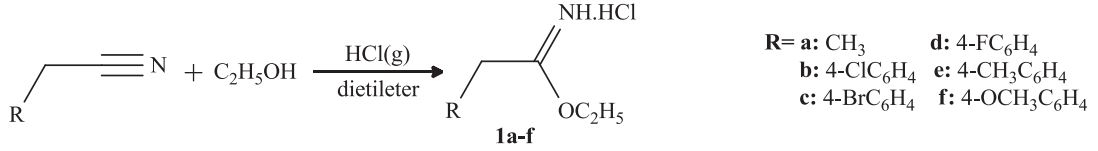
Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Aldrich ve Alfa Aesar firmalarından sağlanmış olup, çözücüler ise yerli ve yurtdışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, Stuart SMP30 model erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) spektrumları, Varian Mercury 400 MHz NMR cihazında DMSO- d_6 çözücüsü içerisinde alınmıştır. Kütle spektrumları Agilent 1260 Infinity serisi LC-MS cihazında alınmıştır. IR spektrumları Perkin Elmer 100 FT-IR spektrometresinde ATR tekniğiyle alınmıştır. Sentezlenen maddelere ilişkin tüm reaksiyon süreleri İTK (İnce Tabaka Kromatografisi) plaka ile belirlenmiş ve saflık dereceleri kontrol edilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin yapı aydınlatmasına ilişkin çalışmalarında; IR spektrumları, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünden alınmıştır. Kütle spektrumları ve NMR spektrumları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında ve Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Biyolojik aktivite çalışmaları ise Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Biyokimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

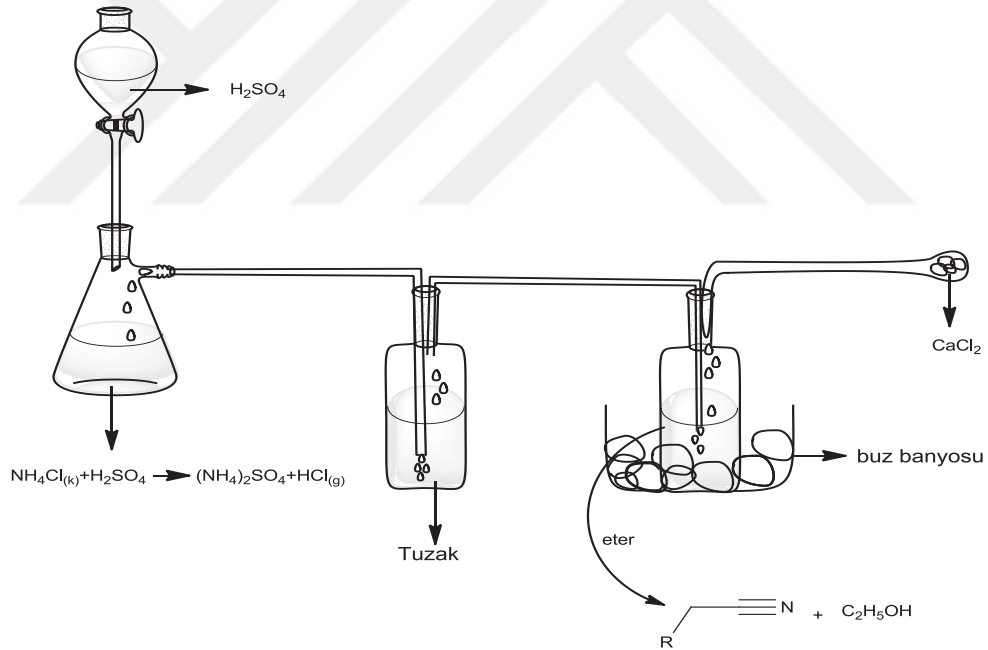
2.2. Metot

2.2.1. 1a-f Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 46. 1a-f Bileşiklerinin sentezi

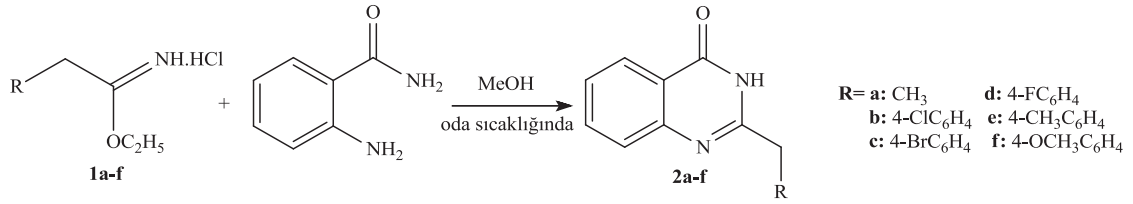
Pinner metodu (Pinner, 1892) kullanılarak başlangıç maddeleri olan iminoester hidroklorürler (**1a-f**) (Şekil 46) sentezlenmiştir. Bu yöntemde, nitril ve mutlak etanol, susuz dietileter çözücüsü içinde HCl(g) ile reaksiyona sokularak kullanılan nitrilin karşılığı olan iminoester hidroklorürler elde edilmiştir.



Şekil 47. İminoester hidroklorürlerin sentezine ilişkin düzenek

Şekil 47'de görüldüğü gibi düzenek ile elde edilen HCl gazı H₂SO₄ ile dolu tuzaktan geçirilerek çözelti ortamına gönderilir. Reaksiyon kabının diğer tarafından çıkan HCl gazı reaksiyonun tamamlandığını gösterir. Ele geçen viskoz maddeye eter ilave edilir ve derin dondurucuda (-20 °C) 2 gün bekletilir, çöken madde süzülür ve soğuk dietil eter ile yıkanır.

2.2.2. 2a-f Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 48. 2a-f Bileşiklerinin sentezi

İminoester hidroklorürlerin (**1a-f**) 2-aminobenzamid ile oda sıcaklığında metanol içerisindeki reaksiyonu sonucu kinazolinon türevi (**2a-f**) bileşikler elde edilmiştir (Şekil 48).

2.2.2.1. 2-Etilkinazolin-4(3H)-on (2a)

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 1,36 g (0,01 mol) 2-aminobenzamid ve 1,38 g (0,012 mol) **1a** bileşiğinden alınarak 25 mL mutlak metanol içerisinde 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışıma su ilave edildi ve çöken madde süzüldü, etanol-su (3:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 1,7 g (% 99), erime noktası: 231-232 °C (Lit. e.n. 229-231°C, Xu, 2011).

2.2.2.2. 2-(4-Klorobenzil)kinazolin-4(3H)-on (2b)

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 1,36 g (0,01 mol) 2-aminobenzamid ve 2,36 g (0,01 mol) **1b** bileşiğinden alınarak 25 mL mutlak metanol içerisinde 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışıma su ilave edildi ve çöken madde süzüldü, etanol-su (3:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 2,29 g (% 85), erime noktası: 264-265 °C (Lit. e.n. 242-244 °C, Shen, 2012).

2.2.2.3. 2-(4-Bromobenzil)kinazolin-4(3H)-on (2c)

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 1,36 g (0,01 mol) 2-aminobenzamid ve 2,85 g (0,01mol) **1c** bileşiğinden alınarak 25 mL mutlak metanol içerisinde 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışıma su ilave edildi ve çöken madde süzüldü, etanol-su (3:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 3,1 g (% 99), erime noktası: 276-277 °C.

2.2.2.4. 2-(4-Florobenzil)kinazolin-4(3H)-on (2d)

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 1,36 g (0,01 mol) 2-aminobenzamid ve 2,21 g (0,01mol) **1d** bileşiğinden alınarak 25 mL mutlak metanol içerisinde 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışıma su ilave edildi ve çöken madde süzüldü, etanol-su (3:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 2,4 g (% 96), erime noktası: 265-266 °C (Lit. e.n. 227-229 °C, Shen, 2012).

2.2.2.5. 2-(4-Metilbenzil)kinazolin-4(3H)-on (2e)

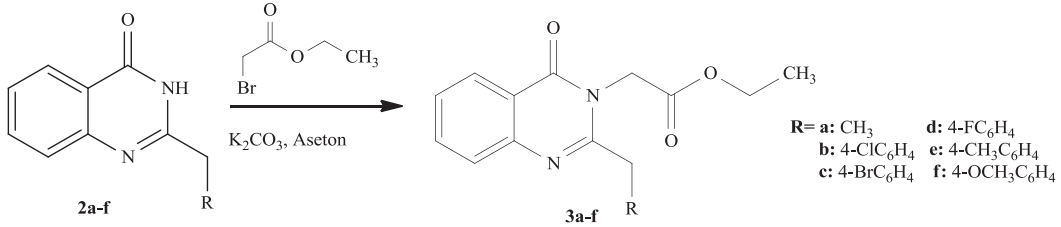
Yuvarlak dipli bir balon içerisine 1,36 g (0,01 mol) 2-aminobenzamid ve 2,17 g (0,01 mol) **1e** bileşiğinden alınarak 25 mL mutlak metanol içerisinde 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışıma su ilave edildi ve çöken madde süzüldü, etanol-su (3:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 2,2 g (% 97), erime noktası: 232-233 °C (Lit. e.n. 231-233°C, Shen, 2012).

2.2.2.6. 2-(4-Metoksibenzil)kinazolin-4(3H)-on (2f)

Yuvarlak dipli bir balon içersine 1,36 g (0,01 mol) 2-aminobenzamid ve 2,3 g (0,01 mol) **1f** bileşiğinden alınarak 25 mL mutlak metanol içerisinde 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışıma su ilave edildi ve çöken madde süzüldü, etanol-su (3:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakum desikatöründe

kurutuldu. Verim: 2,6 g (% 99), erime noktası: 228-229 °C (Lit. e.n. 219-220 °C, Shen, 2012).

2.2.3. 3a-f Bileşiklerinin Sentezi



Kinazolinon türevi bileşiklerin (**2a-f**) asidik protonu K_2CO_3 ile aseton içerisinde kopartıldıktan sonra etilbromoasetat ile etkileştirilmesi sonucu (**3a-f**) ester türevi kinazolinonlar sentezlenmiştir (Şekil 49).

2.2.3.1. Etil [2-etil-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetat (**3a**)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 2,35 g (0,01 mol) **2a** bileşiği, 3,45 g (0,025 mol) K_2CO_3 ve 50 mL aseton ilave edilerek 15 dk. oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 1,67 g (0,01 mol) etilbromoasetat ilave edilip, 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışıma su ilave edildi ve çöken madde süzüldü, etanol-su (3:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 1,69 g (% 65), erime noktası: 124-126 °C (Kökösi vd., 1998).

2.2.3.2. Etil [2-(4-klorobenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetat (**3b**)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 2,68 g (0,01 mol) **2b** bileşiği, 3,45 g (0,025 mol) K_2CO_3 ve 50 mL aseton ilave edilerek 15 dk. oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 1,67 g (0,01 mol) etilbromoasetat ilave edilip, 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışıma su ilave edildi ve çöken madde süzüldü, etanol-su (3:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 3,15 g (% 90), erime noktası: 155-156 °C.

2.2.3.3. Etil [2-(4-bromobenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetat (3c)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 3,15 g (0,01mol) **2c** bileşiği, 3,45 g (0,025 mol) K₂CO₃ ve 50 mL aseton ilave edilerek 15 dk. oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 1,67 g (0,01 mol) etilbromoasetat ilave edilip, 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışıma su ilave edildi ve çöken madde süzüldü, etanol-su (3:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 3,72 g (% 93), erime noktası: 152-153 °C.

2.2.3.4. Etil [2-(4-florobenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetat (3d)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 2,54 g (0,01mol) **2d** bileşiği, 3,45 g (0,025 mol) K₂CO₃ ve 50 mL aseton ilave edilerek 15 dk. oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 1,67 g (0,01 mol) etilbromoasetat ilave edilip, 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışıma su ilave edildi ve çöken madde süzüldü, etanol-su (3:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 2,9 g (% 86), erime noktası: 164-165 °C.

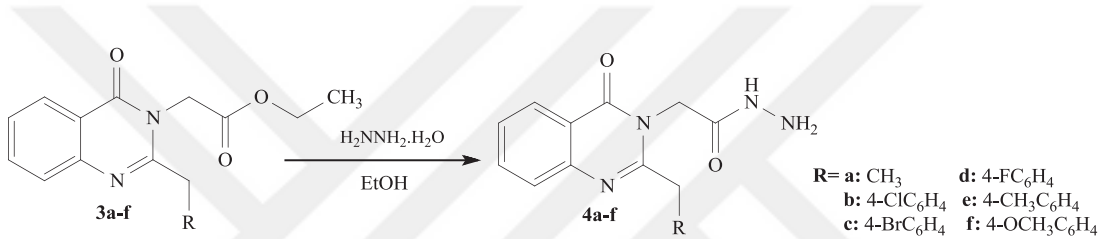
2.2.3.5. Etil [2-(4-metilbenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetat (3e)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 2,5 g (0,01mol) **2e** bileşiği, 3,45 g (0,025 mol) K₂CO₃ ve 50 mL aseton ilave edilerek 15 dk. oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 1,67 g (0,01 mol) etilbromoasetat ilave edilip, 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışıma su ilave edildi ve çöken madde süzüldü, etanol-su (3:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 2,48 g (% 74), erime noktası: 102-103 °C.

2.2.3.6. Etil [2-(4-metoksibenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetat (3f)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 2,66 g (0,01 mol) **2f** bileşiği, 3,45 g (0,025 mol) K_2CO_3 ve 50 mL aseton ilave edilerek 15 dk. oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma 1,67 g (0,01 mol) etilbromoasetat ilave edilip, 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışıma su ilave edildi ve çöken madde süzüldü, etanol-su (3:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 3,5 g (% 98), erime noktası: 88-89 °C.

2.2.4. 4a-f Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 50. 4a-f Bileşiklerinin sentezi

Ester türevi kinazolinonların (**3a-f**) oda sıcaklığında etanol içerisinde hidrazin hidratla reaksiyonu sonucu hidrazit türevi kinazolinonlar (**4a-f**) elde edilmiştir (Şekil 50).

2.2.4.1. 2-(2-Etil-4 oksokinazolin-3(4H)-il)asetohidrazid (4a)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 2,46 g (0,01 mol) **3a** bileşiği 10 mL mutlak etanol içerisinde çözüldü ve ardından 10,0 g (0,2 mol) hidrazin hidrat ilave edilerek oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/ Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Çöken beyaz madde süzüldü ve etanolla kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 1,89 g (% 79), erime noktası: 259-260 °C.

2.2.4.2. 2-[2-(4-Klorobenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetohidrazid (4b)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 3,56 g (0,01 mol) **3b** bileşiği 10 mL mutlak etanol içerisinde çözüldü ve ardından 10,0 g (0,2 mol) hidrazin hidrat ilave edilerek oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/ Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Çöken beyaz madde süzüldü ve etanolla kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 2,65g (% 78), erime noktası: 261-262 °C.

2.2.4.3. 2-[2-(4-Bromobenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetohidrazid (4c)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 4,0 g (0,01 mol) **3c** bileşiği 10 mL mutlak etanol içerisinde çözüldü ve ardından 10,0 g (0,2 mol) hidrazin hidrat ilave edilerek oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/ Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Çöken beyaz madde süzüldü ve etanolla kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 2,96 g (% 78), erime noktası: 246-247 °C.

2.2.4.4. 2-[2-(4-Florobenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetohidrazid (4d)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 3,4 g (0,01 mol) **3d** bileşiği 10mL mutlak etanol içerisinde çözüldü ve ardından 10 g (0,2 mol) hidrazin hidrat ilave edilerek oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/ Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Çöken beyaz madde süzüldü ve etanolla kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 2,0 g (% 63), erime noktası: 264-265 °C.

2.2.4.5. 2-[2-(4-Metilbenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetohidrazid (4e)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 3,36 g (0,01 mol) **3e** bileşiği 10 mL mutlak etanol içerisinde çözüldü ve ardından 10 g (0,2 mol) hidrazin hidrat ilave edilerek oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/ Hekzan

3:1) ile kontrol edildi. Çöken beyaz madde süzüldü ve etanolle kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

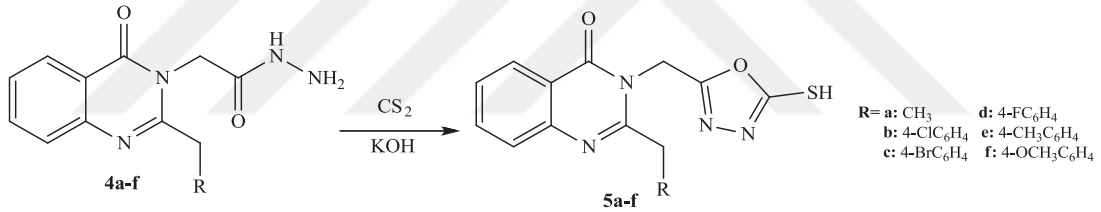
Verim: 2,7 g (% 85), erime noktası: 252-253 °C.

2.2.4.6. 2-[2-(4-Metoksibenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetohidrazid (4f)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 3,52 g (0,01 mol) **3f** bileşiği 10 mL mutlak etanol içerisinde çözüldü ve ardından 10 g (0,2 mol) hidrazin hidrat ilave edilerek oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/ Hekzan 3:1) ile kontrol edildi. Çöken beyaz madde süzüldü ve etanolle kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 2,9 (% 86), erime noktası: 226-227 °C.

2.2.5. 5a-f Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 51. 5a-f Bileşiklerinin sentezi

Hidrazit türevi kinazolinonların (**4a-f**) etanol içerisinde KOH ve CS₂ ile 6-7 saat kaynatılması ve daha sonra suyla alınan ve oda sıcaklığına gelen karışım % 34'lük HCl ile nötrleştirilmesi sonucu **5a-f** bileşikleri elde edildi (Şekil 51).

2.2.5.1. 2-Etil-3-[(5-merkпто-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-kinazolin-4(3H)-on (5a)

Yuvarlak dipli bir balona 2,46 g (0,01 mol) **4a** bileşiği alınıp 15 mL etanol içerisinde çözüldü. 0,56 g (0,01 mol) KOH 10 mL su ile çözümlü balona ilave edildi. Ardından 3,04 g (0,04 mol) CS₂ balona ilave edilip 7 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda karışımın oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Karışım su ile alınarak HCl ile pH~6-7 olacak şekilde ayarlandı. Çöken madde süzülerek vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 1,49 g (% 52), erime noktası: 177-178 °C.

2.2.5.2. 2-(4-Klorobenzil)-3-[(5-merkпто-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-kinazolin-4(3H)-on (5b)

Yuvarlak dipli bir balona 3,42 g (0,01 mol) **4b** bileşigi alınıp 15 mL etanol içerisinde çözüldü. 0,56 g (0,01 mol) KOH 10 mL su ile çözülp balona ilave edildi. Ardından 3,04 g (0,04 mol) CS₂ balona ilave edilip 7 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda karışımın oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Karışım su ile alınarak HCl ile pH~6-7 olacak şekilde ayarlandı. Çöken madde süzülerek vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 1,68 g (% 44), erime noktası: 234 °C (bozunma).

2.2.5.3. 2-(4-Bromobenzil)-3-[(5-merkпто-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-kinazolin-4(3H)-on (5c)

Yuvarlak dipli bir balona 3,87 g (0,01 mol) **4c** bileşigi alınıp 15 mL etanol içerisinde çözüldü. 0,56 g (0,01 mol) KOH 10 mL su ile çözülp balona ilave edildi. Ardından 3,04 g (0,04 mol) CS₂ balona ilave edilip 7 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda karışımın oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Karışım su ile alınarak HCl ile pH~6-7 olacak şekilde ayarlandı. Çöken madde süzülerek vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 3,08 g (% 72), erime noktası: 226-227 °C.

2.2.5.4. 2-(4-Florobenzil)-3-[(5-merkпто-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-kinazolin-4(3H)-on (5d)

Yuvarlak dipli bir balona 3,26 g (0,01 mol) **4d** bileşigi alınıp 15 mL etanol içerisinde çözüldü. 0,56 g (0,01 mol) KOH 10 mL su ile çözülp balona ilave edildi. Ardından 3,04 g (0,04 mol) CS₂ balona ilave edilip 7 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda karışımın oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Karışım su ile alınarak HCl ile pH~6-7 olacak şekilde ayarlandı. Çöken madde süzülerek vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 2,46 g (% 67), erime noktası: 214-215 °C.

2.2.5.5. 2-(4-Metilbenzil)-3-[(5-mercapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-kinazolin-4(3H)-on (5e)

Yuvarlak dipli bir balona 3,22 g (0,01 mol) **4e** bileşiği alınıp 15 mL etanol içerisinde çözüldü. 0,56 g (0,01 mol) KOH 10 mL su ile çözülüp balona ilave edildi. Ardından 3,04 g (0,04 mol) CS₂ balona ilave edilip 7 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda karışımın oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Karışım su ile alınarak HCl ile pH~6-7 olacak şekilde ayarlandı. Çöken madde süzülerek vakum desikatöründe kurutuldu.

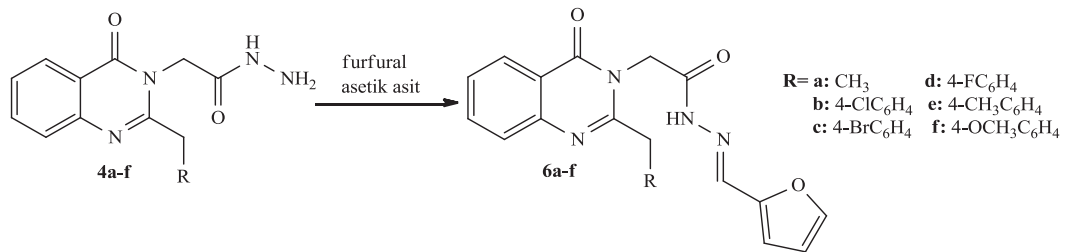
Verim: 2,29 g (% 63), erime noktası: 255 °C (bozunma).

2.2.5.6. 2-(4-Metoksibenzil)-3-[(5-merkпто-1, 3, 4-oksadiazol-2-il)metil]-kinazolin-4(3H)-on (5f)

Yuvarlak dipli bir balona 3,38 g (0,01 mol) **4f** bileşiği alınıp 15 mL etanol içerisinde çözüldü. 0,56 g (0,01 mol) KOH 10 mL su ile çözülüp balona ilave edildi. Ardından 3,04 g (0,04 mol) CS₂ balona ilave edilip 7 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda karışımın oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Karışım su ile alınarak HCl ile pH~6-7 olacak şekilde ayarlandı. Çöken madde süzülerek vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 2,35 g (% 62), erime noktası: 240 °C (bozunma).

2.2.6. 6a-f Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 52. 6a-f Bileşiklerinin sentezi

Hidrazit türevi kinazolinonların (**4a-f**) etanol içerisinde asetik asit katalizörlüğünde furfural ile kaynatılması sonucu Schiff bazı türevi bileşikler sentezlendi (Şekil 52).

2.2.6.1. 2-(2-Etil-4-oksokinazolin-3(4H)-il)-N'-[2-furilmetilen]asetohidrazid (6a)

Yuvarlak dipli bir balona 2,46 g (0,01 mol) **4a** bileşiğinden konuldu ve 10 mL etanol ilave edilerek çözüldü. Çözeltiye 0,96 gr (0,01 mol) furfural ilave edildi. Ardından katalizör olarak birkaç damla asetik asit damlatıldı. Karışım 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynamaya bırakıldı. Çöken madde süzüldü, alkolle yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 2,0 g (% 62), erime noktası: 220-222 °C.

2.2.6.2. 2-[2-(4-Klorobenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]-N'-[2-furilmetilen]asetohidrazid (6b)

Yuvarlak dipli bir balona 3,42 g (0,01 mol) **4b** bileşiğinden konuldu ve 10 mL etanol ilave edilerek çözüldü. Çözeltiye 0,96 gr (0,01 mol) furfural ilave edildi. Ardından katalizör olarak birkaç damla asetik asit damlatıldı. 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynamaya bırakıldı. Çöken madde süzüldü, alkolle yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 3,02 g (% 72), erime noktası: 238-240 °C.

2.2.6.3. 2-[2-(4-Bromobenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]-N'-[2-furilmetilen]asetohidrazid (6c)

Yuvarlak dipli bir balona 3,87 g (0,01 mol) **4c** bileşiğinden konuldu ve 10 mL etanol ilave edilerek çözüldü. Çözeltiye 0,96 gr (0,01 mol) furfural ilave edildi. Ardından katalizör olarak birkaç damla asetik asit damlatıldı. 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynamaya bırakıldı. Çöken madde süzüldü, alkolle yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 3,34 g (% 72), erime noktası: 240-242 °C.

**2.2.6.4. 2-[2-(4-Florobenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]-N'-[2-furilmetilen]
asetohidrazid (6d)**

Yuvarlak dipli bir balona 3,26 g (0,01 mol) **4d** bileşiginden konuldu ve 10 mL etanol ilave edilerek çözüldü. Çözeltiye 0,96 gr (0,01 mol) furfural ilave edildi. Ardından katalizör olarak birkaç damla asetik asit damlatıldı. 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynamaya bırakıldı. Çöken madde süzöldü, alkolle yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 2,88 g (% 72), erime noktası: 217-218 °C.

**2.2.6.5. 2-[2-(4-Metilbenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]-N'-[2-furilmetilen]
asetohidrazid (6e)**

Yuvarlak dipli bir balona 3,22 g (0,01 mol) **4e** bileşiginden konuldu ve 10 mL etanol ilave edilerek çözüldü. Çözeltiye 0,96 gr (0,01 mol) furfural ilave edildi. Ardından katalizör olarak birkaç damla asetik asit damlatıldı. 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynamaya bırakıldı. Çöken madde süzöldü, alkolle yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

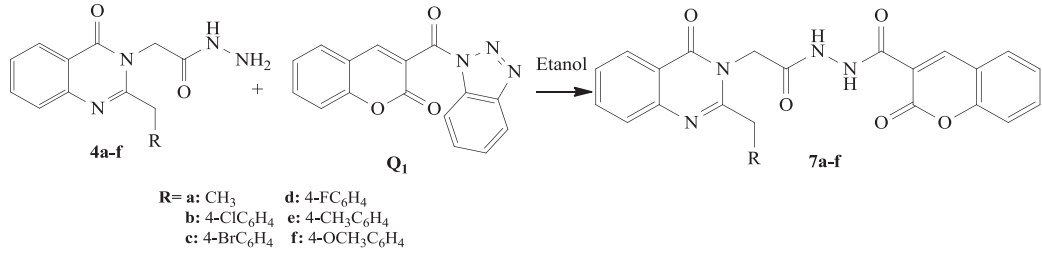
Verim: 2,6 g (% 67), erime noktası: 220-222 °C.

**2.2.6.6. 2-[2-(4-Metoksibenzi)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]-N'-[2-furilmetilen]
asetohidrazid (6f)**

Yuvarlak dipli bir balona 3,38 g (0,01 mol) **4f** bileşiginden konuldu ve 10 mL etanol ilave edilerek çözüldü. Çözeltiye 0,96 gr (0,01 mol) furfural ilave edildi. Ardından katalizör olarak birkaç damla asetik asit damlatıldı. 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynamaya bırakıldı. Çöken madde süzöldü, alkolle yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 2,78 g (% 67), erime noktası: 218-220 °C.

2.2.7. 7a-f Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 53. 7a-f Bileşiklerinin sentezi

3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromon-2-on bileşiği (**Q₁**) literatürdeki yöntemine göre sentezlenmiştir. Bu bileşik, hidrazit türevi kinazolinonlar ile etanol içerisinde geri soğutucu altında kaynatılarak kumarin-kinazolinon hibrit bileşikleri sentezlendi (Şekil 53).

2.2.7.1. *N'*-[(2-Etil-4-oksokinazolin-3(4*H*)-il)asetil]-2-okso-2*H*-kumarin-3-karbohidrazid (**7a**)

Yuvarlak dipli bir balonda 2,46 g (0,01 mol) **4a** maddesi ve 2,90 g (0,01 mol) 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromon-2-on bileşiği (**Q₁**) alınarak 15 mL mutlak etanol içerisinde çözüldü. Karışım 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan ürün etanolle alınarak süzüldü. Ele geçen ürün sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 3,13 g (% 75), erime noktası: 297-298 °C.

2.2.7.2. *N'*-{[2-(4-Klorobenzil)-4-oksokinazolin-3(4*H*)-il]asetil}-2-okso-2*H*-kumarin-3-karbohidrazid (**7b**)

Yuvarlak dipli bir balonda 3,42 g (0,01 mol) **4b** maddesi ve 2,90 g (0,01 mol) 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromon-2-on bileşiği (**Q₁**) alınarak 15 mL mutlak etanol içerisinde çözüldü. Karışım 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan ürün etanolle alınarak süzüldü. Ele geçen ürün sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 2,57 g (% 50), erime noktası: 291-292 °C.

2.2.7.3. *N'*-{2-(4-Bromobenzil)-4-oksokinazolin-3(4*H*)-il]asetil}-2-okso-2*H*-kumarin-3-karbohidrazid (7c)

Yuvarlak dipli bir balonda 3,87 g (0,01 mol) **4c** maddesi ve 2,90 g (0,01 mol) 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromon-2-on bileşiği (**Q₁**), alınarak 15 mL mutlak etanol içerisinde çözüldü. Karışım 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan ürün etanolla alınarak süzöldü. Ele geöen ürün sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 3,01 g (% 54), erime noktası: 289-290 °C.

2.2.7.4. *N'*-{2-(4-Florobenzil)-4-oksokinazolin-3(4*H*)-il]asetil}-2-okso-2*H*-kumarin-3-karbohidrazid (7d)

Yuvarlak dipli bir balonda 3,26 g (0,01 mol) **4d** maddesi ve 2,90 g (0,01 mol) 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromon-2-on bileşiği (**Q₁**), alınarak 15 mL mutlak etanol içerisinde çözüldü. Karışım 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan ürün etanolla alınarak süzöldü. Ele geöen ürün sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 2,98 g (% 60), erime noktası: 275-276 °C.

2.2.7.5. *N'*-{2-(4-Metilbenzil)-4-oksokinazolin-3(4*H*)-il]asetil}-2-okso-2*H*-kumarin-3-karbohidrazid (7e)

Yuvarlak dipli bir balonda 3,22 g (0,01 mol) **4e** maddesi ve 2,90 g (0,01 mol) 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromon-2-on bileşiği (**Q₁**), alınarak 15 mL mutlak etanol içerisinde çözüldü. Karışım 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan ürün etanolla alınarak süzöldü. Ele geöen ürün sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

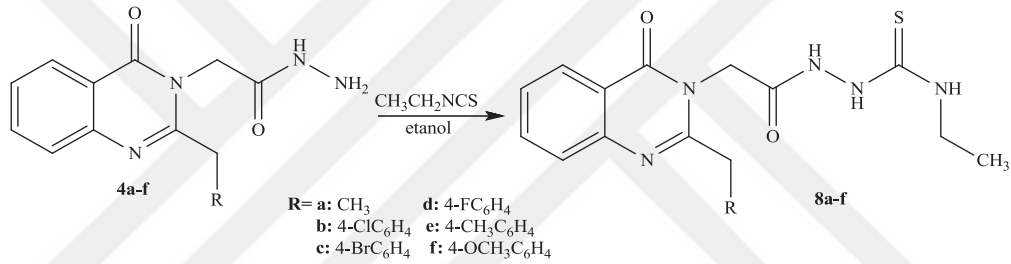
Verim: 3 g (% 60), erime noktası: 241-242 °C.

2.2.7.6. *N'*-{2-(4-Metoksibenzil)-4-oksokinazolin-3(4*H*)-il]asetil}-2-okso-2*H*-kumarin-3-karbohidrazid (7f)

Yuvarlak dipli bir balonda 3,38 g (0,01 mol) **4f** maddesi ve 2,90 g (0,01 mol) 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromon-2-on bileşiği (**Q₁**), alınarak 15 mL mutlak etanol içerisinde çözüldü. Karışım 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan ürün etanolle alınarak süzüldü. Ele geçen ürün sıcak etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu.

Verim: 3 g (% 60), erime noktası: 279-280 °C.

2.2.8. 8a-f Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 54. 8a-f Bileşiklerinin sentezi

Hidrazit türevi kinazolinonların (**4a-f**) etil izotiyosiyanat ile etanol içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması sonucu tiyosemikarbazit türevi bileşikler (**8a-f**) elde edilmiştir (Şekil 54).

2.2.8.1. *N*-etil-2-[(2-etil-4-oksokinazolin-3(4*H*)-il]asetil]hidrazinkarbotioamid (**8a**)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde 2,46 g (0,01 mol) **4a** maddesinden konulup 10 mL mutlak etanol ile çözüldü. Ardından, 0,87 g (0,01 mol) etil izotiyosiyanat çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edilip oluşan ürün etanolle kristallendirilerek, vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 2,46 g (% 74), erime noktası: 211-212 °C.

2.2.8.2. 2-{{2-(4-Klorobenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetil}}-N-etilhidrazin karbotioamid (8b)

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,42 g (0,01 mol) **4b** maddesinden konulup 10 mL mutlak etanol ile çözüldü. Ardından 0,87 g (0,01 mol) etil izotiyosiyanat çözeltiye ilave edildi. Geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edilip oluşan ürün etanolle kristallendirilerek, vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 3,43 g (% 80), erime noktası: 243-244 °C.

2.2.8.3. 2-{{2-(4-Bromobenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetil}}-N-etilhidrazin karbotioamid (8c)

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,87 g (0,01 mol) **4c** maddesinden konulup 10 mL mutlak etanol ile çözüldü. Ardından 0,87 g (0,01 mol) etil izotiyosiyanat çözeltiye ilave edildi. Geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edilip oluşan ürün etanolle kristallendirilerek, vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 3,8 g (% 80), erime noktası: 241-242 °C.

2.2.8.4. 2-{{2-(4-Florobenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetil}}-N-etilhidrazin karbotioamid (8d)

Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,26 g (0,01 mol) **4d** maddesinden konulup 10 mL mutlak etanol ile çözüldü. Ardından 0,87 g (0,01 mol) etil izotiyosiyanat çözeltiye ilave edildi. Geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edilip oluşan ürün etanolle kristallendirilerek, vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 3,30 g (% 80), erime noktası: 245-247 °C.

2.2.8.5. 2-{{2-(4-Metilbenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetil}}-N-etilhidrazin karbotioamid (8e)

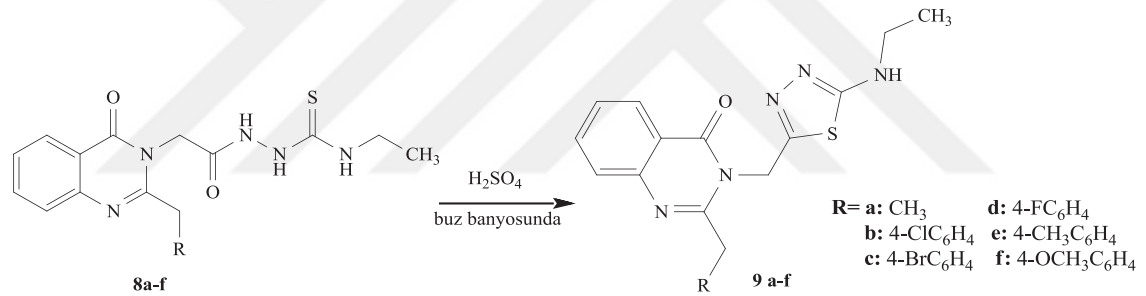
Yuvarlak dipli bir balon içerisine 3,22 g (0,01 mol) **4e** maddesinden konulup 10 mL mutlak etanol ile çözüldü. Ardından 0,87 g (0,01 mol) etil izotiyosiyanat çözeltiye ilave edildi. Geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK

(Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edilip oluşan ürün etanolle kristallendirilerek, vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 3,0 g (% 74), erime noktası: 230-232 °C.

2.2.8.6. 2-{{2-(4-Metoksibenzil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il]asetil}-N-etilhidrazin karbotioamid (8f)

Yuvarlak dipli bir balon içerisine; 3,38 g (0,01 mol) **4f** maddesinden konulup 10 mL etanol ile çözüldü. Ardından 0,87 g (0,01 mol) etil izotiyosiyanat çözeltiye ilave edildi. Geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK (Etilasetat/Hekzan 3:1) ile kontrol edilip oluşan ürün etanolle kristallendirilerek, vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 3,1 g (% 71), erime noktası: 225-227 °C.

2.2.9. 9a-f Bileşiklerinin Sentezi



Tiyosemikarbazit türevi kinazolinonların (**8a-f**) derişik sülfürik asitle buz banyosunda reaksiyonu sonucu 1,2,4-tiyadiazol halkası içeren kinazolinon türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 55).

2.2.9.1. 2-Etil-3-{{5-(etilamin)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil}kinazolin-4(3H)-on (9a)

Yuvarlak dipli bir balona 3,33 g (0,01 mol) **8a** maddesinden alınıp buz banyosu içerisine yerleştirildi. Soğuk sülfürik asit balondaki madde çözüne kadar damla damla balona ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldı. Ardından 1 saat de oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Bu sürenin sonunda nihai karışım buz konulmuş bir behere alındı. Ardından % 34'lük amonyak ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Ürün beyaz

çökelek halinde oluştu. Oluşan ürün süzüldü, bol su ile yıkandı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 1,5 g (% 48), erime noktası: 186-187 °C.

2.2.9.2. 2-(4-Klorobenzil)-3-{{5-(etilamin)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil}-kinazolin-4(3H)-on (9b)

Yuvarlak dipli bir balona 4,29 g (0,01 mol) **8b** maddesinden alınıp buz banyosu içerisine yerleştirildi. Soğuk sülfürik asit balondaki madde çözünene kadar damla damla balona ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldı. Ardından 1 saat de oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Bu sürenin sonunda nihai karışım buz konulmuş bir behere alındı. Ardından % 34'lük amonyak ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Ürün beyaz çökelek halinde oluştu. Oluşan ürün süzüldü, bol su ile yıkandı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 2,13 g (% 52), erime noktası: 170-172 °C.

2.2.9.3. 2-(4-Bromobenzil)-3-{{5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil}-kinazolin-4(3H)-on (9c)

Yuvarlak dipli bir balona 4,74 g (0,01 mol) **8c** maddesinden alınıp buz banyosu içerisine yerleştirildi. Soğuk sülfürik asit balondaki madde çözünene kadar damla damla balona ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldı. Ardından 1 saat de oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Bu sürenin sonunda nihai karışım buz konulmuş bir behere alındı. Ardından % 34'lük amonyak ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Ürün beyaz çökelek halinde oluştu. Oluşan ürün süzüldü, bol su ile yıkandı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 2,0 g (% 44), erime noktası: 196-197 °C.

2.2.9.4. 2-(4-Florobenzil)-3-{{5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil}-kinazolin-4(3H)-on (9d)

Yuvarlak dipli bir balona 4,13 g (0,01 mol) **8d** maddesinden alınıp buz banyosu içerisine yerleştirildi. Soğuk sülfürik asit balondaki madde çözünene kadar damla damla balona ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldı. Ardından 1 saat de oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Bu sürenin sonunda nihai karışım buz konulmuş bir behere alındı. Ardından % 34'lük amonyak ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Ürün beyaz

çökelek halinde oluştu. Oluşan ürün süzüldü, bol su ile yıkandı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 2,56 g (% 65), erime noktası: 207-208 °C.

2.2.9.5. 2-(4-Metilbenzil)-3-{{5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil}-kinazolin-4(3H)-on (9e)

Yuvarlak dipli bir balona 4,09 g (0,01 mol) **8e** maddesinden alınıp buz banyosu içerisine yerleştirildi. Soğuk sülfürik asit balondaki madde çözünene kadar damla balona ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldı. Ardından 1 saat de oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Bu sürenin sonunda nihai karışım buz konulmuş bir behere alındı. Ardından % 34'lük amonyak ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Ürün beyaz çökelek halinde oluştu. Oluşan ürün süzüldü, bol su ile yıkandı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 1,99 g (% 51), erime noktası: 191-192 °C.

2.2.9.6. 2-(4-Metoksibenzil)-3-{{5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil}-kinazolin-4(3H)-on (9f)

Yuvarlak dipli bir balona 4,25 g (0,01 mol) **8f** maddesinden alınıp buz banyosu içerisine yerleştirildi. Soğuk sülfürik asit balondaki madde çözünene kadar damla damla balona ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldı. Ardından 1 saat de oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Bu sürenin sonunda nihai karışım buz konulmuş bir behere alındı. Ardından % 34'lük amonyak ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Ürün beyaz çökelek halinde oluştu. Oluşan ürün süzüldü, bol su ile yıkandı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 1,48 g (% 37), erime noktası: 202-203 °C.

2.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

2.3.1. Üreaz İnhibisyon Tayini

Üreaz enzimi inhibisyon çalışmaları, Weatherburn tarafından geliştirilen fenol-hipoklorit metoduna göre yapıldı (Weatherburn, 1967). Enzimin substratı olan üreyi içeren, pH'sı 8,2 olan tampon ortamında enzim-substrat etkileşimi sonucu oluşan amonyum iyonu, fenol reaktifi (% 1 fenol+% 0,005 sodyum nitropürisit) ve alkali

reaktif (% 0,5 NaOH+% 0,1 sodyum hipoklorit) ilavesiyle birlikte mavi-lacivert renk oluşmaktadır. Model enzim olarak bezelye üreazı kullanıldı. 5 U/mL üreaz enziminden 0,2 mL ve 0,4 mL tampon (100 mM üre, 0,01 M K₂HPO₄, 1 mM EDTA ve 0,01 M LiCl, pH 8,2) içeren deney tüpüne 0,1 mL test bileşiği (etil alkol içerisinde) ilave edildi ve oda sıcaklığında 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra her bir deney tüpüne 0,65 mL fenol reaktifi (% 1 fenol ve % 0,005 (w/v) sodyum nitroprussid) ve 0,65 mL alkali reaktif (% 0,5 (w/v) NaOH ve % 0,1 (v/v) NaOCl) ilave edildi, 50 dakika karanlıkta bekletildi. Oluşan mavi-lacivert renkli karışımın spektrofotometrede (1601UV-Shimadzu, Australia) 625 nm dalga boyunda absorbans değerleri kaydedilmiştir. İnhibisyon gözlenen bileşiklerin farklı konsantrasyonları hazırlanarak IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Pozitif kontrol olarak üreazın bilinen inhibitörleri olan asetohidroksamik asit ve tiyoüre kullanılmıştır.

2.3.2. Lipaz İnhibisyon Tayini

Sentezlenen bileşiklerin inhibitör etkisi Domuz Pankreatik Lipazına (DPL) karşı incelendi. Lipaz aktivite testi Kurihara'nın geliştirdiği yöntemle yapıldı (Kurihara vd., 2003). Lipaz aktivitesi, substrat olarak florojenik 4-metilumbelliferil oleat (4-MU Oleat, Sigma) kullanılarak ölçüldü. DPL 3,2 mg/mL olacak şekilde tamponda (13 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, ve 1,3 mM CaCl₂, pH 8,0) taze olarak hazırlandı. Bileşikler DPL ile hacimce 1:3 oranında karıştırıldı ve 30 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Deneyler 96 kuyucuklu mikropalakada yapıldı. Her bir kuyucuk 50 µL 0,1 mM 4-MU oleat, 25 µL seyreltik bileşik-lipaz çözeltisi ve 25 µL dH₂O'dan oluşmaktadır. Mikropalaka 37 °C de 20 dakika boyunca kinetik olarak okutuldu. Lipaz tarafından üretilen 4-metillumbelliferon miktarı, uyarılma dalgaboyu 355 nm ve emisyon dalga boyu 460 nm'de spektrofluorometre (SpectraMax M5, Molecular Devices) kullanılarak belirlendi. Pozitif kontrol olarak Orlistat kullanıldı. Kalan aktivite, inhibitor içermeyen kontrolle kıyaslanarak hesaplandı. Deneyler üç tekrarlı olarak yapıldı. İnhibisyon gösteren bileşiklerin farklı derişimlerde bileşik konsantrasyonları hazırlanarak deneyler yapıldı ve IC₅₀ değerleri hesaplandı.

2.3.3. α -Glukozidaz İnhibisyon Tayini

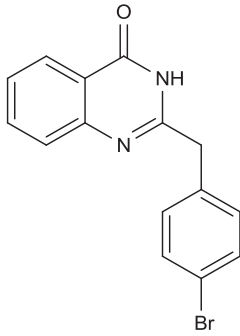
Sentezlenen bileşiklerin anti α -glukozidaz aktivitesi spektrofotometrik olarak ölçüldü ve ticari olarak satılan *Saccharomyces cerevisiae* (Sigma-Aldrich) α -glukozidazı kullanıldı. 50 mM ve pH'sı 6,8 olan fosfat tamponu içerisinde 20 U/mL olacak şekilde enzim çözeltisi hazırlandı. Test edilecek bileşikler % 70' lik metanol içerisinde seyreltildi. Deney tüpü içerisine 200 μ L test bileşiği, 5 μ L α -glukozidaz enzimi ve 1245 μ L fosfat tamponu (50 mM, pH 6,8) ilave edildi. Reaksiyon karışımı vortekslendi ve oda sıcaklığında 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Reaksiyon karışımına 2 mM p-nitrofenil- α -D-glukopiranosit çözeltisinden 250 μ L ilave edildi ve 30 dakika sonra 400 nm'de tüplerin absorbansları okundu. Önemli inhibisyon gözlenen bileşiklerin IC₅₀ değerleri hesaplandı.

3. BULGULAR

Bu çalışmada, 42'si orijinal olmak üzere toplam 54 adet bileşik sentezlenmiştir. Kinazolinon türevi bileşiklerden **2c** bileşiği literatürde kayıtlı değildir. Ester türevi kinazolinonlardan ise **3a** bileşiği hariç diğer 5 bileşik orijinaldir. Ayrıca 6 adet hidrazid (**4a-f**), 6 adet oksadiazol (**5a-f**), 6 adet Schiff bazı (**6a-f**), 6 adet kumarin fonksiyonel grubu içeren hibrit molekül (**7a-f**), 6 adet tiyosemikarbazit türevi (**8a-f**) ve 6 adet tiyadiazol (**9a-f**) halkası içeren kinazolinon türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT ve kütle spektroskopisi (LC-MS) yöntemleriyle doğrulanmıştır. Orijinal olmayan bileşiklerin ise erime noktaları literatür ile karşılaştırılıp uyumlu veriler elde edilmiştir. Tümü katı formda elde edilen bileşiklerin IR spektrumları ATR tekniğiyle, NMR spektrumları ise DMSO-*d*₆ çözücüsü içerisinde alınmıştır. Kütle spektrumları ise, sıvı kromatografisi-kütle spektroskopisi (LC-MS) tekniğiyle etanol içerisinde alınmıştır. Sentezlenen yeni bileşiklere ait spektral veriler ve biyolojik bulgular aşağıda verilmiştir.

3.1. Kimyasal Bulgular

2c Bileşiğine ait spektrum verileri:

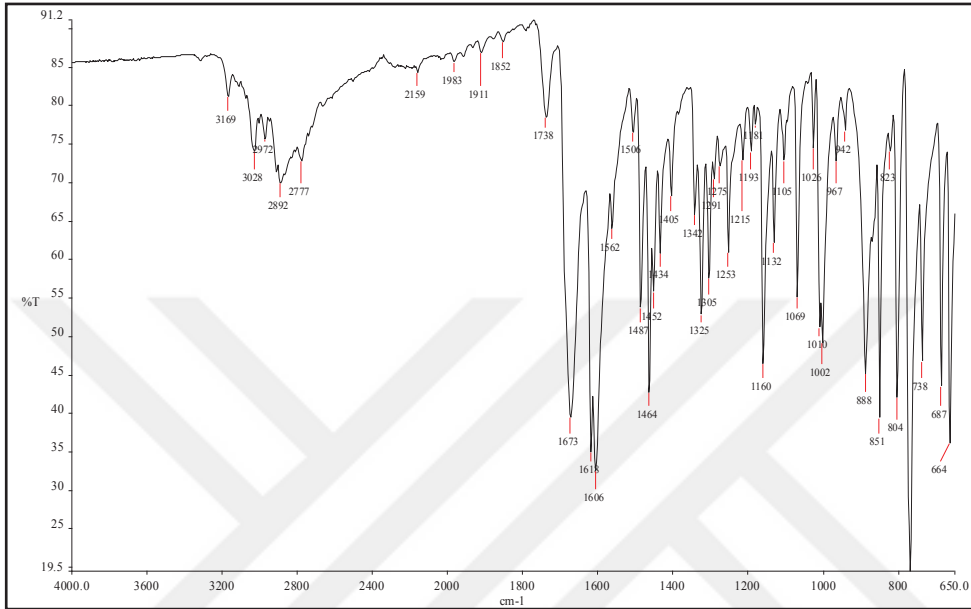


Şekil 56. **2c** Bileşiğinin yapısı

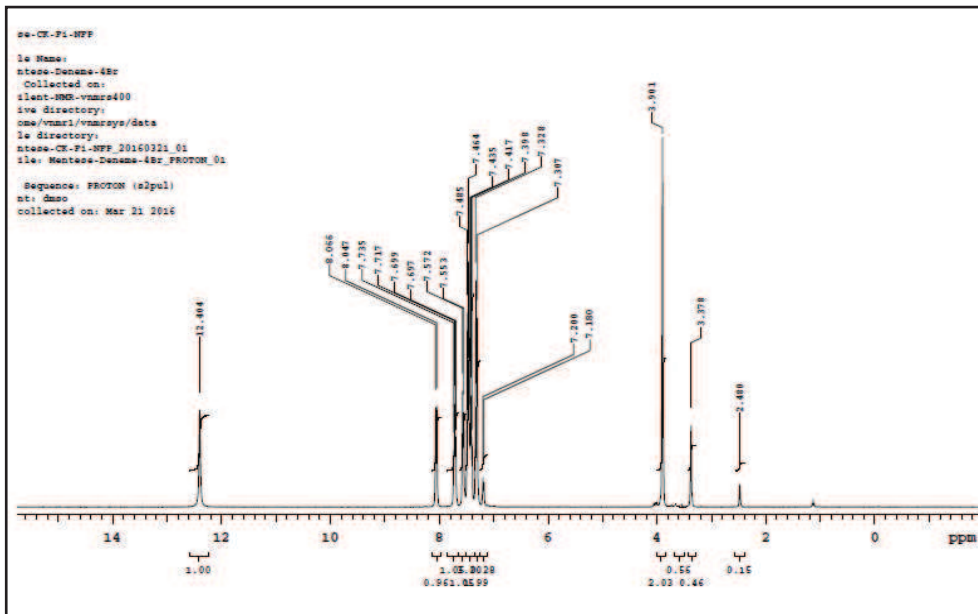
Kapalı formülü: C₁₅H₁₁BrN₂O, Molekül ağırlığı: 314,01 g/mol

IR (ν_{max}/cm⁻¹): 3169 (NH); 1673 (C=O); 1606 (C=N). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 12,40 (1H, s, NH); 8,06 (1H, d, *J*= 7,6 Hz, ArH); 7,70 (1H, t, *J*= 7,6 Hz, ArH); 7,56 (1H, d, *J*= 7,6 Hz, ArH); 7,47 (2H, d, *J*= 8,4 Hz, ArH); 7,40 (1H, t, *J*= 7,6 Hz,

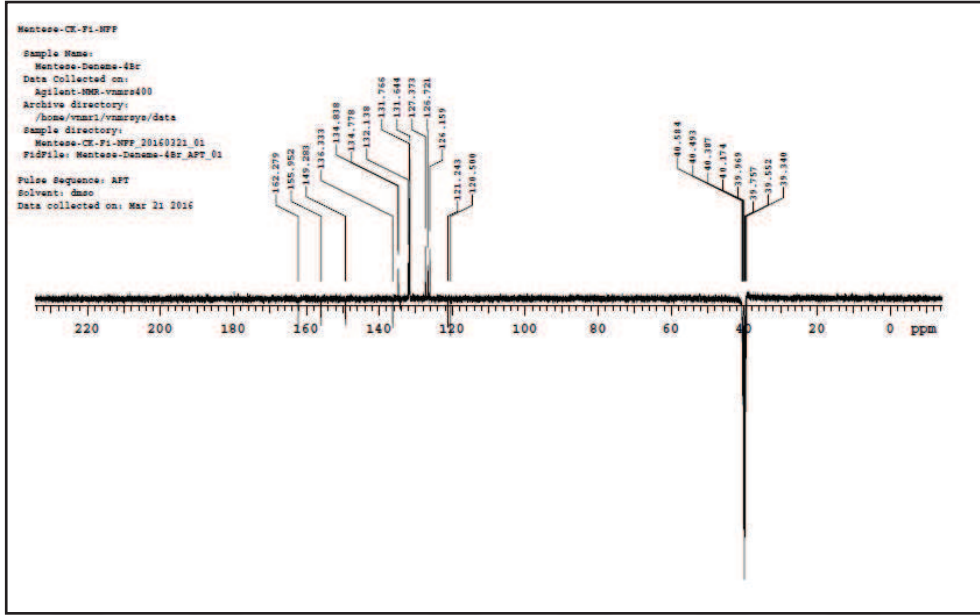
ArH); 7,31 (2H, d, $J= 8,4$ Hz, ArH); 3,90 (2H, s, CH₂). ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 40,58 (CH₂); ArC [120,50; 121,24 (C); 126,15; 126,72; 127,37; 131,64; 131,76; 132,13; 134,77; 134,83 (CH); 136,33; 149,28 (C)]; 155,95 (C=N); 162,27 (C=O). LC-MS, m/z : 314,77 [M(Br⁷⁹)+H]⁺, 316,66 [M(Br⁸¹)+H]⁺.



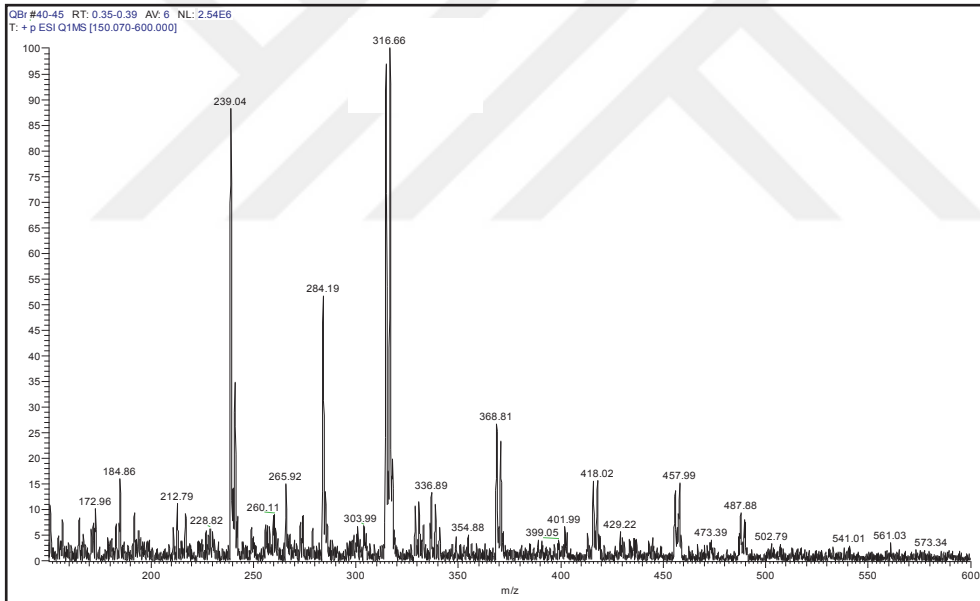
Şekil 57. 2c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 58. 2c Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

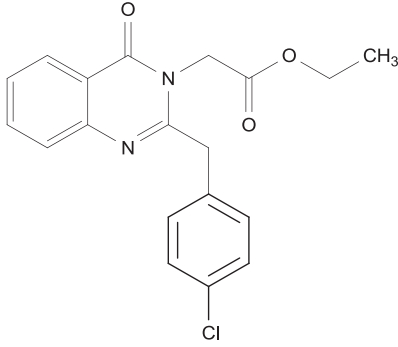


Şekil 59. 2c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 60. 2c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

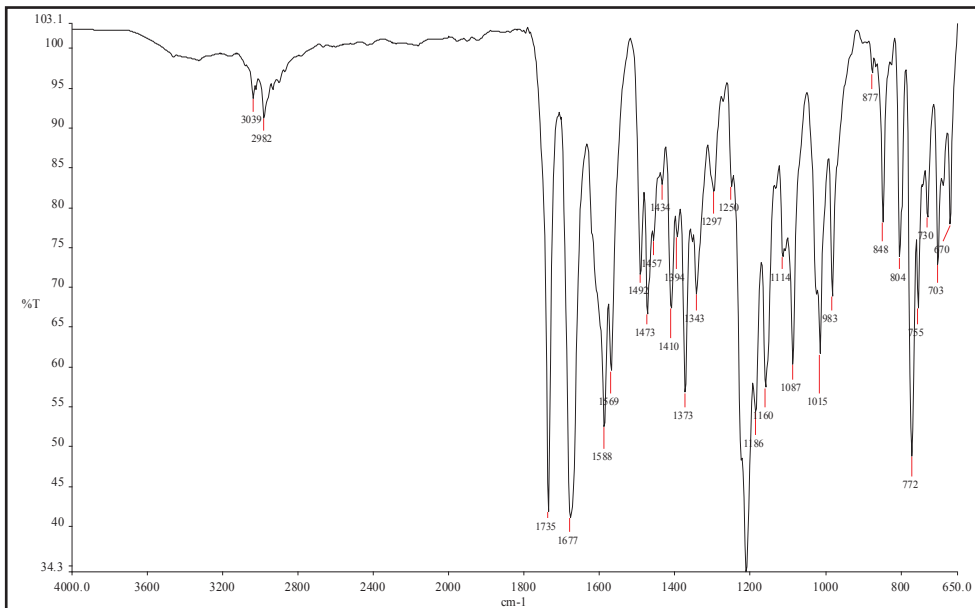
3b Bileşiğine ait spektrum verileri:



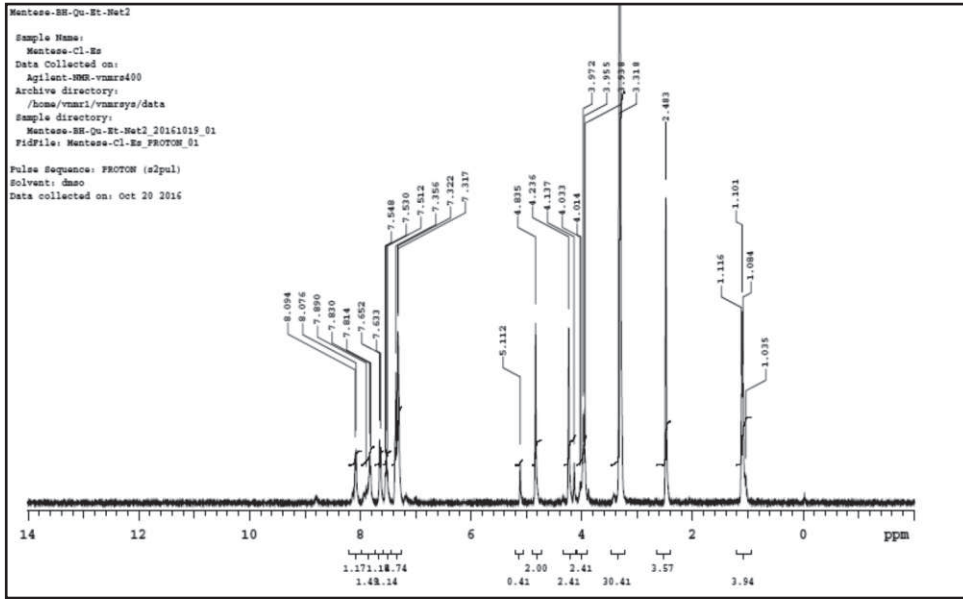
Şekil 61. **3b** Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{19}H_{17}ClN_2O_3$, Molekül ağırlığı: 356,09 g/mol

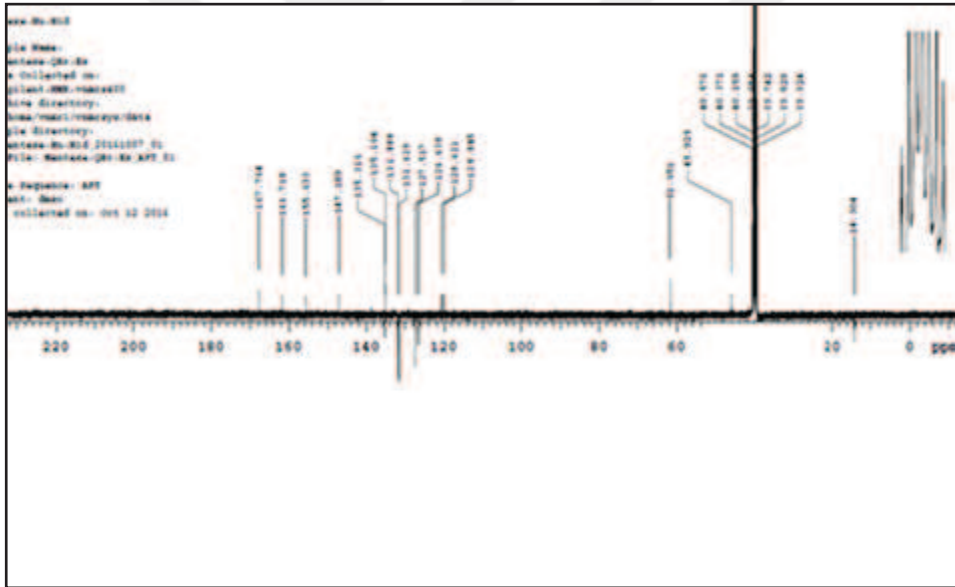
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 1735 (C=O); 1677 (C=O); 1588 (C=N); 1214 (C-O). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 8,09 (1H, d, $J=7,2$ Hz, ArH); 7,90 (1H, m, ArH); 7,65 (1H, d, $J=7,6$ Hz, ArH); 7,54 (1H, t, $J=7,2$ Hz, ArH); 7,35-7,31 (4H, m, ArH); 4,83 (2H, s, NCH₂); 4,23 (2H, s, CH₂); 4,03 (2H, d, $J=6,8$ Hz, OCH₂); 1,11 (4H, t, $J=6,8$ Hz, CH₃). ^{13}C -APT (100 Mz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14,30 (CH₃); 40,57 (CH₂); 45,92 (NCH₂); 61,65 (OCH₂); ArC [120,04; 120,62 (C); 126,63; 127,51; 131,52; 131,88 (CH); 135,10; 135,31; 147,19 (C)]; 155,70 (C=N); 161,71 (C=O); 167,76 (C=O). LC-MS, m/z : 356,77 [$M(Cl^{35})+H$]⁺; 359,01 [$M(Cl^{37})+H$]⁺.



