



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SÜBSTİTÜE 1,3,4-TİYADİAZOL HALKASI TAŞIYAN BAZI
4(3H)-KİNAZOLİNON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ
AYDINLATILMASI**

MİNE URAZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Sevgi KARAKUŞ

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora ()

Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya

Tez Sahibi : Mine Uraz

Tez Başlığı : 1,3,4-Tiyadiazol halkası taşıyan bazı 4(3H)-kinazolinon türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması

Sınav Yeri : Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Sınav Tarihi : 01.06.2011

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Yrd.Doç. Dr. Sevgi Karakuş

Kurumu

M.Ü. Eczacılık Fakültesi

İmza



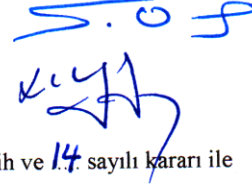
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. Sevim Rollas

M.Ü. Eczacılık Fakültesi

Prof.Dr. Nilgün Karalı

İ.Ü. Eczacılık Fakültesi



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 9/6/2011 tarih ve 14 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Gülden Z. OMURTAG

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 01.06.2011

Mine URAZ



Tezimin planlanmasından yazımına kadar her aşamasında bilgi ve değerli fikirleri ile çok önemli katkılarda bulunan Sevgili Hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Sevgi KARAKUŞ'a,

Ayrıca çalışmalarında bilgi, destek ve deneyimlerinden yararlandığım Saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Sevim ROLLAS'a, Saygıdeğer Hocam Prof. Dr. İlkay KÜÇÜKGÜZEL'e ve nezdinde tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Sitotoksik aktivite çalışmamdaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Jülide AKBUĞ'a ve Dr. Suna ÖZBAŞ TURAN'a,

Eğitim hayatım süresince bana vermiş oldukları her türlü maddi ve manevi desteklerinden ötürü canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

II

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. 1,3,4-Tiyadiazol Türevi Bileşikler.....	6
4.1.1. Sentez yöntemleri.....	6
4.1.2. Biyolojik aktiviteleri.....	10
4.2. 3,4-Dihidro-4-Okso-Kinazolinler.....	21
4.2.1. Genel yapı.....	21
4.2.2. Fiziksel özellikleri.....	21
4.2.3. Kimyasal reaksiyonları.....	21
4.2.3.1. Hidroliz, oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları.....	21
4.2.3.2. Elektrofilik ve nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları.....	22
4.2.4. Sentez yöntemleri.....	22
4.2.5. Sentezleri ve aktiviteleri incelenen süstitüe 4(3H)-kinazolinon türevleri.....	25
5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ ve YÖNTEM)	40
5.1. Araç ve Gereçler.....	40
5.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	40
5.1.2. Kullanılan cihazlar.....	40
5.2. Genel sentez yöntemleri.....	41
5.2.1. Etil 4-(benzoilamino)benzoat sentezi [1].....	41
5.2.2. 4-(Benzoilamino)benzoilhidrazin sentezi [2].....	41
5.2.3. 1-[4-(Benzoilamino)benzoil]-4-alkil/ariltiyosemikarbazidlerin sentezi [3a-j].....	41

5.2.4. 2-(4-Aminofenil)- 5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazollerin sentezi [4a-j].....	41
5.2.5. 2-Metil-3-[4-(5'-süstitüeamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)- kinazolinonlar ve asetilli türevlerinin sentezi [5a,c,e,h-j], [6f,g], [7a-e,j].....	42
5.3. Kromatografik Çalışmalar.....	42
5.4. Sitotoksik Etki Çalışması.....	42
6. BULGULAR.....	44
6.1. 1-[4-(Benzoilamino)benzoil]-4-Alkil/Arilamino-1,3,4-Tiyadiazol Türevleri [3a-j].....	44
6.2. 2-(4-Aminofenil)-5-Alkil/Arilamino-1,3,4-Tiyadiazol Türevleri [4a-j].....	45
6.3. N-{4-[5-(Süstitüeamino)-1,3,4-Tiyadiazol-2-il]fenil} Asetamid Türevleri [5a,c,e,h-j].....	46
6.3.1. N-{4-[5-(Metilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil} asetamid [5a].....	46
6.3.2. N-{4-[5-(Propilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil} asetamid [5c].....	48
6.3.3. N-{4-[5-(Fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil} asetamid [5e].....	50
6.3.4. N-(4-{5-[(4-Klorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il} fenil)asetamid [5h].....	52
6.3.5. N-(4-{5-[(4-Metilfenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il} fenil)asetamid [5i].....	54
6.3.6. N-(4-{5-[(4-Nitrofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il} fenil)asetamid [5j].....	56
6.4. N-{5-[4-(Asetilamino)fenil]-1,3,4-Tiyadiazol-2-il}-N-Süstitüeasetamid Türevleri [6f-g].....	59
6.4.1. N-{5-[4-(Asetilamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}-N-benzilasetamid [6f].....	59
6.4.2. N-{5-[4-(Asetilamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}-N-(2-fenetil)asetamid [6g].....	61
6.5. 2-Metil-3-[4-(5'-Süstitüeamino)-1',3',4'-Tiyadiazol-2'-il]fenil]-4(3H)- Kinazolinon Türevleri [7a-e,j].....	63

6.5.1. 2-Metil-3-[4-(5'-metilamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon [7a].....	63
6.5.2. 2-Metil-3-[4-(5'-etilamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon [7b].....	65
6.5.3. 2-Metil-3-[4-(5'-propilamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon [7c].....	68
6.5.4. 2-Metil-3-[4-(5'-siklohegzilamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon [7d].....	70
6.5.5. 2-Metil-3-[4-(5'-fenilamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon [7e].....	72
6.5.6. 2-Metil-3-[4-(5'-(p-nitrofenil)amino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon [7j].....	74
6.6. Sitotoksik Aktivite Bulguları.....	78
7. TARTIŞMA.....	79
7.1. 2-Metil-3-[4-(5'-Sübstitüeamino-1',3',4'-Tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-Kinazolinon Türevleri [7a-e,j].....	80
7.1.1. UV bulgularının değerlendirilmesi.....	80
7.1.2. IR bulgularının değerlendirilmesi.....	81
7.1.3. ¹ H-NMR bulgularının değerlendirilmesi.....	86
7.2. N-{4-[5-(Sübstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil}asetamid [5a,c,e,h-j] ve N-{5-[4-(asetilamino)-fenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}-N-sübstitüeasetamid [6f,g] Türevleri.....	92
7.2.1. UV bulgularının değerlendirilmesi.....	93
7.2.2. IR bulgularının değerlendirilmesi.....	93
7.2.3. ¹ H-NMR bulgularının değerlendirilmesi.....	96

7.3. Kütle Bulgularının Değerlendirilmesi.....	100
7.4. Sentezlenen Bileşiklerin Sitotoksik Etkilerinin Değerlendirilmesi.....	107
8. SONUÇ.....	110
9. KAYNAKLAR.....	112
10. ÖZGEÇMİŞ.....	125

III

KISALTMALAR ve SİMGELER

Ar	: Aromatik
ark.	: Arkadaşları
asim.	: Asimetrik
cm	: Santimetre
d	: Dublet
dd	: Duple dublet
DAC	: 4-Dimetilaminosinnamaldehit
dk.	: Dakika
DMSO-d₆	: Döterodimetilsülfoksit
e.b.	: Eğilme bandı
ES	: Elektron spray
e.n.	: Erime noktası
FTIR	: Fourier Transform Infrared
g	: Gram
g.b.	: Gerilme bandı
¹H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
Hz	: Hertz
IC₅₀	: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu
IR	: İnfrared
İ.T.K.	: İnce Tabaka Kromatografisi
lit.	: Literatür
MES	: Maksimal Elektro Şok
MHz	: Megahertz

m	: Multiplet
m-	: Meta
M	: Molar
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
m/z	: Kütle/yük
nm	: Nanometre
o-	: Orto
p-	: Para
ppm	: Parts per million (milyonda bir)
R	: Alkil
q	: Quartet
QSAR	: Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
s	: Singlet
sim.	: Simetrik
t	: Triplet
TMS	: Tetrametilsilan
UV	: Ultraviyole ışınım
ν_{maks}	: Maksimum absorbsiyon gösteren dalga sayısı
ν_s	: Yaygın singlet
$\lambda_{maks.}$: Maksimum absorbsiyon gösteren dalga boyu
ϵ	: Maksimum absorbsiyon gösteren dalga boyundaki molar absorptivite katsayısı
δ	: Kimyasal kayma
$\mu\text{g mL}^{-1}$: Mikrogram/mililitre
μM	: Mikromolar

III

KISALTMALAR ve SİMGELER

Ar	: Aromatik
ark.	: Arkadaşları
asim.	: Asimetrik
cm	: Santimetre
d	: Dublet
dd	: Duple dublet
DAC	: 4-Dimetilaminosinnamaldehit
dk.	: Dakika
DMSO-d₆	: Döterodimetilsülfoksit
e.b.	: Eğilme bandı
ES	: Elektron spray
e.n.	: Erime noktası
FTIR	: Fourier Transform Infrared
g	: Gram
g.b.	: Gerilme bandı
¹H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
Hz	: Hertz
IC₅₀	: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu
IR	: İnfrared
İ.T.K.	: İnce Tabaka Kromatografisi
lit.	: Literatür
MES	: Maksimal Elektro Şok
MHz	: Megahertz

m	: Multiplet
m-	: Meta
M	: Molar
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
m/z	: Kütle/yük
nm	: Nanometre
o-	: Orto
p-	: Para
ppm	: Parts per million (milyonda bir)
R	: Alkil
q	: Quartet
QSAR	: Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
s	: Singlet
sim.	: Simetrik
t	: Triplet
TMS	: Tetrametilsilan
UV	: Ultraviyole ışınım
ν_{maks}	: Maksimum absorbsiyon gösteren dalga sayısı
ν_s	: Yaygın singlet
$\lambda_{maks.}$: Maksimum absorbsiyon gösteren dalga boyu
ϵ	: Maksimum absorbsiyon gösteren dalga boyundaki molar absorptivite katsayısı
δ	: Kimyasal kayma
$\mu\text{g mL}^{-1}$: Mikrogram/mililitre
μM	: Mikromolar

IV

i. Şekillerin Listesi

- Şekil 1** : Bileşik **5a**'nın IR spektrumu
Şekil 2 : Bileşik **5a**'nın ¹H-NMR spektrumu
Şekil 3 : Bileşik **5c**'nin IR spektrumu
Şekil 4 : Bileşik **5c**'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 5 : Bileşik **5c**'nin kütle spektrumu
Şekil 6 : Bileşik **5e**'nin IR spektrumu
Şekil 7 : Bileşik **5e**'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 8 : Bileşik **5h**'nin IR spektrumu
Şekil 9 : Bileşik **5h**'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 10 : Bileşik **5i**'nin IR spektrumu
Şekil 11 : Bileşik **5i**'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 12 : Bileşik **5j**'nin IR spektrumu
Şekil 13 : Bileşik **5j**'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 14 : Bileşik **5j**'nin kütle spektrumu
Şekil 15 : Bileşik **6f**'nin IR spektrumu
Şekil 16 : Bileşik **6f**'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 17 : Bileşik **6g**'nin IR spektrumu
Şekil 18 : Bileşik **6g**'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 19 : Bileşik **7a**'nın IR spektrumu
Şekil 20 : Bileşik **7a**'nın ¹H-NMR spektrumu
Şekil 21 : Bileşik **7b**'nin IR spektrumu
Şekil 22 : Bileşik **7b**'nin ¹H-NMR spektrumu

- Şekil 23** : Bileşik **7b**'nin kütle spektrumu
Şekil 24 : Bileşik **7c**'nin IR spektrumu
Şekil 25 : Bileşik **7c**'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 26 : Bileşik **7d**'nin IR spektrumu
Şekil 27 : Bileşik **7d**'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 28 : Bileşik **7e**'nin IR spektrumu
Şekil 29 : Bileşik **7e**'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 30 : Bileşik **7j**'nin IR spektrumu
Şekil 31 : Bileşik **7j**'nin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 32 : Bileşik **7j**'nin kütle spektrumu

ii. Tabloların listesi

- Tablo 1** : Sentezleri yapılan bileşikler
Tablo 2 : Sentezlenen **3a-j** bileşiklerine ait fiziksel parametreler
Tablo 3 : Sentezlenen **4a-j** bileşiklerine ait fiziksel parametreler
Tablo 4 : Sentezlenen bileşiklerin aktivite sonuçları
Tablo 5 : **7a-e,j** bileşiklerinin UV sonuçları
Tablo 6 : **7a-e,j** bileşiklerinin IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantları
Tablo 7 : **7a-e,j** bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonları ve kimyasal kayma değerleri
Tablo 8 : **5a,c,e,h-j** ve **6f,g** bileşiklerinin UV sonuçları
Tablo 9 : **5a,c,e,h-j** ve **6f,g** bileşiklerinin IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantları
Tablo 10 : **5a,c,e,h-j** ve **6f,g** bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonları ve kimyasal kayma değerleri

Tablo 11 : Sentezlenen bileşiklerin sitotoksik etkilerinin MTT yöntemi ile değerlendirme sonuçları

Tablo 12 : Sitotoksik etkileri incelenen bileşiklerin % canlılık üzerine etkileri

iii. Şemaların Listesi

Şema 1 : Sentez şeması

Şema 2 : Bileşik **5c**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 3 : Bileşik **5j**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 4 : Bileşik **7b**'nin kütle parçalanma yolları

Şema 5 : Bileşik **7j**'nin kütle parçalanma yolları

1. ÖZET

Bu araştırmada sitotoksik etkilerinin taranması amacıyla süstitüe 1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinden hareketle 4(3H)-kinazolinon türevleri (**7a-e,j**) sentezlenmiştir.

Araştırmanın birinci bölümünde, 2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşikler (**4a-j**), etil 4-amino benzoat'tan hareketle literatür yöntemine göre sentez edilmiştir. Araştırmanın ikinci aşamasında ise; antranilik asit ve asetik anhidritin susuz ortamdaki karışımına, 2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazollerin asetik asit içerisindeki karışımı ilave edilerek 2-metil-3-[4-(5'-süstitüeamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon türevleri (**7a-e,j**) kazanılmıştır. Bazı 2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin aynı reaksiyon ortamında siklizasyonu yerine tek (**5a,c,e,h-j**) veya çift (**6f,g**) asetilli türevleri elde edilmiştir.

Sentez edilen bütün bileşiklerin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildikten sonra yapıları erime derecesi, elementel analiz (C, H, N, S), UV, IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri L929 hücre hattı kullanılarak MTT [3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür] testi ile tayin edilmiştir. En yüksek sitotoksik etkiyi % 19.54 ile **7c**, en düşük sitotoksik etkiyi ise % 3.65 ile **7b** bileşiği göstermiştir. Bu değerler % 50'nin altında olduğu için 5 µg/mL konsantrasyonda bileşikler sitotoksik değildir sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler : 4(3H)-Kinazolinon, 1,3,4-tiyadiazol, sitotoksik aktivite, amit.

2. SUMMARY

THE SYNTHESIS AND STRUCTURE ELUCIDATION OF SOME 4(3H)-QUINAZOLINONE DERIVATIVES BEARING SUBSTITUTED 1,3,4-THIADIAZOLE

In this research, 4(3H)-quinazolinone derivatives (**7a-e,j**) were synthesized by the way of starting from substituted 1,3,4-thiadiazole compounds, in order to screening of their cytotoxic activities.

In the first part of research, compounds 2-(4-aminophenyl)-5-alkyl-/arylamino-1,3,4-thiadiazoles (**4a-j**) were prepared from ethyl 4-aminobenzoate according to the literature. In the second part of research, anhydrous mixture of anthranilic acid and acetic anhydride were added on the mixture of 2-(4-aminophenyl)-5-alkyl-/arylamino-1,3,4-thiadiazoles and acetic acid in order to obtain 2-methyl-3-[4-(5'-substitutedamino-1',3',4'-thiadiazole-2'-yl)phenyl]-4(3H)-quinazolinone derivatives (**7a-e,j**). Instead of some 2-(4-aminophenyl)-5-alkyl-/arylamino-1,3,4-thiadiazoles (**4a-j**) cyclization in the same reaction, their single (**5a,c,e,h-j**) or double (**6f,g**) acetyl derivatives were obtained.

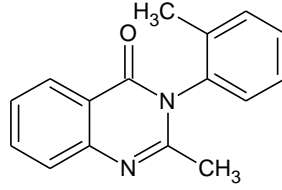
Purity of the synthesized compounds were controlled by thin layer chromatographic method. The structures of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis (C,H,N,S), UV, IR, ¹H-NMR and mass spectroscopic methods.

Cytotoxicity of these compounds were evaluated by using L929 cell line according to procedures of MTT [3-(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide] assay. The highest inhibition was confirmed as 19.54 % for the compound **7c** and the minimum inhibition 3.65 % for the compound **7b**. Because of values are under 50%, we can't refer these compounds cytotoxic.

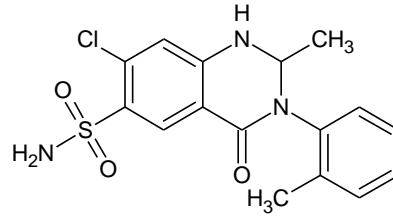
Keywords : 4(3H)-Quinazolinone, 1,3,4-thiadiazole, cytotoxic activity, amide.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

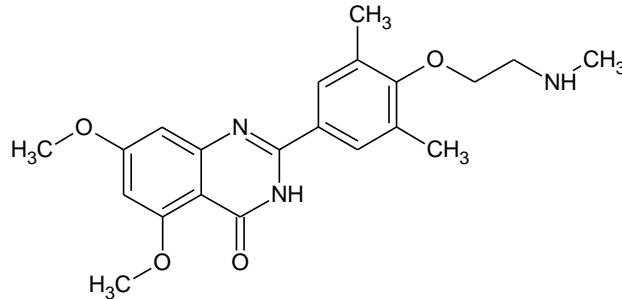
4(3H)-Kinazolinon halkası taşıyan bileşiklerin değişik farmakolojik aktivitelere sahip oldukları ve günümüzde ilaç etken maddesi olarak kullanıldıkları bilinmektedir. Bunlara örnek olarak, kuvvetli sedatif ve hipnotik etkili metakualon (1), (2-metil-3-(2-metilfenil)kinazolin-4(3H)-on);



Diüretik ve antihipertansif etkili metolazon (1), (7-kloro-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-3-(2-metilfenil)-4-okso-6-kinazolinsülfonamid);

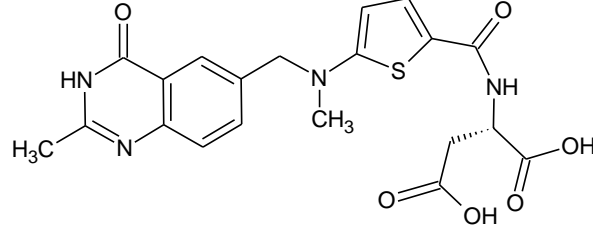


enflamatuvar ve kardiyavasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan 2-(3,5-dimetil-4-(2-(metilamino)etoksi)fenil)-5,7-dimetoksikinazolin-4(3H)-on bileşikleri verilebilir (2).

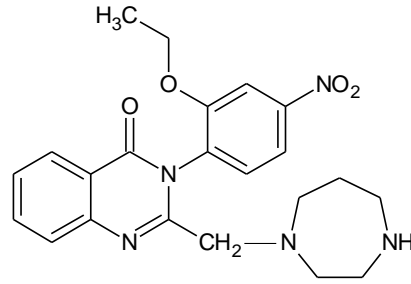


4(3H)-Kinazolinon halkası taşıyan moleküller üzerinde yoğun antikanser aktivite çalışmalarının da yapıldığı literatürde kayıtlıdır. Şöyle ki; Raltitrexed (3, 4)

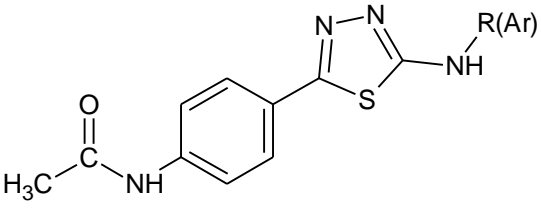
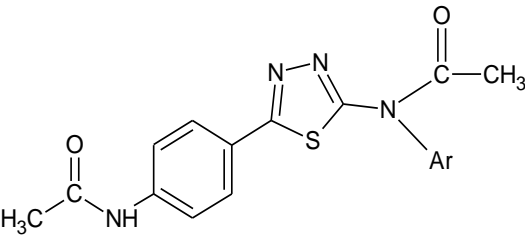
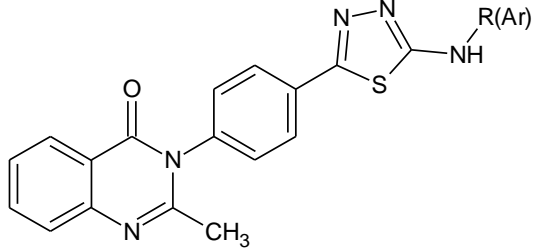
etken maddesini içeren Tomudex® 1998 yılından bu yana kolorektal kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik bir ilaçtır.



2-((1,4-Diazepan-1-il)metil)-3-(2-etoksi-4-nitrofenil)kinazolin-4(3H)-on bileşiği ve türevlerinin fibrosarkomlu hastaların tedavisinde hiçbir yan etki gözlenmeksizin kullanılabileceği gösterilmiş ve patentleri alınmıştır (5).



Bu araştırmada sentezlenmesi planlanan bileşiklerin yapısında 1,3,4-tiyadiazol halkası da yer almaktadır; 1,3,4-tiyadiazol halkasına sahip bileşiklerin de antikanser aktiviteye sahip oldukları literatürde kayıtlıdır (6, 7). Bu çalışmada antikanser aktivitenin artacağı düşüncesinden hareketle aynı molekülde her iki yapıyı içeren bir seri yeni 2-metil-3-[4-(5'-süstitüeamino)-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il]fenil]-4(3H)-kinazolinon türevlerinin sentezlenmesi planlanmış ve sitotoksik etkilerinin taranması amaçlanmıştır.

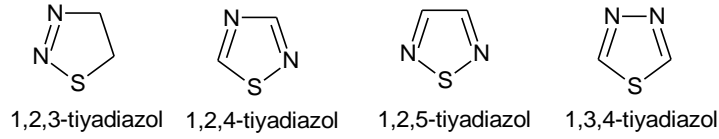
	
Bileşik	R(Ar)
a	metil
c	propil
e	fenil
h	<i>p</i> -klorofenil
i	<i>p</i> -metilfenil
j	<i>p</i> -nitrofenil
	
Bileşik	Ar
f	benzil
g	fenetil
	
Bileşik	R(Ar)
a	metil
b	etil
c	propil
d	sikloheksil
e	fenil
j	<i>p</i> -nitrofenil

Tablo 1 : Sentezleri yapılan bileşikler

4. GENEL BİLGİLER

4.1. 1,3,4-Tiyadiazol Türevi Bileşikler

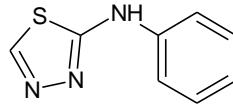
Tiyadiazol halkası, yapısında iki azot ve bir kükürt içeren beş üyeli heterosiklik bir halka olup, heteroatomların halka içerisindeki konumlarına göre 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- ve 1,3,4-tiyadiazol olarak adlandırılır.



Bu tez kapsamında 2. ve 5. konumunda süstitüent içeren 1,3,4-tiyadiazol yapıları hakkında genel bilgiler verilecektir.

4.1.1. Sentez yöntemleri

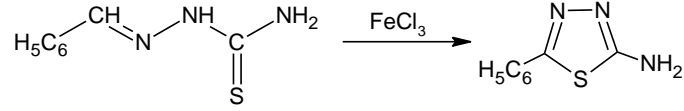
1,3,4-Tiyadiazol halkası içeren ilk bileşik 1894 yılında Pulvermacher (8), tarafından 2 farklı yöntem ile sentezlenmiştir. Araştırmacı birinci yöntemde 4-feniltiyosemikarbazidi formik asit ile reaksiyona sokarak 2-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol'ü, ikinci yöntemde ise 1-formil-4-metil/alliltiyosemikarbazidi asetil klorürlü ortamda ısıtarak 2-(metil/allil)amino-1,3,4-tiyadiazol'leri elde etmiş, asetilklorürün, amino grubunu asetillemediğini sadece siklizasyonu sağladığını bildirmiştir.



