

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Yüksek Lisans Tezi

**İZOSİTOZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİNDE YENİ BİR
YÖNTEMİN ARAŞTIRILMASI**

Aysel DEĞERLİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN

Yozgat 2019

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Yüksek Lisans Tezi

İZOSİTOZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİNDE YENİ BİR
YÖNTEMİN ARAŞTIRILMASI

Aysel DEĞERLİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN

Bu tez çalışması Yozgat Bozok Üniversitesi Proje Koordinasyon Araştırma ve Uygulama Merkezi'nin 6601-FBE/18-150'nolu proje desteği ile yapılmıştır.

Yozgat 2019

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ ONAYI

Enstitümüzün Kimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı 70110114013 numaralı öğrencisi Aysel DEĞERLİ'nin hazırladığı “İzositozin Türevlerinin Sentezinde Yeni Bir Yöntemin Araştırılması” başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 08/02/2019 Cuma günü saat 10:00'da yapılmış, tezin onayına oy birliği ile karar verilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Mustafa SAÇMACI



Jüri Üyesi (Danışman) : Prof. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN



Jüri Üyesi : Prof. Dr. Şerife SAÇMACI



ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..14../02../19. tarih ve ..9.. sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

..14../02../19.


Prof. Dr. Mustafa SAÇMACI
Müdür

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ ONAYI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
GİRİŞ	1
1. LİTERATÜR ÖZETİ	2
1.1. Pirimidin Bileşikleriyle İlgili Genel Bilgiler	2
1.2. Kinazolin Türevleri ve Önemi	3
1.3. Öne Çıkan Kinazolin Alkaloid Serileri.....	3
1.4. Kinazolin Halkas Yapısı İhtiva Eden İlaçlar	4
1.5. Aminokinazolin Türevlerinin Sentezinde İçin Yaklaşımlar Ve Önemi	5
2. MATERYAL VE METOD.....	10
2.1. Çalışmalarda Kullanılan Reaktifler ve Cihazlar	10
2.2. Amit Grupları İçeren β -Dikarbonil Bileşiklerinin Başlangıç Maddesi Olarak Hazırlanması.....	10
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	12
3.1. <i>N</i> -(2-siyanofenil)-3-oksobütanamit (3a) ile Siyanamid'in Reaksiyon Çalışması.....	12
3.2. <i>N</i> -(4-kloro-2-siyanofenil)-3-oksobütanamit (3b) ile Siyanamid'in Reaksiyon Çalışması.....	17
3.4. <i>N</i> -(2-siyanofenil)-3-okso-3-fenilpropanamid (3c) ile Siyanamid'in Reaksiyon Çalışması.....	22
3.5. <i>N</i> -(2-Siyanofenil)-3-(4-metoksifenil)-3-oksopropanamid (3d) ile Siyanamid'in Reaksiyon Çalışması.....	26
4. BULGULAR	32
4.1. 6-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on (4a).....	32
4.2. 6-Amino-8-kloro-3-metil-1 <i>H</i> -pirimido-[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on (4b).....	32

4.3. 4-Amino-3-benzoilkinolin-2(1 <i>H</i>)-on'un (4c)	32
4.4. 4-Amino-3-metoksibenzoilkinolin-2(1 <i>H</i>)-on (4d).....	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	34
KAYNAKLAR	37
ÖZGEÇMİŞ.....	40



İZOSİTOZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİNDE YENİ BİR YÖNTEMİN ARAŞTIRILMASI

Aysel DEĞERLİ

Yozgat Bozok Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

2019; Sayfa: 40

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ş. Hakan ÜNGÖREN

ÖZET

Bazı ilaçların ve alkaloidlerin yapısında yaygın olarak bulunan bileşikler olarak pirimidin ve onun türevleri olan kinazolinler, sentez kimyası alanında önemli bir yer teşkil eder.

Bu tez çalışmasında, izositozin birimi içeren kinazolin türevlerinin kolay sentezi için yeni bir metodun keşfi amaçlanmıştır.

Metot, 2-siyanofenil grubu ihtiva eden β -dikarbonil bileşikleri ve siyanamid'in Cascade tipi reaksiyonunu temel alır. Organik baz olarak DBU (1,8-Diazabisiklo[5,4,0]undeka-7-en) kullanılmıştır. İki tane yeni 1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on türevleri elde edilmiştir. Buna ilave olarak, bazı dikarbonil bileşikleri siyanamid ile etkileşmeden doğrudan halkalaşarak 4-aminoquinolin-2(1*H*)-on türevi bileşiklerini oluşturdu.

Sentezlenen bileşiklerin önerilen yapı ile uyumu ¹H ve ¹³C-NMR, IR, HR-MS cihazları yardımı ile belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: β -dikarbonil bileşikleri, Cascade tepkimesi, Siyanamid, 1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on, 4-aminokinolin-2(1*H*)-on.

INVESTIGATION OF A NEW METHOD FOR THE SYNTHESIS OF ISOCYTOSINE

Aysel DEĞERLİ

Yozgat Bozok University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Master of Science Thesis

2019; Page: 40

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ş. Hakan ÜNGÖREN

ABSTRACT

Pyrimidine and quinazolines as pyrimidine-condensed derivatives, which are founded in the structure of some drugs and alkaloids, have an important value in synthetic chemistry area.

In this work, we aimed to investigate a novel methodology for the strain forward synthesis of some quinazoline derivatives based on isocytosine.

The proposed method base on the Cascade reactions of β -dicarbonyl compounds containing an 2-cyanophenyl group with cyanamide. In this reactions, DBU were used in organic base. Two novel 1*H*-pyrimido[1,2-*a*]quinazoline-1-ones derivatives were prepared with this methods. In addition, some dicarbonyl analogues were directly transformed to 4-aminoquinolin-2(1*H*)-one structures unaffected by cyanamide.

One 5-Acyl-2-aminopyrimidin-4-one and nine 1*H*-pyrimido[1,2-*a*]quinazoline-1-one derivatives were prepared with this new metod.

¹H and ¹³C NMR, IR, HRMS data of the synthesized products are corresponded to proposed structures of the compounds.

Keywords: β -Dicarbonyl derivative, Cascade reactions, Cyanamide, 1*H*-pyrimido[1,2-*a*]quinazolin-1-one, 4-Aminoquinolin-2(1*H*)-one.

TEŞEKKÜR

Tez akışmalarımda bana yardımcı olan danışmanım Prof. Dr. Ő. Hakan ÜNGÖREN'e ve tecrübelerinden yararlandığım çalışma arkadaşım Şerife BOZ ve Merve ÖZTÜRK'e ve de aileme teőekkürlerimi sunarım. Bu tez çalışmasına desteklerinden dolayı Yozgat Bozok Üniversitesi Proje Koordinasyon Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne teşekkür ederim.



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. DNA yapısında bulunan nükleobazlar	2
Şekil 1.2. Ürik asitin yükseltgenmiş türevi Alloksan.....	3
Şekil 1.3. Kinazolin türevinin sentezinde ilk yaklaşım.....	3
Şekil 1.4. Doğadan izole kinazolinon alkaloid örnekleri	4
Şekil 1.5. Raltitrexed, kinazolinon yapısında bir antikanser ilacı.....	5
Şekil 1.6. 4-Aminokinazolin ve Kinazolinon tipi ilaç örnekleri	5
Şekil 1.7. Biyo-aktif kinazolinler ile bu çalışma ile sentezlenen kinazolinlerin görsel kıyaslanması	5
Şekil 1.8. 4-Amino kinazolinlerin aminler ile sentezi.....	6
Şekil 1.9. 2-Aminobenzonitril'den 4-arilaminokinazolinlerin iki basamakta sentezi..	6
Şekil 1.10. 2-Aminobenzonitril bileşiklerinden 4-arilaminokinazolinlerin iki basamakta sentez yaklaşımı.....	7
Şekil 1.11. 4-Arilaminokinazolin yapılarının, 2-amino- <i>N</i> -arilbenzamidinlerden sentez yaklaşımı.....	7
Şekil 1.12. Antranonitril analogları ile siyano-aromatik bileşiklerden, 2-amino kinazolin yapılarının hazırlanması.....	7
Şekil 1.13. Fenilizosiyanatın, 2,4-diaminokinazolin yapılarına dönüşümleri.....	8
Şekil 1.14. 2,4-Aminokinazolin yapılarının, 2-bromobenzonitrillerden başlayarak elde edilmeleri	8
Şekil 1.15. 2-Bromobenzonitrillerden 4-aminokinazolinlerin eldesi.....	8
Şekil 1.16. 4-Aminokinazolinlerin, <i>N</i> -arilamidin türevlerinden sentez yaklaşımı.....	9
Şekil 1.17. Kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on bileşiklerinin 2-aril-4-aminokinazolin yapılarına dönüşümü	9
Şekil 1.18. Siyanoimidat türevlerinden 2,4-aminokinazolin yapılarının sentezi	9
Şekil 2.1. Amit grubuna sahip β -dikarbonil türevlerinin başlangıç maddeleri olarak literatüre göre sentezleri	11
Şekil 3.1. 4a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	13
Şekil 3.2. 4a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	14
Şekil 3.3. 4a bileşiğinin HRMS spektrumu.....	15
Şekil 3.4. 4a bileşiğinin IR spektrumu.....	16
Şekil 3.5. 6-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on'un sentezi	16

Şekil 3. 6. 4b bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	18
Şekil 3. 7. 4b bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	19
Şekil 3.8. 4b bileşiğinin HRMS spektrumu	20
Şekil 3.9. 4b bileşiğinin IR spektrumu.....	21
Şekil 3. 10. 6-Amino-8-kloro-3-metil-1 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on'un sentezi	21
Şekil 3. 11. 4c bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	23
Şekil 3. 12. 4c bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	24
Şekil 3. 13. 4c bileşiğinin HRMS spektrumu.....	25
Şekil 3. 14. 4c bileşiğinin IR spektrumu.....	26
Şekil 3. 15. 4-Amino-3-benzoilkinolin-2(1 <i>H</i>)-on'un sentezi.....	26
Şekil 3. 16. 4d bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	28
Şekil 3. 17. 4d bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	29
Şekil 3. 18. 4d bileşiğinin HRMS spektrumu	30
Şekil 3. 19. 4d bileşiğinin IR spektrumu.....	31
Şekil 3. 20. 4-Amino-3-(4-metoksibenzoil)kinolin-2(1 <i>H</i>)-on'un sentezi	31
Şekil 5.1. Literatüre göre N-(2-siyanoaril)-3-okso(butan/propan)amit bileşiklerinin benzoilkinolin-2(1 <i>H</i>)-on türevlerine halkalaşması.....	34
Şekil 5.2. İzositozin türevleri olarak 1 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on bileşiklerinin sentez mekanizması	35
Şekil 5.3. Aroil grubu içeren β-dikarbonil bileşiklerinin siyanamitle tepkimesiz halkalaşması.	36

GİRİŞ

Pirimidin tipi bileşiklerin kaynaşmış türevi olan kinazolin türevlerinin sentezinde yeni bir mekanizma ile orijinal bileşikler sentezlemek amacıyla yapılan çalışmamızda; amit grubu ihtiva eden β -dikarbonil bileşiklerinden başlanarak organik baz katalizörlüğünde 2-aminourasil birimi içeren kinazolin halka yapıları sentezlenmiştir.

Tasarlanan sentez yöntemi ile asetil grubu ihtiva eden β -dikarbonil bileşiklerinden iki yeni kinazolin türevi elde edilmiştir. Tepkime Cascade tipi bir süreç içerir.

Diketonların benzoil grubu ihtiva etmesi durumunda farklı bir ürün yapısı meydana gelmiştir. Ve bu ürünlerden biri orijinaldir.

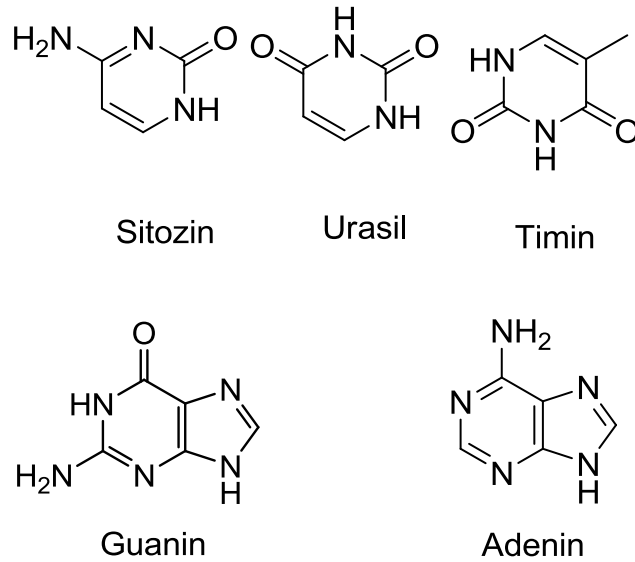
Çalışmamız kapsamda literatürde bahsedilen, kinazolin türevlerinin önemi ve sentezinden bahsedilecektir.

1. LİTERATÜR ÖZETİ

İlgili bilimsel kaynaklar araştırıldığı zaman pirimidin iskelet yapısına sahip bileşiklerin biyo-sistemler bakımından önemli olduğu anlaşılmaktadır. Kinazolin olarak adlandırılan organik bileşikler ise pirimidin halkasının benzen halkası ile kaynaşmış yapılarıdır. Bu tezin kaynaklar kısmında, kinazolin ile beraber pirimidin halka yapıları hakkında öne çıkan literatürden bahsedilmiştir.

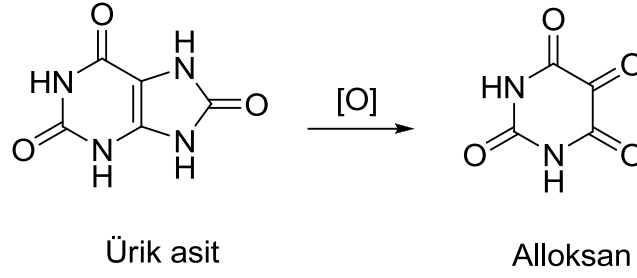
1.1. Pirimidin Bileşikleriyle İlgili Genel Bilgiler

Şeker ve fosfat birimleri sayesinde zincir halini almış DNA'nın yapısında genetik bilginin bir sonraki jenerasyonlara aktarılmasını sağlayan ve nükleik bazlar olarak adlandırılan, Şekil 1.1; Timin, Urasil, Sitozin pirimidin bileşiklerin birer türevidir [1, 2]. Bunu yanı sıra Guanin ve Adenin olarak isimlendirilmiş diğer nükleo-bazlar, bazı pirimidinlerin, imidazol halkası ile kaynaşmış halleridir [1, 2]. Hayatsal fonksiyonların devamında çok önemli rolü olan pirimidin bileşiklerinin doğadaki bazı kaynaklardan eldesi ve dahi sentez çalışmaları, eski tarihli literatürlerde bile karşımıza çıkmaktadır [3].



Şekil 1.1. DNA yapısında bulunan nükleo-bazlar

Pirimidinlerle ilgili en eski literatür incelendiğinde, Brugnatelli tarafından sentezlenmiş ilk pirimidin türevidir olan Alloksan'a rastlarız (Şekil 1.2). 1818 yılında ürik asitin izolasyonundan sonra ürik asitin yükseltgenmesi elde edilmiştir [3].



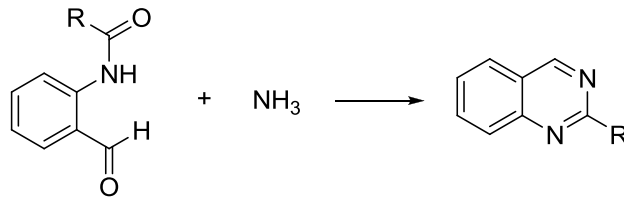
Şekil 1.2. Ürik asitin yükseltgenmiş türevi Alloksan

Pirimidin bileşikleri ile ilgili ilk sistematik sentez çalışmaları, Pinner başlatmıştır [4]. 1893 yılında, bir nükleo-baz olan Timin'in sığır dalağında elde edildiğinden bahsedilmiştir [5]. Diğer bir nükleo-baz olan Sitozin'in, 1894 yılında sığır iliğinin hidrolizden eldesi bildirilmiştir [5]. Urasil ilk defa Ringa Balığı sperminin ekstraksiyonu yoluyla, 1900 yılında rapor edilmiş bir pirimidin türevidir [6]. Yeni pirimidin türevlerinin sentezi amacıyla, sonraki tarihlerde çok daha yoğun sistematik çalışmalar yapılmış olup potansiyel biyo-aktif türevlerinin sentezleri için çeşitli yaklaşımlar bildirilmiştir.