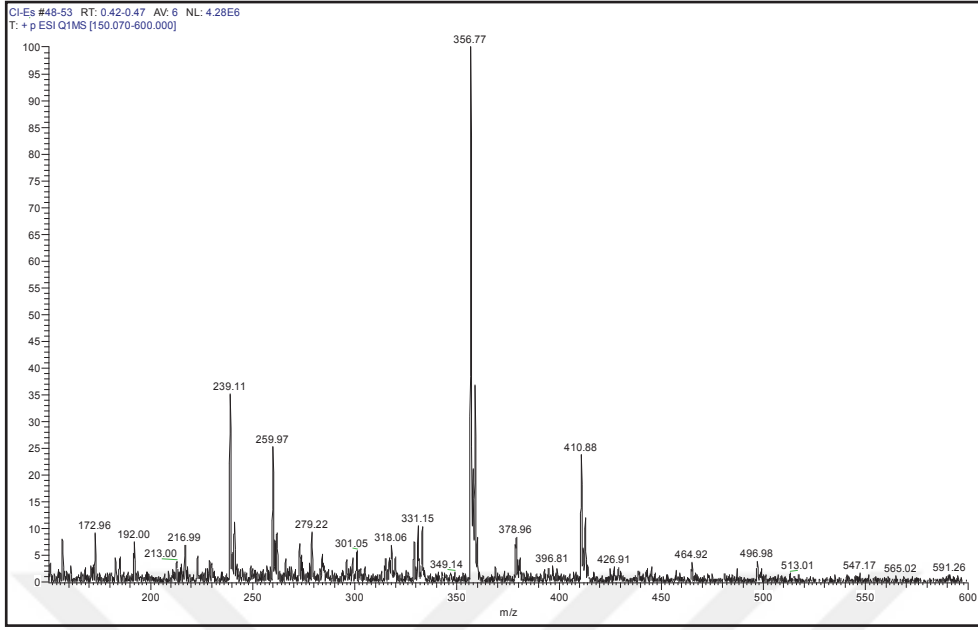
Şekil 62. **3b** Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 63. 3b Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)

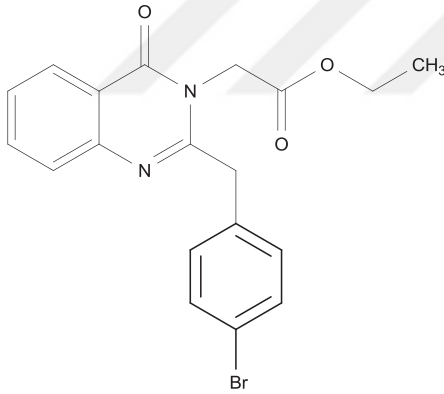


Şekil 64. 3b Bileşiğine ait $^{13}\text{C-APT}$ spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)



Şekil 65. 3b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

3c Bileşiğine ait spektrum verileri;

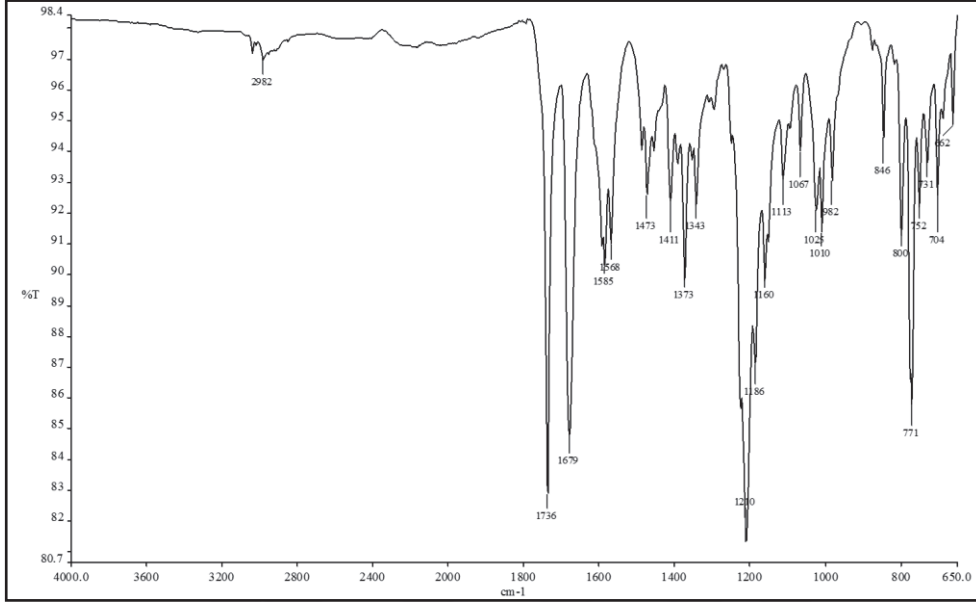


Şekil 66. 3c Bileşiğinin yapısı

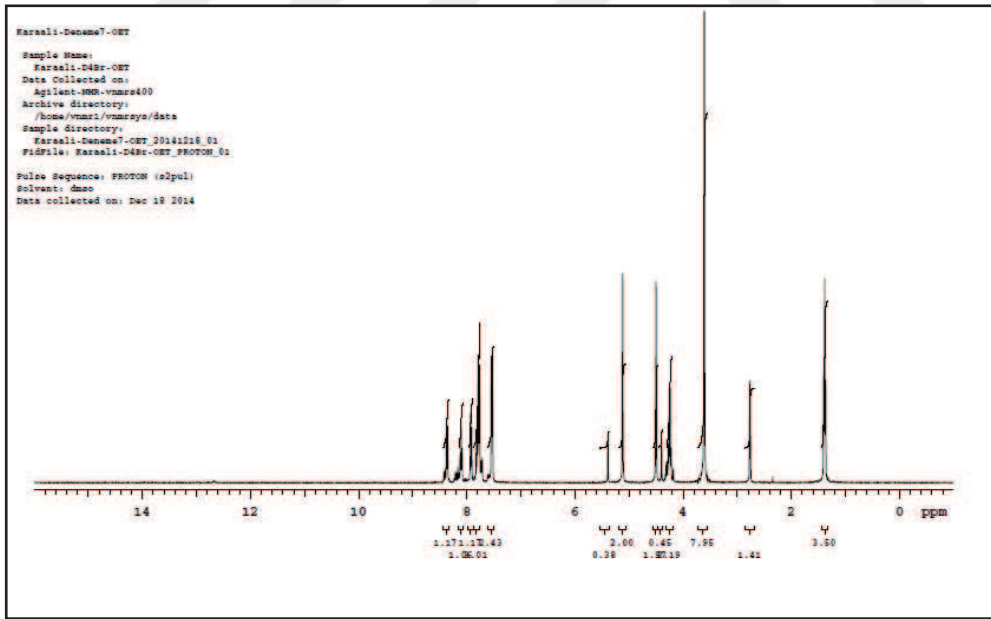
Kapalı formülü: $C_{19}H_{17}BrN_2O_3$, Molekül ağırlığı: 400,04 g/mol

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 1736 (C=O); 1679 (C=O); 1585 (C=N); 1210 (C-O). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 8,09 (1H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,83 (1H, t, $J= 8,0$ ArH); 7,65 (1H, d, $J= 8,0$ ArH); 7,53 (3H, m, ArH); 7,26 (2H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 5,08 (2H, s, NCH₂); 4,22 (1H, s, CH₂); 4,12 (2H, d, $J= 7,2$ Hz, OCH₂); 1,11 (3H, t, $J= 7,2$ Hz, CH₃). ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14,30 (CH₃); 40,57 (CH₂); 45,92 (NCH₂); 61,65 (OCH₂); ArC [120,04; 120,62 (C); 126,63; 127,51; 131,62; 131,88;

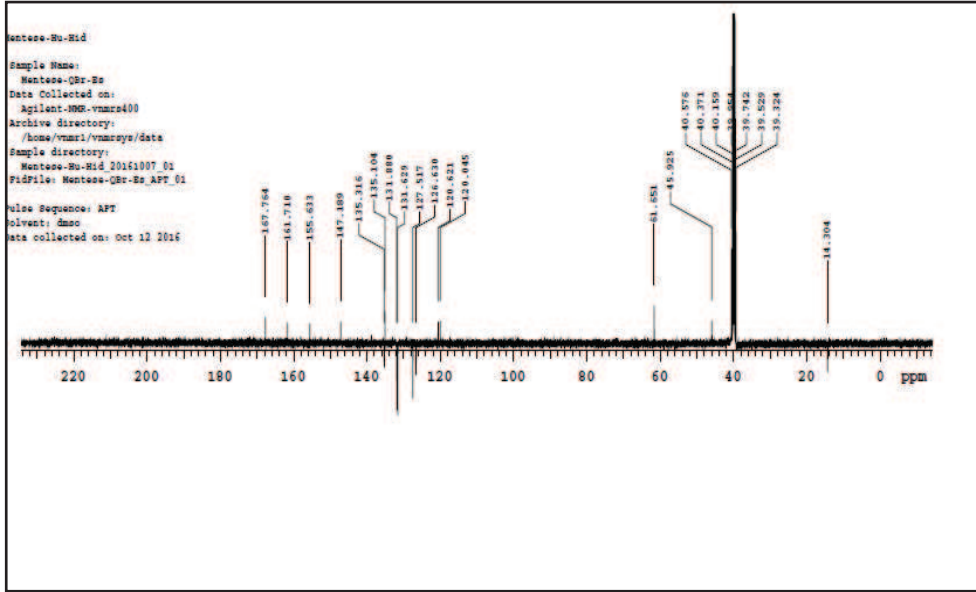
135,10; 135,31 (CH); 147,18 (C)]; 155,63 (C=N); 161,71 (C=O); 167,76 (C=O). LC-MS, m/z : 400,73 [M(Br⁷⁹)+H]⁺; 402,76 [M(Br⁸¹)+H]⁺.



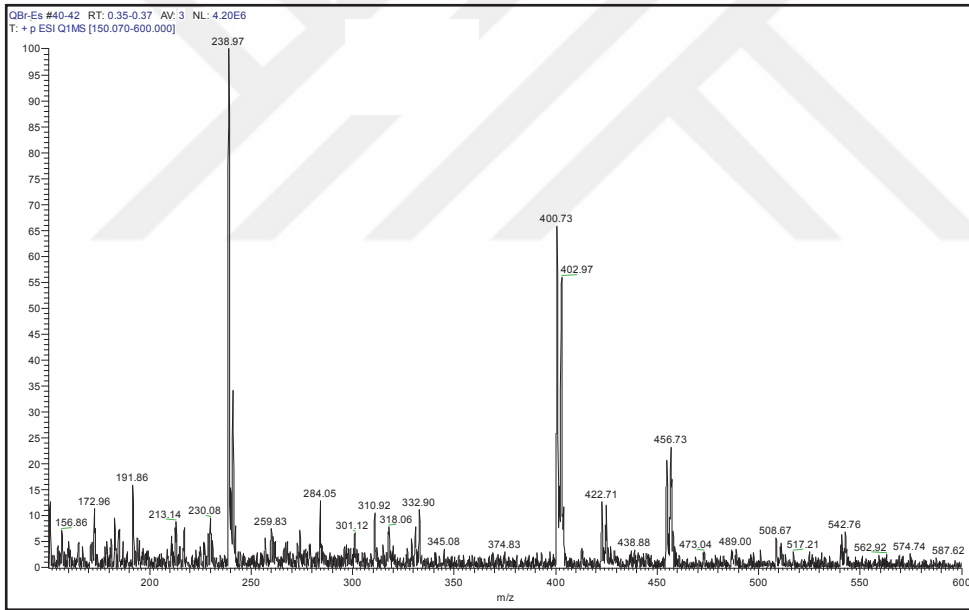
Şekil 67. 3c Bileşiğine ait IR spektrum verileri (ATR)



Şekil 68. 3c Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

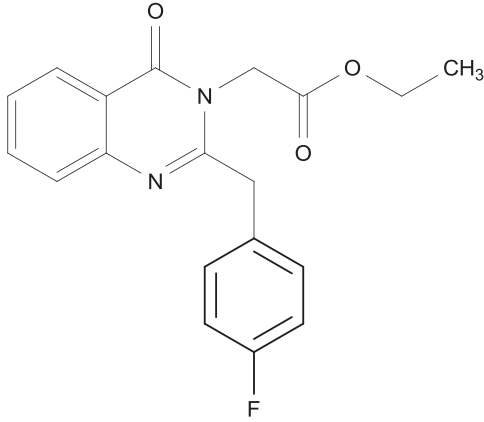


Şekil 69. 3c Bileşiğine ait ^{13}C -APT verileri (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 70. 3c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

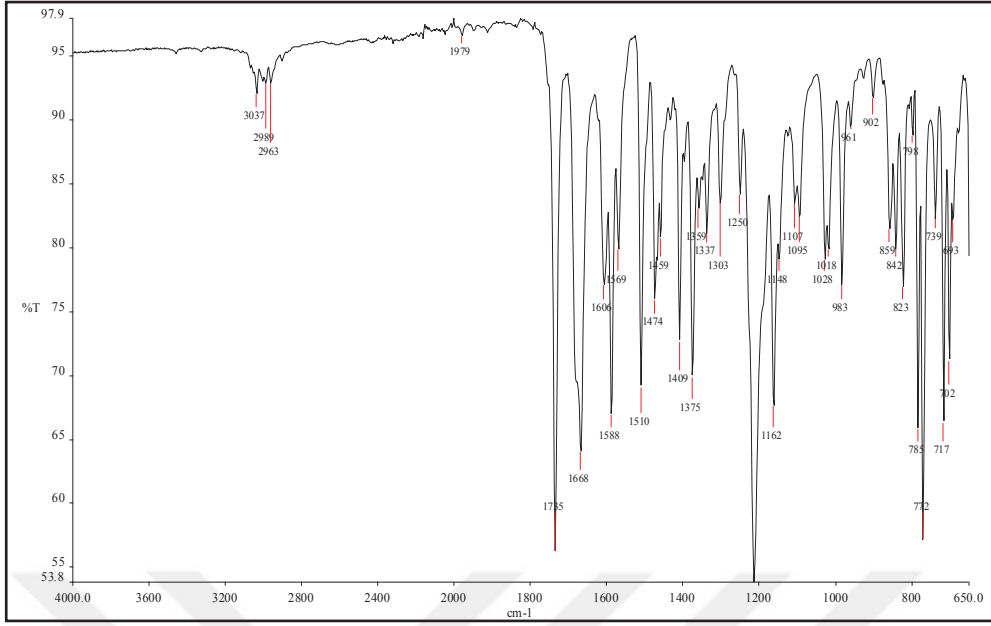
3d Bileşiğine ait spektrum verileri:



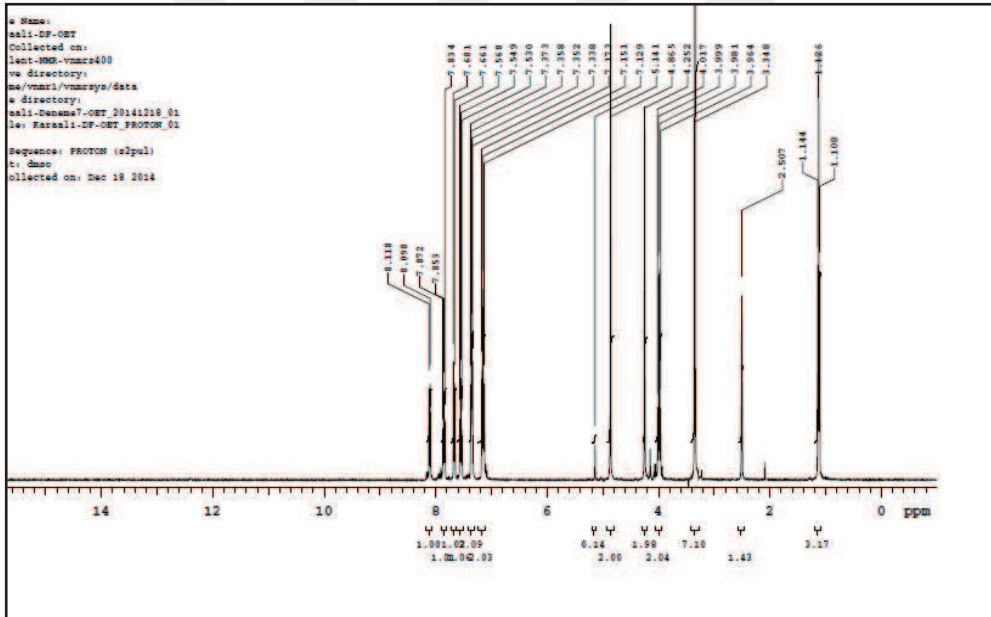
Şekil 71. **3d** Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{19}H_{17}FN_2O_3$, Molekül ağırlığı: 340,12 g/mol

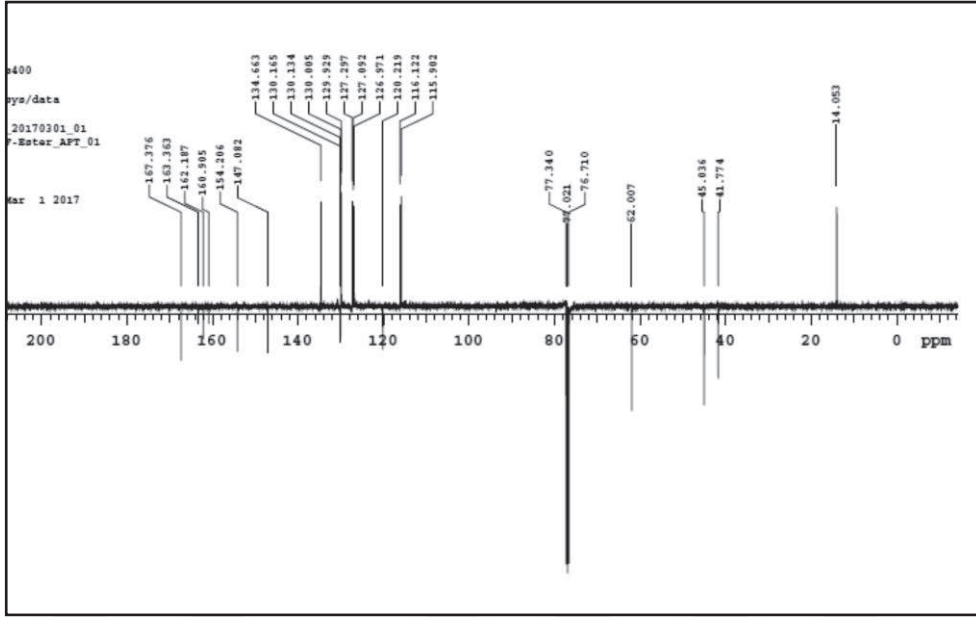
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 1735 (C=O); 1668 (C=O); 1588 (C=N); 1212 (C-O). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 8,11 (1H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,87 (1H, t, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,68 (1H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,54 (1H, t, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,35 (2H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,17 (2H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 4,86 (2H, s, NCH₂); 4,25 (2H, s, CH₂); 4,01 (2H, q, $J= 7,2$ Hz, OCH₂); 1,14 (3H, t, $J= 7,2$ Hz, CH₃). ^{13}C -APT (100 MHz, CDCl₃), δ , ppm: 14,05 (CH₃); 41,77 (CH₂); 45,03 (NCH₂); 62,00 (OCH₂); ArC [116,12 (d, $J_{CF}= 20$ Hz, C); 120,21 (C); 126,97; 127,09; 129,96 (d, $J_{CF}= 7,6$ Hz, C); 130,13 (C); 130,16 (CH); 134,66 (C); 147,08 (CH)]; 154,20 (C=N); 162,18 (C=O); 162,13 (C-F, d, $J_{CF}= 246$ Hz); 167,37 (C=O). LC-MS, m/z : 340,95 [M+H]⁺; 362,79 [M+Na]⁺.



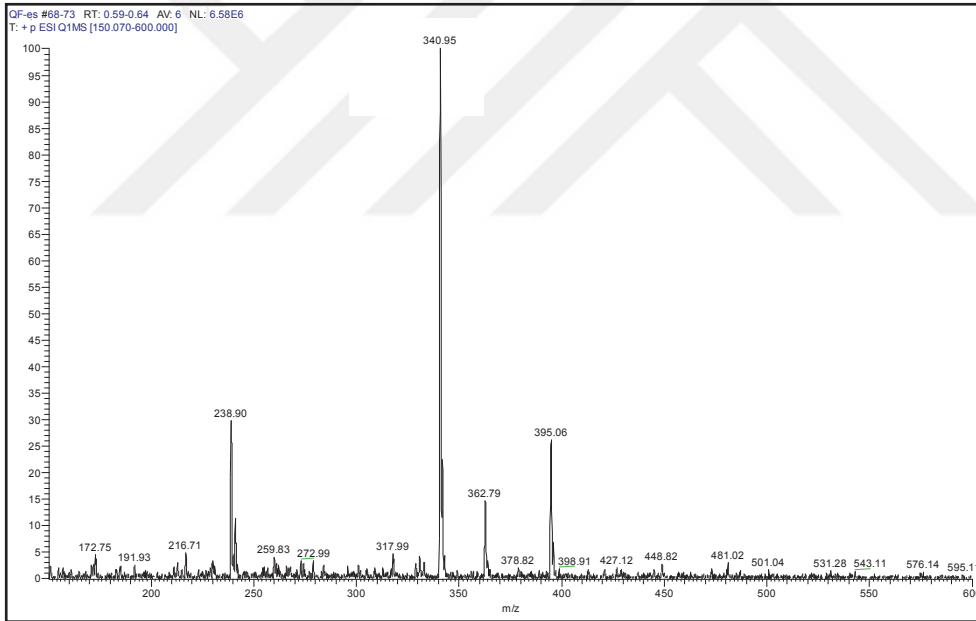
Şekil 72. 3d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 73. 3d Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)

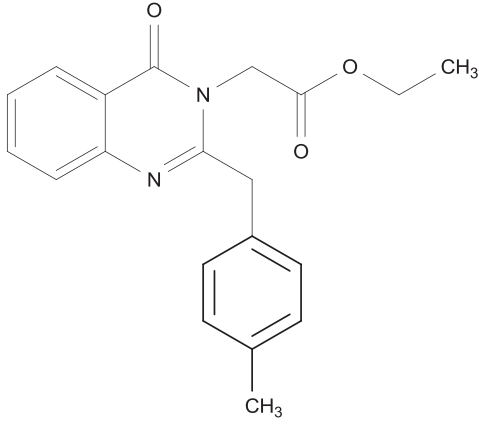


Şekil 74. 3d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



Şekil 75. 3d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

3e Bileşiğine ait spektrum verileri:

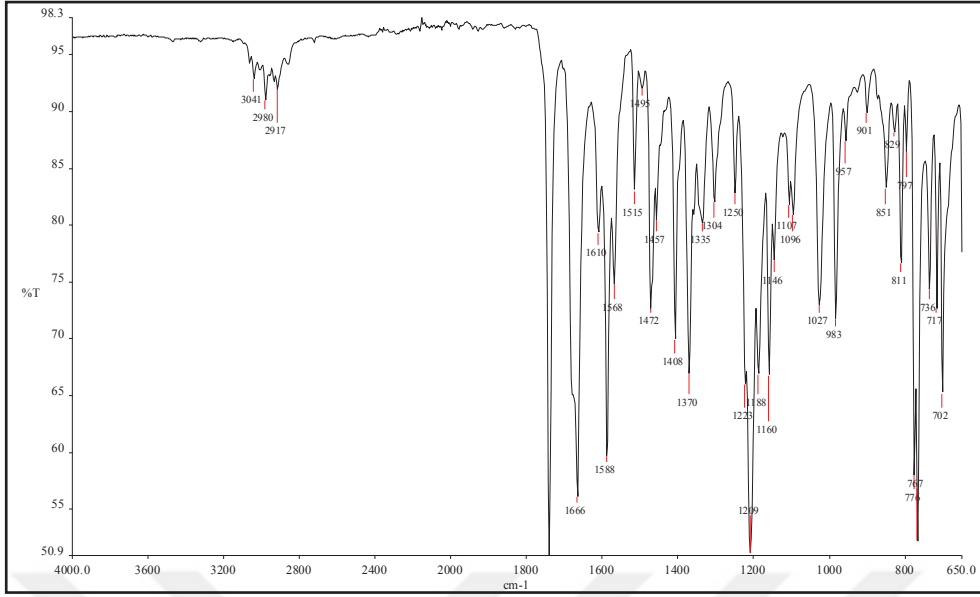


Şekil 76. 3e Bileşiğinin yapısı

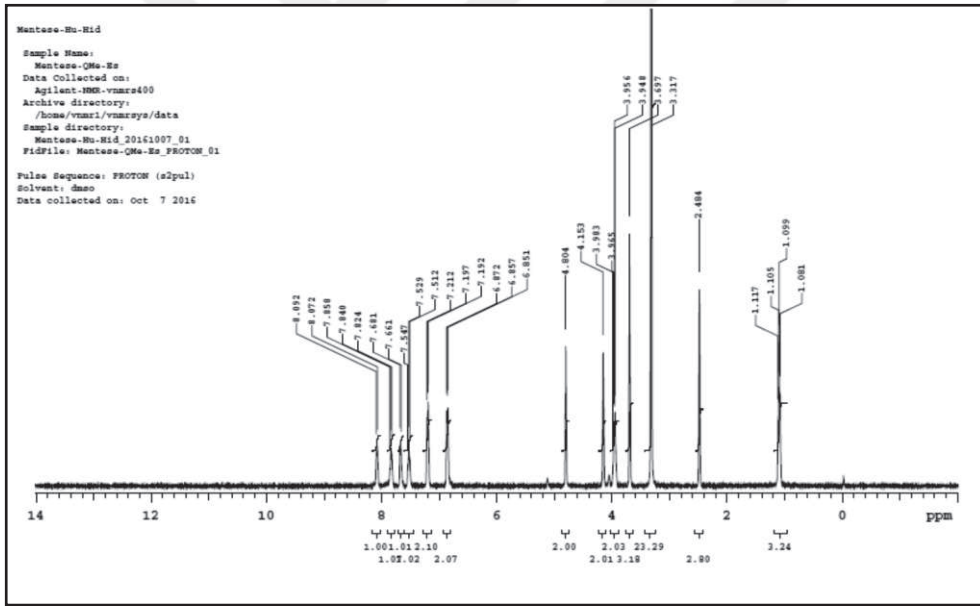
Kapalı formülü: $C_{20}H_{20}N_2O_3$, Molekül ağırlığı: 336,15 g/mol

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 1740 (C=O); 1666 (C=O); 1588 (C=N); 1209 (C-O). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 8,09 (1H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,85 (1H, t, $J= 7,2$ Hz, ArH); 7,68 (1H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,54 (1H, t, $J= 7,2$ Hz, ArH); 7,21 (2H, m, ArH); 6,87 (2H, m, ArH); 4,80 (2H, s, NCH₂); 4,15 (2H, s, CH₂); 3,98 (2H, d, $J= 7,2$ Hz, OCH₂); 3,69 (3H, t, $J= 7,2$ Hz, CH₃); 1,11 (3H, t, $J= 7,2$ Hz, CH₃). ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14,31 (CH₃); 21,21 (CH₃); 43,32 (CH₂); 49,82 (NCH₂); 64,59 (OCH₂); ArC [128,02 (C); 135,03; 135,80; 136,00; 137,85; 138,21(CH); 141,10 (C); 144,31 (CH); 145,65 (C)]; 157,19 (C=N); 166,77 (C=O); 172,50 (C=O).

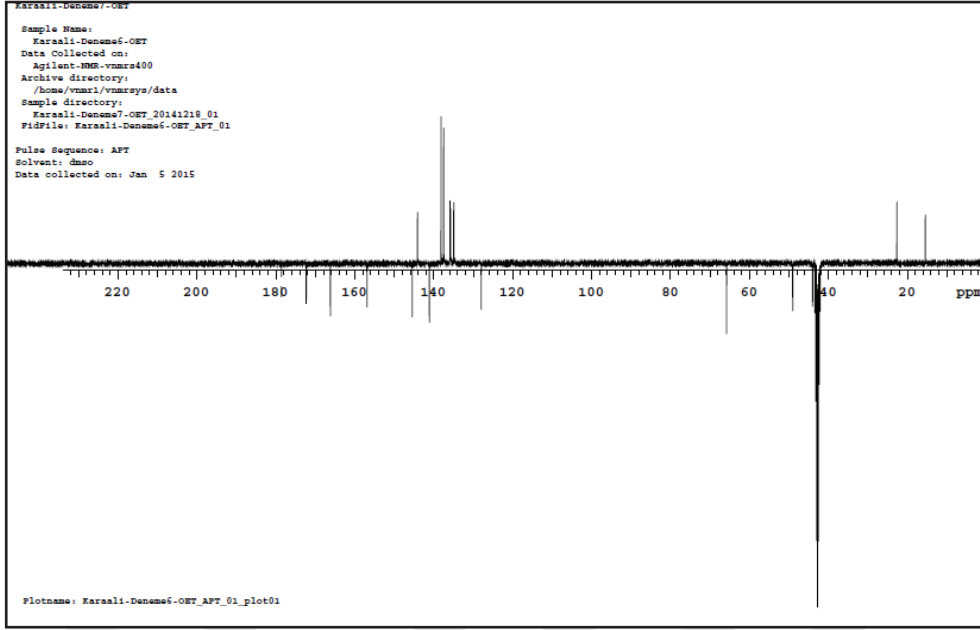
LC-MS, m/z : 337,89 [M+H]⁺.



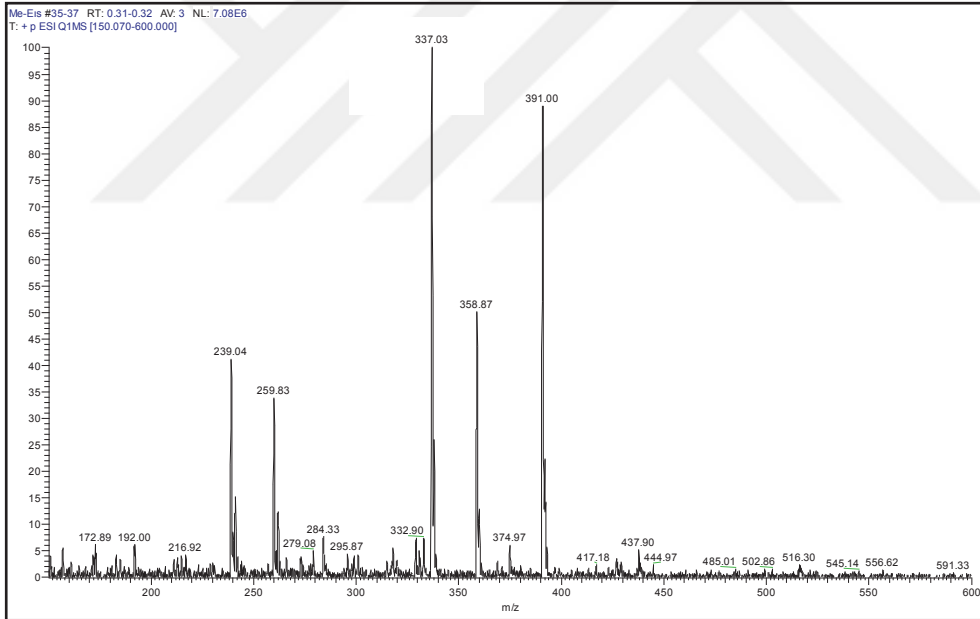
Şekil 77. 3e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 78. 3e Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

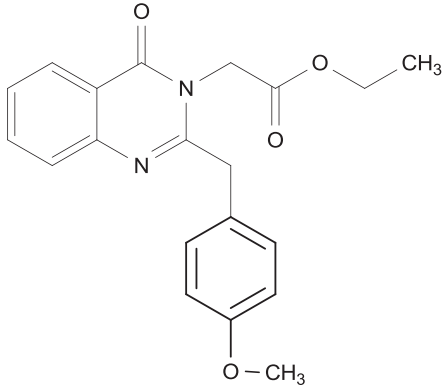


Şekil 79. 3e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 80. 3e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

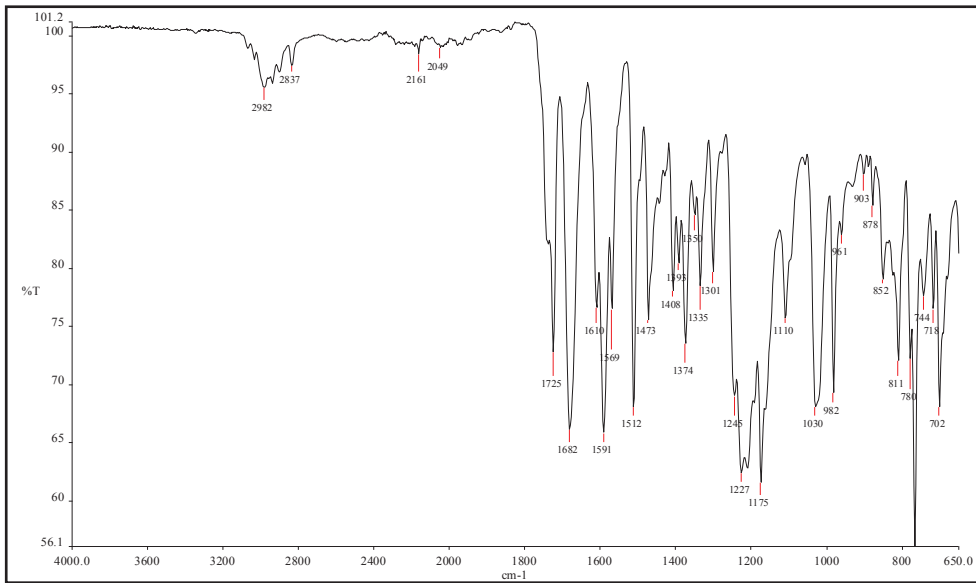
3f Bileşiminin spektrum verileri:



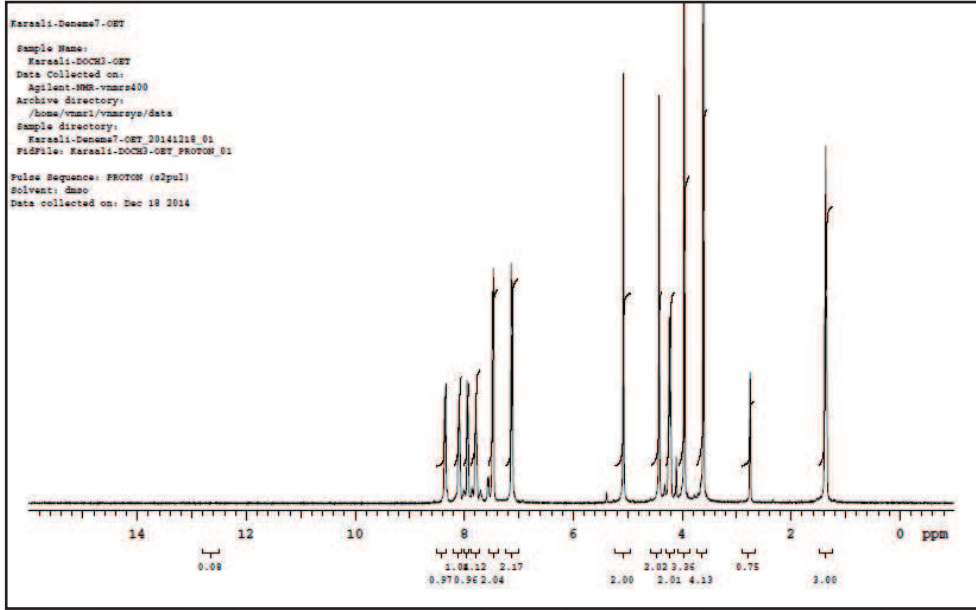
Şekil 81. 3f Bileşiminin yapısı

Kapalı formülü: $C_{20}H_{20}N_2O_4$, Molekül ağırlığı: 352,14 g/mol

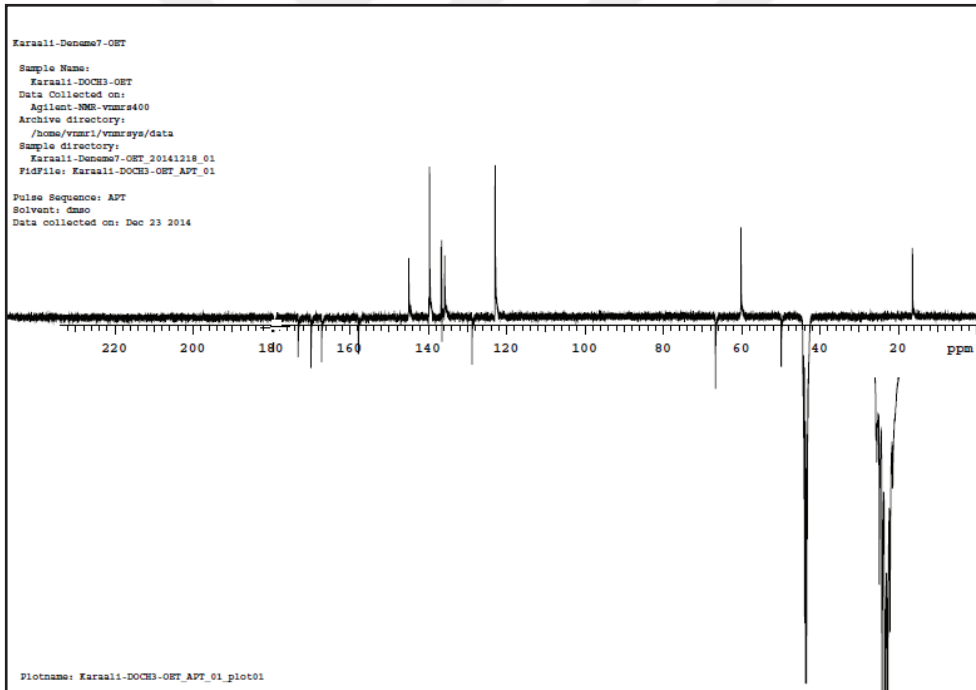
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 1725 (C=O); 1682 (C=O); 1591 (C=N); 1227, 1175 (C-O). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 8,36 (1H, d, $J= 7,6$ Hz, ArH); 8,11 (1H, t, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,95 (2H, m, ArH); 7,57 (2H, m, ArH); 7,14 (2H, d, $J= 7,6$ Hz, ArH); 5,07 (2H, s, NCH₂); 4,42 (2H, s, CH₂); 4,23 (2H, q, $J= 6,8$ Hz, CH₂); 3,98 (3H, s, OCH₃); 1,38 (3H, t, $J= 6,8$ Hz, CH₃). ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 16,42 (CH₃); 43,84 (CH₂); 50,25 (NCH₂); 60,22 (OCH₃); 66,81 (OCH₂); ArC [123,30 (CH); 129,83 (C); 136,80; 137,86; 138,25; 140,10; 145,98 (CH)]; 158,85 (C=N); 166,76 (C=O); 168,85 (C=O). LC-MS, m/z : 352,99 [M+H]⁺; 374,97 [M+Na]⁺.



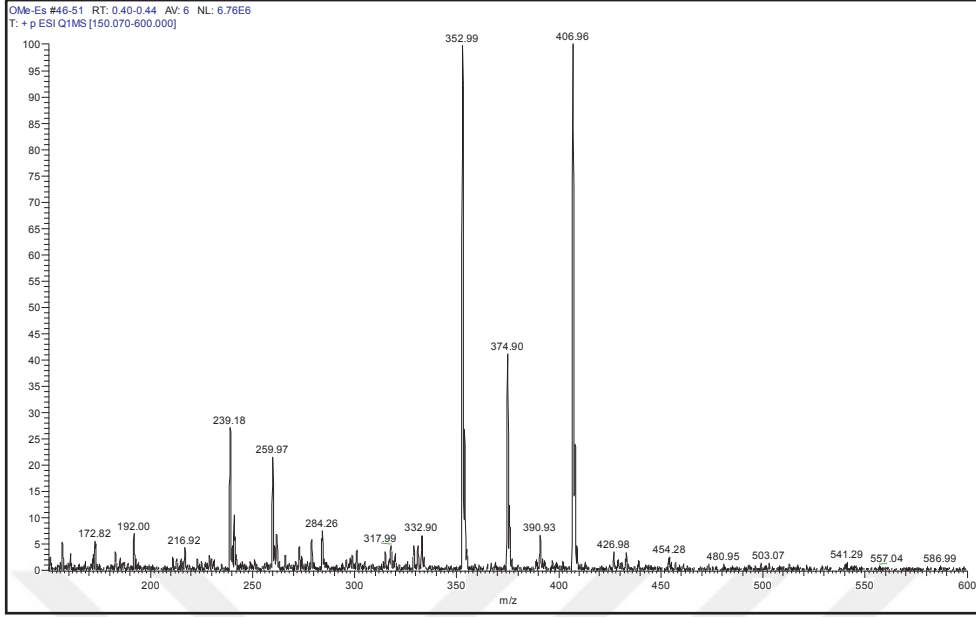
Şekil 82. 3f Bileşimine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 83. 3f Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu(400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

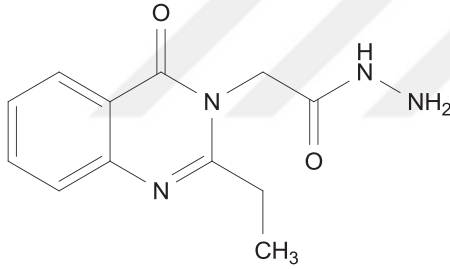


Şekil 84. 3f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 85. 3f Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

4a Bileşiğine ait spektrum verileri:

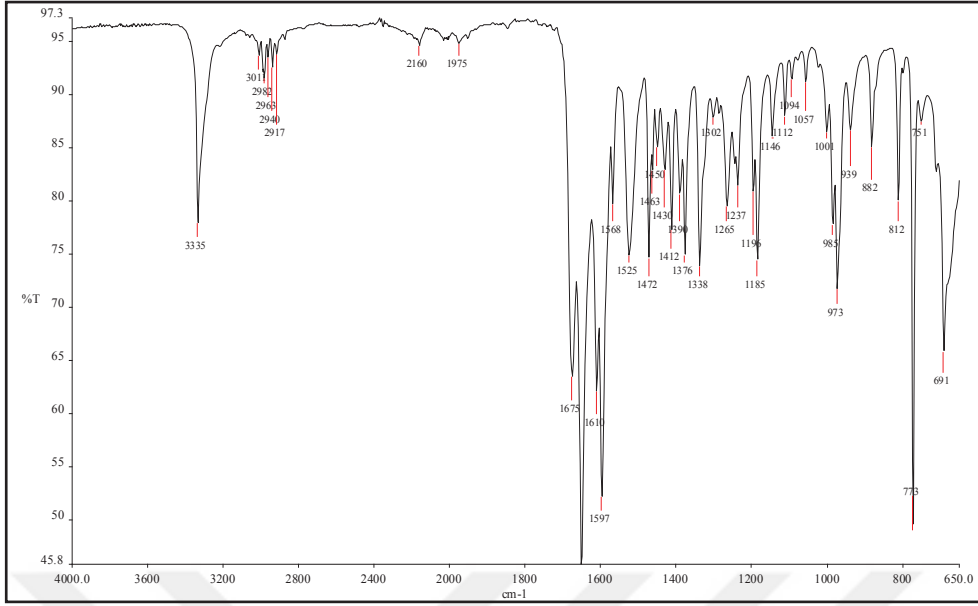


Şekil 86. 4a Bileşiğinin yapısı

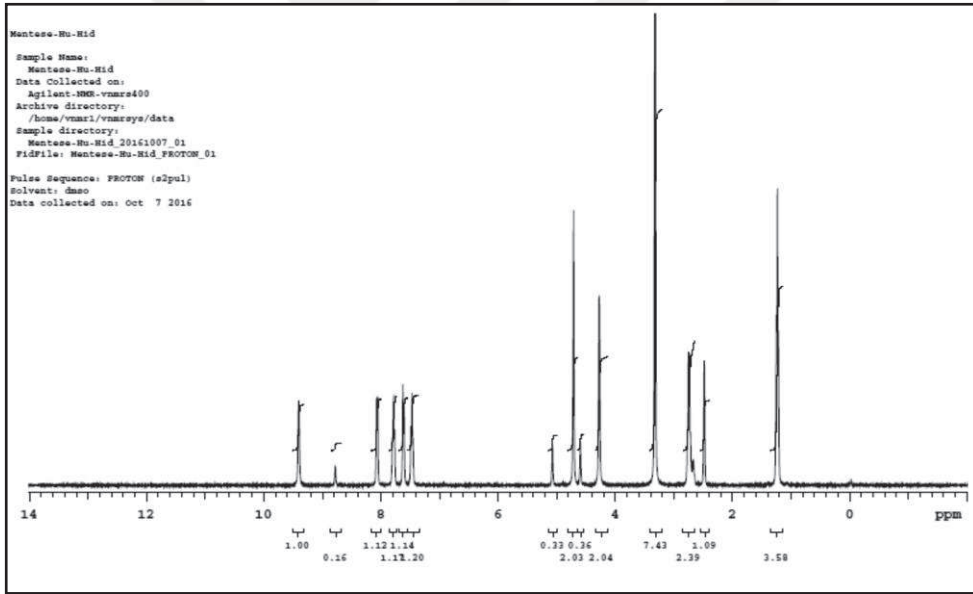
Kapalı formülü: $C_{12}H_{14}N_4O_2$, Molekül Ağırlığı: 246,11 g/mol

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3335 (NH-NH₂); 1675 (C=O); 1670 (C=O); 1597 (C=N). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 9,40 (1H, s, NH); 8,07 (1H, d, *J*= 7,6 Hz, ArH); 7,80 (1H, t, *J*= 7,2 Hz, ArH); 7,62 (1H, d, *J*= 8,0 Hz, ArH); 7,48 (1H, t, *J*= 7,2 Hz, ArH); 4,71 (2H, s, NCH₂); 4,27 (2H, s, NH₂); 2,68 (2H, q, *J*= 7,2 Hz, CH₂); 1,25 (3H, t, *J*= 7,2 Hz, CH₃). ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 10,97 (CH₃); 27,64 (CH₂); 44,40 (NCH₂); ArC [120,20 (C); 126,60; 126,75; 127,25; 134,83 (CH); 147,40 (C)]; 158,62 (C=N); 161,67 (C=O); 166,83 (C=O).

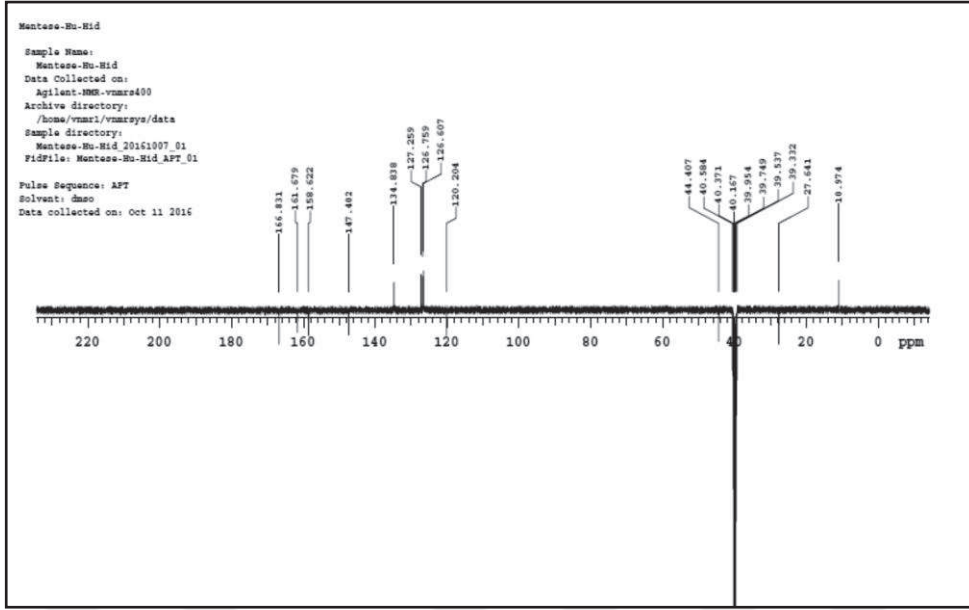
LC-MS, *m/z*: 246,26 [M+H]⁺; 268,93 [M+Na]⁺.



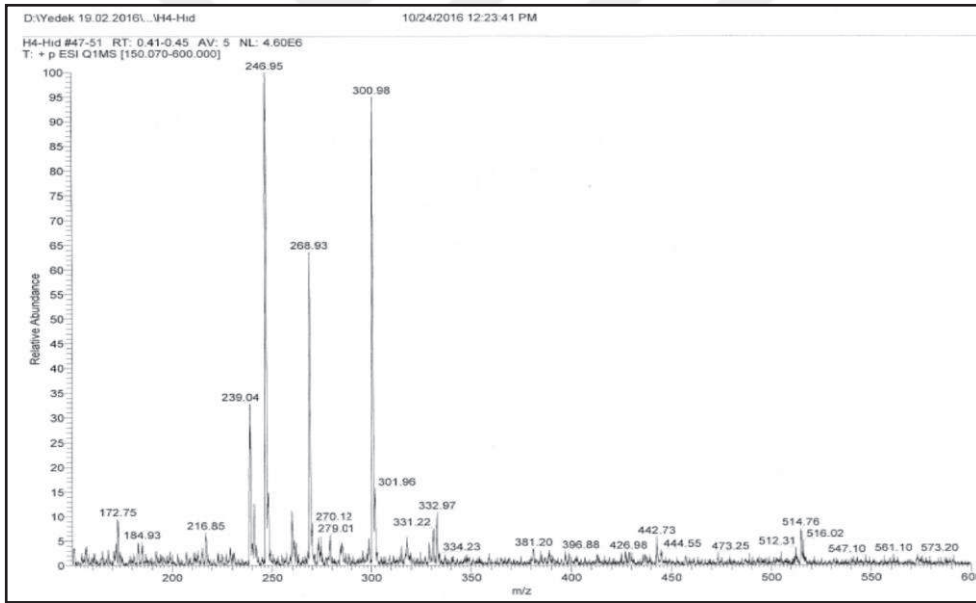
Şekil 87. 4a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 88. 4a Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)

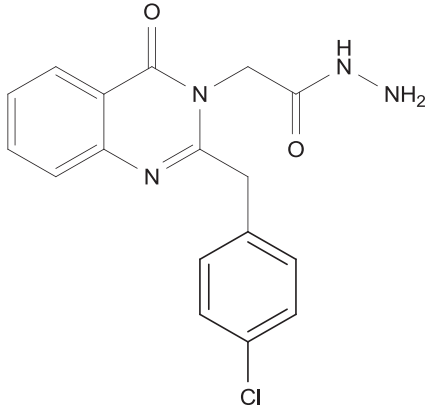


Şekil 89. 4a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 90. 4a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

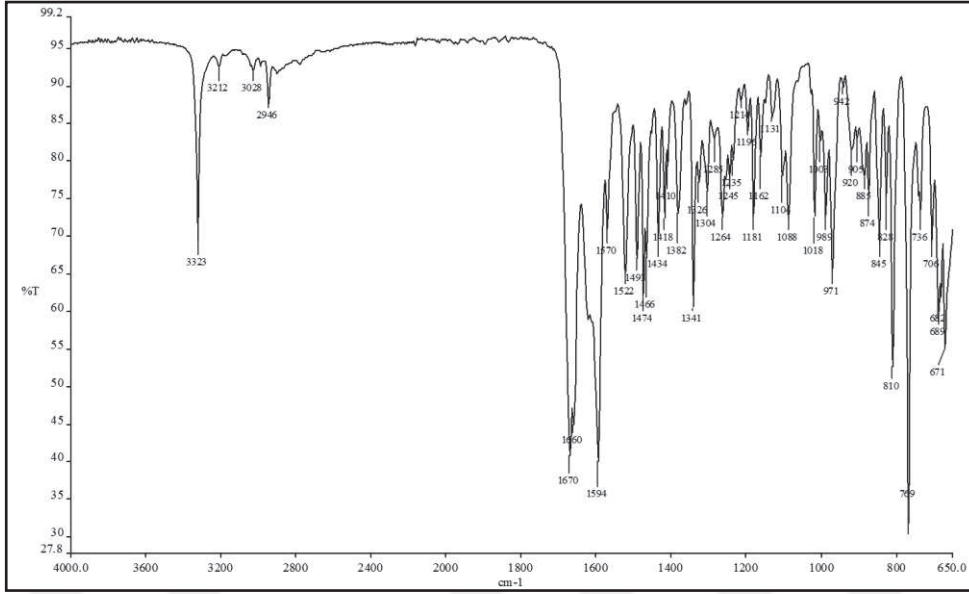
4b Bileşiğine ait spektrum verileri:



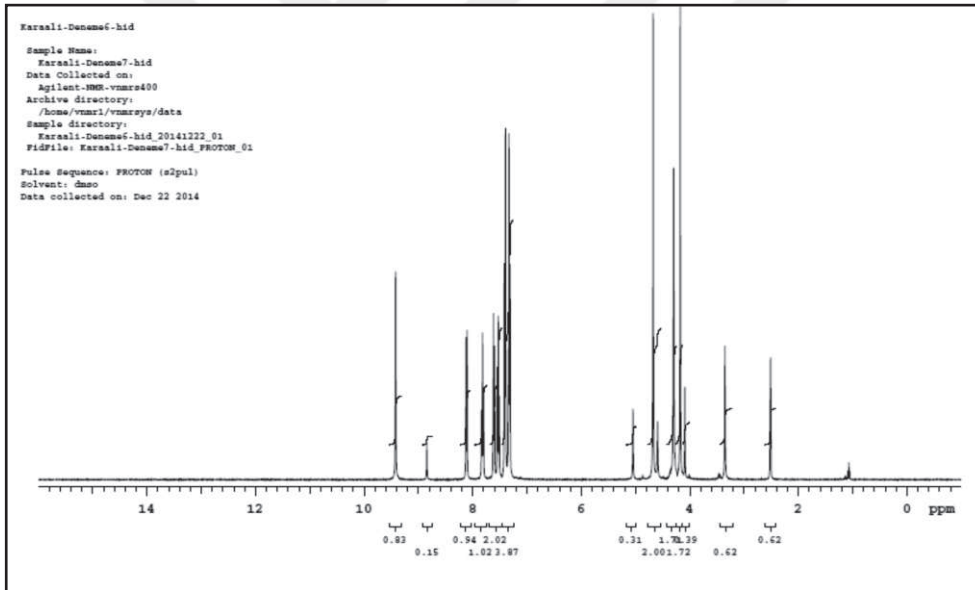
Şekil 91. 4b Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{17}H_{15}ClN_4O_2$, Molekül Ağırlığı: 342,09 g/mol

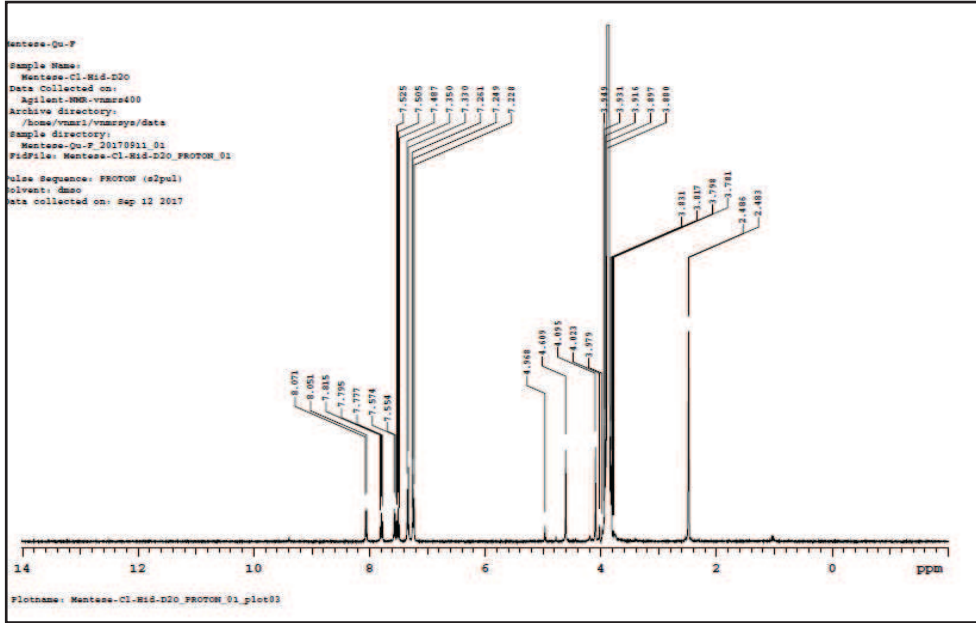
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3323, 3212 (NH-NH₂); 1670, 1660 (C=O); 1594 (C=N). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 9,42 (1H, s, NH); 8,12 (1H, d, *J*= 8,0 Hz, ArH); 7,73 (1H, t, *J*= 8,0 Hz, ArH); 7,62 (1H, d, *J*= 8,0 Hz, ArH); 7,51 (1H, t, *J*= 7,6 Hz, ArH); 7,40 (2H, d, *J*= 7,6 Hz, ArH); 7,39-7,31 (2H, m, ArH); 4,60 (2H, s, NCH₂); 4,30 (2H, s, NH₂); 4,17 (2H, s, CH₂). ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 40,69 (CH₂); 45,07 (NCH₂); ArC [120,47 (C); 126,84; 127,39; 127,57; 129,14; 131,47; 132,18 (CH); 135,18; 135,28; 147,42 (C)]; 156,40 (C=N); 161,94 (C=O); 166,72 (C=O). LC-MS, *m/z*: 342,84 [M+H]⁺.



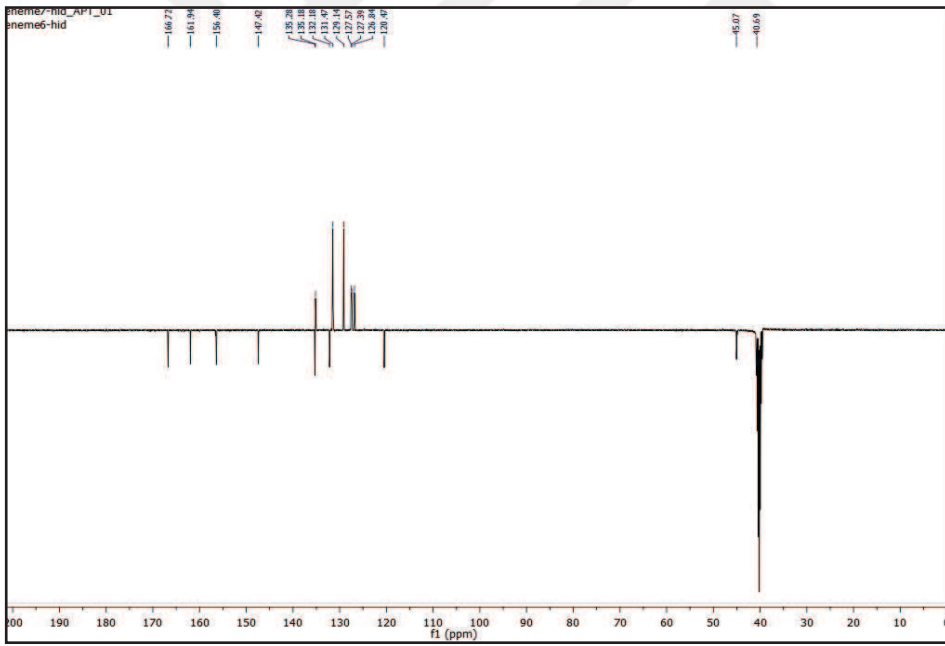
Şekil 92. 4b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



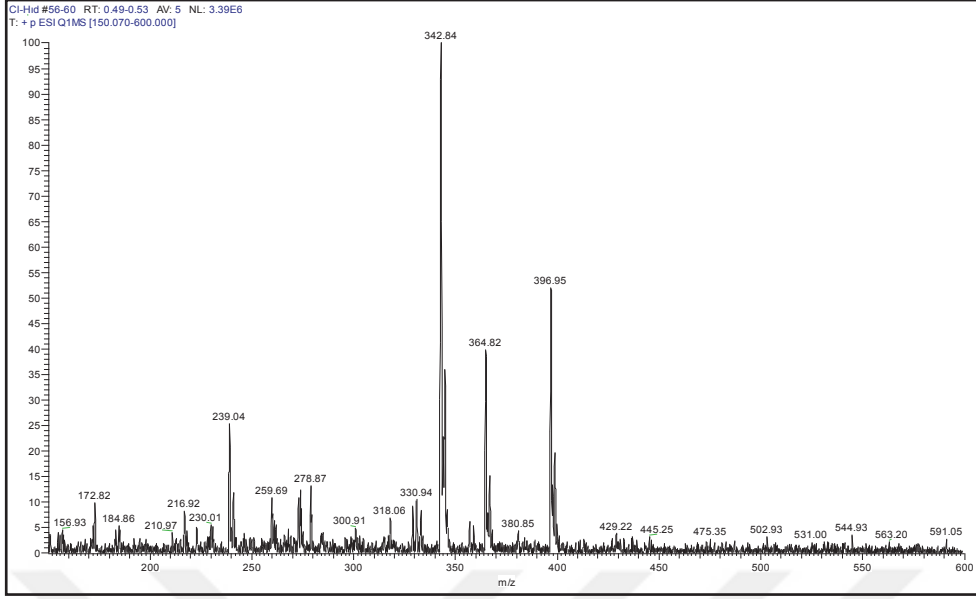
Şekil 93. 4b Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 94. 4b Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR} + \text{D}_2\text{O}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

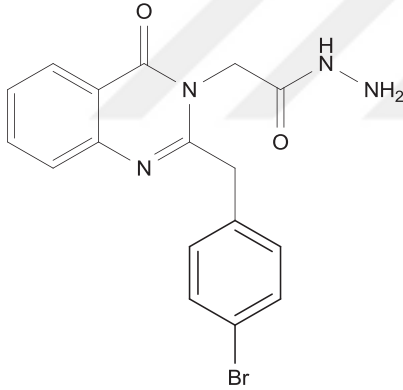


Şekil 95. 4b Bileşiğine ait $^{13}\text{C-APT}$ spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 96. 4b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

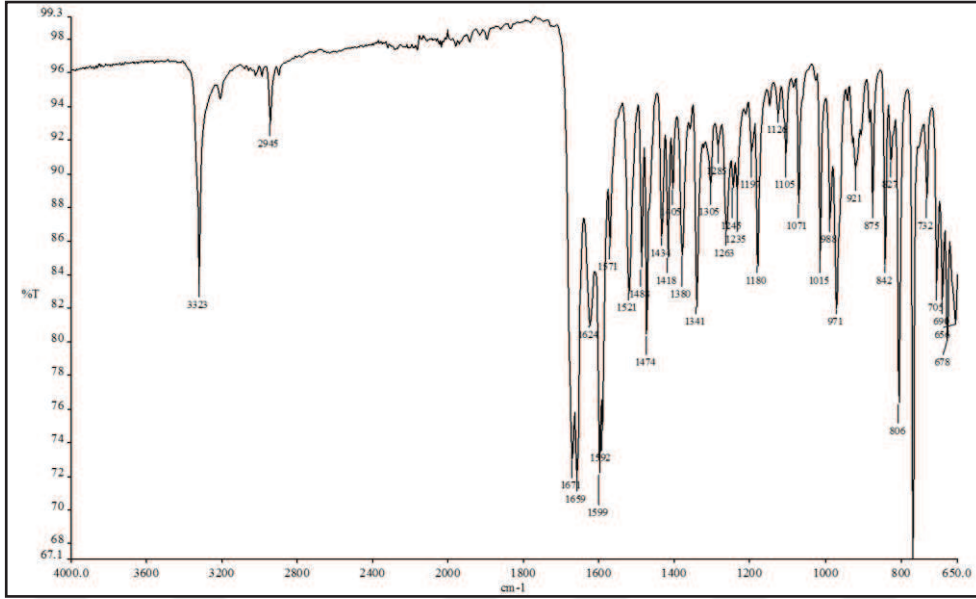
4c Bileşiğine ait spektrum verileri:



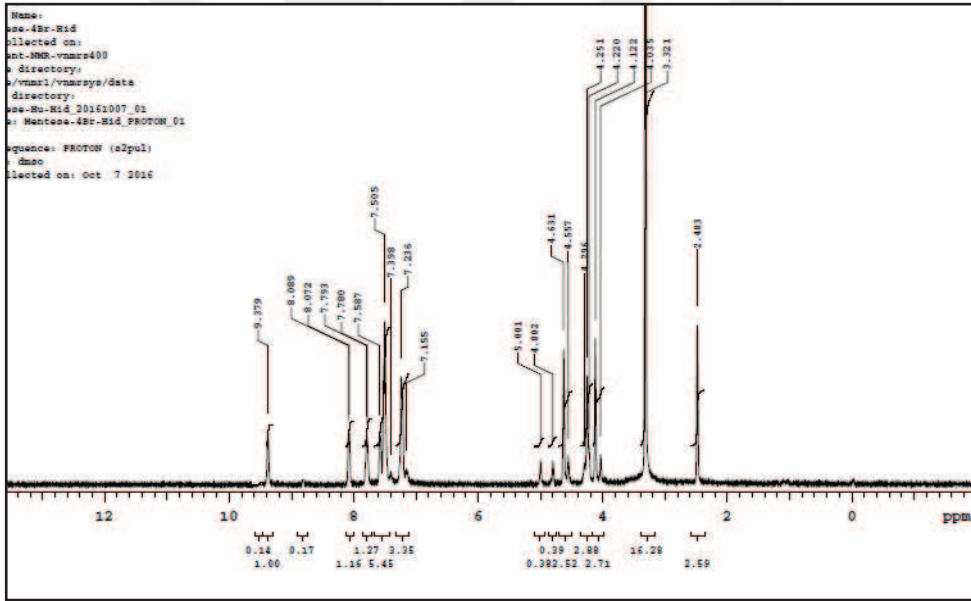
Şekil 97. 4c Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{17}H_{15}BrN_4O_2$, Molekül Ağırlığı: 386,04 g/mol

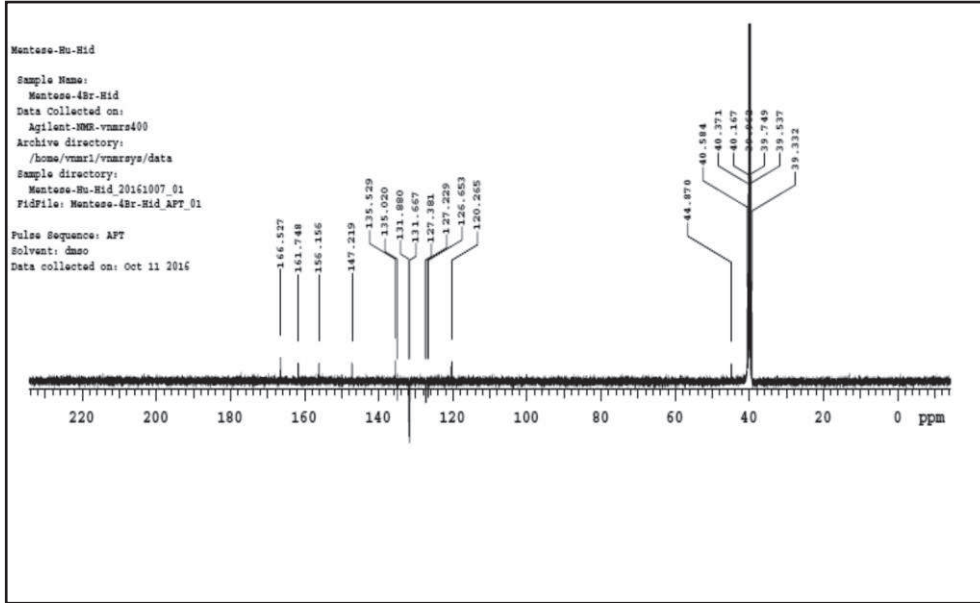
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3323, 3212 (NH-NH₂); 1671 (C=O); 1659 (C=O); 1599 (C=N). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 9,37 (1H, s, NH); 8,08 (1H, d, *J*= 6,8 Hz, ArH); 7,79 (1H, t, *J*= 6,8 Hz, ArH); 7,58-7,50 (3H, m, ArH); 7,23-7,15 (3H, m, ArH); 4,63 (2H, s, NCH₂); 4,25 (2H, s, NH₂); 4,12 (2H, s, CH₂). ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 39,33 (CH₂); 44,87 (NCH₂); ArC [120,26 (C); 126,65; 127,22; 127,38; 131,66; 131,88; 135,02 (CH); 135,52; 147,21(C)]; 156,15 (C=N); 161,74 (C=O); 166,52 (C=O). LC-MS, *m/z*: 386,92 [M+H]⁺.