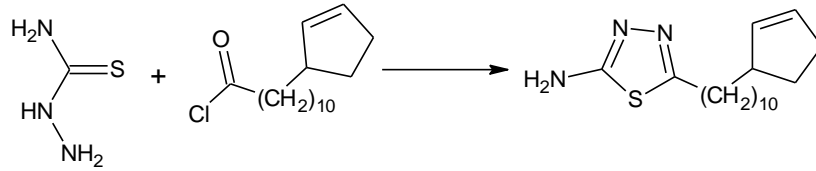
2-Fenilamino-1,3,4-tiyadiazol

1896 yılında Freund ve Meinecke (9), Markwald ve Bott (10), aynı sentez yöntemlerini kullanarak 2-amino-, 2-amino-5-metil-, 2-fenilamino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini sentezlemişlerdir.

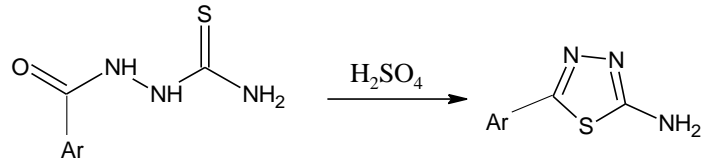
1901 yılında Young ve Eyre (11), 4-fenilbenzaltiyosemikarbazon'un ferri klorür ile oksidasyonu sonucunda 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikleri kazanmışlardır.



1942 yılında Arnold (12), tiyosemikarbazid ile hidnokarpik asit klorürün reaksiyonundan 2-norhidnokarpil-5-amino-1,3,4-tiyadiazol'ü elde etmiştir.

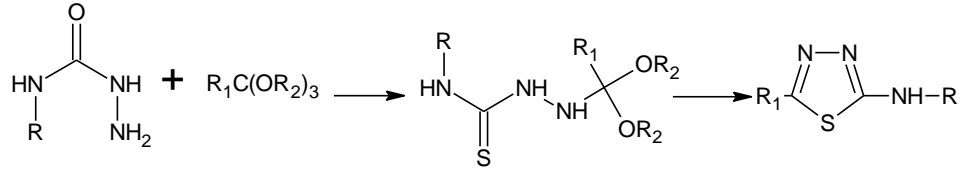


1949 yılında Hoggart (13), 1-(benzoil/sübstitübenzoil)tiyosemikarbazidleri fosforik asit ile reaksiyona sokarak 2-amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazolleri kazanmıştır. Fosforik asit yerine derişik sülfürik asit kullanılması da aynı sonucu vermiştir.

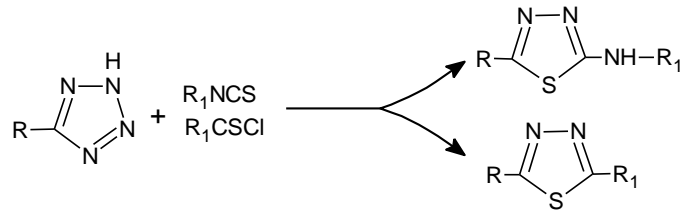


Ar: -C₆H₅, *p*-C₆H₄, *p*-CH₃OC₆H₄, *p*-NO₂C₆H₄.

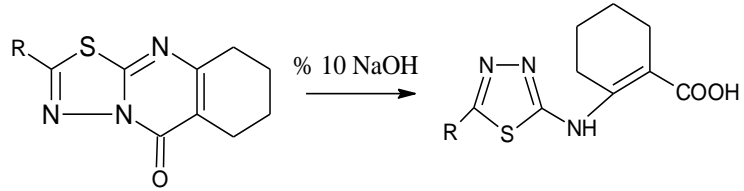
Coburn ve Bhoosman (14), farklı bir yöntemle tiyosemikarbazidlerin bir asit katalizörlüğü varlığında trietil ortoformat, trietil ortoasetat gibi ortoesterler ile etanollü ortamda reaksiyonu sonucu 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini elde etmişlerdir.



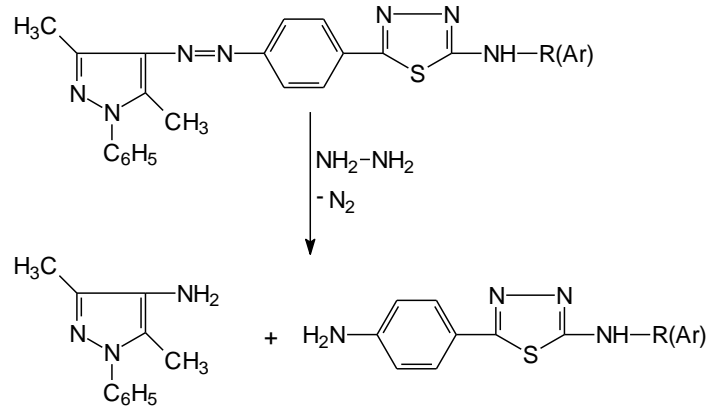
Huisgen ve ark. (15), tetrazollerı isotiyosiyanat ve tiyokarboksi asit klorür gibi elektrofilik ajanlarla ısıtarak, halka kapanması sonucu 1,3,4-tiyadiazol yapısında bileşikleri sentez etmişlerdir.



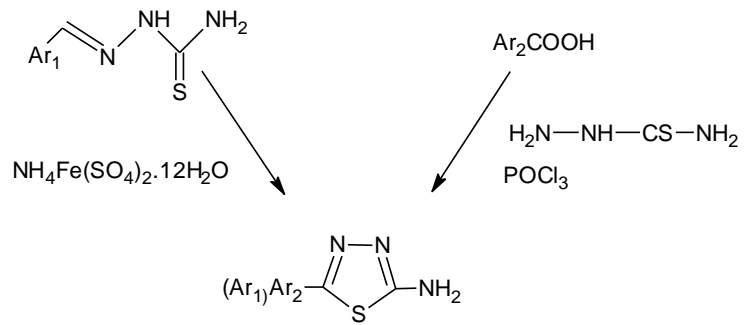
Santagati (16), 2-sübstitüe-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,3,4-tiyadiazol[2,3-b]-kinazolin-5-on'ları % 10 luk sodyum hidroksit içinde ısıtarak N-(5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3,4,5,6-tetrahidroantranilik asitleri elde etmiştir.



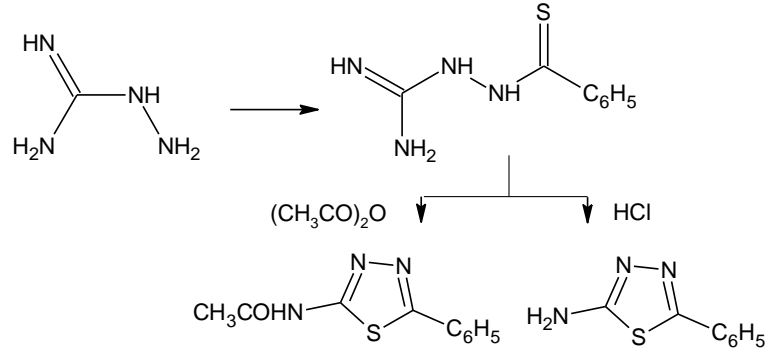
Rollas (17), hidrazin hidrat ile 2-alkil/arilamino-5-[p-(1-fenil-3,5-dimetil-4-(1H)-pirazolil-azo)fenil]-1,3,4-tiyadiazollerı etanollü ortamda katalizörsüz olarak redüksiyona uğratarak 2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol yapısında ki bileşikleri ilk olarak sentez etmiştir.



Foroumadi ve ark. (18), 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazolleri iki farklı sentez yöntemi kullanarak elde etmişlerdir. İlk yöntemde tiyosemikarbazonları amonyumferrisülfat ile, ikinci yöntemde *o/m/p*-nitrobenzoik asitleri tiyosemikarbazid ve fosforoksiklorür ile ısıtmışlardır.



Kurzer (19), aminoguanidini karboksimetil ditiyobenzoat ile muamele ederek N-tiyobenzamidoguanidin'i elde etmiş, bu bileşiğin hidroklorik asit ile reaksiyonu sonucu 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol'ü; asetik anhidrit ile reaksiyonuyla da 2-asetilamino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol'ü kazanmıştır.

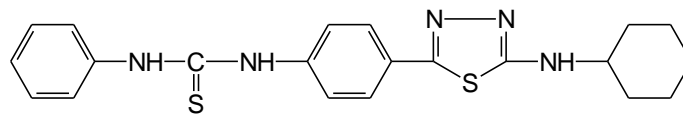


El-Rahman ve ark. (20), konvansiyonel ve ultrasonik irradasyon koşullarında 1-metil-5-okso-3-fenil-2-pirazolin-4-tiyokarboksianilidi etanollü ortamda trietilamin varlığında hidrojen halojenür ya da N,N'-difeniloksalodihidrazonil diklorür ile muamele ederek sübtitüe 1,3,4-tiyadiazol ya da bis(1,3,4-tiyadiazol) bileşiklerini elde etmişlerdir.

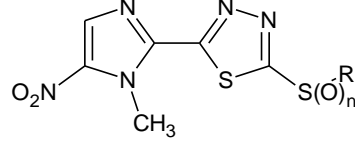
1,3,4-Tiyadiazollerin sübtitüe tiyosemikarbazidlerden hareketle sentezinde siklizasyon ajanı olarak genellikle % 50 lik H₂SO₄ (21-23), asetik asit (24), asetil klorür (8), asit klorürler (12,25), hidroklorik asit (26), fosforik asit (27), metansülfonik asit (28-30), ortofosforik asit ve sülfürik asit (31-38) kullanıldığı literatürde kayıtlıdır.

4.1.2. Biyolojik aktiviteleri

Karakuş ve Rollas (39), sentezlerini gerçekleştirdikleri sekiz adet N-fenil-N'-[4-(5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil]tiyoüre bileşiğin antitüberküloz aktivitelerini 6.25µg mL⁻¹ konsantrasyonda *Mycobacterium tuberculosis* suşuna karşı incelemişler, en yüksek inhibisyonun % 67 ile N-fenil-N'-[4-(5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil]tiyoüre bileşiğinin gösterdiğini kaydetmişlerdir.

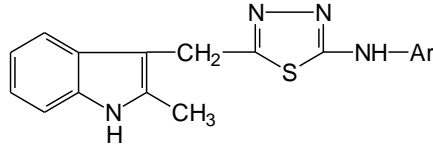


Foroumadi ve ark. (40), 2-(1-metil-5-nitro-2-imidazolil)-1,3,4-tiyadiazol-5-alkilsülfid, alkilsülfoksit, alkilsülfon türevlerinin antitüberküloz aktivitelerini incelemişler, alkiltiyo türevi içeren bileşiklerin kuvvetli antitüberküloz aktiviteye sahip olduklarını belirtmişlerdir.



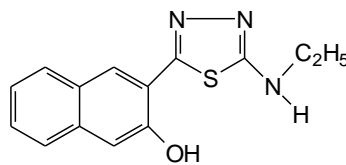
n : 0,1,2; **R** : CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇

Varvaresou ve ark. (41), N-{5-[(2-metil-1H-3-indolil)metil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}-N-fenil/1-naftilamin bileşiklerini sentez etmişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerin kan-beyin bariyerine iyi penetre olduklarını, toksisite göstermeksizin santral etki gösterdiklerini ve imipramin ile kıyaslandığında benzer antidepresan etkiye sahip olduklarını bildirmişlerdir.

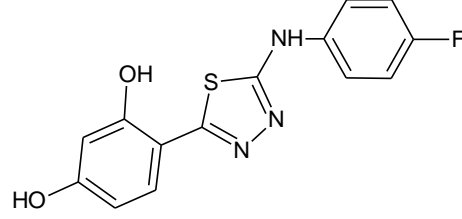


Ar : Fenil, 1-naftil.

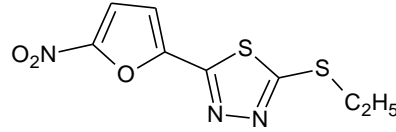
Doğan ve ark. (42), iki seri 2,5-disubstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiğini elde etmişler, bileşikler üzerinde yapılan antikonvülsan aktivite çalışması sonucunda 2-etilamino-5-(3-hidroksi-2-naftil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin pentilentetrazol ile oluşturulan konvülsiyonlara karşı (% 90) sodyum Valproattan (% 80) daha yüksek aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



Rzeski ve ark. (6), sentezledikleri bir seri N-sübstitüe-2-amino-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol türevleri içinden 2-(4-florofenilamino)-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin antikanser aktivitesini incelemişler ve kuvvetli etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, 2-amino-1,3,4-tiyadiazol grubunun antikanser aktivitede önemli bir grup olduğunu belirtmişlerdir.

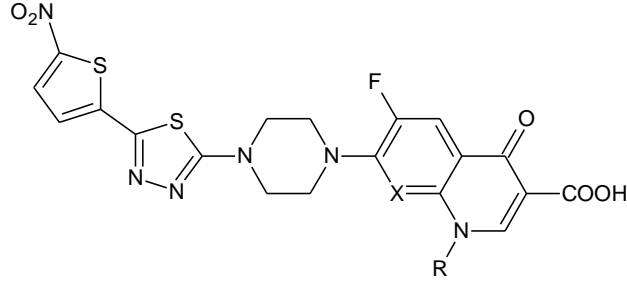


Foroumadi ve ark. (43), 2-(5-nitro-2-furil)-5-etiltiyo-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin *Mycobacterium tuberculosis* suşuna karşı $0.78 \mu\text{g mL}^{-1}$ MİK değeri gösterdiğini ve sitotoksitesinin de 0.9 olduğunu bildirmişlerdir.



Foroumadi ve ark. (44), yaptıkları diğer bir çalışmada siprofloksazin, norfloksazin ve enoksazinden hareketle N-[5-(5-nitro-2-tiyenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]piperazinil sübstitüe kinolon bileşiklerini sentez etmişler ve bileşiklerin gram pozitif ile gram negatif bakterilerine karşı antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir. Aktivite sonuçları bileşiklerin gram pozitif bakterilerine karşı siprofloksazin, norfloksazin ve enoksazinden daha aktif olduklarını, gram negatif bakterilerine karşı ise inaktif olmadıklarını göstermiştir.

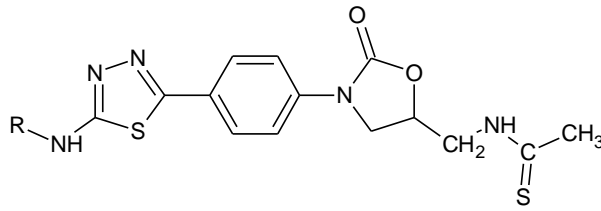
Ayrıca araştırmacılar siprofloksazin analogu olan bileşiğin en yüksek aktivite gösterdiğini, *S. aureus* ve *S. epidermidis* suşlarına karşı sırasıyla MİK değerlerinin $0.015 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve $0.008 \mu\text{g mL}^{-1}$ olduklarını bildirmişlerdir.



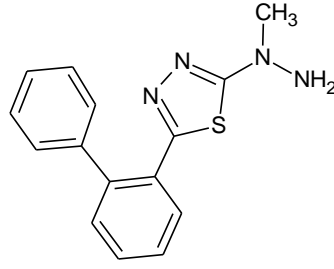
X : =CH-, =N-; **R** : n-C₂H₅, siklopropil.

Boschelli ve ark. (45), 5-[2-(2,6-dikloro-3-metilfenil)amino]fenil/2-[[3-(triflorometil)fenil]amino]fenil-2-amino-1,3,4-tiyadiazollerin *in vitro* siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz aktivitelerine karşı inhibisyon etkilerini incelemişler ve her iki bileşiğin de lipooksijenaz aktiviteye karşı etkilerinin çok daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

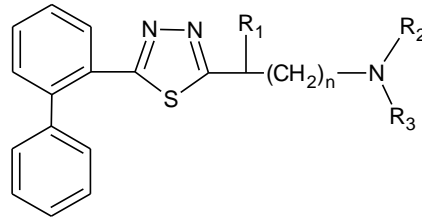
Thomasco ve ark. (46), bir antibakteriyel ajan olan Linezolidin yapısında yer alan morfolin halkası yerine 1,3,4-tiyadiazol halkası ve asetamido grubu yerine tiyoasetamido grubu içeren iki seri bileşik sentez etmişler, bileşikleri gram pozitif ve gram negatif organizmalara karşı antibakteriyel aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar yaptıkları bu moleküler modifikasyon sonucunda elde ettikleri bileşiklerde aktivitenin daha da arttığını bildirmişlerdir.



Chapleo ve ark. (47), antikonvülsan aktiviteye sahip bir seri 2-aril-5-hidrazino-1,3,4-tiyadiazollerini sentezlemişler ve seri içinden 5-[2-(bifenil-2-il)]-2-(1-metilhidrazino)-1,3,4-tiyadiazolün antikonvülsan bileşikler içinde önemli bir yer teşkil edeceğini bildirmişlerdir.

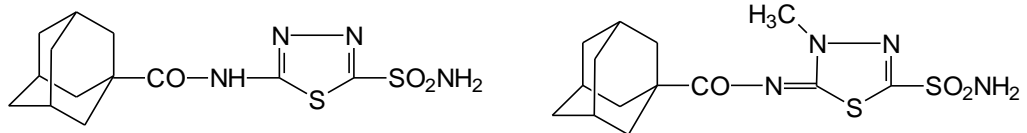


Stilling ve ark. (48), 5-(2-bifenilil)-2-(sübstitüeaminoalkil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerindeki amin grubuna bağlı alkil zincirinin uzaması veya aril süstitüsyonu sonucunda antikonvülsan aktivitenin azaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca 5. konumdaki bifenil grubu yerine fenil veya benzil grubunun girmesiyle de aktivitenin düştüğünü tespit etmişlerdir.



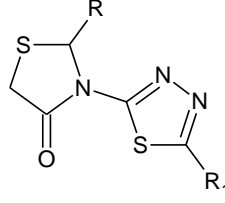
R₁, R₂: -H, -CH₃; **R₃:** -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂C₆H₅.

Ilies ve ark. (49), sentezlemiş oldukları 5-(adamantin-1-il-karboksamido)-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid ve 5-(adamantin-1-il-karboksimido)-4-metil- Δ^2 -1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid bileşiğinin MES testi ile oluşturulan konvülsiyonlara karşı % 96 ve % 92 koruma sağladıklarını bildirmişlerdir.

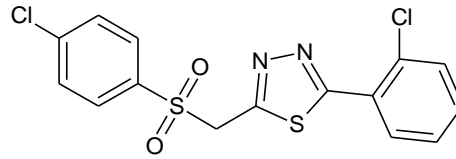


Chimirri ve ark. (50), 2-sübstitüe-3-(5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyazolidin-4-on bileşiklerinin 2- ve 5- konumlarına bir veya iki flor atomu içeren

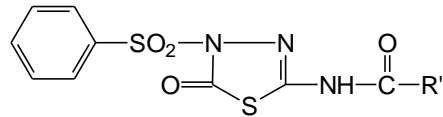
fenil halkasını bağlayarak elde ettikleri bileşiklerde antikonvülsan aktivitenin yüksek olduğunu saptamışlardır.



Padmavathi ve ark. (51), 1,3,4-oksadiazol, 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikleri sentezleyip, antimikrobiyal ve sitotoksik aktivitelerini incelemiştir. 2-(4-Klorofenilmetansülfonilmetil)-5-(2-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiği en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi gösterirken 2-(4-klorofenilmetansülfonilmetil)-5-(2-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin en yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu saptamışlardır.



Schenone ve ark. (52), iki seri N-[5-okso-4-(arilsülfonil)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il]amit bileşiklerini elde etmişler, *in vivo* analjezik ve antienflamatuar aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar 4-metoksifenil, 4-florofenil, 4-triflorometilfenil ve 2-furoil sübstitüentli bileşiklerin yüksek antienflamatuar aktivite gösterdiklerini tespit etmişlerdir.

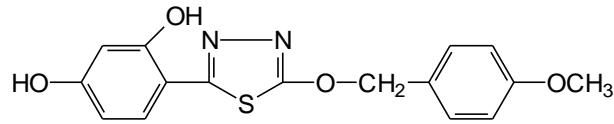


R': 2-furoil, 4-florofenil, 4-metoksifenil.

2-Aminotiyadiazol (ATDA) bileşiğinin antikanser aktivite gösterdiği tespit edildikten sonra birçok araştırmacı 1,3,4-tiyadiazol yapısında olan bileşikleri

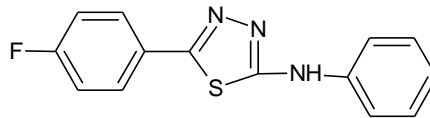
sentezlemişler ve bu bileşiklerin antikanser aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Bu bilgilerin ışığı altında Matysiak ve Opolski (53), 5-sübstitüe-2-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini elde etmişler, bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini *in vitro* ortamda sisplatin referansına karşı SW707, A549 ve T47D insan hücre hatlarını kullanarak tespit etmişlerdir. Aktivite çalışması sonucunda T47D hücre hattına karşı 2-(2,4-dihidroksifenil)-5-(4-metoksibenziloksi)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin ($IC_{50} = 3.0 \pm 1.5 \mu g mL^{-1}$) sisplatinden ($IC_{50} = 6.2 \pm 1.5 \mu g mL^{-1}$) daha aktif olduğu, SW707 ve A549 hücre hatlarına karşı da sisplatine yakın aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



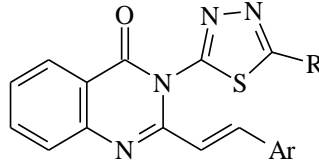
Kadi ve ark. (54), bir seri 2-(1-adamantilamino)-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini sentezlemişler, *C. albicans* suşuna karşılık antifungal etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar bileşiklerden 2-(1-adamantilamino)-5-adamantil-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin yüksek antifungal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

Oruç ve ark. (24), sentezledikleri 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerin antitüberküloz aktivitelerini incelemişler, 2-fenilamino-5-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol'ün *Mycobacterium tuberculosis* suşuna kuvvetli inhibisyon gösterdiğini bildirmişlerdir.



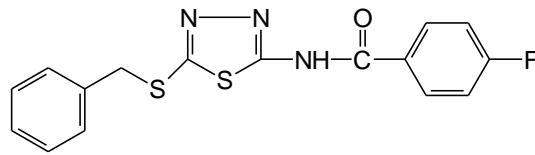
Jatav ve ark. (55), bir seri 3-[5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2-sitirilkinazolin-4(3H)-on türevi bileşikleri elde etmişler, bileşiklerin antikonvülsan, sedatif-hipnotik ve santral sinir sistemi depresan aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar MES testi ile oluşturulan konvülsüyonlara karşı 4a, 4d, 4e, 4j ve 4k

ile kodlandırılan bileşiklerin antikonvulsan aktivite gösterdiklerini, 4a kodlu bileşiğinin fenotiyazin ve karbamazepin ile aynı aktiviteye sahip olduğunu, 4e ve 4f kodlu bileşiklerin ise sedatif-hipnotik aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir.

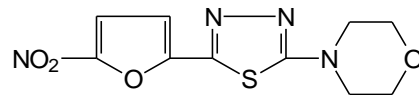


Madde	Ar	R
4a	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅
4d	-C ₆ H ₅	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄
4e	-C ₆ H ₅	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄
4f	-C ₆ H ₅	-CH=CH C ₆ H ₄
4j	<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄
4k	<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄

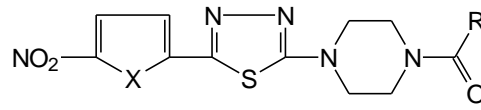
Radi ve ark. (56), bir seri 5-sübstitübenzoilamino-2-[(4-benzil)tiyo]-1,3,4-tiyadiazollerini kazanmışlar, bileşiklerin Abl tirozin kinaz inhibitör aktivitelerini test etmişlerdir. Aktivite çalışması sonucunda 5-(*p*-florobenzoilamino)-2-[(4-florobenzil)tiya]-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin İmatinibe duyarlı ve imatinibe dirençli lösemi hücrelerine en yüksek aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.