1.2. Kinazolin Türevleri ve Önemi

Şekil 1.3'de görüldüğü üzere, ilk kez 1895 yılında, Bischler ve çalışma grubu tarafından; amonyak ile *o*-amidobenzaldehit'in tepkimesinden sentetik bir kinazolin bileşiğinin elde edilişi rapor edilmiştir [7].

Bu aşamadan sonra yeni sentezlenen kinazolin halkasına sahip bir takım bileşiklerin dikkate değer ölçüde biyolojik aktiviteye sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu güne kadar bu türevlerin antikanser, diüretik, anti-inflamator, antikonvulsant ve antihipertansiv etkilere sahip oldukları çeşitli araştırmalarda ortaya çıkarılmıştır [8].

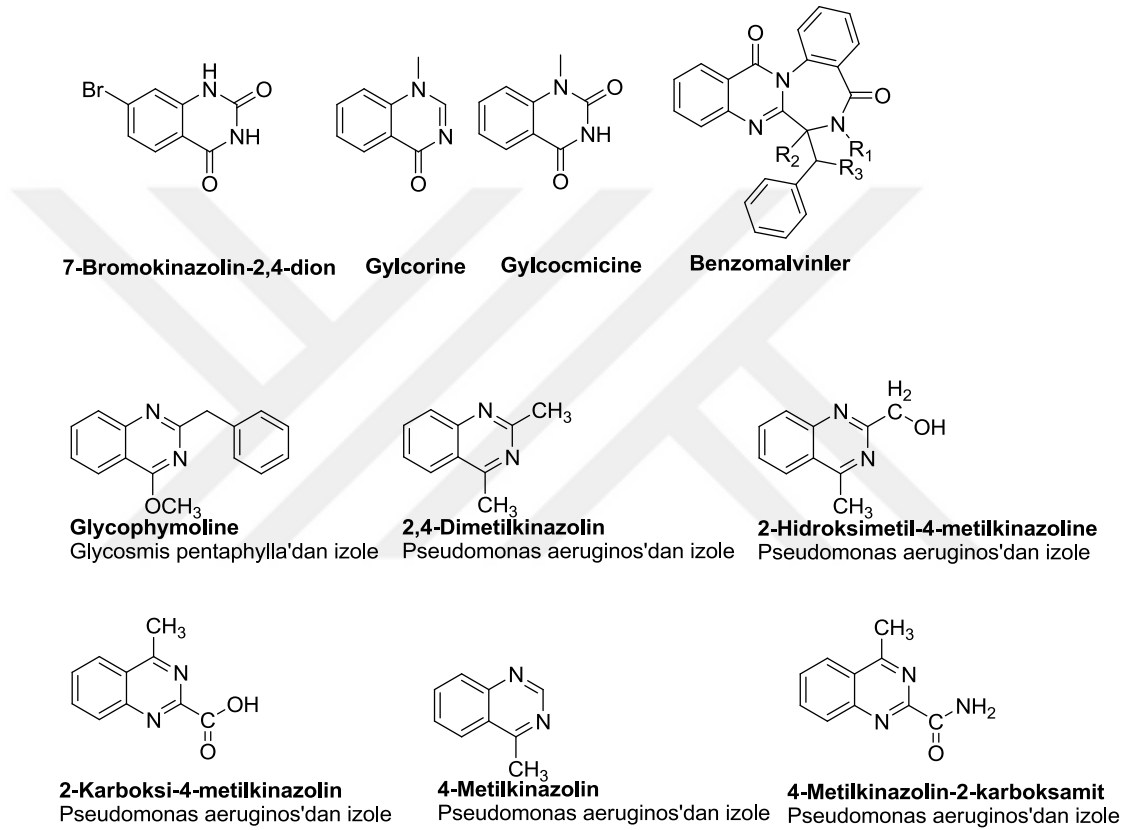


Şekil 1.3. Kinazolin türevinin sentezinde ilk yaklaşım

1.3. Öne Çıkan Kinazolin Alkaloid Serileri

Günümüze kadar ki kaynakçalar incelendiğinde [9], kinazolin tipindeki alkaloidlerin oldukça çok sayıda olduğu görülmektedir. Pyura Sacciformis'den izole edilmiş, 7-

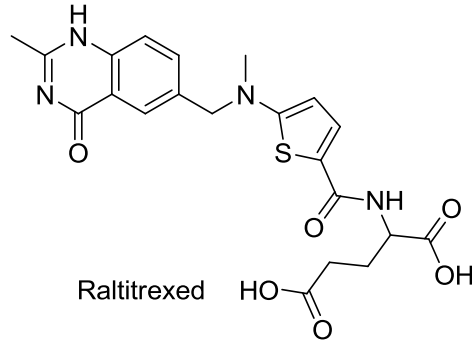
bromokuinazolin-2,4-dion, Glycosmis arborea'dan izole edilmiş Glycorine ve Glycosmicine türevleri, Ascomycetous fungus'dan ekstrakte edilmiş Benzomalvinler; kinazolin-4-on ve kinazolin-2,4-on türevi alkaloidler olarak bu konuda hazırlanmış bir derlemelerde rapor edilmiştir, Şekil 1.4. Bunlara ilave olarak, Glycophymoline, 2,4-dimetilkinazolin, 2-karboksi-4-metilkinazolin, 2-hidroksimetil-4-metilkinazoline, 4-metilkinazolin, 4-metilkinazolin-2-karboksamid aromatik halka yapısına sahip kinazolin tipi alkaloidler olarak tasnif edilmiştir [9].



Şekil 1.4. Doğadan izole kinazolinon alkaloid örnekleri

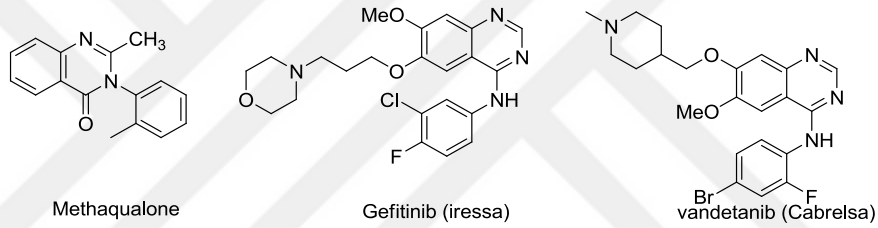
1.4. Kinazolin Halkası Yaptıran İhtiva Eden İlaçlar

Günümüze kadar piyasaya sürülmüş ilaçlar arasında kinazolin türevleri önemli bir orana sahiptir. Bu türev bileşiklerin, geniş kapsamlı biyo-aktivite göstermesi dikkat çekicidir. Örneğin Şekil 1.5'de görüldüğü üzere; Raltitrexed, thymidylate synthase enzimine karşı seçici davranarak kolorektal kanser hücrelerine karşı tedavi edici olarak kullanımına sahiptir [10].



Şekil 1.5. Raltitrexed, kinazolinon yapısında bir antikanser ilacı

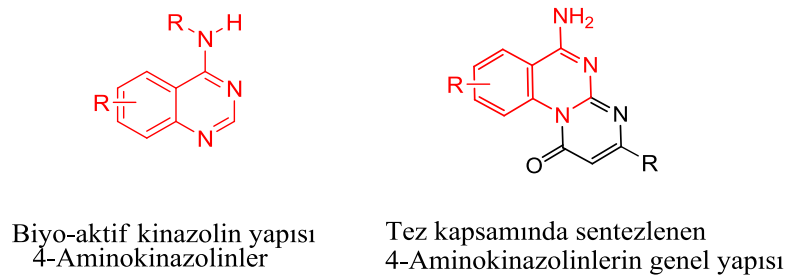
Methaqualone, yatıştırıcı ve de hipnotik etkiye sahip bir ilaç olarak kullanılmaktadır, Şekil 1.6. Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan Iressa, 2003 yılında FDA tarafından onaylanmış doğal olmayan bir kemoterapi ilacıdır, Şekil 1.6. Vandetanib (Cabrelsa) ise, kinazolin türevi bir ilaç olarak tiroid kanseri tedavisinde kullanılır, [11].



Şekil 1.6. 4-Aminokinazolin ve Kinazolinon tipi ilaç örnekleri

1.5. Aminokinazolin Türevlerinin Sentezinde İçin Yaklaşımlar ve Önemi

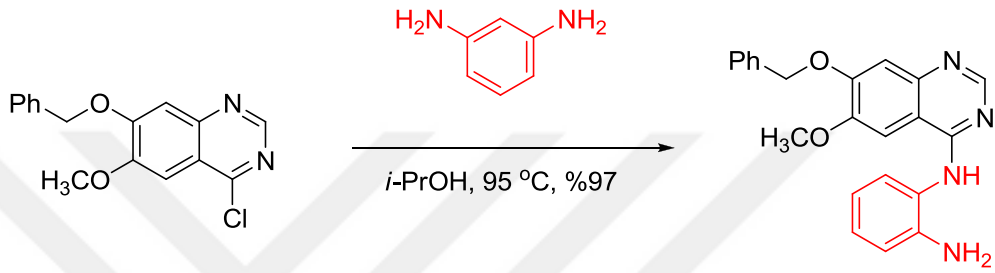
N-süstitüe amino grubu ihtiva eden kinazolin türevleri, doğadan özütlenen alkaloidler ve ilaç olarak sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Tüm bilinen kinazolin yapıları arasında 4-aminokinazolin en önemli değere sahiptir. Tez çalışmamızın konu ve kapsamında izositozin birimi içeren 4-aminokinazolin türevlerinin sentezi için yeni bir metot geliştirmek olması amacıyla, biyokimyasal olarak önemli kinazolin türevlerini sentezlediğimiz yapılarla görsel olarak kıyasladık, Şekil 1.7.



Şekil 1.7. Biyo-aktif kinazolinler ile bu çalışma ile sentezlenen kinazolinlerin görsel olarak kıyaslanması

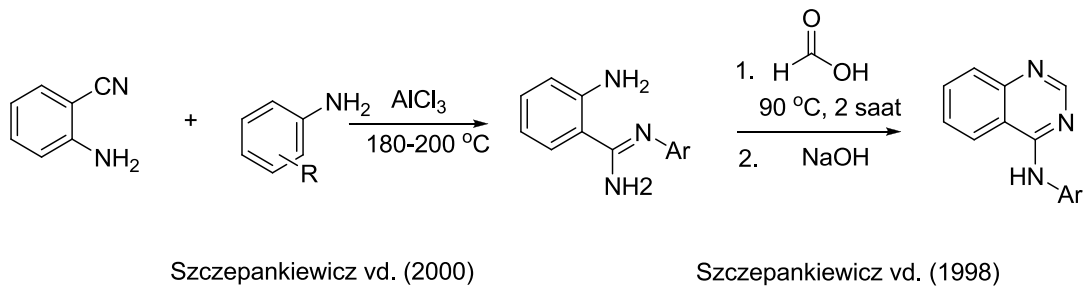
Kaynaklarda, çok sayıda kinazolin türevlerinin genel sentez metotları bildirilmiştir. Bununla birlikte, bizim sentezini yaptığımız kinazolin türevlerinin benzer yapılarına ait yöntemleri literatür bilgisi olarak aşağıdaki gibi açıkladık.

4-Klorokinazolin yapıları, 4-aminokinazolinlerin sentezleri için substrat olarak değerlendirilmiştir. 4-Kloro süstitüe olmuş kinazolin bileşiklerinin C4 pozisyonuna, amin bileşiklerinin aromatik-nükleofilik yer değiştirmesiyle 4-aminokinazolin yapıları 2-propanolde, kaynama sıcaklığında meydana gelmiştir, Şekil 1.8, [12]. İlgili reaksiyonların kantitatif verimlere kadar ulaştığı bildirilmiştir.



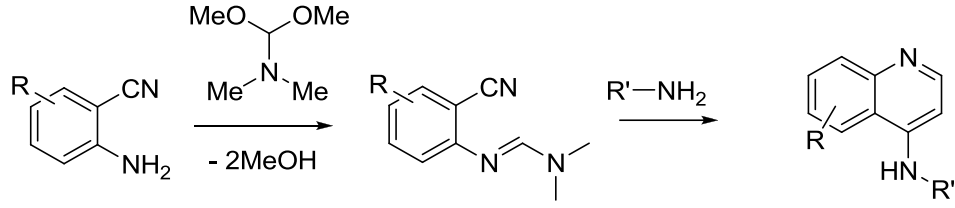
Şekil 1.8. 4-Amino kinazolinlerin aminler ile sentezi

2-Aminobenzonitril bileşikleri yine farklı bir yöntem olarak, 4-arilaminokinazolin türevlerinin hazırlanmasında değerlendirilmiştir. Şekil 1.9.'da görüldüğü gibi, önce AlCl_3 katalizörlüğünde amin türevleri benzonitril analoglarının nitril grubuna katılmıştır. Böylece ilgili reaksiyonlardan amidin türevleri izole edilmiştir. Elde edilen amidinler, formik asit ile etkileştirilerek 4-aminokinazolinlere dönüştürülmüştür [13, 14].



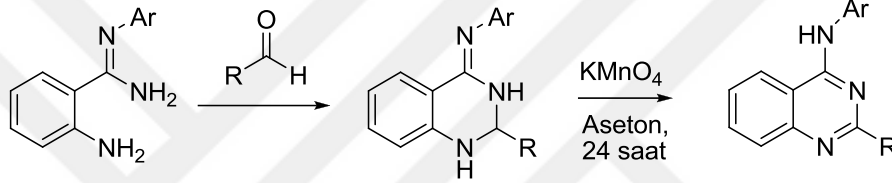
Şekil 1.9. 2-Aminobenzonitril'den 4-arilaminokinazolinlerin iki basamakta sentezi

2-Aminobenzonitril analogları, Yoon tarafından [15], DMF-DMA ile imino türevine çevrilmiş ve akabinde çeşitli aminlerin bu yeni oluşturulan bileşiklerin imino kısmı ile etkileştirilmesinden 4-aminokinazolin türevlerinin oluştuğu rapor edilmiştir, Şekil 1.10.



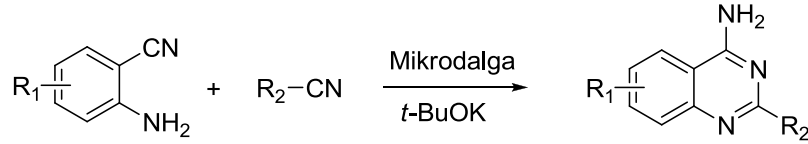
Şekil 1.10. 2-Aminobenzonitril bileşiklerinden 4-arilaminokinazolinlerin iki basamakta sentez yaklaşımı

2-Amino-*N*-arilbenzamidin analogları, çeşitli aldehit türevleriyle 2-aril-4-arilimino-(1*H*)-2,3-dihidrokinazolin bileşiklerini meydana getirdiği ve daha sonra da bu ara ürünün, potasyum permanganat etkileşiminden 4-aminokinazolin türevlerinin meydana geldiği, [13] bildirilmiştir, Şekil 1.11.



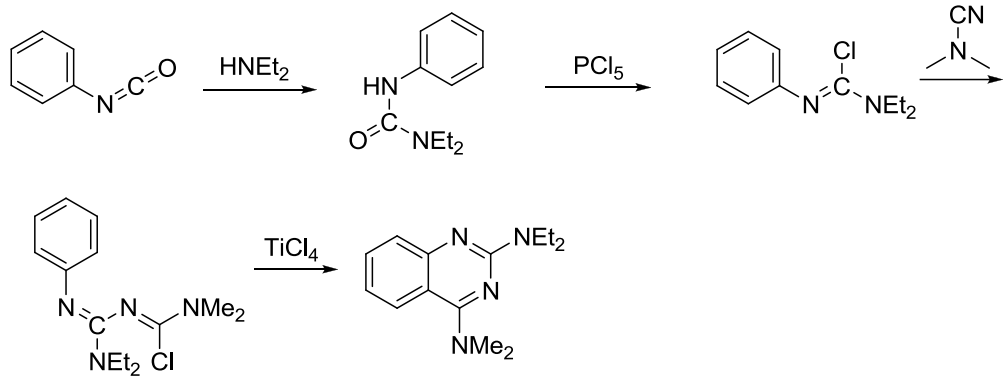
Şekil 1.11. 4-Arilaminokinazolin yapılarının, 2-amino-*N*-arilbenzamidinlerden sentez yaklaşımı

Seijas [16], mikrodalga sentez yöntemini göz önünde bulundurarak, antranonitril bileşikleri ile nitril grubu süstitüe aromatik bileşiklerden bazı 4-aminokinazolin analoglarının sentezini rapor etmiştir, Şekil 1.12.