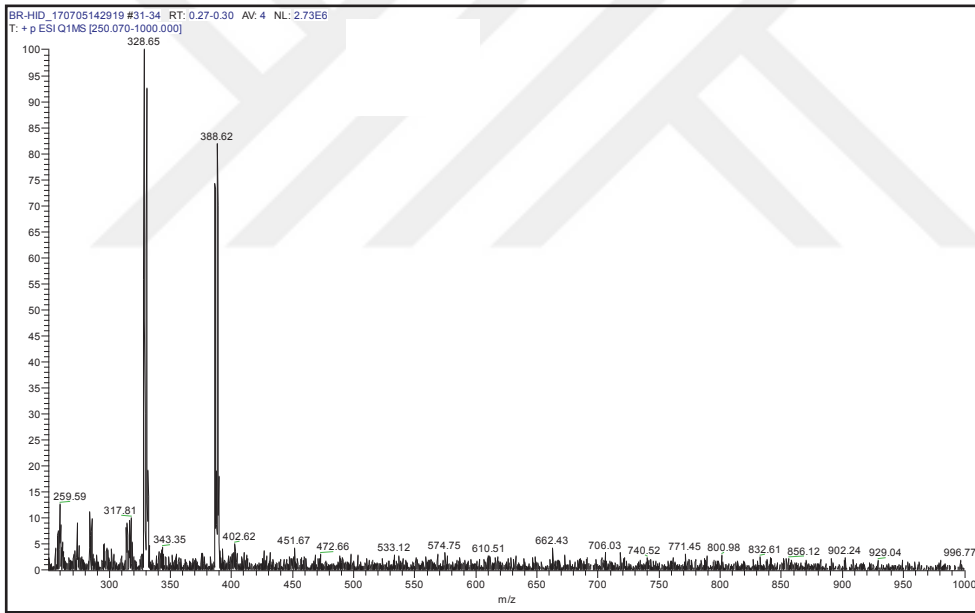
Şekil 98. 4c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 99. 4c Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

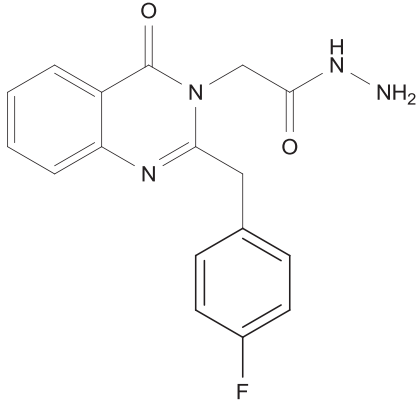


Şekil 100. 4c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 101. 4c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

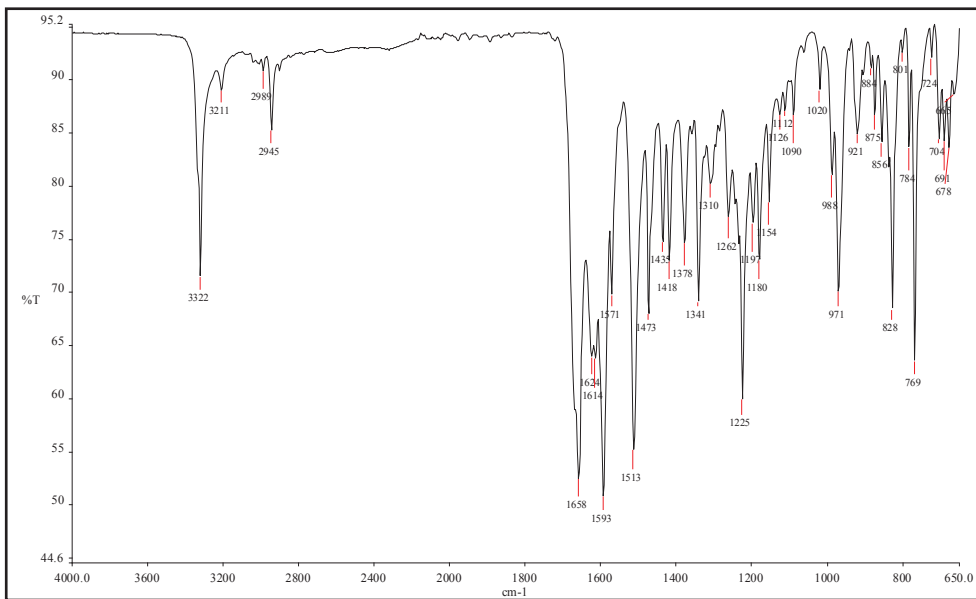
4d Bileşiğine ait spektrum verileri:



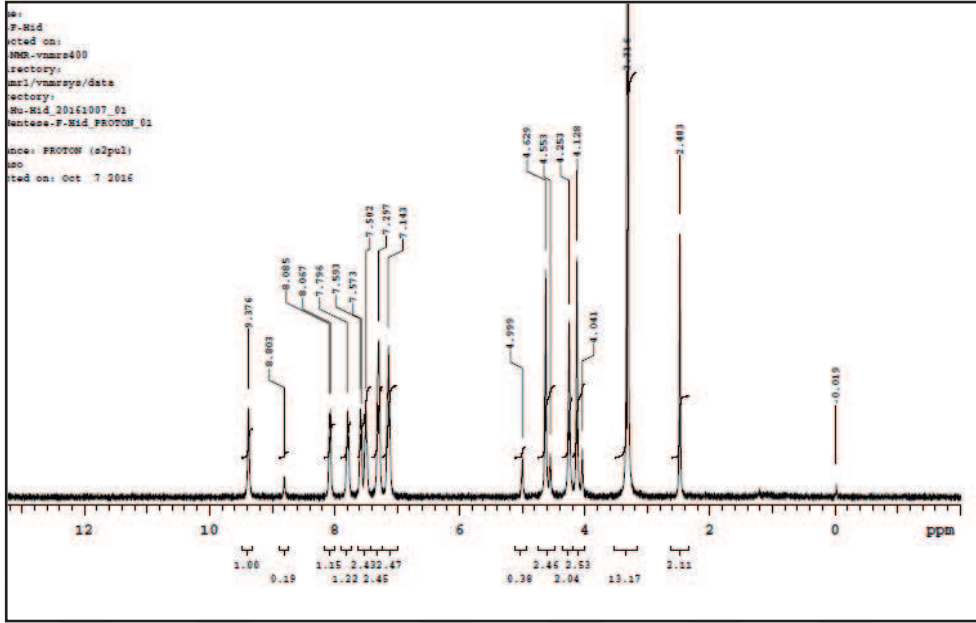
Şekil 102. 4d Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{17}H_{15}FN_4O_2$, Molekül Ağırlığı: 326,12 g/mol

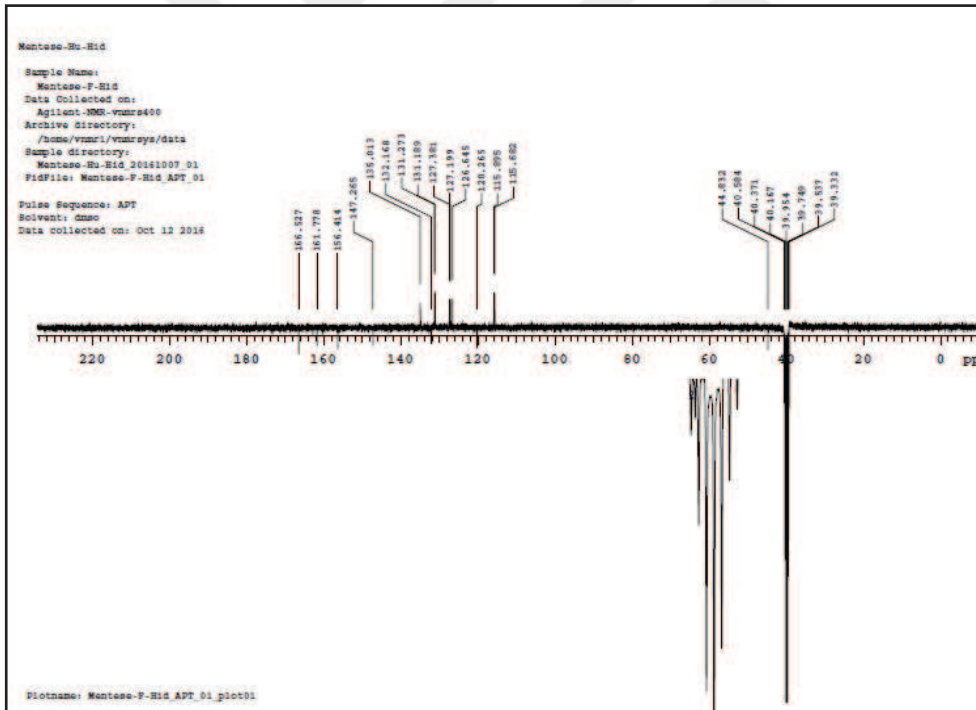
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3322, 3211 (NH-NH₂); 1658 (C=O); 1624 (C=O); 1593 (C=N). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 9,37 (1H, s, NH); 8,08 (1H, d, *J*= 7,2 Hz, ArH); 7,80 (1H, s, ArH); 7,59-7,50 (2H, m, ArH); 7,29-7,14 (4H, m, ArH); 4,62 (2H, s, NCH₂); 4,25 (2H, s, NH₂); 4,12 (2H, s, CH₂). ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 39,33 (CH₂); 44,83 (NCH₂); ArC [115,68; 115,89 (CH); 120,26 (C); 126,64; 127,20; 127,38; 131,18; 131,27 (CH); 132,16 (C); 135,01 (CH); 147,36 (C)]; 156,41 (C=N); 161,77 (C=O); 166,52 (C=O). LC-MS, *m/z*: 326,81 [M+H]⁺.



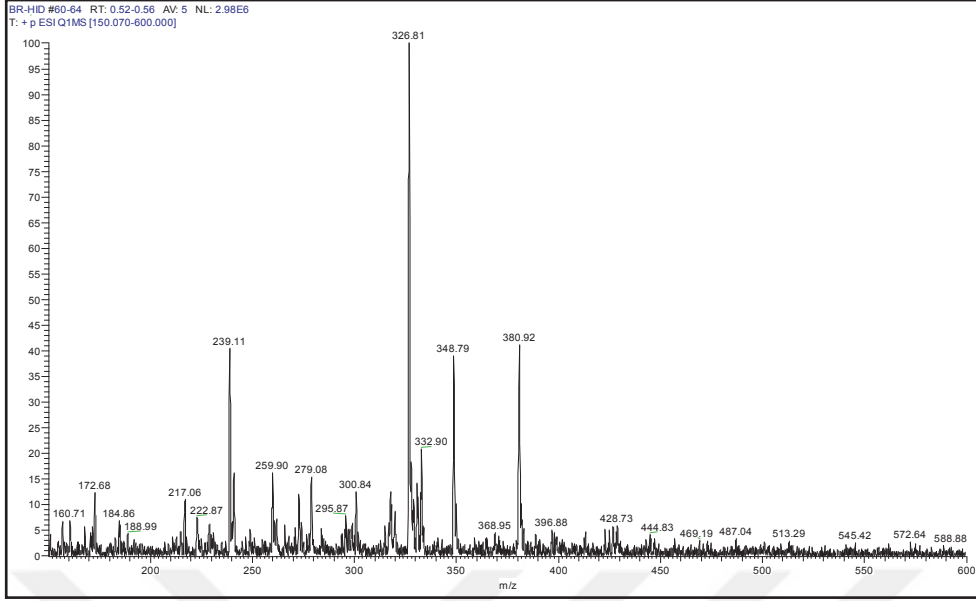
Şekil 103. 4d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 104. 4d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

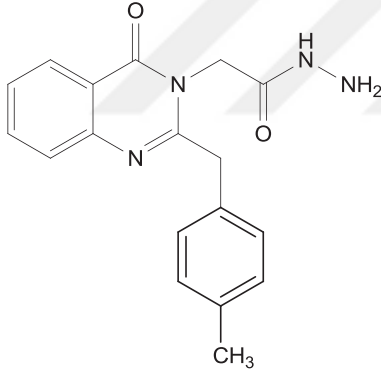


Şekil 105. 4d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 106. 4d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

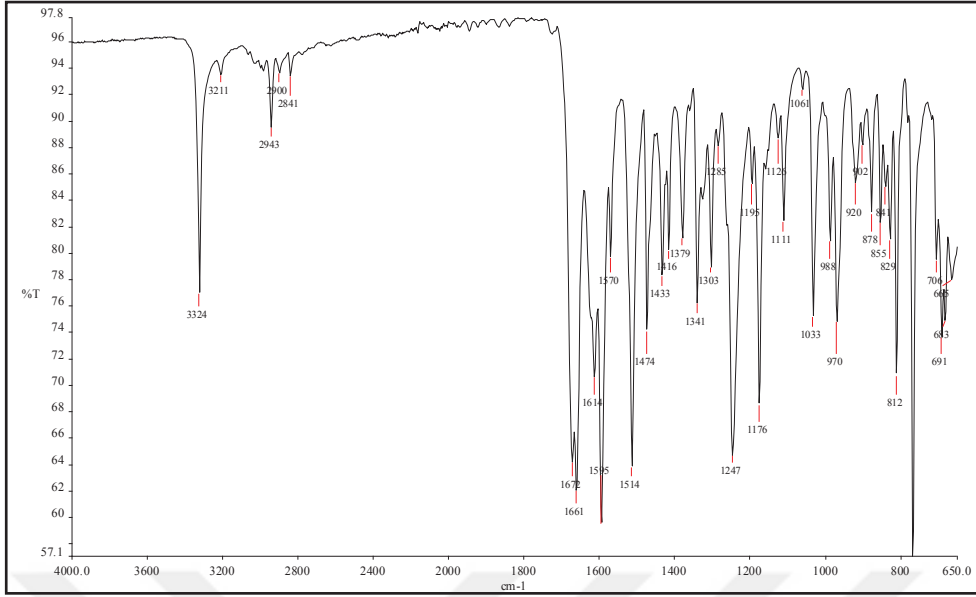
4e Bileşiği için spektrum verileri:



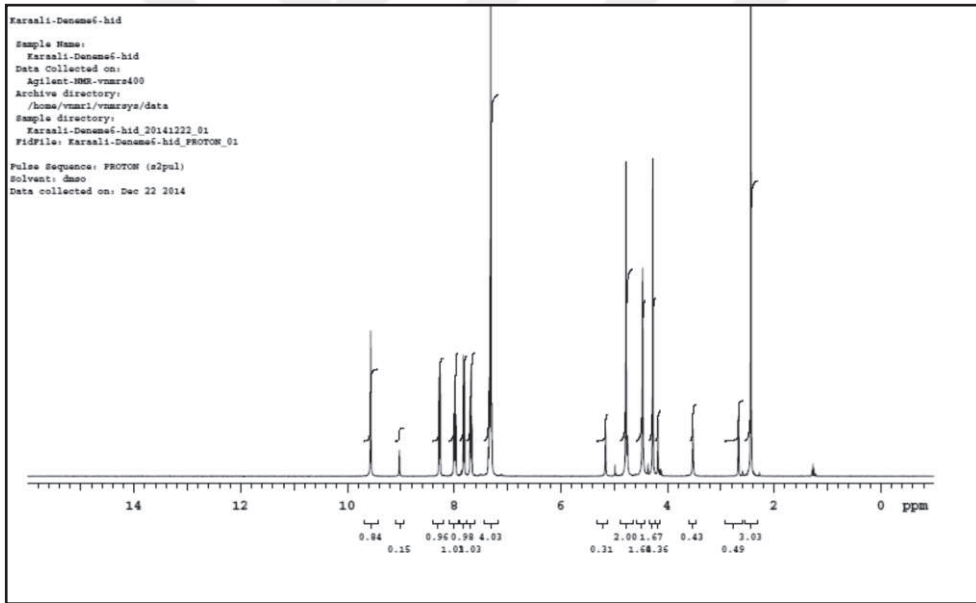
Şekil 107. 4e Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{18}H_{18}N_4O_2$, Molekül Ağırlığı: 322,14 g/mol

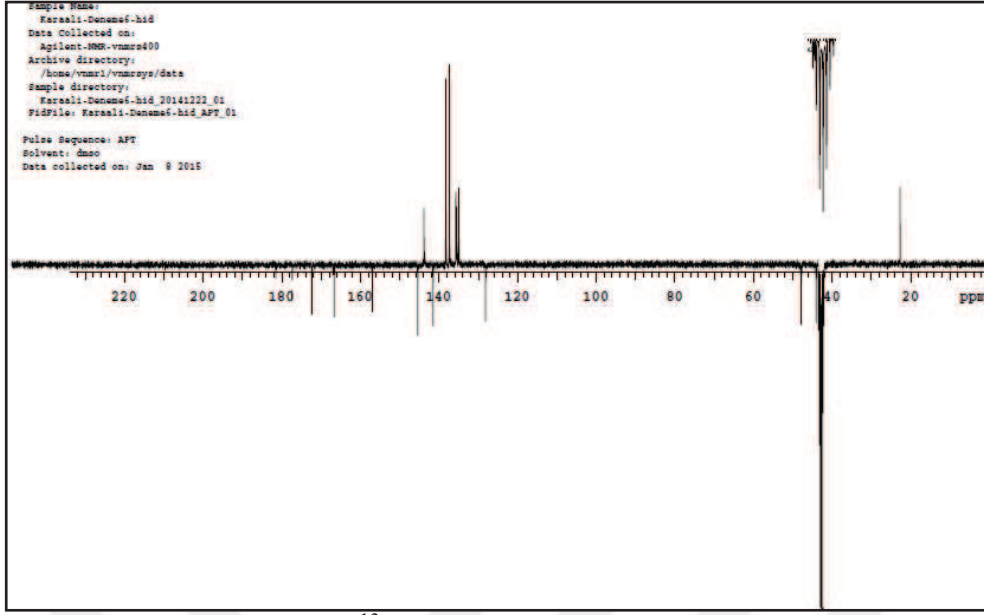
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3324, 3211 (NH-NH₂); 1672 (C=O); 1661 (C=O); 1595 (C=N). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 9,56 (1H, s, NH); 8,28 (1H, d, *J*= 8,0 Hz, ArH); 8,00 (1H, t, *J*= 8,0 Hz, ArH); 7,82 (1H, d, *J*= 8,4 Hz, ArH); 7,70 (1H, t, *J*= 8,4 Hz, ArH); 7,36-7,29 (4H, m, ArH); 4,78 (2H, s, NCH₂); 4,46 (2H, s, NH₂); 4,27 (2H, s, CH₂); 2,44 (3H, s, CH₃). ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 22,45 (CH₃); 43,42 (CH₂); 48,08 (NCH₂); ArC [127,60 (C); 134,17; 135,21; 136,82; 138,96 (CH); 141,80 (C); 144,65 (CH); 146,67 (C)]; 157,79 (C=N); 167,18 (C=O); 171,79 (C=O). LC-MS, *m/z*: 322,96 [M+H]⁺; 344,87 [M+Na]⁺.



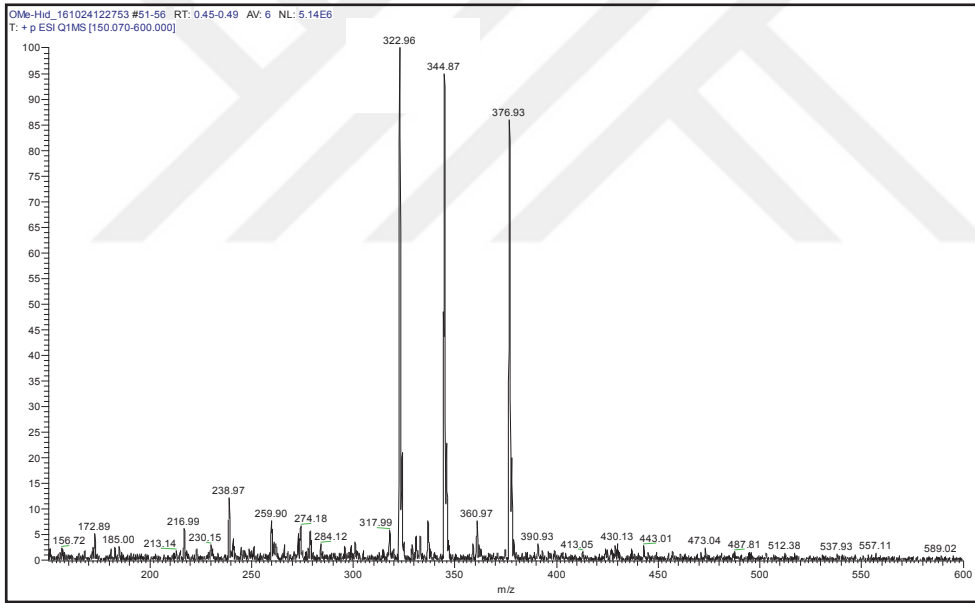
Şekil 108. 4e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 109. 4e Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

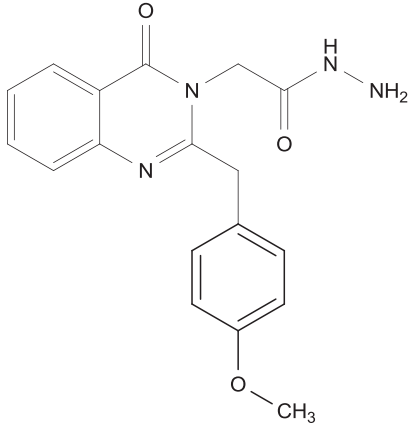


Şekil 110. 4e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 111. 4e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

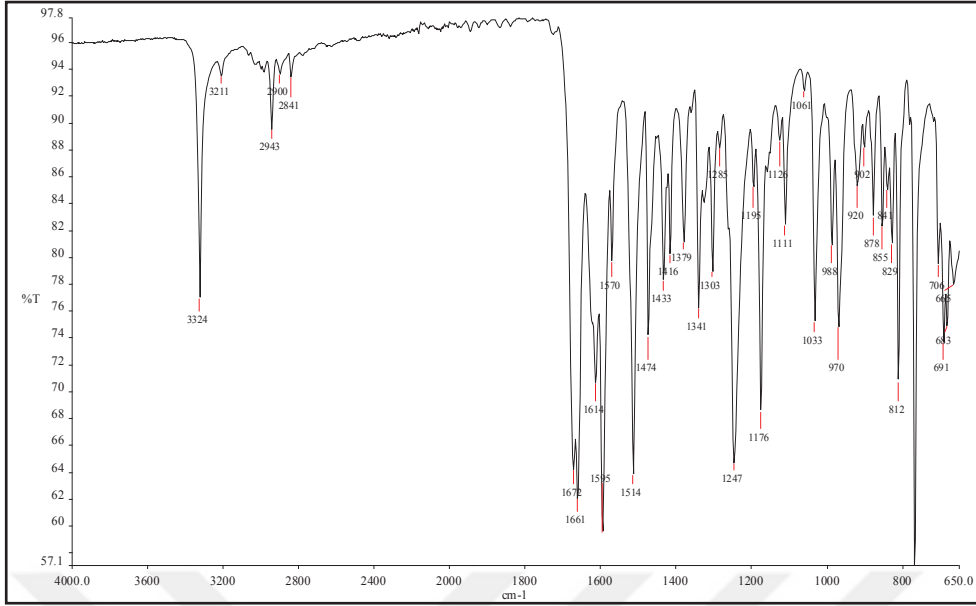
4f Bileşiğine ait spektrum verileri:



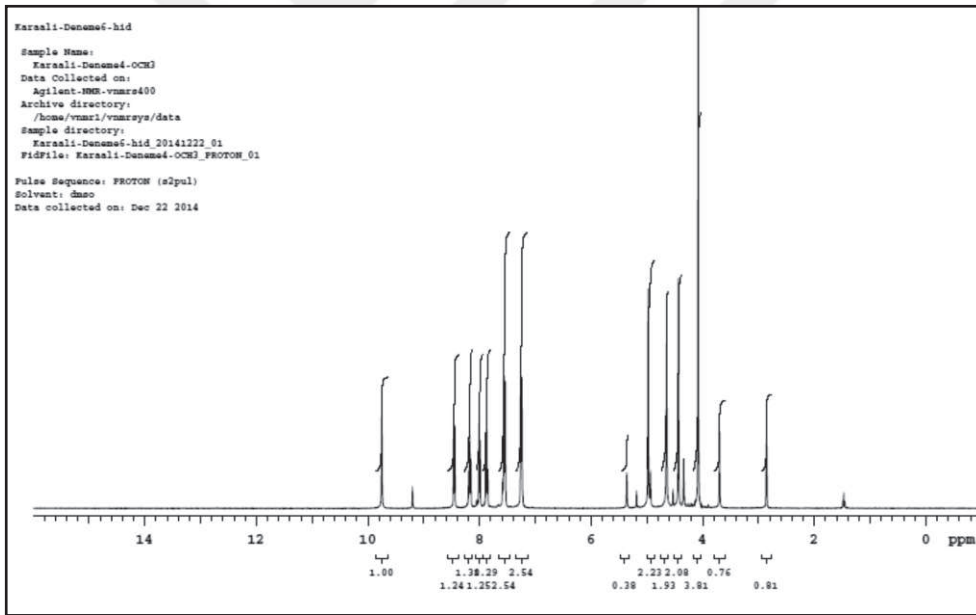
Şekil 112. 4f Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: C₁₈H₁₈N₄O₃, Molekül Ağırlığı: 338,14 g/mol

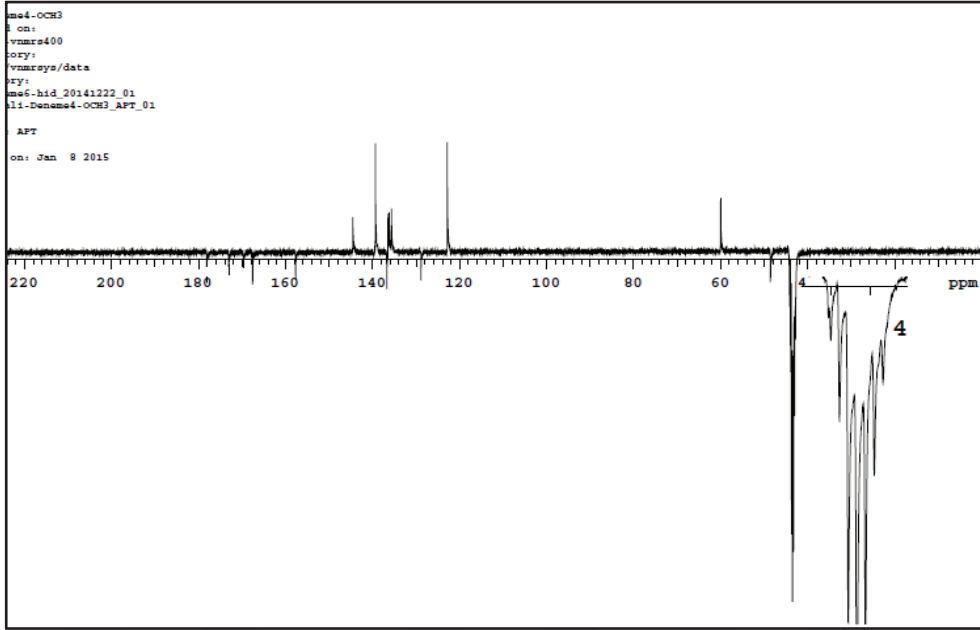
IR (v_{max}/cm⁻¹): 3324, 3211(NH-NH₂); 1672, 1661 (C=O); 1595 (C=N). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 9,75 (1H, s, NH); 8,46 (1H, d, *J*= 7,6 Hz, ArH); 8,19 (1H, t, *J*= 8,0 Hz, ArH); 8,01 (1H, d, *J*= 8,0 Hz, ArH); 7,98 (1H, t, *J*= 7,6 Hz, ArH); 7,58-7,54 (2H, m, ArH); 7,26-7,24 (2H, m, ArH); 4,98 (2H, s, NCH₂); 4,65 (2H, s, NH₂); 4,44 (2H, s, CH₂); 4,08 (3H, s, OCH₃). ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 47,63 (CH₂); 49,66 (NCH₂); 60,45 (OCH₃); ArC [122,25 (CH); 129,15 (C); 134,49; 135,11; 136,92 (CH); 137,20 (C); 139,90; 144,31 (CH)]; 158,63 (C=N); 168,75 (C=O); 173,58 (C=O). LC-MS, *m/z*: 338,99 [M+H]⁺, 360,83 [M+Na]⁺.



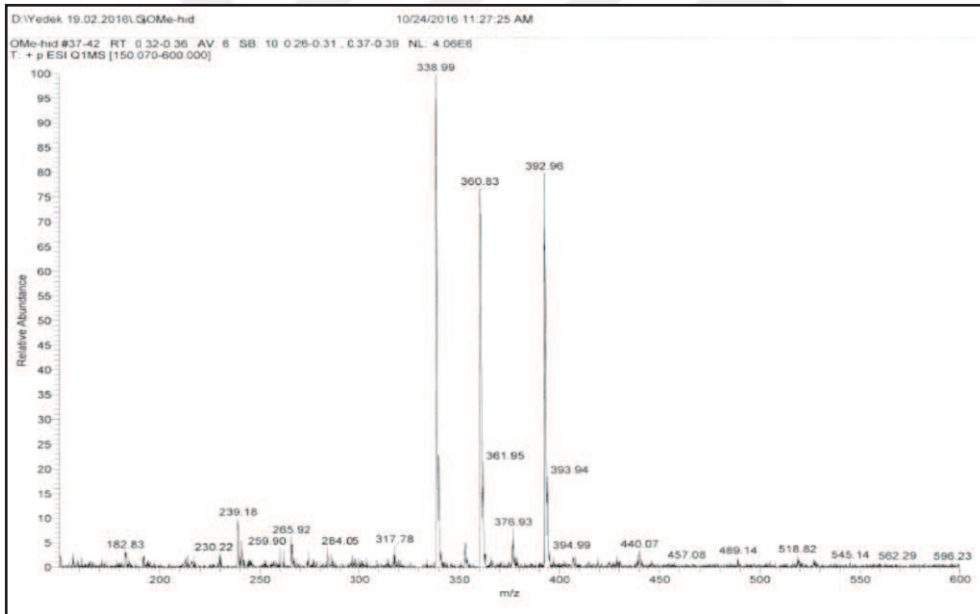
Şekil 113. 4f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 114. 4f Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

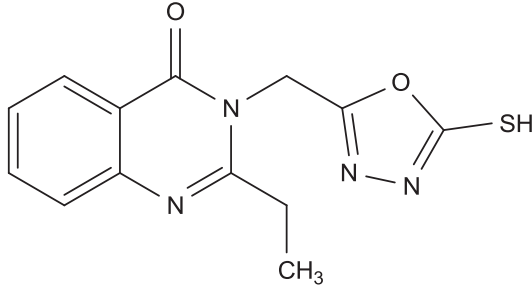


Şekil 115. 4f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 116. 4f Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

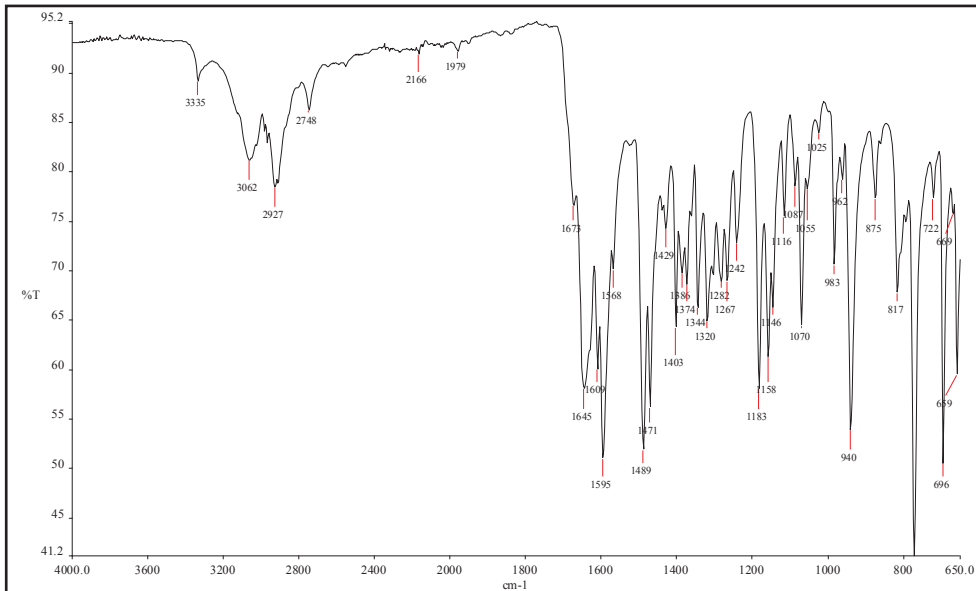
5a Bileşiğine ait spektrum verileri:



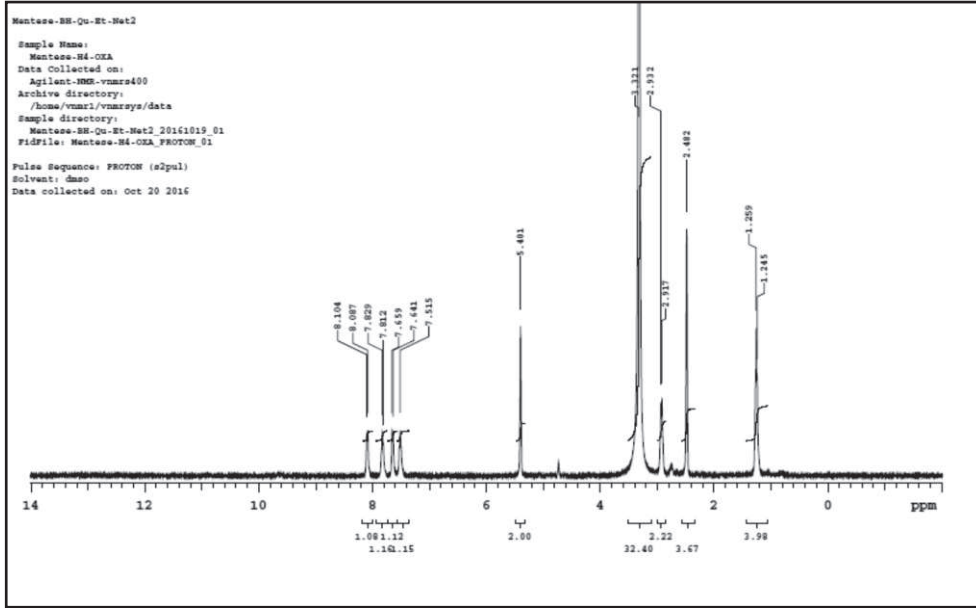
Şekil 117. 5a Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{13}H_{12}N_4O_2S$, Molekül Ağırlığı: 288,07 g/mol

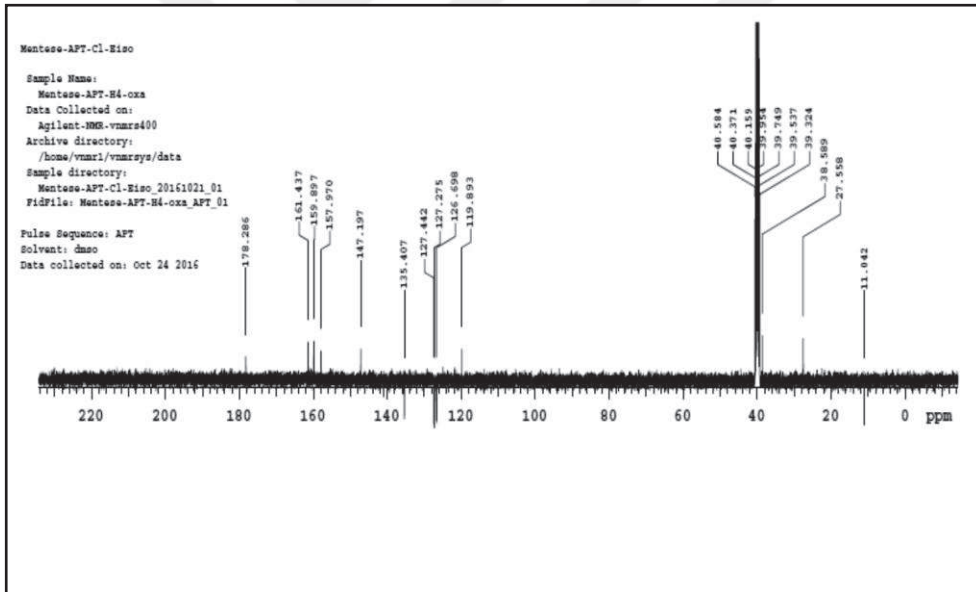
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3335 (NH); 1645 (C=O); 1595 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 8,10 (1H, d, $J= 6,8$ Hz, ArH); 7,82 (1H, t, $J= 6,8$ Hz, ArH); 7,65 (1H, d, $J= 7,2$ Hz, ArH); 7,52 (1H, t, $J= 7,2$ Hz, ArH); 5,40 (2H, s, NCH $_2$); 2,93 (2H, q, $J= 6,0$ Hz, CH $_2$); 1,26 (3H, t, $J= 6,0$ Hz, CH $_3$). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 11,04 (CH $_3$); 27,55 (CH $_2$); 38,59 (NCH $_2$); ArC: [119,90 (C); 126,70; 127,27; 127,44; 135,40 (CH); 147,19 (C)]; 157,97 (C=N); 159,90 (oksadiazol C $_2$); 161,43 (C=O); 178,28 (oksadiazol C $_5$). LC-MS, m/z : 288,74 [M+H] $^+$.



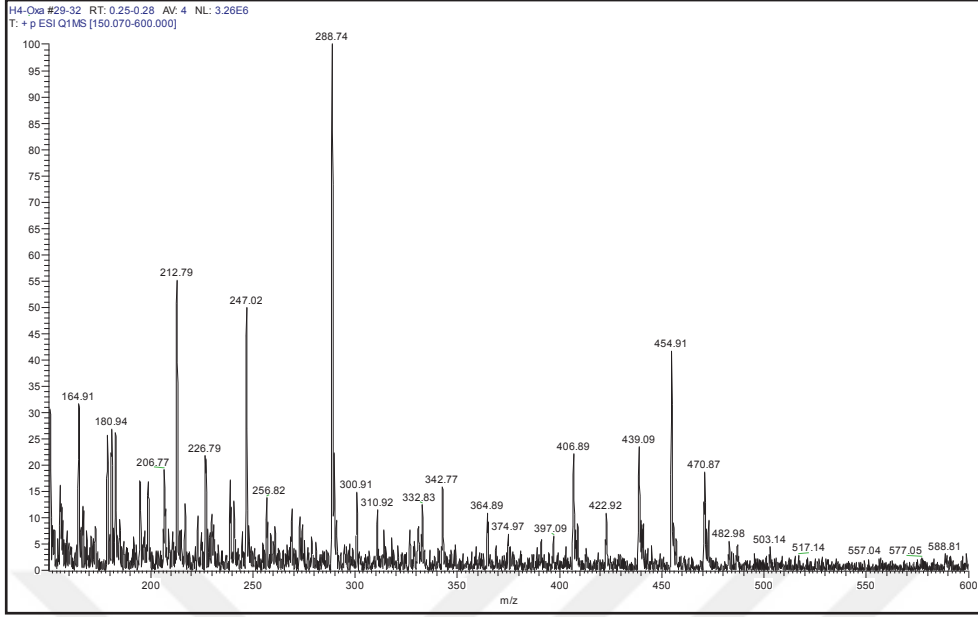
Şekil 118. 5a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 119. 5a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

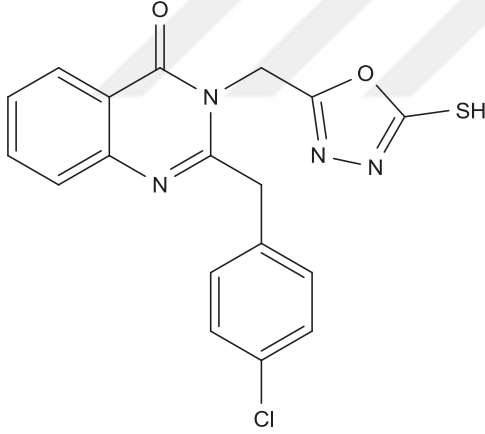


Şekil 120. 5a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 121. 5a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

5b Bileşiğine ait spektrum verileri:

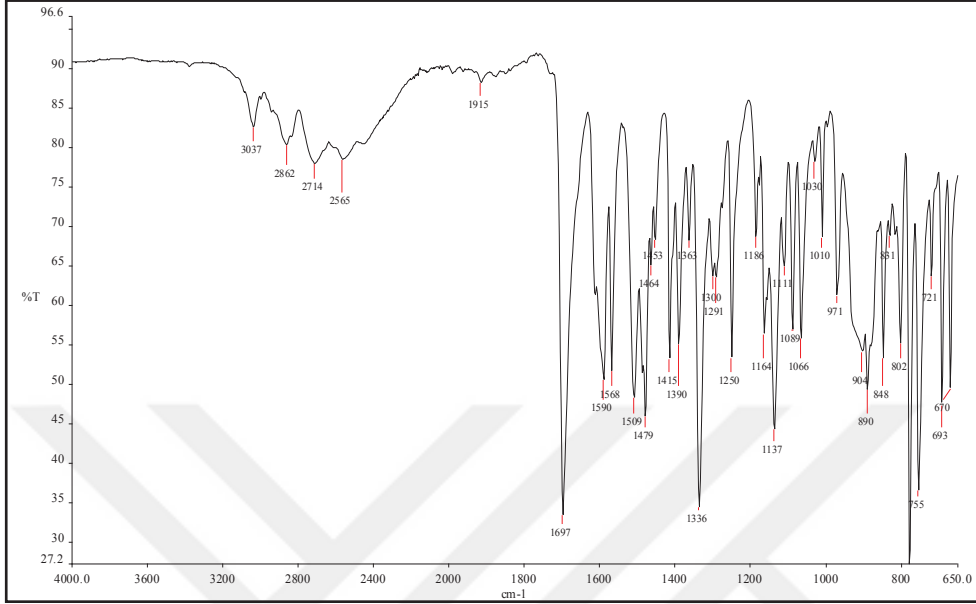


Şekil 122. 5b Bileşiğinin yapısı

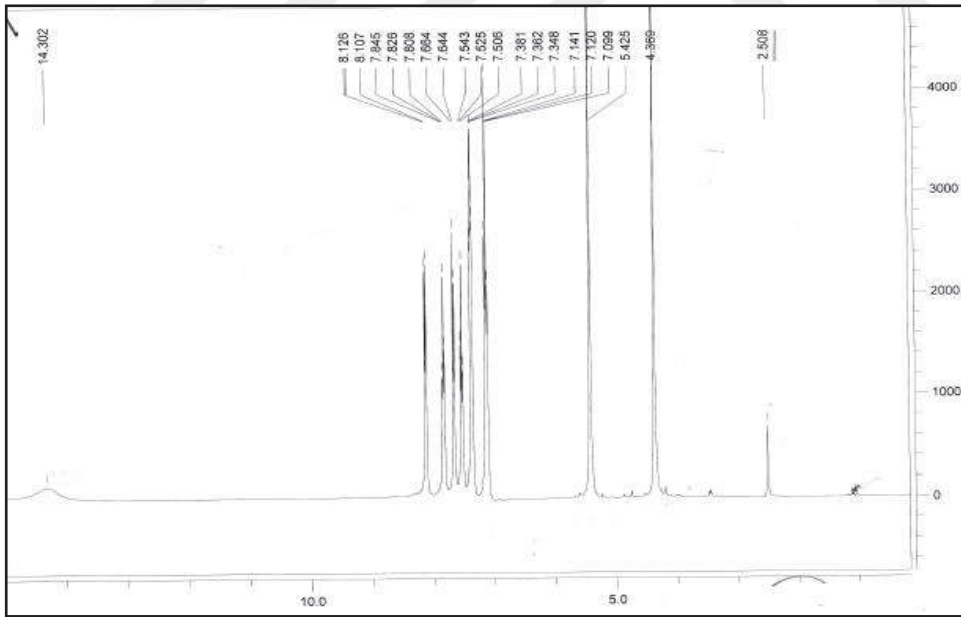
Kapalı formülü: $C_{18}H_{13}ClN_4O_2S$, Molekül Ağırlığı: 384,04 g/mol

IR (ν_{max} , cm^{-1}): 2565 (SH); 1697 (C=O); 1590, 1568 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14,30 (1H, s, NH); 8,11 (1H, d, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,82 (1H, t, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,65 (1H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,52 (1H, t, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,36 (2H, t, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,12 (2H, t, $J= 8,4$ Hz, ArH); 5,42 (2H, s, NCH $_2$); 4,37 (2H, s, CH $_2$). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 39,19 (CH $_2$); 40,59 (NCH $_2$); ArC: [119,98 (C); 126,76; 127,58; 127,71; 128,93; 131,22 (CH); 132,16; 134,66 (C), 135,53 (CH),

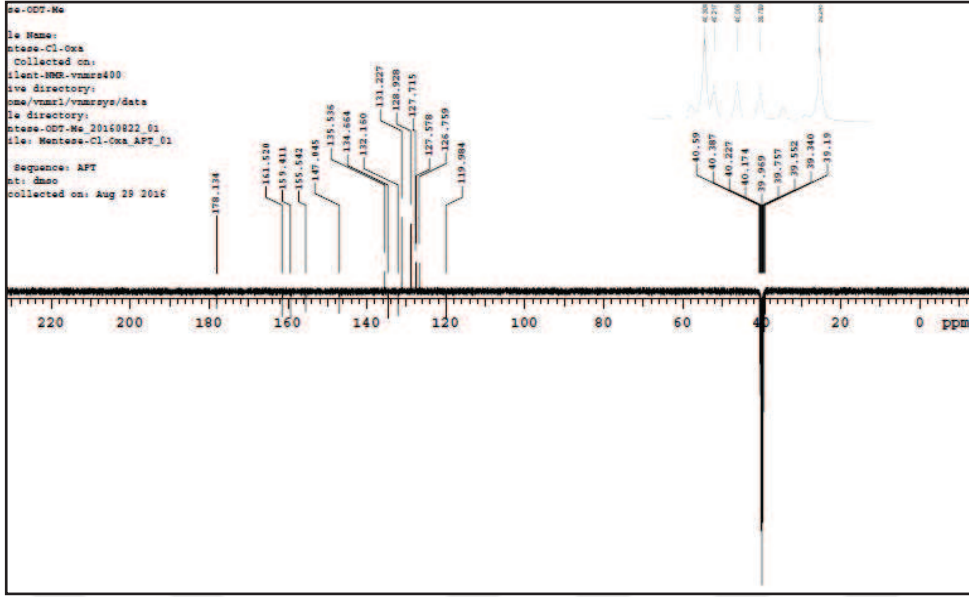
147,04 (C)]; 155,54 (C=N); 159,41 (oksadiazol C₂); 161,52 (C=O); 178,13 (oksadiazol C₅). LC-MS, *m/z*: 385,05 [M(Cl³⁵)+H]⁺, 386,94 [M(Cl³⁷)+H]⁺.



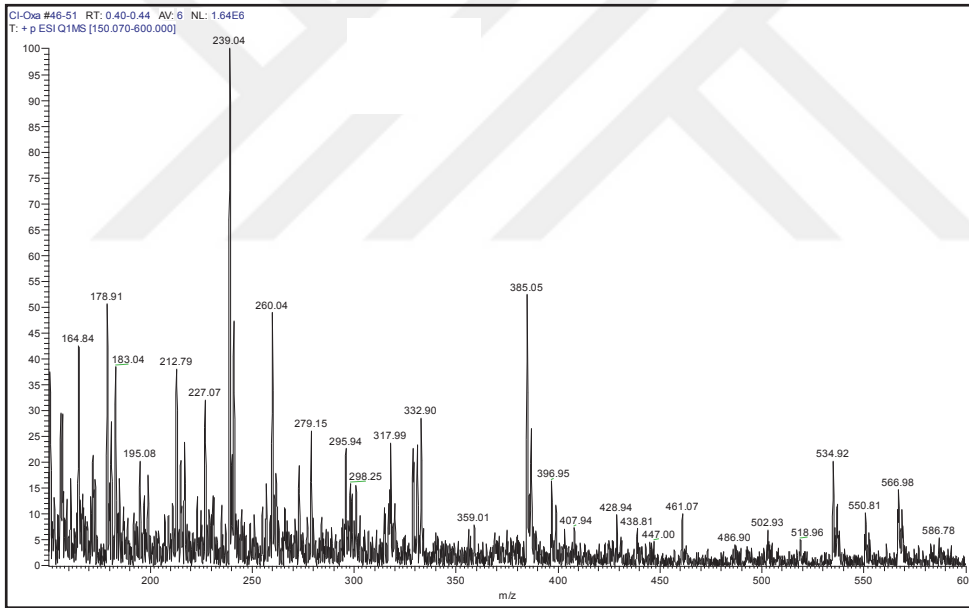
Şekil 123. 5b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 124. 5b Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)

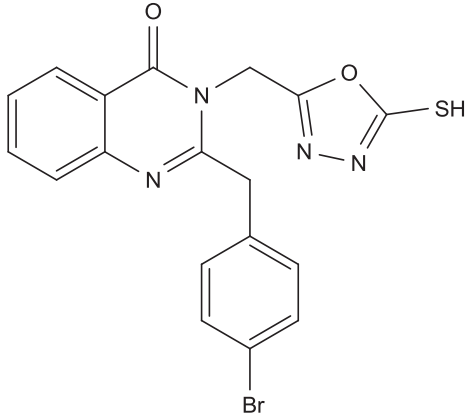


Şekil 125. 5b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 126. 5b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

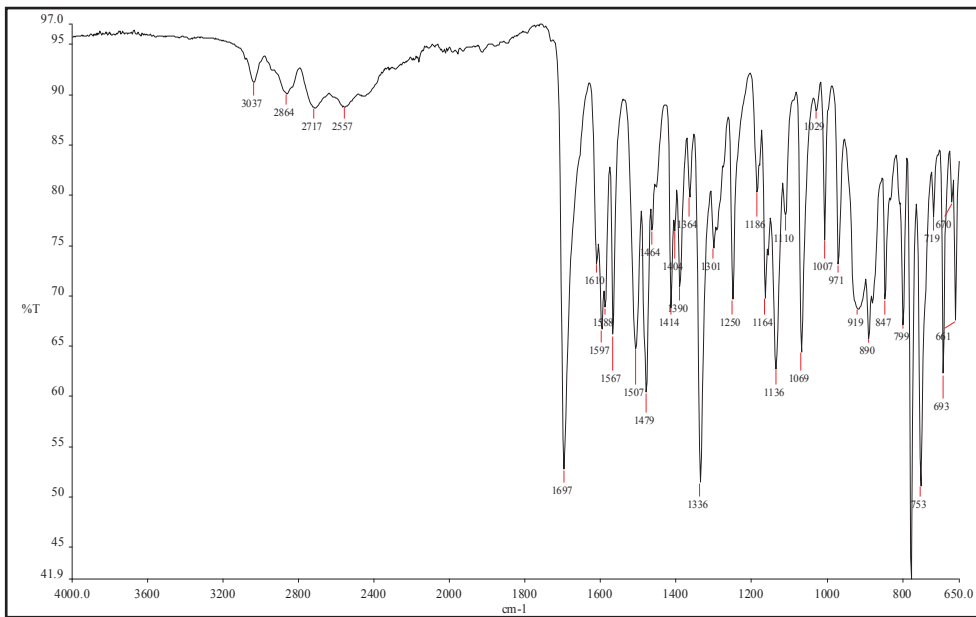
5c Bileşiğine ait spektrum verileri:



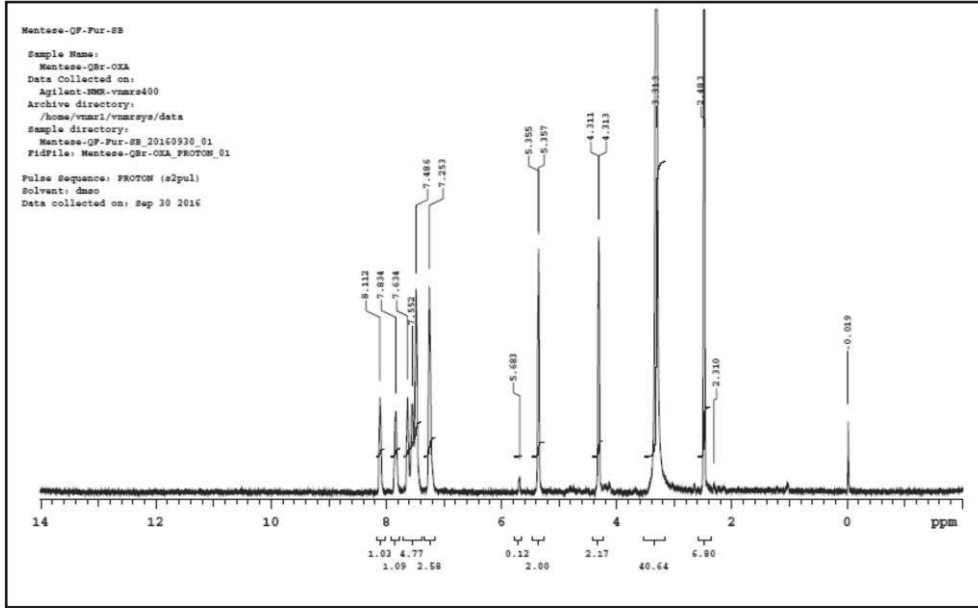
Şekil 127. 5c Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{18}H_{13}BrN_4O_2S$, Molekül Ağırlığı: 427,99 g/mol

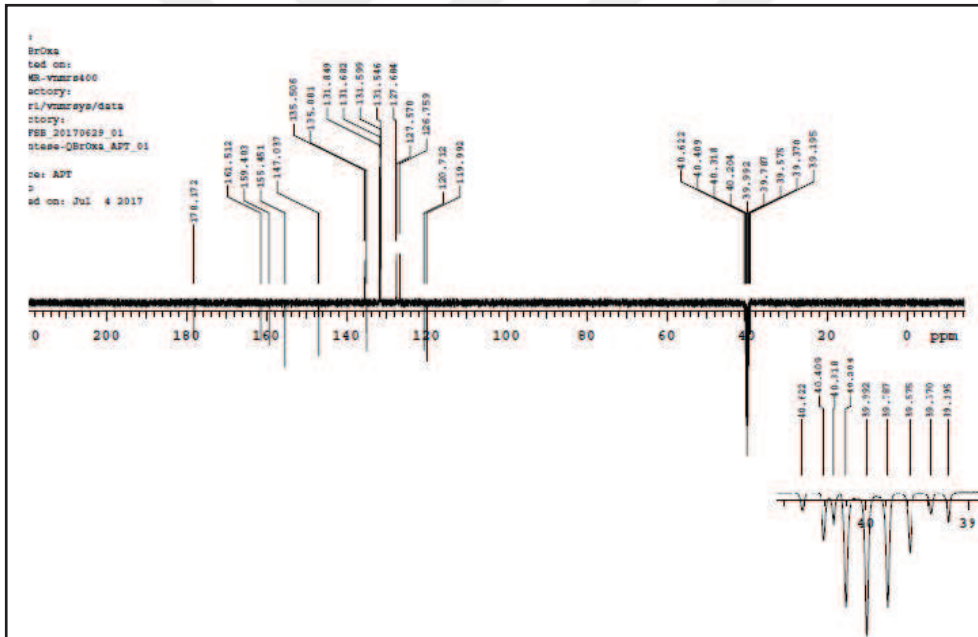
IR (ν_{max} , cm^{-1}): 2557 (SH); 1697 (C=O); 1597, 1567 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 8,11 (1H, d, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,83 (1H, t, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,55 (4H, m, ArH); 7,25 (2H, s, ArH); 5,35 (2H, s, NCH $_2$); 4,31 (2H, s, CH $_2$). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 39,19 (CH $_2$); 40,62 (NCH $_2$); ArC: [119,98; 120,70 (C); 126,76; 127,68; 131,54; 131,59; 131,68; 131,86 (CH); 135,08 (C); 135,50 (CH); 147,03 (C)]; 155,45 (C=N); 159,40 (oksadiazol C $_2$); 161,51 (C=O); 178,17 (oksadiazol C $_5$). LC-MS, m/z : 428,94 [M(Br 79)+H] $^+$, 430,90 [M(Br 81)+H] $^+$.



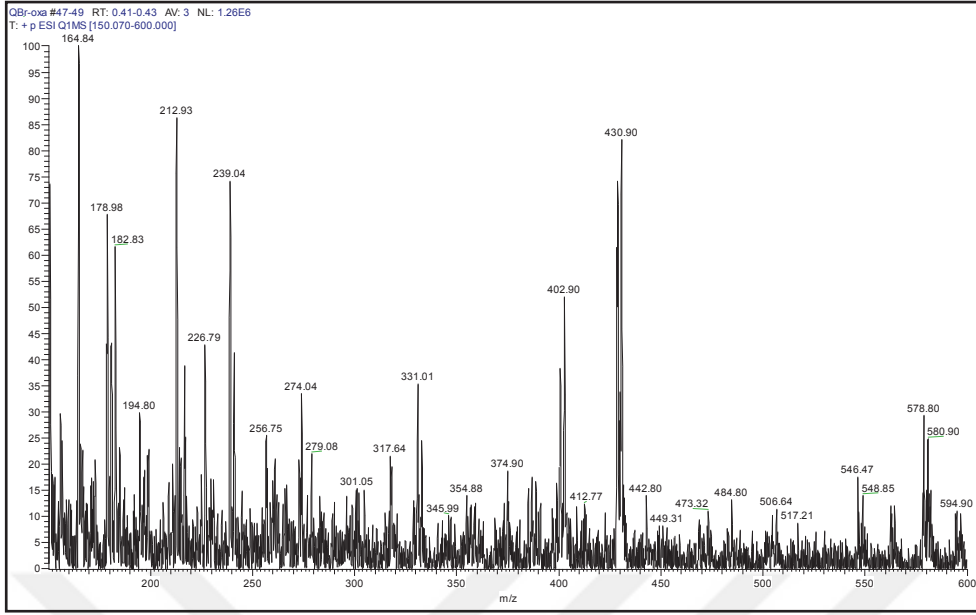
Şekil 128. 5c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 129. 5c Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

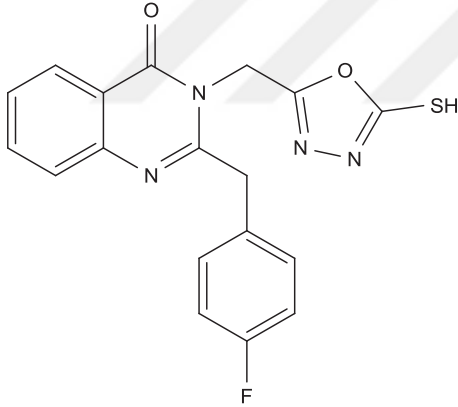


Şekil 130. 5c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 131. 5c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrum

5d Bileşiğine ait spektrum verileri:

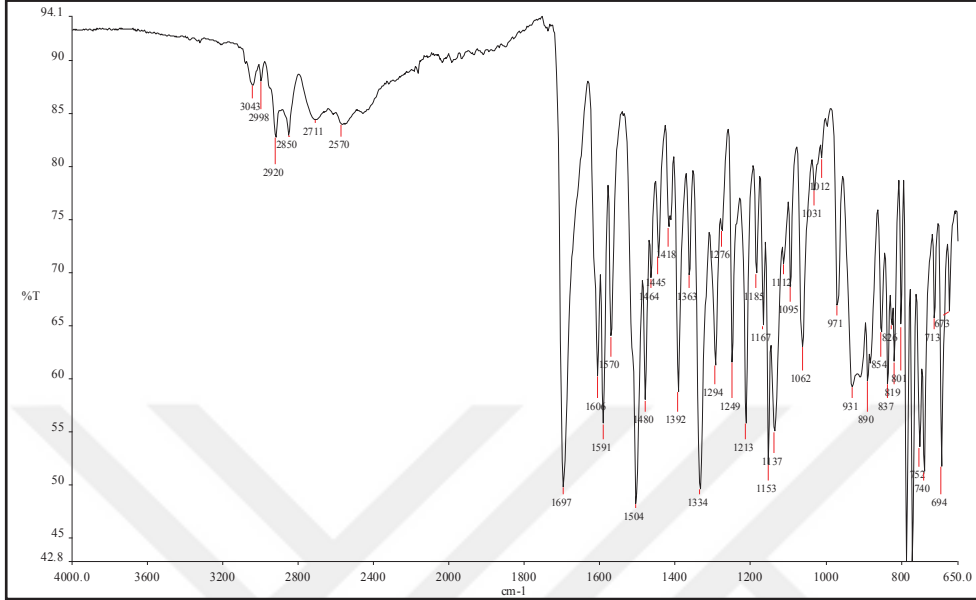


Şekil 132. 5d Bileşiğinin yapısı

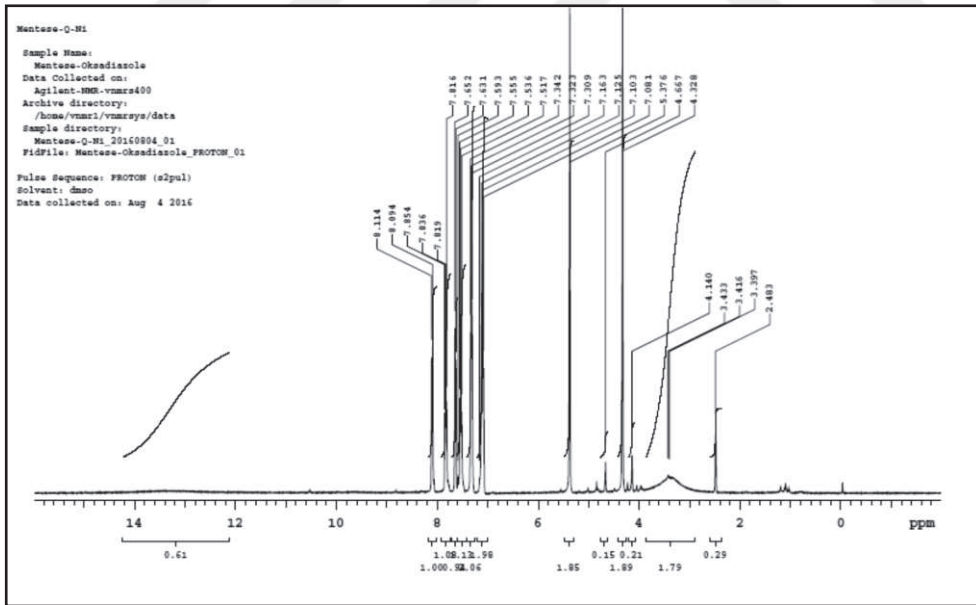
Kapalı formülü: $C_{18}H_{13}FN_4O_2S$, Molekül Ağırlığı: 368,07 g/mol

IR (ν_{max} , cm^{-1}): 2570 (SH); 1697 (C=O); 1606, 1591 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 13,56 (1H, bs, NH); 8,11 (1H, d, J = 8,0 Hz, ArH); 7,83 (1H, t, J = 8,0 Hz, ArH); 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz, ArH); 7,53 (1H, t, J = 7,6 Hz, ArH); 7,32 (2H, t, J = 7,6 Hz, ArH); 7,10 (2H, t, J = 8,8 Hz, ArH); 5,37 (2H, s, NCH $_2$); 4,33 (2H, s, CH $_2$). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 39,21 (CH $_2$); 40,58 (NCH $_2$); ArC: [115,75 (d, J =21 Hz, CH); 119,97 (C); 126,75 (CH); 127,62; 131,19 (d, J = 7,6 Hz, CH); 131,72

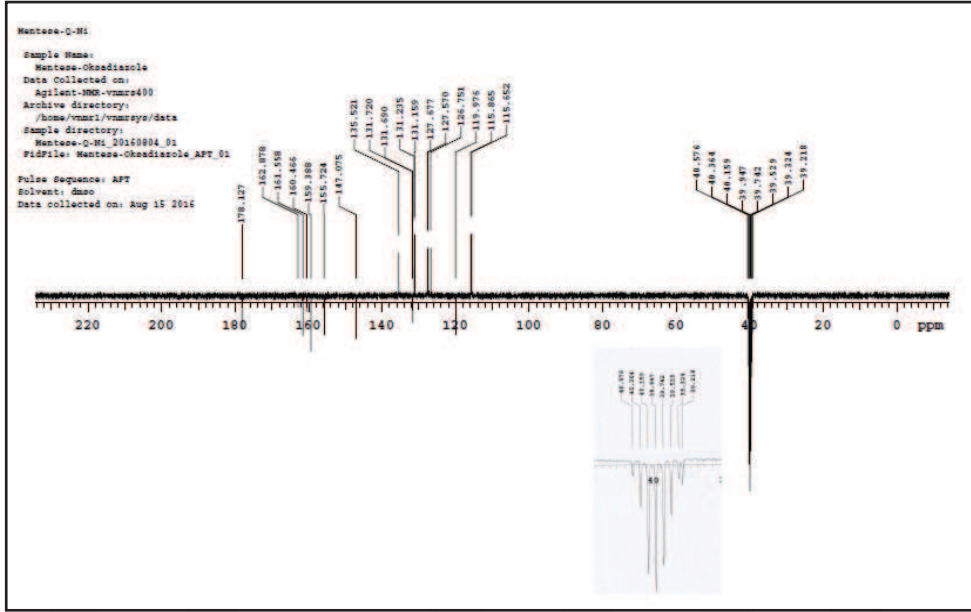
(C); 135,52 (CH); 147,07 (C)]; 155,72 (C=N); 159,38 (oksadiazol C₂); 161,56 (C=O); 161,67 (C-F, d, J_{CF} = 241 Hz); 178,13 (oksadiazol C₅). LC-MS, m/z : 368,81 [M+H]⁺.