Mirzaei ve ark. (57), bir seri N-[5-(5-nitro-2-heteroaril)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]tiyomorfolin bileşiklerini elde etmişler, bu bileşiklerin amoksisilin ve metronidazol referansına karşı *in vitro* anti-helikobakter pilori aktivitelerini test etmişlerdir. Araştırmacılar en yüksek aktiviteyi 4-[5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]tiyomorfolin 1,1-dioksit bileşiğinin gösterdiğini saptamışlardır.

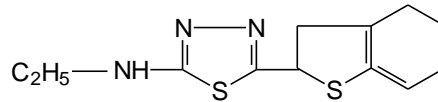


Fardmoghadam ve ark. (58), iki seri 1-[5-(5-nitrofuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-4-ariloksipiperazin ve 1-[5-(5-nitrotiyofen-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-4-ariloksipiperazin yapısındaki bileşikleri sentez etmişler, *Leishmania major* suşuna karşı bileşiklerin anti-leishmanial aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan inceleme sonucunda genel olarak nitrofuran halkası içeren bileşiklerin nitrotiyofen halkası içeren bileşiklere göre daha yüksek aktivite gösterdiklerini ve en yüksek aktivitenin fenil, 2/3-klorofenil, 5-bromotiyofenil ve 5-klorotiyofenil süstitüenti taşıyan nitrofuran türevi bileşiklerde görüldüğünü bildirmişlerdir.

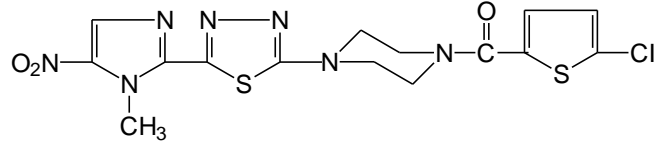


X : oksijen, kükürt; **R** : fenil, 2-klorofenil, 3-klorofenil, 5-klorofenil, 5-bromotiyofenil.

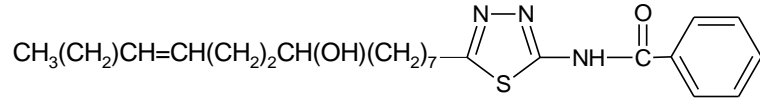
Mavrova ve ark. (59), 2,5-disüstitüe-1,3,4-tiyadiazol yapısında bir seri yeni bileşik elde etmişler, bileşikler üzerinde yapılan *in vitro* sitotoksik aktivite çalışması sonucunda N-etil-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiyen-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğinin timositlere karşı IC₅₀ değerinin 5,2x10⁻⁶ µM olduğunu bildirmişlerdir.



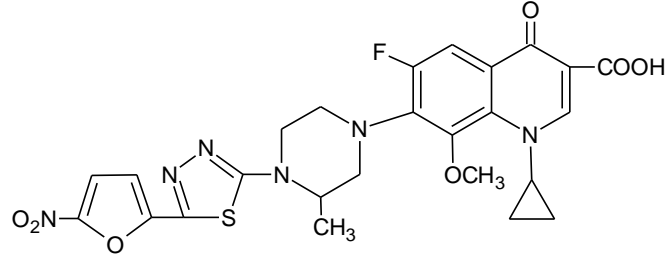
Poorrajab ve ark. (60), onyedü adet 1-[5-(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-4-ariloksipiperazin türevini sentez etmişler, bileşiklerin anti-leishmanial aktivitelerini *in vitro* olarak *Leishmania major* suşuna karşı test etmişlerdir. Araştırmacılar, 1-[(5-kloro-2-tiyenil)karbonil]-4-[5-(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]piperazin bileşiğinin *L. major promastigotes*'e karşı IC₅₀ değerinin 9.35 ± 0.67 µM olduğunu bildirmişlerdir.



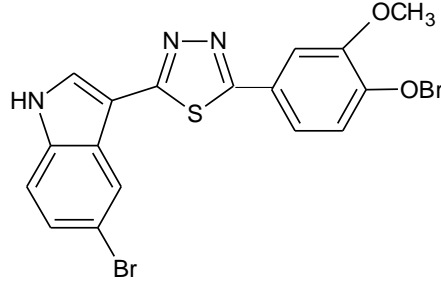
Banday ve Rauf (61), yağ asit hidrazitlerinden hareketle 2-benzoilamino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerini kazanmışlar, bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar 2-benzamido-5-(dek.-9-enil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin *S. albus* ve *S. typhi* suşuna karşı, 2-benzamido-5-[(8R,11Z)-8-hidroksi-heptadek-11-enil]-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin *E. coli* suşuna karşı ve 2-benzamido-5-[(8Z,11R)-11-hidroksi-heptadek-8-enil]-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin *S. aureus* suşuna karşı en yüksek aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir.



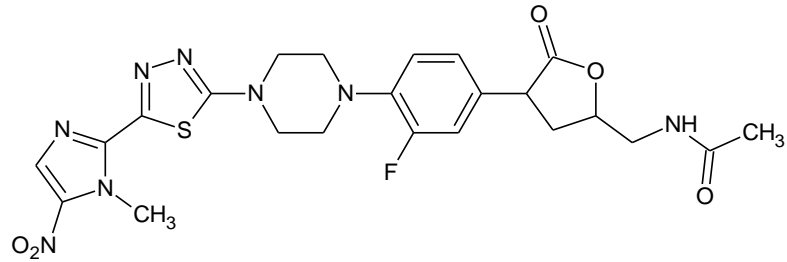
Jazayeri ve ark. (62), nitroaril-1,3,4-tiyadiazol halkas içeren gatifloksazin analoglarını sentez etmişler, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini test etmişlerdir. Bileşiklerden 1-siklopropil-6-floro-7-[4-[5-(5-nitrofuran-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-3-metilpiperazin-1-il]-8-metoksi-4-oksokarboksilik asidin *S. epidermidis* (MİK = 0.0078 µg mL⁻¹), *B. subtilis* (MİK = 0.0039 µg mL⁻¹), *E. faecalis* (MİK= 0.125 µg mL⁻¹) ve *M. luteus* (MİK = 0.125 µg mL⁻¹) suşlarına karşı standart maddeden daha yüksek aktivite gösterdiğini ve bileşiğin antibakteriyel aktivitesinin non-sitotoksik konstrasyonda olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca bileşiğin *E. coli* (MİK = 1 µg mL⁻¹) ve *S. pneumonia* (MİK = 0.25 µg mL⁻¹) suşlarına karşı gatifloksazin ile eşit değerde antibakteriyel aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



Kumar ve ark. (63), bir seri 5-(3-indolil)-2-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevini sentez etmişler ve PC3, DU145 ve LnCaP (prostat), MCF7 ve MDAMB-231 (göğüs) ve PaCa2 (pankreas) insan hücre hatlarını kullanarak bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar aktivite çalışması sonucunda PaCa2 hücre hattına karşı 2-(4-(benziloksi)-5-(5-bromo-3-indol-il)-3-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol bileşiğinin ($IC_{50} = 1.5 \mu M$) en yüksek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



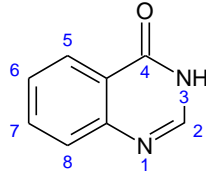
Khalaj ve ark. (64), nitroaril-1,3,4-tiyadiazol grubu içeren linezolid analoglarının türevlerini sentezlemişler, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini test etmişlerdir. Bileşiklerden N-((3-(3-floro-4-(4-(5-(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)-(2-okso-5-oksazolidinil)metil)asetamid bileşiğinin gram pozitif bakterilere karşı en yüksek aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



4.2. 3,4-Dihidro-4-Oksokinazolinler

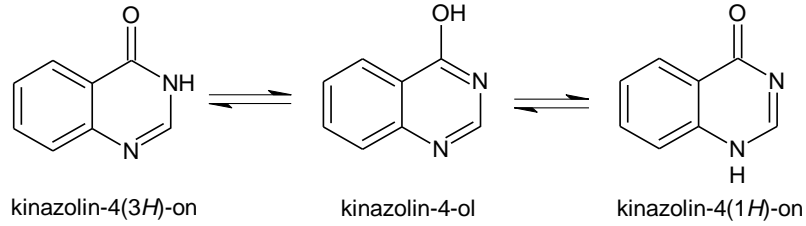
4.2.1. Genel yapı

3,4-Dihidro-4-oksokinazolinler, kinazolinlerin bilinen en büyük grubudur. Chemical Abstract sistemine göre aşağıda formülü gösterilen bu bileşikler aynı zamanda 4(3H)-kinazolinonlar ya da 4(3H)-kinazolonlar olarak da isimlendirilirler.



4.2.2. Fiziksel özellikleri

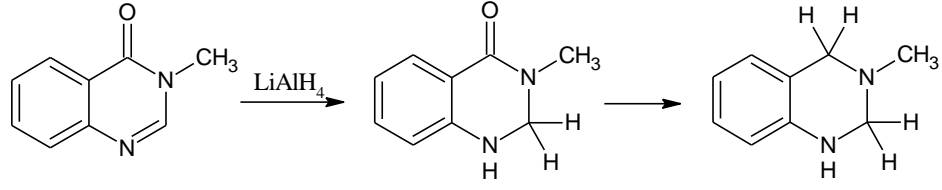
4-Oksokinazolinler kolaylıkla kristallenebilen katılardır. Karakteristik hoş koku ve acı bir tada sahiptirler. Organik asitlerle tuz oluştururlar; fakat çözeltilerde kolaylıkla hidroliz olurlar. Suda alkali reaksiyon verirler (65). İnorganik asitlerle de kolaylıkla tuzları oluştururlar. Üç adet tautomerik formu olan 3,4-dihidro-4-oksokinazolinin tautomerizasyonu ilk olarak Weddige (66) tarafından 1887'de tanımlanmıştır.



4.2.3. Kimyasal reaksiyonları

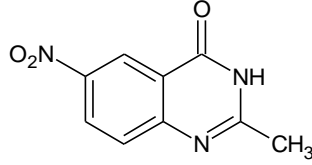
4.2.3.1. Hidroliz, oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları

3,4-Dihidro-3-metil-4-kinazolinon'un lityum alüminyum hidrür ile redüksiyonu sonucunda 1,2,3,4-tetrahidrokinazolin elde edilmektedir (65).



4.2.3.2. Elektrofilik ve nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları

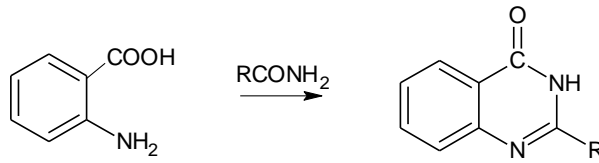
3,4-Dihidro-4-oksokinazolinin bilinen en önemli elektrofilik süstitüsyon reaksiyonu nitrolamadır. Derişik sülfürik asit içerisinde dumanlı nitrik asit ile yapılan nitrolama reaksiyonunda % 85 verimle 2-metil-6-nitro-3,4-dihidro-4-oksokinazolinin elde edildiği ve diğer izomerlerinin oluşmadığı bildirilmiştir (65).



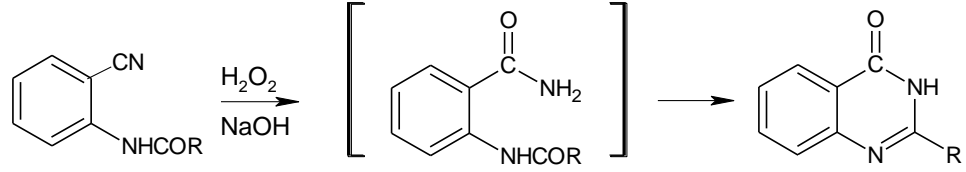
4.2.4. Sentez yöntemleri

3,4-Dihidro-4-oksokinazolin yapısındaki bileşiklerin sentezinde farklı yöntemler kullanılmaktadır:

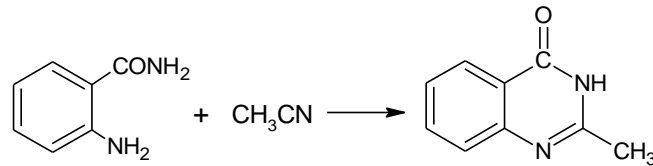
Niementowski (67), antranilik asitin formamit ve diğer amitler ile verdiği reaksiyon sonucu 3,4-dihidro-4-oksokinazolini elde etmiştir.



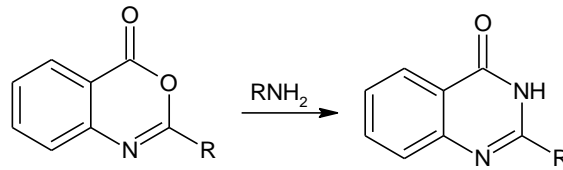
o-Amidobenzonitril türevlerinin alkali hidrojen peroksit içerisinde oksidatif siklizasyonu ile 3,4-dihidro-4-oksokinazolinler elde edilmiştir. Reaksiyonda ara ürün olarak amit yapısının olduğu ve reaksiyon veriminin diğer yöntemlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (68).



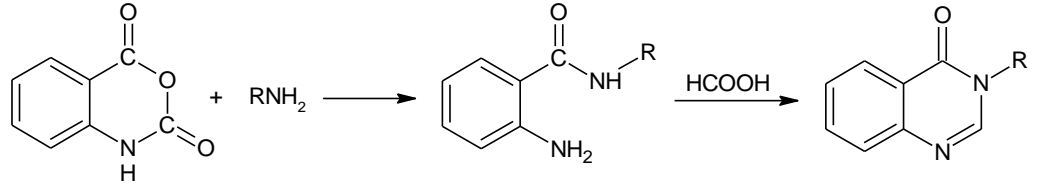
Bogert ve Gothelf (69), antranilik asit ve asetonitrilin kapalı tüpte ısıtılması ile düşük verimle 3,4-dihidro-4-oksokinazolin oluştuğunu belirtmişlerdir.



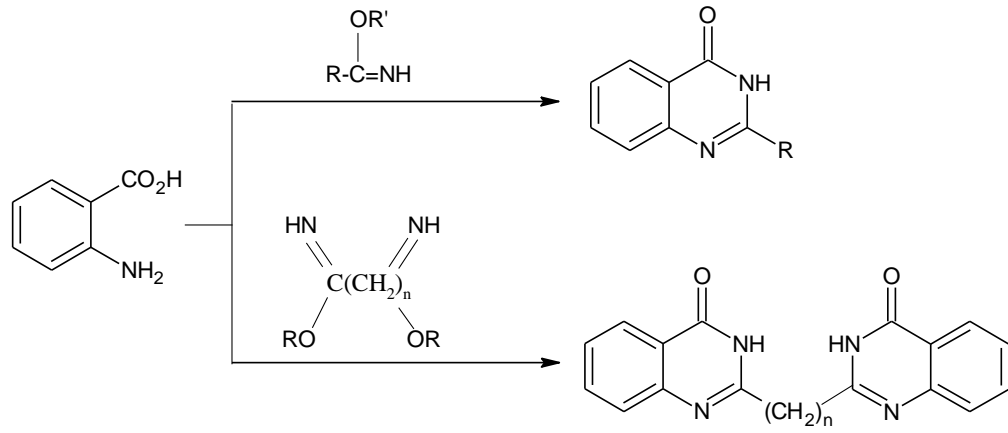
Bogert ve May (70), 3,1,4-benzoksazonlar ile aminleri antranilik asit, amonyum karbonat ve asit anhidrit varlığında reaksiyona sokarak 3,4-dihidro-4-oksokinazolin yapısındaki bileşikleri elde etmişlerdir.



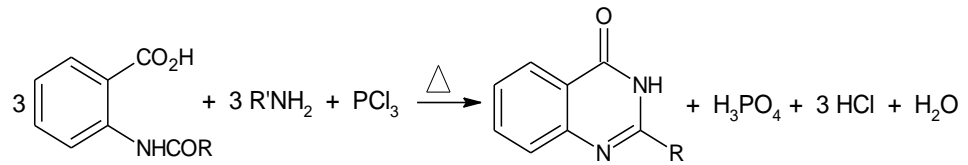
İzotoik anhidritlerin aminlerle reaksiyonu sonucu oluşan *o*-aminobenzamitler, formik asit ile ısıtıldığında 3,4-dihidro-4-oksokinazolinleri verirler (65).



Finger ve Schupp (71), antranilik asit veya metil esterlerinin imidatlarla reaksiyonu sonucu 3,4-dihidro-2-fenil-4-kinazolinon yapısında bileşiklerin oluştuğunu bildirmişlerdir.

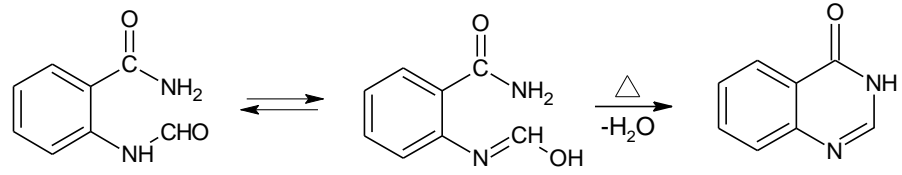


Literatürde 3,4-dihidro-4-kinazolinon sentez reaksiyonunun yüksek verimle yürümesinden dolayı en çok bu yöntemle yapıldığı tespit edilmiştir. Bu reaksiyonda 3 mol N-açılantranilik asit, 3 mol amin ve 1 mol fosfor triklorürün toluen içinde iki saat ısıtılmasıyla 2,3-disübstitüe-3,4-dihidro-4-oksokinazolinler yüksek verimle elde edilmiştir (72).

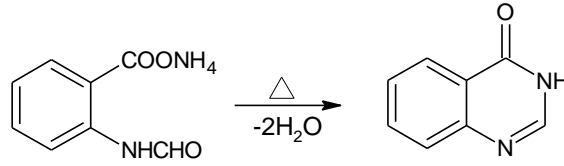


4.2.5. Sentezleri ve aktiviteleri incelenen süstitüe 4(3H)-kinazolinon türevleri

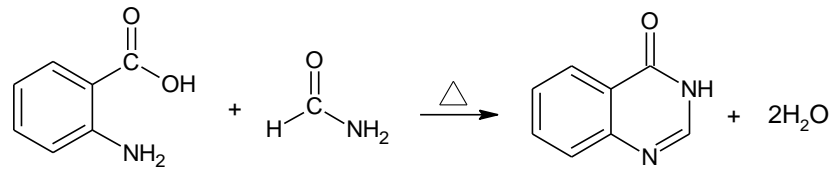
Çalışmamızın temel yapısını oluşturan 4(3H)-kinazolinon bileşiği ilk kez Weddige (66), tarafından, N-formilantranilik asit amidinin 170 °C' ye ısıtılmasıyla elde edilmiştir.



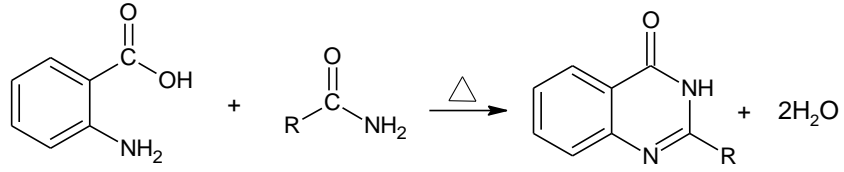
Daha sonra Bischler ve Burkart (73), Weddige'nin sentezlediği aynı bileşiği, N-formilantranilik asit amonyum tuzunu yağ banyosunda ısıtarak kazanmışlardır.



4(3H)-Kinazolinon sentezinde antranilik asiti ilk kez kullanan Niementowski (74), antranilik asit ve aşırı miktarda formamitten 4(3H)-kinazolinonu elde etmiştir.

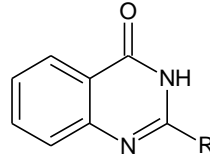


Baker ve ark. (75), formamit yerine alifatik amit kullanarak 2-alkilsüstitüe-4(3H)-kinazolinon türevlerini sentezlemişlerdir.



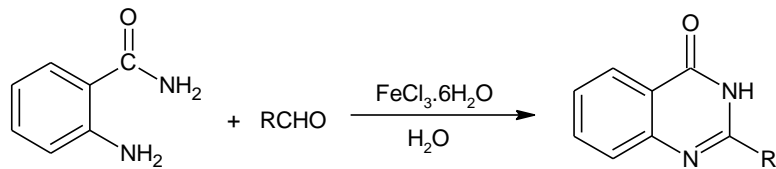
Antranilik asit ya da süstitüe antranilik asitlerin amitler ile tepkimesiyle süstitüe 4-okso-3,4-dihidrokinazolinlerin oluştuğu bu reaksiyon, “*Niementowski reaksiyonu*” olarak bilinir. Ancak bu yöntemde, her antranilik asit molekülüne karşı dört molekülden fazla formamit alınır ve ısıtmanın ilk iki saati 120-130 °C, son iki saati 170-180 °C arasında yapılırsa, iyi bir verimle maddenin kazanıldığı belirtilmektedir (76).

Rad-Moghadam ve ark. (77), amonyum asetat ve ortoesterin antranilik asit ile siklokondensasyonu sonucu mikrodalga ışması altında % 86-93 verimle bir seri 2-süstitüe kinazolin-4(3H)-on yapısındaki bileşikleri sentezlemişlerdir.

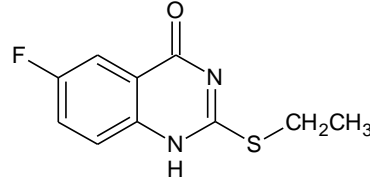


R : -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -C₆H₅.

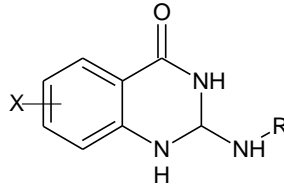
Wang ve ark. (78), antranilamit ile süstitüe aldehytleri sulu ortamda demir (III) klorür hegzahidrat ile geri çeviren soğutucu altında ısıtarak % 77-93 verimle 2-süstitüe-4(3H)-kinazolinon bileşiklerini elde etmişlerdir.



Layeva ve ark. (79), S-etil N-benzoiltiyüenin molekül içi siklizasyonu ile 6-floro-1H-kinazolin-4-on yapısındaki bileşiği kazanmışlardır.

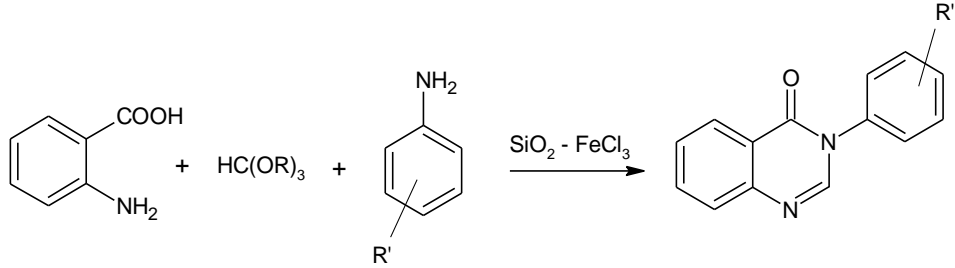


Yang ve Kaplan (80), 2-amino-4(3H)-kinazolinonları polimer kaplı izotiyüre ile izotoik anhidritin reaksiyonundan % 53-88 değişen verimlerle elde etmişlerdir.



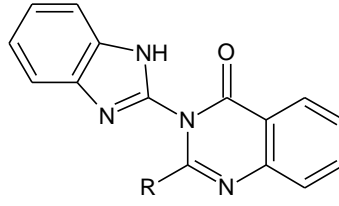
X : -CH₃, -Cl, -OCH₃; **R** : -C₂H₅, -CH₂CH=CH₂, -C₆H₁₁, -C₆H₅.

Chari ve ark. (81), çözücüsüz ortamda SiO₂/FeCl₃ katalizörlüğünde antranilik asitin orto esterler ve aminler ile kenetlenme reaksiyonu sonucu 4-(3H)-kinazolinon bileşiklerini tek bir basamakta sentez etmişlerdir. Araştırmacılar uyguladıkları bu yöntem ile bileşikleri % 84-98 verim ve 5-10 dk gibi kısa bir reaksiyon süresi sonucunda kazandıklarını bildirmişlerdir.