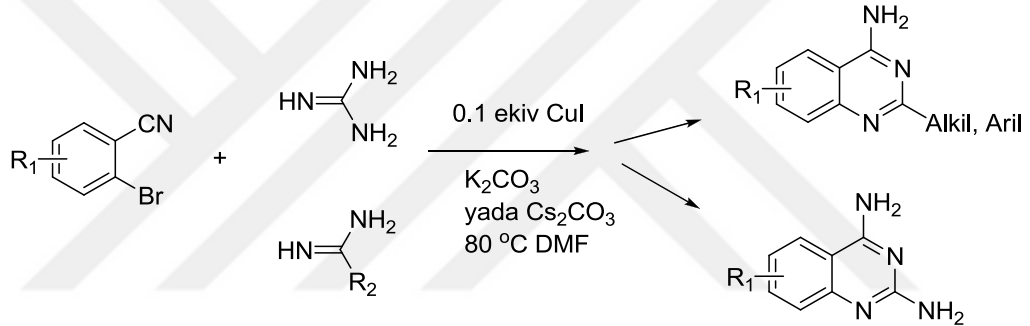
Şekil 1.12. Antranonitril analogları ile siyano-aromatik bileşiklerden, 2-aminokinazolin yapılarının hazırlanması

Zelinski ve arkadaşları, Şekil 1.13'de görüldüğü üzere bir dizi tepkimeler ile fenilizosiyanat türevlerinden 2,4-diaminokinazolin bileşiğini sentezlemiştir [17].



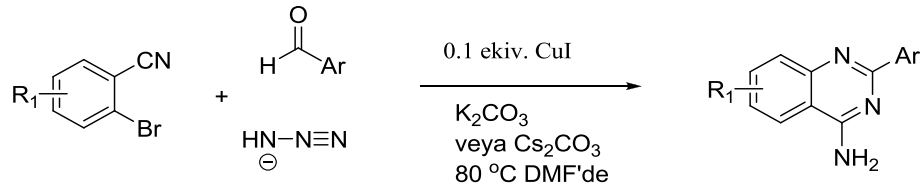
Şekil 1.13. Fenilizosiyanatın, 2,4-diaminokinazolin yapılarına dönüşümleri

Amidin ya da guanidin türevleri, CuI katalizörlüğünde, 2-bromobenzonitril türevleri ile etkileşerek 4-aminokinazolin türevlerini veya 2,4-diaminokinazolin türevlerini meydana getirmiştir [18], Şekil 1.14.



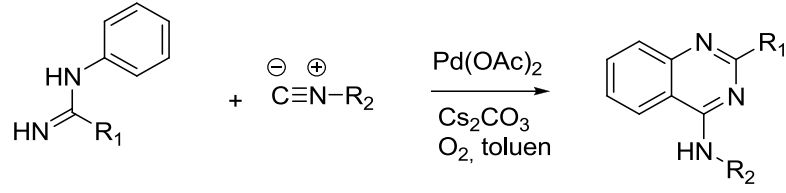
Şekil 1.14. 2,4-Aminokinazolin yapılarının, 2-bromobenzonitrillerden başlayarak elde edilmeleri

Jia ve çalışma grubu [19], 2-halosüstitüe benzonitril türevlerini, sodyumazit ve çeşitli aldehit yapılarıyla Fe-Cu alaşımını katalizör olarak kullanarak, 2-aril-4-aminokinazolin türevlerinin oluşumunu bildirmiştir, Şekil 1.15.



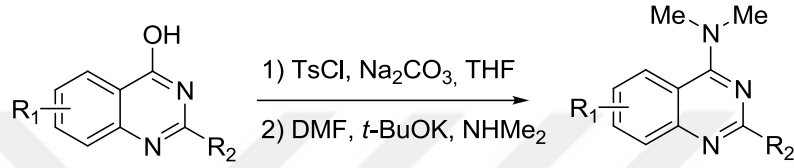
Şekil 1.15. 2-Bromobenzonitrillerden 4-aminokinazolinlerin eldesi

Palladyum katalizörlüğünde, *N*-arilamidinlerin bazı izonitril analogları ile tepkimesinden, 4-aminokinazolin yapılarına dönüştüğü, [20], açıklanmıştır, Şekil 1.16.



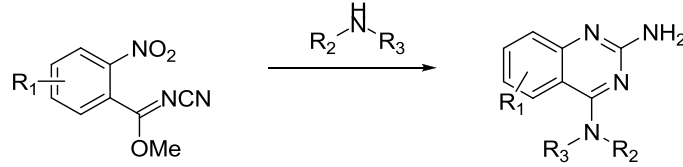
Şekil 1.16. 4-Aminokinazolinlerin, *N*-arilamidin türevlerinden sentez yaklaşımı

Chen ve çalışma grubu [21], kinazolin-4(3*H*)-on halkasındaki enol grubunu kolay ayrılan bir türevine TsCl ile dönüştürmüş, daha sonrada da dimetilaminle süstitüsyonundan çeşitli 4-aminokinazolinleri elde edilmiştir, Şekil 1.17.



Şekil 1.17. Kinazolin-4(3*H*)-on bileşiklerinin 2-aril-4-aminokinazolin yapılarına dönüşümü

Yin ve çalışma grubu [22], bazı siyanoimidat analoglarıyla aminlerin doğrudan reaksiyonundan 2,4-diaminokinazolin bileşiklerine dönüşümlerini rapor etmiştir, Şekil 1.18.



Şekil 1.18. Siyanoimidat türevlerinden 2,4-aminokinazolin yapılarının sentezi

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Çalışmalarda Kullanılan Reaktifler ve Cihazlar

- ^1H (400 MHz) ve ^{13}C (100 MHz) NMR spektrumları: Bruker Advance 400 cihazı (DMSO- d_6 'da)
- HR-MS analizleri: Agilent Technologies 6224 TOF LC/MS
- IR spektrumları: Perkin Elmer Spectrum Two Model FT-IR (ATR) spektrometre
- Erime noktası analizi: Electrothermal 9200.

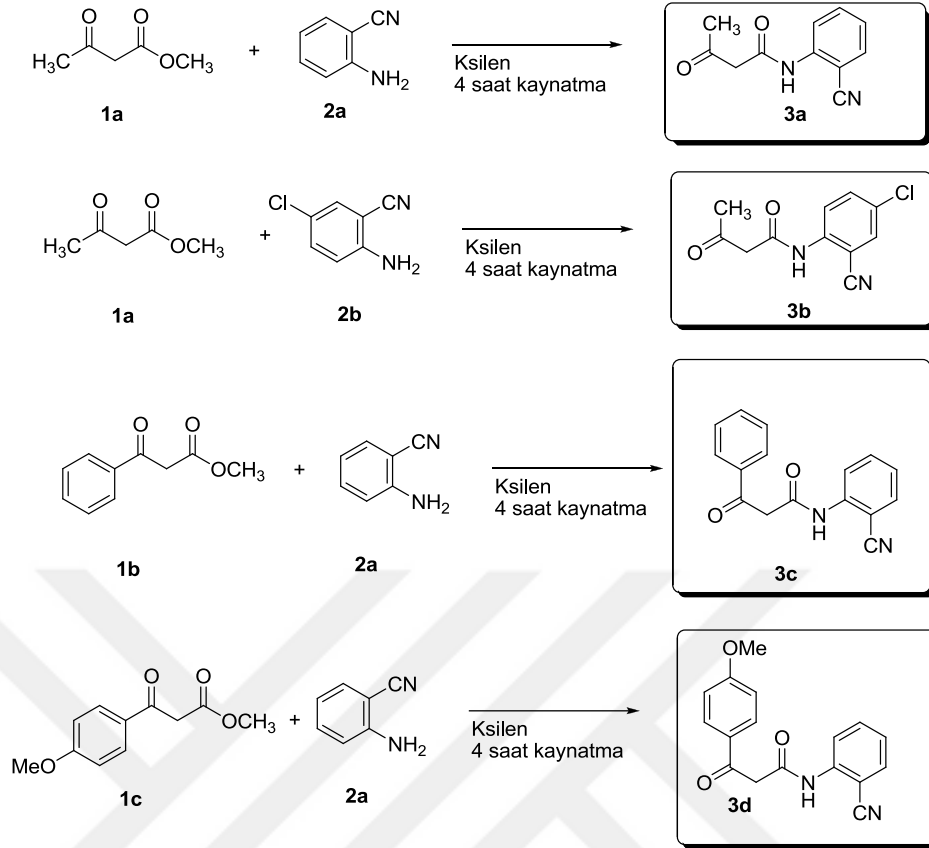
Reaksiyonlar çözücü ortamından alınan bir damla numune ile Alufolien Kieselgel 60F 254 Merck marka İTK ile takip edilmiş, spotlar ise Camag İTK lamb (254/366 nm) cihazı ile gözlemlenmiştir. Tepkime ortamının ısıtılma-karıştırılma işleri, Heidolph manyetik karıştırıcı ile sağlanmıştır.

Sentezlenen ham ürünler kristallendirme ya da çözücüyle yıkama yöntemiyle saflaştırılmıştır.

Çalışmalarında kullanılan β -dikarbonil bileşikleri literatüre göre hazırlandı ve süreç aşağıda verildi.

2.2. Amit Grupları İçeren β -Dikarbonil Bileşiklerinin Başlangıç Maddesi Olarak Hazırlanması

Amit yapısı içeren β -dikarbonil bileşikleri kaynaktaki reçeteye göre Şekil 2.1'de görüldüğü üzere hazırlanmıştır [23]. Ester karbonili taşıyan β -dikarbonil bileşiklerinin 10 mmol'lük kısmı bir cam balonda 5 mL ksilende çözülmüştür. Eşdeğer oranda aromatik aminlerin ilavesi ile 4 saat kaynatılmıştır. Daha sonra reaksiyon ortamı buzlukta -10 derece civarına soğutulmuş ve çöken ürün filtre edilmesi ile toplanmıştır. Açık bir alanda kurutulmuştur. Reaksiyon denklemi Şekil 2.1'de görülmektedir.



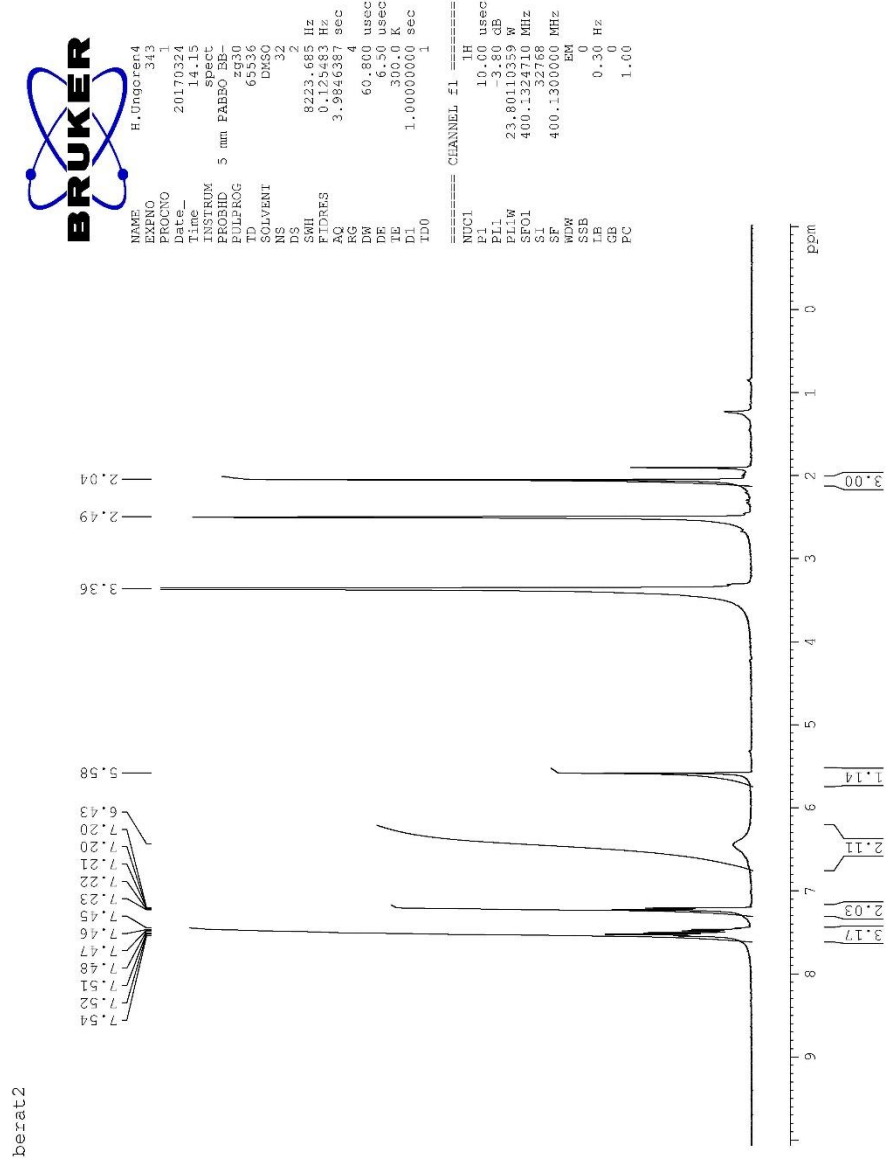
Şekil 2.1. Amit grubuna sahip β-dikarbonil türevlerinin başlangıç maddeleri olarak literatüre göre sentezleri

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. *N*-(2-siyanofenil)-3-oksobütanamit (**3a**) ile Siyanamid'in Reaksiyon Çalışması