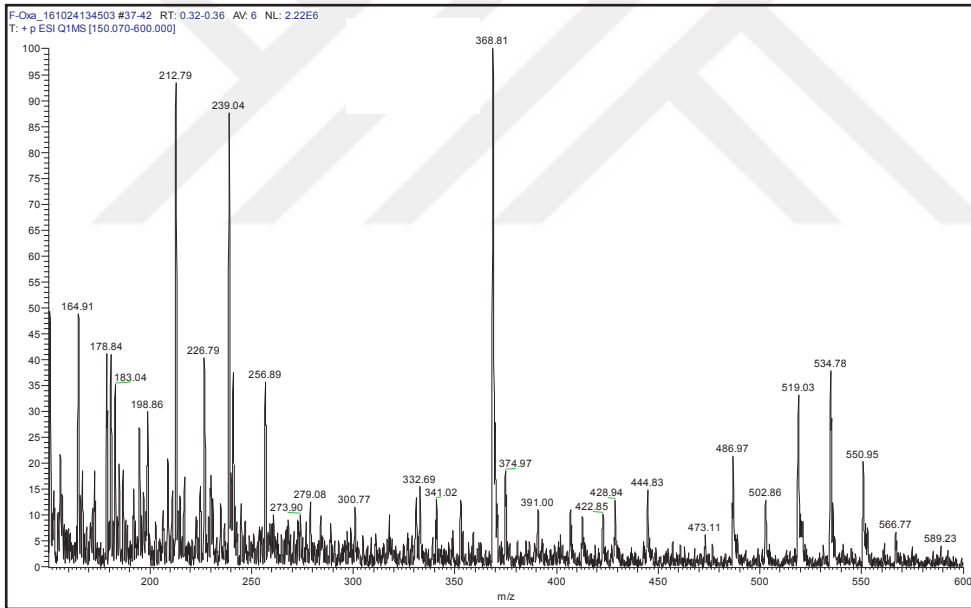
Şekil 133. 5d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 134. 5d Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu(400 MHz, DMSO-*d*₆)

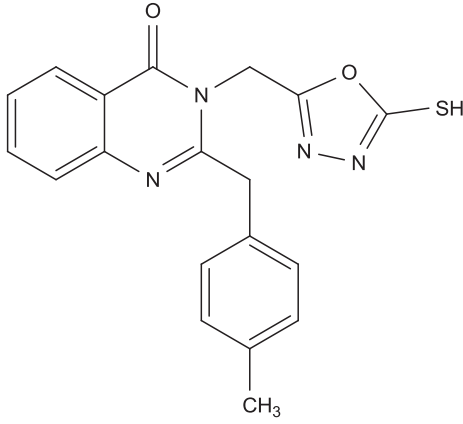


Şekil 135. 5d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 136. 5d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

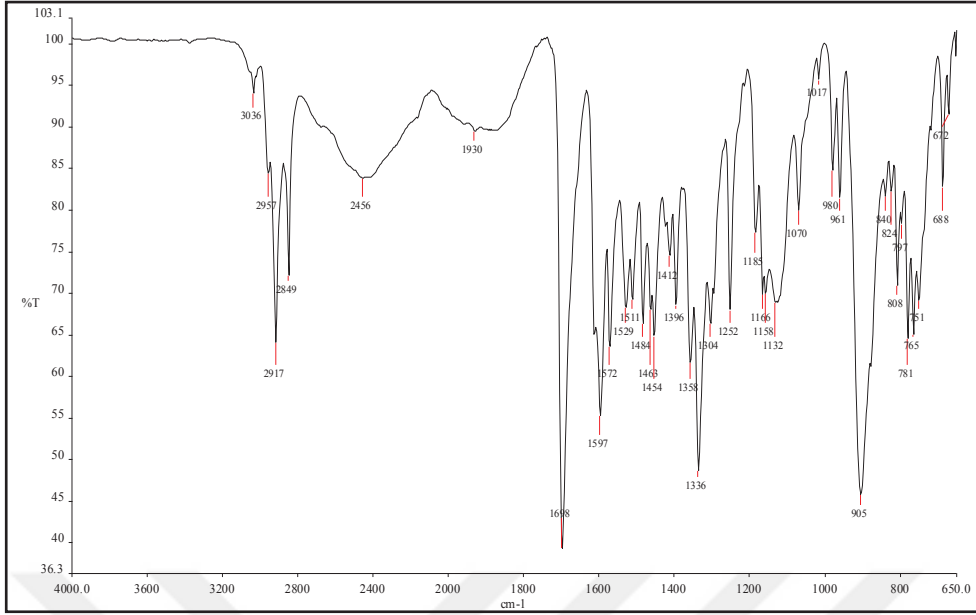
5e Bileşiğine ait spektrum verileri:



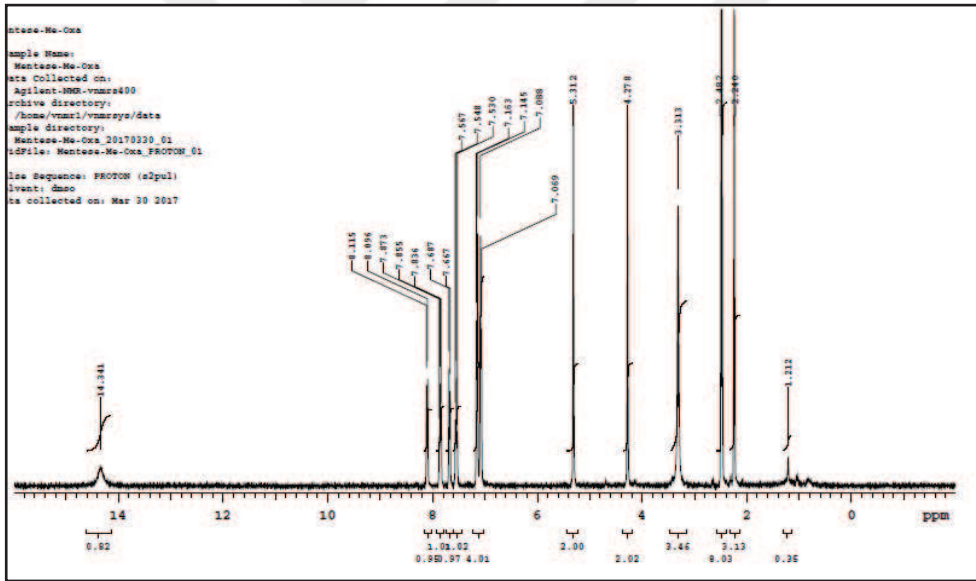
Şekil 137. 5e Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{19}H_{16}N_4O_2S$, Molekül Ağırlığı: 364,10 g/mol

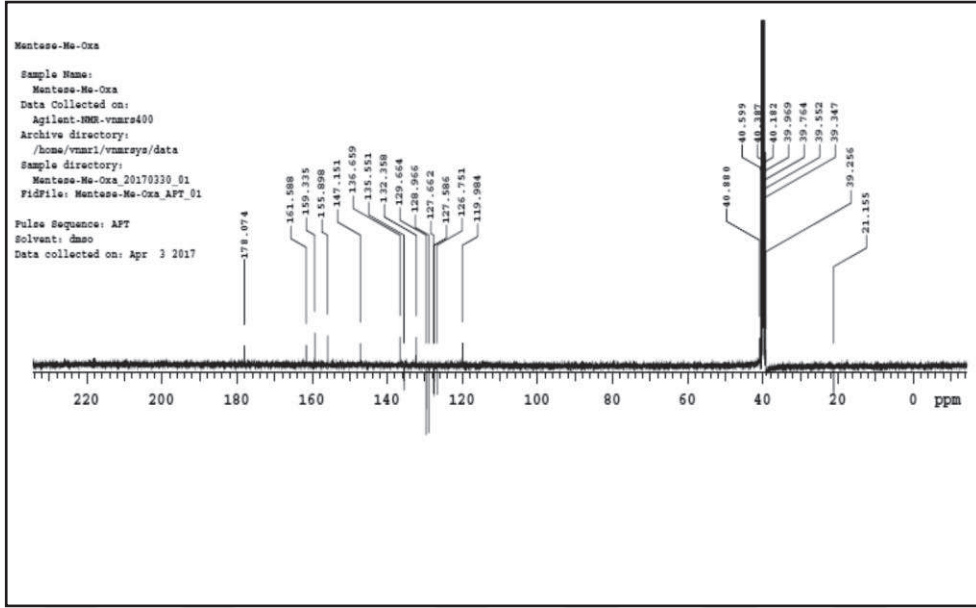
IR (ν_{max} , cm^{-1}): 2456 (SH); 1698 (C=O); 1597, 1571 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14,34 (1H, bs, NH); 8,11 (1H, d, $J=7,6$ Hz, ArH); 7,85 (1H, t, $J=7,6$ Hz, ArH); 7,67 (1H, d, $J=8,0$ Hz, ArH); 7,54 (1H, t, $J=7,6$ Hz, ArH); 7,16 (2H, d, $J=7,2$ Hz, ArH); 7,08 (2H, d, $J=7,6$ Hz, ArH); 5,31 (2H, s, NCH₂); 4,28 (2H, s, CH₂); 3,70 (3H, s, CH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 21,15 (CH₃); 39,25 (CH₂); 40,88 (NCH₂); ArC: [119,98 (C); 126,75; 127,58; 127,62; 128,96; 129,66 (CH); 132,35 (C); 135,55 (CH); 136,65; 147,15 (C)]; 155,90 (C=N); 159,31 (oksadiazol C₂); 161,59 (C=O); 178,07 (oksadiazol C₅). LC-MS, m/z : 365,03 [M+H]⁺.



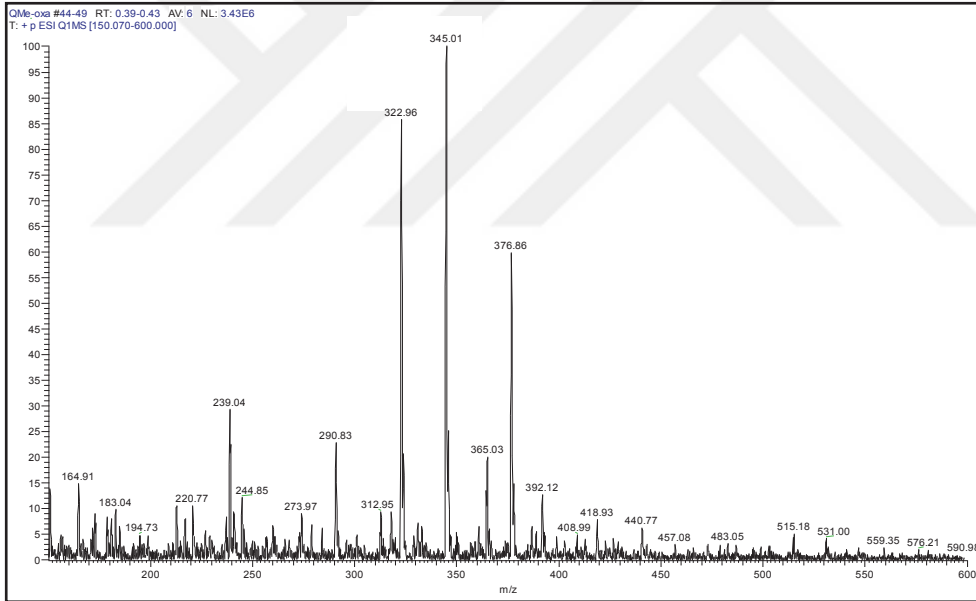
Şekil 138. 5e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 139. 5e Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

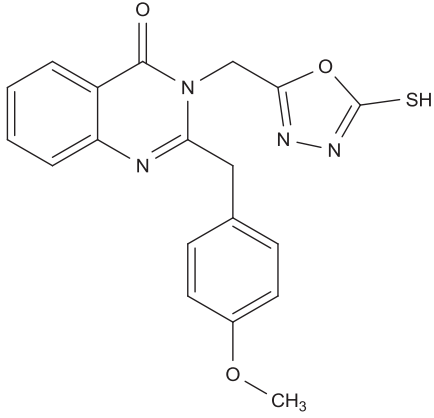


Şekil 140. 5e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 141. 5e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

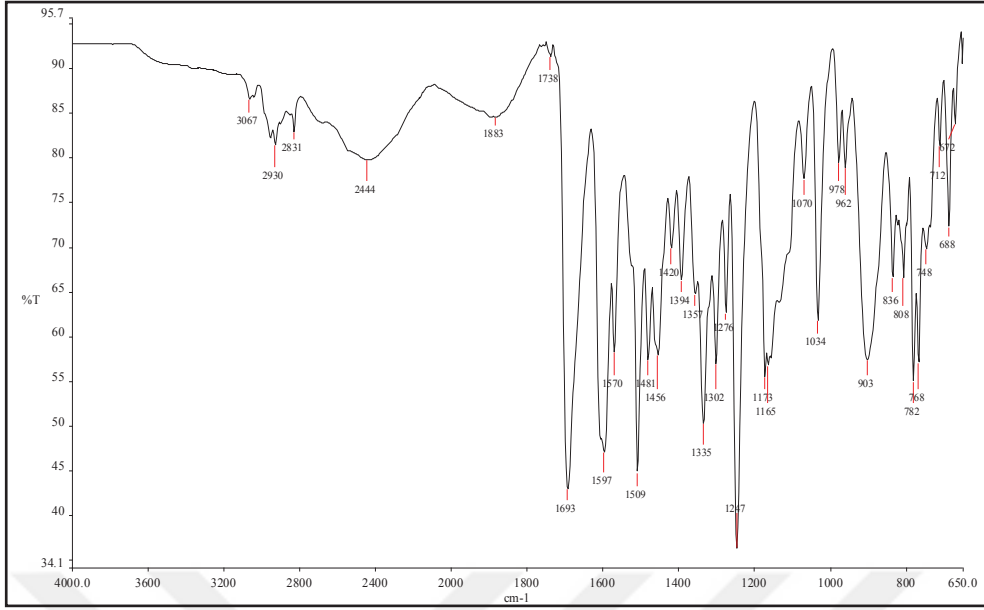
5f Bileşiğine ait spektrum verileri:



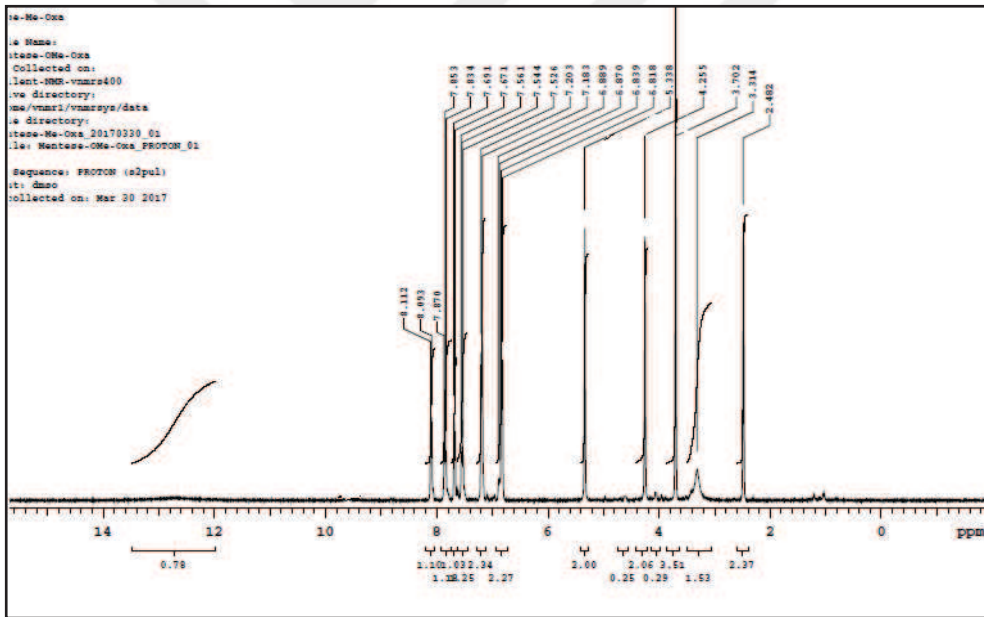
Şekil 142. 5f Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{19}H_{16}N_4O_3S$, Molekül Ağırlığı: 380,09 g/mol

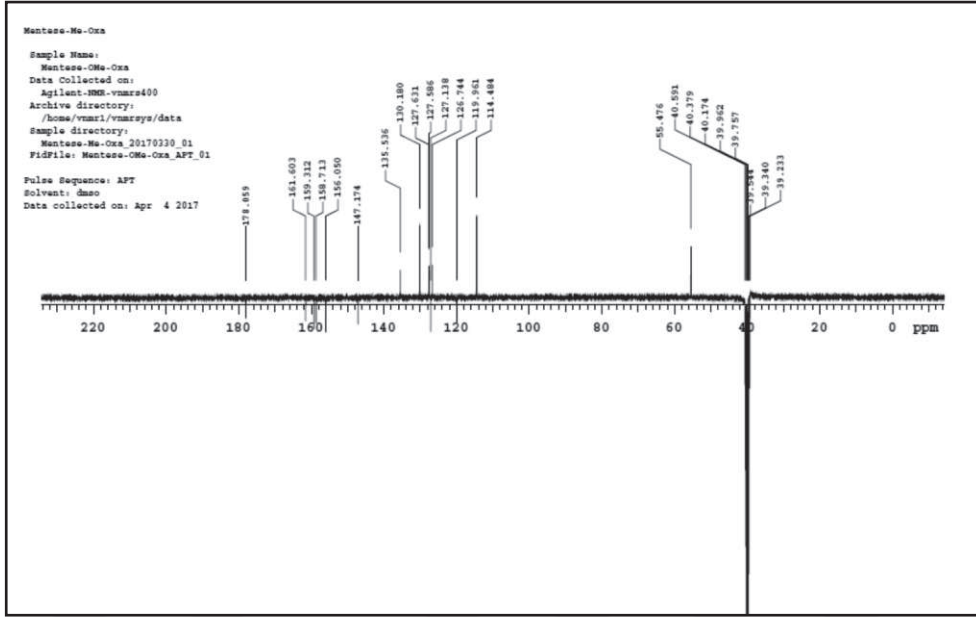
IR (ν_{max} , cm^{-1}): 2444 (SH); 1693 (C=O); 1597, 1570 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 12,80 (1H, bs, NH); 8,11 (1H, d, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,85 (1H, t, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,67 (1H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,54 (1H, t, $J= 7,2$ Hz, ArH); 7,20 (2H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 6,88 (1H, d, $J= 7,6$ Hz, ArH); 6,83 (1H, d, $J= 8,4$ Hz, ArH); 5,33 (2H, s, NCH₂); 4,25 (2H, s, CH₂); 3,70 (3H, s, OCH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 39,23 (CH₂); 40,59 (NCH₂); 55,47 (OCH₃); ArC: [114,48 (CH); 119,96 (C); 126,74; 127,13 (CH); 127,56 (C); 127,63; 130,18; 135,53 (CH); 147,17 (C)]; 156,05 (C=N); 158,81 (oksadiazol C₂); 161,60 (C=O); 178,85 (oksadiazol C₅). LC-MS, m/z : 380,85 [M+H]⁺.



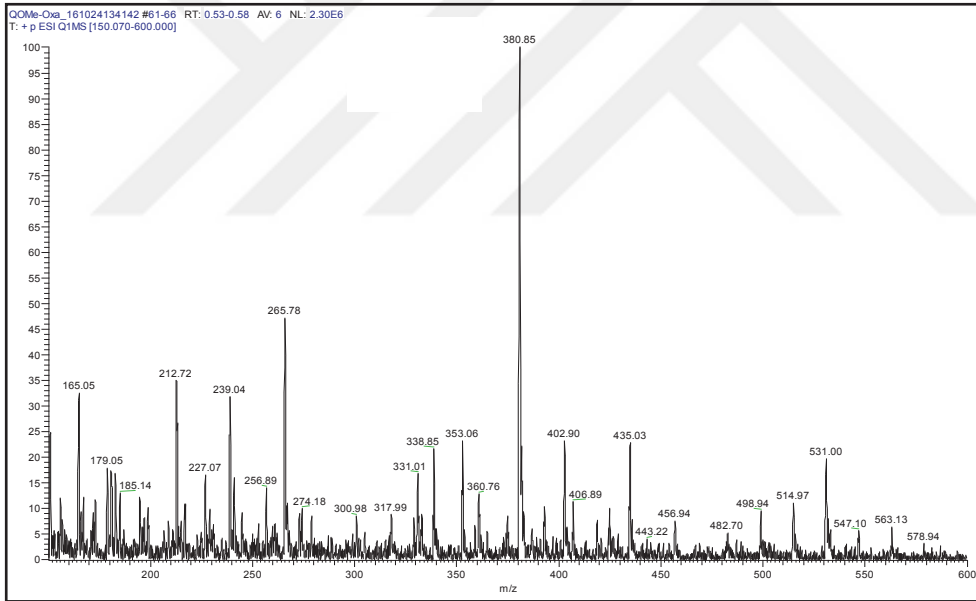
Şekil 143. 5f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 144. 5f Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)

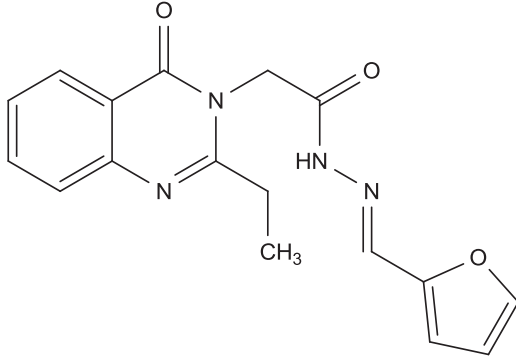


Şekil 145. 5f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 146. 5f Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

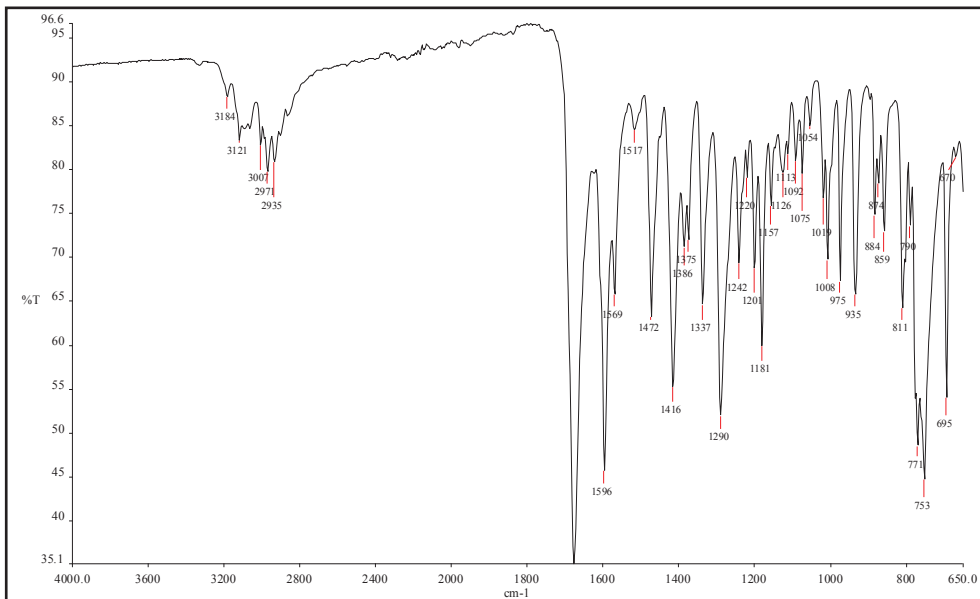
6a Bileşiğine ait spektrum verileri:



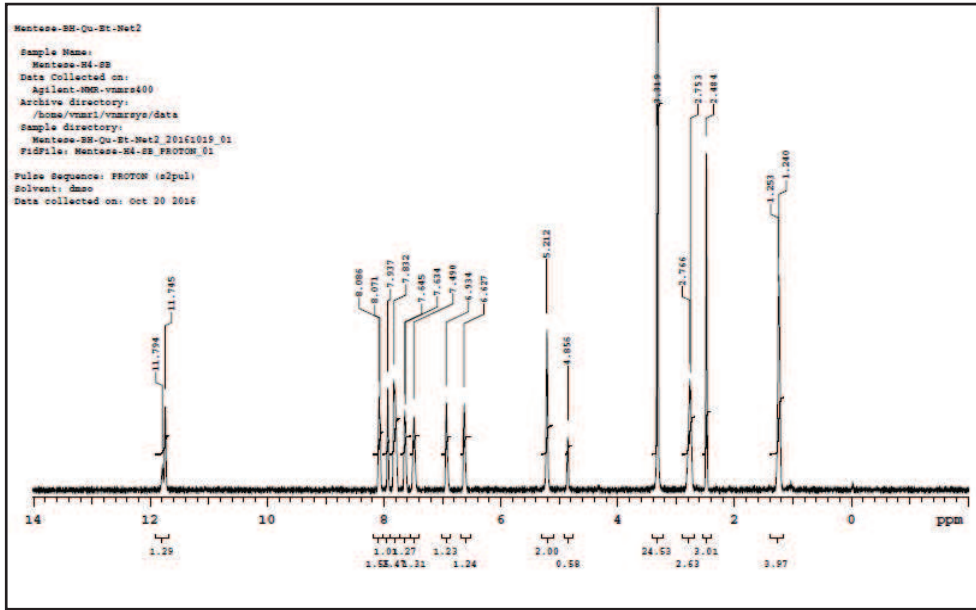
Şekil 147. 6a Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{17}H_{16}N_4O_3$, Molekül Ağırlığı: 324,12 g/mol

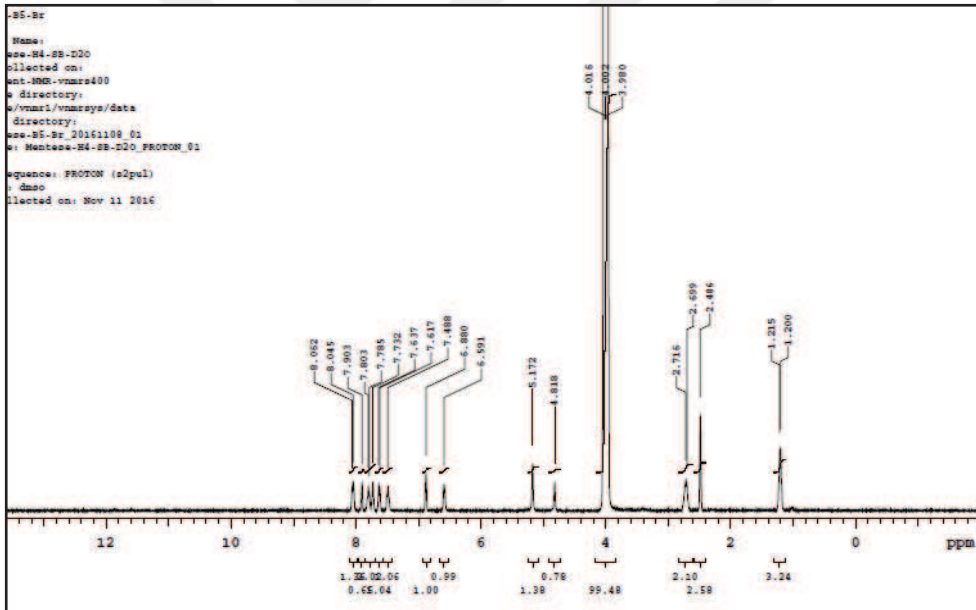
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3184 (NH); 1677 (C=O); 1596, 1570 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 11,74 (1H, s, NH); 8,08 (1H, d, $J= 6,0$ Hz, ArH); 7,93 (1H, s, N=CH); 7,83 (2H, s, ArH); 7,64 (1H, d, $J= 4,4$ Hz, ArH); 7,49 (1H, s, ArH); 6,93 (1H, s, ArH); 6,63 (1H, s, ArH); 5,21-4,86 (2H, s, NCH₂, cis/trans 77,5/ 22,5); 2,76 (2H, q, $J= 4,4$ Hz, CH₂); 1,25 (3H, t, $J= 4,4$ Hz, CH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 11,01 (CH₃); 27,66 (CH₂); 44,76 (NCH₂); ArC [112,66; 114,56 (CH); 120,05 (C); 126,61; 126,82; 127,29; 134,96 (CH); 147,47 (C)]; 149,31 (C=N); 158,72 (C=N, kinazolinon C₂); 161,78 (C=O); 168,65 (C=O). LC-MS, m/z : 325,06 [M+H]⁺.



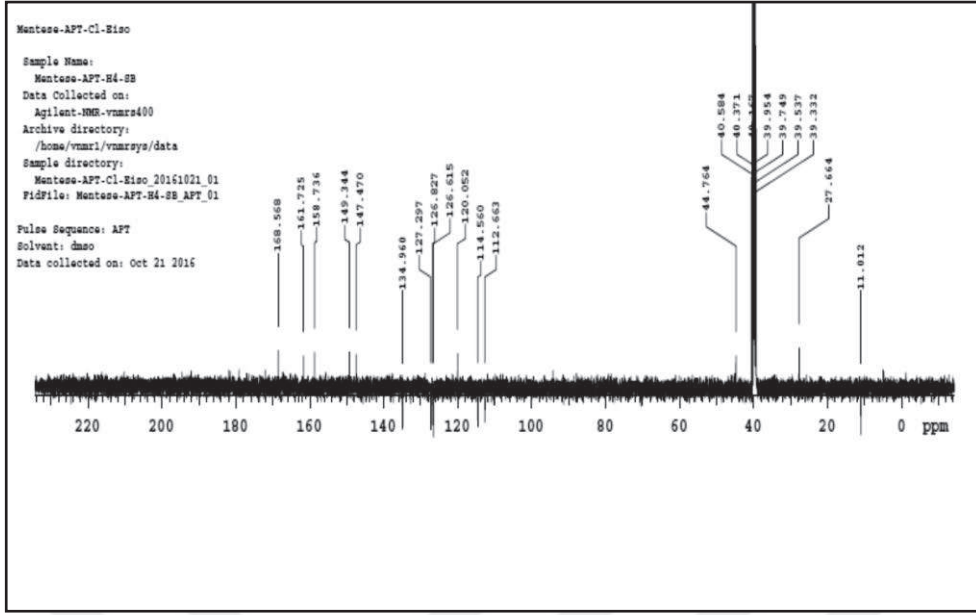
Şekil 148. 6a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



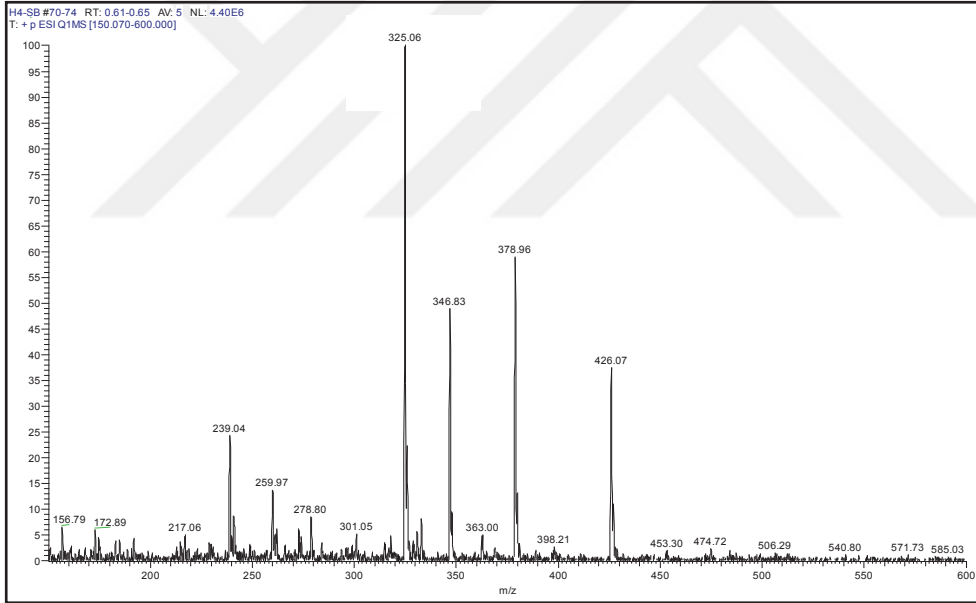
Şekil 149. 6a Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 150. 6a Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR} + \text{D}_2\text{O}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

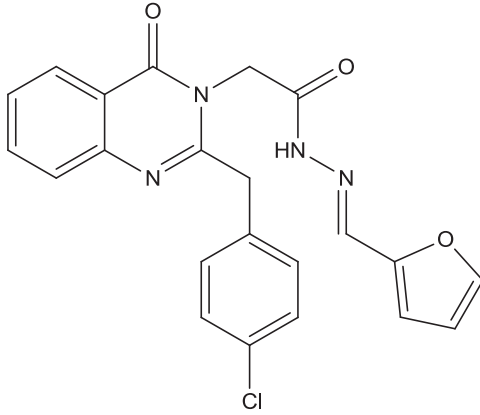


Şekil 151. 6a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 152. 6a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

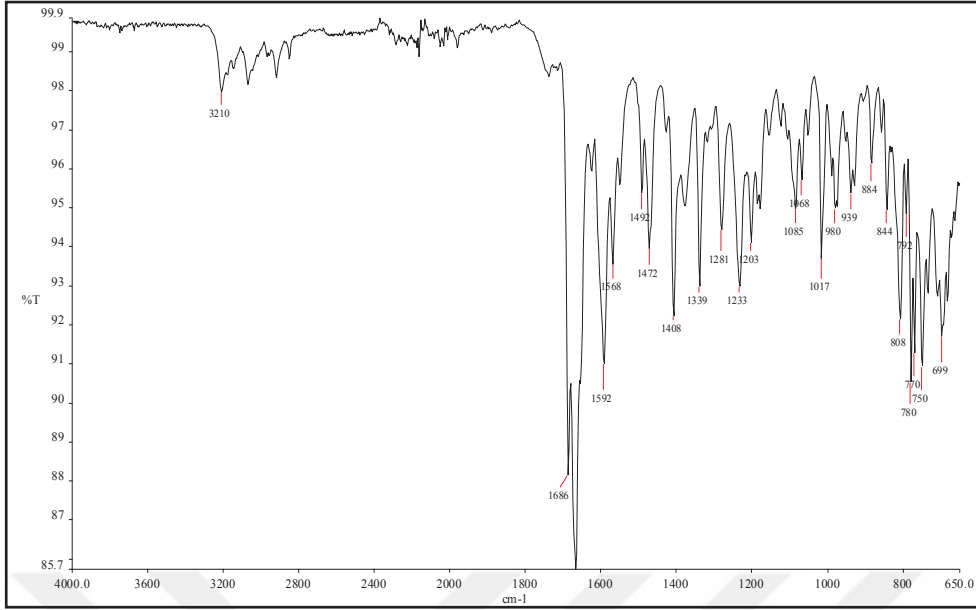
6b Bileşiğine ait spektrum verileri:



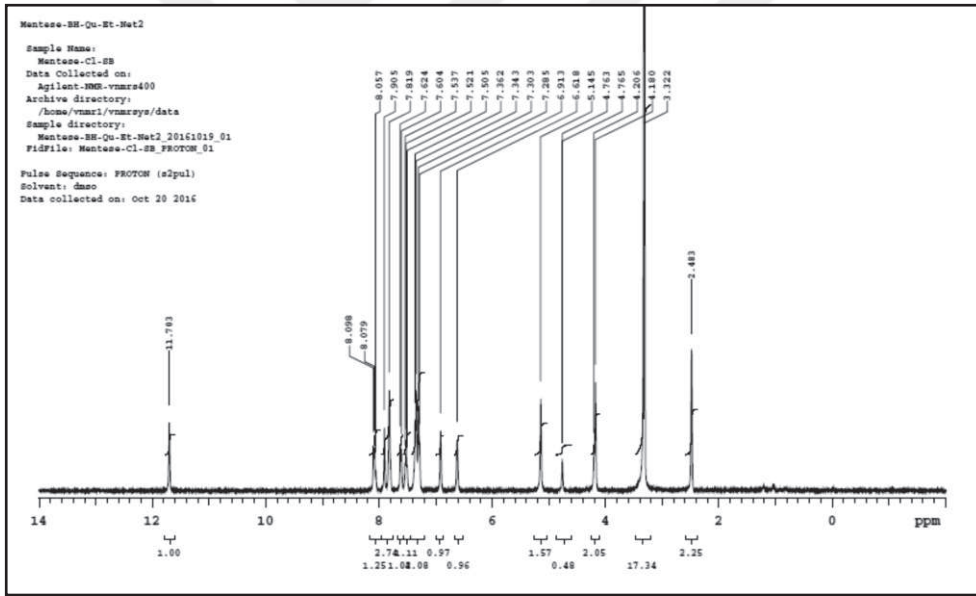
Şekil 153. 6b Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{22}H_{17}ClN_4O_3$, Molekül Ağırlığı: 420,10 g/mol

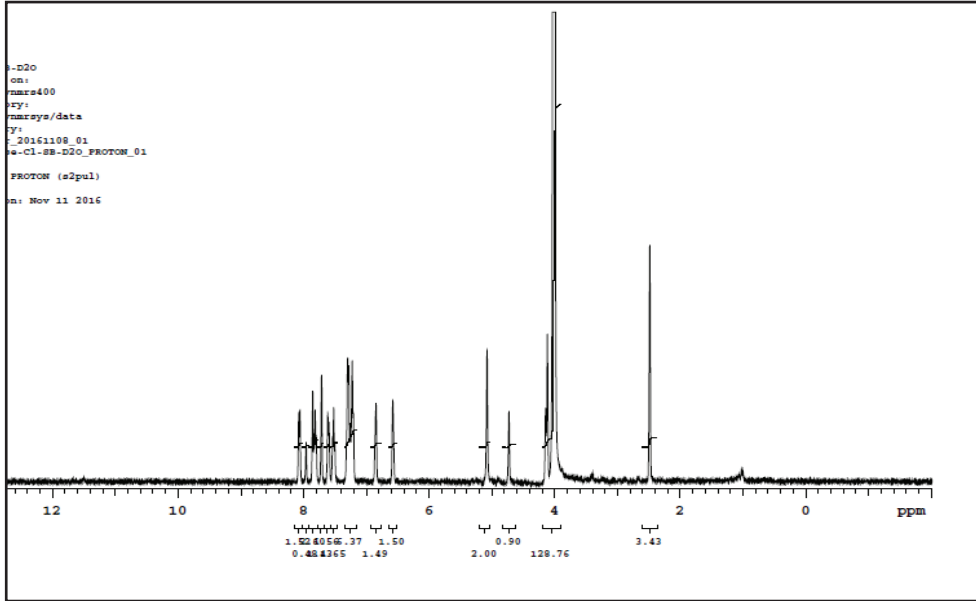
IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3210 (NH); 1686, 1666 (C=O); 1592,1569 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 11,70 (1H, s, NH); 8,09 (1H, t, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,90 (1H, s, N=CH); 7,81 (2H, s, ArH); 7,62 (1H, d, $J= 8$ Hz, ArH); 7,52 (1H, t, $J= 6,4$ Hz, ArH); 7,36 (4H, m, ArH); 6,91 (1H, s, ArH); 6,61 (1H, s, ArH); 5,14-4,76 (2H, s, NCH₂, cis/trans 76,5/ 23,5); 4,20 (2H, s, CH₂). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 39,33 (CH₂); 45,28 (NCH₂); ArC: [112,64; 114,55 (CH); 120,16 (C); 126,66; 127,27; 127,41; 128,90; 128,96; 131,28 (CH); 132,97 (C); 134,77 (CH); 135,04; 135,11 (C); 147,31 (C)]; 149,32 (C=N); 156,30 (C=N, kinazolinon C₂); 161,80 (C=O); 168,09 (C=O). LC-MS, m/z : 420,89 [M^+], 442,87 [$M+Na$]⁺.



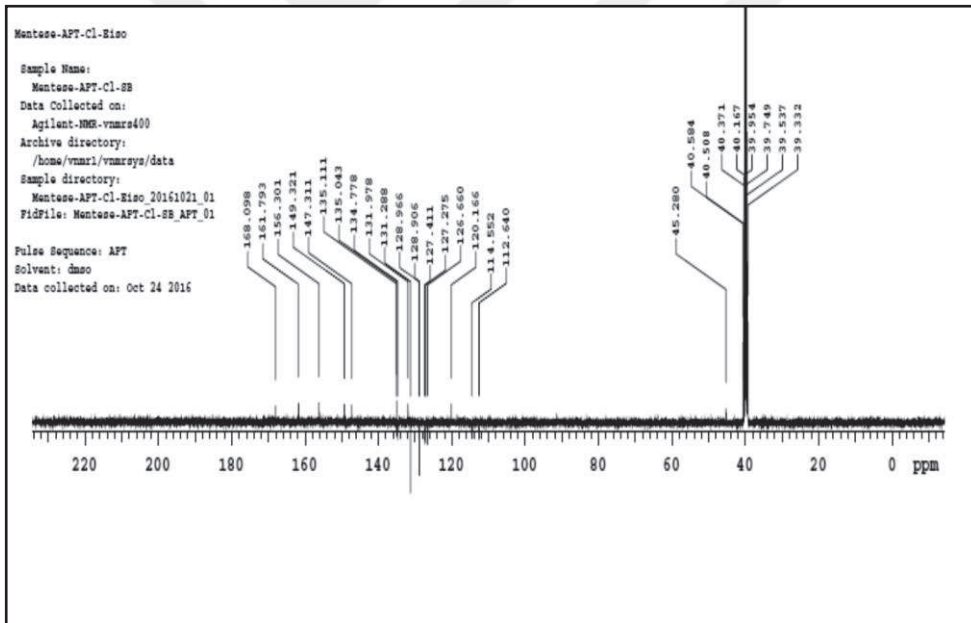
Şekil 154. 6b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



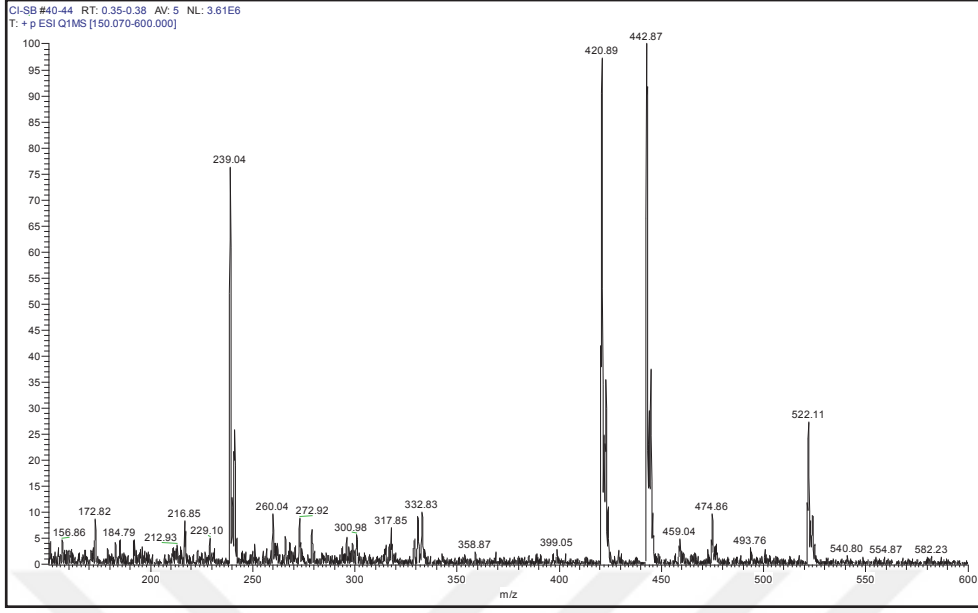
Şekil 155. 6b Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



Şekil 156. **6b** Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR} + \text{D}_2\text{O}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

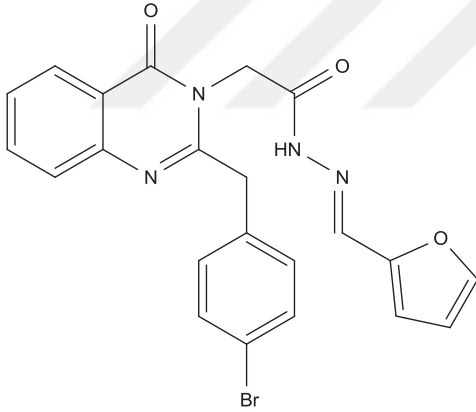


Şekil 157. **6b** Bileşiğine ait $^{13}\text{C-APT}$ spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 158. 6b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

6c Bileşiğine ait spektrum verileri:



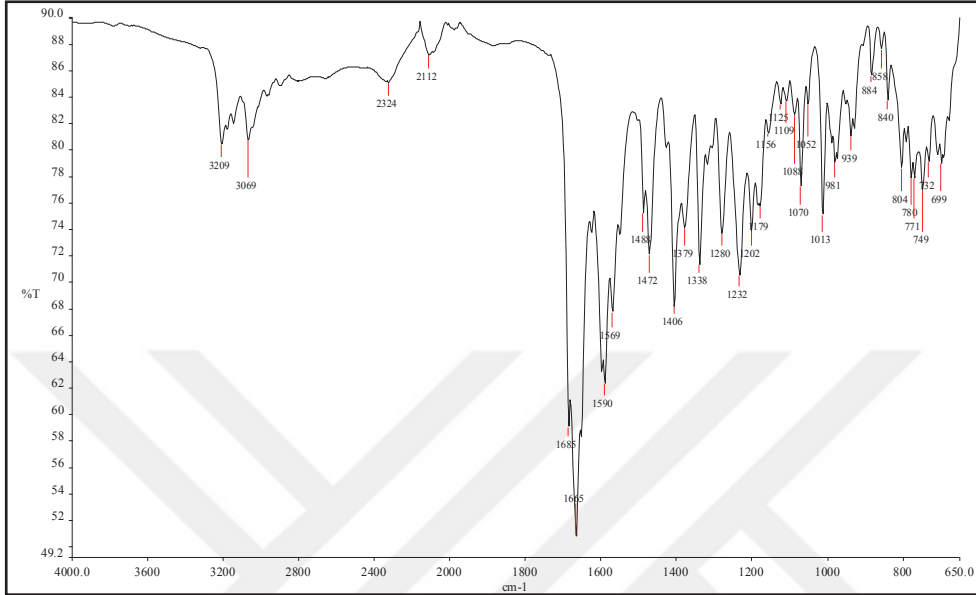
Şekil 159. 6c Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{22}H_{17}BrN_4O_3$, Molekül Ağırlığı: 464,05 g/mol

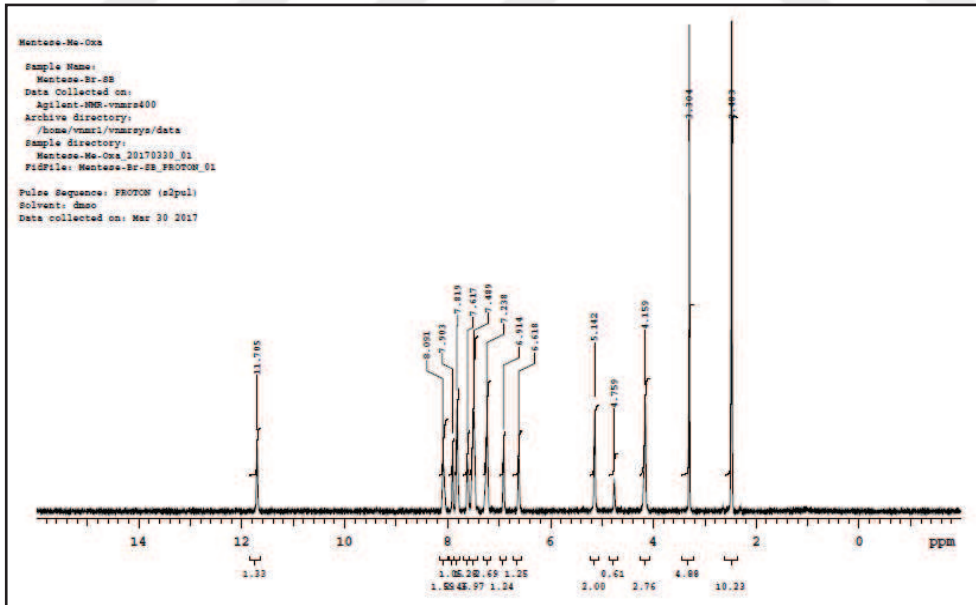
IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3209 (NH); 1685, 1666 (C=O); 1590, 1569 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 11,70 (1H, s, NH); 8,09 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, ArH); 7,90 (1H, s, N=CH); 7,81 (2H, s, ArH); 7,61 (1H, s, ArH); 7,48 (3H, s, ArH); 7,23 (2H, s, ArH); 6,91 (1H, s, ArH); 6,61 (1H, s, ArH); 5,14-4,76 (2H, s, NCH₂, cis/ trans 77/ 23); 4,15 (2H, s, CH₂). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 39,32 (CH₂); 45,28 (NCH₂) ArC: [112,64; 114,56 (CH); 120,16; 120,50 (C); 126,66; 127,28 (CH); 127,41; 131,66;

131,82; 131,88; 134,78 (CH); 135,11; 135,48; 147,30 (C)]; 149,31 (C=N); 156,24 (C=N, kinazolinon C₂); 161,78 (C=O); 168,10 (C=O).

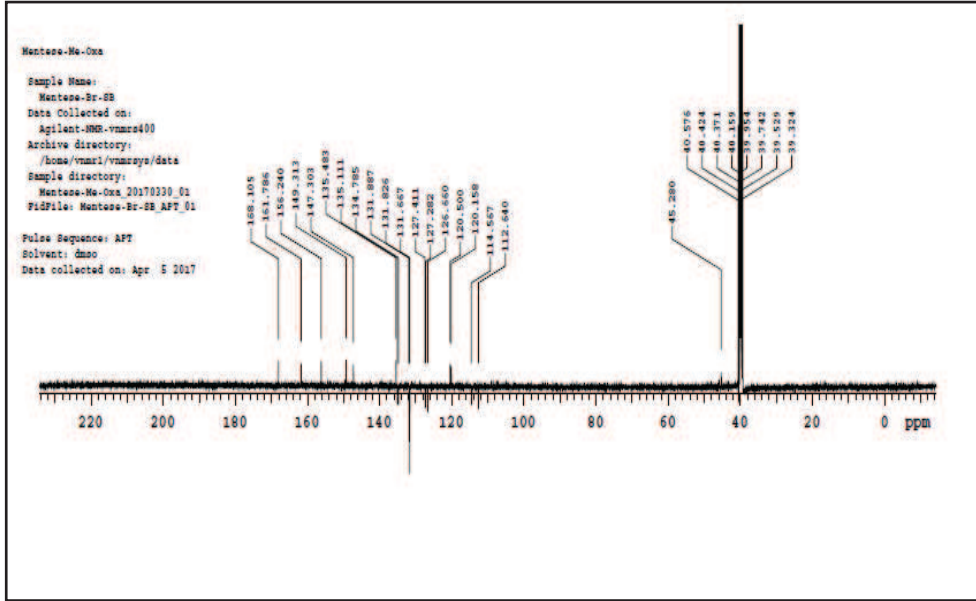
LC-MS, m/z : 464,92 [M(Br⁷⁹)+H]⁺; 466,88 [M(Br⁸¹)+H]⁺.



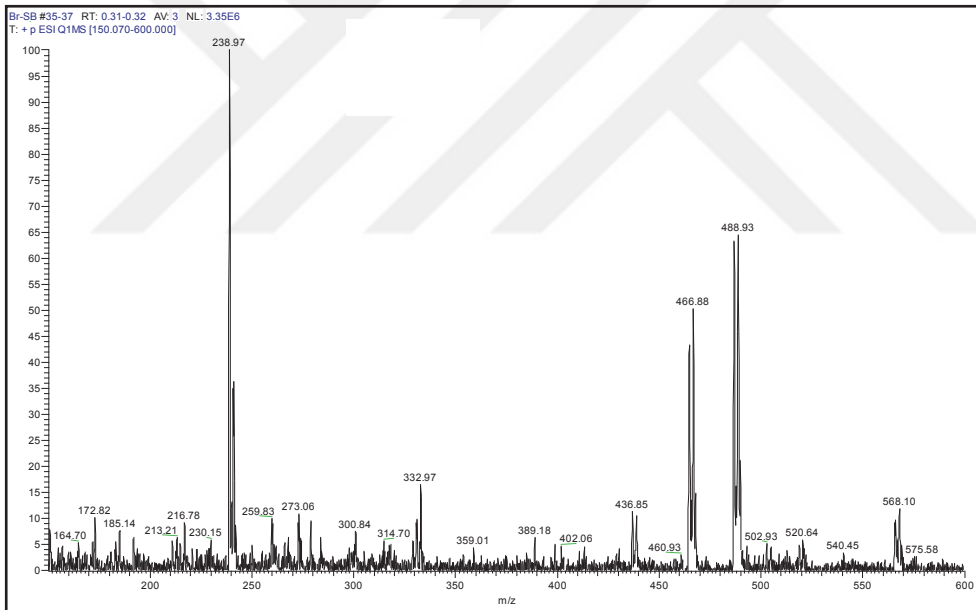
Şekil 160. 6c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 161. 6c Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

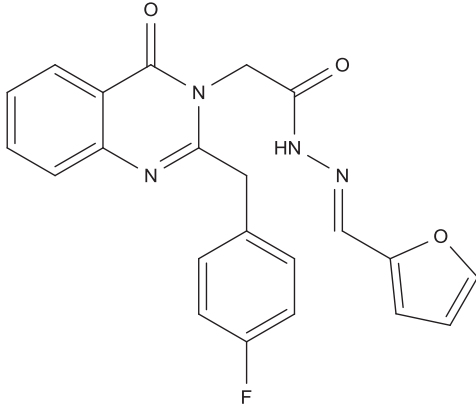


Şekil 162. 6c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 163. 6c Bileşiğine ait (LC-MS) spektrumu

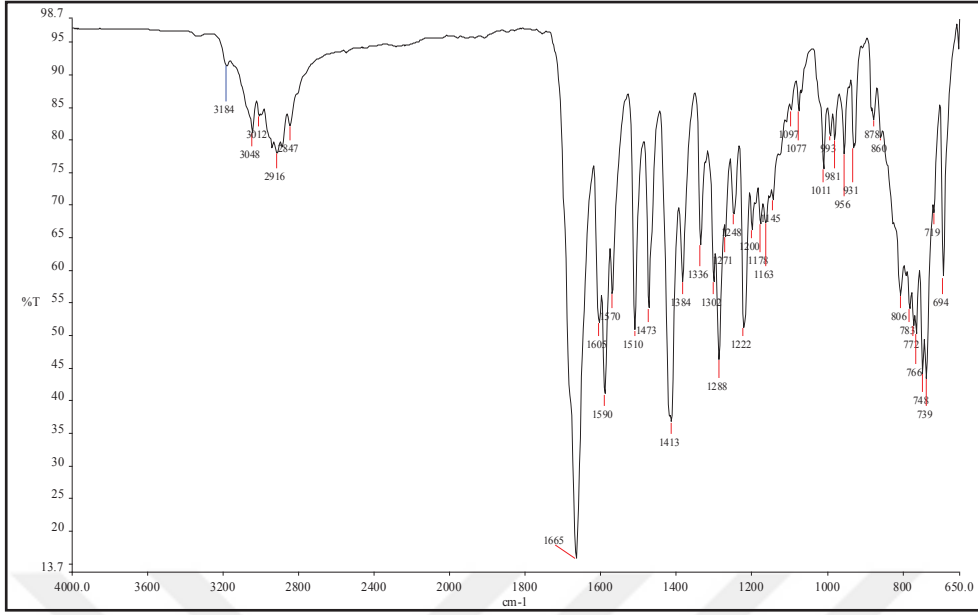
6d Bileşiğine ait spektrum verileri:



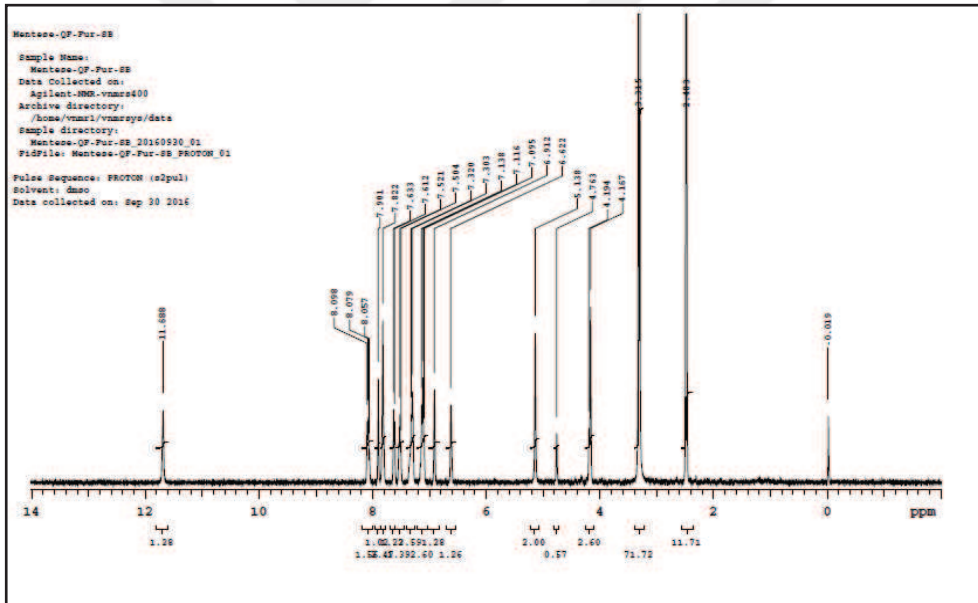
Şekil 164. 6d Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: C₂₂H₁₇FN₄O₃, Molekül Ağırlığı: 404,13 g/mol

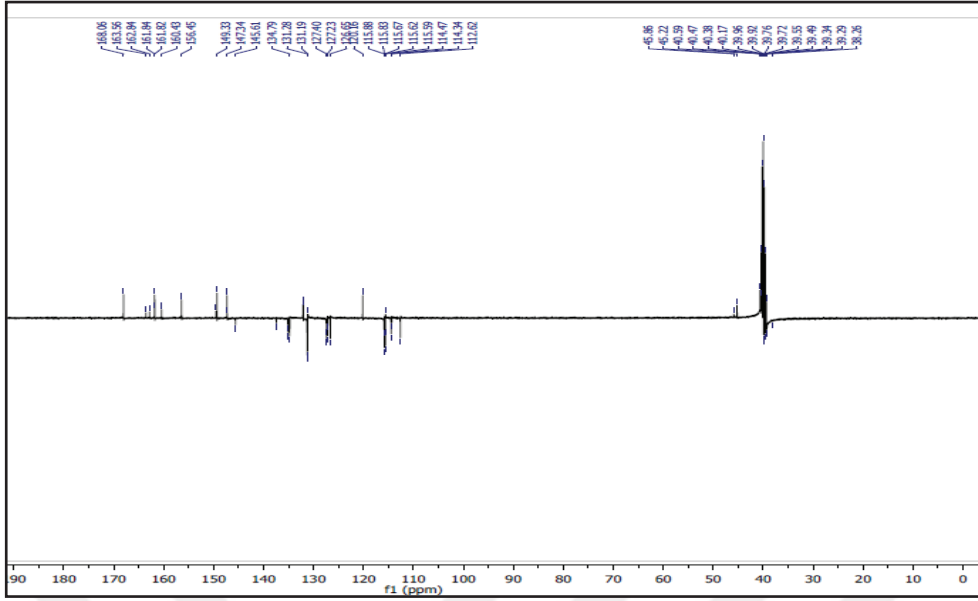
IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3184 (NH); 1665 (C=O); 1590, 1570 (C=N). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 11,68 (1H, s, NH); 8,09 (1H, t, *J*= 7,6 Hz, ArH); 7,90 (1H, s, N=CH); 7,82 (2H, s, ArH); 7,63 (1H, d, *J*= 8,4 Hz, ArH); 7,52 (1H, t, *J*= 6,8 Hz, ArH); 7,32 (2H, t, *J*= 6,8 Hz, ArH); 7,11 (2H, t, *J*= 8,4 Hz, ArH); 6,91 (1H, s, ArH); 6,62 (1H, s, ArH); 5,14, 4,76 (2H, s, NCH₂, cis/ trans 77/ 23); 4,19 (2H, s, CH₂). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 39,34 (CH₂); 45,22 (NCH₂); ArC: [112,62; 114,47; 115,59 (CH); 115,88; 120,16 (C); 126,65; 127,23; 127,40 (CH); 131,19; 131,28; 134,79 (C)]; 149,33 (C=N); 156,45 (C=N, kinazolinon C₂); 161,84 (C=O); 161,63 (C-F, d, *J*_{CF}=241 Hz), 168,06 (C=O). LC-MS, *m/z*: 405,07 [M+H]⁺; 427,05 [M+Na]⁺.



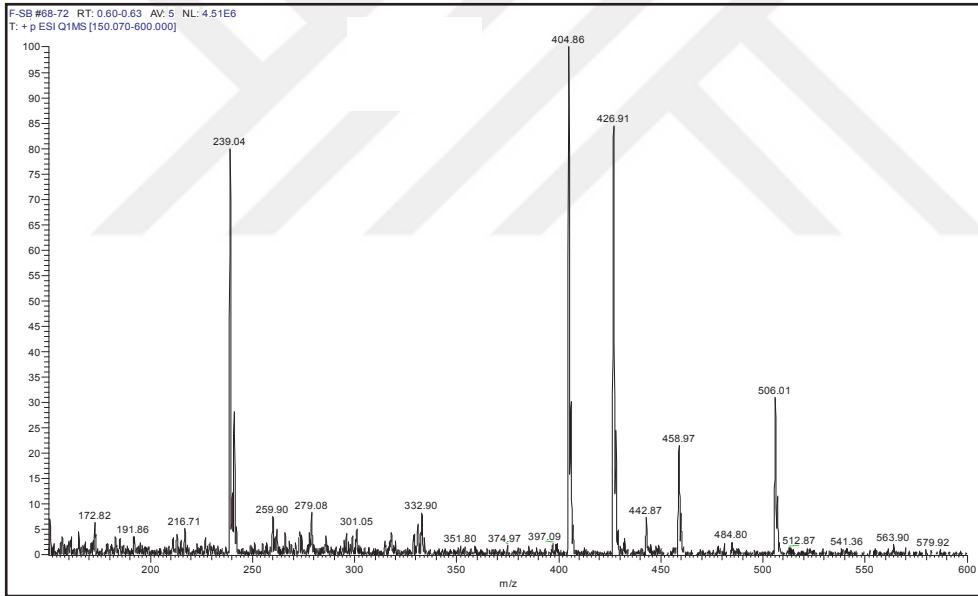
Şekil 165. 6d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 166. 6d Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)

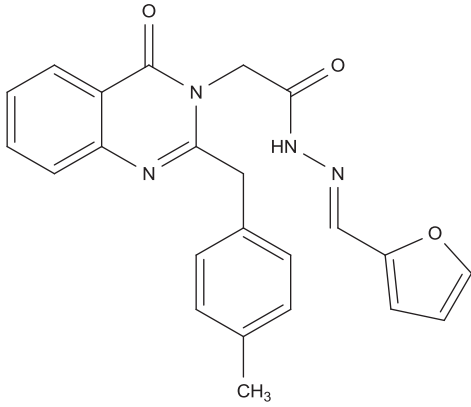


Şekil 167. 6d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 168. 6d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

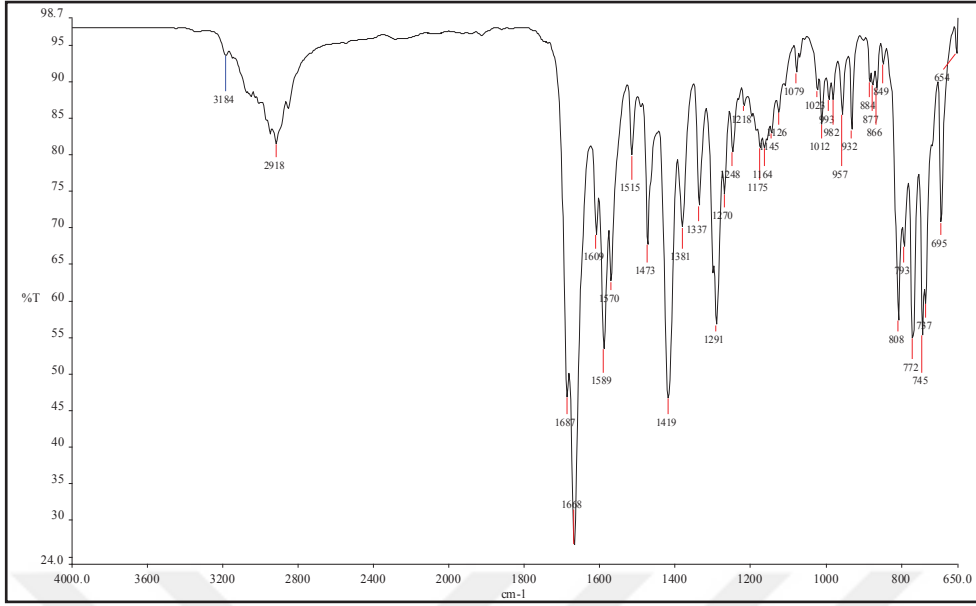
6e Bileşiğine ait spektrum verileri:



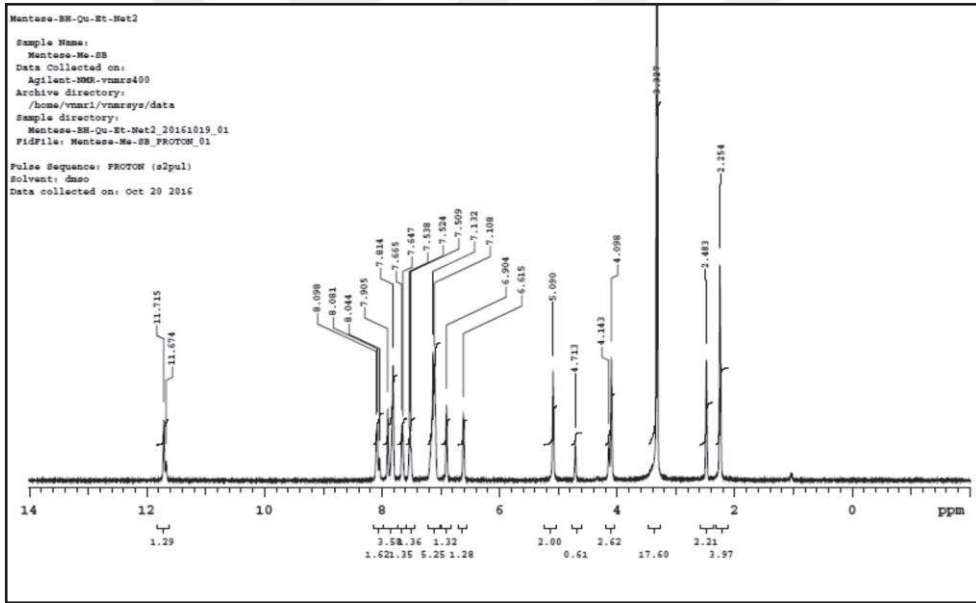
Şekil 169. 6e Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{23}H_{20}N_4O_3$, Molekül Ağırlığı: 400,15 g/mol

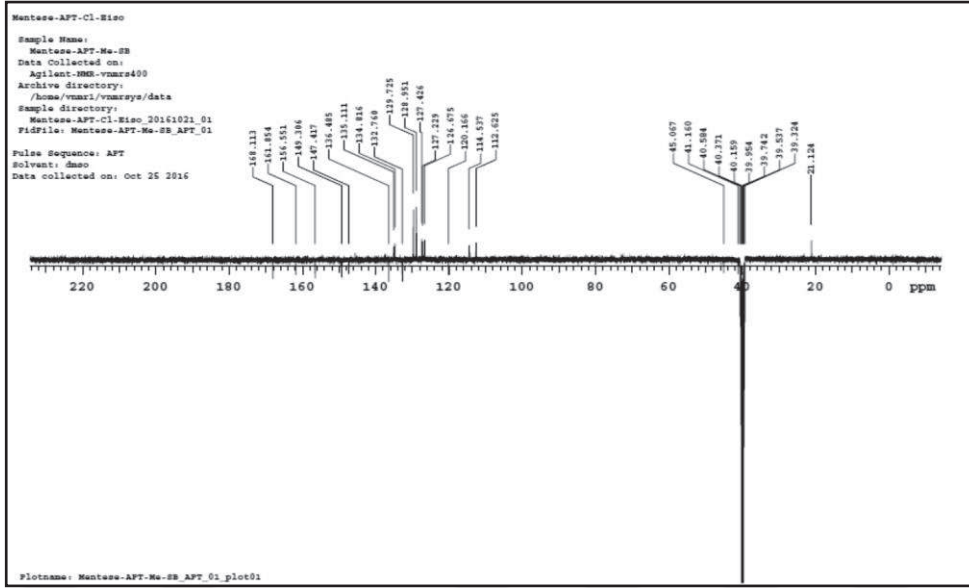
IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3184 (NH); 1687,1668 (C=O); 1589, 1570 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 11,71 (1H, s, NH); 8,08 (1H, t, $J= 6,8$ Hz, ArH); 7,90 (1H, s, N=CH); 7,81(2H, s, ArH); 7,66 (1H, d, $J= 7,2$ Hz, ArH); 7,52 (1H, t, $J= 5,6$ Hz, ArH); 7,36 (4H, m, ArH); 6,90 (1H, s, ArH); 6,61 (1H, s, ArH); 5,09, 4,71 (2H, s, NCH₂, cis/trans 76,6/ 23,4); 4,14 (2H, s, CH₂); 2,25 (3H, s, CH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 21,12 (CH₃); 41,16 (CH₂); 45,06 (NCH₂); ArC: [112,64; 114,53 (CH); 120,16 (C); 126,67; 127,22; 127,42; 128,95; 129,72 (CH); 131,76; 132,97 (C); 134,81; 135,11; 136,48 (CH); 147,41 (C)]; 149,30 (C=N); 156,55 (C=N, kinazolinon C₂); 161,85 (C=O); 168,11 (C=O). LC-MS, m/z : 400,80 [M+H]⁺, 423,83 [M+Na]⁺.