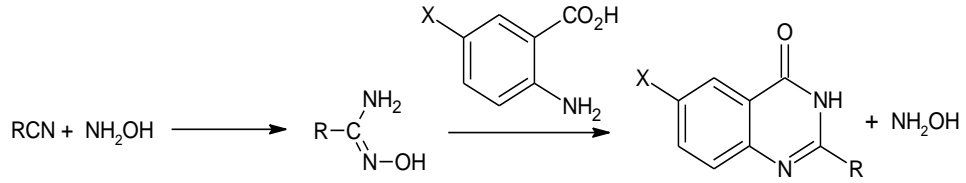
R: -CH₃, -C₂H₅; **R'** : p-F, m-Cl, p-CH₃, p-OCH₃, o-NO₂, p-NO₂.

Hazarkhani ve Karimi (82), izotoik anhidrit, 2-aminobenzimidazol ve orto esterleri kullanarak çeşitli 2-amino-N-(1H-benzimidazol-2-il)benzamid ve 3-(2-benzimidazolil)-2-alkil-4(3H)-kinazolinon türevlerini mikrodalga ışıması yöntemi ile sentezlemişlerdir.

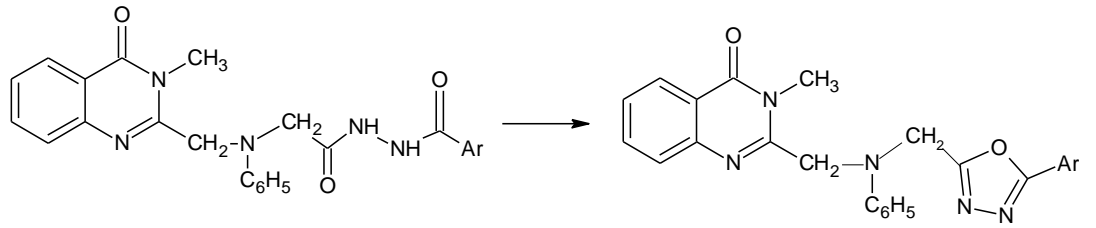


R: -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉.

Adib ve ark. (83), nitriller ve hidrosilamin arasındaki reaksiyondan elde edilen amidoksimleri, süstitüe antranilik asit ile kondanse ederek, çözücüsüz ve katalizörsüz ortamda % 85-93 verimle 2-aril/alkil-4(3H)-kinazolinon bileşiklerini kazanmışlardır.

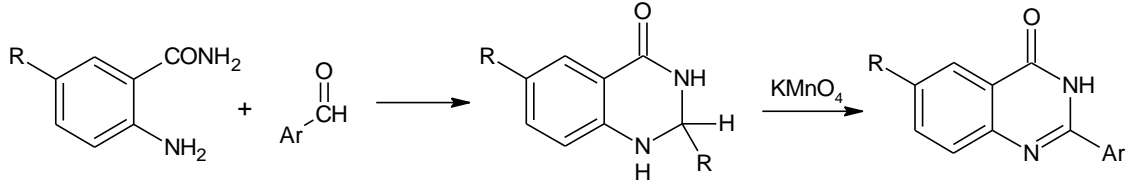


Komaraiah ve ark. (84), polifosforik asit katalizörü yardımı ile 2-fenilaminometil-3-metil-4(3H)-kinazolinonları siklizasyona uğratarak, 1,3,4-oksadiazol-2-il-4(3H)-kinazolinon türevlerini % 51-67 verimle sentez etmişlerdir.



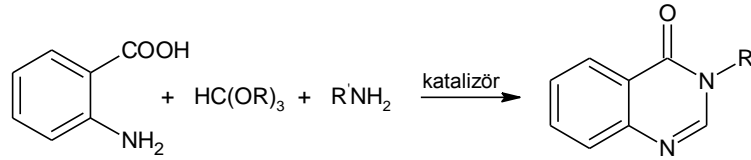
Ar : -C₆H₅, 3-(Cl)C₆H₄, 4-(Cl)C₆H₄, 3-(CH₃)C₆H₄, 4-(CH₃)C₆H₄, 4-(OCH₃)C₆H₄.

Bakavoli ve ark. (85), mikrodalga ışması yöntemini kullanarak aldehitler ile 5-süstitüe-2-aminobenzamitin potasyum permanganat katalizörlüğü eşliğinde tek basamakta yürüyen oksidatif siklizasyonu, % 60-92 verimle 2-arilkinazolin-4(3H)-on bileşiklerini elde etmişlerdir.

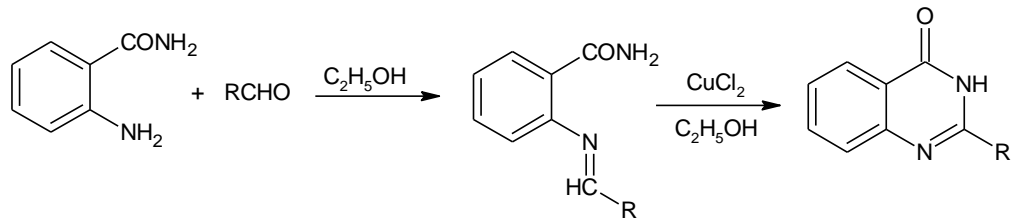


Ar : -C₆H₅, 4-(Cl)C₆H₄, 4-(CH₃)C₆H₄, 4-(NO₂)C₆H₄, -C₅H₄S; **R :** -H, -Cl.

Narasimhulu ve ark. (86), antranilik asit, trialkil ortoformat ve aminlerin çözücüsüz ortamda lantanyum (III) nitrat heksahidrat ya da *p*-toluensülfonik asit katalizörlüğünde % 82-98 verimle tek basamaklı reaksiyonundan 4(3H)-kinazolinon türevlerini sentezlemişlerdir.



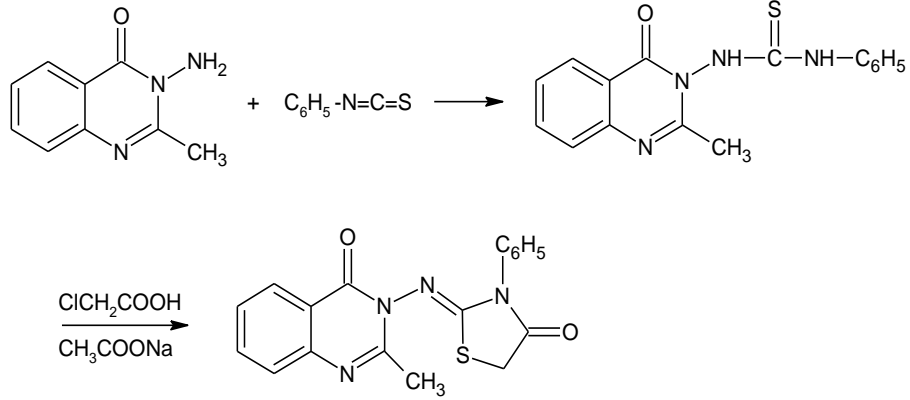
Abdel-Jalil ve ark. (87), aril, alkil ya da heteroalkil aldehitlerin antranilamit ile kondensasyonu sonucu 2-sübstitüe 4(3H)-kinazolinonları % 71-88 verimle elde etmişlerdir.



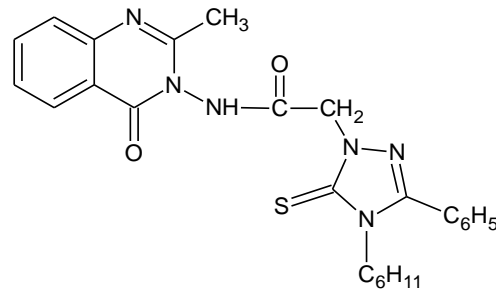
R : -CH₃, -C₄H₉, C₆H₅, 4-(Cl)C₆H₄, 4-(OCH₃)C₆H₄, tiyenil, furil.

Büyüktimkin (88), sedatif-hipnotik ve antikonvülsan etkili olabilecek kinazolinon türevlerini elde etmek amacıyla, sübstitüe antranilik asitleri, asetik anhidrit ve hidrazin hidrat ile etkileştirerek kazandığı kinazolinonları önce kloroasetil klorürle, sonra amonyum tiyosiyanat ile siklize ederek 2-metil-3-(4-okstiyazolidin-2-ilidenamino)-4(3H)-kinazolinonları sentezlemiştir.

Büyüktimkin ve ark. (89), 2-metil-3-amino-4(3H)-kinazolinonun fenil izotiyosiyanatla reaksiyonundan kazandıkları tiyoüre türevini kloroasetik asitle sodyum asetat karşısında asetik asitli ortamda etkileştirerek 2-(2-metil-4-(3H)-kinazolinon-3-il)imino-3-fenil-4-tiyazolidinon bileşiğini kazanmışlardır.

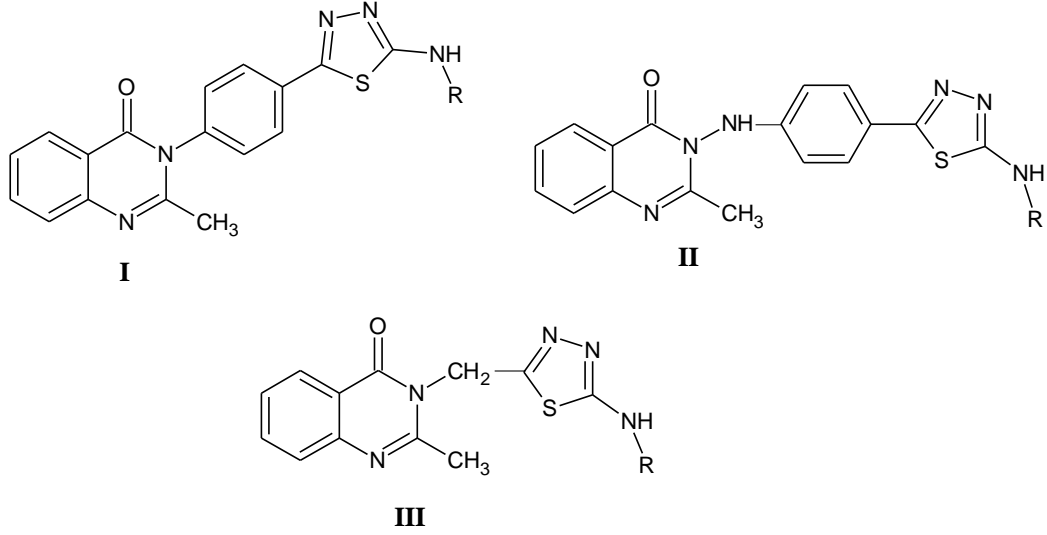


Araştırmacılar (90) yaptıkları başka bir çalışmada, sentezledikleri bir seri süstitüe-4(3H)-kinazolinon türevlerinin H₁ ve H₂ antihistaminik aktivitelerini incelemişler, 3-[2-(2,3-dihidro-5-fenil-4-siklohegzil-3H-1,2,4-triazolo-3-tiyo-2-il)-asetilamino]-2-metil-4(3H)-kinazolinon bileşiğinin en yüksek H₂ antagonist aktiviteyi gösterdiğini tespit etmişlerdir.



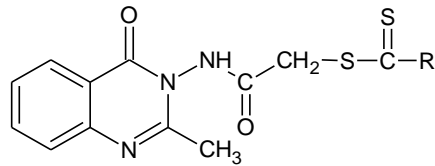
Khalil ve Habib (91), sentezlediğimiz moleküllere benzer yapıları farklı bir sentez metodu ile elde etmişlerdir. Araştırmacılar bu yöntemde, N-alkil/aril tiyosemikarbazitleri 3-(4-karboksifenil)-2-metil-4(3H)-kinazolinon, 3-(4-karboksi-anilino)-2-metil-4(3H)-kinazolinon ya da 3-karboksimetil)-2-metil-4(3H)-kinazolinon bileşikleriyle fosforoksiklorürlü ortamda reaksiyona sokarak 3 farklı 3-

sübstitüe-2-metil-4-(3H)-kinazolinon türevlerini sentezlemişler ve antibakteriyel etkilerini taramışlardır.



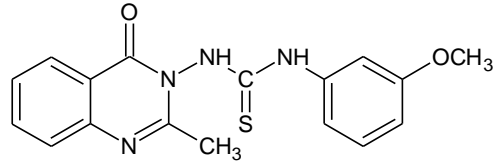
R : -C₄H₉, -C₆H₅, -CH₂C₆H₅, 4-(Cl)C₆H₄, 2-(CH₃)C₆H₄, 3-(CH₃)C₆H₄, 4-(CH₃)C₆H₄.

Çapan ve ark. (92), 2-metil-3-(N-sübstitüe tiyokarbomiltiyo)asetamido-4(3H)-kinazolinon türevlerini sentezlemişler, bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar N,N-dimetil ve piroldin sübtütientli bileşiklerin *Staphylacoccus aureus* suşuna karşı en yüksek aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.

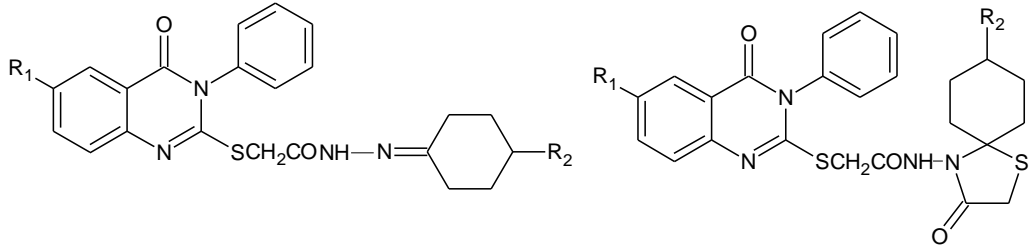


R : -N(C₂H₅)₂, piroldinil.

Desai ve ark. (93), bazı sübtütüe kinozolon tiyoüre türevlerini elde etmişler ve bileşikler üzerinde anti-HIV aktivite taraması yapmışlardır. N-2-metil-4(4H)-okso-3-kinazolinil-N'-3-metoksifeniltiyoüre bileşliğini en aktif bileşik olarak tespit etmişlerdir.

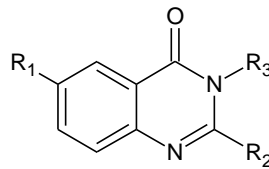


Karalı ve ark. (94), {3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il}-merkptoasetik asit siklohegzilidenhidrazit ve 4-{(3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il)merkptoasetilamino-4}-aza-1-tiyaspiro[4.5]dekan-3-on bileşiklerini sentez etmişlerdir. Araştırmacılar, *Microsporium gypseum*, *Microsporium canis*, *Tricophyton mentagrophytes* ve *Tricophyton rubrum* mantar suşlarına karşı antifungal aktiviteleri test edilen bileşiklerin çoğunun aktif olduklarını kaydetmişlerdir.



R₁ : -H, -CH₃, -Cl ; **R₂** : -H, -CH₃.

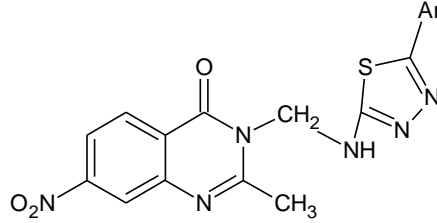
Santagati ve ark. (95), elde ettikleri süstitüe 4-kinazolinonların anti-enflamatuvar aktivitelerini test etmişler, 3-sikloheksil-6-kloro-kinazolin-4(3H)-on ve 3-sikloheksil-kinazolin-4(3H)-on türevlerinin en aktif bileşikler olduklarını tespit etmişlerdir.



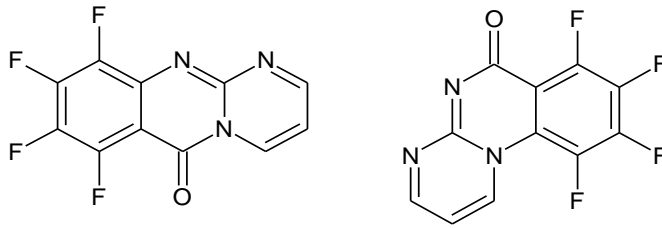
R₁ : -H, -Cl ; **R₂** : -H, -CH₃, -C₆H₁₁ ; **R₃** : -H, -CH₃, -C₆H₁₁

Bhat ve ark. (96), 7-nitro-2-metil-4(3H)-kinazolinon ve 2-amino-5-aril-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin Mannich bazı ile tepkimesinden 7-nitro-2-metil-3-[[5'-aril-

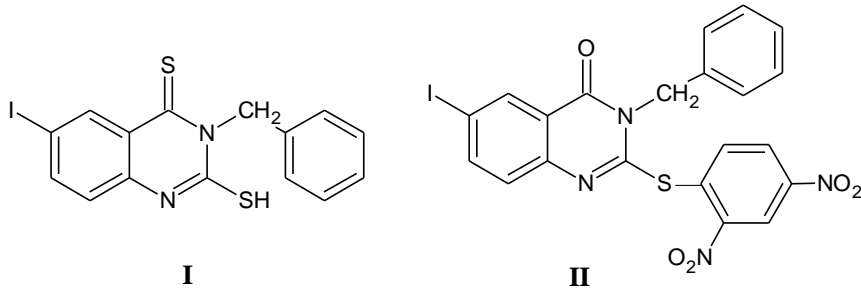
1,3,4-tiyadiazol-2-il}aminometil}kinazolin-4-on türevlerini elde etmişler, bileşiklerin *B.subtilis*, *E.coli*, *P.aeruginosa*, *S.typhi* ve *S.aureus* suşlarına karşı *in vitro* antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Test edilen bileşiklerin antibakteriyel aktivite göstermediklerini kaydetmişlerdir.



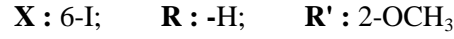
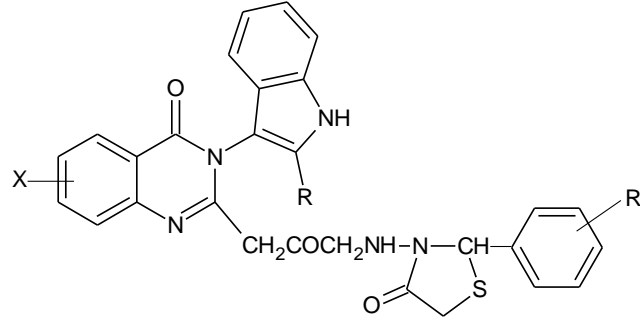
Deetz ve ark. (97), sentezledikleri süstitüe-4(3H)-kinazolinon türevlerinin uygulanılan 60 adet tümör hücresine karşı orta derecede etkili olduklarını bildirmişlerdir.



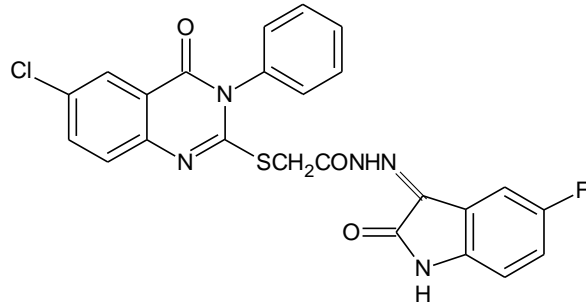
Hamid ve ark. (98), 6-iyodo ve 2-tiyoeter işlevsel gruplarını içeren bir seri 4(3H)-kinazolinon türevlerini sentezlemişler ve bileşiklerin *in vitro* ortamda antitümör aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar 2-merkpto-3-benzil-4-tiyokso-6-iyodo-3H-kinazolin (**I**) ve 2-(2,4-dinitrofenil)-3-benzil-6-iyodo-4(3H)-kinazolinon (**II**) türevlerinin en aktif bileşikler olduklarını tespit etmişler, bu bileşiklerin aktif antikanser ajan olabileceklerini belirtmişlerdir.



Kumar ve ark. (99), bir seri 4(3H)-kinazolinon türevlerini elde etmişler, bileşiklerin antienflamatuvar, analjezik ve akut toksisitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, 2-(*o*-metoksifenilaminometilasetil-4'-okso-1'-tiyazolidinil)-3-(indol-3"-il)-6-iyodo-4(3H)-kinazolinon bileşiğinin en güçlü aktiviteyi gösterdiğini bildirmişlerdir.

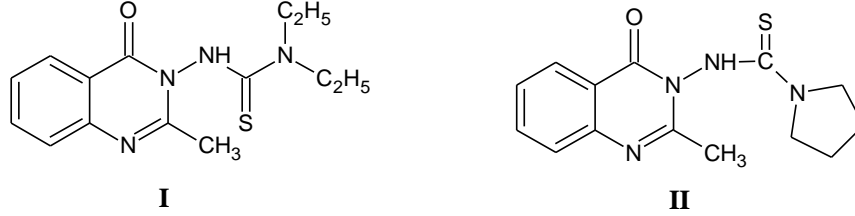


Gürsoy ve Karalı (100), sentezledikleri 3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il)merkптоasetik asit hidrazidlerini, 1H-indol-2,3-dion bileşikleri ile reaksiyona sokarak 3-[[3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il)merkптоasetil]hidrazono]-1H-2-indolinon türevlerini elde etmişlerdir. Araştırmacılar UO-31 böbrek kanser hücre hattını kullanarak bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini incelemişler, en iyi sitotoksik aktiviteyi 3-[[6-kloro-3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il)merkптоasetil]hidrazono]-5-floro-1H-2-indolinon bileşiğın gösterdiğini kaydetmişlerdir.

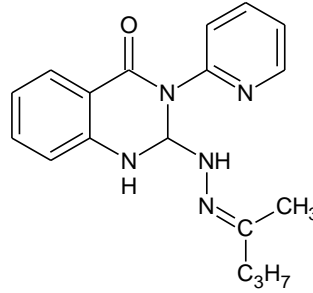


Alagarsamy ve ark. (101), (2-metil-4-okso-3H-kinazolin-3-il)ditiyokarbamik asit metil esterinin farklı aminler ile tepkimesinden 2-metil-3-sübstitüekinazolin-4(3H)-on'ları elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin diklofenak sodyum

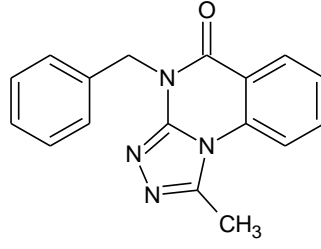
standartına karşı analjezik ve antiinflamatuvar etkilerini incelemişler, 1,1-dietil-3-(2-metil-4-okso-3H-kinazolin-3-il)tiyoüre (I) ve 1-pirolidin-3-(2-metil-4-okso-3H-kinazolin-3-il)tiyoüre (II) bileşiklerinin uygulanan standarta kıyasla daha kuvvetli analjezik ve antiinflamatuvar etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



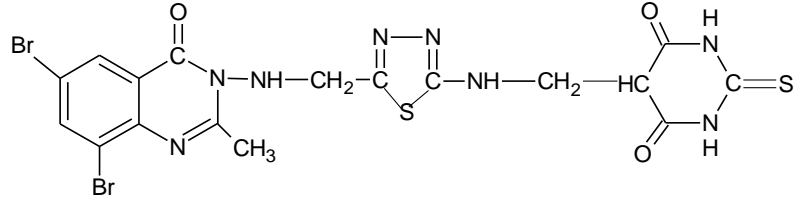
Alagarsamy ve ark. (102), yaptıkları bir çalışmada 3-(2-piridil)-2-süstitüe 4(3H)-kinazolinonları sentezlemişler ve antiinflamatuvar aktivitelerini diklofenak sodyuma karşı test etmişlerdir. 2-(1-metilbütiliden)hidrazino-3-(2-piridil)kinazolin-4(3H)-on bileşiğinin en yüksek aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.