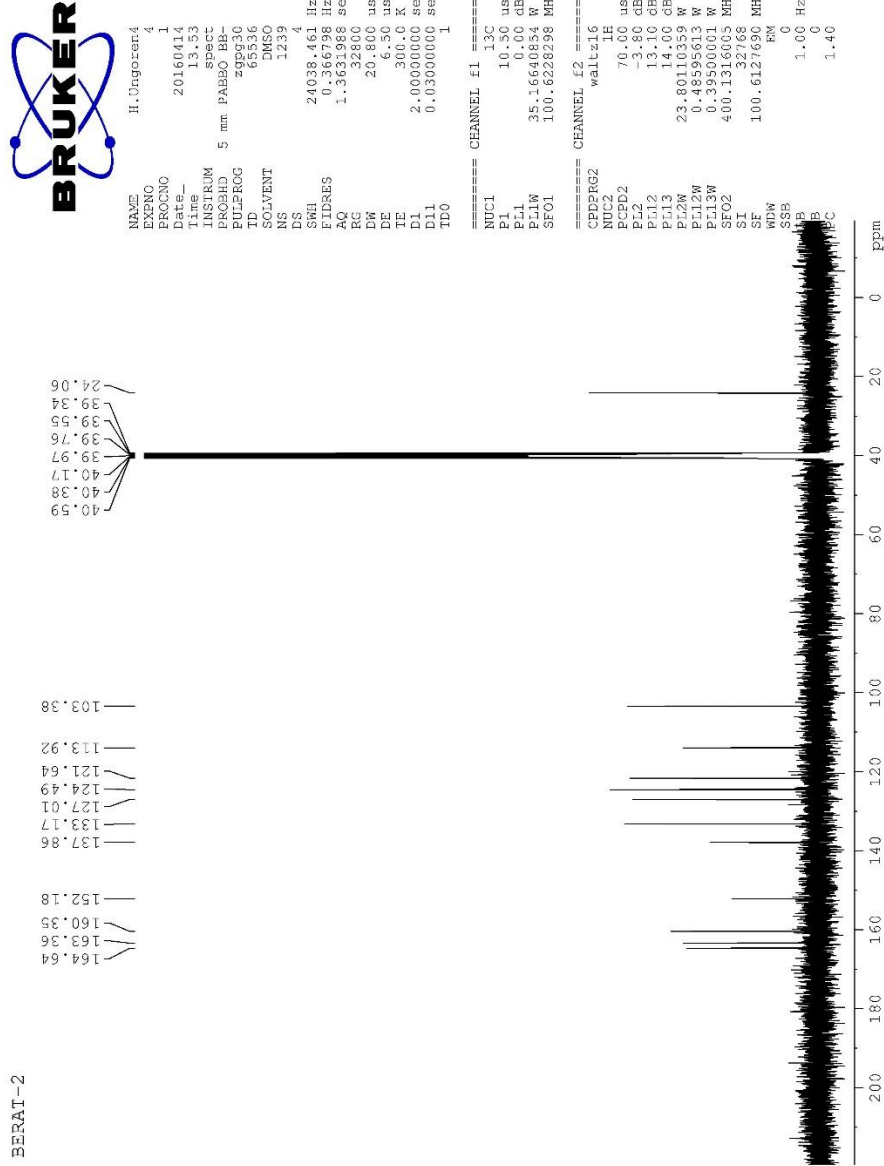
3a bileşiğinin, 0.202 g'lık miktarı (1 mmol) 50 mL lik bir cam balona koyuldu. Üzerine 10 mL *n*-Bütanol ilave edildi ve hafif ısıtılarak çözüldü. Ardından 1 mmol 0.042 g siyanamid bu çözeltiliye ilave edildi. Manyetik karıştırıcıda ısıtılıp karıştırılırken elde edilen son çözeltiliye organik bir baz katalizörü olarak 3 damla DBU (1,8-Diazabisiklo(5.4.0)andek-7-en) ilave edildi. Kaynatma işlemi sırasında çözeltilinin rengi sarı-turuncu bir renk alır. Tepkimenin tamamlanma süreci ince tabaka kromatografisi yöntemiyle takip edildi. Burada **3a** bileşiği ve yeni oluşan ürünün İTK ile (kloroform ile spotlar koşturulmuştur) takibi yapılarak reaksiyon sürecinin 1.5 saat içerisinde tamamlandığına karar verildi. Ardından cam balondaki reaksiyon çözeltilisi oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve oluşan beyaz kristaller cam kroze ile süzülerek alındı. Dietil eter ile krozede bulunan ham ürün yıkanarak açık ortamda kurutuldu. 0.141 g olarak tartılan ürün küçük bir tüpte kloroform'da çözüldü ve İTK ile saflığı kontrol edildi. Erime noktası 280-282°C olarak tespit edilen beyaz katı madde **4a** bileşiği olarak kodlandı.

4a ürününün ¹H ve ¹³C NMR spektrumları DMSO-*d*₆ çözeltilisinde kayıt edilmiş olup sırasıyla Şekil 3.1'de ve Şekil 3.2'de görülmektedir.



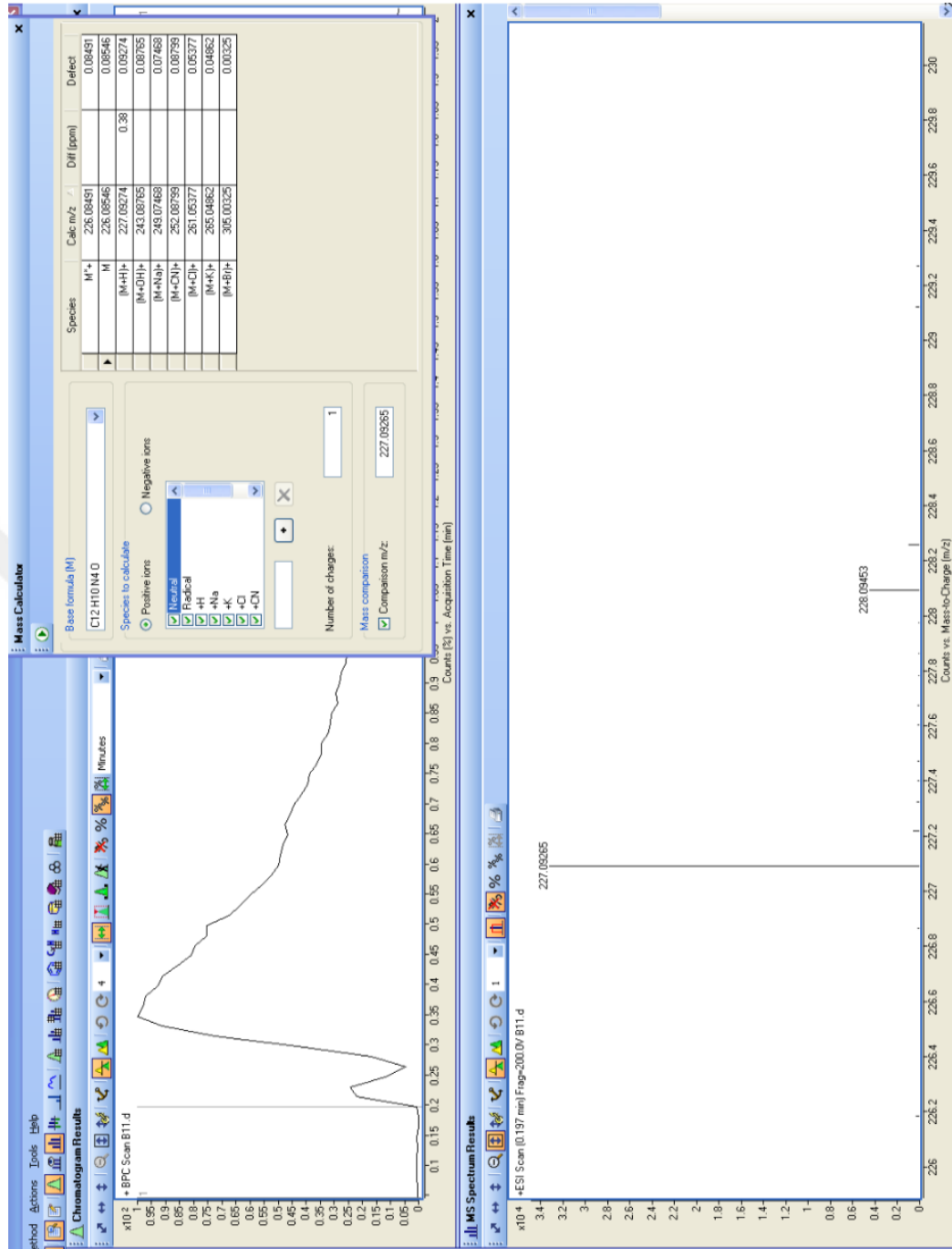
Şekil 3.1. 4a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

4a bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda, 2.04 ppm'de görülen sinyal yapıda bulunan CH_3 protonlarını gösterir. 5.58 ppm'de ortaya çıkan singlet yapıda bulunan aromatik olmayan CH protonundan kaynaklanır. 6.43 ppm'de görülen genişlemiş iki protona ait sinyal yapıda NH_2 grubu bulunduğunu gösterir. Diğer proton sinyalleri ise aromatik $=\text{CH}$ sinyallerinden kaynaklanmaktadır.



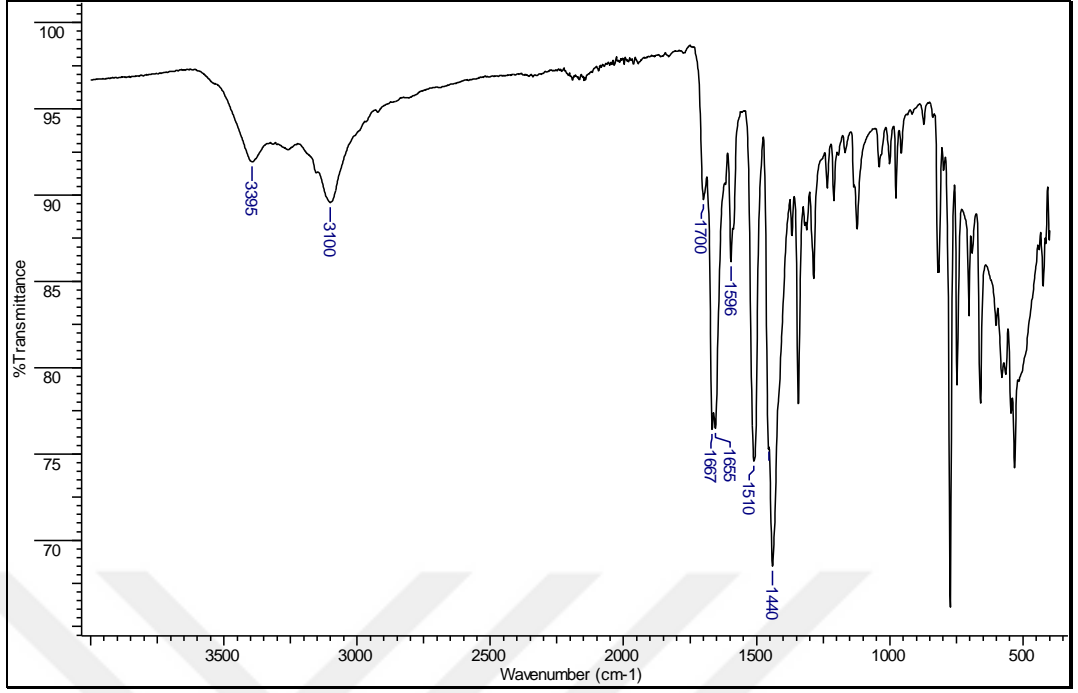
Şekil 3.2. 4a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda toplam on iki tane rezonans olmuş karbon atomu görülmektedir. 24.06 ppm'deki sinyal metil karbonuna ait karbon atomundan kaynaklanmaktadır. 164.64 ile 103.38 ppm arasında görülen 11 sinyal yapıda bulunan C=C, C=N ve C=O yapılarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Reaktif ve reaktantların toplam karbon atom sayısı kadar üründen aynı sayıda karbon sinyali gözlenmesi tepkimeden herhangi bir grubun ayrılmadığını göstermektedir.



Şekil 3.3. 4a bileşiğinin HRMS spektrumu.

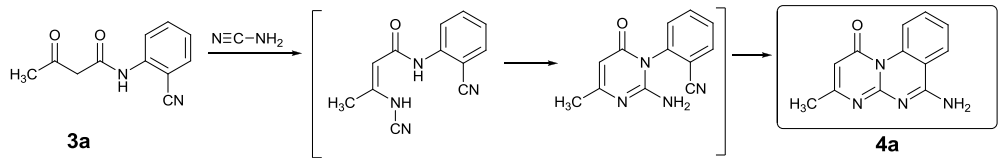
4a ürününün HRMS spektrumu Şekil 3.3’de görülmektedir. Ürünün kapalı formülü C₁₂H₁₀N₄O olan bir yapıyı 0.30 ppm’lik bir hata ile vermiştir. Hesaplanan [MH]⁺ = 229.09274, bulunan [MH]⁺ = 228.09453. Kapalı formüldeki karbon sayısı ¹³C NMR spektrumu ile de tespit edilmiştir.



Şekil 3.4. 4a bileşiğinin IR spektrumu.

Bileşik 4a'nın IR spektrumu Şekil 3.4'de görülmektedir. 3100 cm^{-1} 'de görülen iki uçlu küçük IR bandı ürünün yapısında NH_2 grubunun varlığını gösterir. 1700 , 1667 ve 1665 cm^{-1} 'de görülen üç keskin IR bandı yapıda $\text{C}=\text{O}$ ve $\text{C}=\text{N}$ fonksiyonel gruplarının varlığını ortaya koyar. 2300 cm^{-1} civarında gözlenmesi gereken nitril ($\text{C}\equiv\text{N}$) grubuna ait herhangi bir band olmaması başlangıç maddelerindeki nitril gruplarının reaksiyon vererek amin gruplarına dönüştürdüğünü gösterir.

Bütün bu analizler sonucunda Şekil 3.5'de görülen reaksiyon denklemini ve reaksiyon ürününü önermekteyiz.

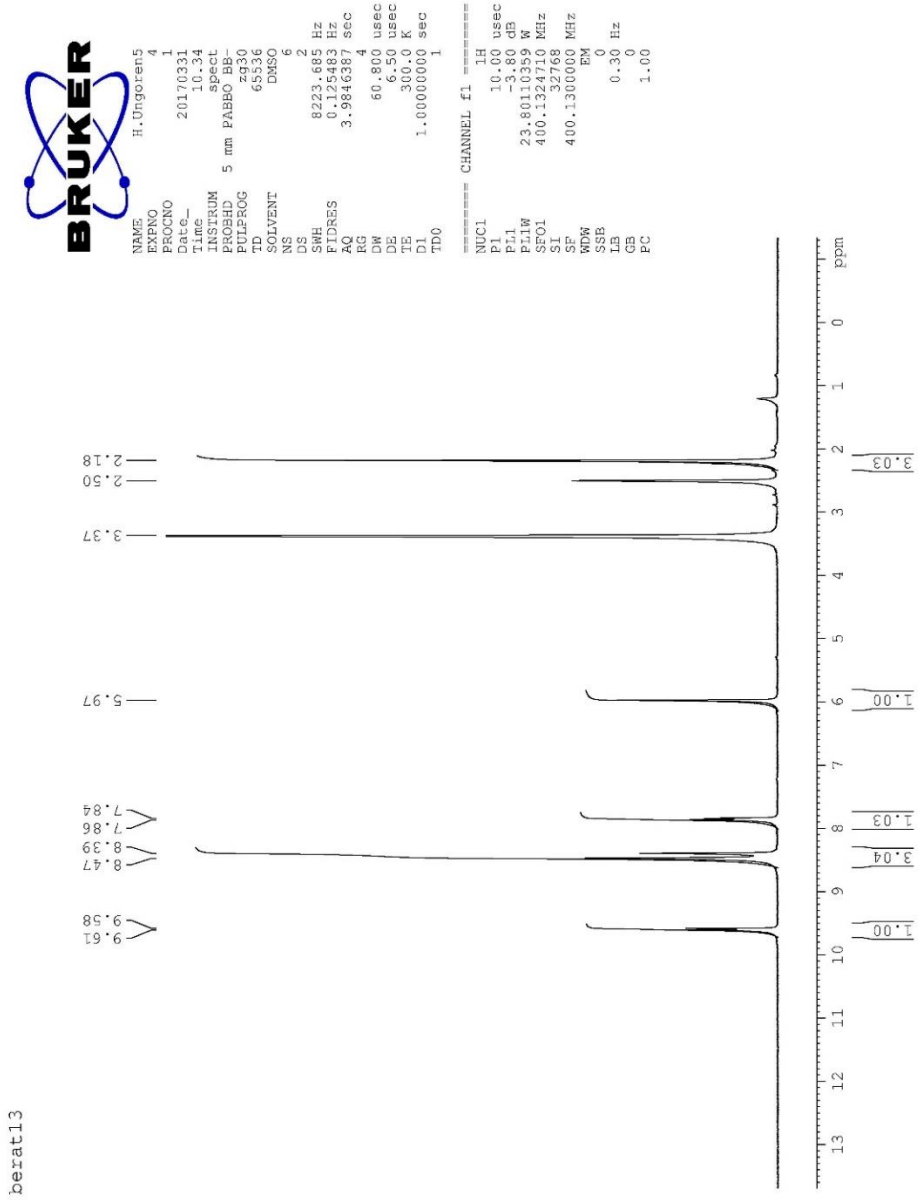


Şekil 3. 5. 6-Amino-3-metil-1H-pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on'un sentezi

3.2. *N*-(4-kloro-2-siyanofenil)-3-oksobütanamit (**3b**) ile Siyanamid'in Reaksiyon Çalışması