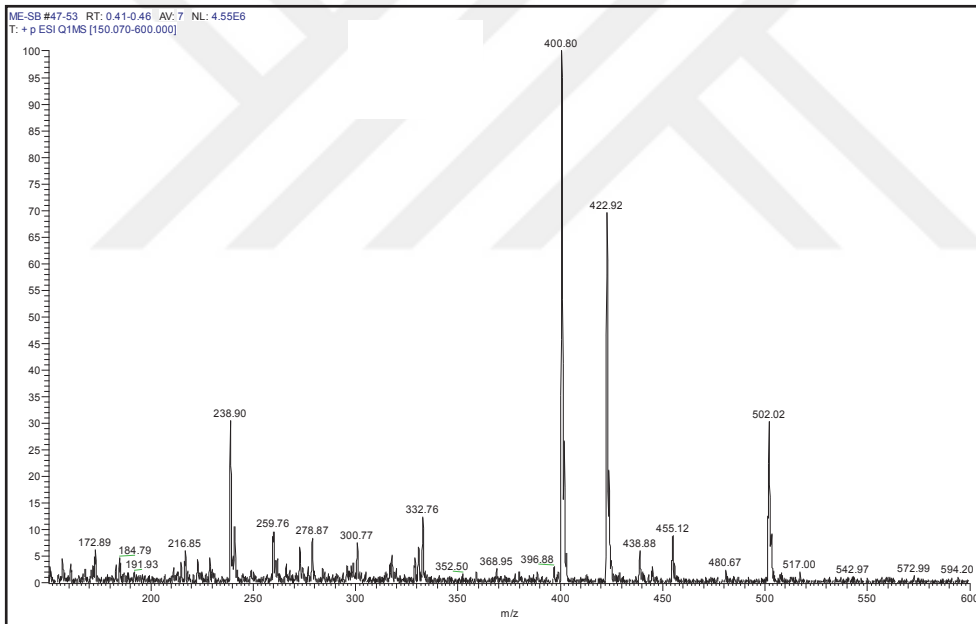
Şekil 170. 6e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 171. 6e Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

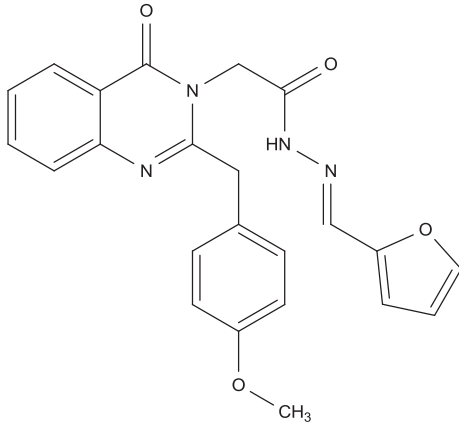


Şekil 172. 6e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 173. 6e Bileşiğine ait (LC-MS) spektrumu

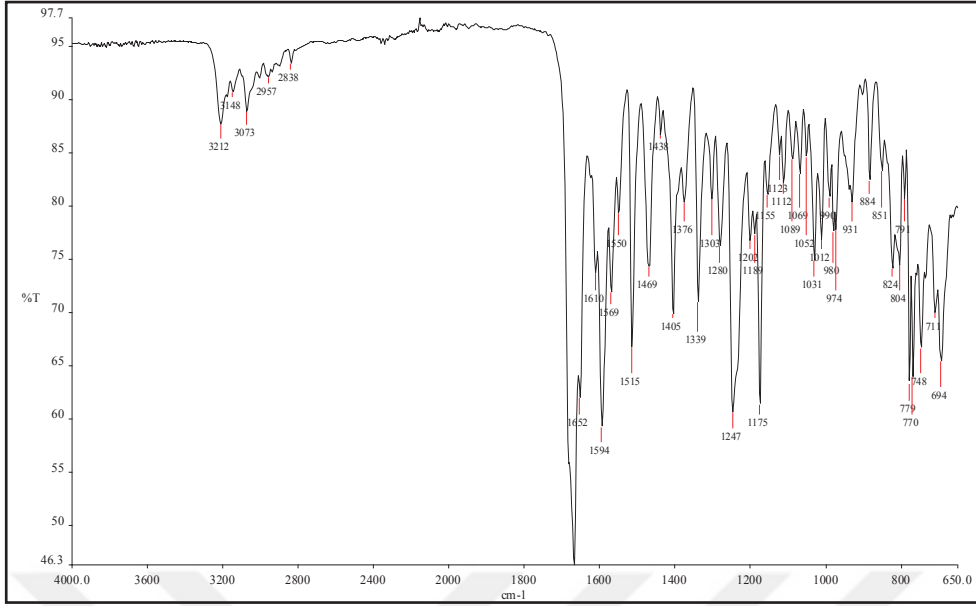
6f Bileşiğine ait spektrum verileri:



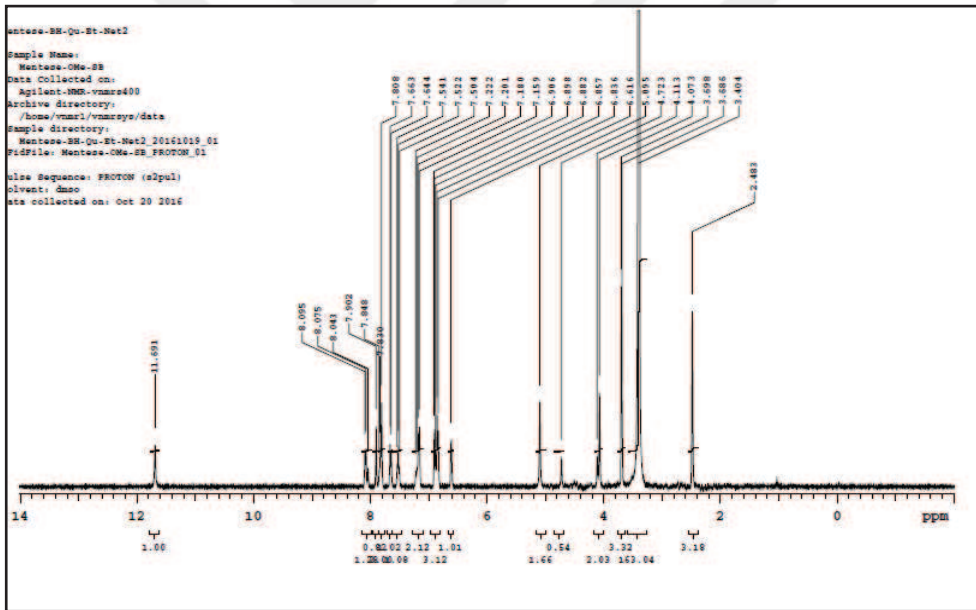
Şekil 174. 6f Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{23}H_{20}N_4O_4$, Molekül Ağırlığı: 416,15 g/mol

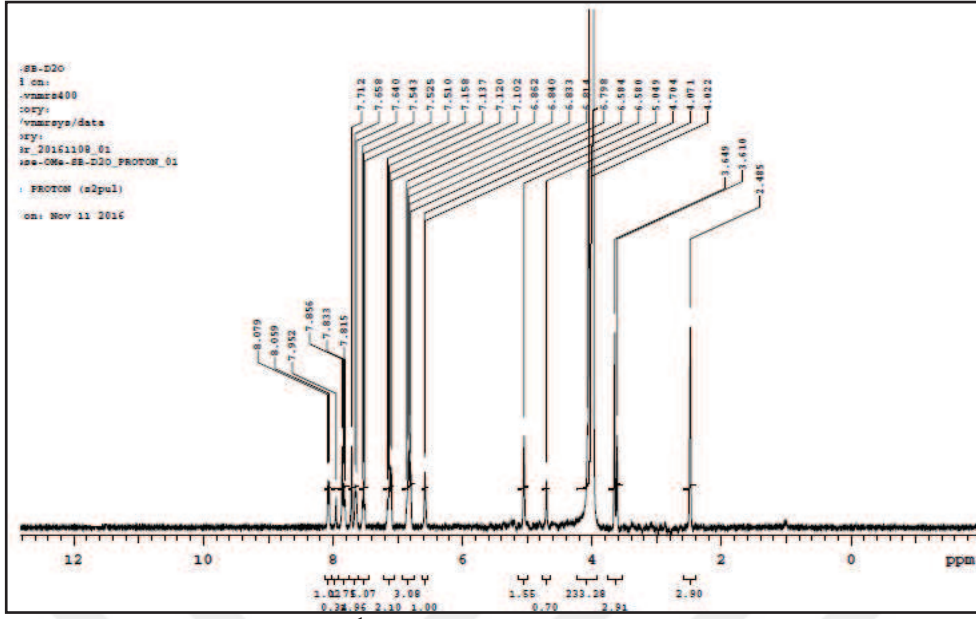
IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3212 (NH); 1668 (C=O); 1594 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 11,70 (1H, s, NH); 8,07 (1H, t, $J=8$ Hz, ArH); 7,90 (1H, s, N=CH); 7,84 (2H, s, ArH); 7,66 (1H, d, $J=7,6$ Hz, ArH); 7,52 (1H, t, $J=7,6$ Hz, ArH); 7,22 (2H, m, ArH); 6,90 (3H, m, ArH); 6,61 (1H, s, ArH); 5,09, 4,72 (2H, s, NCH₂, cis/ trans 76/ 24); 4,11 (2H, s, CH₂); 3,69 (3H, s, OCH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 40,73 (CH₂); 45,07; 45,80 (NCH₂); 55,47 (OCH₃); ArC: [112,64; 114,35; 114,49; 114,55; 114,60 (CH); 120,20 (C); 126,68; 127,20; 127,44 (CH); 127,60; 130,20; 134,82; 145,64 (C); 147,41; 147,46 (CH)]; 149,37 (C=N); 156,72 (C=N, kinazolinon C₂); 161,90 (C=O); 163,56 (C=O); 168,12 (C=O). LC-MS, m/z : 417,11 [M+H]⁺, 438,88 [M+Na]⁺.



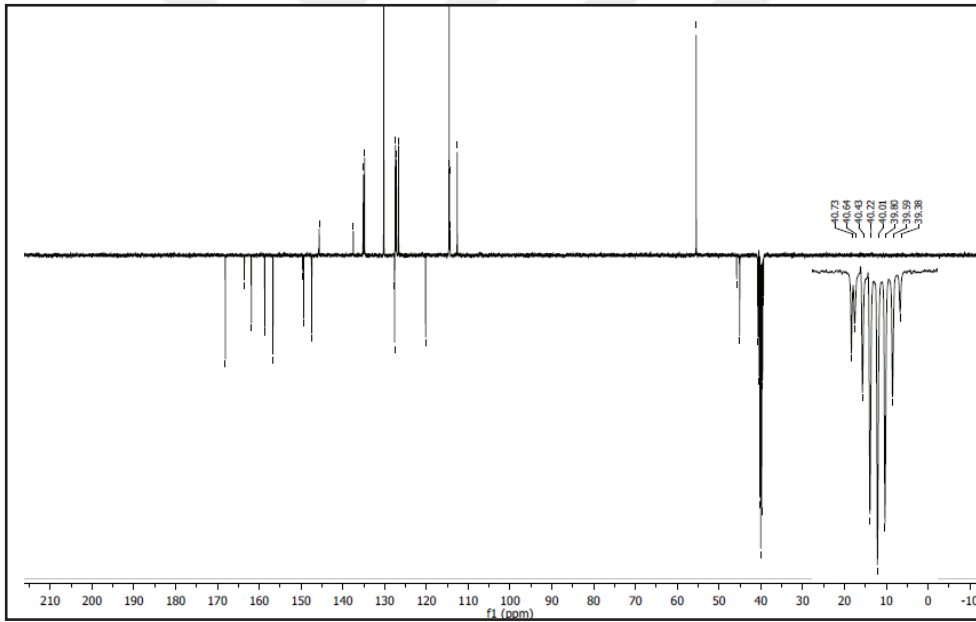
Şekil 175. 6f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



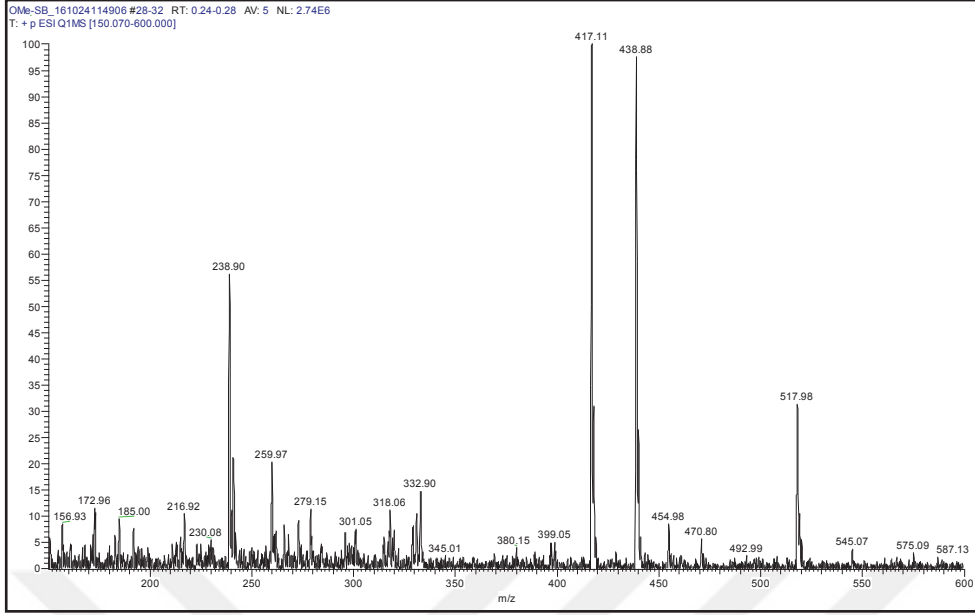
Şekil 176. 6f Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 177. 6f Bileşiğine ait ^1H -NMR+D₂O spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

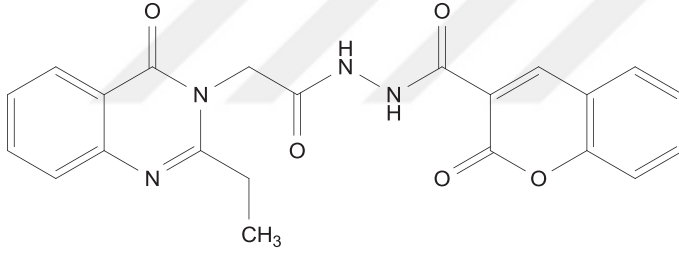


Şekil 178. 6f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆)



Şekil 179. 6f Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

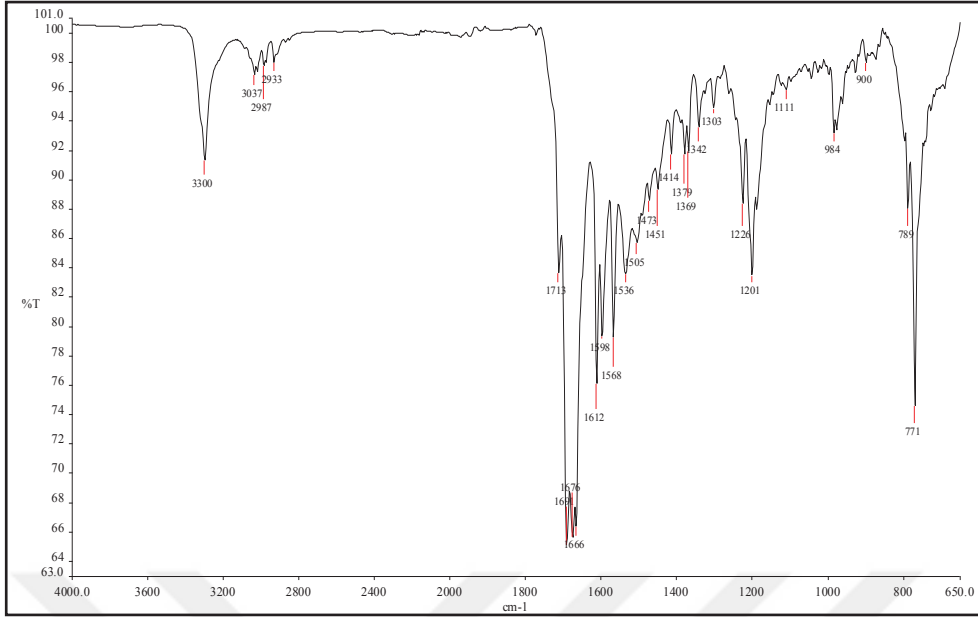
7a Bileşiği için spektrum verileri:



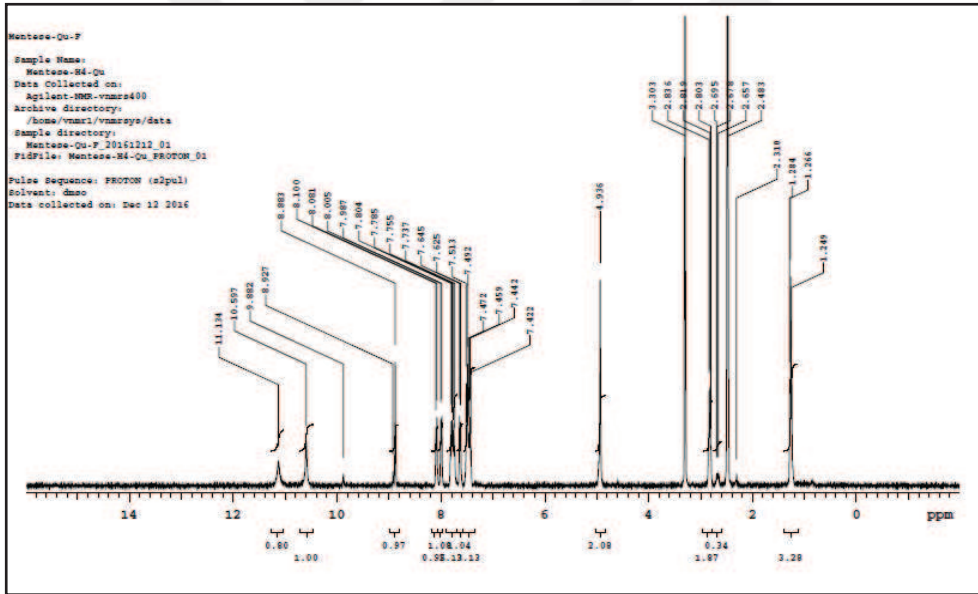
Şekil 180. 7a Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{22}H_{18}N_4O_5$, Molekül Ağırlığı: 418,13 g/mol

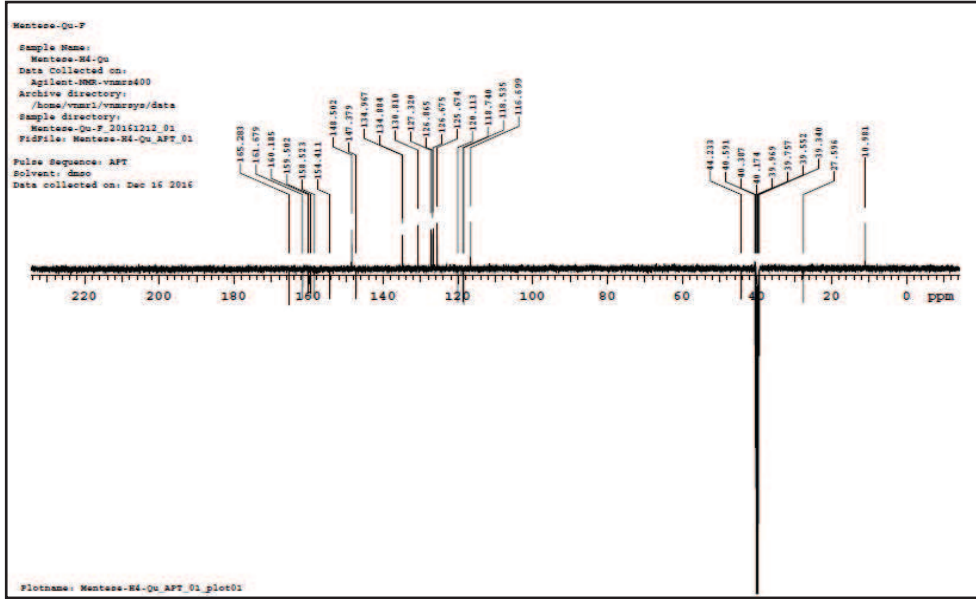
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3300 (NH-NH); 1713 (C=O kumarin); 1691, 1676, 1666 (C=O); 1598 (C=N); 1201 (C-O). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 11,13 (1H, s, NH); 10,59 (1H, s, NH); 8,88 (1H, s, kumarin H₄); 8,10 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, ArH); 8,00 (1H, d, $J = 7,2$ Hz, ArH); 7,80 (2H, m, ArH); 7,64 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, ArH); 7,51 (3H, m, ArH); 4,93 (2H, s, NCH₂); 2,83 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, CH₂); 1,28 (3H, t, $J = 8,0$ Hz, CH₃); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 10,98 (CH₃); 27,60 (CH₂); 44,23 (NCH₂); ArC [116,69 (CH); 118,53; 118,74; 120,11(C); 125,67; 126,67; 126,86; 127,32; 130,81; 134,88; 134,96 (CH); 147,37 (C)]; 148,50 (kumarin C₄); 154,41 (kumarin C₃); 158,52 (C=N); 159,50 (C=O); 160,18 (C=O); 161,67 (C=O kinazolinon); 165,28 (C=O kumarin). LC-MS, m/z : 419,03 [M+H]⁺, 441,00 [M+Na]⁺.



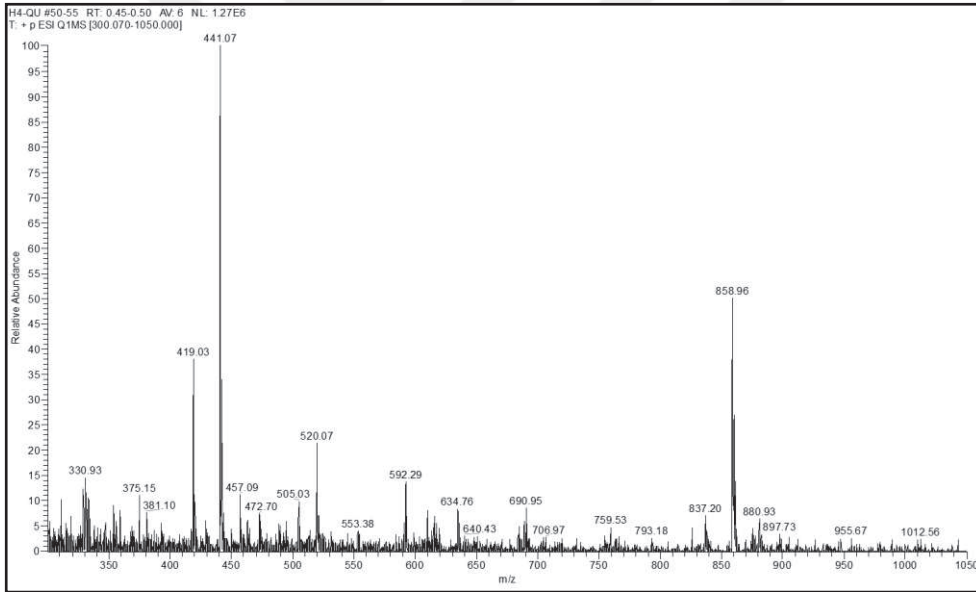
Şekil 181. 7a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 182. 7a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

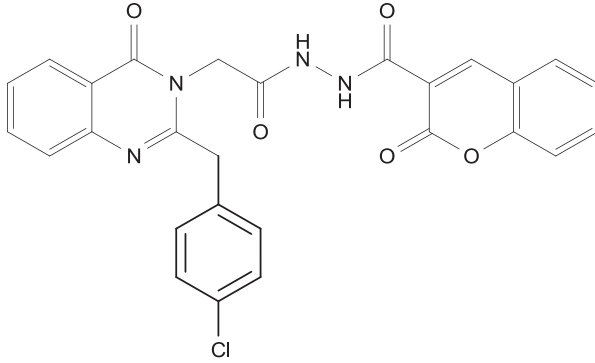


Şekil 183. 7a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 184. 7a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

7b Bileşiğine ait spektrum verileri:



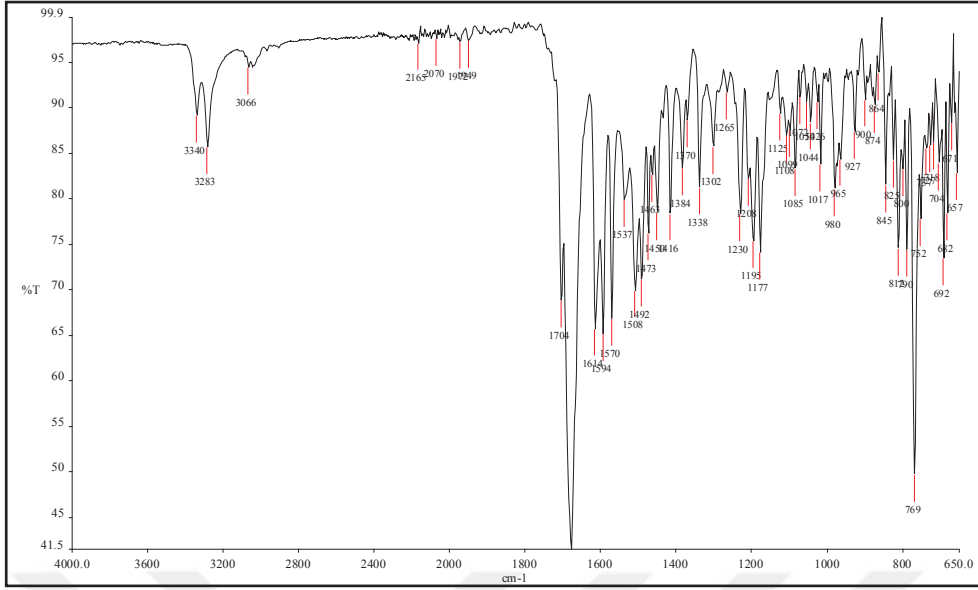
Şekil 185. 7b Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{27}H_{19}ClN_4O_5$, Molekül Ağırlığı: 514,10 g/mol

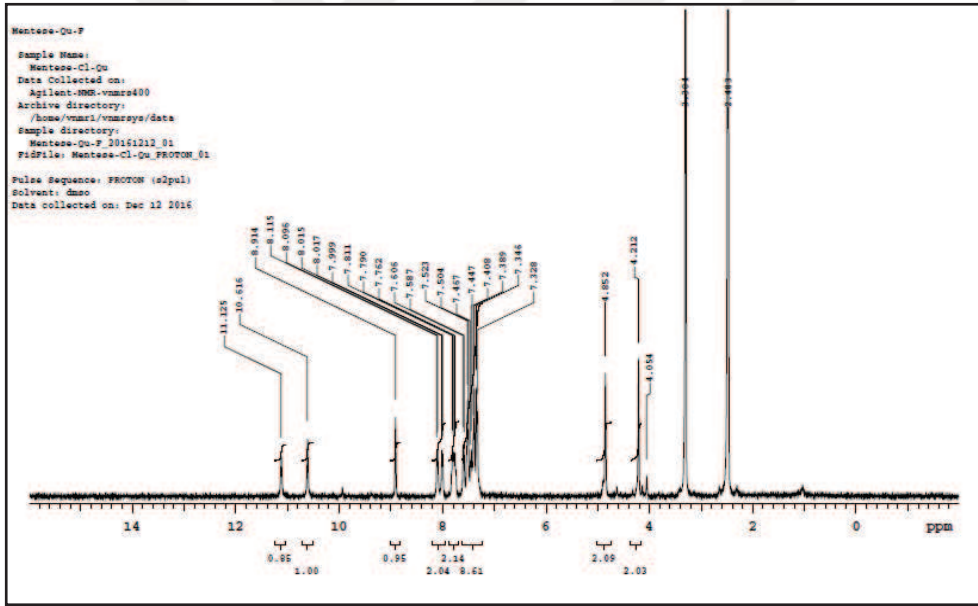
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3340, 3284 (NH-NH); 1703 (C=O kumarin); 1678 (C=O); 1594 (C=N).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 11,12 (1H, s, NH); 10,62 (1H, s, NH); 8,91 (1H, s, kumarin H₄); 8,11 (1H, d, $J= 7,6$ Hz, ArH); 8,01 (1H, d, $J= 7,2$ Hz, ArH); 7,81 (2H, m, ArH); 7,60-7,32 (8H, m, ArH); 4,85 (2H, s, NCH₂); 4,21 (2H, s, CH₂). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 40,43 (CH₂); 40,59 (NCH₂); ArC [116,71 (CH); 118,39; 118,76; 120,17 (C); 125,69; 126,75; 127,35; 127,44; 129,01; 130,85 (CH); 131,35(C); 132,05 (CH); 134,93 (C); 135,00 (CH); 135,14; 147,20 (C)]; 148,65 (kumarin C₄); 154,43 (kumarin C₃); 156,10 (C=N); 159,44 (C=O); 160,25 (C=O); 161,75 (C=O kinazolinon); 164,97 (C=O kumarin).

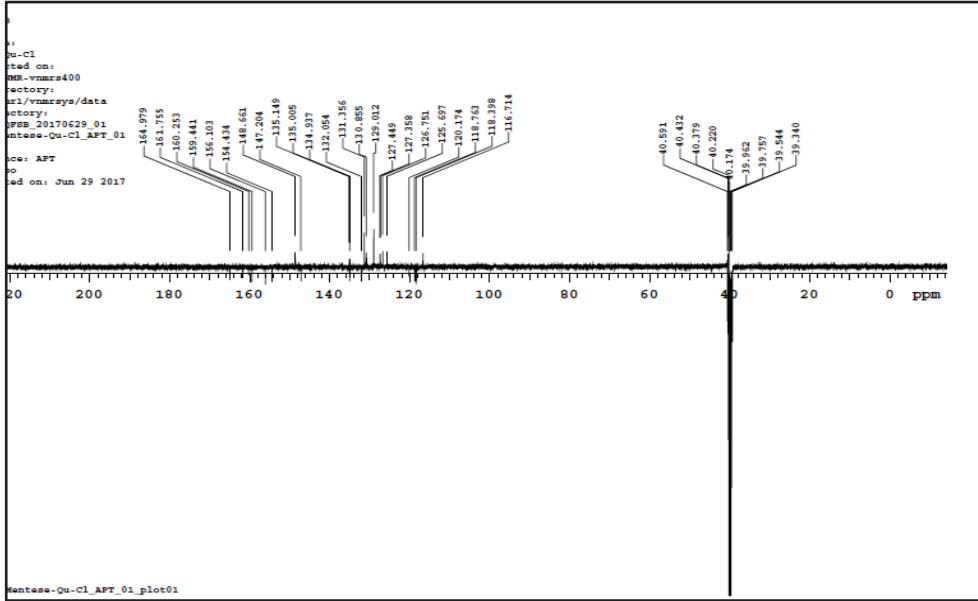
LC-MS, m/z : 514,96 [M+H]⁺, 536,73 [M+Na]⁺.



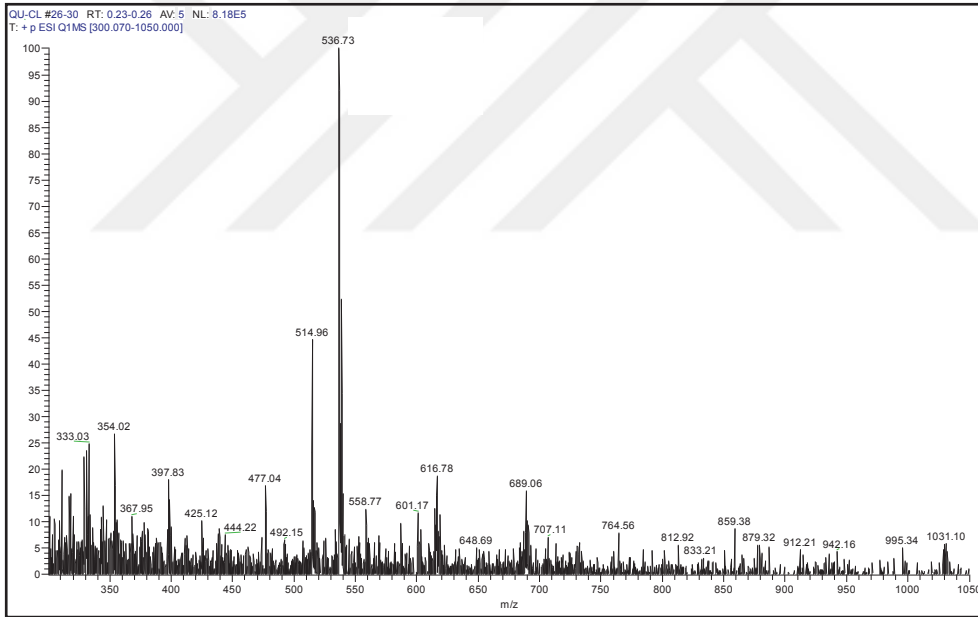
Şekil 186. 7b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 187. 7b Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

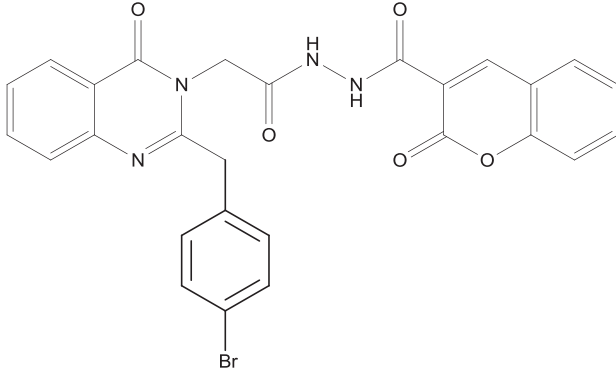


Şekil 188. 7b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 189. 7b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

7c Bileşiğine ait spektrum verileri:



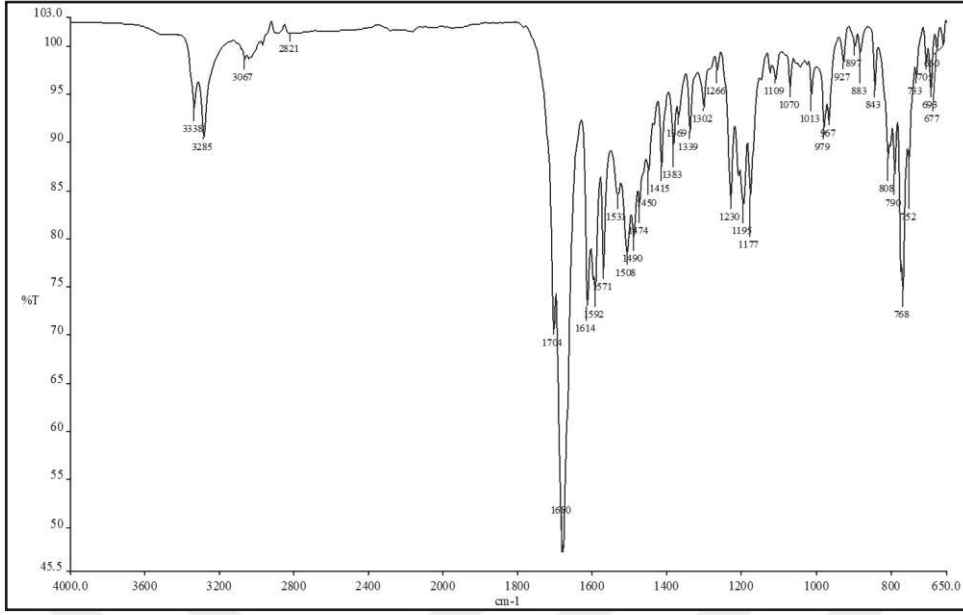
Şekil 190. 7c Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{27}H_{19}BrN_4O_5$, Molekül Ağırlığı: 558,05 g/mol

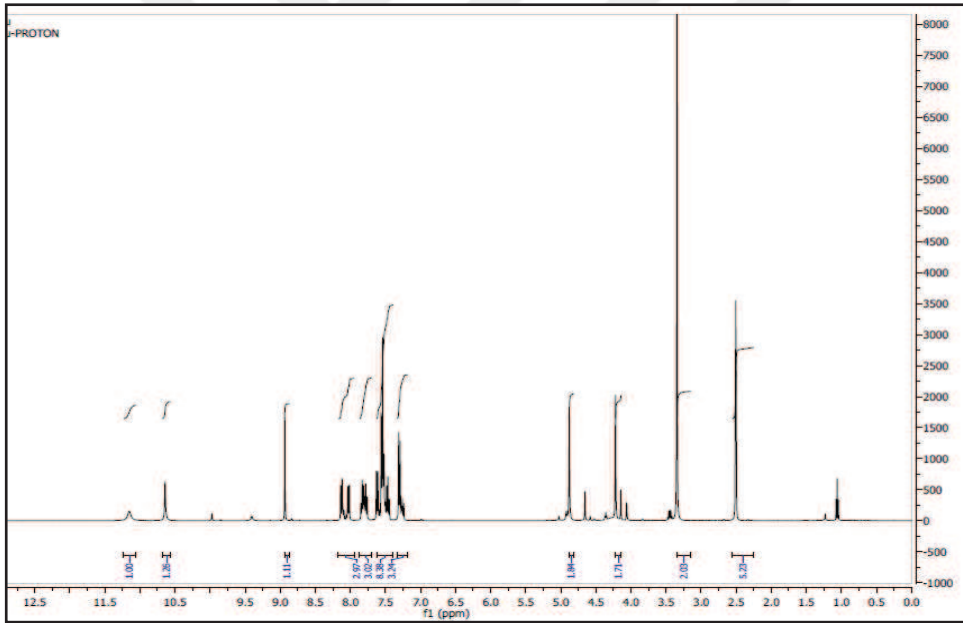
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3338, 3285 (NH-NH); 1704 (C=O kumarin); 1680 (C=O); 1592 (C=N).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 11,15 (1H, s, NH); 10,64 (1H, s, NH); 8,93 (1H, s, kumarin H₄); 8,14 (1H, d, $J= 8$ Hz, ArH); 8,03 (1H, d, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,85 (2H, m, ArH); 7,62 (6H, m, ArH); 7,31 (2H, d, $J= 8$ Hz, ArH); 4,87 (2H, s, NCH₂); 4,22 (2H, s, CH₂). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 40,64 (CH₂); 44,55 (NCH₂); ArC [116,72 (CH); 118,42; 118,77; 120,20; 120,30 (C); 125,72; 126,78; 127,37; 127,40; 127,47; 130,88; 131,69; 131,75; 131,90; 131,95; 134,95; 135,16 (CH); 135,46; 147,23 (C)]; 148,67 (kumarin C₄); 154,45 (kumarin C₃); 156,05 (C=N); 159,46 (C=O); 160,26 (C=O); 161,78 (C=O kinazolinon); 166,54 (C=O kumarin).

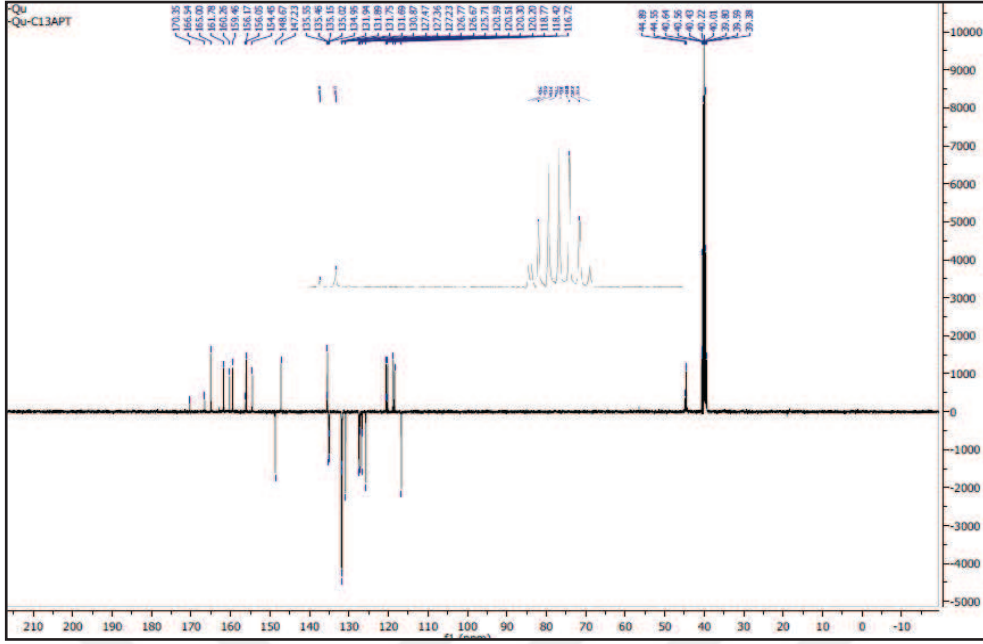
LC-MS, m/z : 558,94 [M+H]⁺, 582,84 [M+Na]⁺.



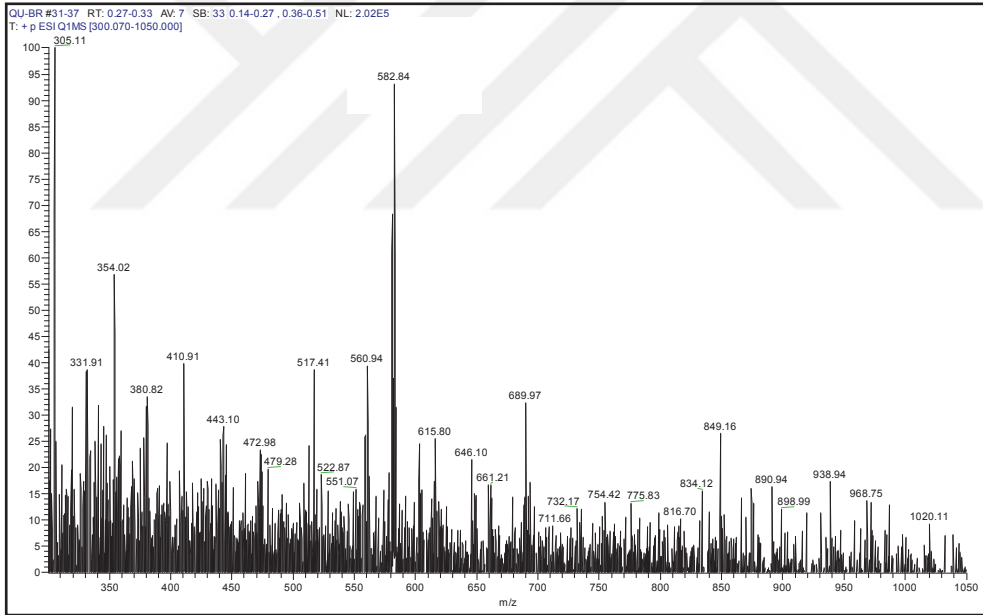
Şekil 191. 7c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 192. 7c Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

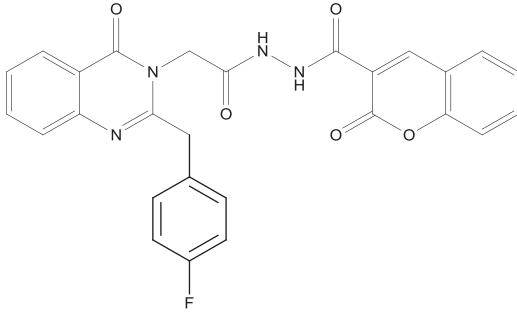


Şekil 193. 7c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 194. 7c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

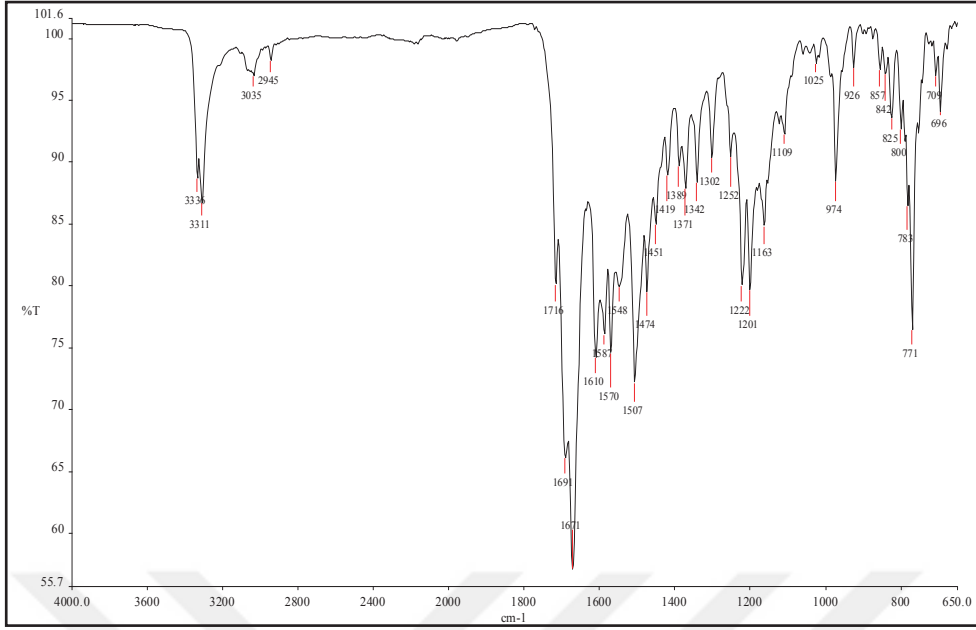
7d Bileşiğine ait spektrum verileri:



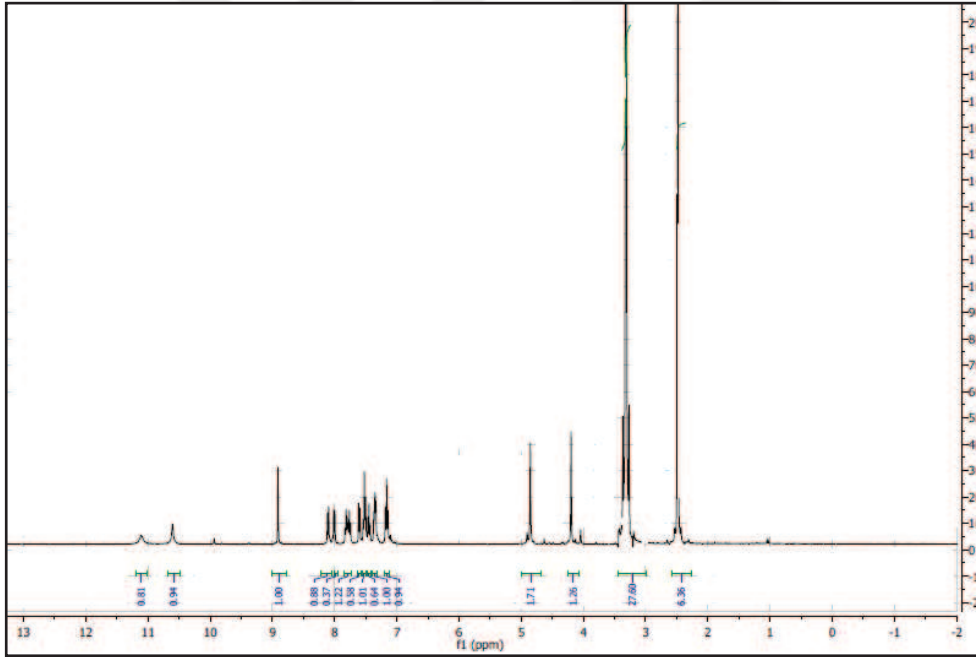
Şekil 195. 7d Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{27}H_{19}FN_4O_5$, Molekül Ağırlığı: 498,13 g/mol

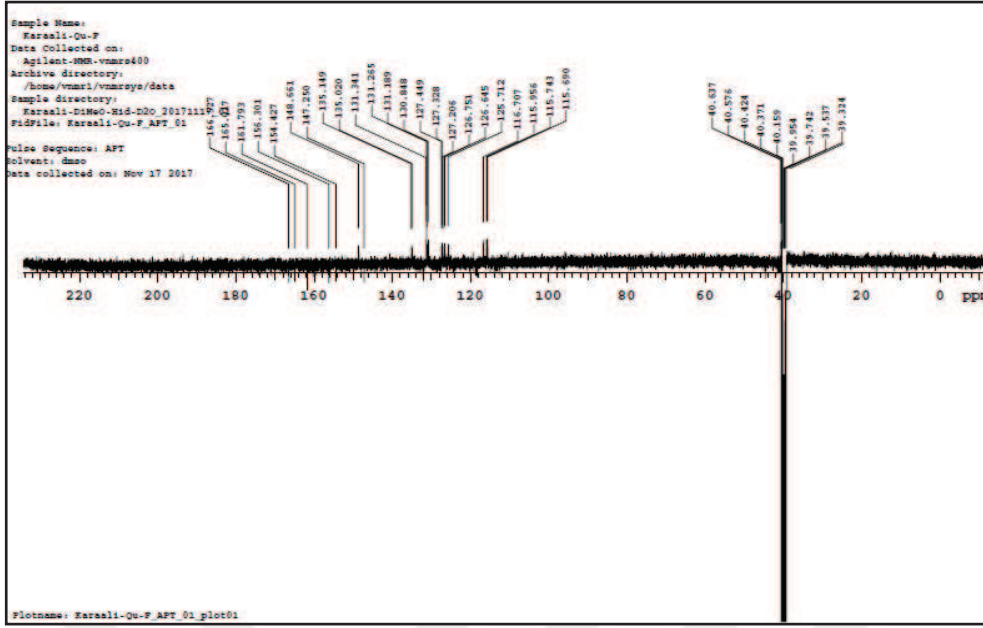
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3336, 3311(NH-NH); 1716 (C=O kumarin); 1671, 1691 (C=O); 1587 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 11,11 (1H, s, NH); 10,60 (1H, s, NH); 8,91 (1H, s, kumarin H₄); 8,11 (1H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 8,01 (1H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,83-7,74 (3H, m, ArH); 7,61 (1H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,54 (3H, m, ArH); 7,37 (2H, t, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,18 (2H, m, ArH); 4,85 (2H, s, NCH₂); 4,13 (2H, s, CH₂). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 39, 32 (CH₂); 40,63 (NCH₂); ArC [115,69; 115,74; 115,95; 116,70; 125,71; 126,64; 126,75; 127,20; 127,32; 127,44; 130,84; 131,18; 131,26; 131,34; 135,02 (CH); 135,14; 147,25 (C)]; 148,66 (kumarin C₄); 154,42 (kumarin C₃); 156,30 (C=N); 161,79 (C=O kinazolinon); 165,01 (C=O); 166,52 (C=O kumarin). LC-MS, m/z : 520,91 [M+Na]⁺.



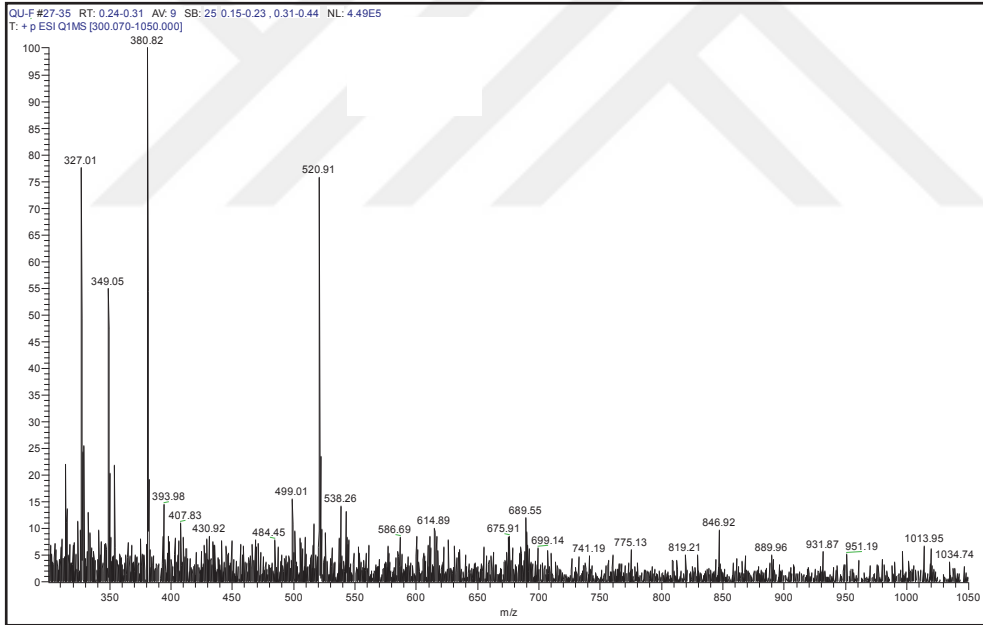
Şekil 196. 7d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 197. 7d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

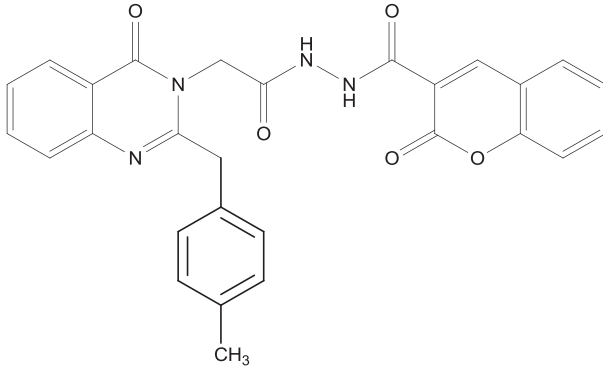


Şekil 198. 7d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)



Şekil 199. 7d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

7e Bileşiğine ait spektrum verileri:



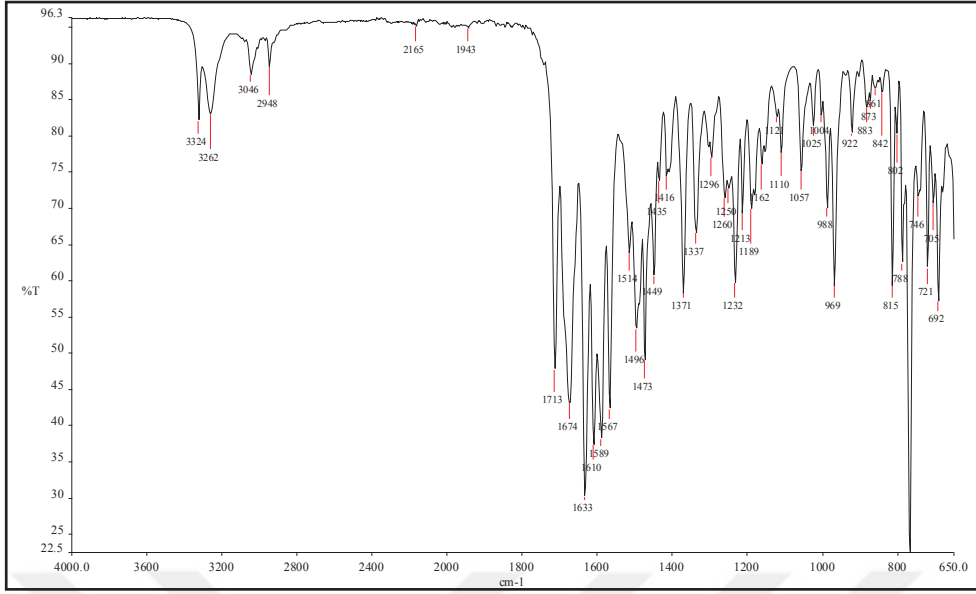
Şekil 200. 7e Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{28}H_{22}N_4O_5$, Molekül Ağırlığı: 494,16 g/mol

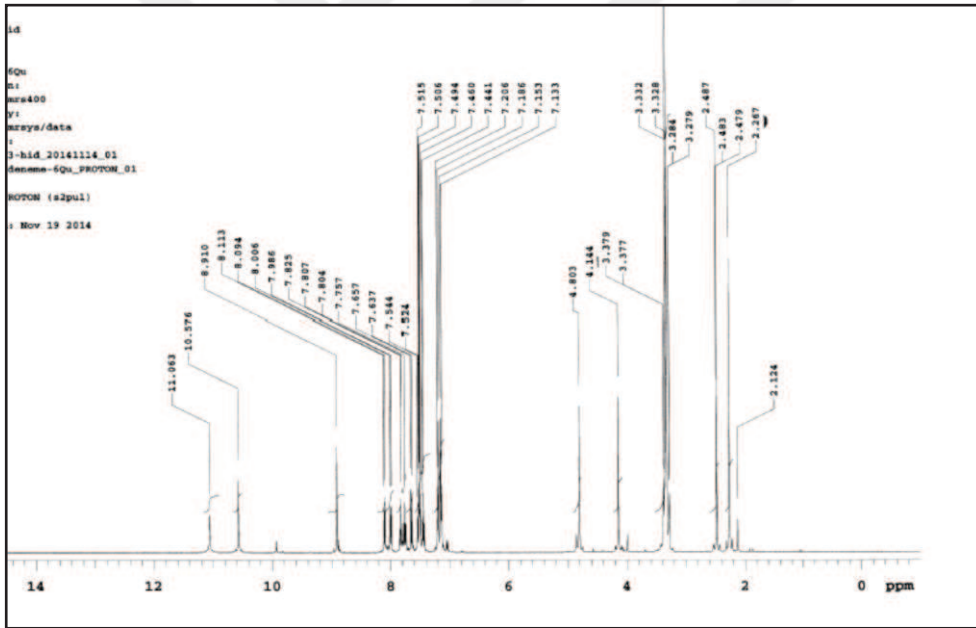
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3324, 3264 (NH-NH); 1713 (C=O kumarin); 1674 (C=O); 1589 (C=N).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 11,06 (1H, s, NH); 10,57 (1H, s, NH); 8,91 (1H, s, kumarin H₄); 8,11 (1H, d, $J= 7,6$ Hz, ArH); 8,00 (1H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,82 (2H, m, ArH); 7,65 (1H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,54 (3H, m, ArH); 7,20 (4H, m, ArH); 4,80 (2H, s, NCH₂); 4,14 (2H, s, CH₂); 2,26 (3H, s, CH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 21,11 (CH₃); 41,12 (CH₂); 44,42 (NCH₂); ArC [116,70 (CH); 118,40; 118,76; 120,17 (C); 125,68; 126,74; 127,28; 127,46; 128,99; 129,81; 130,84 (CH); 132,75 (C); 134,92; 135,14 (CH); 136,56; 147,33 (C)]; 148,68 (kumarin C₄); 154,43 (kumarin C₃); 156,40 (C=N); 159,50 (C=O); 160,23 (C=O); 161,81 (C=O kinazolinon); 165,01 (C=O kumarin).

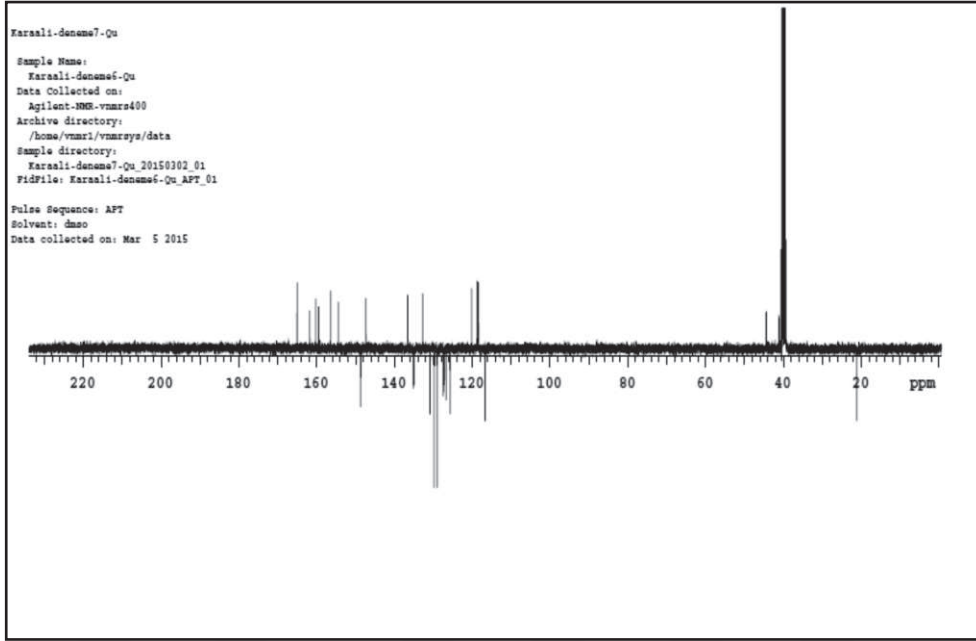
LC-MS, m/z : 494,95 [M+H]⁺, 516,99 [M+Na]⁺.



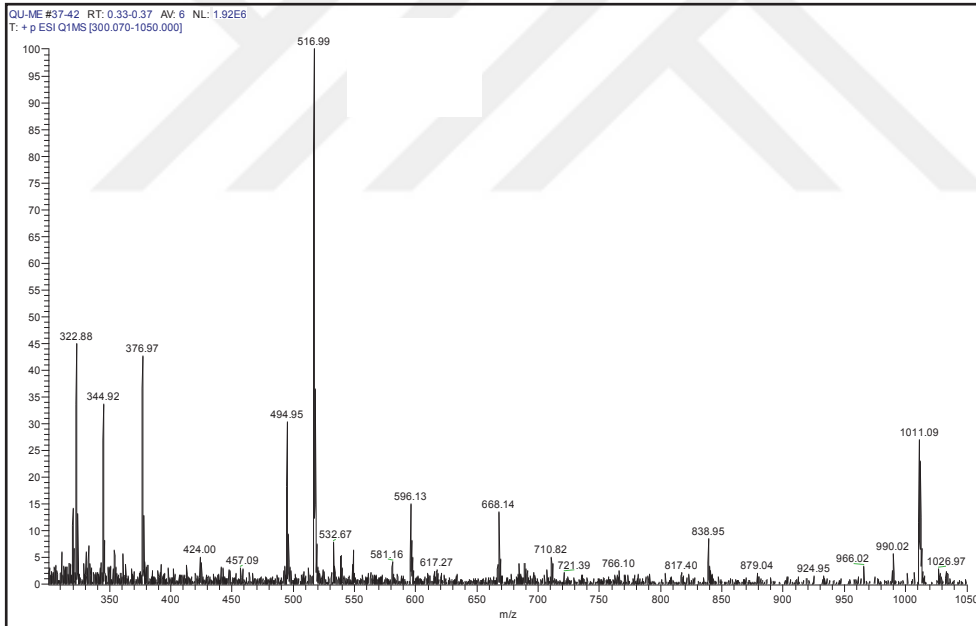
Şekil 201. 7e Bileşiğinin IR spektrumu (ATR)



Şekil 202. 7e Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)

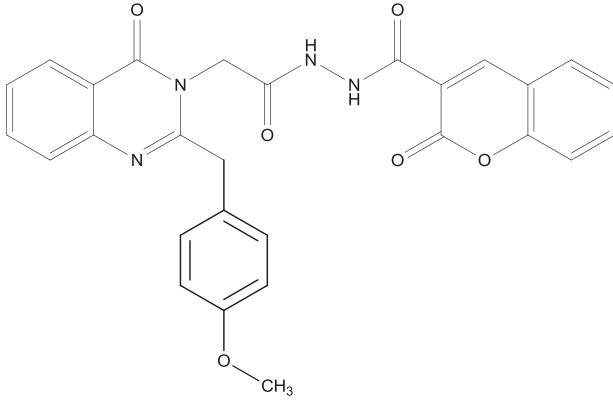


Şekil 203. 7e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 204. 7e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

7f Bileşiğine ait spektrum verileri:

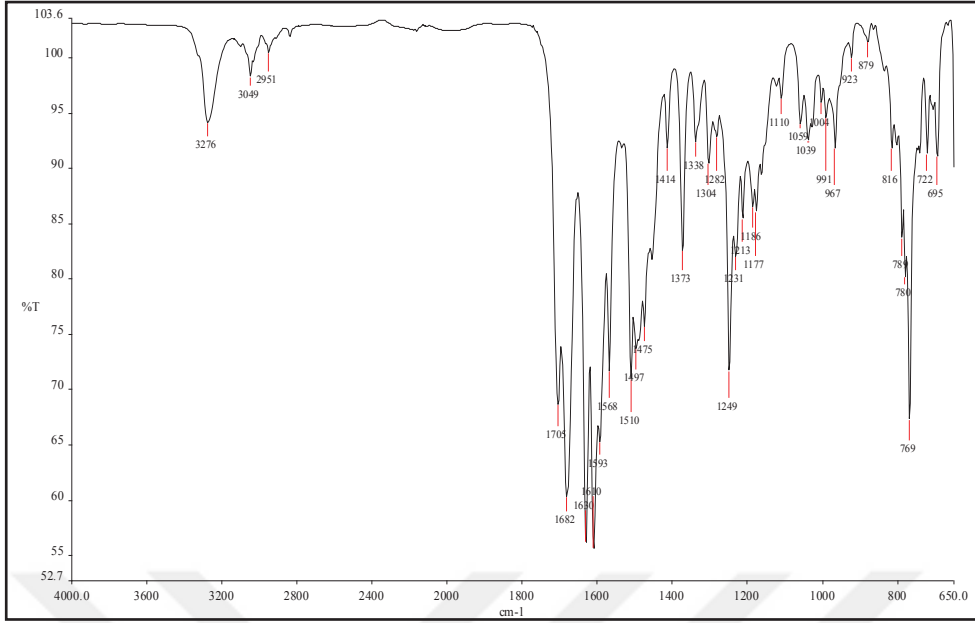


Şekil 205. 7f Bileşiğinin yapısı

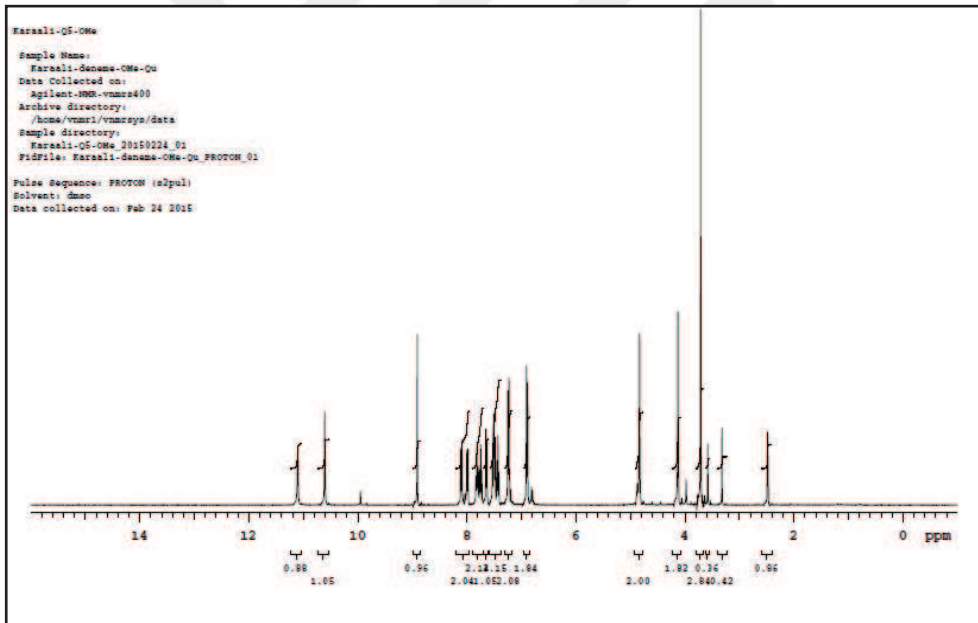
Kapalı formülü: $C_{28}H_{22}N_4O_6$, Molekül Ağırlığı: 510,15 g/mol

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3276 (NH-NH); 1705 (C=O kumarin); 1682 (C=O); 1593 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 11,10 (1H, s, NH); 10,61 (1H, s, NH); 8,91 (1H, s, kumarin H₄); 8,11 (2H, d, $J= 7,2$ Hz, ArH); 8,00 (2H, d, $J= 7,2$ Hz, ArH); 7,83 (1H, t, $J= 7,2$ Hz, ArH); 7,76 (1H, t, $J= 8,4$ Hz, ArH); 7,65 (1H, d, $J= 8,4$ Hz, ArH); 7,53-7,48 (2H, m, ArH); 7,43 (1H, t, $J= 8$ Hz, ArH); 7,25 (1H, d, $J= 8,4$ Hz, ArH); 6,90 (1H, d, $J= 8,4$ Hz, ArH); 4,83 (2H, s, NCH₂); 4,13 (2H, s, CH₂); 3,71 (3H, s, OCH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 39,35-40,60 (CH₂+DMSO- d_6); 44,39 (NCH₂); 55,48 (OCH₃); ArC [114,49; 114,62; 116,69 (CH); 118,37; 118,74; 120,15 (C); 125,68; 126,74; 127,24; 127,45 (CH); 127,57(C); 130,21; 130,84; 134,91; 135,12 (CH); 147,34 (C)]; 148,67 (kumarin C₄); 154,42 (kumarin C₃); 156,56 (C=N); 159,45, 158,71 (C=O); 160,24 (C=O); 161,83 (C=O kinazolinon); 165,01 (C=O kumarin).