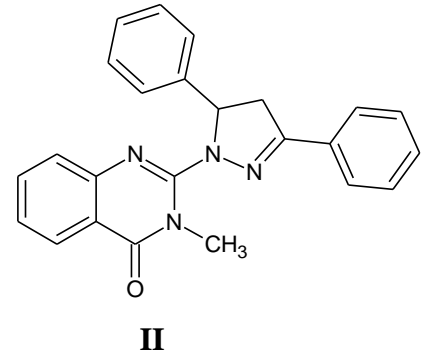
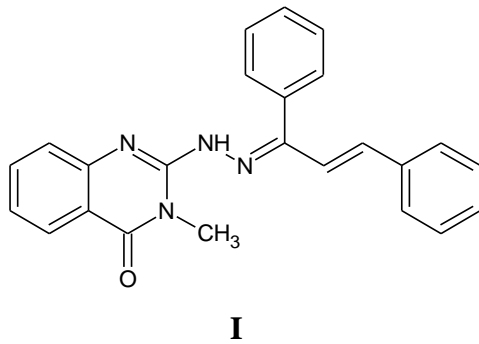
Araştırmacılar (103), yaptıkları başka bir çalışmada sentezledikleri 1-süstitüe-4-benzil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]kinazolin-5-on bileşiklerinin klorfeniramin maleat standart maddesine karşı H₁-antihistaminik aktivitelerini incelemişler, 1-metil-4-benzil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]kinazolin-5-on yapısına sahip bileşiğin standart maddeye kıyasla daha yüksek aktiviteye sahip olduğunu ve yeni H₁-antihistaminik ilaç sınıfı oluşturabileceğini bildirmişlerdir.



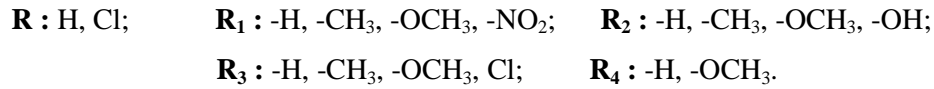
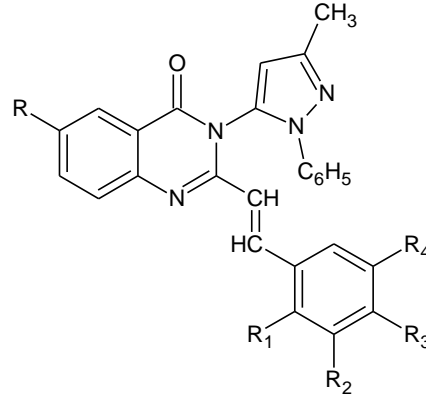
Archana ve ark. (104), antikonvülsan aktiviteye sahip bir seri süstitüe kinazolinon-2-okso/tyobarbitürik asit türevi bileşikleri sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşikler içerisinde özellikle 5-{2'-aminometilen-5'-[3''-aminometilen-2''-metil-6'',8''-dibromokinazolin-4''(3''H)-on]-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il}-2-tyobarbitürik asit yapısına sahip bileşiğin, fenitoin sodyum standart maddesi ile kıyaslandığında % 90 daha yüksek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



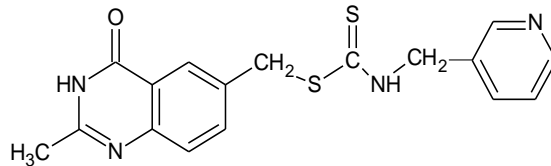
Yeşilada ve ark. (105), analjezik ve antienflamatuvar etkili bileşikler elde etmek amacıyla, 2-[1'-fenil-3'-(süstitüefenil)-2'-propeniliden]hidrazino ya da 2-[5'-(süstitüefenil)-3'-fenil-2'-pirazolin-1'-il] gruplarını içeren 3-metil-4(3H)-kinazolinon türevlerini sentezlemişler, 2-(1'-fenil-3'-fenil-2'-propeniliden)hidrazino-3-metil-4(3H)-kinazolinon (**I**) ve 2-(5'-aril-3'-fenil-2'-pirazolin-1'-il)-3-metil-4(3H)-kinazolinon (**II**) bileşiklerinin en yüksek aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



Raffa ve ark. (106), 2-metilkinazolinonları uygun benzoik aldehyitlerle asetik asitli ortamda 12 saat reaksiyona sokarak 3-(1-fenil-3-metilpirazol-5-il)-2-stirilkinazolin-4(3H)-on'ları kazanmışlardır. L1210 (sıçan lösemi), K562 (insan kronik miyelojen lösemi) ve HL60 (insan lösemi) hücre hatlarına karşı *in vitro* antilösemi etkilerini test etmişler, en yüksek aktiviteyi gösteren bileşiklerin halkanın 3. konumunda heterosiklik grupları taşıyan bileşikler olduklarını tespit etmişlerdir.

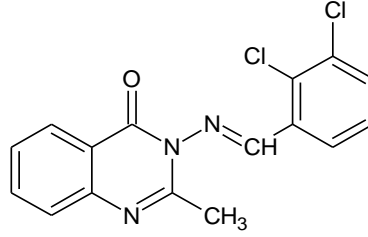


Li Cao ve ark. (107), başlangıç maddesi olarak 2-amino-5-metilbenzoik asiti kullanarak dört basamakta 4(3H)-kinazolinonların süstitübenzilamino/heterosiklik metilamino karboditiyoat türevlerini elde etmişlerdir. Araştırmacılar *in vitro* ortamda A-459 (akciğer), HCT-8 (kolon) ve Bel-7402 (karaciğer) insan hücre hatlarını kullanarak bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini incelemişler, en güçlü sitotoksik aktiviteyi IC₅₀ değerleri sırasıyla 1.65, 0.93 ve 1.43 µM olan 3-piridinillmetil süstitüentli bileşiğin gösterdiğini kaydetmişlerdir.

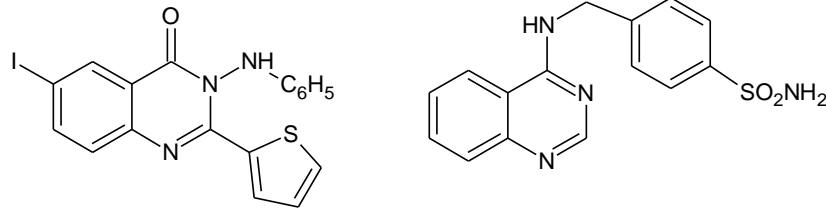


Gao ve ark. (108), etanol içinde süstitü benzaldehyit ile 3-amino-2-aril-4(3H)-kinazolinonun reaksiyonundan bir seri 2-aril/2-metil-3-(süstitübenzoil-

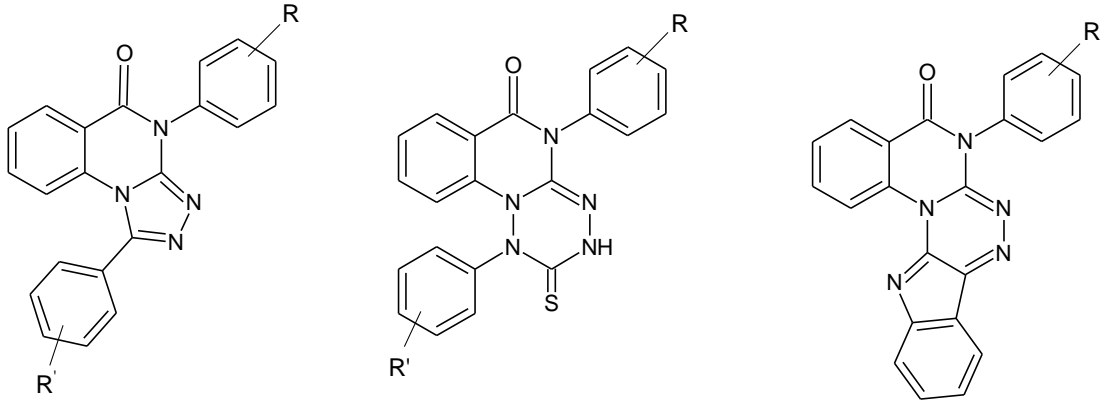
amino)-4(3H)-kinazolinon türevlerini sentez etmişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin *in vivo* ortamda *Fusarium oxysporum*, *Gibberella zaeae* ve *Valsa mali*'a karşı Ningnanmycin standartına kıyasla antiviral aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar 2-metil-3-[(2,3-diklorofenil)metiliden]amino}-4(3H)-kinazolinon yapısına sahip olan bileşiğin en yüksek antiviral etki gösterdiğini kaydetmişlerdir.



Al-Obaid ve ark. (109), sentezledikleri 2-tiyenil-6-iyodo-4(3H)-kinazolinon türevlerinin moleküler modelleme ve QSAR teknikleri kullanarak *in vitro* antitümör aktivitelerini incelemişler, 3-fenilamino ve 4-sülfoamido- benzilamino süstitüentli en aktif moleküllerin GI₅₀ değerlerini sırasıyla 12.7, 10.3 ve 16.9 μ M olarak kaydetmişlerdir.

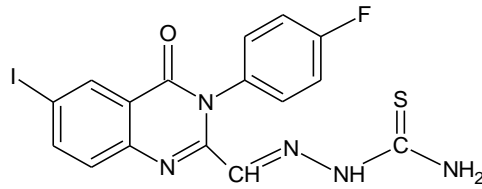


Pandey ve ark. (110), 3-(süstitüefenil)-2-hidrazinokinazolin-4-on bileşiğinden [1,2,4]-triazol, [1,2,4]-triazin ve [1,2,4,5]-tetrazin halkalı heterosiklik yapılarını içeren üç yeni kinazolinon türevi elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus subtilis* suşlarına karşı önemli derecede antibakteriyal etkiye sahip olduklarını, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger* mantar suşlarına karşı da önemli derecede antifungal etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



R : -H, 4-Cl, 4-CH₃, 4-OCH₃; **R' :** -H, 4-Cl, 2-CH₃, 4-CH₃, 4-OCH₃.

Aly ve ark. (111), 6-iyodo antranilik asiti kullanarak bir seri yeni 3-aril-4(3H)-kinazolinon-2-karboksaldehit türevleri ile bu bileşiklerin komplekslerini elde etmişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin sitotoksik aktivitesini incelemişler ve 2-{[3-(4-florofenil)-6-iyodo-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il]metilen}hidrazinkarbotiyomit bileşiğinin standart madde sisplatine karşı en iyi aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ ve YÖNTEM)

5.1. Araç ve Gereçler

5.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Aseton (Merck), benzokain (Merck), benzoil klorür (Merck), dietileter (Merck), etanol, hidrazin hidrat (Merck), metil izotiyosiyanat (Fluka), etil izotiyosiyanat (Merck), propil izotiyosiyanat (Aldrich), siklohegzil izotiyosiyanat (Fluka), fenil izotiyosiyanat (Sigma), benzil izotiyosiyanat (Fluka), fenetil izotiyosiyanat (Merck), *p*-klorofenil izotiyosiyanat (Fluka), *p*-metilfenil izotiyosiyanat (Fluka), *p*-nitrofenil izotiyosiyanat (Merck), sülfürik asit (Merck), asetikanhidrit (Merck), glasiyel asetik asit (Merck), silikajel (Merck 254 nm, 0.2 mm, 20x20 cm), sodyum hidroksit (Merck).

5.1.2. Kullanılan cihazlar

Rotaevaporatör	IKA®-WERKE RV05-ST
Erime Noktası Tayin Cihazı	Schmelzpunktbestimmer SMP II
UV Spektrofotometre	Schimadzu UV-1601
IR Spektrofotometre	Schimadzu FTIR 8400 S
¹ H-NMR Spektrometresi	Bruker AVANCE-DPX 400
Kütle Spektrometresi	Agilant 1100 LC-MS Waters 2695 Alliance
Elementel Analiz Cihazı	Kleinfeld SMP-II

5.2. Genel Sentez Yöntemleri

5.2.1. Etil 4-(benzoilamino)benzoat sentezi [1]

0.05 mol benzokain (8.25 g), 60 ml dietileterde çözülür. Magnetik karıştırıcıda karıştırılarak üzerine damla damla 0.05 mol (6 ml) benzoil klorür ilave edilir. Oluşan beyaz çökelti bol su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılarak saflaştırılır. Verim, % 68. E.n. 137 °C (112).

5.2.2. 4-(Benzoilamino)benzoilhidrazin sentezi [2]

0.01 Mol etil 4-(benzoilamino)benzoat'ın üzerine 6 ml hidrazin hidrat (% 99) ilave edilerek elektrikli mantoda ve geri çeviren soğutucu altında 110-130 °C'de 30 dakika ısıtılır. Reaksiyon karışımına 10 ml etanol eklenerek 45 dakika su banyosunda ısıtmaya devam edilir. Katı madde süzülür, kurutulur, kaynar etanol ile yıkanarak saflaştırılır. Verim, % 79. E.n. 235–236 °C (113).

5.2.3. 1-[4-(Benzoilamino)benzoil]-4-alkil/ariltiyosemikarbazidlerin sentezi [3a-j]

0.0028 Mol 4-(benzoilamino)benzoilhidrazin üzerine 45 ml etanol eklenerek su banyosunda ısıtılır. Reaksiyon karışımına 0.0028 mol alkil/arilisotiyosiyanat bileşiği ilave edilerek geri çeviren soğutucu altında 2-2.5 saat ısıtılır. Oluşan çökelti süzülür, su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılarak saflaştırılır (114).

5.2.4. 2-(4-Aminofenil)- 5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazollerin sentezi [4a-j]

0.006 Mol 1-[4-(benzoilamino)benzoil]-4-alkil/ariltiyosemikarbazid üzerine 15 ml % 50'lik H₂SO₄ ilave edilerek 110-150 °C'de geri çeviren soğutucu altında ve elektrikli mantoda 5 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımı 2N NaOH ile nötralize edilir. Oluşan çökelti süzülür, su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden billurlandırılarak saflaştırılır (115).

5.2.5. 2-Metil-3-[4-(5'-süstitüeamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)- kinazolinonlar ve asetilli türevlerinin sentezi [5a,c,e,h-j], [6f,g], [7a-e,j]

0.002 Mol (0.274 g) antranilik asit üzerine 0.6 ml asetik anhidrit ilave edilip susuz ortamda 4 saat 100 °C'de geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Asetik anhidritin aşırısı vakum altında uçurulur. Elde edilen karışıma 0.01 M 2-alkil/arilamino-5-(4-aminofenil)-1,3,4 tiyadiazolün asetik asit içerisindeki karışımı ilave edilir. Reaksiyon 4 saat geri çeviren su banyosunda ısıtılır. Karışım buz içine dökülerek 1 gece buzdolabında bekletilir. Oluşan katı süzülür, soğuk distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır (55).

5.3. Kromatografik Çalışmalar

Sentezlenen maddelerin reaksiyon takibi ve safsızlık kontrolleri İ.T.K. metodu ile yapılmıştır. Adsorban olarak 0.2 mm kalınlığındaki 20x20 cm hazır silika jel plakları (Merck-F-254) kullanılmıştır. Maddelerin kromatografik kontrollerinde çözücü sistemi olarak Benzen:Aseton (70:30, v/v) kullanılmış, bileşiklere ait lekeler dalga boyu 254 nm olan UV lambasında tespit edilmiştir. 4(3H)-kinazolinon bileşikleri (7a-e,j) UV ışık altında pembe renk olarak tespit edilmişler, püskürtülen DAC belirteci ile [4-dimetilaminosinnamaldehit'in 1 M hidroklorik asit (50 ml) ve etanoldeki (50 ml) % 0.2'lik çözeltisi.] sarı renkli lekeler oluşturmuşlardır. Asetilli

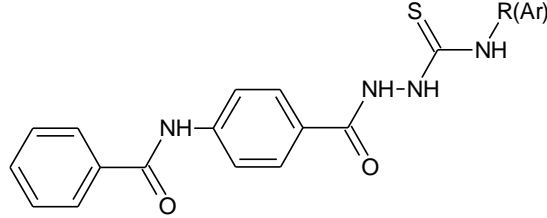
türevleri (**5a,c,e,h-j**), (**6f,g**) ise UV ışık altında turuncu renk olarak tespit edilmişler ve püskürtülen DAC belirteci ile mor renkli lekeler oluşturmuşlardır.

5.4. Sitotoksik Etki Çalışması

Sentezlenen bileşiklerin sitotoksik etkileri L929 hücre hattı kullanılarak MTT [3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür] testi ile tayin edilmiştir. Bu amaçla bileşikler $5 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonda hücelere uygulanmış ve hücreler 48 saat 37°C 'de % 5.0 CO_2 , % 95 nem içeren ortamda inkübe edilmiştir. Sürenin bitiminde hücrelerin üzerindeki besiyeri alınarak MTT solüsyonu ilave edilmiştir. Hücresel mitokondriyal etki sonuç değerleri 550 nm ve 690 nm dalga boylarında spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

6. BULGULAR

6.1. 1-[4-(Benzoilamino)benzoil]-4-Alkil/Ariltiyosemikarbazidler [3a-j]



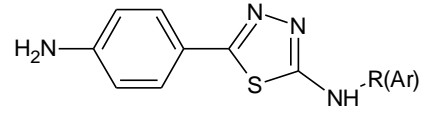
R(Ar) : metil, etil, propil, sikloheksil, fenil, benzil, fenetil, *p*-klorofenil, *p*-metilfenil, *p*-nitrofenil.

0.005 Mol (1.275 g) 4-(benzoilamino)benzoilhidrazinden hareketle 5.2.3'de verilen sentez yöntemine göre elde edilir. Oluşan ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.

Bileşik kodu	R /Ar	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	Literatürdeki Erime Noktası (°C)
3a	metil	70	239	239 (116)
3b	etil	65	218-219	212-214 (115)
3c	propil	68	224-225	224-226 (115)
3d	sikloheksil	71	215	225 (116)
3e	fenil	67	259-262	259-260 (115)
3f	benzil	72	218-219	218-220 (115)
3g	fenetil	70	226	253-254 (116)
3h	<i>p</i> -klorofenil	65	253-254	258 (115)
3i	<i>p</i> -metilfenil	66	236	238 (115)
3j	<i>p</i> -nitrofenil	68	246	245-248 (115)

Tablo 2: Sentezlenen [3a-j] bileşiklerine ait fiziksel parametreler

6.2. 2-(4-Aminofenil)-5-Alkil/Arilamino-1,3,4-Tiyadiazol Türevleri [4a-j]



R(Ar) : metil, etil, propil, sikloheksil, fenil, benzil, fenetil, *p*-klorofenil, *p*-metilfenil, *p*-nitrofenil.

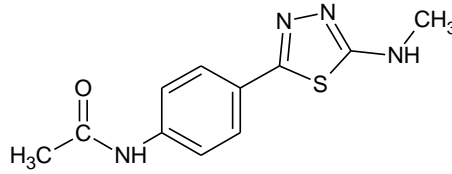
0.006 Mol **3a-j**'den hareketle 5.2.4'de verilen genel sentez yöntemine göre elde edilir. Oluşan ürün etanolden billurlandırılarak saflaştırılır.

Bileşik kodu	R / Ar	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	Literatürdeki Erime Noktası (°C)
4a	metil	55	217-218	218 (115)
4b	etil	58	162-165	170 (117)
4c	propil	54	106-107	105-108 (115)
4d	sikloheksil	49	98-99	100 (115)
4e	fenil	63	188	188-189 (115)
4f	benzil	60	222-223	225 (115)
4g	fenetil	59	156	151 (118)
4h	<i>p</i> -klorofenil	61	252-254	252-255 (115)
4i	<i>p</i> -nitrofenil	52	316	>300 (115)
4j	<i>p</i> -metilfenil	56	216	217-218 (115)

Tablo 3: Sentezlenen [4a-j] bileşiklerine ait fiziksel parametreleri

6. 3. N-{4-[5-(Sübstitüeamino)-1,3,4-Tiyadiazol-2-il]fenil}Asetamid Türevleri [5a,c,e,h-j]

6.3.1. N-{4-[5-(Metilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil}asetamid [5a]



0.41 g (0.002 mol) 2-(4-Aminofenil)-5-metilamino-1,3,4-tiyadiazol'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yönteme göre sentez edilir. Elde edilen ürün buz içine dökülerek 1 gece buzdolabında bekletilir. Oluşan katı süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır.

Verim, % 71. Kahverengi kristal madde, e.n. 270-272 °C (lit.e.n. 236-238 °C [119]). Su ve eterde çözünmez. Kloroform ve sıcak etanolde çözünür.

Elementel analiz sonuçları :

C₁₁H₁₂N₄OS. H₂O için;

Hesaplanan (%) : C: 49.61; H: 5.30; N: 21.04; S: 12.04

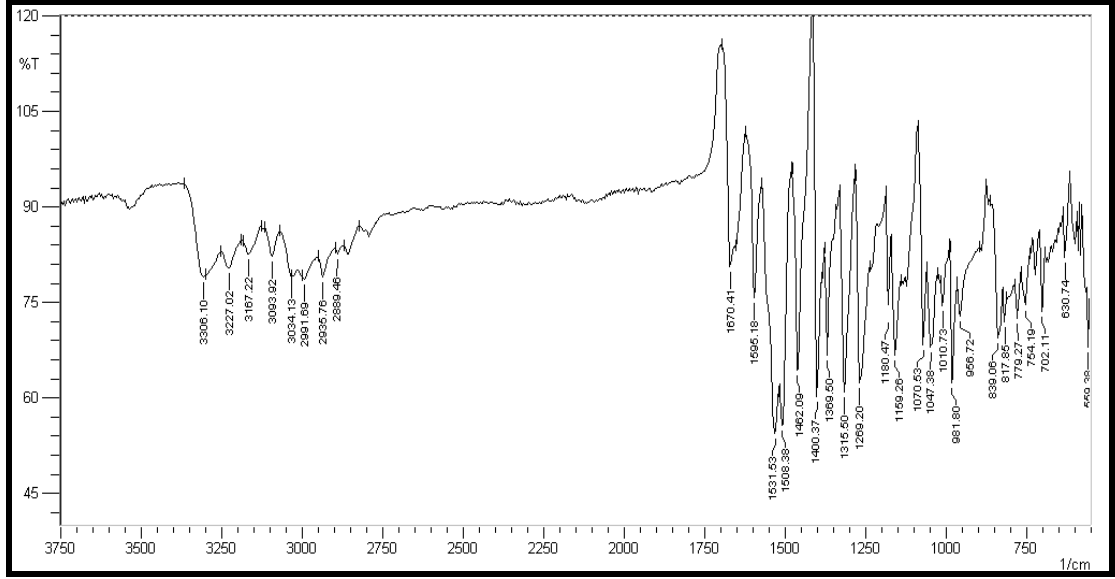
Bulunan (%) : C: 49.54; H: 5.03; N: 21.02; S: 11.60

Spektral bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 316.5 (8168), 275.5 (3544), 203.5 (13574).

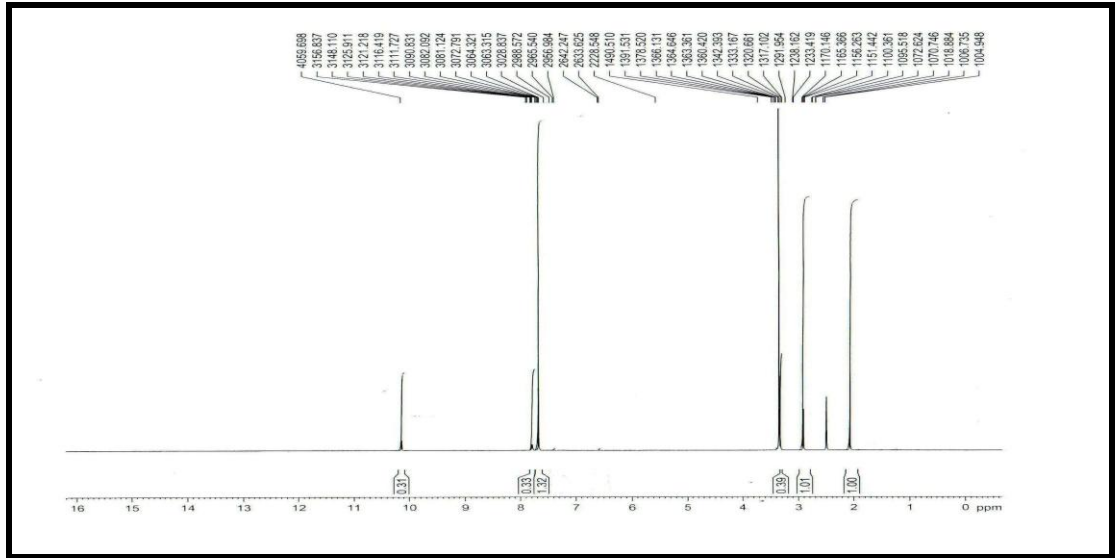
(100 ml'sinde 1.1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu ($\nu_{maks.}$, cm^{-1}) : 3540 (H₂O, O-H g.b.); 3306, 3227, 3167 (sekonder amin ve amit N-H g.b.); 3094 (aromatik =C-H g.b.); 2992, 2936 (metil asim. ve sim. C-H g.b.); 1670 (amit C=O g.b.); 1595, 1531, 1462 (aromatik C=C ve tiyadiazol C=N g.b.); 1315, 1269 (sekonder aminin C-N g.b.); 839 (1,4-disübstitüe benzen); 702 (tiyadiazol halkası C-S-C g.b.).