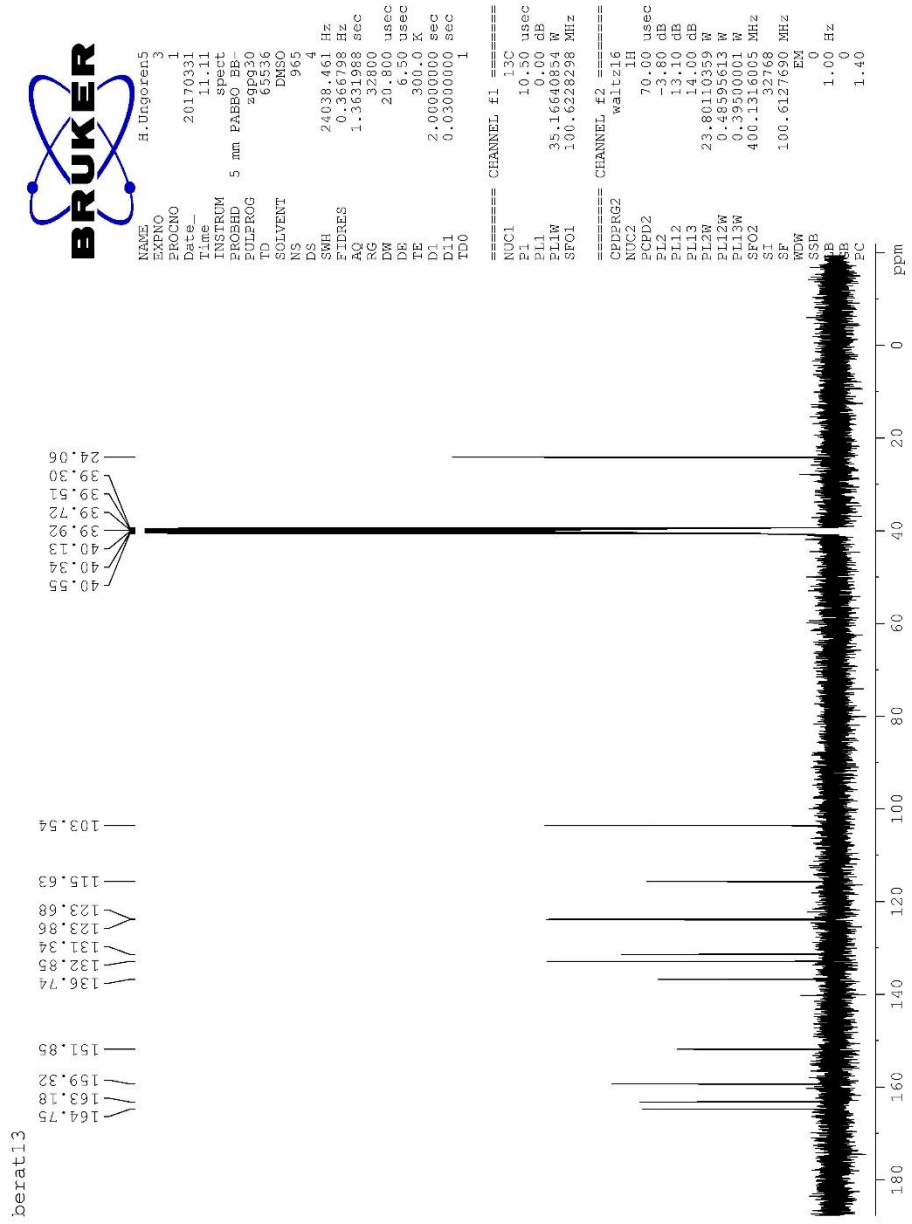
3b bileşiğinin, 0.237 g'lık miktarı (1 mmol) 50 mL lik bir cam balona koyuldu. Üzerine 10 mL n-Bütanol ilave edildi ve hafif ısıtılarak çözüldü. Ardından 1 mmol 0.042 g siyanamid bu çözeltiliye ilave edildi. Manyetik karıştırıcıda ısıtılıp karıştırılırken elde edilen son çözeltiliye organik bir baz katalizörü olarak 3 damla DBU ilave edildi. Kaynatma işlemi sırasında çözeltilinin rengi sarı-turuncu bir renk alır. Tepkimenin tamamlanma süreci ince tabaka kromatografisi yöntemiyle takip edildi. Burada **3b** bileşiği ve yeni oluşan ürünün İTK ile (kloroform ile spotlar koşturulmuştur) takibi yapılarak reaksiyon sürecinin 1.5 saat içerisinde tamamlandığına karar verildi. Ardından cam balondaki reaksiyon çözeltilisi oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve oluşan turuncu kristaller cam kroze ile süzülerek alındı. DMF'de kristallendirilen ham ürün dietil eterle yıkanarak açık ortamda kurutuldu. 0.231 g olarak tartılan ürün küçük bir tüpte kloroform'da çözüldü ve İTK ile saflığı kontrol edildi. Erime noktası 330-332°C olarak tespit edilen beyaz katı madde **4b** bileşiği olarak kodlandı.

4b ürününün ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları DMSO- d_6 çözeltilisinde kayıt edilmiş olup Şekil 3.6'da ve Şekil 3.7'de görülmektedir.



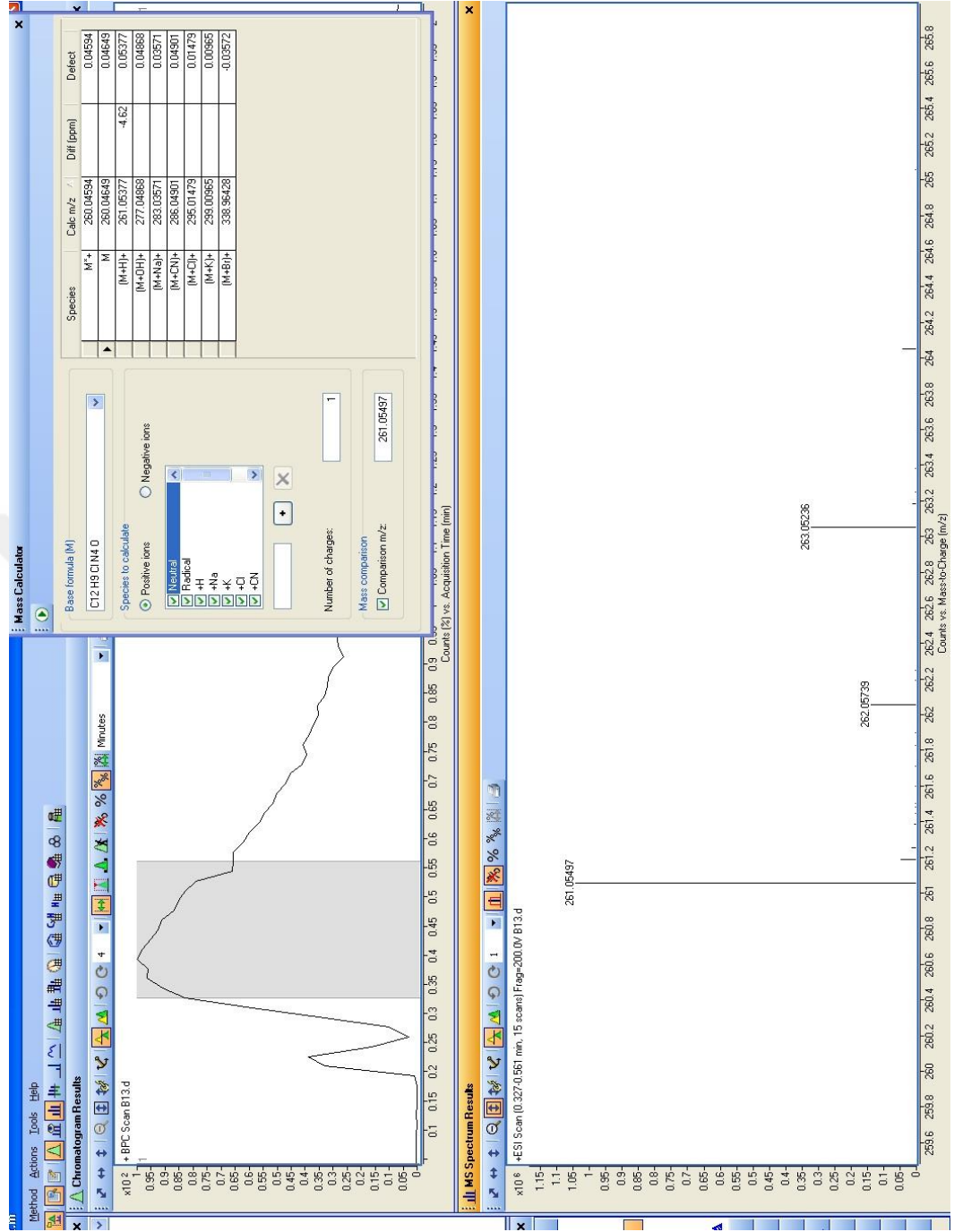
Şekil 3. 4b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

4b bileşiğinin 2.18 ppm'de gözlenen sinyali CH_3 grubu protonlardan kaynaklanmaktadır. Bu sinyalin alan integrasyonundan 3 protonu temsil ettiği görülmektedir. 5.97 ppm'deki singlet alifatik CH protonu ve 8.47 ppm'de görülen singlet bir adet de NH_2 grubundan kaynaklanır. 7.84-9.61 ppm aralığında ki çoklu sinyaller üründeki aromatik CH protonlarından kaynaklanmaktadır.



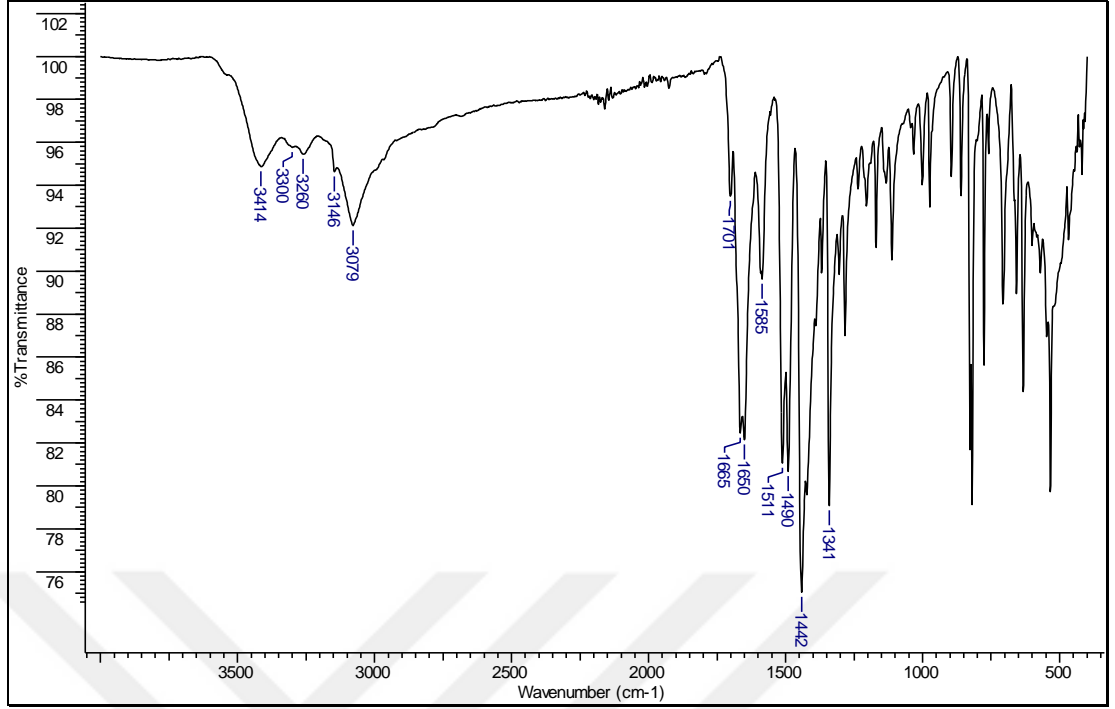
Şekil 3. 7. **4b** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu OCH_3 grubuna ait karbon atomu 24.06 ppm'de gözlenmiştir. Yapıdaki alifatik $=\text{CH}$ karbonu 103.54 ppm'de ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, 115.63 – 164.75 ppm'de görülen diğer sinyaller bileşikteki $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ ve $\text{C}=\text{O}$ grupları karbonlarından kaynaklanmaktadır. **4b** bileşiğinde bulunan toplam 12 tane karbon atomuna karşılık aynı sayıda sinyal ^{13}C NMR spektrumunda tespit edilmiştir.



Şekil 3.8. 4b bileşiminin HRMS spektrumu

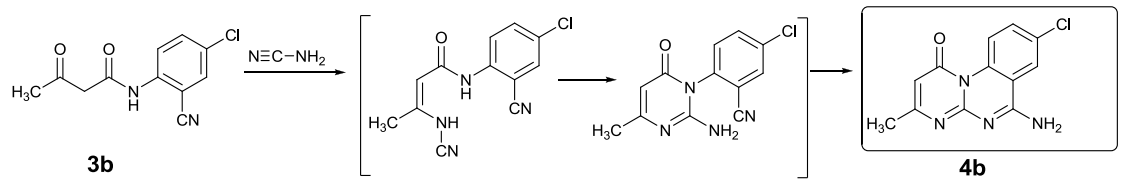
4b ürününün HRMS spektrumu Şekil 3.8’de görülmektedir. Spektrum ürünün kapalı formülü $C_{12}H_9N_4O$ olan bir yapıyı 4.62 ppm’lik bir hata ile vermiştir. Hesaplanan $[MH]^+ = 261.05497$, bulunan $[MH]^+ = 261.05377$. Kapalı formüldeki karbon sayısı ^{13}C NMR spektrumu ile de tespit edilmiştir.



Şekil 3.9. **4b** bileşiğinin IR spektrumu.

Bileşik **4b**'nin IR spektrumu Şekil 3.9'da görülmektedir. 3300 ve 3260 cm^{-1} 'de görülen iki uçlu küçük IR bandı ürünün yapısında NH_2 grubunun varlığını gösterir. 1701, 1665 ve 1650 cm^{-1} 'de görülen üç keskin IR bandı yapıda $\text{C}=\text{O}$ ve $\text{C}=\text{N}$ fonksiyonel gruplarının varlığını ortaya koyar. 2300 cm^{-1} civarında gözlenmesi gereken nitril ($\text{C}\equiv\text{N}$) grubuna ait herhangi bir band olmaması başlangıç maddelerindeki nitril gruplarının reaksiyon vererek amin gruplarına dönüştürdüğünü gösterir.

Bütün bu analizler sonucunda Şekil 3.10'da görülen reaksiyon denklemini ve reaksiyon ürününü önermekteyiz.