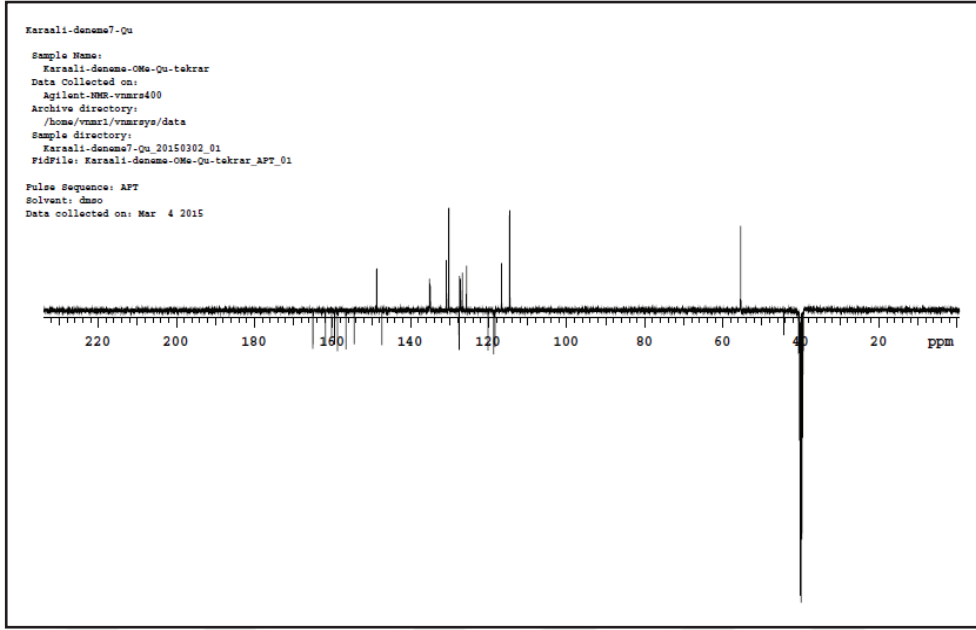
LC-MS, m/z : 511,04 [M+H]⁺, 532,88 [M+Na]⁺.



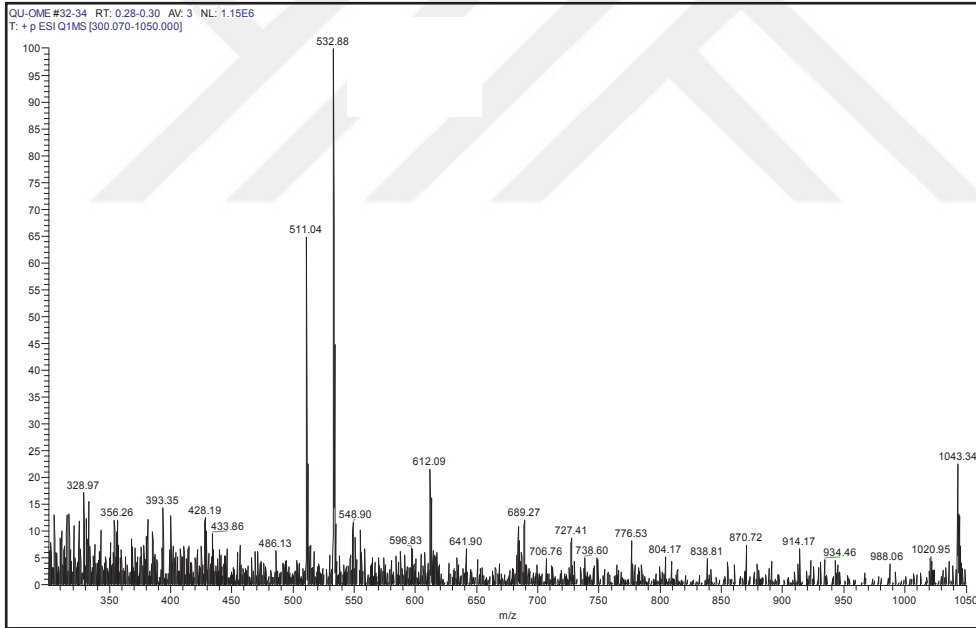
Şekil 206. 7f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 207. 7f Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)

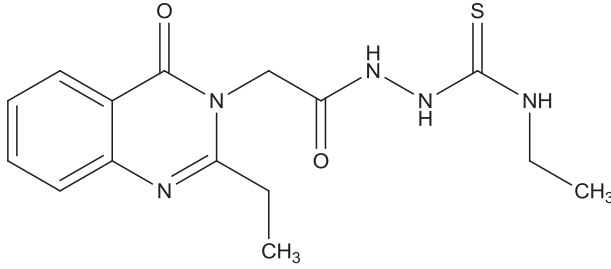


Şekil 208. 7f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 209. 7f Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

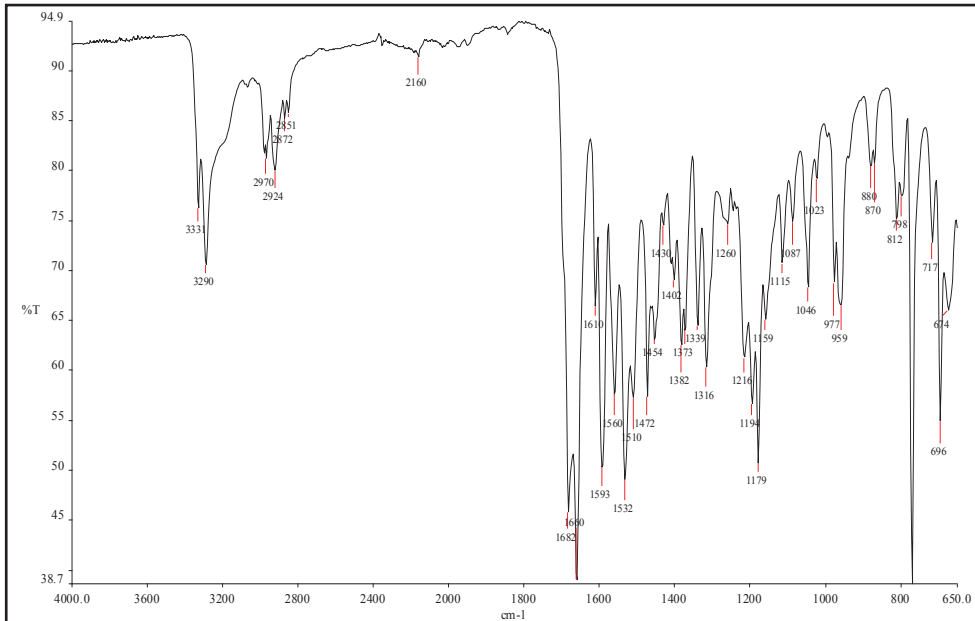
8a Bileşiğine ait spektrum verileri:



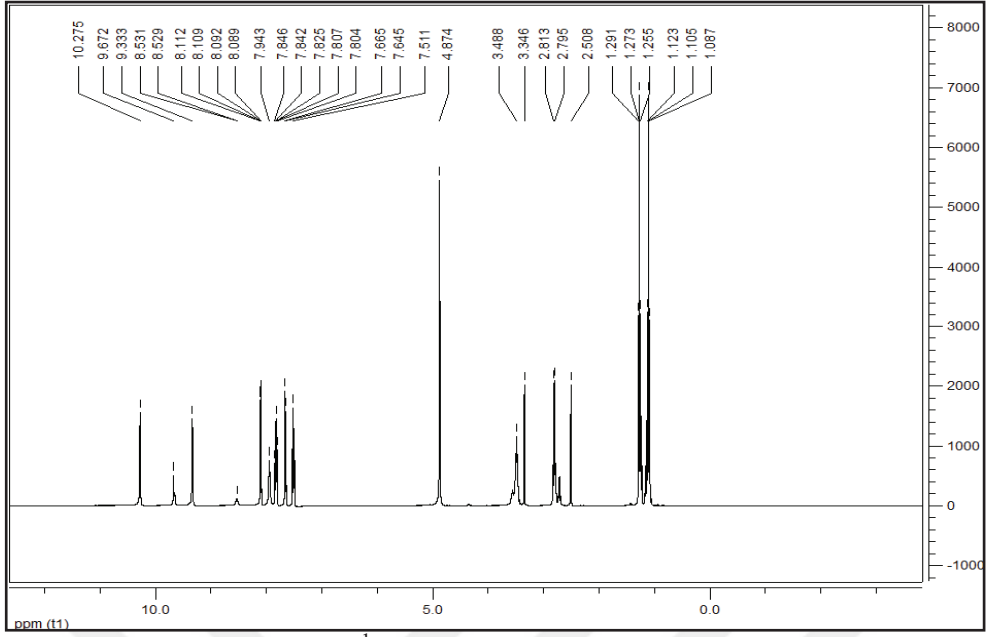
Şekil 210. **8a** Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{15}H_{19}N_5O_2S$, Molekül Ağırlığı: 333,13 g/mol

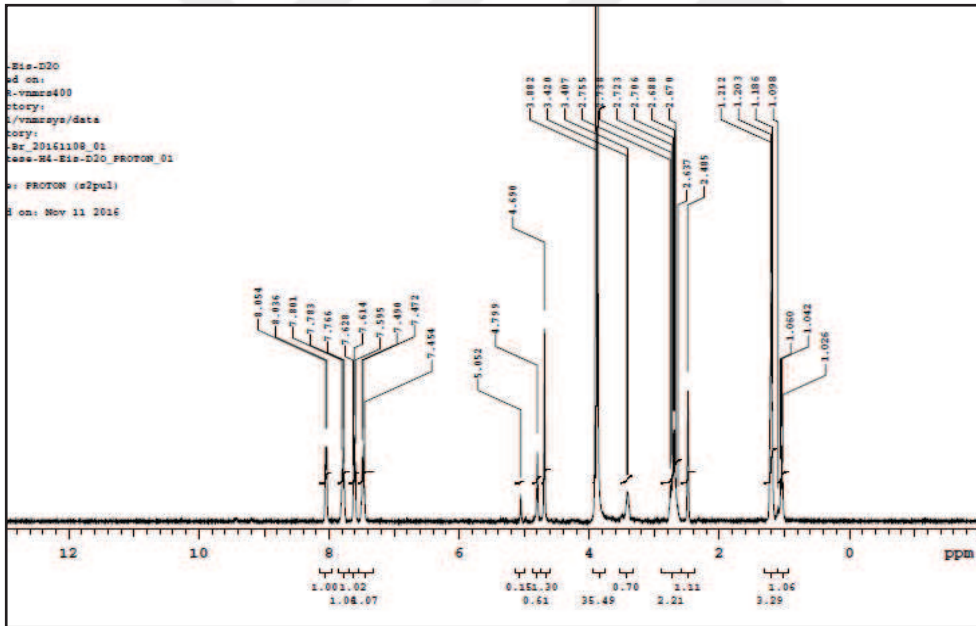
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3330, 3301 (NH-NH); 1682, 1660 (C=O); 1593 (C=N); 1179 (C=S). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 10,27 (1H, s, NH); 9,67 (1H, s, NH); 8,11 (1H, d, $J=8,0$ Hz, ArH); 7,94 (1H, s, NH); 7,80 (1H, d, $J=7,2$ Hz, ArH); 7,66 (1H, d, $J=8,0$ Hz, ArH); 7,51 (1H, t, $J=7,2$ Hz, ArH); 4,87 (2H, s, NCH $_2$); 3,48 (2H, d, $J=7,2$ Hz, CH $_2$); 2,81 (2H, d, $J=7,2$ Hz, CH $_2$); 1,29 (3H, t, $J=7,2$ Hz, CH $_3$); 1,12 (3H, t, $J=7,2$ Hz, CH $_3$). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 11,17, 14,85 (CH $_3$); 39,03 (CH $_2$); 40,48 (CH $_2$); 44,98 (NCH $_2$); ArC [120,07 (C); 126,56; 126,68; 126,79; 126,92; 127,35; 135,03 (CH); 147,47 (C)]; 158,66 (C=N); 161,95 (C=O); 167,47 (C=O); 170,90 (C=S). LC-MS, m/z : 333,81 [M+H] $^+$, 355,86 [M+Na] $^+$.



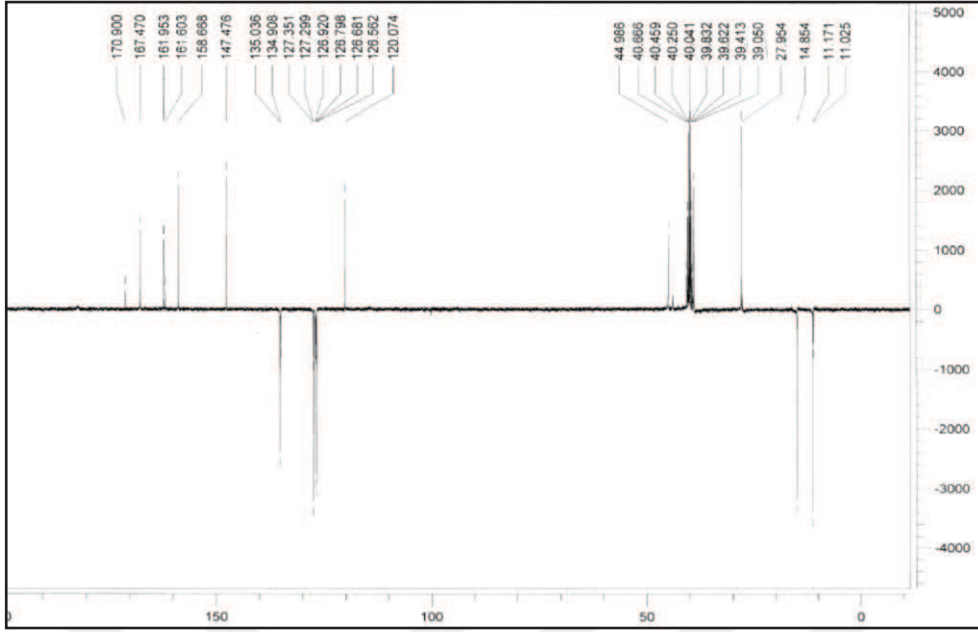
Şekil 211. **8a** Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



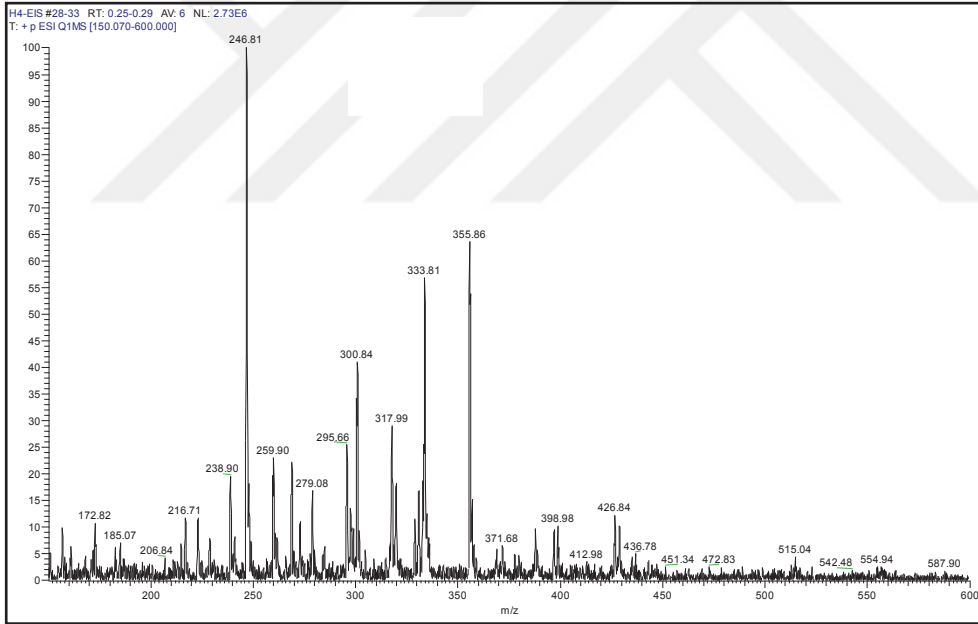
Şekil 212. **8a** Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 213. **8a** Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR+D}_2\text{O}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

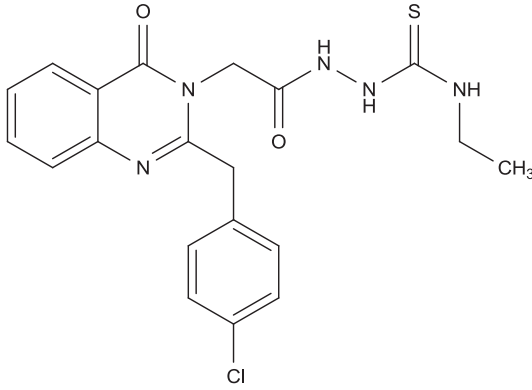


Şekil 214. 8a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 215. 8a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

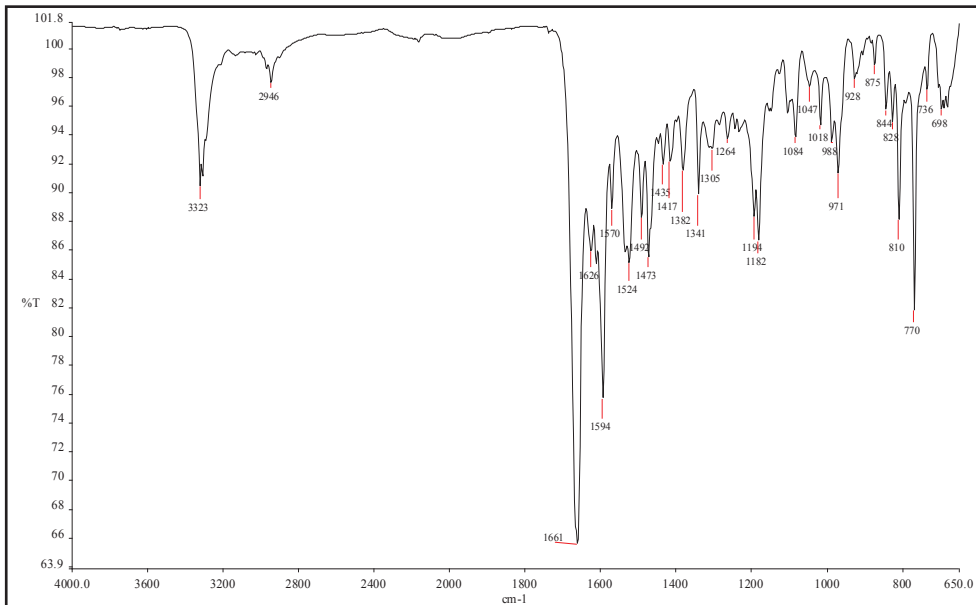
8b Bileşiğine ait spektrum verileri:



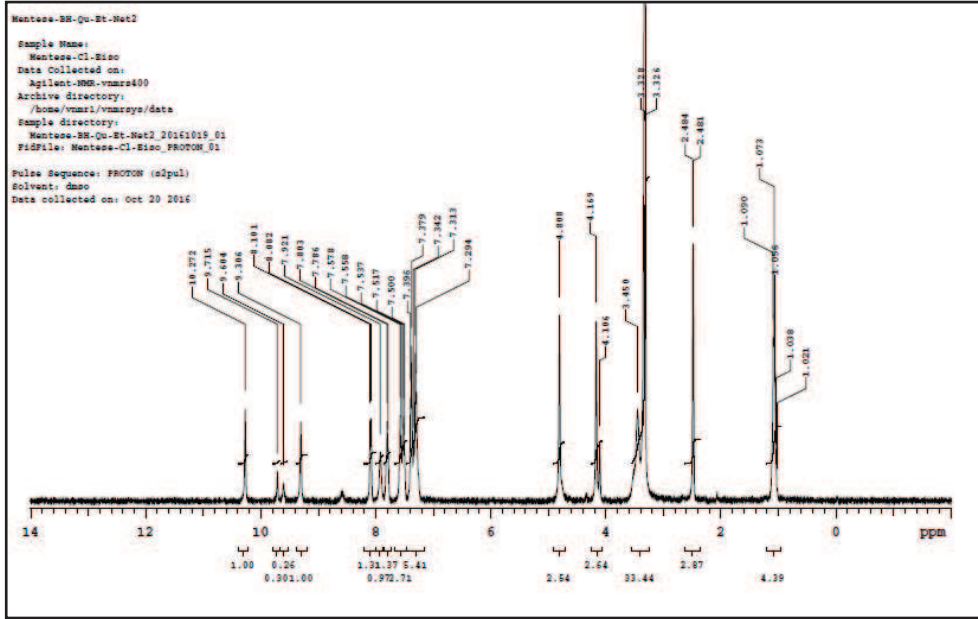
Şekil 216. **8b** Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{20}H_{20}ClN_5O_2S$, Molekül Ağırlığı: 429,10 g/mol

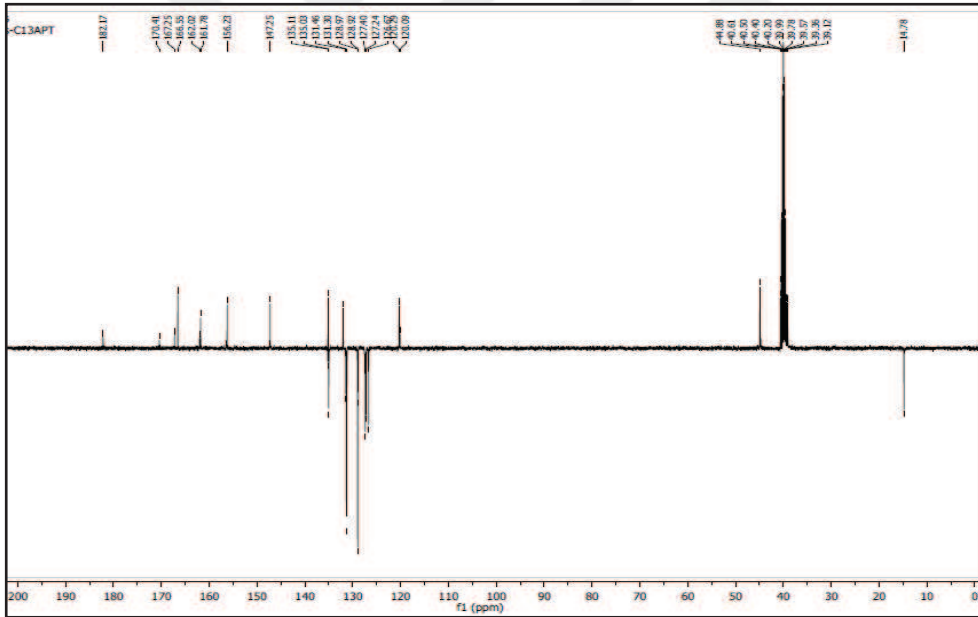
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3323 (NH); 1661 (C=O); 1594 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 10,27 (1H, s, NH); 9,71 (1H, s, NH); 8,10 (1H, d, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7, 92 (1H, s, NH); 7,80 (1H, d, $J= 6,8$ Hz, ArH); 7,57-7,50 (2H, m, ArH); 7,39-7,29 (4H, m, ArH); 4,80 (2H, s, NCH $_2$); 4,17 (2H, s, CH $_2$); 3,45 (2H, q, $J= 6,8$ Hz, CH $_2$); 1,09 (3H, t, $J= 6,8$ Hz, CH $_3$). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14,78 (CH $_3$); 39,12 (CH $_2$); 40,61 (CH $_2$); 44,88 (NCH $_2$); ArC [120,09 (C); 126,67; 127,40; 128,92; 128,97; 131,30; 131,46 (CH); 135,03; 135,11; 147,25 (C)]; 156,23 (C=N); 161,78 (C=O); 167,25 (C=O); 182,17 (C=S). LC-MS, m/z : 429,99 [M] $^+$, 451,90 [M+Na] $^+$.



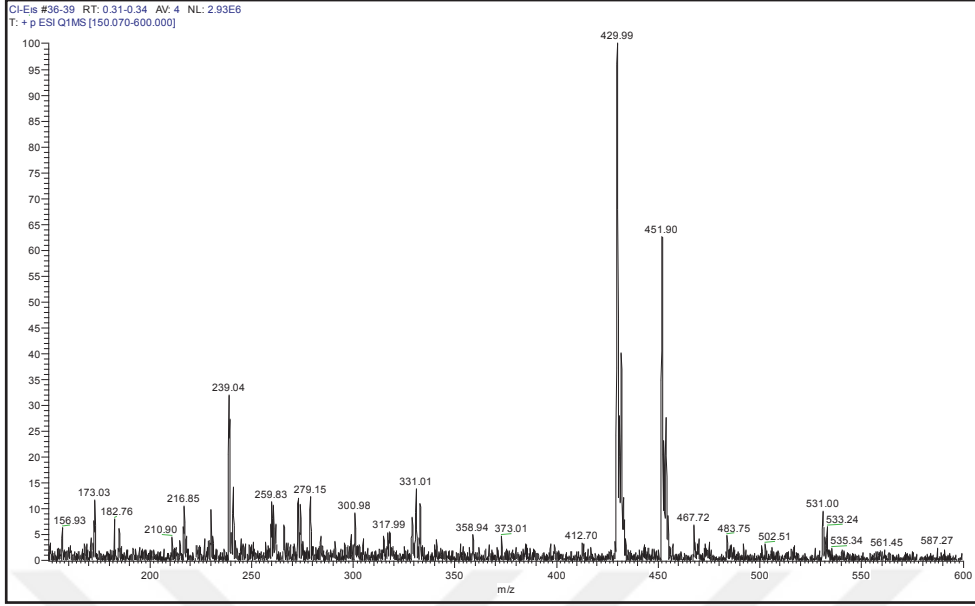
Şekil 217. **8b** Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 218. 8b Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

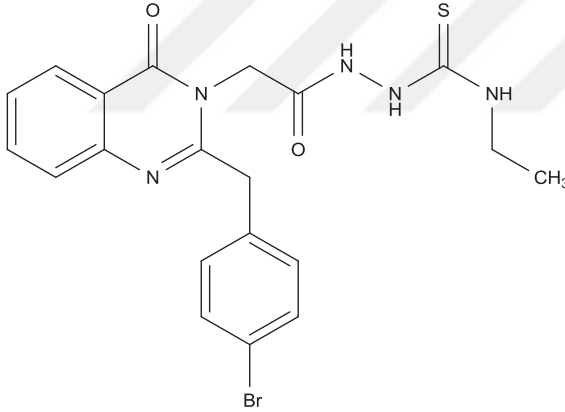


Şekil 219. 8b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 220. 8b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

8c Bileşiğine ait spektrum verileri:



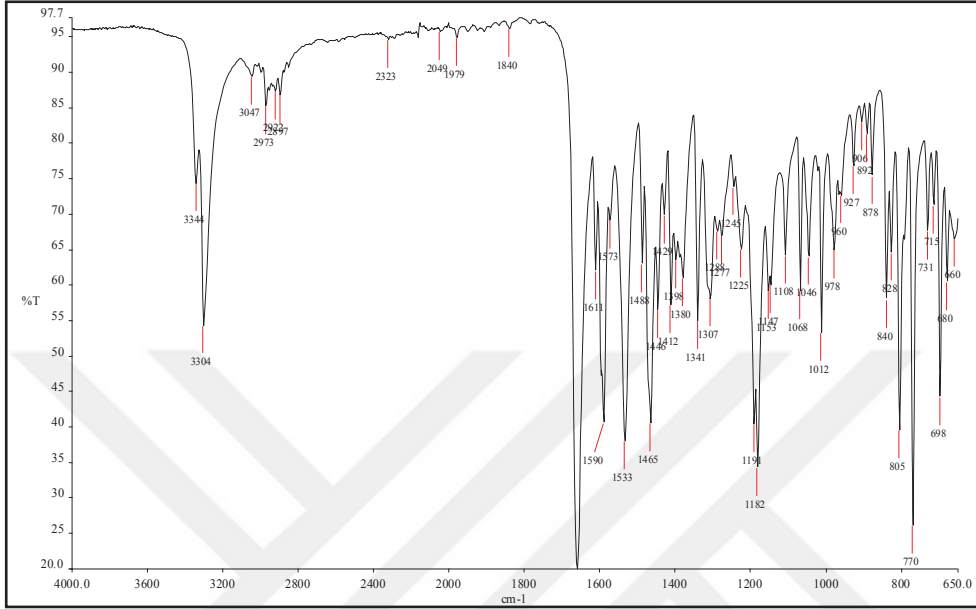
Şekil 221. 8c Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{20}H_{20}BrN_5O_2S$, Molekül Ağırlığı: 474,05 g/mol

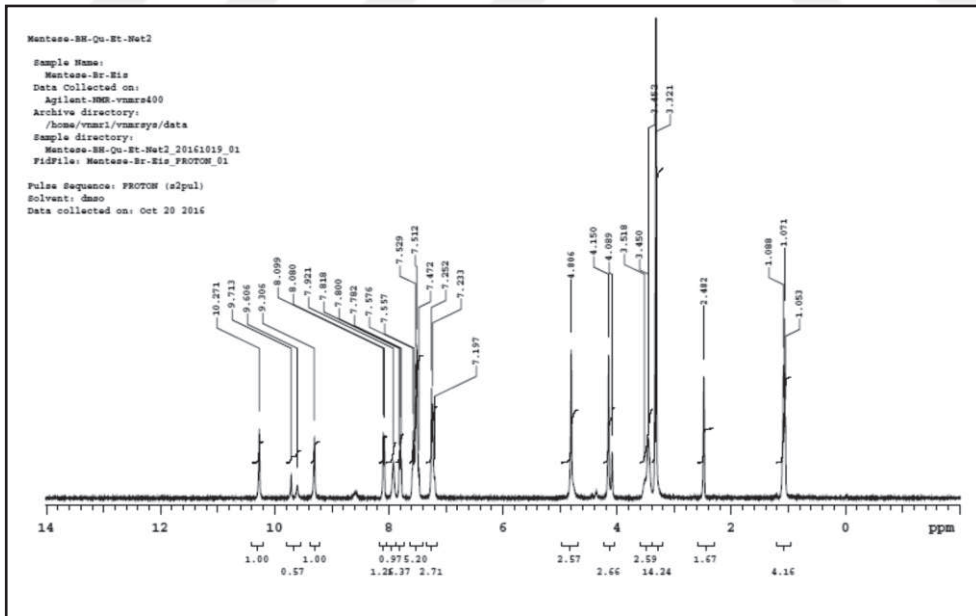
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3343, 3304 (NH-NH); 1660 (C=O); 1611, 1590 (C=N); 1182 (C=S). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 10,27 (1H, s, NH); 9,30 (1H, s, NH); 8,10 (1H, d, $J=7,6$ Hz, ArH); 7,92 (1H, s, NH); 7,80 (1H, t, $J=7,2$ Hz, ArH); 7,58-7,47 (4H, m, ArH); 7,25-7,19 (2H, m, ArH); 4,81 (2H, s, NCH₂); 4,15 (2H, s, CH₂); 3,51 (2H, t, $J=7,2$ Hz, CH₂); 1,07 (3H, t, $J=7,2$ Hz, CH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14,82 (CH₃); 39,05 (CH₂); 44,88 (NCH₂); 45,34 (NCH₂); ArC [120,09; 120,48 (C)];

126,63; 127,38; 127,45; 131,58; 131,84; 135,22 (CH); 135,63; 147,26 (C)]; 156,21 (C=N), 161,67 (C=O); 167,24 (C=O); 170,64 (C=S).

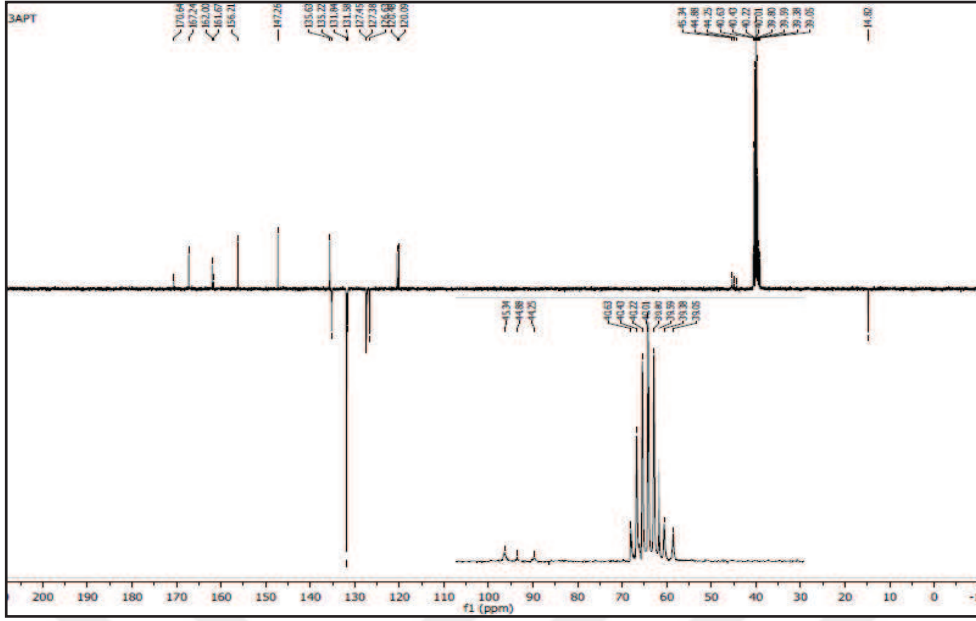
LC-MS, m/z : 475,84 $[M+H]^+$, 497,75 $[M+Na]^+$.



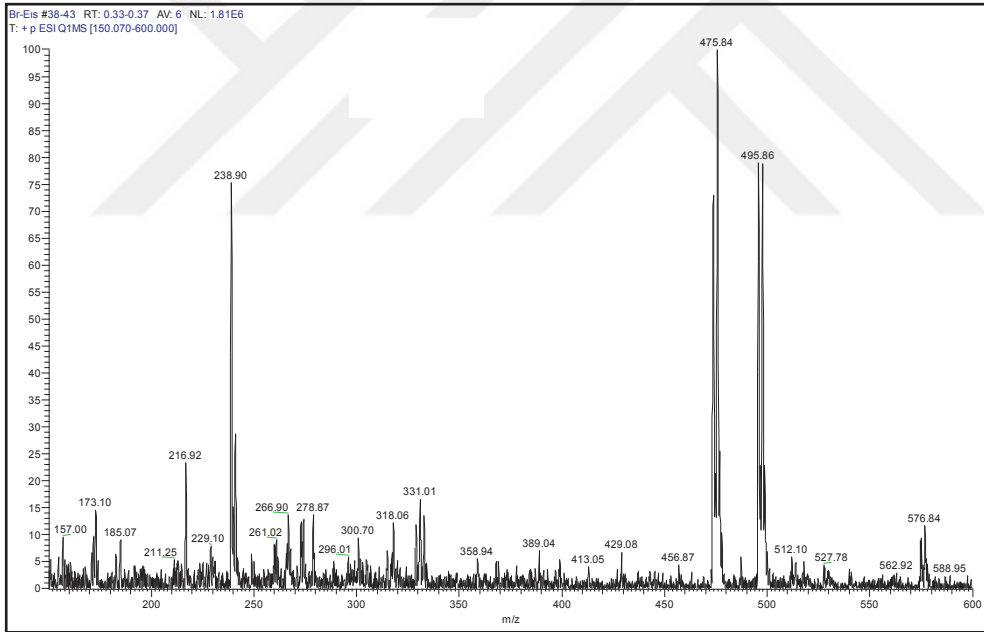
Şekil 222. 8c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 223. 8c Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

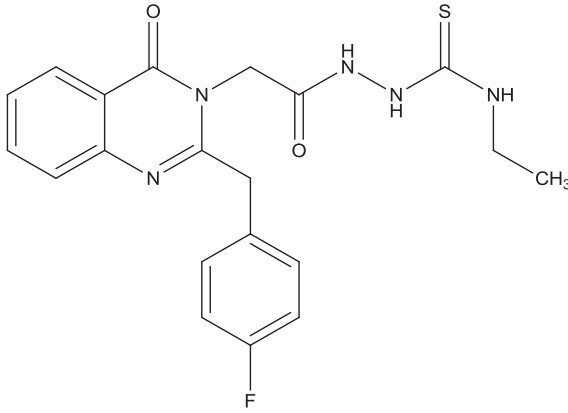


Şekil 224. 8c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 225. 8c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

8d Bileşiğine ait spektrum verileri:

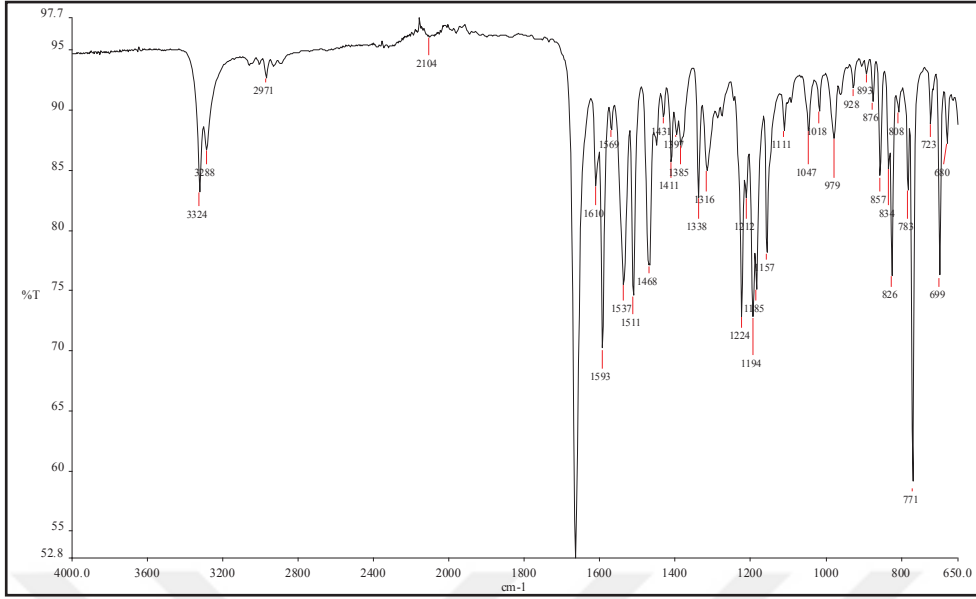


Şekil 226. **8d** Bileşiğinin yapısı

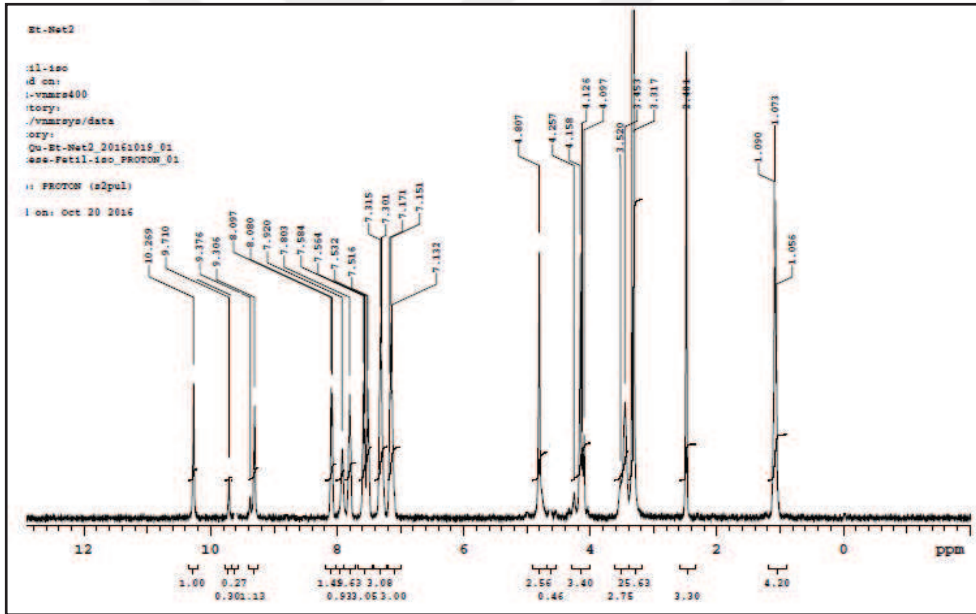
Kapalı formülü: $C_{20}H_{20}FN_5O_2S$, Molekül Ağırlığı: 413,13 g/mol

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3324, 3288 (NH-NH); 1665 (C=O); 1593 (C=N); 1194 (C=S). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 10,27 (1H, s, NH); 9,30 (1H, s, NH); 8,10 (1H, d, $J=6,8$ Hz, ArH); 7,92 (1H, s, NH); 7,58-7,51 (3H, m, ArH); 7,31 (2H, m, ArH); 7,17-7,13 (2H, m, ArH); 4,80 (2H, s, NCH₂); 4,25 (3H, s, CH₂); 3,52 (2H, d, $J=6,8$ Hz, CH₂); 1,073 (3H, t, $J=6,8$ Hz, CH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14,81 (CH₃); 39,05 (CH₂); 40,61 (CH₂); 44,85 (NCH₂); ArC [115,64; 115,85 (d, $J=21$ Hz, CH); 120,29 (C); 126,62; 127,21; 127,40; 127,45 (CH); 131,21; 131,36 (d, $J=7$ Hz, CH); 135,22; 147,29 (C)]; 156,48 (C=N); 161,80 (C-F, d, $J_{CF}=240$ Hz); 162,86 (C=O); 167,25 (C=O); 170,65 (C=S).

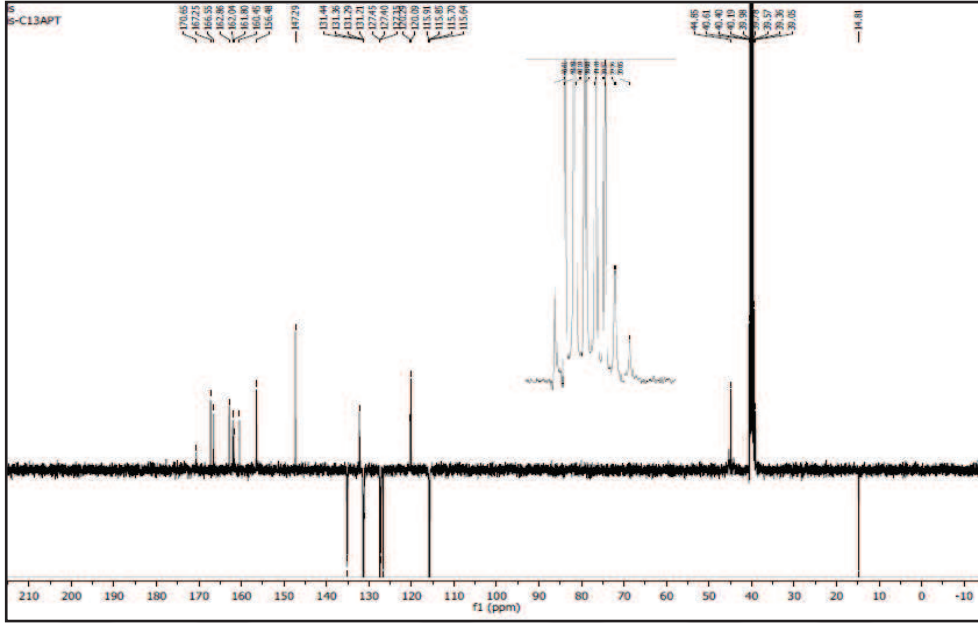
LC-MS, m/z : 413,89 [M+H]⁺, 435,87 [M+Na]⁺.



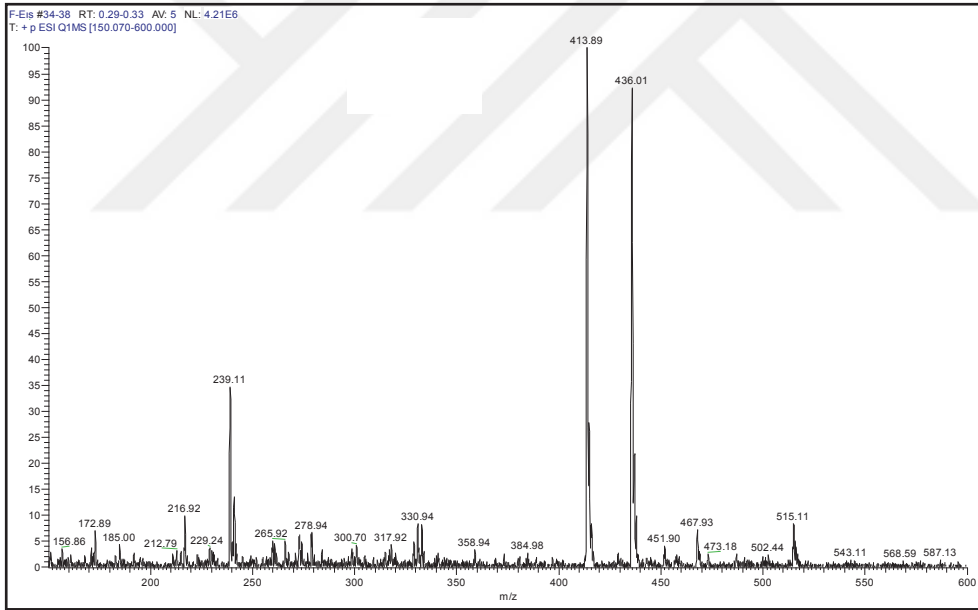
Şekil 227. 8d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 228. 8d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)

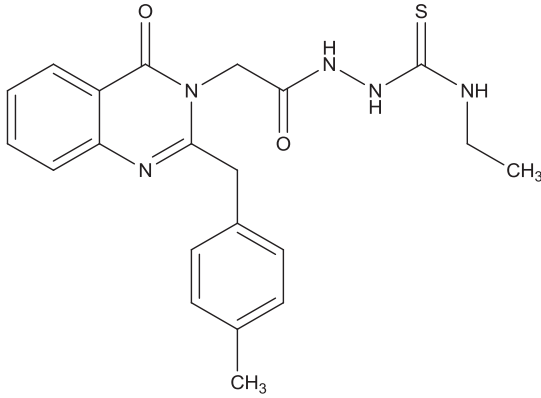


Şekil 229. 8d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 230. 8d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

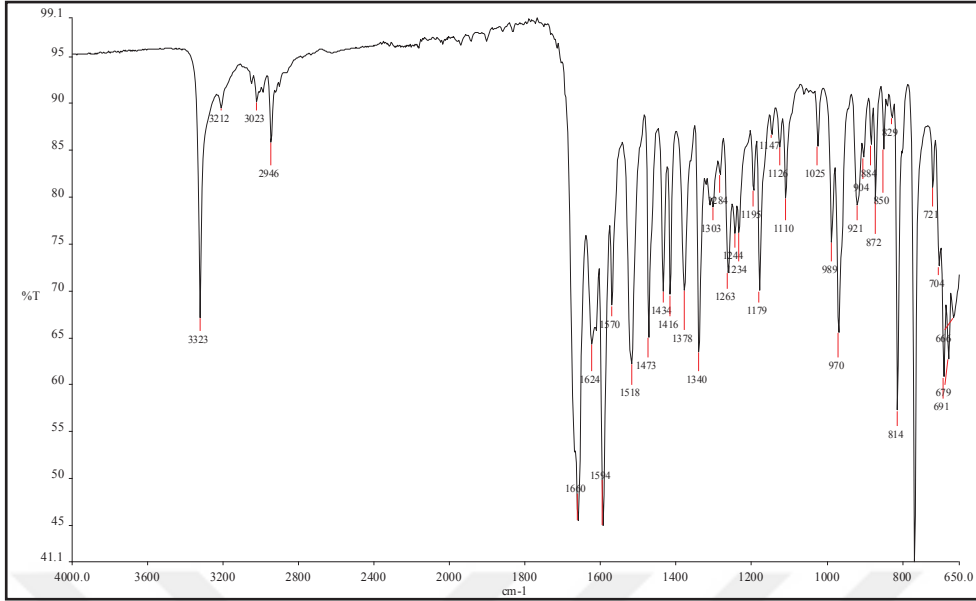
8e Bileşiğine ait spektrum verileri:



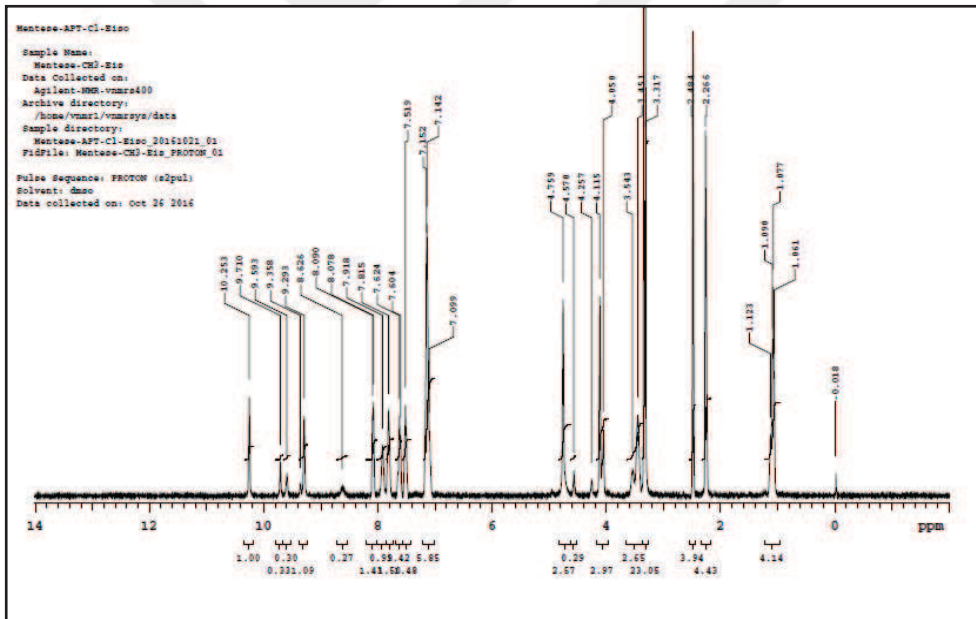
Şekil 231. **8e** Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{21}H_{23}N_5O_2S$, Molekül Ağırlığı: 409,16 g/mol

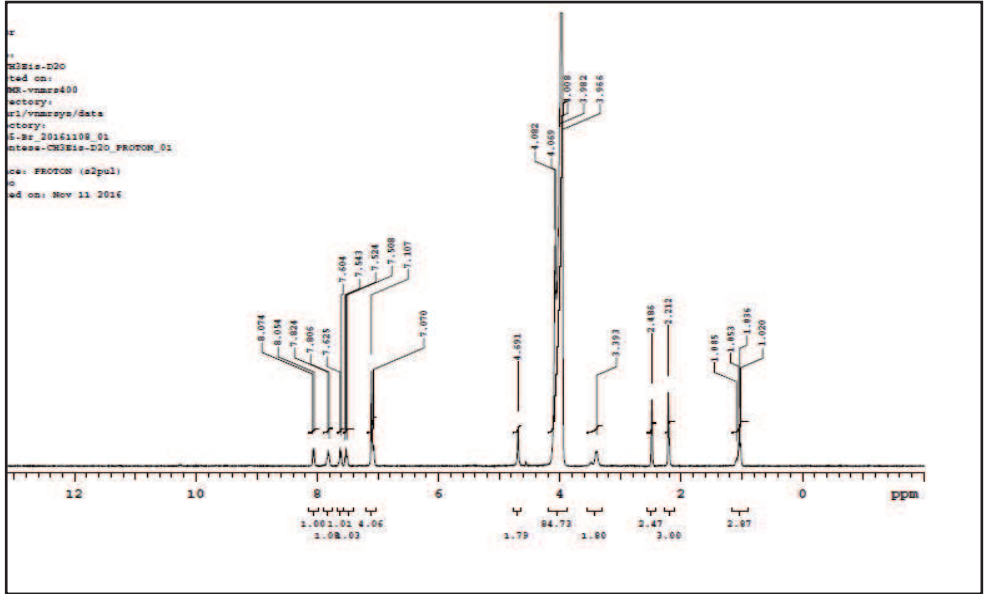
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3323, 3212 (NH-NH); 1660 (C=O); 1594 (C=N); 1340 (C=S). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 10,25 (2H, s, NH); 9,29 (1H, s, NH); 8,09 (1H, s, ArH); 7,91 (1H, s, NH); 7,62 (1H, d, $J= 8,0$ Hz, ArH); 7,51 (1H, s, ArH); 7,15 (5H, m, ArH); 4,75 (2H, s, NCH₂); 4,11 (2H, s, CH₂); 3,45 (2H, s, CH₂); 2,26 (3H, s, CH₃); 1,07 (3H, t, $J= 6,4$ Hz, CH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14,83 (CH₃); 21,12 (CH₃); 39,07 (CH₂); 40,85 (CH₂); 45,33 (NCH₂); ArC [120,09 (CH), 126,62; 127,32; 127,46; 129,13; 129,70; 129,76 (C); 132,95 (CH); 135,22; 147,37 (C)]; 156,60 (C=N); 161,76 (C=O); 167,07 (C=O); 170,62 (C=S). LC-MS, m/z : 409,76 [M+H]⁺, 431,95 [M+Na]⁺.



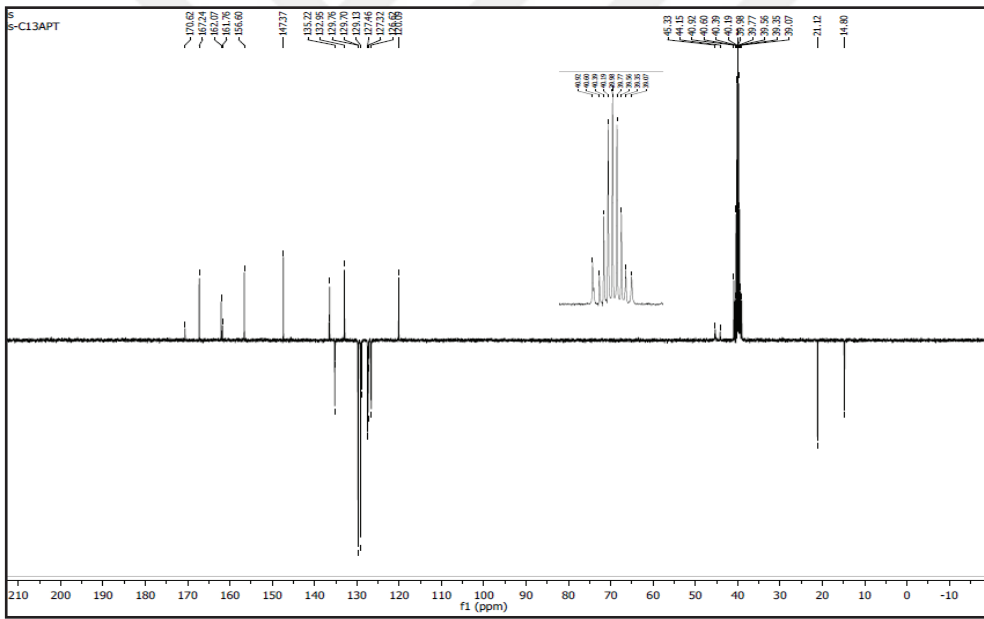
Şekil 232. 8e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



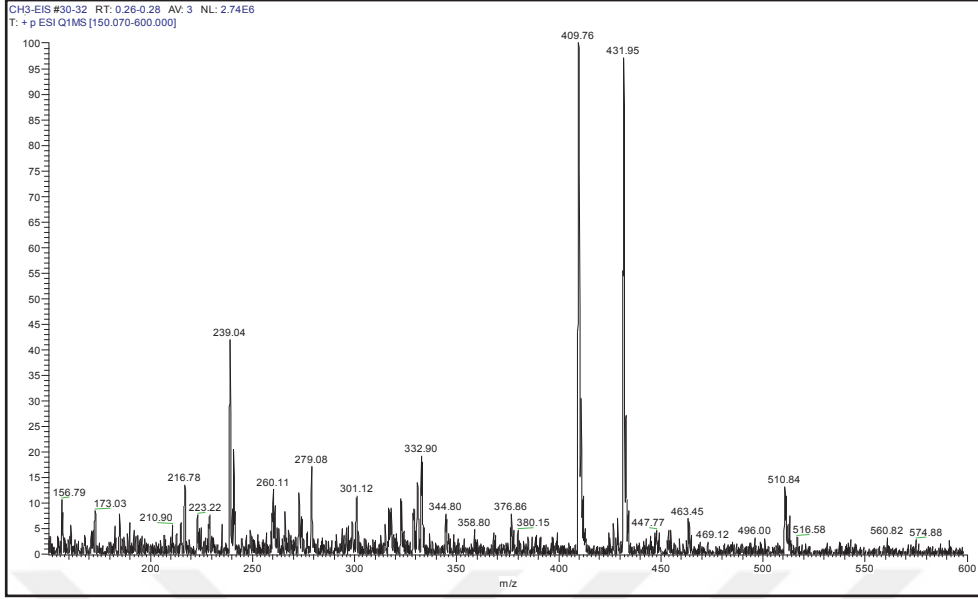
Şekil 233. 8e Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)



Şekil 234. 8e Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}+\text{D}_2\text{O}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

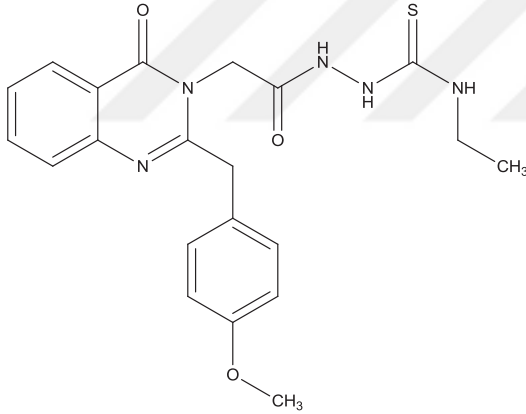


Şekil 235. 8e Bileşiğine ait $^{13}\text{C-APT}$ spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 236. 8e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

8f Bileşiğine ait spektrum verileri

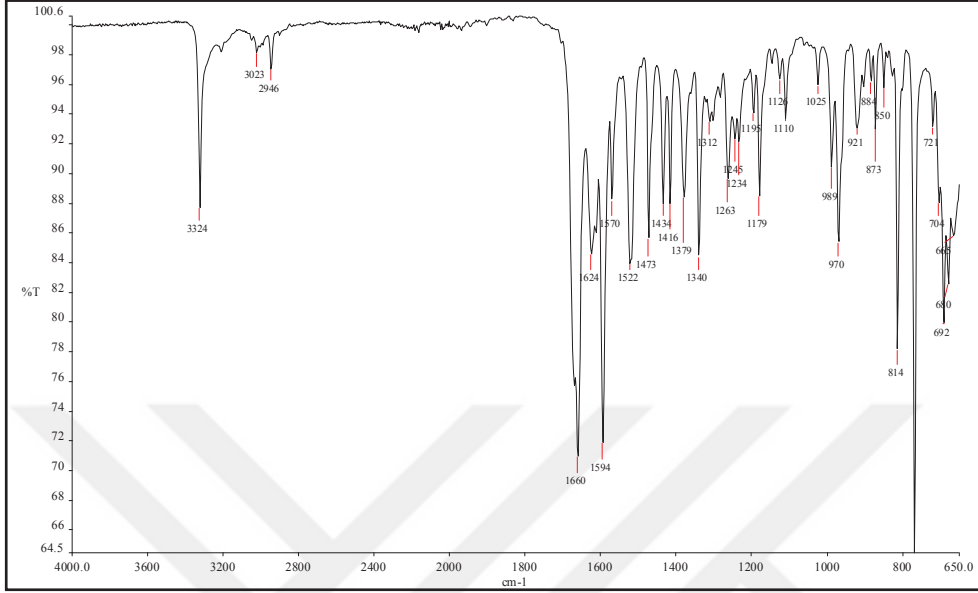


Şekil 237. 8f Bileşiğinin yapısı

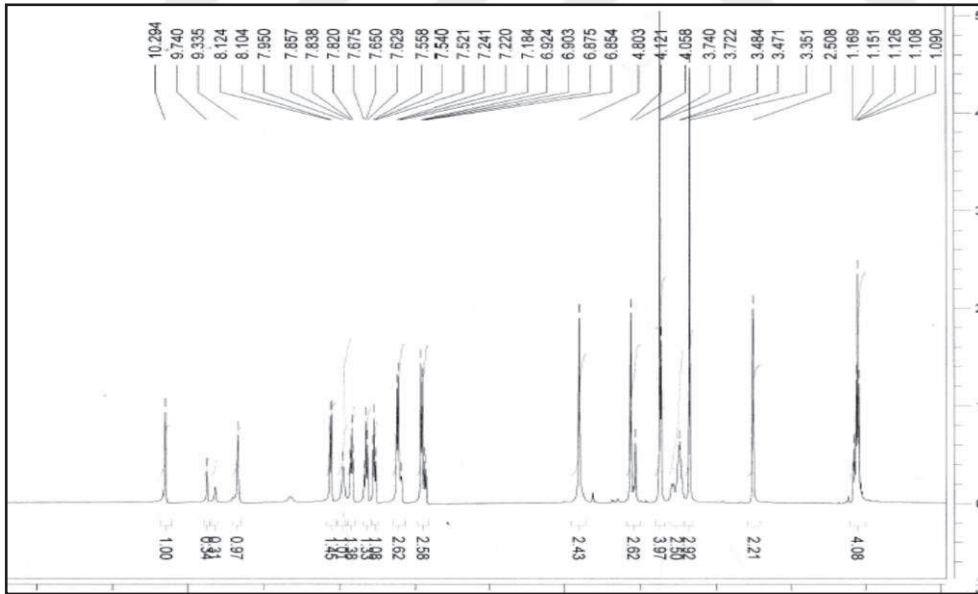
Kapalı formülü: $C_{21}H_{23}N_5O_3S$, Molekül Ağırlığı: 425,15 g/mol

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3324 (NH-NH), 1660 (C=O), 1594 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 10,29 (1H, s, NH); 9,33 (s, 1H, NH); 8,12 (1H, d, $J= 8$ Hz, ArH); 7,95 (1H, s, NH); 7,83 (1H, t, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,67-7,52 (2H, m, ArH); 7,24-6,85 (4H, m, ArH); 4,80 (2H, s, NCH₂); 4,12 (2H, s, CH₂); 3,74 (2H, s, CH₂); 3,35 (3H, s, OCH₃); 1,12 (3H, m, CH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14,81 (CH₃); 40,58, 40,66 (CH₂); 44,88 (NCH₂); 55,54 (OCH₃); ArC [114,54 (CH); 120,10 (C); 126,62; 126,75; 127,22; 127,29; 127,46 (CH); 127,73; 127,81 (C); 130,10; 130,15; 130,35; 135,21 (CH);

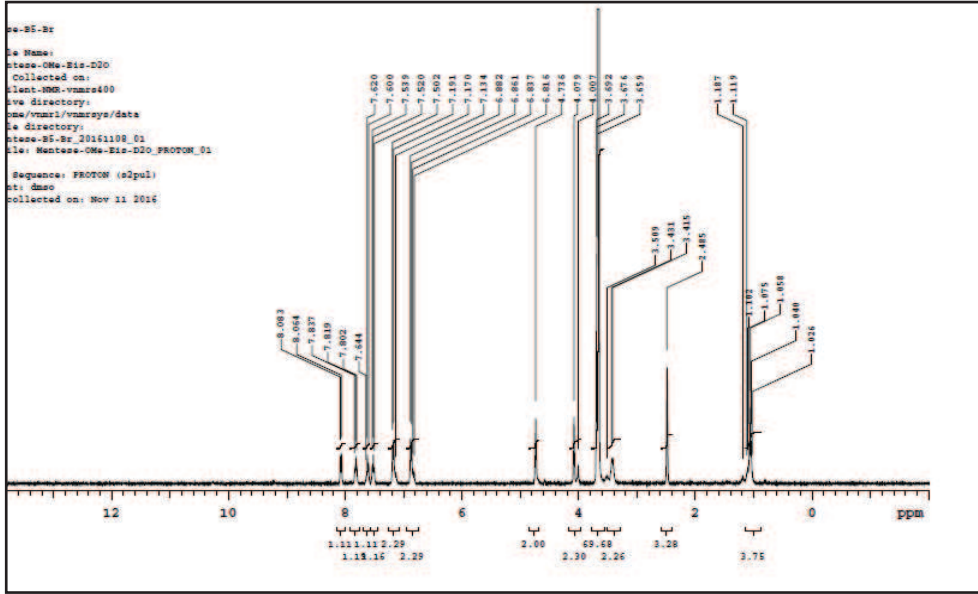
147,41(C)]; 156,76 (C=N); 162,11 (C=O); 167,25 (C=O); 170,78 (C=S). LC-MS, m/z :
426,07 [M+H]⁺, 447,98 [M+Na]⁺.