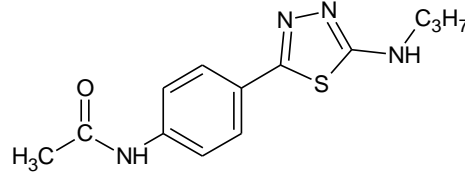
Şekil 1: Bileşik 5a'nın IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm) : 2.10 (3H, s, -COCH $_3$); 2.50 (çözücü piki); 2.90 (3H, d, J: 9.10, -NH-CH $_3$); 3.34 (çözücü içindeki su piki); 7.65 (4H, s, Ar-H); 7.81 (1H, s, -NH-); 10.14 (1H, s, -CONH).



Şekil 2: Bileşik 5a'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

6.3.2. N-{4-[5-(Propilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil}asetamid [5c]



0.47 g (0.002 mol) 2-(4-Aminofenil)-5-propilamino-1,3,4-tiyadiazol'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yönteme göre sentez edilir. Elde edilen ürün buz içine dökülerek 1 gece buzdolabında bekletilir. Oluşan katı süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır.

Verim, % 65. Kahverengi kristal madde, e.n. 240-242 °C (lit.e.n. 216-217 °C [119]). Su ve eterde znmez. Kloroform ve sıcak etanolde znr.

Elementel analiz sonuçları :

C₁₃H₁₆N₄OS için;

Hesaplanan (%) : C: 56.50; H: 5.84; N: 20.27; S: 11.60

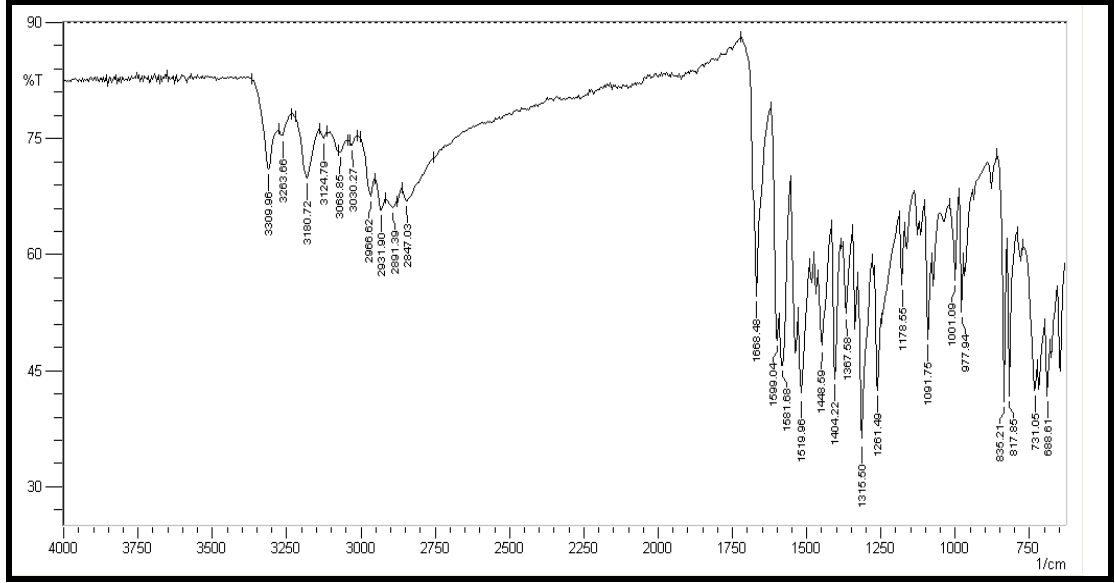
Bulunan (%) : C: 56.43; H: 5.72; N: 20.04; S: 11.20

Spektral bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 321.5 (11270), 261.5 (3183), 201.5 (9249).

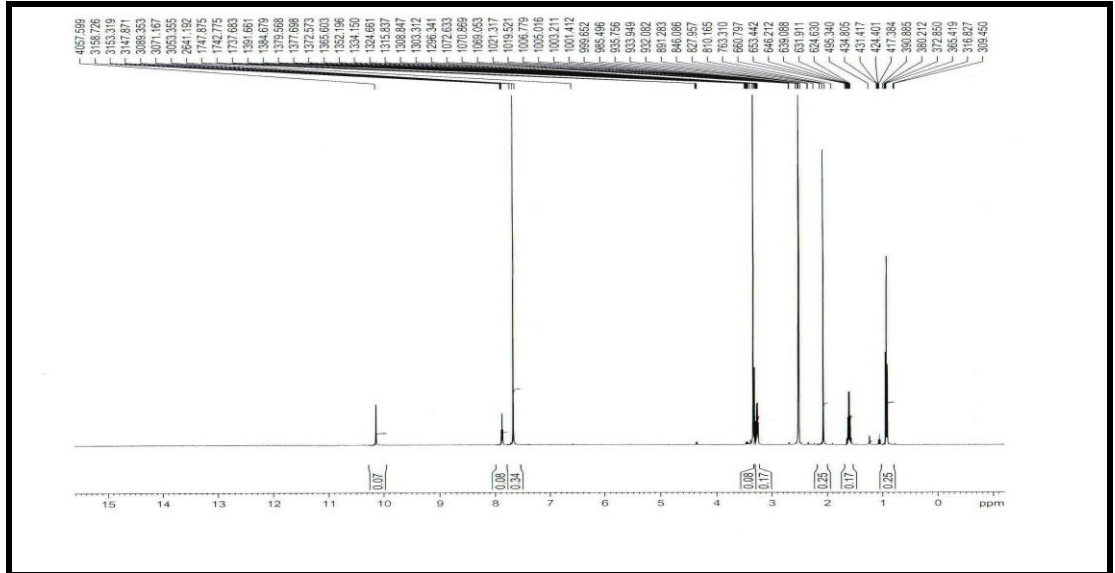
(100 ml'sinde 1.1 mg madde içeren etanollü zelti).

IR Spektrumu ($\nu_{maks.}$, cm^{-1}) : 3309, 3264, 3180 (sekonder amin ve amit N-H g.b.); 3069 (aromatik =C-H g.b.); 2967, 2932 (metil ve metilen asim. ve sim. C-H g.b.); 1668 (amit C=O g.b.); 1582, 1520, 1449 (aromatik C=C ve tiyadiazol C=N g.b.); 1367 (propil sim. C-H e.b.); 1315, 1261 (sekonder aminin C-N g.b.); 817 (1,4-disübstitüe benzen); 689 (tiyadiazol halkası C-S-C g.b.).



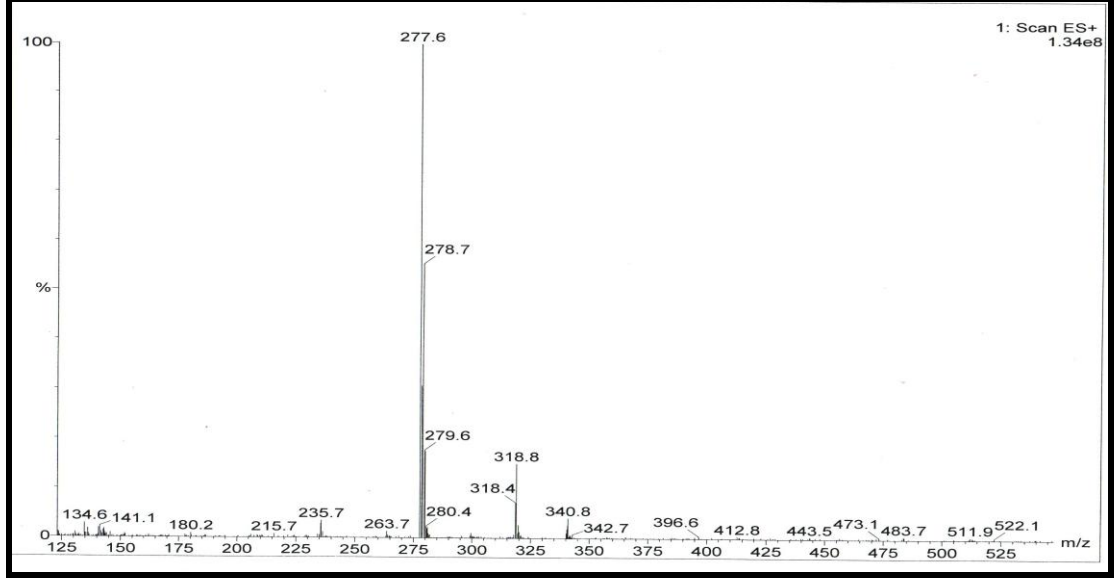
Şekil 3: Bileşik 5c'nin IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm) : 0.93 (3H, t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 1.57-1.61 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2.07 (3H, s, $-\text{COCH}_3$); 2.51 (çözücü piki); 3.21-3.60 (2H, q, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 3.35 (çözücü içindeki su piki); 7.67 (4H, s, Ar-H); 7.89 (1H, t, $-\text{NH}-$); 10.15 (1H, s, $-\text{CONH}-$).



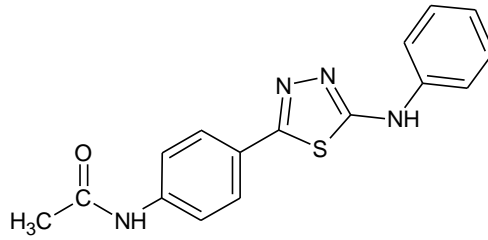
Şekil 4: Bileşik 5c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Kütle Spektrumu (ES⁺ m/z, % bağıl bolluk) : 278 (% 56 (M+2⁺), 277 (% 100 (M+1⁺), 263 (% 2), 235 (% 4).



Şekil 5: Bileşik 5c'nin kütle spektrumu

6.3.3. N-{4-[5-(Fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil}asetamid [5e]



0.54 g (0.002 mol) 2-(4-Aminofenil)-5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yönteme göre sentez edilir. Elde edilen ürün buz içine dökülerek 1 gece buzdolabında bekletilir. Oluşan katı süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır.

Verim, % 76. Koyu sarı toz madde, e.n. 271-273 °C (lit.e.n. 264-267 °C [119]). Su ve eterde çözünmez. Kloroform ve sıcak etanolde çözünür.

Elementel analiz sonuçları :

C₁₆H₁₄N₄OS için;

Hesaplanan (%) : C: 61.92; H: 4.55; N: 18.05; S: 10.33

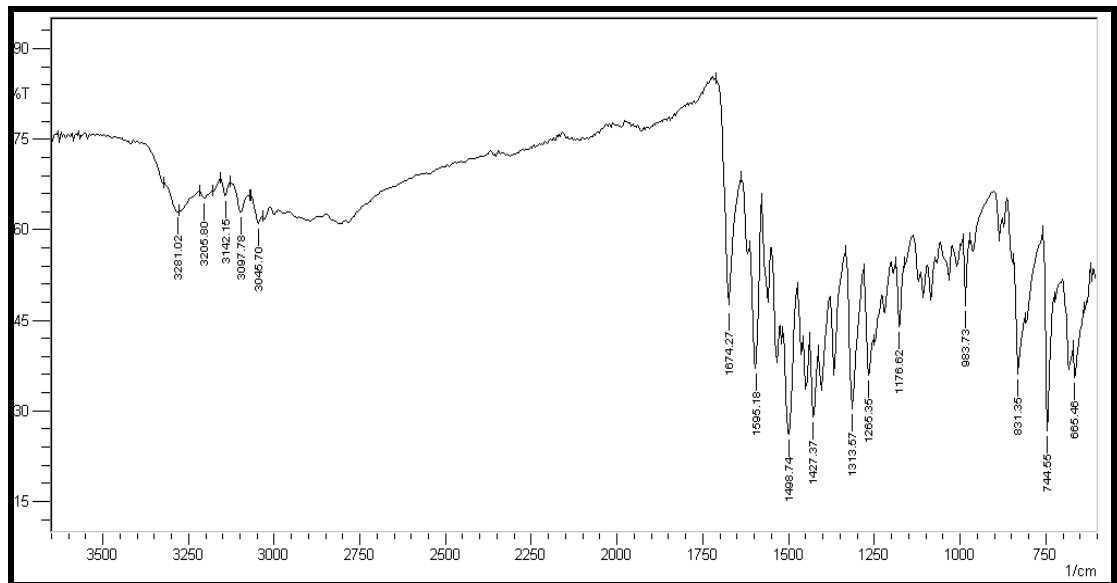
Bulunan (%) : C: 61.11; H: 4.54; N: 17.50; S: 10.24

Spektral bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 341.0 (37403), 276.0 (15861), 203.5 (18649).

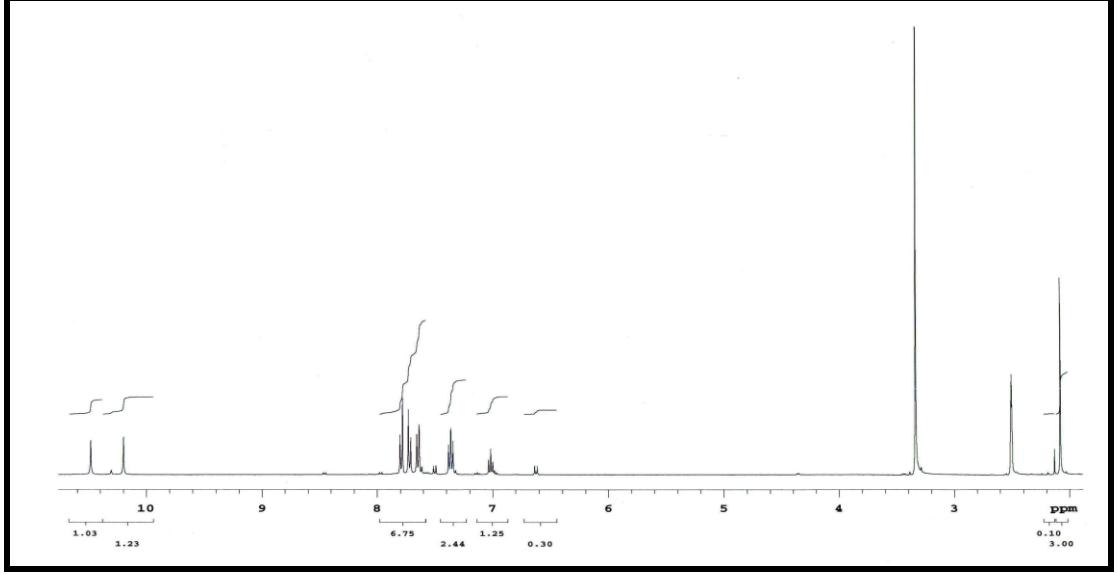
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu ($\nu_{maks.}$ cm⁻¹) : 3281, 3206, 3142 (sekonder amin ve amit N-H g.b.); 3098, 3046 (aromatik =C-H g.b.); 1674 (amit C=O g.b.); 1595, 1558, 1533, 1498 (aromatik C=C, tiyadiazol C=N g.b. ve N-H e.b.); 1314, 1265 (sekonder aminin C-N g.b.); 831 (1,4-disüstitüe benzen); 744 (tiyadiazol halkası C-S-C g.b.).



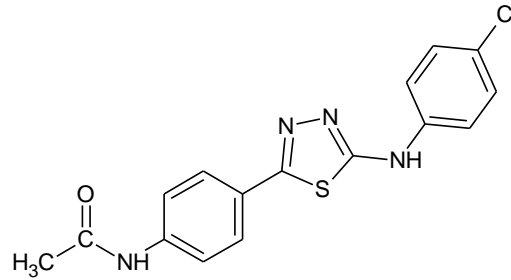
Şekil 6: Bileşik 5e'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm) : 2.08 (3H, s, -COCH₃); 2.50 (çözücü piki); 3.34 (çözücüye ait su piki); 6.90-7.85 (9H, m, Ar-H); 10.20 (1H, s, -CONH-); 10.48 (1H, s, -NH-).



Şekil 7: Bileşik 5e'nin ¹H-NMR spektrumu

6.3.4. N-(4-{5-[(4-Klorofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}fenil)asetamid [5h]



0.60 g (0.002 mol) 2-(4-aminofenil)-5-(p-klorofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yöntemle sentez edilir. Elde edilen ürün buz içine dökülerek 1 gece bu ortamda bekletilir. Oluşan katı süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır.

Verim, % 71. Krem renkli kristal madde, e.n. 298 °C. Su ve kloroformda çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür.

Elementel analiz sonuçları:

$C_{16}H_{13}ClN_4OS \cdot H_2O$ için;

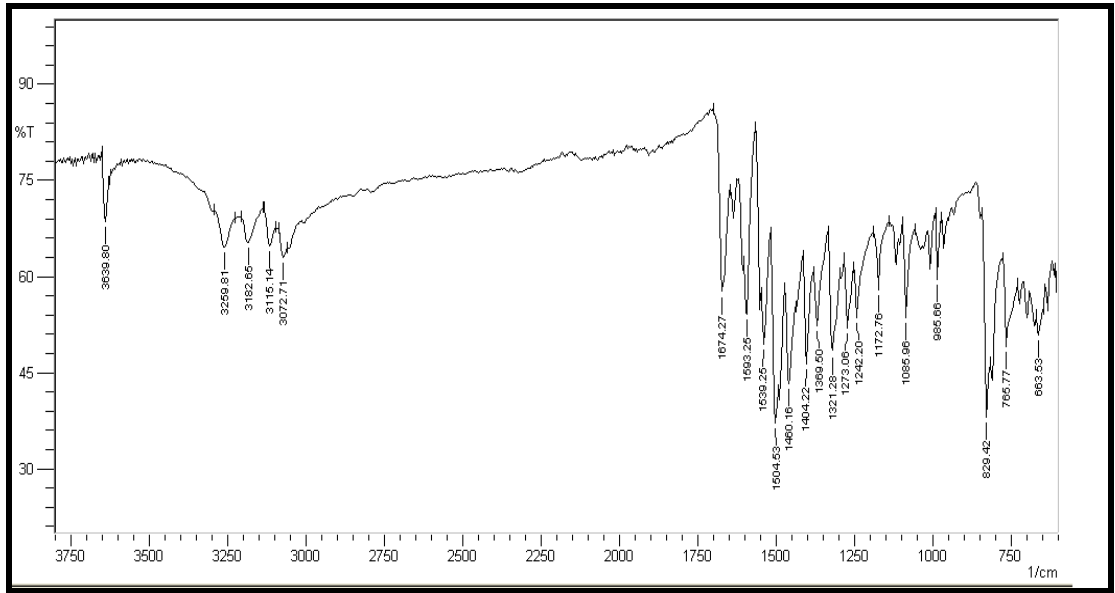
Hesaplanan (%) : C: 52.96; H: 4.17; N: 15.44; S: 8.84

Bulunan (%) : C: 53.46; H: 3.99; N: 15.15; S: 9.66

Spektral bulgular

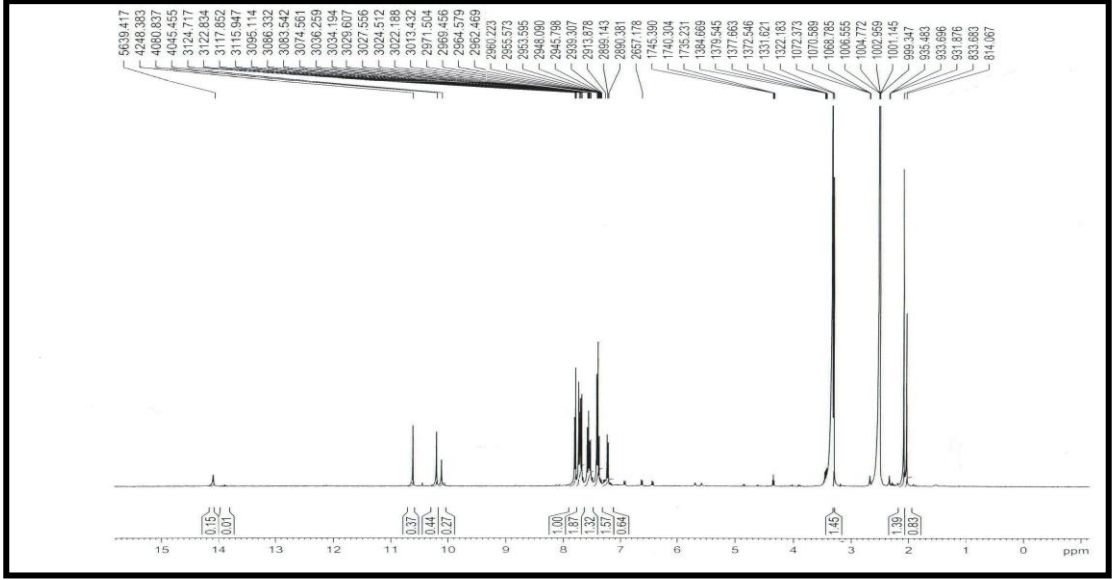
UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 341.0 (44715), 270.0 (19290), 204.5 (15705).
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu ($\nu_{maks.}$ cm^{-1}) : 3640 (H_2O , O-H g.b.); 3260, 3183, 3115 (sekonder amin ve amit N-H g.b.); 3073 (aromatik =C-H g.b.); 1674 (amit C=O g.b.); 1593, 1539, 1460 (aromatik C=C, tiyadiazol C=N g.b. ve N-H e.b.); 1321, 1273 (sekonder amin C-N g.b.); 1086 (Ar-Cl g.b.); 829 (1,4-disübstitüe benzen); 766 (tiyadiazol halkası C-S-C g.b.).



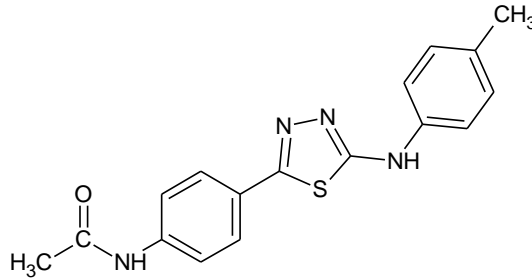
Şekil 8: Bileşik **5h**'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm) : 2.03, 2.08 (3H, 2s, -COCH₃); 2.52 (çözücü piki); 3.34 (çözücüye ait su piki); 7.22-7.81 (8H, m, Ar-H); 10.11-14.09 (2H, 4s, -CONH- ve -NH-).



Şekil 9: Bileşik 5h'nin ¹H-NMR spektrumu

6.3.5. N-(4-{5-[(4-Metilfenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}fenil)asetamid [5i]



0.56 g (0.002 mol) 2-(4-aminofenil)-5-(p-metilfenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yönteme göre sentez edilir. Elde edilen ürün buz içine dökülerek 1 gece buzdolabında bekletilir. Oluşan katı süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır.

Verim, % 62. Krem renkli toz madde, e.n. 332-333 °C. Su ve kloroformda çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür.