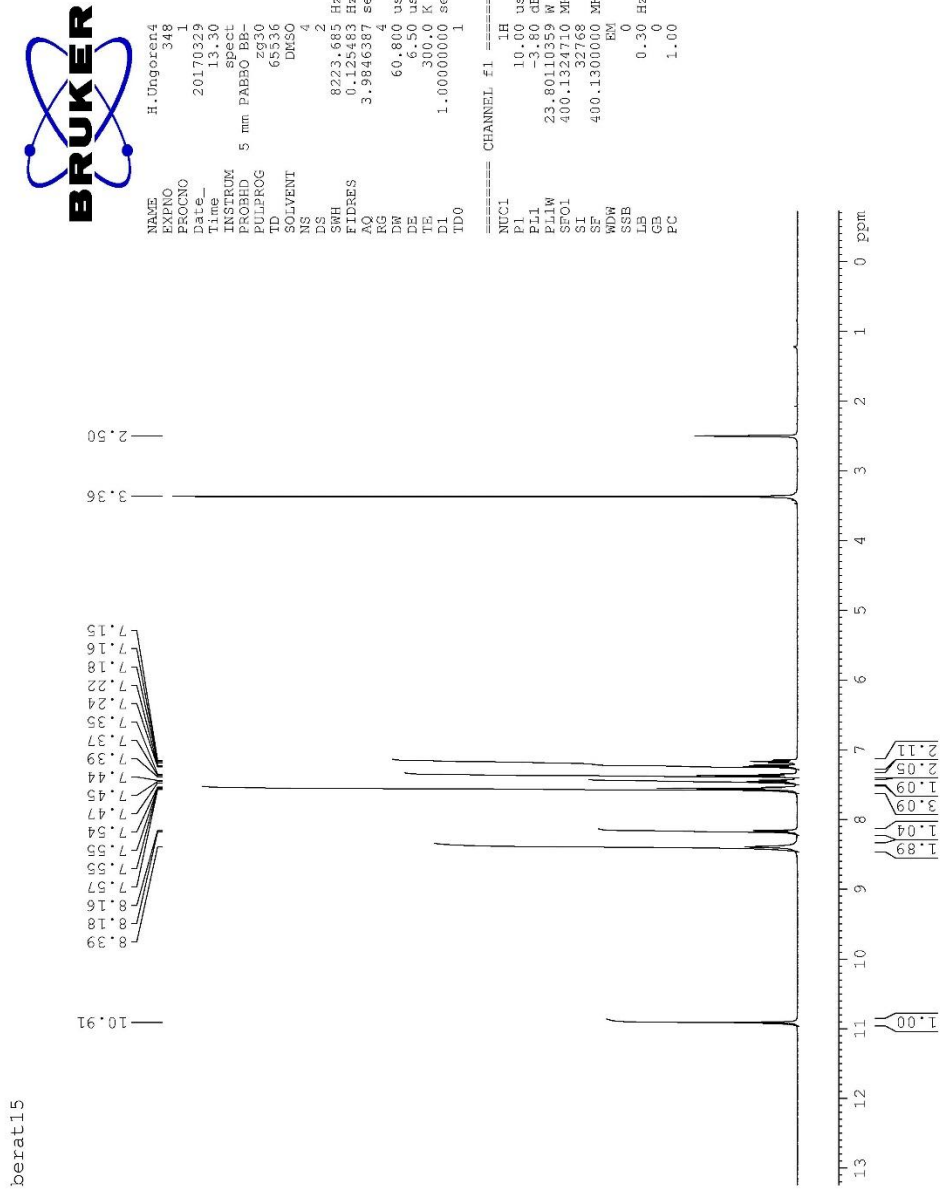
6-Amino-8-kloro-3-metil-1H-pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on

Şekil 3. 10. 6-Amino-8-kloro-3-metil-1H-pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on'un sentezi

3.4. *N*-(2-siyanofenil)-3-okso-3-fenilpropanamit (**3c**) ile Siyanamit'in Reaksiyon Çalışması

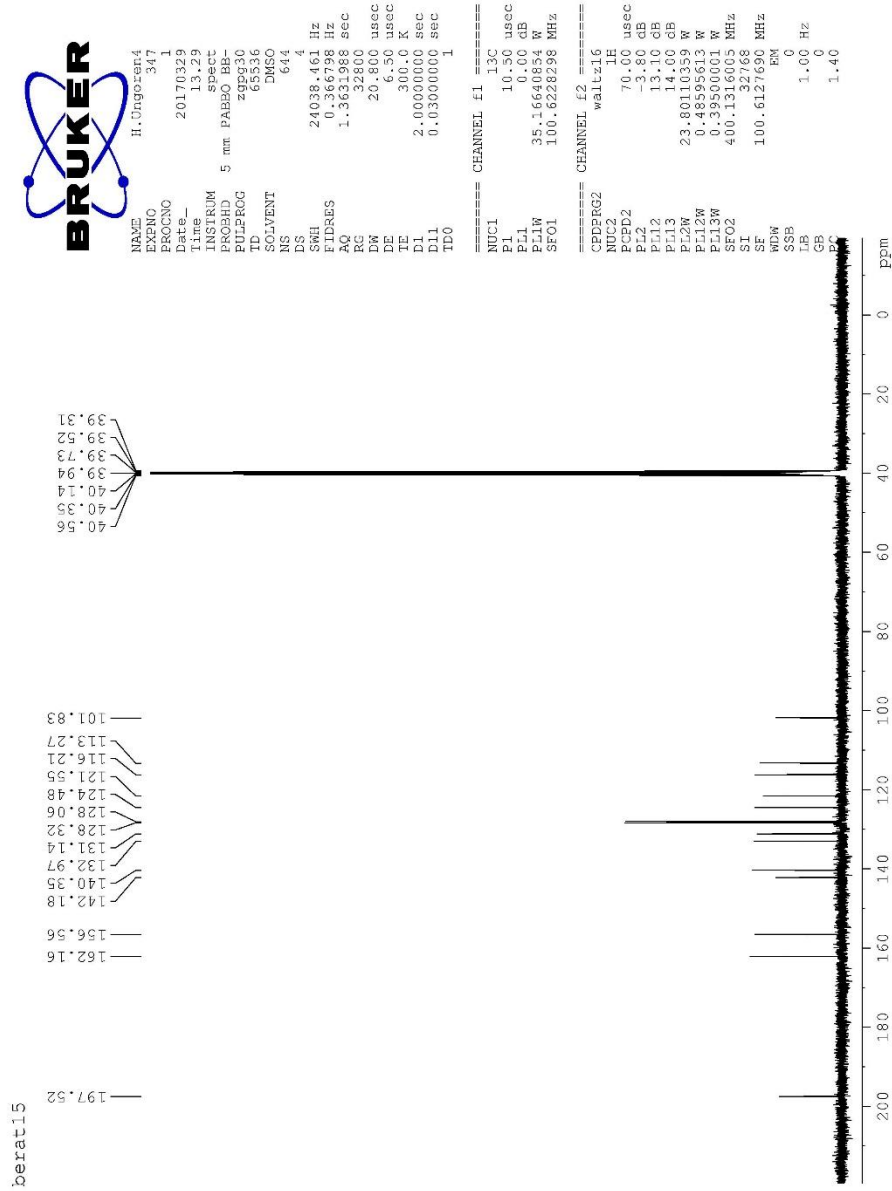
3c bileşiğinin, 0.264 g'lık miktarı (1 mmol) 50 mL lik bir cam balona koyuldu. Üzerine 10 mL n-Bütanol ilave edildi ve hafif ısıtılarak çözüldü. Ardından 1 mmol 0.042 g siyanamit bu çözeltiliye ilave edildi. Manyetik karıştırıcıda ısıtılıp karıştırılırken elde edilen son çözeltiliye organik bir baz katalizörü olarak 3 damla DBU ilave edildi. Kaynatma işlemi sırasında çözeltilinin rengi sarı-turuncu bir renk alır. Tepkimenin tamamlanma süreci ince tabaka kromatografisi yöntemiyle takip edildi. Burada **3c** bileşiği ve yeni oluşan ürünün İTK ile (kloroform ile spotlar koşturulmuştur) takibi yapılarak reaksiyon sürecinin 1.5 saat içerisinde tamamlandığına karar verildi. Ardından cam balondaki reaksiyon çözeltisi oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve oluşan turuncu kristaller cam kroze ile süzülerek alındı. Asetonitril'de kristallendirilen ham ürün dietil eterle yıkanarak açık ortamda kurutuldu. 0.246 g olarak tartılan ürün küçük bir tüpte kloroform'da çözüldü ve İTK ile saflığı kontrol edildi. Erime noktası 287-289°C olarak tespit edilen beyaz katı madde **4c** bileşiği olarak kodlandı.

4c ürününün ¹H ve ¹³C NMR spektrumları DMSO-*d*₆ çözeltilisinde kayıt edilmiş olup Şekil 3.11'de ve Şekil 3.12'de görülmektedir.



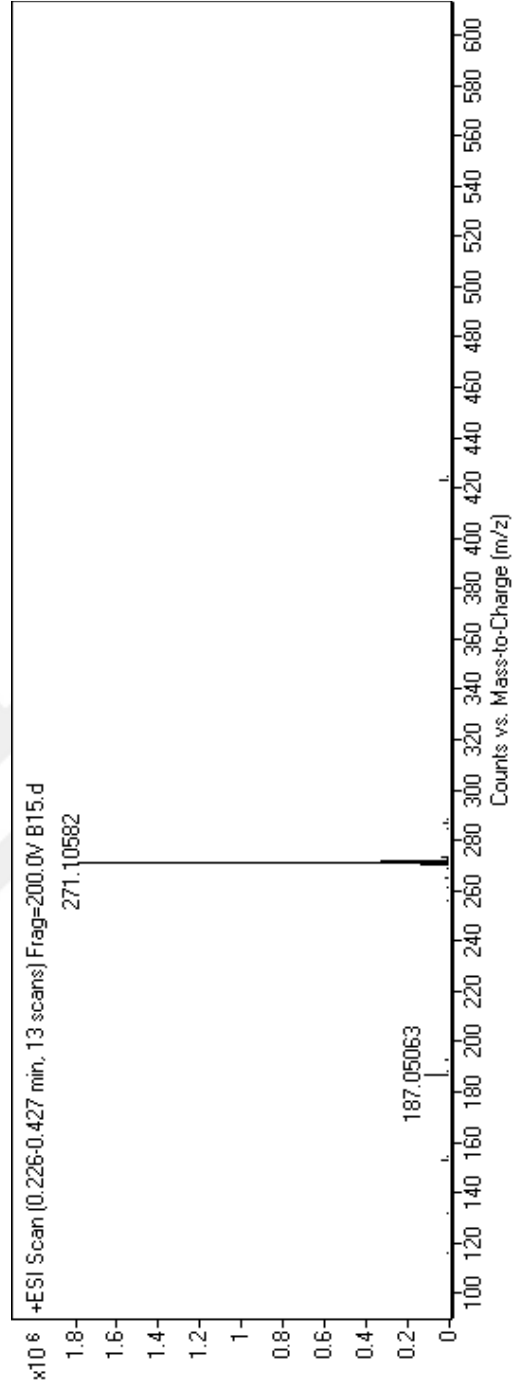
Şekil 3. 11. 4c bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

4c bileşiğinin 6 ppm civarında diğer iki bileşikte (**4a** ve **4b**) olduğu gibi sinyal vermediği görülmüştür. Bu durum farklı bir yapıda ürün elde ettiğimizi ve de alifatik =CH grubu olmadığını gösterir. 8.39 ppm'de iki protonu temsil eden genişlemiş singlet sinyal yapıda bir NH₂ grubunun olduğunu gösterir. Bununla birlikte 10.91 ppm de gözlenen singlet sinyal NH grubuna ait bir protonun olduğunu göstermektedir. Diğer sinyaller ise yapıda bulunan 9 aromatik halka-CH protonlardan kaynaklanmaktadır.



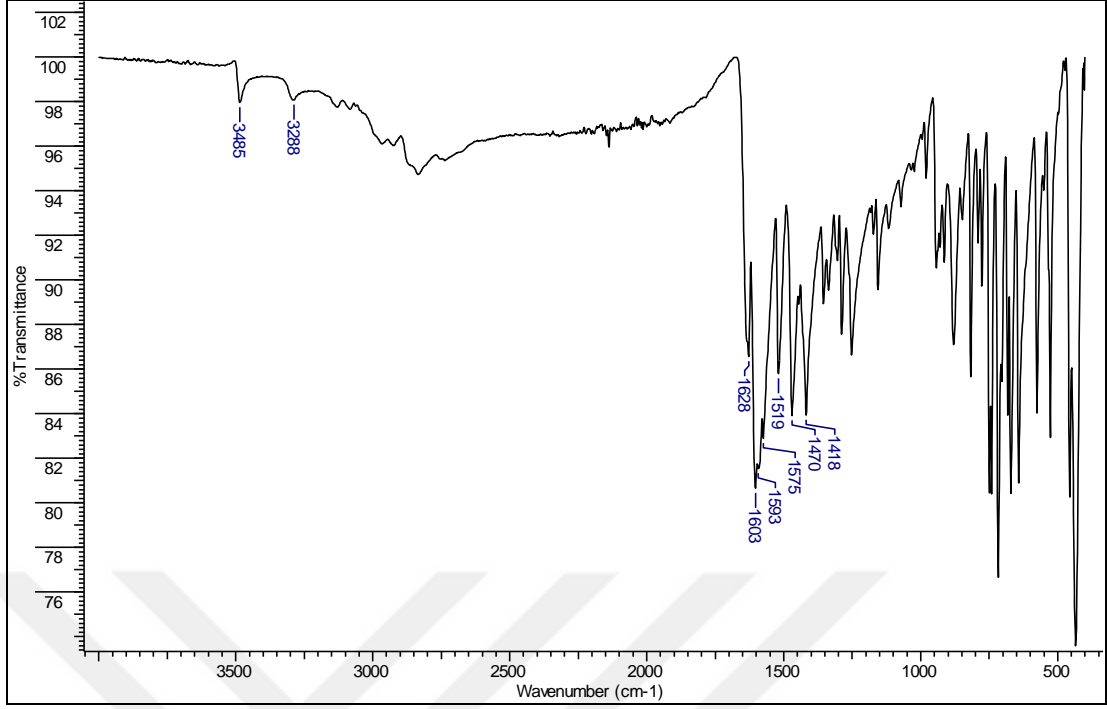
Şekil 3. 12. 4c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda 15 farklı karbon atomu rezonansı tespit edilmiştir. 197.52 ppm'de görülen sinyal benzoil grubu $\text{C}=\text{O}$ karbonundan kaynaklanmaktadır. 101.83-162.16 ppm aralığında ortaya çıkan sinyaller aromatik ve alifatik karbon atomlarından ileri gelmektedir.



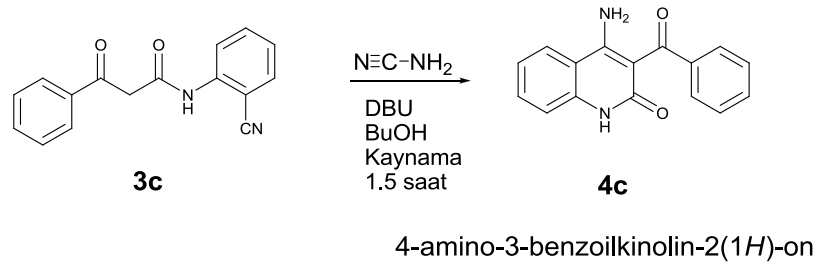
Şekil 3. 13. 4c bileşiğinin HRMS spektrumu

4c bileşiğinin HRMS spektrumunda (Şekil 3.13) 271.10582 akb kütleli bir sinyal bulunmaktadır.



Şekil 3. 14. **4c** bileşiğinin IR spektrumu.

Bileşik **4c**'nin IR spektrumu Şekil 3.14'da görülmektedir. 3485 ve 3288 cm^{-1} 'de görülen iki uçlu küçük IR bandı ürünün yapısında NH ve NH_2 grubunun varlığını gösterir. 1628 ve 1603 cm^{-1} 'de görülen üç keskin IR bandı yapıda C=O ve C=N fonksiyonel gruplarının varlığını ortaya koyar. Bütün bu analizler sonucunda Şekil 3.15'de görülen reaksiyon denklemini ve ürününü önermekteyiz. Bu bileşik literatüre göre daha önceden [23] sentezlenmiştir.