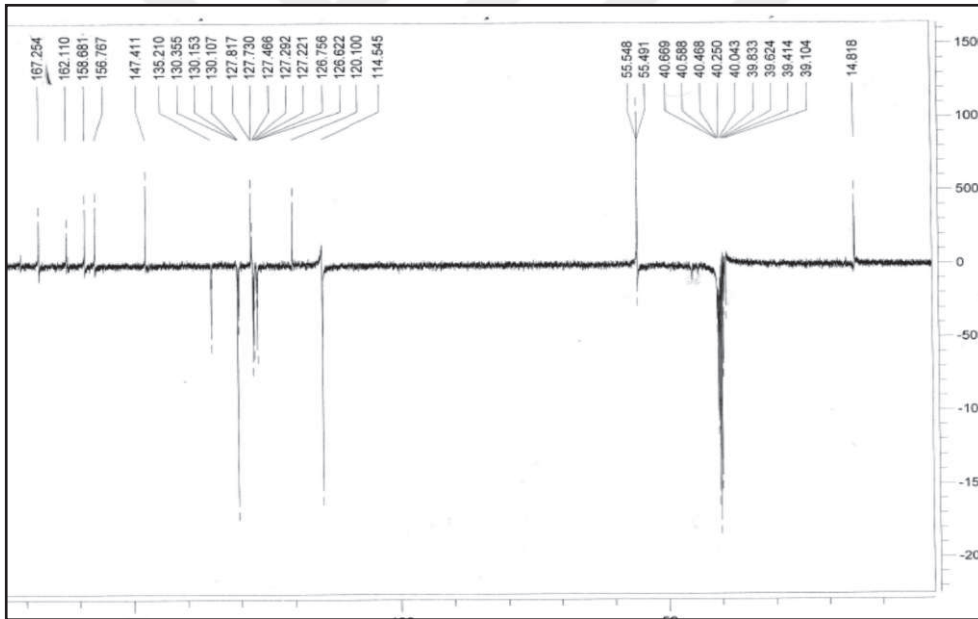
Şekil 238. 8f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



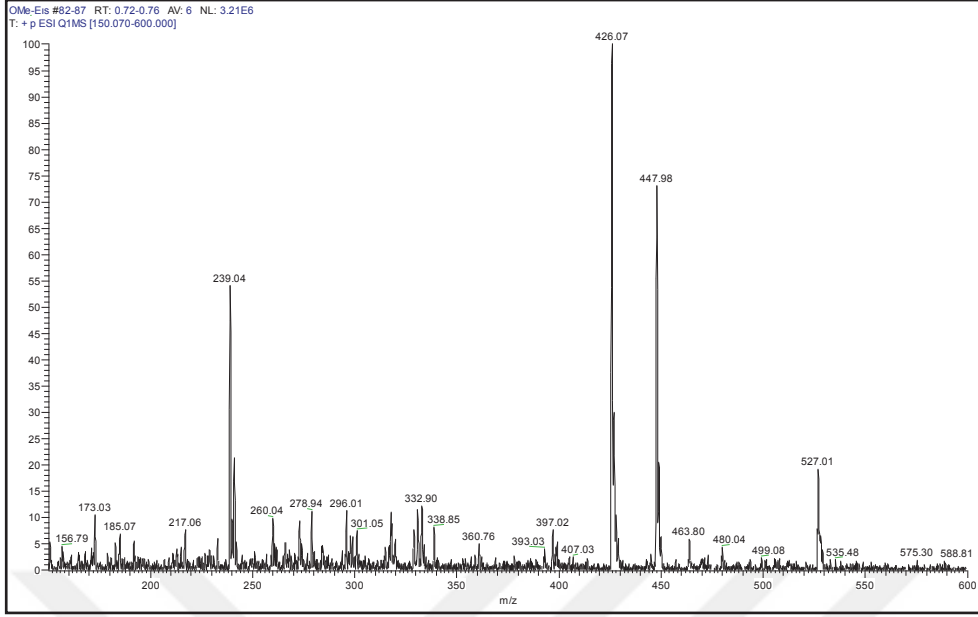
Şekil 239. 8f Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)



Şekil 240. 8f Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR} + \text{D}_2\text{O}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

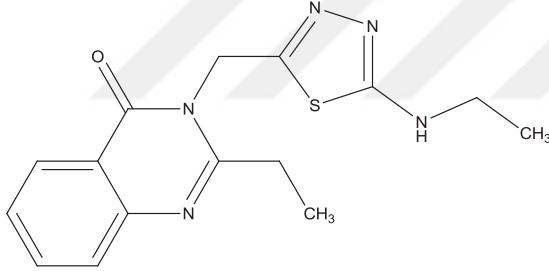


Şekil 241. 8f Bileşiğine ait $^{13}\text{C-APT}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 242. 8f Bileşiğine ait (LC-MS) spektrumu

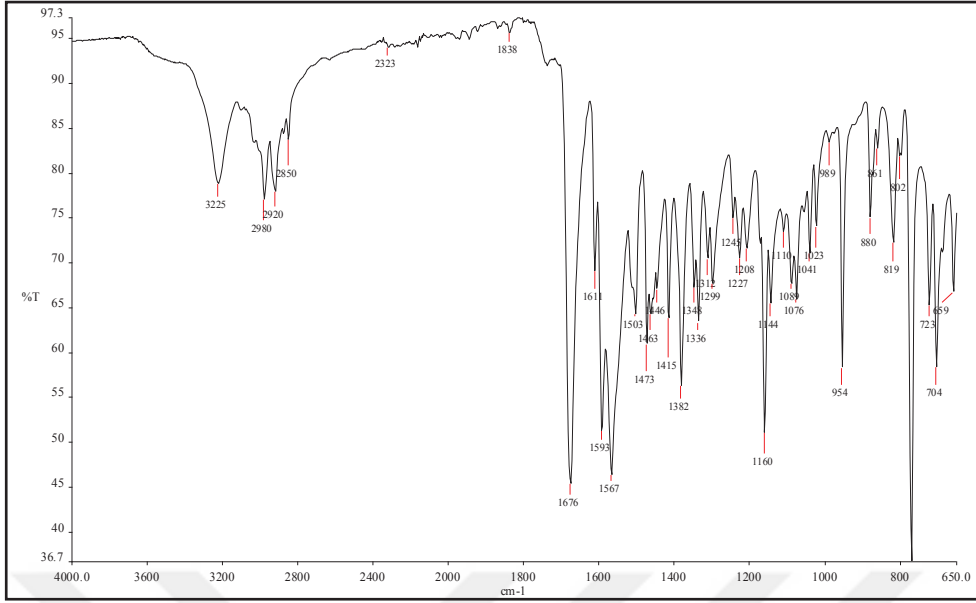
9a Bileşiğine ait spektrum verileri:



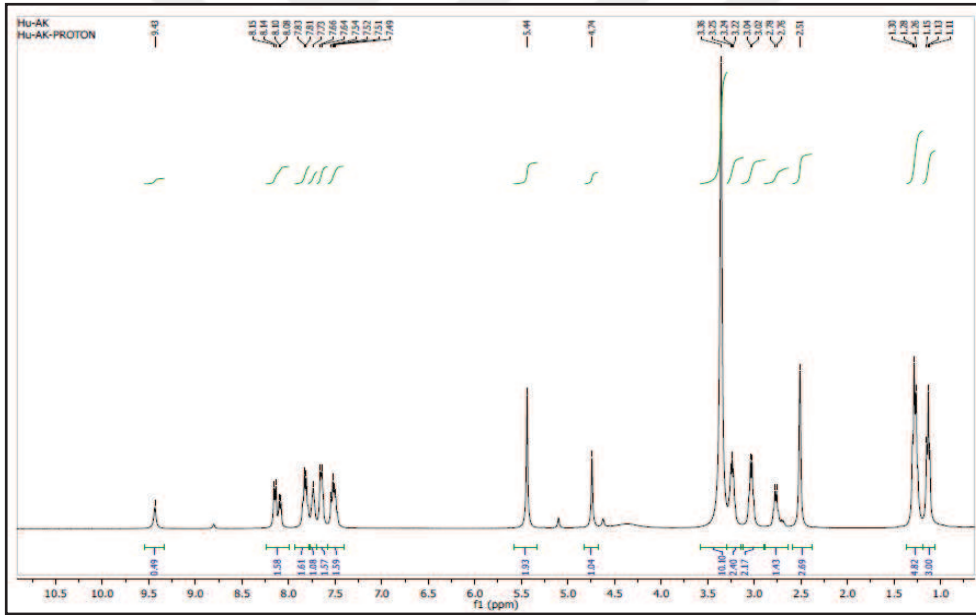
Şekil 243. 9a Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{15}H_{17}N_5OS$, Molekül Ağırlığı: 315,12 g/mol

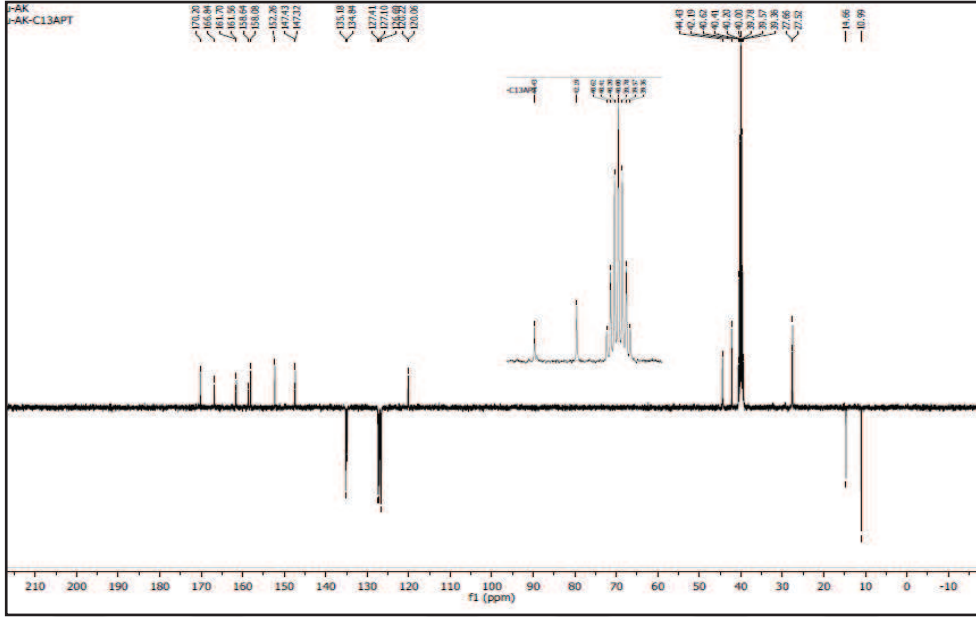
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3225 (NH); 1676 (C=O); 1593, 1567 (C=N). 1H -NMR(400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 9,43 (1H, s, NH); 8,15 (1H, dd, $J=7,6$ Hz, ArH); 7,83 (1H, d, $J=8,0$ Hz, ArH); 7,73 (1H, s, NH); 7,66 (1H, d, $J=8,0$ Hz, ArH); 7,54 (1H, m, ArH); 5,44 (2H, s, NCH₂); 3,25 (2H, t, $J=8,0$ Hz, CH₂); 3,04 (2H, d, $J=8,0$ Hz, CH₂); 1,28 (3H, t, $J=8,0$ Hz, CH₃); 1,13 (3H, t, $J=8,0$ Hz, CH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 10,99, 14,66 (CH₃); 27,66 (CH₂); 42,19 (CH₂); 44,43 (NCH₂); ArC [120,22 (C); 126,69; 127,41; 134,84; 135,18 (CH); 147,43 (C)]; 152,26 (tiyadiazol C₂); 158,64 (C=N); 161,70 (C=O); 166,84 (C=N); 170,20 (tiyadiazol C₅). LC-MS, m/z : 316,02 [M+H]⁺, 337,93 [M+Na]⁺.



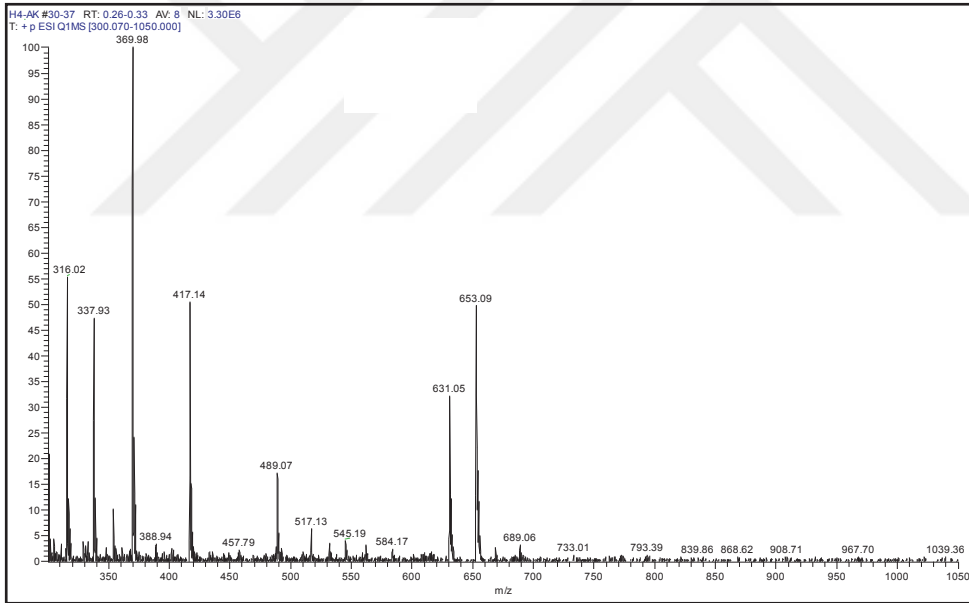
Şekil 244. 9a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 245. 9a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)

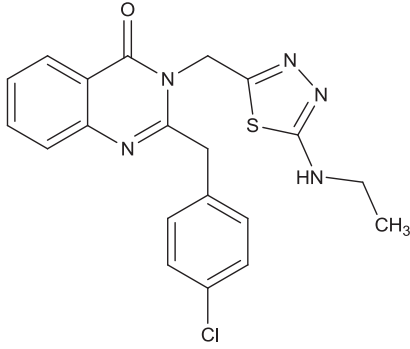


Şekil 246. 9a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 247. 9a Bileşiğine ait (LC-MS) spektrumu

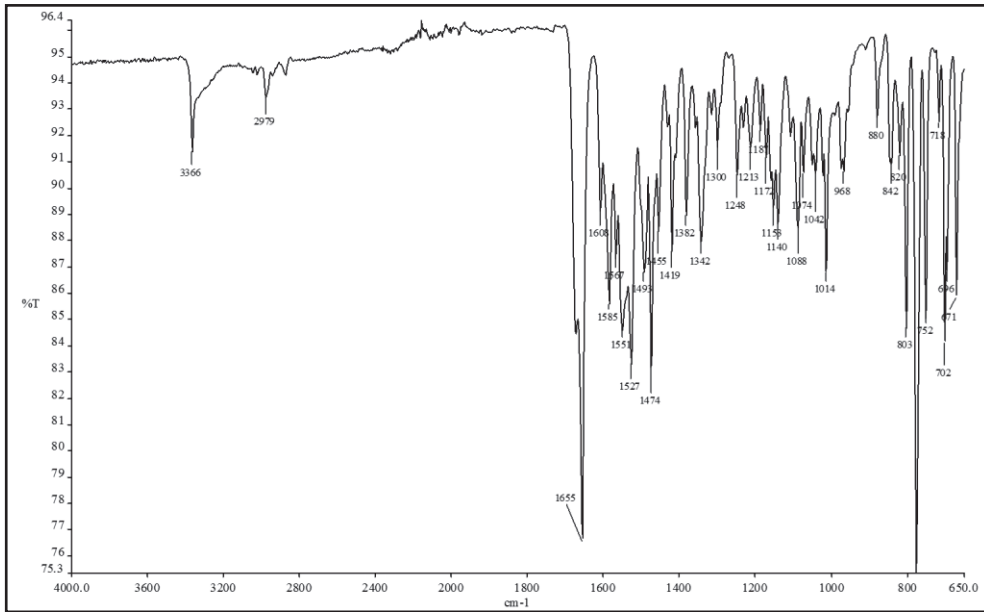
9b Bileşiğine ait spektrum verileri:



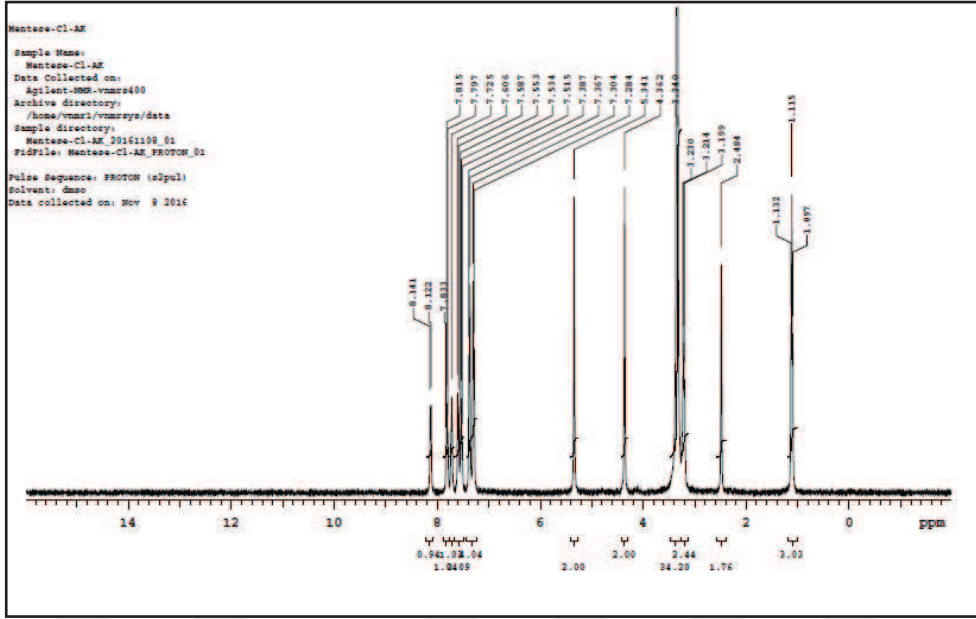
Şekil 248. **9b** Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{20}H_{18}ClN_5OS$, Molekül Ağırlığı: 411,09 g/ mol

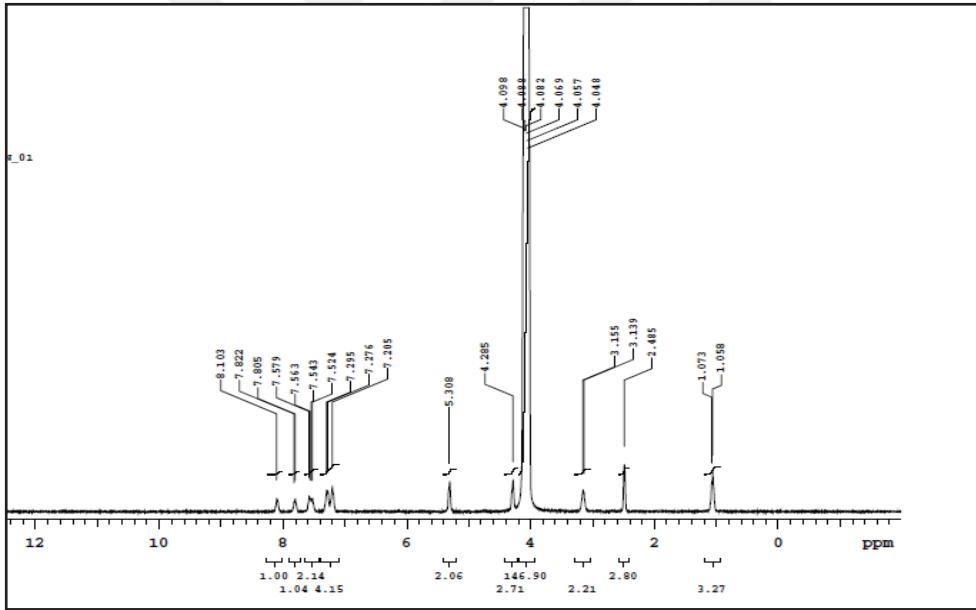
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3366 (NH); 1655 (C=O); 1527 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 8,14 (1H, d, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,83 (1H, t, $J= 7,2$ Hz, ArH); 7,72 (1H, s, NH); 7,60 (2H, m, ArH); 7,39 (4H, m, ArH); 5,34 (2H, s, NCH $_2$); 4,36 (2H, s, CH $_2$); 3,21 (2H, d, $J= 6,8$ Hz, CH $_2$); 1,13 (3H, t, $J= 6,8$ Hz, CH $_3$). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14,64 (CH $_3$); 40,35 (CH $_2$); 40,56 (CH $_2$); 42,57 (NCH $_2$); ArC [120,16 (C); 126,73; 127,54; 129,05; 131,25 (CH); 132,06; 134,97; 135,33; 147,14 (C)]; 152,09 (tiyadiazol C $_2$); 155,57 (C=N); 161,62 (C=O); 170,19 (tiyadiazol C $_5$). LC-MS, m/z : 411,96 [M] $^+$, 433,86 [M+Na] $^+$.



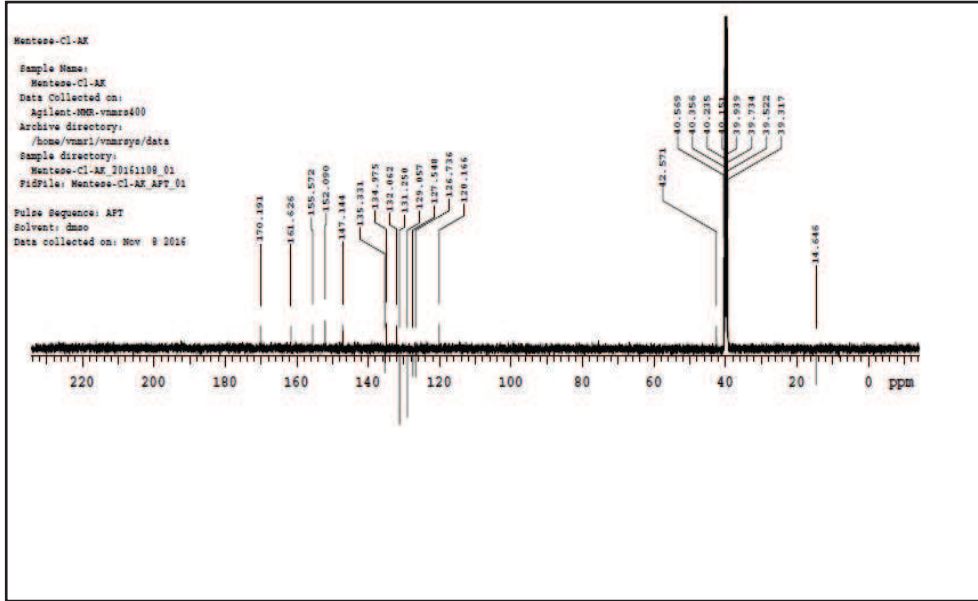
Şekil 249. **9b** Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



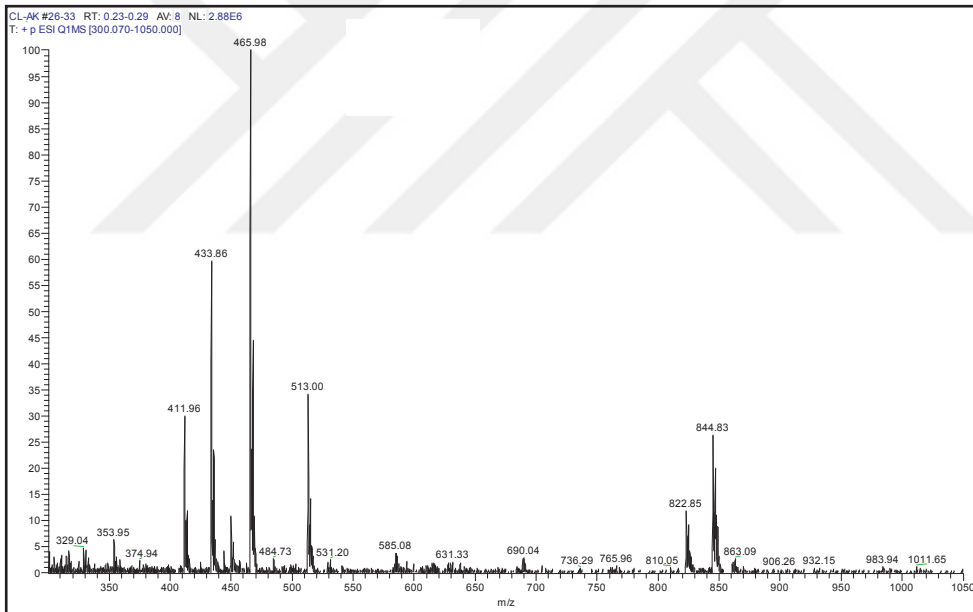
Şekil 250. 9b Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 251. 9b Bileşiğine ait ^1H -NMR+ D_2O spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

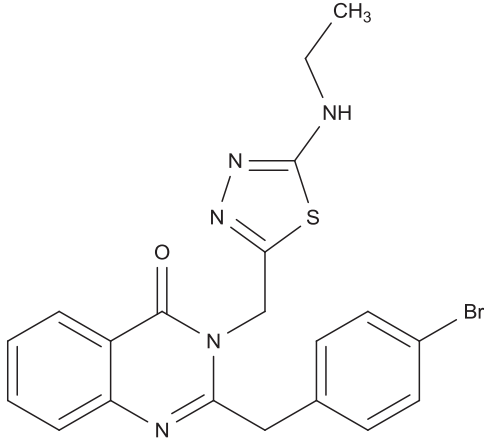


Şekil 252. 9b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 253. 9b Bileşiğine ait (LC-MS) spektrumu

9c Bileşiğine ait spektrum verileri

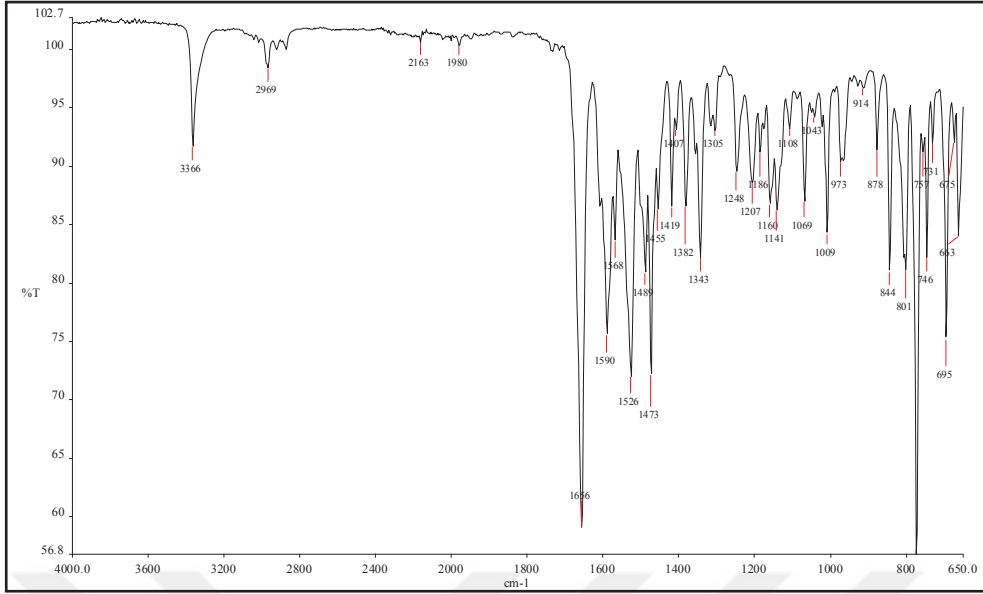


Şekil 254. 9c Bileşiğinin yapısı

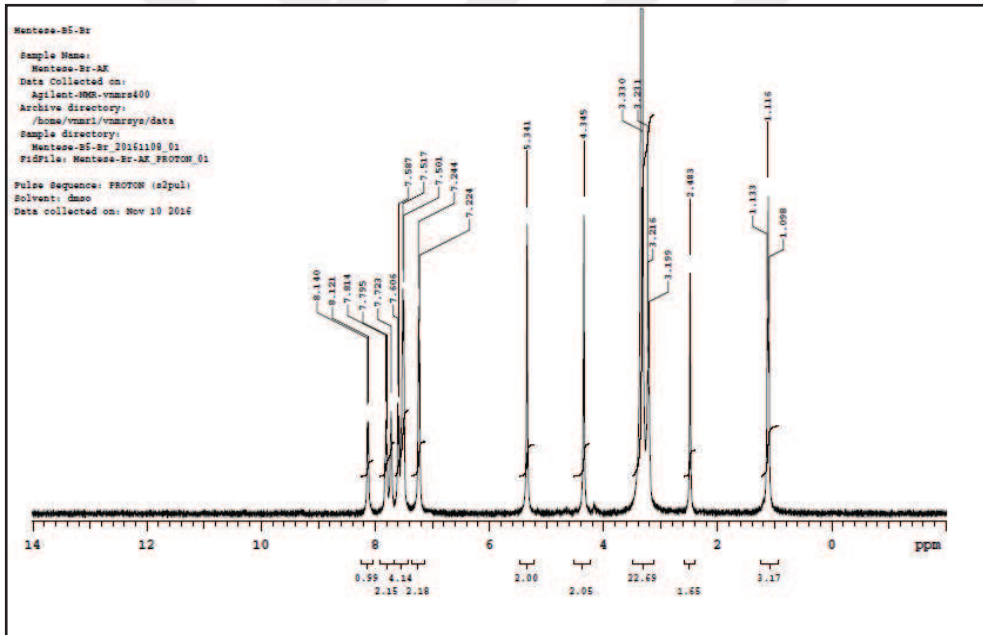
Kapalı formülü: $C_{20}H_{18}BrN_5OS$, Molekül Ağırlığı: 455,04 g/mol

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3366 (NH); 1656 (C=O); 1590, 1568 (C=N). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 8,14 (1H, d, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,81 (2H, t, $J= 7,6$ Hz, ArH); 7,72 (1H, s, NH); 7,60-7,50 (3H, m, ArH); 7,24 (2H, d, $J= 8$ Hz, ArH); 5,34 (2H, s, NCH₂); 4,34 (2H, s, CH₂); 3,21 (2H, d, $J= 6,8$ Hz, CH₂); 1,11 (3H, t, $J= 6,8$ Hz, CH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14,67 (CH₃); 40,42 (CH₂); 40,63 (CH₂); 42,58 (NCH₂); ArC [120,21; 120,60 (C); 126,75; 127,52; 131,64; 131,98; 135,29 (CH); 135,43; 147,14 (C)]; 152,12 (tiyadiazol C₂); 155,52 (C=N); 161,65 (C=O); 170,26 (tiyadiazol C₅).

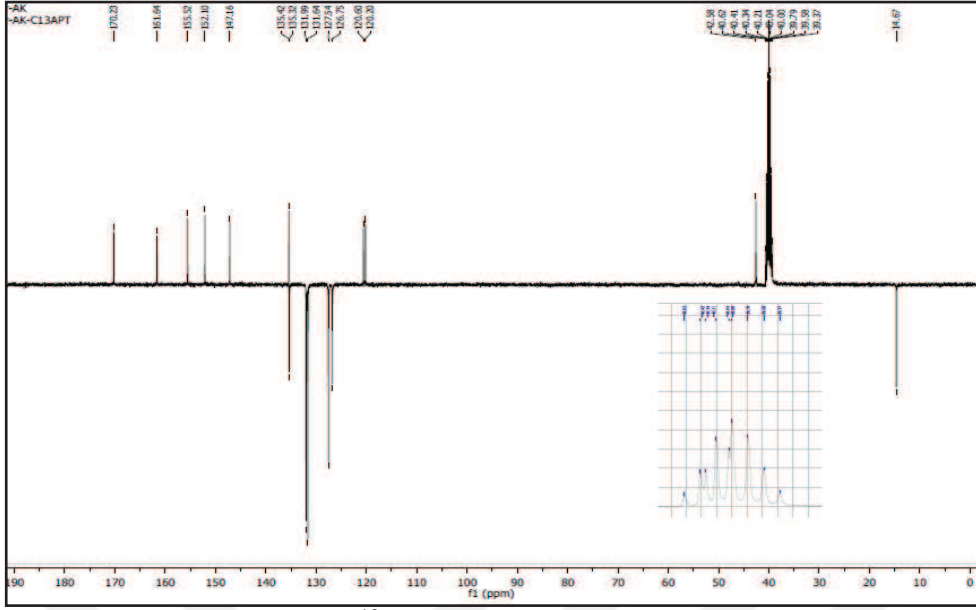
LC-MS, m/z : 457,86 [MBr⁸¹+H]⁺, 477,88 [MBr⁷⁹+Na]⁺.



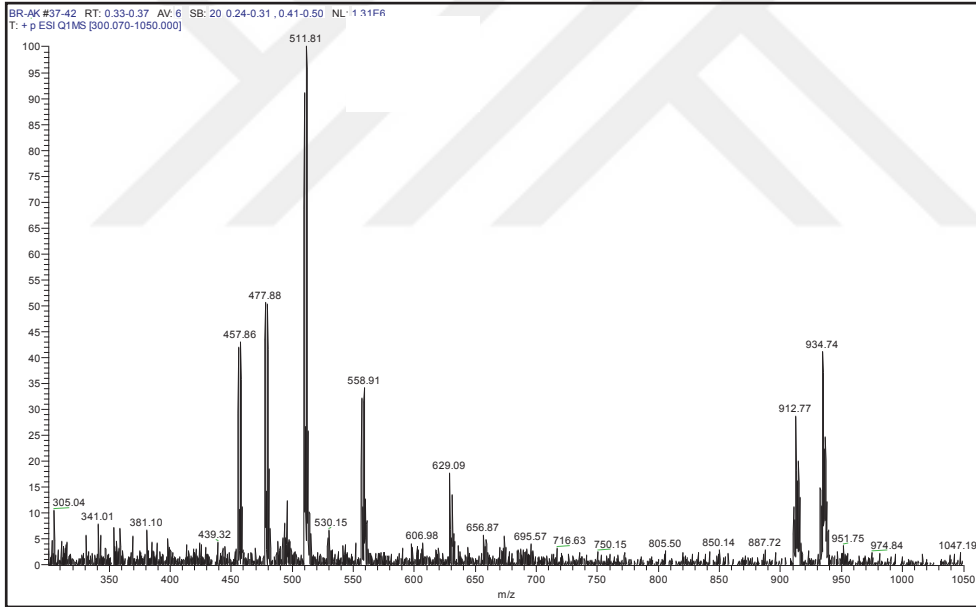
Şekil 255. 9c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 256. 9c Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

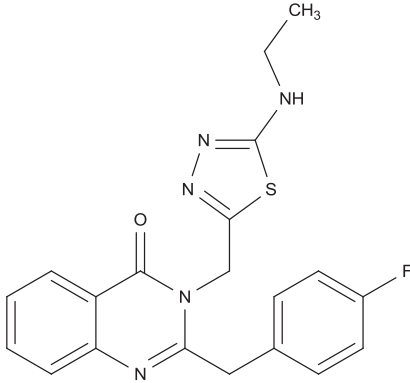


Şekil 257. 9c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 258. 9c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

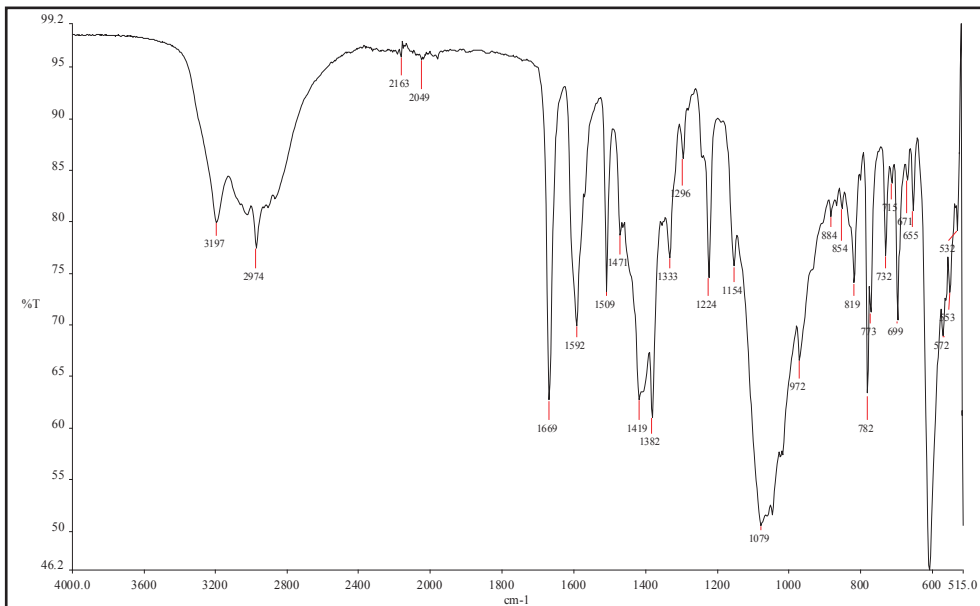
9d Bileşiğine ait spektrum verileri:



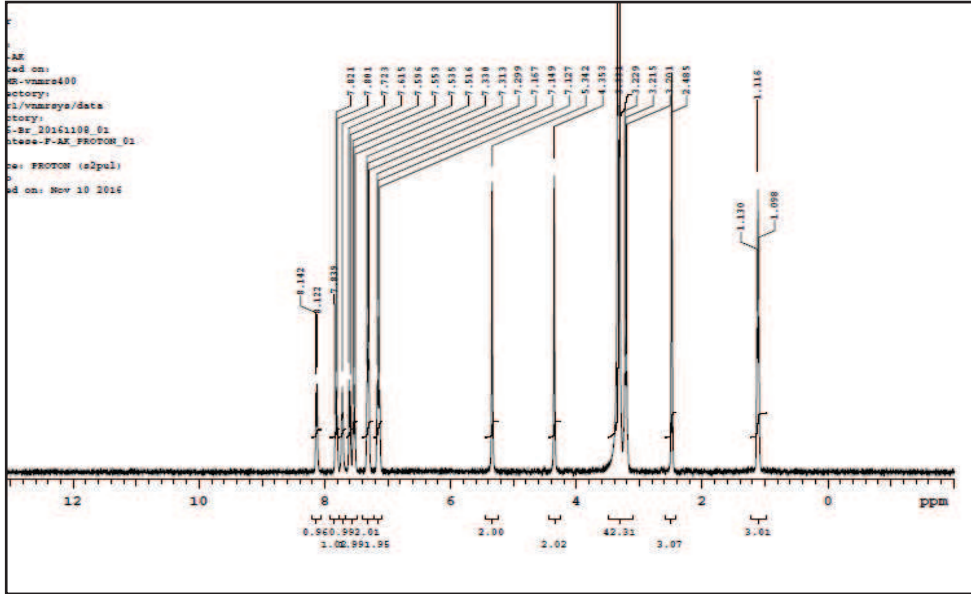
Şekil 259. 9d Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: C₂₀H₁₈FN₅OS, Molekül Ağırlığı: 395,12 g/mol

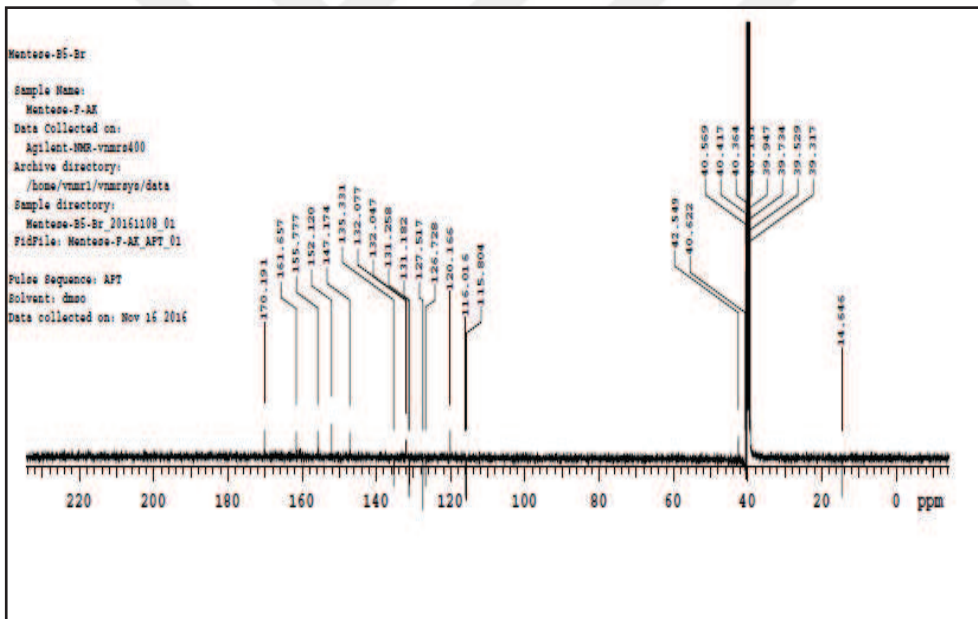
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3197 (NH); 1669 (C=O); 1592 (C=N). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 8,14 (1H, d, *J*= 7,6 Hz, ArH); 7,83 (1H, t, *J*= 7,2 Hz, ArH); 7,72 (1H, s, NH); 7,61-7,51 (2H, m, ArH); 7,30 (2H, t, *J*= 6,8 Hz, ArH); 7,16 (2H, t, *J*= 7,2 Hz, ArH); 5,34 (2H, s, NCH₂); 4,35 (2H, s, CH₂); 3,22 (2H, d, *J*= 5,6 Hz, CH₂); 1,13 (3H, t, *J*= 5,6 Hz, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 14,64 (CH₃); 39,31 (CH₂); 40,62, 42,54 (NCH₂); ArC [115,80; 116,01 (CH); 120,21 (C); 126,72; 127,51; 131,18; 131,25 (CH); 132,07; 135,33; 147,17 (C)]; 152,12 (tiyadiazol C₂); 155,77 (C=N); 161,65 (C=O); 170,19 (tiyadiazol C₅). LC-MS, *m/z*: 396,01 [M+H]⁺, 417,91 [M+Na]⁺.



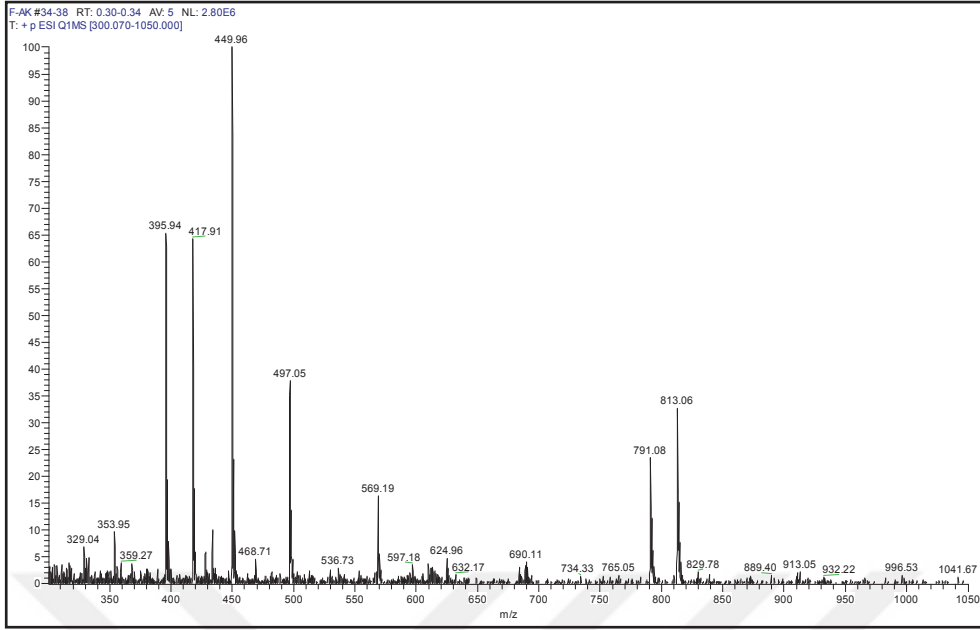
Şekil 260. 9d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 261. 9d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

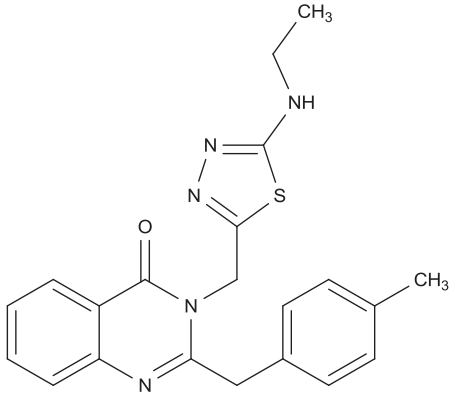


Şekil 262. 9d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 263. 9d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

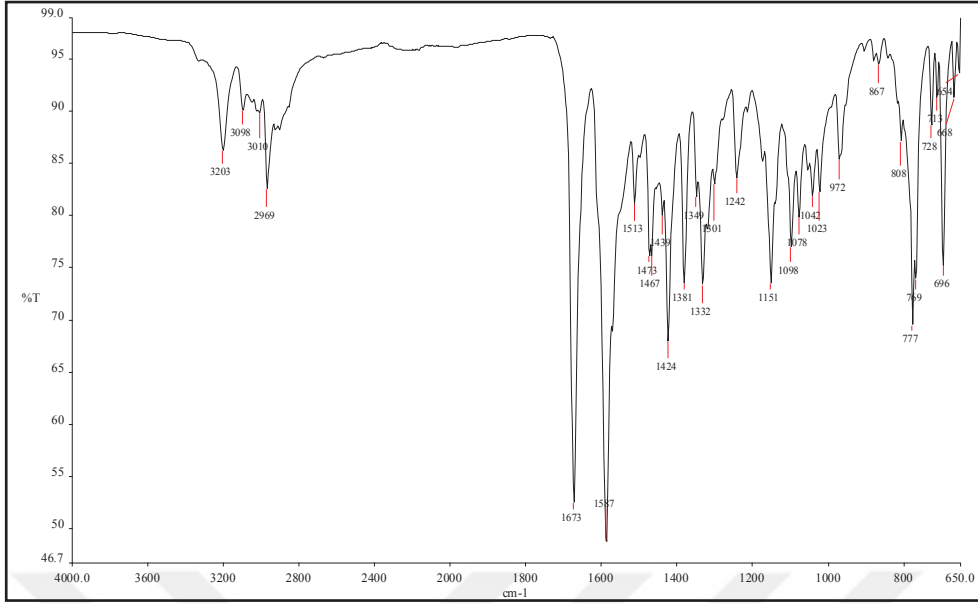
9e Bileşiğine ait spektrum verileri:



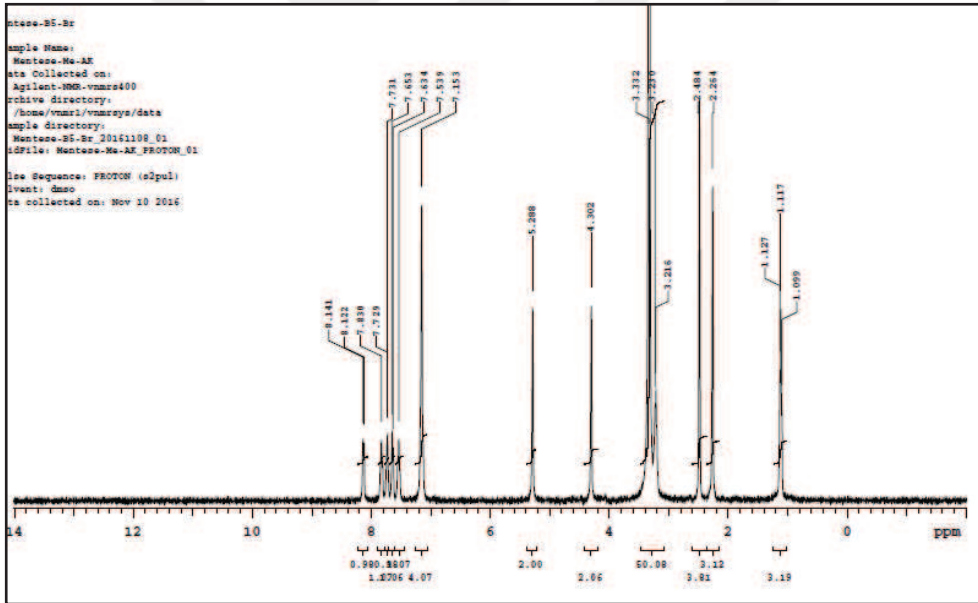
Şekil 264. 9e Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: C₂₁H₂₁N₅OS, Molekül Ağırlığı: 391,15 g/mol

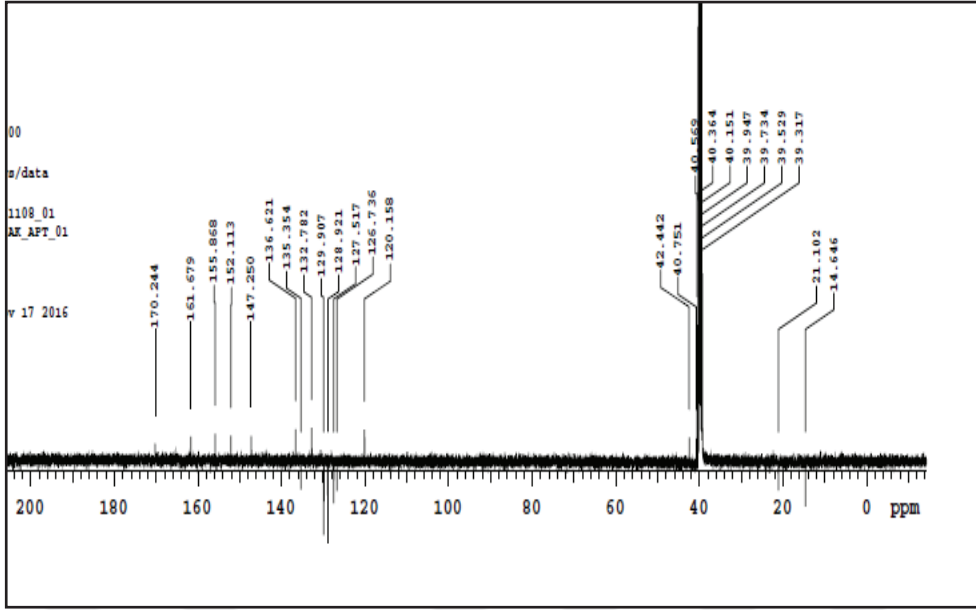
IR (v_{max}/cm⁻¹): 3203 (NH); 1673 (C=O); 1587 (C=N). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 8,14 (1H, d, *J*= 7,6 Hz, ArH); 7,83 (1H, s, ArH); 7,72 (1H, s, NH); 7,65 (1H, d, *J*= 7,6 Hz, ArH); 7,53 (1H, s, ArH); 7,15 (4H, s, ArH); 5,28 (2H, s, NCH₂); 4,30 (2H, s, CH₂); 3,23 (2H, d, *J*= 7,2 Hz, CH₂); 2,26 (3H, s, CH₃); 1,13 (3H, t, *J*= 7,2 Hz, CH₃). ¹³C-NMR (100MHz, DMSO-*d*₆), δ, ppm: 14,64 (CH₃); 21,10 (CH₃); 40,56 (CH₂); 40,75, 42,44 (NCH₂); ArC [120,15(C); 126,73; 127,51; 128,92; 129,90 (CH); 132,78; 135,33 (CH); 136,62; 147,25 (C)]; 152,11 (tiyadiazol C₂); 155,86 (C=N); 161,67 (C=O); 170,24 (tiyadiazol C₅). LC-MS, *m/z*: 391,88 [M+H]⁺, 413,99 [M+Na]⁺.



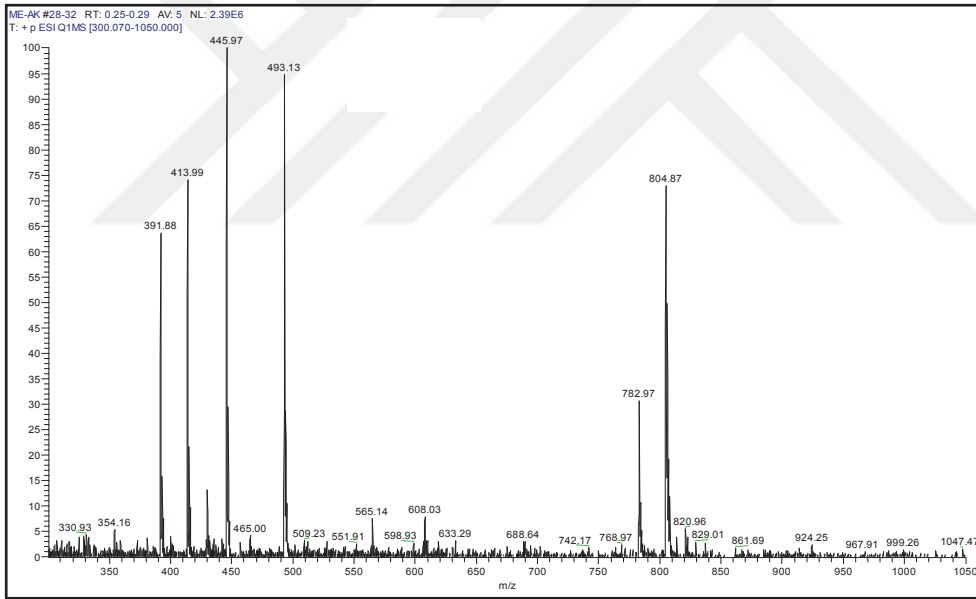
Şekil 265. 9e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 266. 9e Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)

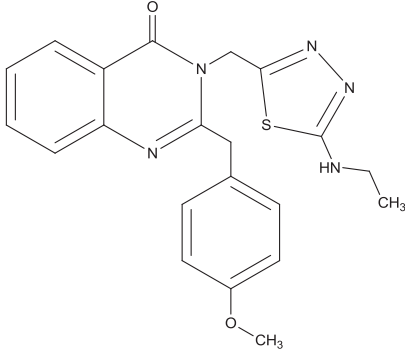


Şekil 267. 9e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 268. 9e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

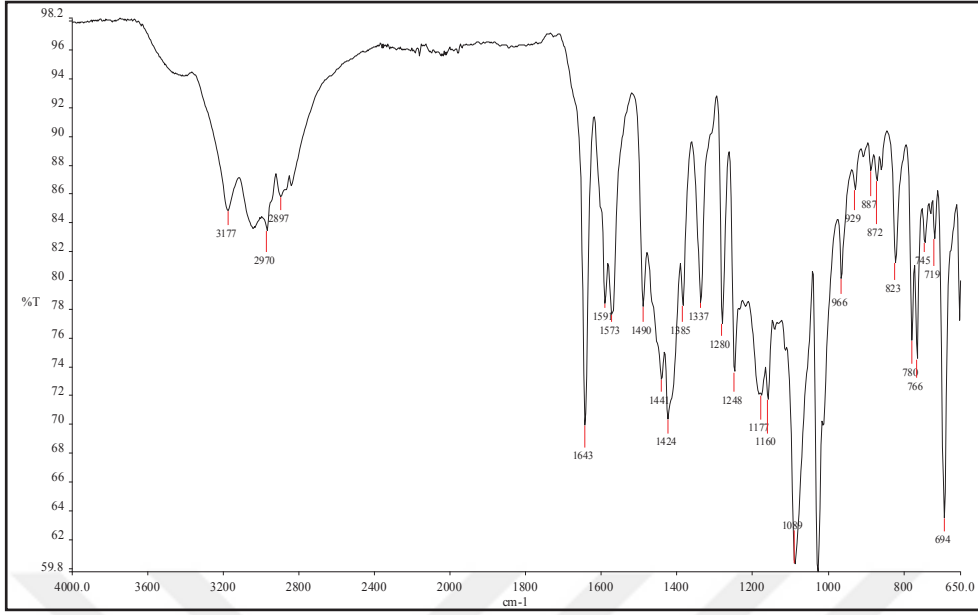
9f Bileşiğine ait spektrum verileri:



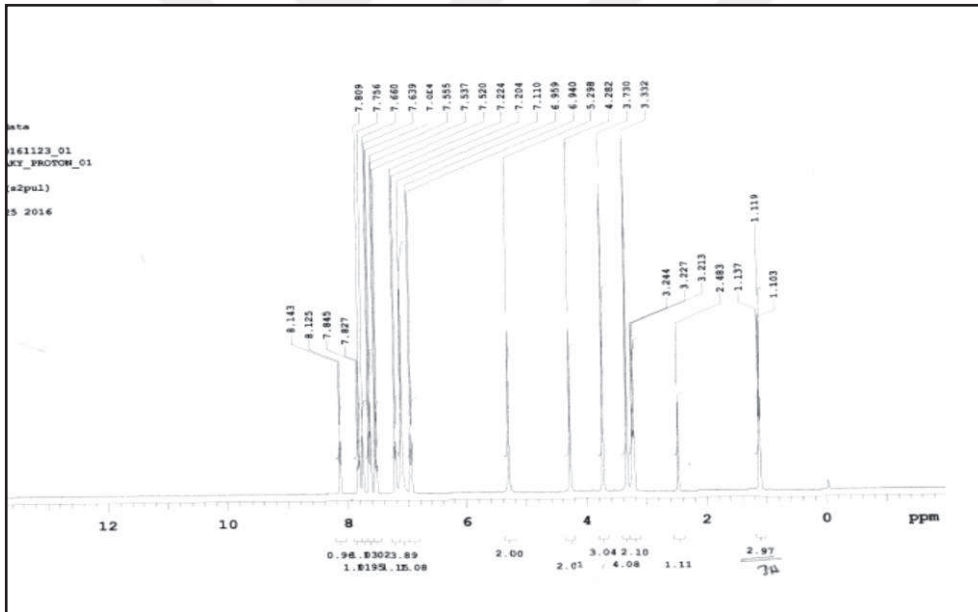
Şekil 269. 9f Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: C₂₁H₂₁N₅O₂S, Molekül Ağırlığı: 407,14 g/mol

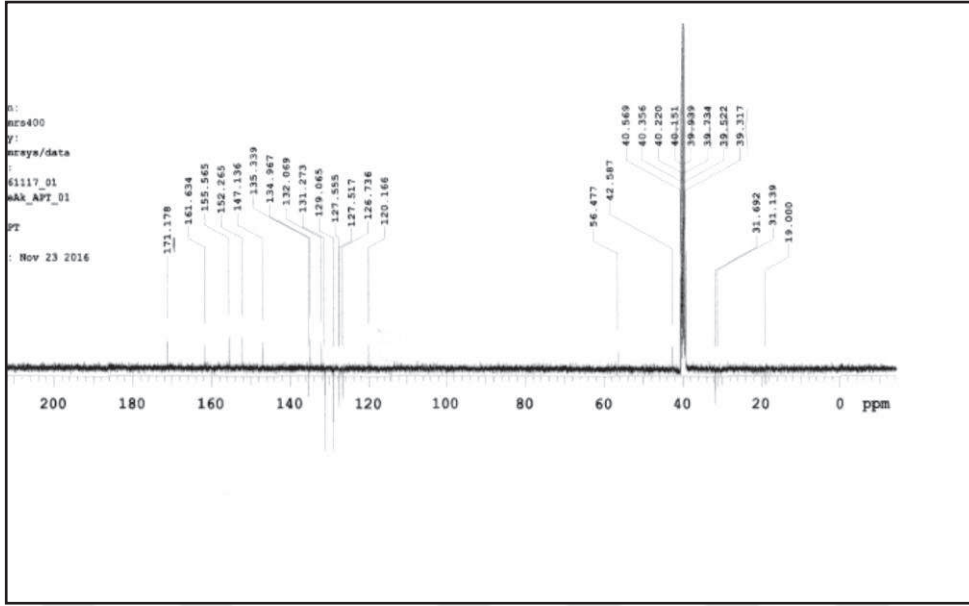
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3177 (NH); 1643 (C=O); 1590, 1573 (C=N). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 8,14 (1H, d, $J=7,2$ Hz, ArH), 7,84 (1H, t, $J=7,2$ Hz, ArH); 7,75 (1H, s, NH); 7,66 (1H, m, ArH); 7,55 (1H, d, $J=7,2$ Hz, ArH); 7,22 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH); 7,11 (2H, s, ArH); 6,95 (1H, d, $J=7,6$ Hz, ArH); 5,29 (2H, s, NCH₂); 4,28 (2H, s, CH₂); 3,73 (3H, s, OCH₃); 3,24 (2H, t, $J=6,8$ Hz, CH₂); 1,13 (3H, t, $J=6,8$ Hz, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 19,00 (CH₃); 31,69 (OCH₃); 40,56 (CH₂); 42,58, 56,47 (NCH₂); ArC [120,16 (C); 126,73; 127,51; 127,55; 129,06; 131,23 (CH); 132,06; 134,96; 135,33, 147,13 (C)]; 152,26 (tiyadiazol C₂); 155,56 (C=N); 161,63 (C=O); 171,17 (tiyadiazol C₅).



Şekil 270. 9f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 271. 9f Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 272. 9f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

3.2. Biyolojik Bulgular

Sentezlenen maddelerin sırasıyla üreaz, lipaz ve α -glukozidaz enzim inhibisyonları ölçülmüş ve IC_{50} değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin üreaz, lipaz ve α -glukozidaz enzimleri için IC_{50} değerleri

Bileşik Kodu	Üreaz IC_{50} (μ g/mL)	Lipaz IC_{50} (μ g/mL)	α -Glukozidaz IC_{50} (μ g/mL)
2a	3,80±0,13	-	-
2b	11,50±1,34	3,75±0,07	26,80±1,34
2c	15,43±0,31	5,67±0,20	31,50±1,89
2d	12,40±1,0	3,05±0,23	-
2e	3,50±1,0	6,00±0,25	-
2f	10,1±0,53	-	-
3a	4,98±0,21	-	-
3b	-	13,86±0,33	-
3c	-	10,82±1,28	-
3d	-	-	-
3e	-	15,5±0,31	-
3f	7,82±0,32	-	-
4a	7,35±0,31	-	-
4b	16,77±1,02	-	-
4c	13,16±1,54	-	-
4d	18,92±1,30	-	-
4e	14,18±0,32	-	-
4f	8,79±0,33	-	-
5a	2,25±0,11	-	-
5b	2,30±0,09	-	-
5c	2,48±0,09	76,20±0,68	28,60±0,47
5d	2,00±0,10	-	-
5e	2,65±0,08	-	-
5f	2,04±0,13	-	-
6a	1,68±0,08	-	-
6b	1,55±0,11	-	-
6c	1,88±0,21	-	44,86±0,79
6d	1,76±0,07	-	-
6e	1,75±0,08	60,50±0,46	-
6f	1,76±0,09	-	-
7a	1,82±0,10	-	-
7b	-	41,54±1,02	51,29±5,12

Tablo 1 (devam). Sentezlenen bileşiklerin üreaz, lipaz ve α -glukozidaz enzimleri için IC₅₀ değerleri

7c	-	50,16±1,67	-
7d	7,94±0,49	34,75±1,48	43,10±1,98
7e	7,87±0,49	19,20±0,49	49,25±4,43
7f	-	21,35±2,03	-
8a	6,32±0,36	-	-
8b	6,42±0,23	-	-
8c	6,01±0,31	-	-
8d	6,02±0,27	-	-
8e	6,24±0,19	-	-
8f	6,00±0,25	-	-
9a	2,05±0,11	-	-
9b	1,96±0,07	-	-
9c	2,00±0,09	-	-
9d	1,88±0,17	-	-
9e	1,90±0,10	-	-
9f	1,92±0,09	-	-
Tiyüüre	15,08±0,71	-	-
Asetohidroksamik asit	21,05±0,96	Orlistat: 0,12±0,01	Akarboz: 11,52±0,23

Sentezlenen tüm bileşiklerin enzim inhibisyon değerlerine bakıldığında en fazla maddenin inhibisyon gösterdiği enzimin; üreaz olduğu bunu takiben lipaz ve α -glukozidaz enzimlerinin geldiği tabloda da görülmektedir. Yine her üç enzime karşı inhibisyon özelliği gösteren 5 maddemiz, **2b**, **2c**, **5c**, **7d**, **7e** olup **2b** hem lipazda hem α -glukozidazda maksimum inhibisyon göstermiştir.

3.2.1. Üreaz İnhibisyon Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antiüreaz aktivitesi model enzim olarak *Jack bean* üreazı kullanılarak çalışılmıştır. Standart üreaz inhibitörü olan asetohidroksamik asit ve tiyüürenin IC₅₀ değerleri sırasıyla 21,05±0,96 ve 15,08±0,71 μ g/mL olarak hesaplanmıştır. Sentezlenen bileşikler arasında en etkili grubun Schiff bazı türevli kinazolinon bileşikleri olduğu tablo 2'de görülmektedir. Bu grubu sırasıyla tiyadiazol halkası içeren ve oksadiazol halkası içeren gruplar izlemektedir. En yüksek antiüreaz aktivitesi gösteren **6b** bileşiğinin IC₅₀ değeri 1,55±0,11 μ g/mL olarak hesaplanmıştır. En az inhibisyon gözlenen hidrazit türevi kinazolinonların bile standart inhibitörlerden daha iyi inhibisyon sağladığı görülmektedir.