Elementel analiz sonuçları :

$C_{19}H_{18}N_4O_2S$ için;

Hesaplanan (%) : C: 62.94; H: 4.97; N: 17.27; S: 9.88

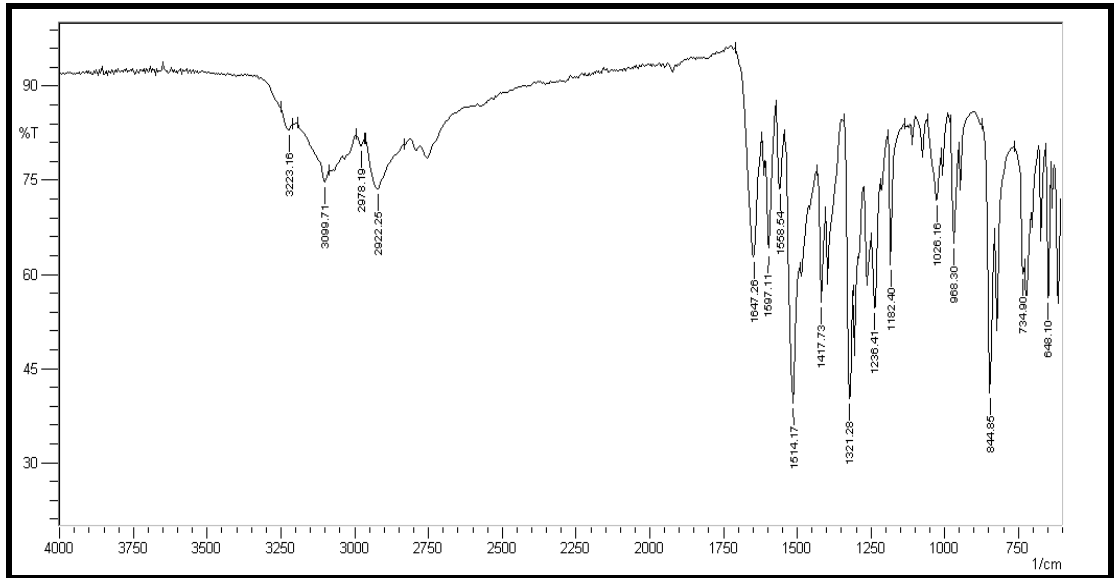
Bulunan (%) : C: 62.35; H: 4.96; N: 16.86; S: 9.43

Spektral bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 366.5 (28167), 265.0 (7297), 203.5 (12703).

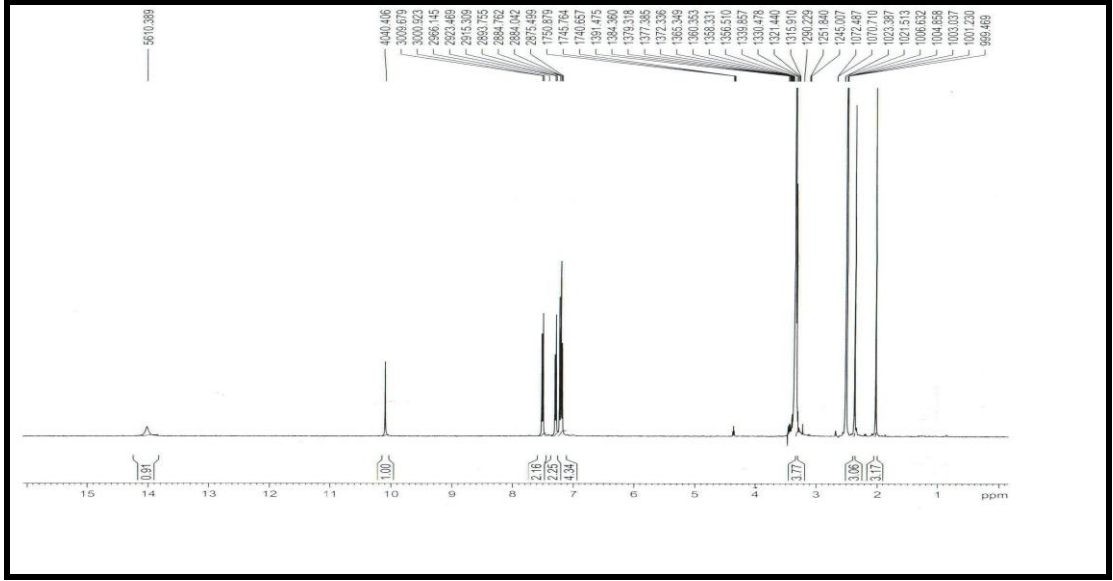
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu ($\nu_{maks.}$ cm^{-1}) : 3223 (sekonder amin ve amit N-H g.b.); 3099 (aromatik =C-H g.b.); 2978, 2922 (metil asim. ve sim. C-H g.b.); 1647 (amit C=O g.b.); 1597, 1559, 1514 (aromatik C=C, tiyadiazol C=N g.b. ve N-H e.b.); 845 (1,4-disübstitüe benzen); 735 (tiyadiazol halkası C-S-C g.b.).



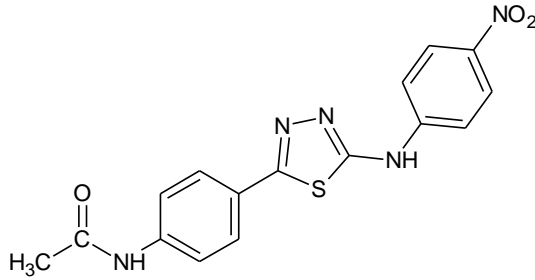
Şekil 10: Bileşik 5i'nin IR spektrumu

1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm) : 2.03 (3H, s, Ar- CH_3); 2.36 (3H, s, $-COCH_3$); 2.50 (çözücü piki); 3.34 (çözücü içindeki su piki); 7.19-7.52 (8H, m, Ar-H); 10.10 (1H, s, $-CONH-$); 14.02 (1H, s, NH-).



Şekil 11: Bileşik 5i'nin ¹H-NMR spektrumu

6.3.6. N-(4-{5-[(4-Nitrofenil)amino]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}fenil)asetamid [5j]



0.63 g (0.002 mol) 2-(4-Aminofenil)-5-(*p*-nitrofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yönteme göre sentez edilir. Elde edilen ürün buz içine dökülerek 1 gece buzdolabında bekletilir. Oluşan katı süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır.

Verim, % 68. Koyu yeşil renkli toz madde, e.n. 342 °C. Su ve kloroformda çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür.

Elementel analiz sonuçları :

$C_{16}H_{13}N_5O_3S$ için;

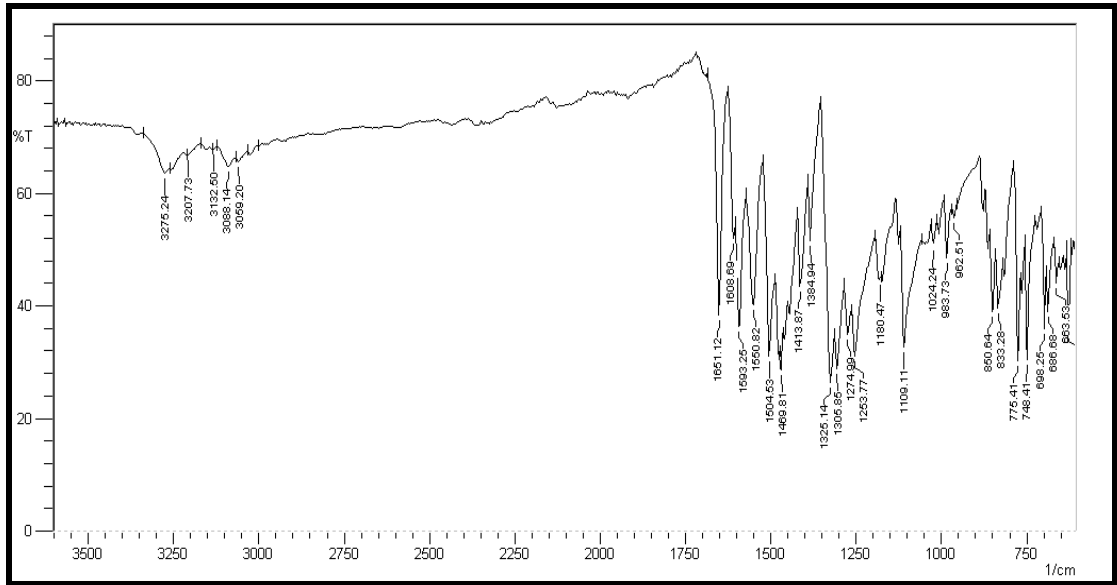
Hesaplanan (%) : C: 54.08; H: 3.69; N: 19.71; S: 9.02

Bulunan (%) : C: 53.46; H: 3.81; N: 18.84; S: 8.74

Spektral bulgular

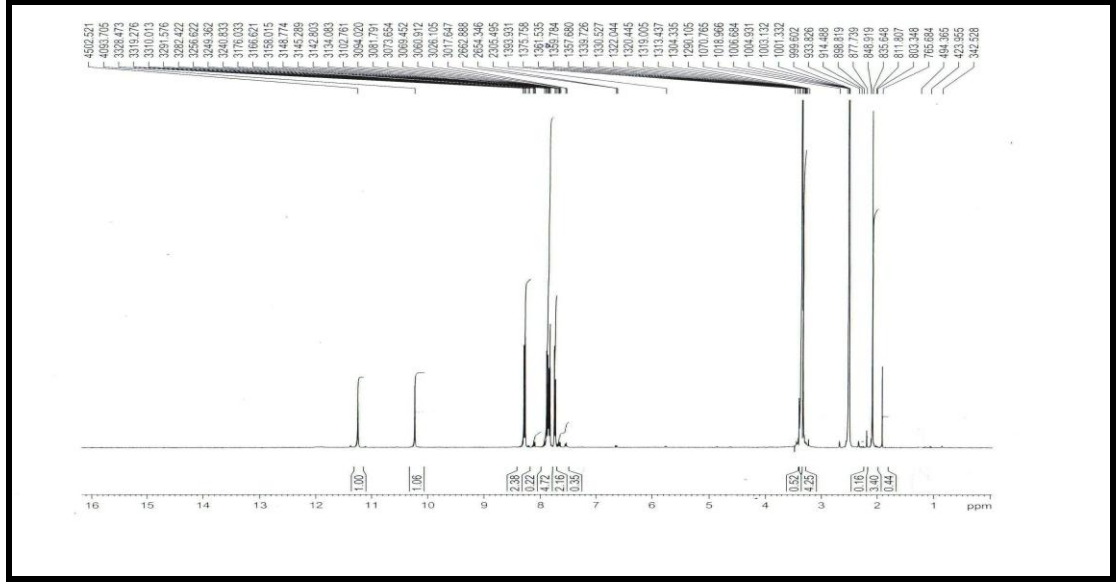
UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 341.0 (38770), 270.0 (19290), 204.5 (15705).
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu ($\nu_{maks.}$ cm^{-1}) : 3275, 3208 (sekonder amin ve amit N-H g.b.); 3088, 3059 (aromatik =C-H g.b.); 1651 (amit C=O g.b.); 1593, 1551, 1504, 1470 (aromatik C=C, tiyadiazol C=N g.b. ve N-H e.b.); 833 (1,4-disüstitüe benzen); 748 (tiyadiazol halkası C-S-C g.b.).



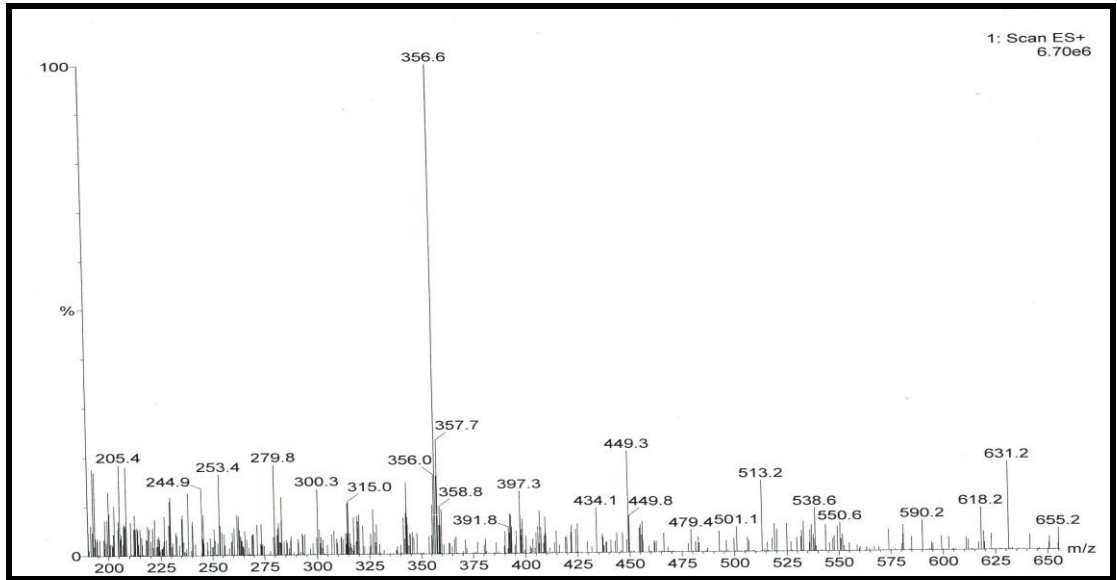
Şekil 12: Bileşik 5j'nin IR spektrumu

1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm) : 2.50 (çözücü piki); 1.91, 2.09 (3H, 2s, -COCH $_3$); 3.34 (çözücüye ait su piki); 7.65-8.32 (8H, m, Ar-H); 10.23 (1H, s, -CONH-); 11.25 (1H, s, -NH-).



Şekil 13: Bileşik 5j'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

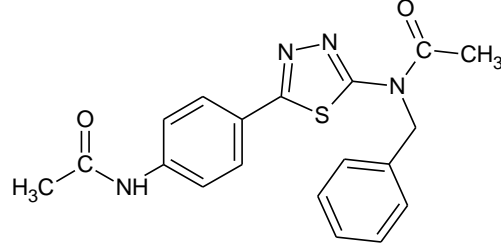
Kütle Spektrumu (ES^+ m/z, % bağıl bolluk) : 357 (% 24 ($\text{M}+2^+$), 356 (% 100 ($\text{M}+1^+$), 315 (% 11), 300 (% 14), 253 (% 18).



Şekil 14: Bileşik 5j'nin kütle spektrumu

6.4. N-{5-[4-(Asetilamino)fenil]-1,3,4-Tiyadiazol-2-il}-N-Sübstitüesetamid Türevleri [6f-g]

6.4.1. N-{5-[4-(Asetilamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}-N-benzilasetamid [6f]



0.56 g (0.002 mol) 2-(4-Aminofenil)-5-benzilamino-1,3,4-tiyadiazol'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yönteme göre sentez edilir. Elde edilen ürün buz içine dökülerek 1 gece buzdolabında bekletilir. Oluşan katı süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır.

Verim, % 65. Krem renkli toz madde, e.n. 264-265 °C. Su ve kloroformda çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür.

Elementel analiz sonuçları:

$C_{19}H_{18}N_4O_2S \cdot H_2O$ için;

Hesaplanan (%) : C: 59.36; H: 5.24; N: 14.57; S: 8.34

Bulunan (%) : C: 60.04; H: 5.89; N: 15.40; S: 8.97

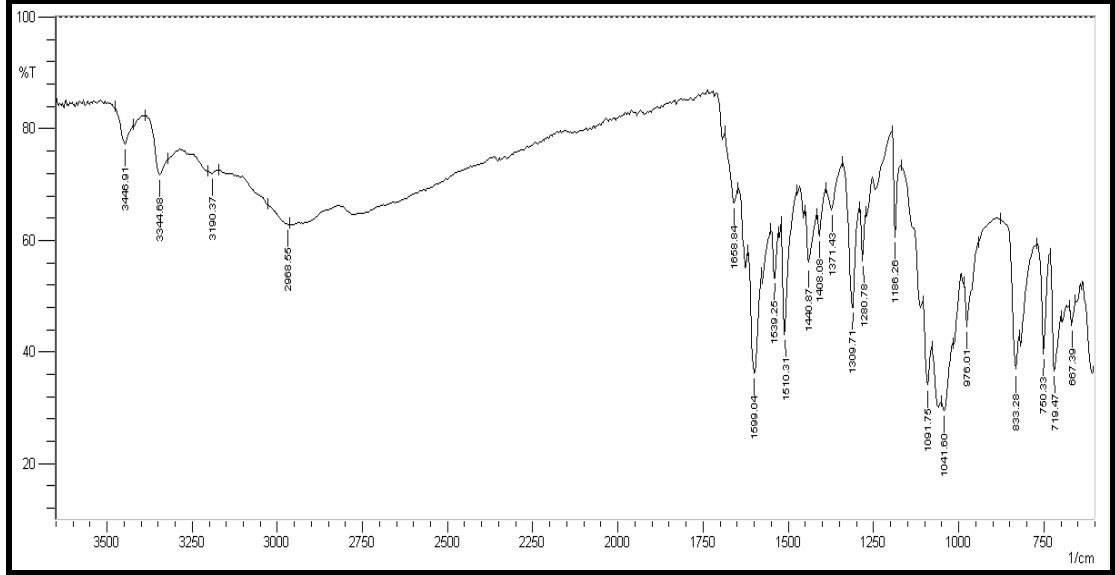
Spektral bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 321.5 (24564), 203.5 (18649).

(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

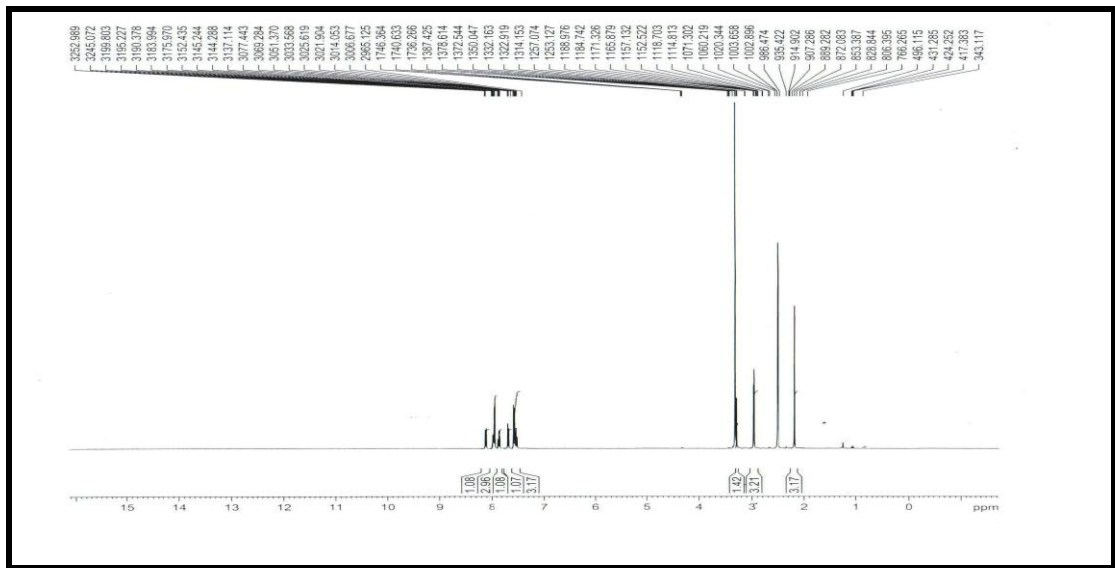
IR Spektrumu ($\nu_{maks.}$, cm^{-1}) : 3447 (H_2O , O-H g.b.); 3345 (sekonder amit N-H g.b.); 3190 (aromatik =C-H g.b.); 2968 (metil C-H g.b.); 1669 (amit C=O g.b.); 1599,

1539, 1510, 1441 (aromatik C=C, tiyadiazol C=N g.b. ve N-H e.b.); 833 (1,4-disübstitüe benzen); 719 (tiyadiazol halkası C-S-C g.b.).



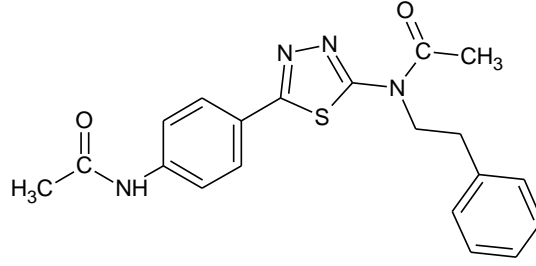
Şekil 15: Bileşik 6f'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm) : 2.18 (3H, s, -COCH₃); 2.97 (3H, s, -COCH₃); 2.50 (çözücü piki); 3.28-3.31 (-CH₂ protonları DMSO piki ile gölgelemiştir); 7.51-8.13 (9H, m, Ar-H).



Şekil 16: Bileşik 6f'nin ¹H-NMR spektrumu

6.4.2. N-{5-[4-(Asetilamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}-N-(2-fenetil)asetamid [6g]



0.59 g (0.002 mol) 2-(4-Aminofenil)-5-fenetilamino-1,3,4-tiyadiazol'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yönteme göre sentez edilir. Elde edilen ürün buz içine dökülerek 1 gece buzdolabında bekletilir. Oluşan katı süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır.

Verim, % 60. Beyaz renkli kristal madde, e.n. 194 °C. Su ve kloroformda znmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde znr.

Elementel analiz sonuçları :

C₂₀H₂₀N₄O₂S . H₂O için;

Hesaplanan (%) : C: 60.65; H: 5.66; N: 15.72; S: 9.00

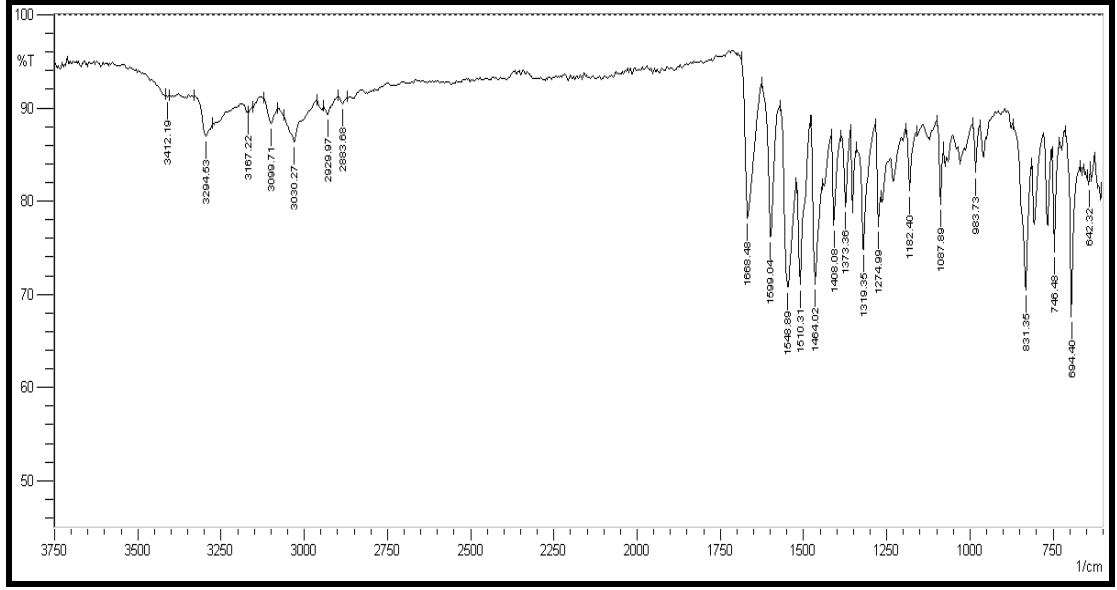
Bulunan (%) : C: 60.32; H: 5.86; N: 15.49; S: 9.06

Spektral bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 322.0 (24414), 261.5 (6306), 203.5 (23243).