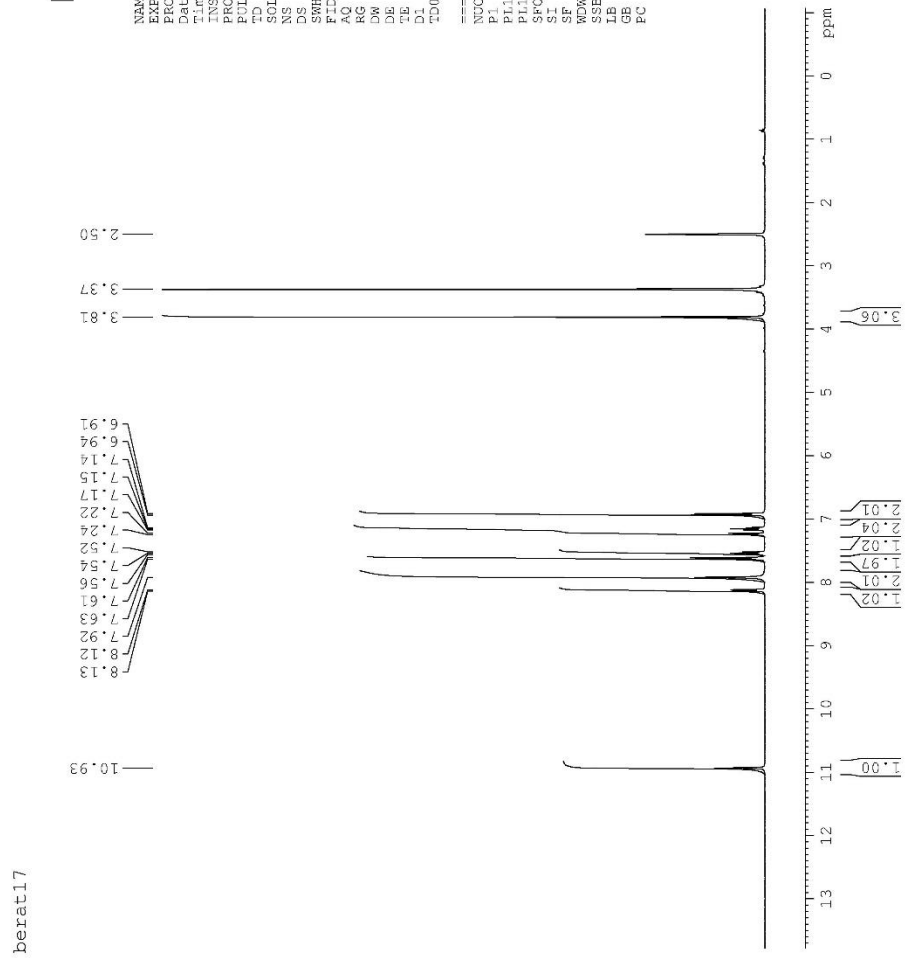
Şekil 3. 15. 4-Amino-3-benzoilkinolin-2(1H)-on'un sentezi

3.5. N-(2-Siyanofenil)-3-(4-metoksifenil)-3-oksopropanamid (3d) ile Siyanamid'in Reaksiyon Çalışması

3d bileşiğinin, 0.294 g'lık miktarı (1 mmol) 50 mL'lik bir cam balona koyuldu. Üzerine 10 mL n-Bütanol ilave edildi ve hafif ısıtılarak çözüldü. Ardından 1 mmol

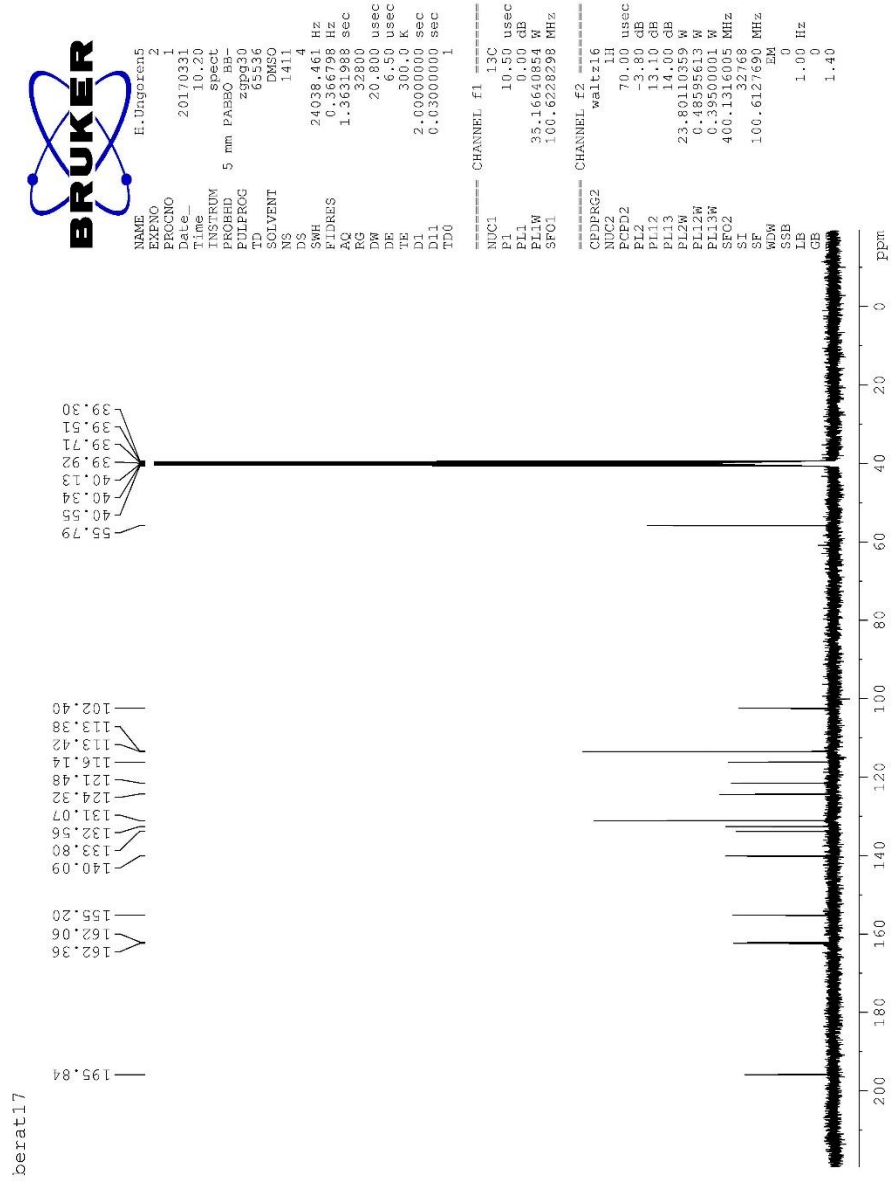
0.042 g siyanamid bu çözeltiye ilave edildi. Manyetik karıştırıcıda ısıtılıp karıştırılırken elde edilen son çözeltiye organik bir baz katalizörü olarak 3 damla DBU ilave edildi. Kaynatma işlemi sırasında çözeltinin rengi sarı-turuncu bir renk alır. Tepkimenin tamamlanma süreci ince tabaka kromatografisi yöntemiyle takip edildi. Burada **3d** bileşiği ve yeni oluşan ürünün İTK ile (kloroform ile spotlar koşturulmuştur) takibi yapılarak reaksiyon sürecinin 1.5 saat içerisinde tamamlandığına karar verildi. Ardından cam balondaki reaksiyon çözeltisi oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve oluşan beyaz kristaller cam kroze ile süzülerek alındı. Asetonitril’de kristallendirilen ham ürün dietil eterle yıkanarak açık ortamda kurutuldu. 0.240 g olarak tartılan ürün küçük bir tüpte kloroform’da çözüldü ve İTK ile saflığı kontrol edildi. Erime noktası 265-267°C olarak tespit edilen beyaz katı madde **4d** bileşiği olarak kodlandı.

4d ürününün ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları DMSO- d_6 çözeltisinde kayıt edilmiş olup Şekil 3.16’da ve Şekil 3.17’de görülmektedir.



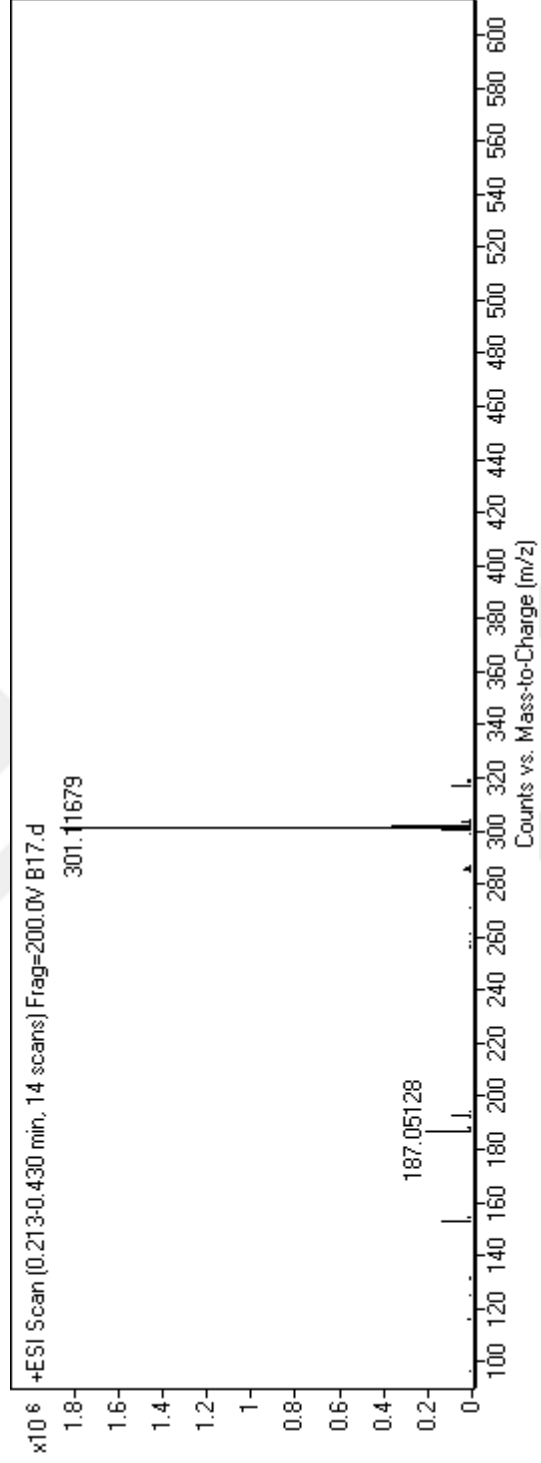
Şekil 3. 16. 4d bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

4d bileşiğinin 6 ppm civarında diğer iki bileşikte (4a ve 4b) olduğu gibi sinyal vermediği görülmüştür. Bu durum o bileşiklerden farklı bir yapıda ürün elde ettiğimizi ve de alifatik =CH grubu olmadığını gösterir. 3.81 ppm'de OCH₃ grubu protonları rezonans olmaktadır. 7.92 ppm'de iki protonu temsil eden genişlemiş singlet sinyal yapıda bir NH₂ grubunun olduğunu gösterir. Bununla birlikte 10.93 ppm de gözlenen singlet sinyal NH grubuna ait bir protonun olduğunu göstermektedir. Diğer sinyaller ise yapıda bulunan 8 aromatik halka-CH protonlardan kaynaklanmaktadır.



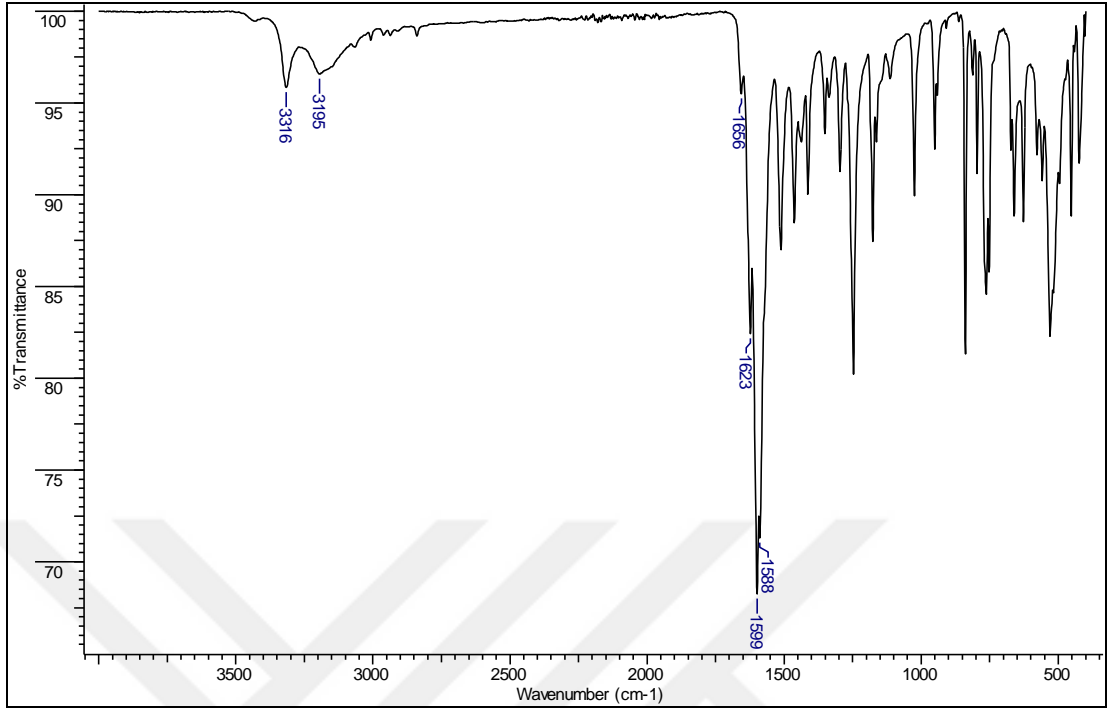
Şekil 3. 17. **4d** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

4d bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda 16 farklı karbon atomu rezonansı tespit edilmiştir. 195.84 ppm de görülen sinyal metoksibenzoil grubu $\text{C}=\text{O}$ karbonundan kaynaklanmaktadır. 102.40-162.36 ppm aralığında ortaya çıkan sinyaller aromatik ve alifatik karbon atomlarından ileri gelmektedir. 55.79 ppm'de ise OMe grubu karbonu ortaya çıkmıştır.



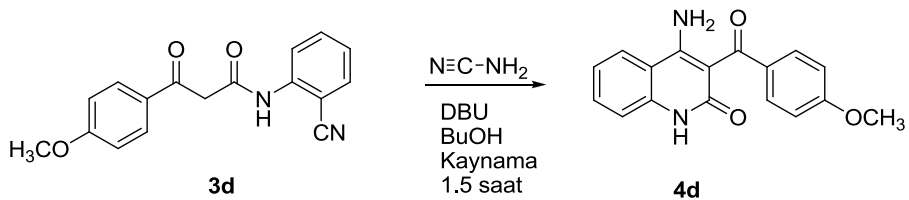
Şekil 3. 18. 4d bileşiğinin HRMS spektrumu

4d bileşiğinin HRMS spektrumunda (Şekil 3.18) 301.11679 akb kütleli bir sinyal bulunmaktadır.



Şekil 3. 19. **4d** bileşiğinin IR spektrumu.

Bileşik **4d**'nin IR spektrumu Şekil 3.19'da görülmektedir. 3316 ve 3195 cm^{-1} 'de görülen iki uçlu küçük IR bandı ürünün yapısında NH ve NH_2 grubunun varlığını gösterir. 1656 ve 1623 cm^{-1} 'de görülen üç keskin IR bandı yapıda C=O ve C=N fonksiyonel gruplarının varlığını ortaya koyar. Bütün bu analizler sonucunda Şekil 3.20'de görülen reaksiyon denklemini ve ürününü önermekteyiz. Bu bileşik literatüre göre daha önceden sentezlenmiştir. Görüldüğü gibi siyanamid tepkimeye girmemiş ancak **4d** bileşiği baz etkisiyle halkalaşmıştır.

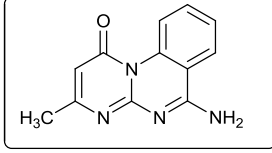


4-amino-3-(4-metoksibenzoil)kinolin-2(1H)-on

Şekil 3. 20. 4-Amino-3-(4-metoksibenzoil)kinolin-2(1H)-on'un sentezi

4. BULGULAR

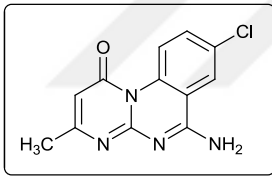
4.1. 6-Amino-3-metil-1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on (4a)



4a

Beyaz katı, *n*-bütanol ile kristallendirildi, verim 0.141 g, % 62; EN: 280–282 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 7.20-7.54 (m, 4H, Ar-CH), 6.43 (yayvan, s, 2H, NH₂), 5.58 (s, 1H, Pr-H) 2.04 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 164.64 (C=O), 163.36, 160.35, 152.18, 137.86, 133.17, 127.01, 124.49, 121.64, 113.92, 103.38 (Aromatik ve alifatik C=C ve C=N), 24.06 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3100 (NH₂), 1700, 1667, 1655 cm⁻¹ C=O ve C=N; C₁₂H₁₀N₄O (226.2 g/mol) HRMS [M +H]⁺ için hesaplanan m/z: 228.09274, bulunan [MH]⁺: 228.09453.

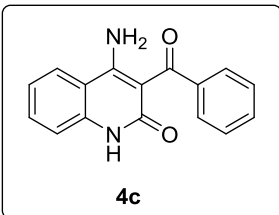
4.2. 6-Amino-8-kloro-3-metil-1*H*-pirimido-[1,2-*a*]kinazolin-1-on (4b)



4b

Turuncu katı, DMF ile kristallendirildi, verim 0.231 g, % 89; EN: 330–332 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 7.84-9.61 (m, 3H, Ar-CH), 7.84 (yayvan, s, 2H, NH₂), 5.97 (s, 1H, Pr-H) 2.18 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 164.75 (C=O), 163.18, 159.32, 151.85, 136.74, 132.85, 131.34, 123.68, 115.63, 103.54 (Aromatik ve alifatik C=C ve C=N), 24.06 (CH₃) ppm; IR (ATR): ν_{\max} = 3146, 3079 (NH₂), 1701, 1665, 1650 cm⁻¹ C=O ve C=N; C₁₂H₉N₄O (261.2 g/mol). HRMS [MH]⁺ için hesaplanan m/z: 261.05497, bulunan [MH]⁺: 261.05377.