Tablo 2. Üreaz inhibisyon sonuçları

Bileşik No	IC ₅₀ (µg/mL)	Bileşik No	IC ₅₀ (µg/mL)
2a	3,80±0,13	6a	1,68±0,08
2b	11,50±0,34	6b	1,55±0,11
2c	15,43±0,31	6c	1,88±0,21
2d	12,40±1,0	6d	1,76±0,07
2e	3,50±1,0	6e	1,75±0,08
2f	10,11±0,53	6f	1,76±0,09
3a	4,98±0,21	7a	1,82±0,10
3f	7,82±0,32	7d	7,94±0,49
4a	7,35±0,31	7e	7,87±0,49
4b	16,77±1,02	8a	6,32±0,36
4c	13,16±1,54	8b	6,42±0,23
4d	18,92±1,30	8c	6,01±0,31
4e	14,18±0,32	8d	6,02±0,27
4f	8,79±0,33	8e	6,24±0,19
5a	2,25±0,11	8f	6,00±0,25
5b	2,30±0,09	9a	2,05±0,11
5c	2,48±0,09	9b	1,96±0,07
5d	2,00±0,10	9c	2,00±0,09
5e	2,65±0,08	9d	1,88±0,17
5f	2,04±0,13	9e	1,90±0,10
		9f	1,92±0,09
Tiyöüre	15,08±0,71	Asetohidroksamik asit	21,05±0,96

3.2.2. Lipaz İnhibisyon Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin Domuz Pankreatik Lipazına (DPL) karşı inhibisyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. İnhibisyon gösteren bileşiklere ait hesaplanan IC₅₀ (µg/mL) değerleri Tablo 3'te verilmiştir. Verilere göre en etkin grup başlangıç kinazolinonları olup en iyi inhibisyon gösteren **2b** bileşiğinin IC₅₀ değeri 3,75±2,68 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Kullandığımız standart üreaz inhibitörü Orlistat antiobezite ilacı olarak kullanılan onaylanmış tek ilaçtır ve IC₅₀ değeri 0,12±0,01 µg/mL olarak ölçülmüştür.

Tablo 3. Lipaz inhibisyon sonuçları

Madde No	IC ₅₀ (µg/mL)
2b	3,75±0,07
2c	5,67±0,20
2d	3,05±0,23
2e	6,00±0,25
3b	13,86±0,33
3c	10,82±1,26
3e	15,5±0,31
5c	76,20±0,68
6e	60,50±0,46
7c	50,16±1,67
7d	34,75±1,48
7e	19,20±0,49
7f	21,35±2,03
Orlistat	0,12±0,01

3.2.3. α-Glukozidaz İnhibisyon Sonuçları

Sentezlenen maddelerden α-glukozidaz enzimi ile inhibisyon gösteren maddeler ve IC₅₀ değerleri tabloda verilmiştir. En yüksek inhibisyon aktivitesine **2b** bileşiği sahip olup IC₅₀ değeri 26,80±1,34 µg/mL olarak bulunmuştur. Standart inhibitör olarak kullanılan akarboz için IC₅₀ değeri ise 11,52±0,23 µg/mL olarak hesaplanmıştır.

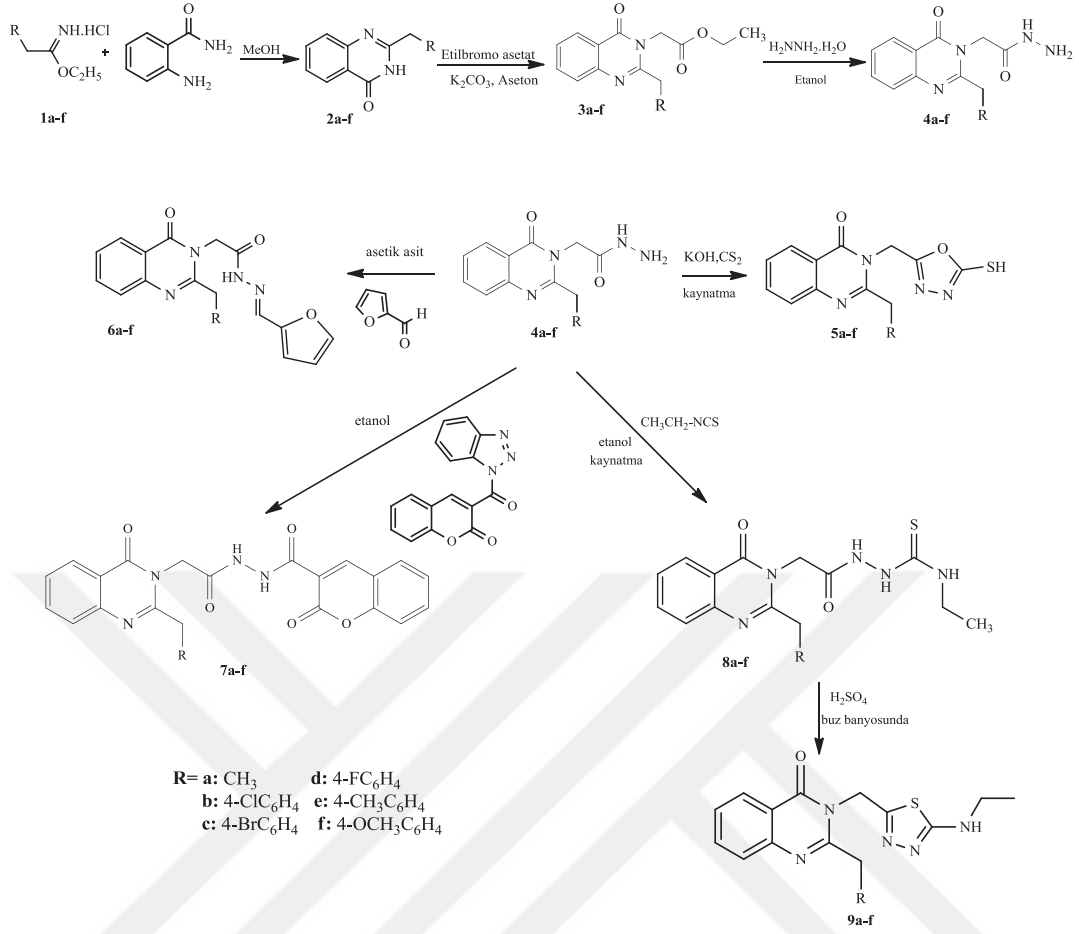
Tablo 4. α-Glukozidaz inhibisyon sonuçları

Madde No	IC ₅₀ (µg/mL)
2b	26,80±1,34
2c	31,50±1,89
5c	28,60±0,47
6c	44,86±0,79
7b	51,29±5,12
7d	43,10±1,98
7e	49,25±4,43
Akarboz	11,52±0,23

4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Bu doktora çalışmasında klinik kullanımı olan bazı ilaçların yapısında yer alan ve geniş bir skalada biyolojik aktivite gösteren kinazolinon yapısı ile furan, tiyosemikarbazit, oksadiazol, tiyadiazol ve kumarin gibi güvenilirlikleri ve biyolojik etkinlikleri ispatlanmış farklı farmakofor grupların tek bir yapıda yer aldığı hibrit bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve önemli bazı enzim inhibisyon özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, literatürdeki kinazolin-4(3*H*)-on türevi bileşikler üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde, bu türden bileşiklerin 3 konumunda farklı heterosiklik yapıları içeren türevlerine yönelik kısıtlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Bununla birlikte kinazolin-4(3*H*)-on'ların lipaz ve üreaz enzim inhibisyonuna ilişkin literatürde herhangi bir çalışmaya da rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında tez çalışmasının bir diğer hedefi de literatürdeki bu eksiklerin giderilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Bu kapsamda yapılan sentez çalışmaları şekil 273'de özetlenmiştir. İlk olarak kinazolinon türevi bileşiklerin sentezi için gerekli olan iminoester hidroklorürler (**1a-f**) literatürdeki yöntemlere göre sentezlenmiştir (Pinner, 1982). Ardından elde edilen iminoester hidroklorürlerin 2-aminobenzamid ile mutlak metanol içerisinde oda sıcaklığında reaksiyonu sonucu bu çalışmanın başlangıç bileşikleri olan ve 2 konumunda farklı yan gruplar içeren kinazolinon (**2a-f**) türevi bileşikler elde edilmiştir.



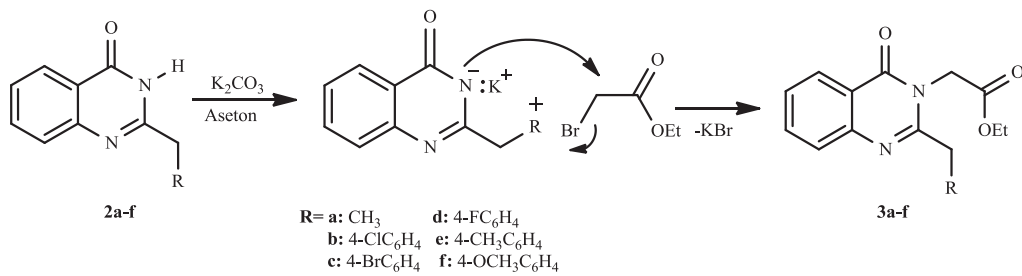
Şekil 273. Tez kapsamında sentezlenen bileşikler

Elde edilen kinazolinonların (**2a-f**) etilbromoasetat ile etkileştirilmesi sonucu ester türevi kinazolinonlara (**3a-f**) dönüştürülmüş ve bunların mutlak etanol içerisinde hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu ise kinazolinonun hidrazit türevi **4a-f** bileşikleri elde edilmiştir. 4 nolu hidrazitlerin KOH varlığında etanol içerisinde CS₂ ile kaynatılması sonucu 1,3,4-oksadiazol halkası içeren kinazolinonlar (**5a-f**) elde edilmiştir. Yine hidrazit türevi kinazolinonların furfural ile reaksiyonu sonucu Schiff bazı türevi kinazolinonlar (**6a-f**) elde edilmiştir. 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromon-2-on (**Q1**) bileşiği literatürdeki yöntemle göre sentezlenmiş (Yılmaz, 2016) ve bunların **4a-f** nolu bileşikler ile etanol içerisinde reaksiyonu sonucu hedeflenen kumarin halkası içeren kinazolinon hibrit molekülleri (**7a-f**) sentezlenmiştir. Hidrazit türevi kinazolinonların (**4a-f**) etilizotiyosiyanat ile etkileştirilmesi sonucu tiyosemikarbazit türevi kinazolinonlar (**8a-f**) elde edilmiştir. Tiyosemikarbazit türevi kinazolinonların asidik ortamda molekül içi halkalanmaları yan zincirin 1,3,4-tiyadiazol halkasına dönüşümüyle sonuçlanarak **9a-f** bileşikleri sentezlenmiştir. Böylece 42 tane orijinal

kinazolinon türevi sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Bilinen 12 maddenin de erime noktaları literatür ile karşılaştırılıp uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Kinazolinon türevi bileşiklerden orijinal olan **2c** bileşiği % 99 verimle elde edilmiştir. **2c**'ye ait IR spektrumu incelendiğinde; 3169 cm⁻¹ da NH, 1673 cm⁻¹ de C=O, 1606 cm⁻¹ da C=N yapılarının sinyal verdiği görülmekte ve yapıyı desteklemektedir. **2c** bileşiğinin ¹H-NMR verileri incelendiğinde ise bu bileşikte bulunan NH yapısının 12,40 ppm civarında, aromatik grupların 8,06 ile 7,31 ppm arasında ve CH₂'nin 3,90 ppm civarında pik verdiği görülmektedir. **2c** bileşiğinin ¹³C-APT spektrum verileri incelendiğinde ise 155,95 ppm'de görülen pik kinazolinon halkasında bulunan C=N yapısını, 162,27 ppm'de görülen pikin de kinazolinon halkasında bulunan C=O yapısını desteklemektedir. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıdadır. Ayrıca bu bileşikte bulunan ⁷⁹Br ve ⁸¹Br izotoplarından dolayı kütle spektrumunda uygun sinyaller görülmüştür.

3a-f tipi kinazolinonlar, başlangıç kinazolinonlarının aseton içerisinde oda sıcaklığında etilbromoasetat ile reaksiyonundan yüksek verimle elde edilmiştir. Reaksiyon K₂CO₃'ün kinazolinon halkasındaki 3 nolu azot atomuna bağlı asidik protonu kopartmasıyla başlamaktadır (Şekil 274).

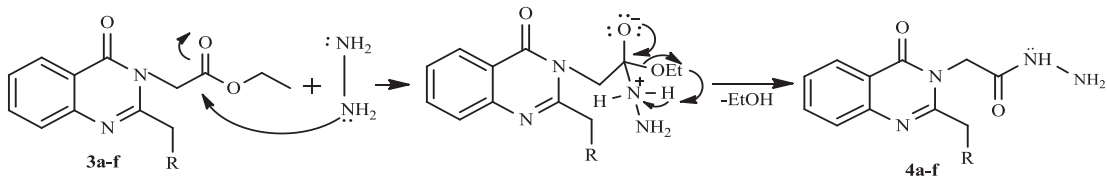


Şekil 274. Ester türevi kinazolinonların (**3a-f**) sentez mekanizması

3a-f bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde başlangıç bileşiklerinde 3200 cm⁻¹ civarında görülen NH yapısına ait sinyalin kaybolduğu görülmektedir. Kinazolinon halkasında bulunan C=O grubuna ait absorpsiyon bandı 1666-1682 cm⁻¹ aralığında, C=N yapısının sinyali 1585-1591 cm⁻¹ aralığında kaydedilmiştir. Ester yapısında bulunan C=O grubu 1725-1740 cm⁻¹ aralığında ve C-O grubu ise 1207-1227 cm⁻¹

aralığında sinyal vermektedir. $^1\text{H-NMR}$ verileri incelendiğinde bu grup bileşiklerin NCH_2 yapısına ait sinyaller 4,83-5,07 ppm, CH_2 yapısına ait sinyaller 4,23-4,42 ppm ve OCH_2 yapısına ait sinyaller ise 3,97-4,03 ppm aralıklarında rezonans olmuştur. 1,11 ppm civarlarında da $-\text{CH}_3$ yapısına ait sinyal görülmektedir. $^{13}\text{C-APT}$ spektrumları incelendiğinde; kinazolinon halkasına ait $\text{C}=\text{N}$ piki 155,63-156,19 ppm aralığında, $\text{C}=\text{O}$ piki 161,71 ppm civarında sinyal vermektedir. 167,76 ppm civarında görülen sinyal ise ester yapısında bulunan $\text{C}=\text{O}$ grubuna aittir. Bu grup bileşiklerde bulunan CH_2 yapısına ait sinyaller; 40,57-45,03 ppm aralığında, NCH_2 yapısının sinyalleri; 41,77-45,92 ppm aralığında ve OCH_2 yapısına ait sinyaller ise 61,65-62,00 ppm aralığında rezonans olmuştur. Yine yapıda bulunan CH_3 'e ait absorpsiyon piki 14,30 ppm civarında görülmektedir. **3d** bileşiğinin yapısında bulunan C-F , 162,13 ppm'de dublet olarak sinyal vermiştir ve J değeri 246 Hz bulunmuştur. **3e** kinazolinonunun yan grubunda bulunan $-\text{CH}_3$; 55,48 ppm'de sinyal verirken, **3f** grubuna ait kinazolinonun yan grubunda bulunan $-\text{OCH}_3$ yapısı 66,8 ppm'de sinyal vermiştir. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıdadır. Ayrıca **3b** bileşiğinde bulunan ^{35}Cl ve ^{37}Cl izotopları ve **3c** bileşiğinde bulunan ^{79}Br ve ^{81}Br izotoplarından kaynaklanan sinyaller kütle spektrumunda uygun oranlarda görülmüştür.

4a-f tipi kinazolinonlar; ester türevi kinazolinonların oda sıcaklığında mutlak etanol içerisinde hidrazin hidrat ile reaksiyonundan elde edilmiştir (Şekil 275).

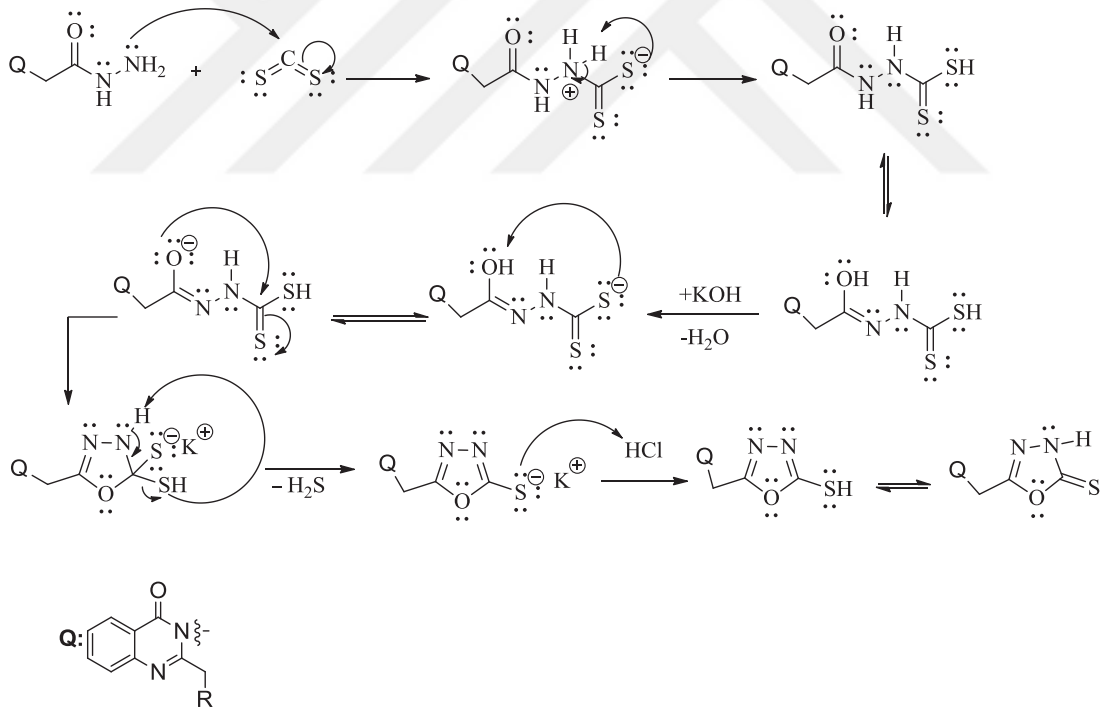


Şekil 275. Hidrazit türevi kinazolinonların (**4a-f**) sentez mekanizması

4a-f tipi bileşiklere ait IR spektrumlarına bakıldığında hidrazit yapısından gelen NH-NH_2 grubunun **4a** bileşiğinde 3335 cm^{-1} 'de tek band, diğer bileşiklerde 3323 ve 3212 cm^{-1} de ikili band şeklinde görülmektedir. Bu bileşiklerdeki $\text{C}=\text{O}$ ve $\text{C}=\text{N}$ gruplarına ait sinyaller sırasıyla $1660-1688\text{ cm}^{-1}$ ve $1594-1599\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında gözlemlenmektedir. $^1\text{H-NMR}$ verileri incelendiğinde bu grup bileşiklerdeki NH-NH_2 yapısına ait NH sinyallerinin $9,75-9,37$ ppm aralığında olduğu gözlenmektedir. Ayrıca $4,27$ ppm civarında NH_2 yapısına ait pikler yapıyı desteklerken; $4,60-4,98$ ppm

aralığında NCH₂ yapısına ait pikler, 4,12-4,44 ppm aralığında ise CH₂ yapısına ait pikler görülmektedir. NH ve NH₂ gruplarına ait piklerin yerleri D₂O ile ispatlanmıştır. ¹³C-APT spektrumları incelendiğinde; kinazolinon halkasına ait C=N yapısının 156,41-159,60 ppm aralığında ve C=O yapısına ait pikler 162,70-161,60 ppm aralığında görülmektedir. 166,52-166,81 ppm aralığında yapıdaki diğer C=O grubu piki ve 44,40-45,66 ppm aralığında gözlenen pikler NCH₂ yapısına ait sinyalleri göstermektedir. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıdadır. Ayrıca **4b** bileşiğinde bulunan ³⁵Cl ve ³⁷Cl izotopları ve **4c** bileşiğinde bulunan ⁷⁹Br ve ⁸¹Br izotoplarından kaynaklanan sinyaller kütle spektrumunda uygun oranlarda görülmüştür.

4a-f tipi kinazolinonlar KOH varlığında etanol içerisinde CS₂ ile kaynatılarak 1,3,4 oksadiazol halkası içeren kinazolinonlara (**5a-f**) dönüştürülmüştür. Reaksiyonun mekanizması aşağıda verildiği gibidir (Şekil 276).

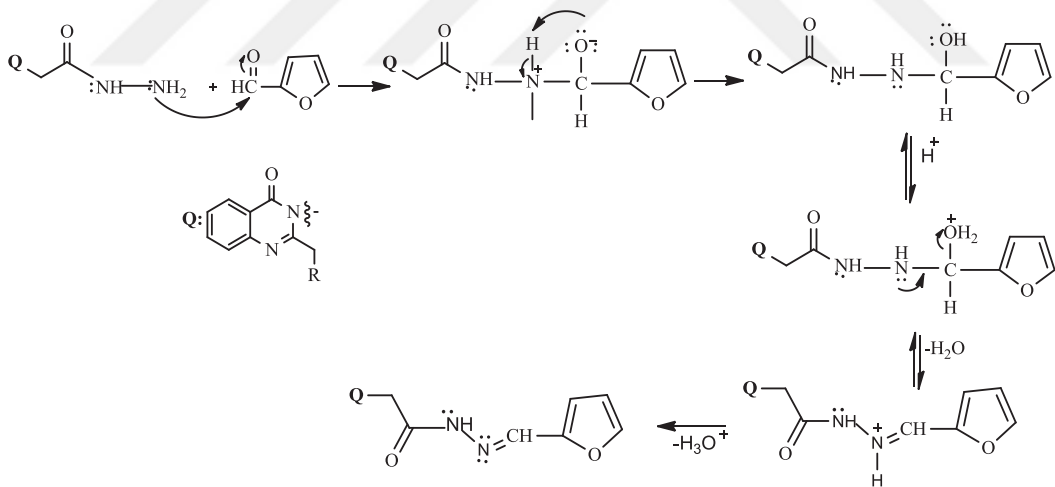


Şekil 276. Oksadiazol türevi kinazolinonların (**5a-f**) sentez mekanizması

5a-f tipi kinazolinonlarda; oksadiazol halkasının iki çeşit tautomerik formu mevcuttur. Bu yapılardan ilki tiyol- ikincisi tiyon- yapısıdır. **5a** bileşiğinin IR spektrumunda 3335 cm⁻¹'de NH piki bu bileşiğin katı formda tiyon yapısında bulunduğunu göstermektedir. **5b-f** bileşiklerinin 2444-2570 cm⁻¹ aralığında gözlenen

SH piki bu bileşiklerin katı halde tiyol yapısında bulunduğunu göstermektedir (Coyanis vd., 2002; Othman vd., 2014; Soliman vd., 2015). $^1\text{H-NMR}$ verileri incelendiğinde; **5b-f** bileşiklerinin 12,80-14,34 ppm aralığında siglet ve yayvan pik NH- yapısına aittir. ^{13}C -APT spektrumları incelendiğinde; tüm bileşiklerde oksadiazole ait en spesifik pik olan C_5 karbonuna ait pik 178 ppm civarında gözlenmektedir. Yine oksadiazole ait C_2 pikleri 159,40 ppm civarında gözlenmektedir. Bu verilerden **5a-f** tipi bileşiklerin $\text{DMSO-}d_6$ gibi polar bir çözücü ile çözüldüğünde tiyon formunun baskın olduğu anlaşılmaktadır. **5d** bileşiğinde 161,67 ppm'de dublete yarılmış ve J değeri 241 Hz olan pik R grubundaki C-F yapısını desteklemektedir. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıdadır. Ayrıca **5b** bileşiğinde bulunan ^{35}Cl ve ^{37}Cl izotopları ve **5c** bileşiğinde bulunan ^{79}Br ve ^{81}Br izotoplarından kaynaklanan sinyaller kütle spektrumunda uygun oranlarda görülmüştür.

4a-f tipi kinazolinonların furfural ile asetik asit katalizörlüğünde reaksiyonuyla Schiff bazı türevi kinazolinonlar (**6a-f**) sentezlenmiştir (Şekil 277).

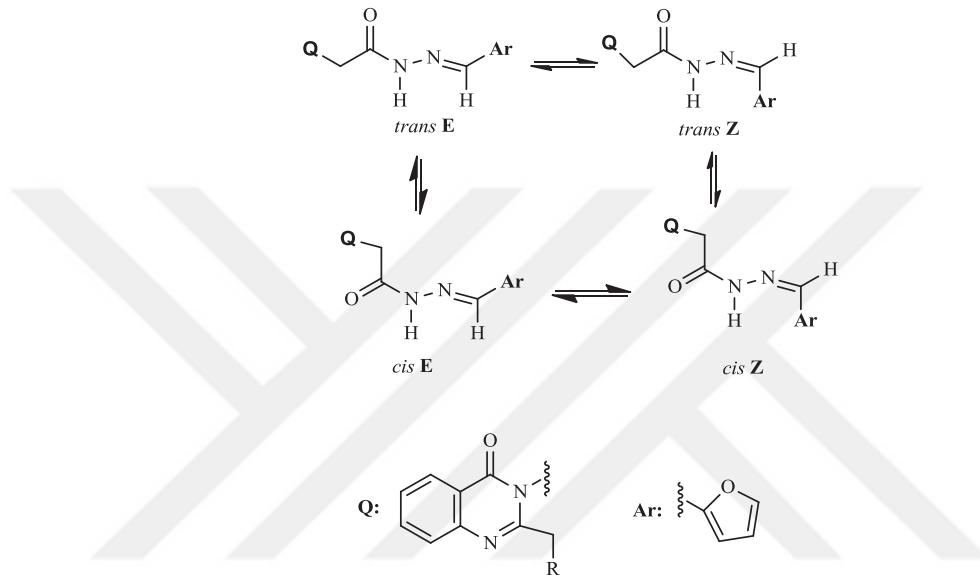


Şekil 277. Schiff bazı türevi kinazolinonların (**6a-f**) sentez mekanizması

Bu bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde 4 tipi bileşiklerde yer alan NH_2 gruplarına ait sinyallerin kaybolduğu, bunun yerine $3184\text{-}3210\text{ cm}^{-1}$ aralığında NH ve 1570 cm^{-1} civarında ise Schiff bazına ait $\text{C}=\text{N}$ sinyalleri gözlenmiştir.

Hidrazitlerin kullanılması ile elde edilen Schiff bazlarında E/Z izomerleri ve cis-trans amid konformerleri denge karışımı halinde bulunmaktadır (Aouad, 2015; Kahveci

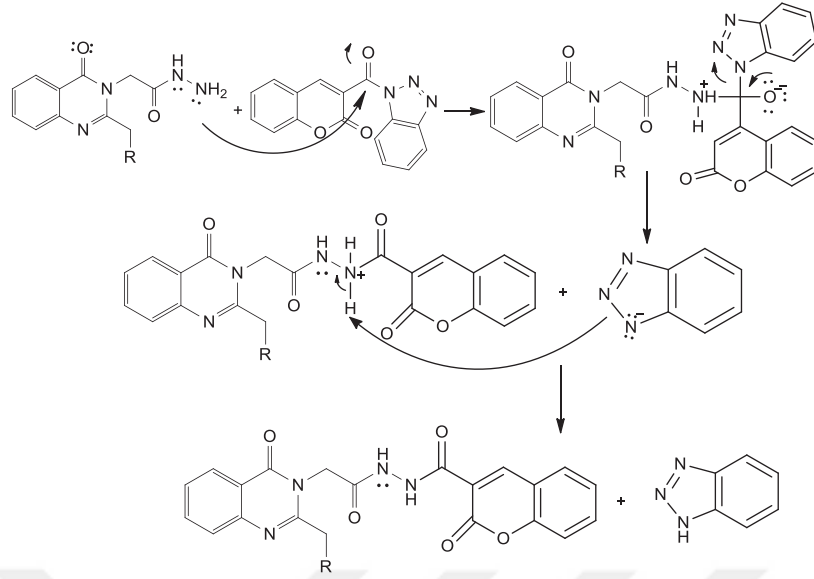
vd., 2013; Demirbaş, 2004) (Şekil 278). Ancak –N=CH bağı etrafındaki grupların büyük olması çift bağı aynı taraflarında bulunmalarını güçleştirdiği için elde edilen izomer genellikle E izomer olmaktadır (Wyrzykiewicz ve Prukala 1998; Bektaş, 2010) Bileşiklerimizde; 7,90 ppm’de N=CH yapısına ait tekli pik gözlemlenmiştir. 5,21-4,86 ppm civarında da NCH₂ ye ait sinyaller görülmektedir. Bu sinyallerin yüzde cis/trans oranı yüzde 77,5/ 22,5 bulunmuştur.



Şekil 278. E/Z geometrik izomerler ve cis-trans konformerleri

6a-f tipi bileşiklerin ¹³C-APT spektrumları incelendiğinde bu bileşiğe spesifik olan Schiff bazına ait C=N sinyali 149,30 ppm civarlarında görülmüştür. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıdadır. **6d** bileşiğinde 161,63 ppm’de dublete yarılmış ve *J* değeri 241 Hz olan pik R grubundaki C-F yapısını desteklemektedir. Ayrıca **6b** bileşiğinde bulunan ³⁵Cl ve ³⁷Cl izotopları ve **6c** bileşiğinde bulunan ⁷⁹Br ve ⁸¹Br izotoplarından kaynaklanan sinyaller kütle spektrumunda uygun oranlarda görülmüştür.

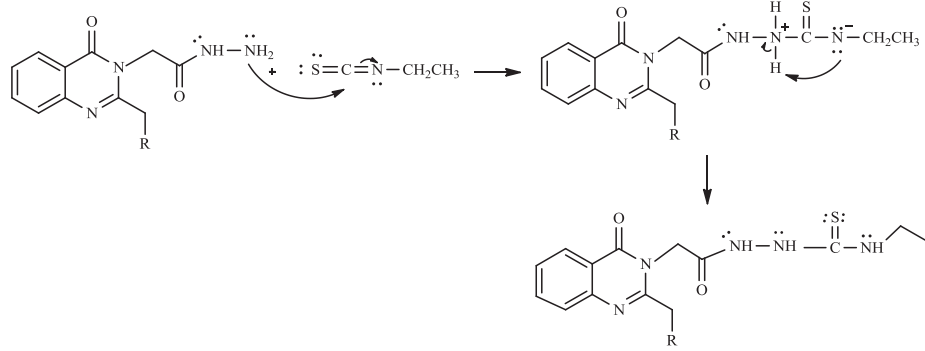
4a-f tipi kinazolinonların, 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromon-2-on bileşiği (**Q₁**) ile etanol içerisinde geri soğutucu altında reaksiyonu sonucu hedeflenen kumarin halkası içeren kinazolinon hibrit molekülleri (**7a-f**) sentezlenmiştir (Şekil 279).



Şekil 279. Kumarin-kinazolinon hibrit bileşiklerinin (**7a-f**) sentez mekanizması

Bu bileşiklerin IR verilerine bakacak olursak; 3224-3340 cm^{-1} aralığında NH-NH, 1703-1716 cm^{-1} aralığında kumarine ait C=O yapısı sinyal vermektedir. 1660-1679 cm^{-1} aralığında yine yapıda bulunan C=O sinyalleri görülmektedir. Bu grup bileşiklerin ^1H -NMR verilerine baktığımızda; 11,13-10,57 ppm aralığında NH pikleri sinyal vermiştir. Kumarin yapısına ait H₄ protonu 8,88-8,93 ppm aralığında sinyal vermiştir. ^{13}C -APT spektrumları incelendiğinde bu hibrit moleküllerin spesifik pikleri; kumarine ait C₃ ve C₄ atomlarının sinyalleri sırasıyla 154 ve 148 ppm civarlarında görülmektedir. Yine kumarine ait C=O piki 164,97-166,54 ppm aralığında görülmektedir. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıdadır. Ayrıca **7b** bileşiğinde bulunan ^{35}Cl ve ^{37}Cl izotopları ve **7c** bileşiğinde bulunan ^{79}Br ve ^{81}Br izotoplarından kaynaklanan sinyaller kütle spektrumunda uygun oranlarda görülmüştür.

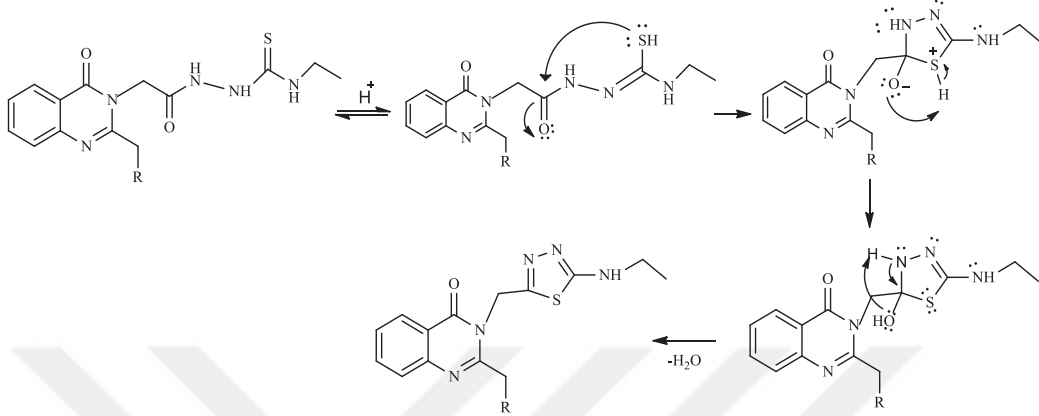
4a-f tipi kinazolinonların etilizotiyosiyanat ile etkileştirilmesi sonucu tiyosemikarbazit türevi kinazolinonlar (**8a-f**) elde edilmiştir (Şekil 280).



Şekil 280. Tiyosemikarbazit türevi kinazolinonların (**8a-f**) sentez mekanizması

8a-f tipi bileşiklerin yapısında bulunan C=S grubu sinyallerine 1182-1593 cm^{-1} aralığında rastlanılmıştır. 3330-3212 cm^{-1} aralığında NH-NH yapısına ait sinyaller görülmektedir. $^1\text{H-NMR}$ verilerine baktığımızda tiyosemikarbazitin yapısında bulunan 3 adet NH grubundan ikisi 10,25-10,29; 9,30-9,71 ppm aralıklarında gözlemlenirken varlığı D_2O ile ispatlanmış 1 adet NH piki 7,90 ppm'de görülmektedir. $^{13}\text{C-APT}$ spektrumları incelendiğinde; bu bileşiklere spesifik C=S piki 170,41-170,90 ppm aralığında sinyal vermiştir. **8d** bileşiğinde; 161,80 ppm'de dublete yarılmış ve J değeri 240 Hz olan pik R grubundaki C-F yapısını desteklemektedir. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıdadır. Ayrıca **8b** bileşiğinde bulunan ^{35}Cl ve ^{37}Cl izotopları ve **8c** bileşiğinde bulunan ^{79}Br ve ^{81}Br izotoplarından kaynaklanan sinyaller kütle spektrumunda uygun oranlarda görülmüştür.

Tiyosemikarbazit türevi kinazolinonların asidik ortamda molekül içi halkalanmaları yan zincirin 1,3,4-tiyadiazol halkasına dönüşümüyle sonuçlanarak **9a-f** bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 281).



Şekil 281. Tiyadiazol türevi kinazolinonların (**9a-f**) sentez mekanizması

Bu grup moleküllerin IR verilerinde 3200-3366 cm^{-1} aralığında NH absorpsiyon bandları 1655-1676 cm^{-1} aralığında C=O ve tiyadiazol halkasına ait C=N'ler 1527-1567 cm^{-1} aralığında bazen tek bazen ikili sinyaller vermiştir. Bu grup bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ verilerine baktığımızda 7,72 ppm civarında varlığı D_2O ile ispatlanmış NH yapısına ait sinyal gözlenmiştir. $^{13}\text{C-APT}$ spektrumları incelendiğinde; tiyadiazol halkasına ait C_2 karbonuna ait sinyaller 152,09-152,26 ppm aralığında, C_5 karbonuna ait sinyaller ise 170,20 ppm civarında gözlenmiştir. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıdadır. Ayrıca **9b** bileşiminde bulunan ^{35}Cl ve ^{37}Cl izotopları ve **9c** bileşiminde bulunan ^{79}Br ve ^{81}Br izotoplarından kaynaklanan sinyaller kütle spektrumunda uygun oranlarda görülmüştür.

Sentezlenen tüm bileşiklerin üreaz, lipaz ve alfa-glukozidaz inhibisyon özellikleri incelenmiş ve IC_{50} değerleri hesaplanmıştır. Bileşiklerden 41 tanesi üreaz, 14 tanesi lipaz ve 7 tanesi α -glukozidaz inhibisyonu göstermiştir.

Üreaz inhibisyon verilerinde; inhibiyon gözlenen tüm maddelerin IC_{50} değerleri standart inhibitör olarak kullanılan tiyüre ve asetohidroksamik asitten çok daha düşüktür. Bu da sentezlenen maddelerin standart inhibitörlerden çok daha iyi inhibisyon sağladığı anlamına gelir. Üreaz enzimi inhibisyon sonuçları incelendiğinde; tüm

başlangıç kinazolinonları (**2a-f**) üreaz inhibisyonu gösterirken, ester türevi kinazolinonlardan **3a** ve **3f** bileşikler inhibisyon göstermiştir. **4a-f**, **5a-f** gruplarındaki tüm bileşikler inhibisyon gösterirken en iyi veriler Schiff bazlarında (**6a-f**) gözlenmiştir. Tiyosemikarbazit türevi kinazolinonların (**8a-f**) tümü inhibisyon gösterirken, tiyadiazol halkası içeren kinazolinonlarda (**9a-f**) çok daha iyi veriler elde edilmiştir. **7a-f** grubu kumarin-kinazolinon hibrit bileşiklerinde **7a**, **7d** ve **7e** bileşiklerinde inhibisyon gözlenmiştir.

Lipaz inhibisyon sonuçlarında; başlangıç kinazolinonlarından **2b-e** tüm bileşikler içinde en iyi inhibisyon gösteren bileşiklerdir fakat bu veriler de standart inhibitörden düşüktür. Ester türevi kinazolinonlardan **3b**, **3c**, **3e** inhibisyon gösterirken, hidrazit türevi hiçbir kinazolinon inhibisyon göstermemiştir. Oksadiazol halkası içeren kinazolinonlardan yalnız **5c**, Schiff bazlarından ise **6e** inhibisyon gösterirken, kumarin-kinazolinon hibrit bileşiklerinden yalnız **7a** bileşiğinde inhibisyon gözlenmemiştir. **8a-f** ve **9a-f** gruplarında da hiçbir bileşikte inhibisyon gözlenmemiştir.

Alfa glukozidaz inhibisyon verilerine bakarsak; **2b**, **2c**, **5c**, **6c**, **7b**, **7d**, **7e** bileşiklerinde inhibisyon gözlemlenmiştir. Alfa-glukozidaz inhibisyonunda en etkili kumarin-kinazolinon hibrit bileşiklerinin (**7a-f**) olduğu ve standart inhibitör olan akarboza en yakın inhibisyon sonucunun başlangıç kinazolinonu olan **2b** maddesine ait olduğu görülmektedir.

Tüm inhibisyon sonuçlarına bakılırsa; sentezlenen her bileşiğin en az bir enzim sınıfını inhibe ettiği gözlemlenirken **2b-2c-5c-7d-7e** bileşiklerinin her üç enzim sınıfını da inhibe ettiği görülmektedir.

5. ÖNERİLER

Bu tez kapsamında biyolojik ve farmakolojik önemi büyük olan, hali hazırda ilaç etken madde olarak kullanılan ve literatürde pek çok çalışmaya yön veren kinazolinonlar hedef molekül olarak seçilmiş ve 2 konumunda 6, 3 konumun da ise 8 farklı grup içeren toplam 42 adet orijinal türev bileşik sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapısında bulunan $-NH$, $-SH$, $-NH_2$ gibi fonksiyonel gruplardan gerçekleştirilebilecek yeni reaksiyon türleri mevcuttur. Bu özelliklerinden dolayı sentezlediğimiz her bileşik yeni sentezlenebilecek potansiyel biyoaktif bileşikler için ara ürün olma özelliği taşımaktadır. Sentezlediğimiz bileşikler yeni proje ve tez çalışmaları için öncü bileşik özelliğindedir. Ayrıca, tez kapsamında geliştirilen yöntemler kullanılması sonucu farklı nitril türevlerinden yola çıkılarak yeni kinazolinonlar sentezlenebilir. Başlangıç kinazolinonları, farklı moleküllerle reaksiyona sokularak yeni hibrit moleküller sentezlenebilir. Böylece çok fazla ilaç etken madde özelliği olabilecek yeni maddeler sentezlenmiş olacaktır. Özellikle kinazolin-4(3*H*)-on türevi bileşiklerin 3 konumunda farklı hetero halkalar içeren yapılara ilişkin literatürde çok kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu tez çalışması kapsamında furan, kumarin, tiyadiazol gibi heterohalkaları 3 konumunda içeren hibrit bileşikler sentezlenmiştir. Tez kapsamında verilen bilgiler ışığında triazol, tiyazolinon gibi heterosiklik yapıları içeren kinazolinon türevleri sentezlenip bu bileşiklerin çeşitli biyolojik özellikleri de incelenebilir.

Sentezlenen her maddenin üreaz, alfa-glukozidaz, pankreatik lipaz enzim inhibisyon özelliklerine dair literatür araştırması yapıldı ve kinazolin-4(3*H*)-on'ların alfa-glukozidaz ile sınırlı sayıda çalışmasına rastlanırken; üreaz ve lipaz inhibisyon özelliklerine dair herhangi bir çalışmaya rastlamamıştır. Buradan yola çıkarak sentezlenen kinazolinon türevi maddelerin üreaz, lipaz ve alfa glukozidaz inhibisyon aktiviteleri incelendi ve tatmin edici veriler elde edildi. Özellikle üreaz inhibisyon sonuçlarının kullanılan standart inhibitörden çok daha iyi olması sentezlediğimiz kinazolinon türevi hibrit molekülleri potansiyel üreaz inhibitörü adayı yapmaktadır. Bu verilerin literatüre kazandırılması ve bundan sonraki çalışmalara ışık tutması açısından çalışmamız daha da önem arz etmektedir.

Ayrıca yine kinazolinonların çok farklı biyofarmakolojik özellik göstermesinden yola çıkılarak, sentezlediğimiz maddelerin; antikanser, antitümör, antialerjik gibi farklı farmakolojik özellikleri tespit edilip literatüre kazandırılabilir. Bu özellikleriyle sentezlediğimiz her bileşik yeni proje ve tez çalışmaları için öncü bileşiklerdir.



KAYNAKLAR

- Abdel-Aziz, A.A.M., Abou-Zeid, L.A., Eltahir, K.E.H., Ayyad, R.R., El-Sayed, M.A.A. and El-Azab, A.S., 2016.** Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, COX-1/2 inhibitory activities and molecular docking studies of substituted 2-mercapto-4(3*H*)-quinazolinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 121, 410-421.
- Abdel-Aziz, A.A.M., Abou-Zeid, L.A., Eltahir, K.E.H., Mohamed, M.A., El-Enin, M.A.A. and El-Azab, A.S., 2016.** Design, synthesis of 2,3-disubstitued 4(3*H*)-quinazolinone derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents: COX-1/2 inhibitory activities and molecular docking studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 24, 3818–3828.
- Abdel-Jalil, R.J., Voelter, W. and Saeed, M., 2004.** A novel method for the synthesis of 4(3*H*)-quinazolines. *Tetrahedron Letters*, 45, 3475-3476.
- Adib, M., Ansari, S., Mohammadi, A. and Bijanzadeh, H.R., 2010.** A novel, one-pot, solvent and catalyst free synthesis of 2-aryl-4(3*H*)-quinazolinones. *Tetrahedron Letter*, 51, 30-32.
- Alagarsamy, V. and Saravanan, G., 2013.** Synthesis and anticonvulsant activity of novel quinazolin-4(3*H*)-one derived pyrazole analogs. *Medicinal Chemistry Research*, 22, 1711–1722.
- Alagarsamy, V., Rupeshkumar, M., Kavitha, K., Meena, S., Shankar, D., Siddiqui, A.A. and Rajesh, R., 2008.** Synthesis and pharmacological investigation of novel 4-(2-methylphenyl)-1-substitued-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones as new class of H₁-antihistaminic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 2331-2337.
- Alexandre, F.R., Bercibar, A. and Besson, T., 2002.** Microwave-assisted Niementowski reaction. Back to the roots. *Tetrahedron Letters*, 43 (21), 3911-3913.
- Al-Obaid, A.M., Abdel-Hamide S.G., El-Kashef, H.A., Abdel-Aziz, A.A.M., El-Azab, A.S., Al-Khamees, H.A. and El-Subbagh, H.I., 2009.** Substitued quinazolines, part 3. Synthesis, in vitro antitumor activity and molecular modeling study of certain 2-thieno-4(3*H*)-quinazolinone analogs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 2379–2391.
- Al-Salem, H.S.A., Hegazy, G.H., El-Taher, K.H.E., Shahenda, M.E., Al-Obaid, A.M. and El-Subbagh, H.I., 2015.** Synthesis, anticonvulsant activity and molecular modeling study of some new hydrazinecarbothioamide, benzenesulfonylhydrazide, and phenacylacetohydrazide analogues of 4(3*H*)-quinazolinone. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 25, 1490–1499.

- Aouad, M.R., Messali, M., Rezli, N., Ali, A.A. and Lesimple, A., 2015.** Synthesis and characterization of some novel 1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and Schiff bases incorporating imidazole moiety as potential antimicrobial agents. *Acta Pharmaceutica*, 65, 117–132.
- Archana, B.K., Srivastava, V.K. and Kumar A., 2002.** Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl quinazolin-4(3*H*)-ones as potential anticonvulsant agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 873-882.
- Arfan, M., Khan, R., Anjum, S., Ahmad, S. and Choundhary, M.I., 2008.** Water promoted, microwave-assisted oxidative novel deamination of N-aminoquinazolinones. *Chinese Chemical Letters*, 19 (2), 161-165.
- Armarego, W.L.F. and Smith J.I.C., 1967.** Quinazolines. Covalent hydration in the neutral species of substituted quinazolines. *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic*, 449-454.
- Armarego, W.L.F., 1967.** Chemistry of heterocyclic compounds: fused pyrimidines. Part I, Quinazolines, 24 (1), 1-10.
- Bavetsias, V., 1998.** A facile route to quinazolin-4(3*H*)-ones functionalised at the 2-position. *Synthetic Communications*, 28 (24), 4547-4559.
- Bektaş, H., 2010.** 2,4-triazol-3-on halkası içeren poliheterosiklik bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, Türkiye, 186s.
- Blakeley, R.L. and Zerner, B., 1984.** Jack bean urease: the first nickel enzyme. *Journal of Molecular Catalysis*, 23, 263-292.
- Bogert, M.T. and Gotthelf, A.H., 1900.** The direct synthesis of ketodihydroquinazolins from orthoamino acids. *Journal of the American Chemical Society*, 22, 522-535.
- Bourne, Y. and Henrissat, B., 2001.** Glycoside hydrolases and glycosyltransferases: families and functional modules. *Current Opinion in Structural Biology*, 11 (5), 593-600.
- Chandregowda, V., Kush, A.K. and Chandrasekara, R.G., 2009.** Synthesis and in vitro antitumor activities of novel 4-anilinoquinazoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (7), 3046-3055.
- Chawla, A. and Batra, C., 2013.** Recent advances of quinazolinone derivatives as marker for various biological activities. *International Research Journal of Pharmacy*, 4 (3), 49-58.
- Chen, K.I., Wang, K., Kirichian, A.M., Al Aowad, A.F., Iyer, L.K., Adelstein, S.J. and Kassis, A., 2006.** In silico design, synthesis, and biological evaluation of

- radioiodinated quinazolinone derivatives for alkaline phosphatase-mediated cancer diagnosis and therapy. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5 (12), 3001-3013.
- Chen, M., Gan, L., Lin, S., Wang, X., Li, L. and Li, Y., 2012.** Alkaloids from the root of *Isatis indigotica*. *Journal Natural Products*, 75, 6, 1167–1176.
- Chen, M.H., Wang, X.B., Tang, B.C. and Zhang, X., 2016.** Synthesis and antibacterial evaluation of novel Schiff base derivatives containing 4(3*H*)-quinazolinone moiety. *Chemical Papers*, 70 (11), 1521–1528.
- Connolly, D.J., Cusack, D., Sullivan, T.P.O. and Guiry, P.J., 2005.** Synthesis of quinazolinones and quinazolines. *Tetrahedron*, 61, 10153-10202.
- Coyasis, E.M., Boese, R., Autino, J.C., Romano, R.M. and Vedova, C.O.D., 2003.** Synthesis, spectroscopic, theoretical and structural studies of new trihalomethyl sulphenyl derivatives of 5-methyl-1,3,4-thiadiazole-2-thiol. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 16, 1-8.
- Demirbas, A., 2004.** A convenient synthesis of 3,6-disubstituted-1,4-dihydro-[1,2,4,5] tetrazines and preparation of new acetic acid derivatives containing 5-oxo-4-phenylamino-4,5-dihydro-[1,2,4]triazole. *Turk Journal of Chemistry*, 28, 311-323.
- Desai, N.C., Vaghani, H.V. and Shihora, P.N., 2013.** A new hybrid approach and in vitro antimicrobial evaluation of novel 4(3*H*)-quinazolinones and thiazolidinone motifs. *Journal of Fluorine Chemistry*, 153, 39–47.
- Gabriel, S., 1903.** Ueber das Chinazolin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 36 (1), 800-813.
- Gawad, N.M.A., Georgey, H.H., Youssef, R.M. and El-Saye, N.A., 2010.** Synthesis and antitumor activity of some 2, 3-disubstituted quinazolin-4(3*H*)- ones and 4, 6-disubstituted 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2*H*-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 6058-6067.
- Griess, P., 1869.** On the action of cyanogen on anthralic acid. *Royal Society of London*, 18, 89-91.
- Gupta, D., Kumar, R., Roy, R.M., Sharma, A., Ali, I. and Shamsuzzaman, M., 2013.** Synthesis and biological evaluation of some new quinazolin-4(3*H*)-ones derivatives as anticonvulsants. *Medicinal Chemistry Research*, 22, 3282–3288.
- Hess, H.J., 1968.** Antihypertensive amino-4(3*H*)-quinazolinones. *Journal of the Medicinal Chemistry*, 11 (1), 130-136.
- Hess, H.J., Cronin, T.H. and Scriabine, A., 1968.** Antihypertensive 2-amino-4(3*H*)-quinazolinones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 11, 130–136.

- Hirayama, C., Sugimura, M., Saito, H. and Nakamura, M., 2000.** Purification and properties of urease from the leaf of mulberry, *Morus alba*. *Phytochemistry*, 53, 325-330.
- Hrast, M., Rozman, K., Jukic, M., Patin, D., Gobec, S. and Sova, M., 2017.** Synthesis and structure–activity relationship study of novel quinazolinone-based inhibitors of MurA. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 27, 3529–3533.
- Hung, V.S., Hatada, Y., Goda, S., Lu, J., Hidaka, Y., Li, Z., Akita, M., Ohta, Y., Watanabe, K., Matsui, H., Ito, S. and Horikoshi, K., 2005.** α -Glucosidase from a strain of deep-sea geobacillus: a potential enzyme for the biosynthesis of complex carbohydrates. *Application Microbial Biotechnology*, 68, 757-765.
- Jain, P.P., Degani, M.S., Raju, A., Anantram, A., Seervi, M., Sathaye, S., Ray, M. and Rajan, G.M.R., 2016.** Identification of a novel class of quinoline–oxadiazole hybrids as anti-tuberculosis agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26, 645–649.
- Jao, C.W., Lin, W.C., Wu, Y.T. and Wu, P.L., 2008.** Isolation, structure elucidation, and synthesis of cytotoxic tryptanthrin analogues from *Phaius mishmensis*. *Journal Natural Products*, 71 (7), 1275–1279.
- Joseph, B., Ramteke, P.W. and Thomas, G., 2008.** Cold active microbial lipases: Some hot issues and recent developments. *Biotechnology Advances*, 26, 457-470.
- Joshi, B.K., Gloer, J.B., Wicklow, D.T. and Dowd, P.F.J., 1999.** Sclerotigenin: a new antiinsectan benzodiazepine from the sclerotia of *Penicillium sclerotigenum*. *Natural Product*, 62, 650-652.
- Joshi, S.R, Standl, E., Tong N., Shah, P., Kalra, S. and Rathod, R., 2015.** Therapeutic potential of α -glucosidase inhibitors in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review. *Expert Opin Pharmacother*, 16 (13), 1959–1981.
- Kadi, A.A., El-Azab, A.S., Alafeefy, A.M. and Hamide, S.G.A., 2008.** Synthesis and biological screening of some new substituted 2-mercapto-4-(3*H*)-quinazolinone analogs as anticonvulsant agents. *Arizona Journal of Pharmacy Science*, 34, 135-155.
- Kahveci, B., Yilmaz, F., Mentese, E., Özil, M. and Karaoğlu, Ş.A., 2013.** Microwave-assisted synthesis of some novel benzimidazole derivatives containing imine function and evaluation of their antimicrobial activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 51, 982-986.
- Kayastha, A.M. and Das, N., 1999.** A simple laboratory experiment for teaching enzyme immobilization with urease and its application in blood urea estimation. *Biochemical Education*, 27, 114-117.
- Kelly, C.T. and Fogarty, W.M., 1983.** Microbial α -glucosidases. *Process Biochemistry*, 18, 6-12.

- Khan, I., Ibrar, A., Ahmed, W. and Saeed, A., 2015.** Synthetic approaches, functionalization and therapeutic potential of quinazoline and quinazolinone skeletons: The advances continue. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 90, 124–169.
- Kostakis, I.K., Elomri, A., Seguin, E., Iannelli, M. and Besson, T., 2007.** Rapid synthesis of 2,3-disubstituted-quinazolin-4-ones enhanced by microwave-assisted decomposition of formamide. *Tetrahedron Letters*, 48, 6609–6613.
- Kotgire, S.S., Mahajan, S.K., Amrutkar, S.V. and Bhagat, U.D. 2010.** Synthesis of ethyl 2-(2-methyl-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-yl) acetate as important analog and intermediate of 2,3 disubstituted quinazolinones. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2 (8), 518-520.
- Kökösi, J., Almási, J., Podányi, B., Fehér, M., Böcskei, Z., Simon, K. and Hermecz, I. 1998.** Nitrogen bridgehead compounds part 90.1 An efficient versatile synthesis of 1-methyl-2-substituted 1,2,3,4-tetrahydro-6*H*-pyrazino[2,1-*b*]quinazoline-3,6-diones. *Heterocycles*, 48 (9), 1851-1866.
- Kumar, A. and Chatrasal, S.R., 2009.** Synthesis and anti-inflammatory activity of newer quinazolin-4-one derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 83-90.
- Kumar, D., Marappan, G., Husain, A., Monga, J. and Kumar, S., 2017.** Design, synthesis and cytotoxic evaluation of novel imidazolone fused quinazolinone derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, 344–350.
- Kurihara, H., Asami, S., Shibata, H., Fukami, H. and Tanaka, T., 2003.** Hypolipemic effect of *Cyclocarya paliurus* (Batal) Iljinskaja in lipid-loaded mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26, 383-385.
- Lunagariya, N.A., Patel, N.K., Jagtap S.C. and Bhutani, K.K., 2014.** Inhibition of pancreatic lipase: state of the art and clinical perspectives. *EXCLI Journal*, 13, 897-921.
- Malamas, M. and Millen, J., 1991.** Quinazolin acetic acids and related analogues as aldose reductase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 34 (4), 1492-1503.
- Mamdouh, A.H., Maghrabi, A.S., Ahmed, M.M.S., Mohamed, M.T. and Abou-Bakr, H.A.M., 2013.** Synthesis and spectral characterization of some heterocyclic nitrogen compounds. *European Journal of Chemistry*, 4 (2), 121-123.
- Marwa, F.A., Mahmoud, Y. and Belal, A., 2016.** Design, synthesis, molecular docking and anti-breast cancer activity of novel quinazolinones targeting estrogen receptor. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 73, 115-127.
- McLaughlin, N.P. and Evans, P., 2010.** Dihydroxylation of vinyl sulfones: Stereoselective synthesis of (+) and (-) Febrifugine and Halofuginone. *The Journal of Biological Chemistry*, 75 (2), 518.

- Menteşe, E. and Kahveci, B., 2014.** Microwave-assisted synthesis of some 2-substitutedquinazolin-4(3*H*)-one derivatives from iminoester hydrochlorides. *Revue Roumaine de Chimie*, 59 (2), 147-150.
- Mobley, H.L.T, Island, M.D. and Hausinger, R.P., 1995.** Molecular biology of microbial ureases. *Microbial Reviews*, 59, 451-480.
- Moghadam, K.R. and Mohseni, M., 2003.** An expeditious and solvent-free route to the synthesis of 2-substituted quinazolin-4(3*H*)-ones under microwave conditions. *Journal Chemistry Research*, 8, 487-488.
- Mohamed, M.S., Kamel, M.M., Kassem, E.M.M., Abotaleb, N., Abd E., Sherein, I. and Ahmed, M.F., 2010.** Novel 6,8-dibromo-4(3*H*)-quinazolinone derivatives of anti-bacterial and anti-fungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (8), 3311-3319.
- Mohammadi, A.A., Ahdenov, R. and Sooki, A.A., 2017.** Design, synthesis and antibacterial evaluation of 2-alkyl- and 2-aryl-3-(phenylamino) quinazolin-4(3*H*)-one derivatives. *Heterocyclic Communication*, 23 (2), 105–108.
- Mohammed, F.K., Bakeer, H.M. and El-Hashash, M.A., 2009.** Studies on 2-substitued-6,8-dibromo-4(*H*)-3,1-benzoxazin-4-one. *Asian Journal of Chemistry*, 21 (7), 5004-5014.
- Nagarapua, L., Vanaparthi, S., Bantu, R. and Kumar, C.G., 2013.** Synthesis of novel benzo[4,5]thiazolo[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxylate derivatives and biological evaluation as potential anticancer agents. *Europe Journal of Medicinal Chemistry*, 68, 817-822.
- Niementowski, S.V., 1895.** Synthesen der chinolinderivate. *Journal Praktical Chemistry*, 51 (2), 564-571.
- Othman, A.A., Kihel, M. and Amara, S., 2014.** 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents. *Arabian Journal of Chemistry*.
- Özil, M., Emirik, M., Beldüz A. and Ülker, S., 2016.** Molecular docking studies and synthesis of novel bisbenzimidazole derivatives as inhibitors of α -glucosidase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 24, 5103–5114.
- Pandey, S.K., Singh, A., Singh, A. and Nizamuddin, 2009.** Antimicrobial studies of some novel quinazolinones fused with [1,2,4]-triazole, [1,2,4]-triazine and [1,2,4,5]-tetrazine rings. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 1188-1197.
- Pinner, A., 1892.** Die Iminoether und ihre Derivate. Auflage, Oppenheim, Berlin.
- Rakesh, K.P., Manukumar, H.M. and Gowda, D.C., 2015.** Schiff's bases of quinazolinone derivatives: Synthesis and SAR studies of a novel series of potential

- anti-inflammatory and antioxidants. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 25, 1072–1077.
- Rao, K.R., Mekala, R., Raghunadh, A., Meruva, S.B., Kumar, S.P., Kalita, D., Laxminarayana, E., Prasad, B. and Pal, M., 2015.** A catalyst-free rapid, practical and general synthesis of 2-substituted quinazolin-4(3*H*)-ones leading to luotonin B and E, bouchardatine and 8-norrutaecarpine. *RSC Advances*, 5, 61575, 61579.
- Salehi, P., Dabiri, M., Zolfigol, M.A. and Baghbanzadeh, M., 2005.** A new approach to the facile synthesis of mono- and disubstituted quinazolin-4(3*H*)-ones under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 46 (41), 7051-7053.
- Sangeetha, R., Arulpandi, I. and Geetha, A., 2011.** Bacterial lipases as potential industrial biocatalysts. *Research Journal of Microbiology*, 6, 1–24.
- Saravanan, G., Alagarsamy, V. and Prakash, C.R., 2013.** Synthesis, analgesic, anti-inflammatory, and in vitro antimicrobial activities of some novel quinazolin-4(3*H*)-one derivative. *Medicine Chemistry Research*, 22, 340–350.
- Sellami, M., Louati, H., Kamoun, J., Kchou, A., Damak, M. and Gargouri, Y., 2016.** Inhibition of pancreatic lipase and amylase by extracts of different spices and plants. *International Journal of Food Science and Nutrition*, 68, 313–320.
- Shen, Y., Han, C., Cai, S., Lu, P. and Wang, Y., 2012.** One-pot synthesis of 4(3*H*)-quinazolinones from azides, alkynes, anilines, and carbon monoxide. *Tetrahedron Letters*, 53 (42), 5671-5673.
- Soliman, S.M., Hagar, M., Ibid, F. And Ashyr, E.S., 2015.** Experimental and theoretical spectroscopic studies, HOMO–LUMO, NBO analyses and thione–thiol tautomerism of a new hybrid of 1,3,4-oxadiazole-thione with quinazolin-4-one, *Spectrochimica Acta Part A. Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 145, 270-279.
- Sirko, A. and Brodzik, R., 2000.** Plant ureases: Roles and regulation. *Acta Biochimica Polonica*, 47, 1189-1195.
- Sivaprasad, K., Sujatha, S., Srinivas, U., Jaya, S., Shubham, D., Hasitha, S., Yogeewari, P., Dilep, K.S., Bathini, N. and Krishna, S., 2017.** Synthesis and α -glucosidase inhibition activity of dihydroxy pyrrolidines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 27, 2818–2823.
- Sundrud, M.S., Koralov, S.B., Feuerer, M., Calado, D.P., Kozhaya, A.E., Rhule-Smith, A., Lefebvre, R.E., Unutmaz, D., Mazitschek, R., Waldner, H., Whitman, M., Keller, T. and Rao, A., 2009.** Halofuginone inhibits TH17 cell differentiation by activating the amino acid starvation response. *Science*, 324, 1334-1338.

- Taha, M., Ismail, N.H., Imran, S., Rokei, M.Q., Saad, S.M., Muhammad Q. and Khan, K.M., 2015.** Synthesis of new oxadiazole derivatives as α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23, 4155–4162.
- Takishima, K., Suga, T. and Mamiya, G., 1988.** *European Journal of Biochemistry* 175, 151-165.
- Tanaka, T., Kawese, M. and Tani, S., 2004.** α -Hydroxyketones as inhibitors of urease. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 12, 501-505.
- Wang, B., Li, Z., Wang, X.N., Tan, J.H., Gu, L.Q. and Huang, Z.S., 2011.** A new approach to the facile synthesis of 2-substituted-quinazolin-4(3*H*)-ones. *Chinese Chemical Letters*, 22 (8), 951-953.
- Wang, D. and Feng, G., 2013.** Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities. *Chemistry Central Journal*, 7, 95.
- Wang, G., He, D., Li, X., Li, J. and Peng, Z., 2016.** Design, synthesis and biological evaluation of novel coumarin thiazole derivatives as α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 65, 167–174.
- Wang, X., Yin, J., Shi, Li., Zhang, G. and Song, B., 2014.** Design, synthesis, and antibacterial activity of novel Schiff base derivatives of quinazolin-4(3*H*)-one. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 77, 65-74.
- Weatherburn, M.W., 1967.** Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia. *Analytical Chemistry*, 39, 971-974.
- Wei, M., Chai, W.M., Wang, R., Yang, Q., Deng, Z. and Peng, Y., 2017.** Quinazolinone derivatives: Synthesis and comparison of inhibitory mechanisms on α -glucosidase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 25, 1303–1308.
- Welton, A.F., Dunton, A.W. and McGhee, B., 1986.** The pharmacological profile and initial clinical evaluation of tiacrilast, a new antiallergic agent. *Agents Actions*, 18, 313, 317.
- Wyrzykiewicz, E. and Prukala, D., 1998.** New isomeric N-substituted hydrazones of 2-, 3- and 4-pyridinecarboxaldehydes. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 35, 381-387.
- Xu, W. and Hua, F., 2011.** Amino acids as the nitrogen-containing motifs in copper-catalyzed domino synthesis of N-heterocycles. *The Journal of Organic Chemistry*, 76, 3846-3852.
- Yılmaz, F., 2016.** Kumarin-Triazol Hibrit Bileşiklerinin Mikrodalga Destekli Sentezi ve Bazı Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi. Doktora Tezi. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Rize, Türkiye, 238s., 45.

Zhang, J., Cheng, P. and Ma, Y., 2016. An efficient nano Cu-O catalyzed synthesis and biological evaluation of quinazolinone Schiff base derivatives and bis-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones as potent antibacterial agents against *Streptococcus lactis*. *Tetrahedron Letters*, 57, 5271-5278.

Zhang, J., Liu, J., Ma, Y., Ren, D., Cheng, P., Zhao, J., Zhang, F. and Yao, Y., 2016. One-pot synthesis and antifungal activity against plant pathogens of quinazolinone derivatives containing an amide moiety. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26 (9), 2273–2277.

Zheng, J.W. and Ma, L., 2016. Assessment of silver(I) complexes of salicylaldehyde derivatives histidine Schiff base as novel α -glucosidase inhibitors. *Chinese Chemical Letters*, 27, 283–286.

Zyl, E.F.V., 2001. A survey of reported synthesis of methaqualone and some positional and structural isomers. *Forensic Science International*, 122, 142-149.

ÖZGEÇMİŞ

Gülay AKYÜZ, 08.06.1985 yılında İstanbul'da doğdu. 2003 yılında Akçaabat Anadolu Lisesinden mezun oldu. 2004 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya Öğretmenliği Bölümünü kazandı. 2009 yılında bu bölümden mezun oldu. 2010 yılında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne araştırma görevlisi olarak atandı. Aynı yıl bu üniversitede Fen Bilimleri Enstitüsünde yüksek lisansa başladı ve 2013 yılında bitirdi. 2013 yılı şubat ayında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda doktora başladı ve hala devam etmektedir. Gülay AKYÜZ evli ve bir erkek çocuk annesidir.