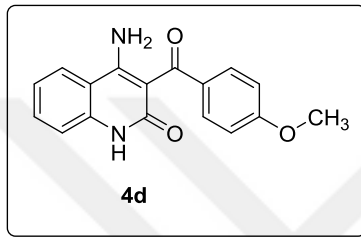
4.3. 4-Amino-3-benzoilkinolin-2(1*H*)-on'un (4c)



4c

Beyaz katı, MeCN ile kristallendirildi, verim 0.264 g, % 93; EN: 287–289 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 10.91 (yayvan, s, 1H, NH₂), 8.39 (s, 1H, NH), 8.18-7.15ppm (m, 9H, Ar-CH); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 197.52 (C=O), 162.16, 156.56, 142.18, 140.35, 132.97, 131.14, 128.32, 128.06, 124.48, 121.55, 116.21, 113.27, 101.83 ppm (Aromatik ve alifatik C=C); IR (ATR): ν_{\max} = 3485 (NH), 3288 (NH₂), 1628, 1603 cm⁻¹ C=O ve alifatik C=C; C₁₆H₁₂N₂O₂ (264.3 g/mol). HRMS [MH]⁺ için hesaplanan m/z: 264.09, bulunan m/z: 271.10582.

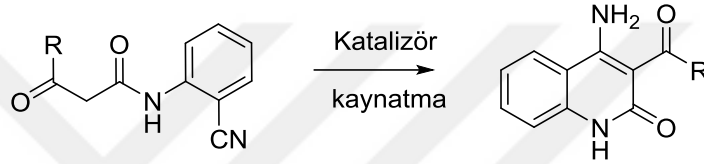
4.4. 4-Amino-3-(4-metoksibenzoil)kinolin-2(1H)-on (4d)



Beyaz katı, MeCN ile kristallendirildi, verim 0.240 g, % 82; EN: 265–268 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 10.93 (yayvan, s, 1H, NH), 8.13-6.91 (m, 8H, Ar-CH), 7.92 (s, 2H, NH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 195.84 (C=O), 162.36, 162.06, 155.20, 140.09, 133.80, 132.56, 131.07, 124.32, 121.48, 116.14, 113.42, 113.38, 102.40 ppm (Aromatik ve alifatik C=C), 55.79 ppm OCH₃; IR (ATR): ν_{\max} = 3316 (NH), 3195 (NH₂), 1623 cm⁻¹ C=O; C₁₇H₁₄N₂O₃ (294.3 g/mol). HRMS [MH]⁺ için hesaplanan m/z: 294.10, bulunan m/z: 301.11679.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

N-(2-siyanoaril)-3-okso(butan/propan)amit türevi bileşikler gerek siyano grubu ihtiva etmesi gerekse β -dikarbonil bileşiği olması nedeniyle çok çeşitli heterohalkalı bileşiklerin sentezi için substrat olarak kullanıma uygundur. Günümüze kadar bu tür başlangıç bileşiklerin heterohalkalı eldesinde kullanımı sadece bir çalışma ile dikkate alınmıştır [23]. İlgili çalışmada, *N*-(2-siyanoaril)-3-okso(butan/propan)amit türevi bileşikler çözücü ortamda katalizör vasıtası ile belli parametreler optimize edilerek 4-amino-3-benzoilkinolin-2(1*H*)-on yapıları elde edilmiştir (Şekil 5.1).

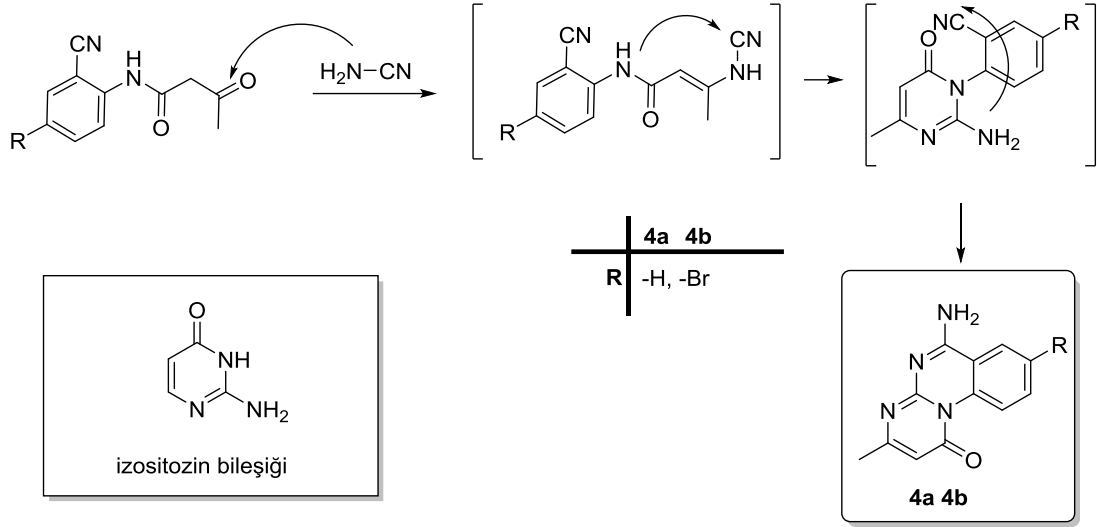


Şekil 5.1. Literatüre göre *N*-(2-siyanoaril)-3-okso(butan/propan)amit bileşiklerinin benzoilkinolin-2(1*H*)-on türevlerine halkalaşması

Bu β -dikarbonil bileşiklerinin siyanamit varlığında çözücü ortamında ve organik bir baz katalizörlüğünde izositozin genel adıyla bilinen bazı pirimidin bileşiklerine dönüşebileceğini hatta çözücü ortamında oluşan bu pirimidinlerin müteakiben bir basamak tepkime daha verip uygun kinazolin yapılarına dönüşebileceğini değerlendirerek çalışmalar yaptık.

Çeşitli çözücüler dikkate alındığında, yapılacak tepkimelerin kaynama sıcaklığı, reaktifleri çözme durumu ve çözücülerin reaktiflere karşı inert olması bakımından reaksiyon çalışmaları *n*-Bütanolde yapılmıştır.

N-(2-siyanoaril)-3-oksobütanamit türevi bileşikleri, DBU varlığında kaynatılan çözücü ortamında Şekil 5.2’de görülen mekanizmaya uygun olarak siyanamitle kondenzasyon tepkimesi vermiştir. Daha sonra, oluşan ürün aynı ortamda üzerinde bulunan metilen grubu ile katılma tepkimesi vererek uygun aminopirimidin yapısına dönüşmüştür. Oluşan amino grubu molekül içi katılma tepkimesi ile aromatik halka üzerinde bulunan CN grubuna tekrar katılma yaparak yeni kinazolin bileşiklerini reaksiyon ürünü olarak ortaya çıkarmıştır.



Şekil 5.2. İzositozin türevleri olarak 1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on bileşiklerinin sentez mekanizması

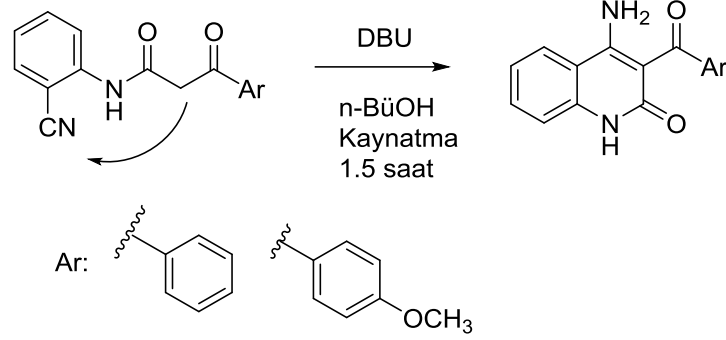
İzole edilen iki adet kinazolin (**4a** ve **4b**) yeniden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Ürünlerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan HRMS spektrumu iki bileşimde molekül ağırlığını tam olarak işaret etmiştir.

Bununla birlikte, bileşiklerin IR spektrumları 2200 cm^{-1} dolaylarında herhangi bir nitril grubunun varlığını göstermemiştir. Bu durumda hem başlangıç bileşiminde bulunan hem de siyanamid ile tepkimesinde kazandığı iki nitril grubunun da tepkimelerle amin gruplarına *Cascade* tepkimesi ile dönüştüğünü söyleyebiliriz. ^1H NMR spektrumları ürünlerin önerilen yapıları ile uyum içerisindedir. Özellikle, 5.5 ppm dolaylarında görülen metin (=CH) protonu ve singlet NH_2 proton sinyalleri yapı ile uyumludur. ^{13}C NMR sinyal sayıları da yapıların karbon sayıları ile uyumludur. Yapılarda bulunan amit grubu karbonil karbonlarının tam olarak hangisi olduğunu ifade etmek güçtür. Ancak, C=O, C=C ve C=N gruplarının karbon atomları sinyalleri öne sürülen yapı ile uyumludur.

Diğer yandan, **3** bileşiklerinin asetil grubu yerine benzoil grubu taşıması durumunda ise ilgili reaksiyon şartlarında siyanamid ile tepkimeye girmemiştir. Ancak, bazık ortamda başlangıç bileşikleri yüksek verimlerle 4-amino-3-aroilkinolin-2(1*H*)-on bileşiklerine dönüşmüştür. Bu elde edilen iki bileşikten **4a** daha önce sentezlenmişken **4b** ise ilk kez çalışmalarımızda elde edilmiştir. Spektroskopik verileri önerilen yapılarla uyum içerisindedir.

İki bileşimin ^1H NMR spektrumundan hem NH hem de NH_2 protonlarına ait sinyal gözlenmiş ayrıca IR spektrumlarında da CN gruplarının reaksiyona girerek ortadan

kaybolduğu ve NH₂ grubuna dönüştüğü anlaşılmıştır. ¹³C NMR spektrumundaki karbon atom sayılarından başlangıç bileşikleri olan **3a,b**'nin siyanamitle etkileşmediği anlaşılmaktadır. Karbon sinyali sayısı önerilen yapı ile uyumludur.



Şekil 5.3. Aroil grubu içeren β-dikarbonil bileşiklerinin siyanamitle tepkimesiz halkalaşması.

Sonuç olarak, *N*-(2-siyanoaril)-3-oksobütanamit bileşikleri yani asetil grubuna sahip dikarbonil bileşikleri siyanamit ile DBU varlığında sıcak çözelti ortamında uygun kinazolin yapılarına dönüşebilir. Bununla birlikte benzoil grubuna sahip bileşikler ise bu tepkimeleri vermemektedir. Tez çalışmamızda toplam dört bileşik sentezlenmiş olup bunlardan üçü literatüre ilk defa kazandırılmıştır. Kinazolin yapıları ise iskelet sistemi olarak daha önce sentezlenmiş olanlardan oldukça farklıdır.

KAYNAKLAR

- [1] Rosemeyer, H., The chemodiversity of purine as a constituent of natural products, *Chem. Biodiv.* 1, 361-401, 2004.
- [2] Harshalata, D., Hj, D., Chandrakar, K., Pharmacological potentials of pyrimidine derivative: A review, *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 8(4), 171-177, 2015.
- [3] Lagoja, I. M., Pyrimidine as constituent of natural biologically active compounds, *Chem. Biodiv.* 2, 1-50, 2005.
- [4] Pinner, A., Ueber die einwirkung von acetessigäther auf die amidine. Pyrimidine, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 18(1), 759-763, 1885.
- [5] Kossel, A., Nevmann, A., Preparation and cleavage products of nucleic acids (adenic acid), *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 27, 2215-2222, 1894.
- [6] Ascoli, A., Ueber ein neues spaltungsprodukt des hefenucleins, *Z. Physiol. Chem.*, 31, 161-164, 1901.
- [7] Bischler, A., Lang, M., Zur Kenntniss der Phenmiazinderivate, *Chem. Ber.* 28, 279-293, 1895.
- [8] Connolly D. J., et al., Synthesis of quinazolinones and quinazolines, *Tetrahedron*, 61, 10153-10202, 2005.
- [9] D'yakonov A. L., Telezhenetskaya, M. V., Quinazoline alkaloids in nature, *Chem. Nat. Compd.*, 33(3), 221-267, 1997.
- [10] Widemann, B. C., et al., The plasma pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of the thymidylate synthase inhibitor raltitrexed (Tomudex™) in a nonhuman primate model, *Cancer Chemoth. Pharm.*, 44, 439-443, 1999.
- [11] Ismail, R. S. M., et al., Recent advances in 4-aminoquinazoline based scaffold derivatives targeting EGFR kinases as anticancer agents, *J. Pharm. Sci.*, 2, 9-19, 2016.

- [12] Shreder, K. R., et al., Synthesis of AX7593, a quinazoline-derived photoaffinity probe for EGFR, *Org. Lett.*, 6(21), 3715-3718, 2004.
- [13] Szczepankiewicz, W., Suwinski, J., Synthesis of 4-arylaminoquinazolines via 2-amino-N-arylbenzamidines, *Tetrahedron Lett.*, 39, 1785-1786, 1998.
- [14] Szczepankiewicz, W., Suwinski, J., Bujok, R., Synthesis of 4-arylaminoquinazolines and 2-aryl-4-arylaminoquinazolines from 2-aminobenzonitrile, anilines and formic acid or benzaldehydes, *Tetrahedron*, 56, 9343-9349, 2000.
- [15] Yoon, D. S., et al., Efficient synthesis of 4-aminoquinazoline and thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamine derivatives by microwave irradiation, *Org. Lett.*, 6(25), 4775-4778, 2004.
- [16] Seijas, J. A., Vázquez-Tato, M. P., Martínez, M. M., Microwave enhanced synthesis of 4-aminoquinazolines, *Tetrahedron Lett.*, 41, 2215-2217, 2000.
- [17] Zielinski, W., Kudelko, A., Holt, E. M., Synthesis of 2,4-diaminoquinazoline derivatives, *Heterocycles*, 48(2), 319-328, 1998.
- [18] Yang, X., et al., Efficient copper-catalyzed synthesis of 4-aminoquinazoline and 2,4-diaminoquinazoline derivatives, *Synlett.*, 1, 101-106, 2010.
- [19] Jia, F. C., et al., Expedient synthesis of 2-phenylquinazolin-4-amines via a Fe/Cu relay-catalyzed domino strategy, *Org. Lett.*, 17(17), 4236-4239, 2015.
- [20] Wang, Y., et al., Palladium-catalyzed intramolecular C(sp²)-H amidination by isonitrile insertion provides direct access to 4-aminoquinazolines from N-arylamidines, *Org. Lett.*, 13(17), 4604-4607, 2011.
- [21] Chen, X., et al., Synthesis of 4-(dimethylamino)quinazoline via direct amination of quinazolin-4(3H)-one using N,N-dimethylformamide as a nitrogen source at room temperature, *Synthesis*, 47(14), 2055-2062, 2015.

[22] Yin, P., et al., Synthesis of 2,4-diaminoquinazolines and tricyclic quinazolines by cascade reductive cyclization of methyl N-cyano-2-nitrobenzimidates, *J. Org. Chem.*, 77(6), 2649-2658, 2012.

[23] Kailas, S. A., Subra, S. G., Environmentally benign synthesis of 4-aminoquinoline-2-ones using recyclable choline hydroxide, *New J. Chem.*, 39(1), 206-2012, 2015.



ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Adapazarı'nda doğan Aysel DEĞERLİ ilk orta ve lise öğrenimini Kocaeli'nde tamamlamıştır. 2007 yılında Bozok Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesinde Kimya eğitimine başlamıştır. 2015 yılında aynı üniversitenin Fen Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisansa başlamıştır. Kimyager olarak çalışmaktadır.

İletişim Bilgileri:

Adres: Arif Bey Mahallesi Evkur Sit. 2/B giriş. No 4

Adapazarı

E-mail: elifayseldegerli1@gmail.com