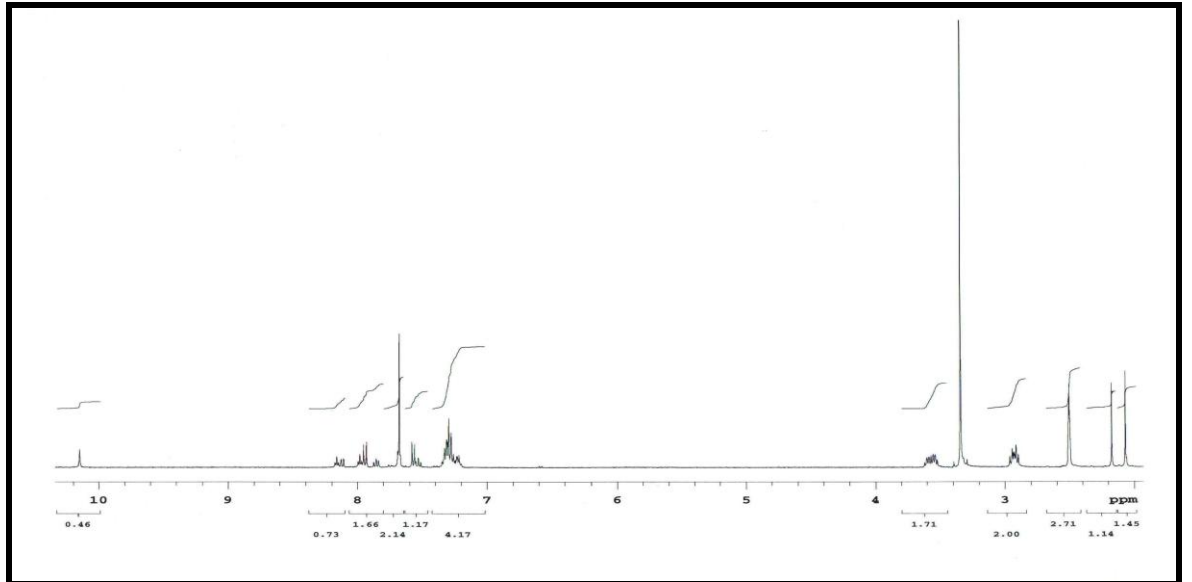
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü zlti).

IR Spektrumu ($\nu_{maks.}$, cm⁻¹) : 3412 (H₂O, O-H g.b.); 3294 (sekonder amit N-H g.b.); 3100, 3030 (aromatik =C-H g.b.); 2930, 2884 (metil ve metilen asim. ve sim. C-H g.b.); 1668 (amit C=O g.b.); 1599, 1549, 1510, 1464 (aromatik C=C, tiyadiazol C=N g.b. ve N-H e.b.); 831 (1,4-disübstitüe benzen); 746 (tiyadiazol halkası C-S-C g.b.).



Şekil 17: Bileşik 6g'nin IR spektrumu

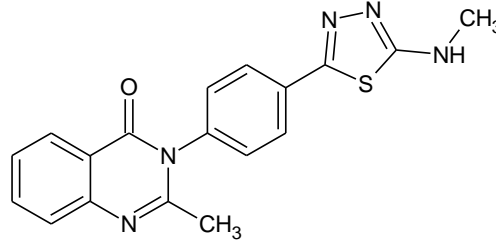
¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/TMS) δ (ppm) : 2.07 (3H, s, -COCH₃); 2.17 (3H, s, -COCH₃); 2.50 (çözücü piki); 2.88-2.97 (2H, q, -CH₂-Ar); 3.34 (çözücüye ait su piki); 3.51-3.63 (2H, q, -CH₂-CH₂-Ar); 7.21-8.16 (9H, m, Ar-H); 10.15 (1H, s, -CONH-).



Şekil 18: Bileşik 6g'nin ¹H-NMR spektrumu

6.5. 2-Metil-3-[4-(5'-Süstitüeamino)-1',3',4'-Tiyadiazol-2'-il]fenil]-4(3H)-Kinazolinon Türevleri [7a-e,j]

6.5.1. 2-Metil-3-[4-(5'-metilamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon [7a]



0.41 g (0.002 mol) 2-(4-Aminofenil)-5-metilamino-1,3,4-tiyadiazol'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yöntemle göre sentez edilir. Elde edilen ürün buz içine dökülerek 1 gece buzdolabında bekletilir. Oluşan katı süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır.

Verim, % 67. Kahverengi parlak kristal madde, e.n. 274-275 °C. Su ve kloroformda çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür.

Elementel analiz sonuçları :

C₁₈H₁₅N₅OS için;

Hesaplanan (%) : C: 61.87; H: 4.33; N: 20.04; S: 9.18

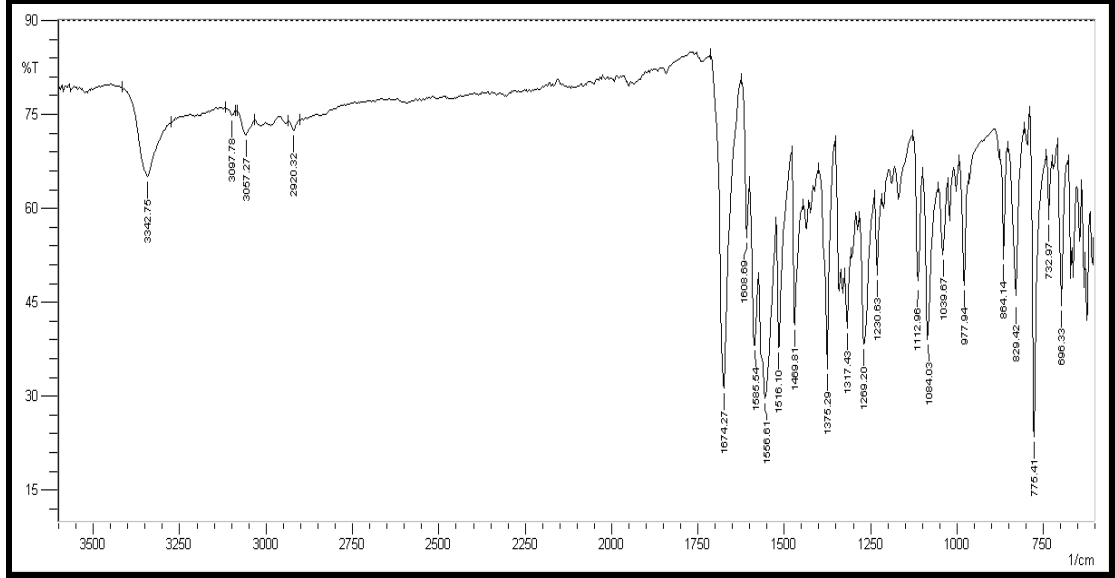
Bulunan (%) : C: 61.49; H: 4.05; N: 19.94; S: 8.79

Spektral bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 316.0 (8408), 275.5 (3664), 226.5 (11982), 203.5 (13543).

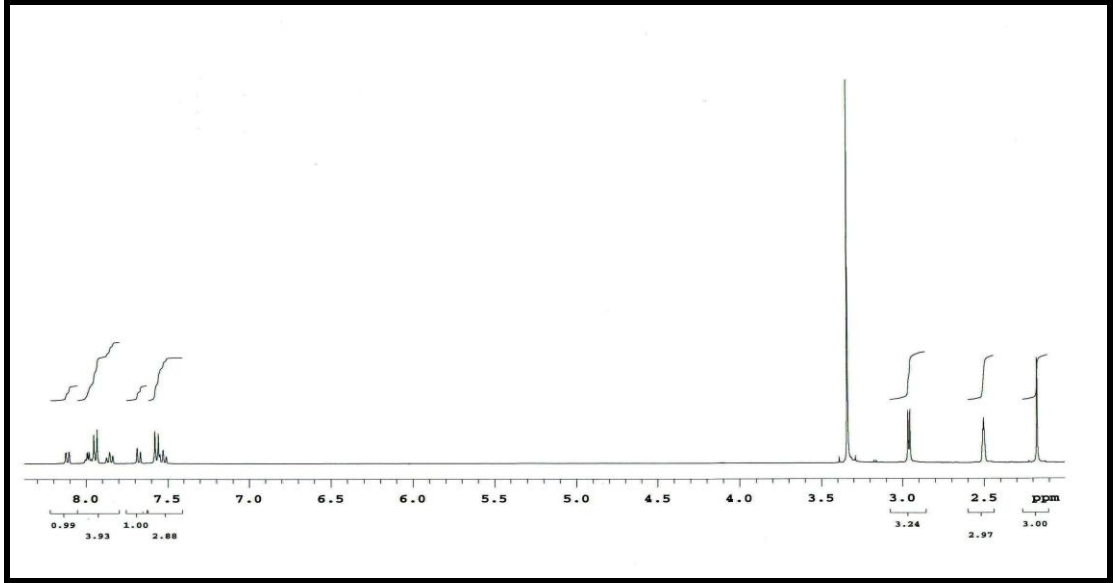
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm^{-1}) : 3343 (sekonder amin N-H g.b.); 3098, 3057 (aromatik =C-H g.b.); 2920 (metil C-H g.b.); 1674 (amit C=O g.b.); 1609, 1585, 1557, 1470 (aromatik C=C, tiyadiazol C=N g.b. ve N-H e.b.); 829 (1,4-disübstitüe benzen); 696 (tiyadiazol halkası C-S-C g.b.).



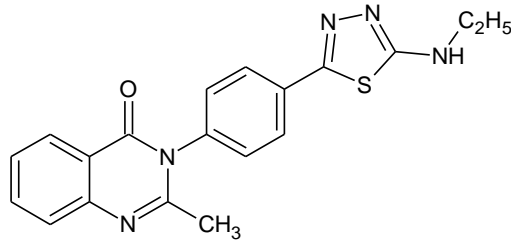
Şekil 19: Bileşik 7a'nın IR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm) : 2.17 (3H, s, $-\text{CH}_3$); 2.95 (3H, d, J:4.80 Hz, $-\text{NH}-\text{CH}_3$); 7.53 (1H, t, kinazolinon halkası $\text{C}_6\text{-H}$); 7.57 (2H, d, J:8.00 Hz tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.68 (1H, d, J:8.40 Hz, kinazolinon halkası $\text{C}_8\text{-H}$); 7.86 (1H, t, kinazolinon halkası $\text{C}_7\text{-H}$); 7.94 (2H, d, J:8.52 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 7.98 (1H, d, J:4.80 Hz, $-\text{NH}$); 8.11 (1H, dd, J:7.80, J:1.00 Hz, kinazolinon halkası $\text{C}_5\text{-H}$).



Şekil 20: Bileşik 7a'nın ¹H-NMR spektrumu

6.5.2. 2-Metil-3-[4-(5'-etilamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon [7b]



0.44 g (0.002 mol) 2-(4-Aminofenil)-5-etilamino-1,3,4-tiyadiazol'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yönteme göre sentez edilir. Elde edilen ürün buz içine dökülerek 1 gece bu ortamda bekletilir. Oluşan katı süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır.

Verim, % 69. Beyaz renkli toz madde, e.n. 255-256  C. Su ve kloroformda  z nmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde  z n r.

Elementel analiz sonuçları :

$C_{19}H_{17}N_5OS$ için;

Hesaplanan (%) : C: 62.79; H: 4.71; N: 19.27; S: 8.82

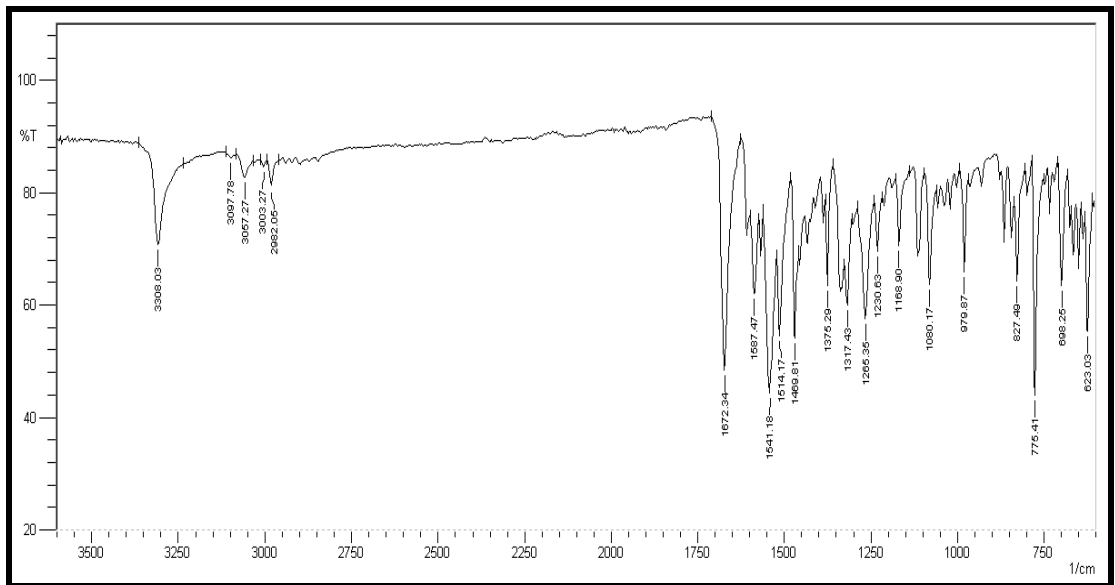
Bulunan (%) : C: 62.36; H: 4.65; N: 19.11; S: 8.64

Spektral bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 317.0 (7898), 276.0 (3423), 226.5 (11321), 203.5 (13754).

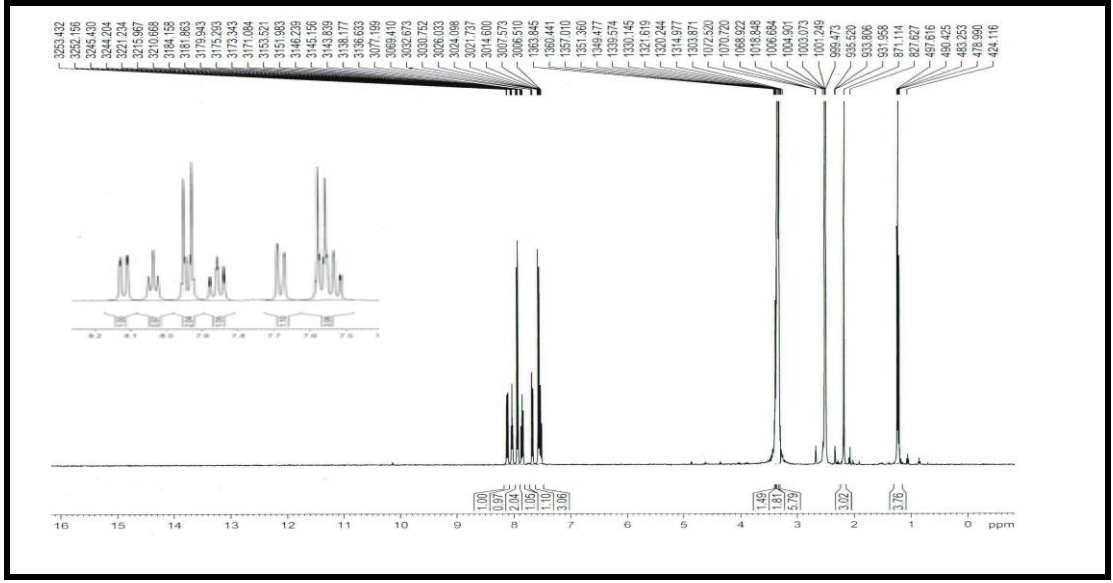
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu ($\nu_{maks.}$ cm^{-1}) : 3308 (sekonder amin N-H g.b.); 3097, 3057 (aromatik =C-H g.b.); 2982 (kinazolinon halkası metil ve etil C-H g.b.); 1672 (amit C=O g.b.); 1602, 1587, 1541, 1470 (aromatik C=C , tiyadiazol C=N g.b. ve N-H e.b.); 827 (1,4-disüstitüe benzen); 698 (tiyadiazol halkası C-S-C g.b.).



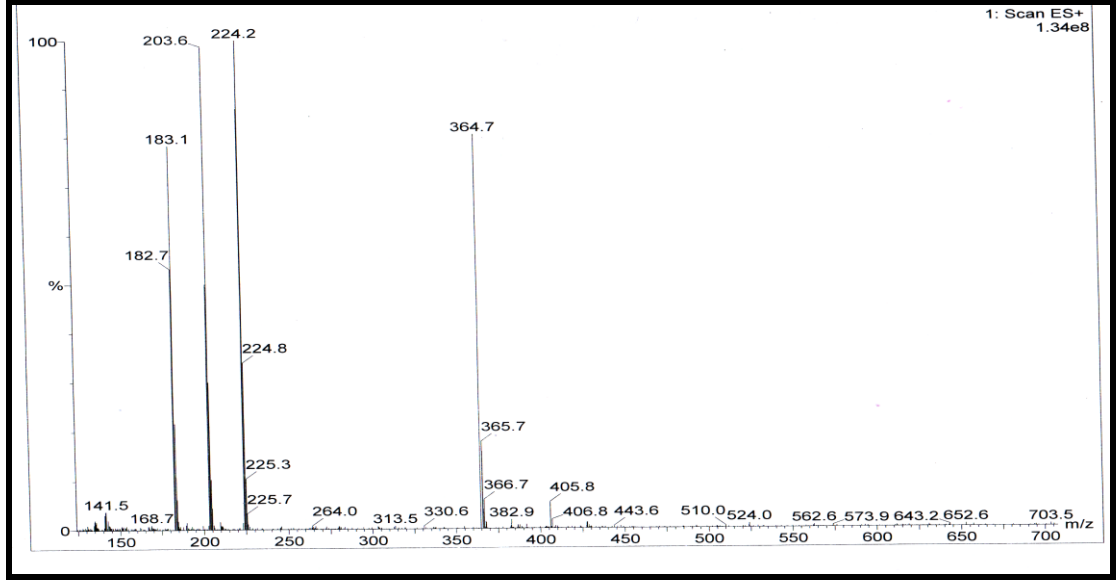
Şekil 21: Bileşik **7b**'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/ TMS) δ (ppm) : 1.22 (3H, t, -CH₂-CH₃); 2.18 (3H, s, -CH₃); 2.52 (çözücü piki); 3.32-3.38 (-NH-CH₂ protonları DMSO piki ile gölgelenmiştir); 7.51-7.58 (3H, m, kinazolinon halkası C₆-H ve tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.68 (1H, d, J:7.79 Hz, kinazolinon halkası C₈-H); 7.85 (1H, t, kinazolinon halkası C₇-H); 7.94 (2H, d, J:8.52 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 8.03 (1H, t, -NH); 8.11 (1H, dd, J:7.98, J:1.25 Hz, kinazolinon halkası C₅-H).



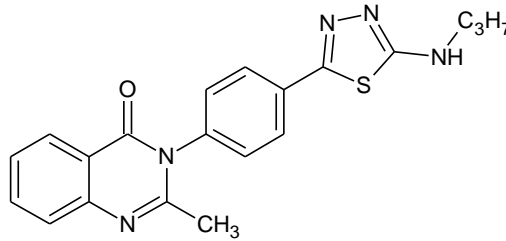
Şekil 22: Bileşik 7b'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu (ES⁺ m/z, % bağıllık) : 364 (% 81), 264 (% 1), 225 (% 12), 224 (% 100 (M+1⁺)), 203 (% 98), 183 (% 79).



Şekil 23: Bileşik 7b'nin kütle spektrumu

6.5.3. 2-Metil-3-[4-(5'-propilamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon [7c]



0.47 g (0.002 mol) 2-(4-Aminofenil)-5-propilamino-1,3,4-tiyadiazol'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yöntemle sentez edilir. Elde edilen ürün buz içine dökülerek 1 gece buzdolabında bekletilir. Oluşan katı süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır.

Verim, % 72. Krem renkli kristal madde, e.n. 240-242 °C. Su ve kloroformda çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür.

Elementel analiz sonuçları:

$C_{20}H_{19}N_5OS$ için;

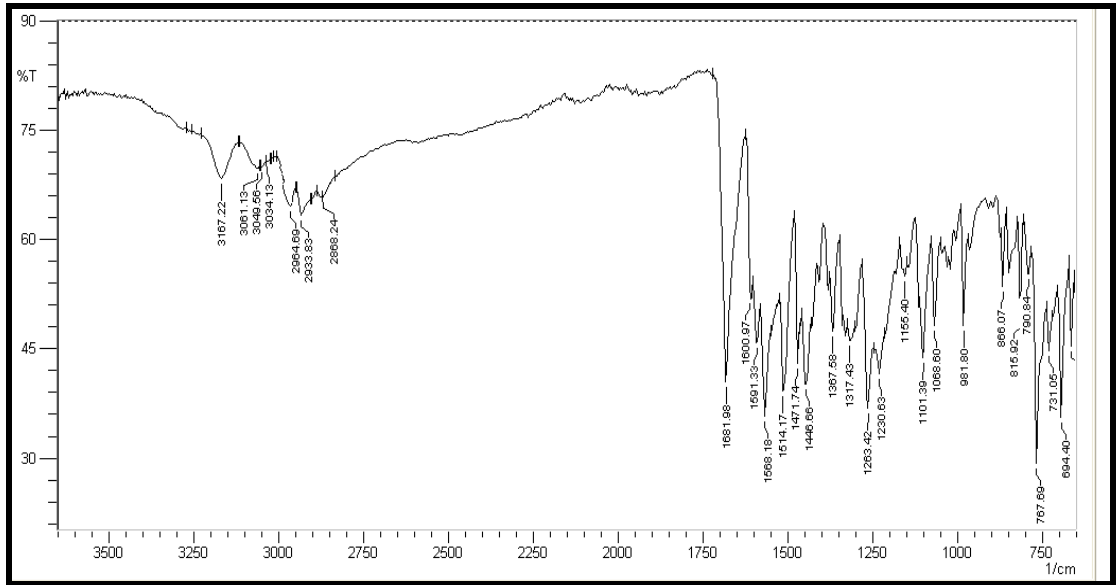
Hesaplanan (%) : C: 63.64; H: 5.07; N: 18.55; S: 8.49

Bulunan (%) : C: 62.21; H: 5.97; N: 18.71; S: 8.15

Spektral bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 321.5 (12372), 261.5 (3183), 201.5 (9249).
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

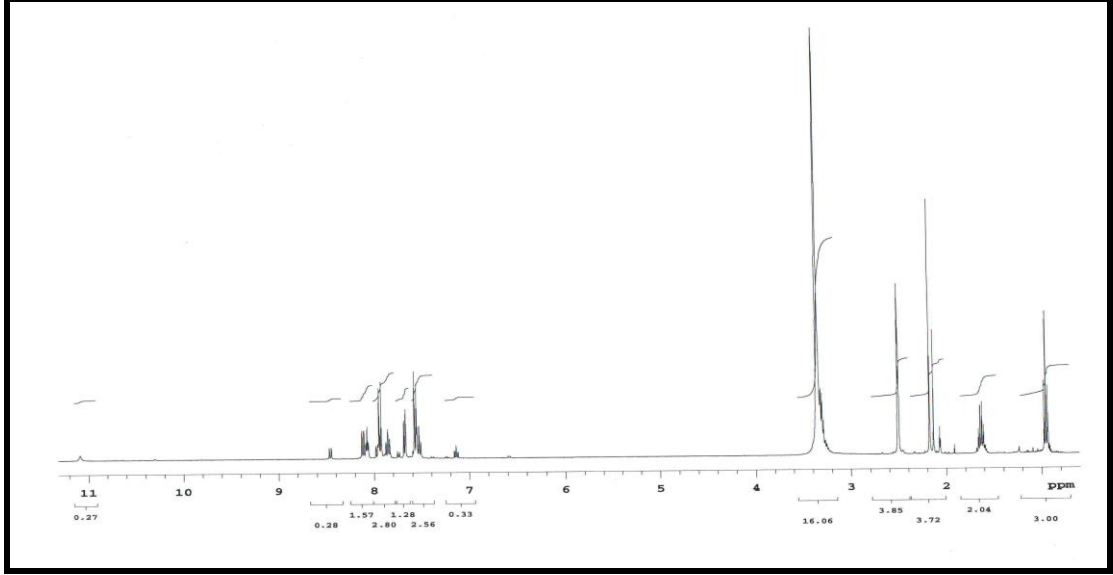
IR Spektrumu ($\nu_{maks.}$, cm^{-1}) : 3167 (sekonder amin N-H g.b.); 3049 (aromatik =C-H g.b.); 2965, 2934 (metil ve metilen asim. ve sim. C-H g.b.); 1682 (amit C=O g.b.); 1601, 1591, 1568, 1446 (aromatik C=C , tiyadiazol C=N g.b. ve N-H e.b.); 816 (1,4-disübstitüe benzen); 694 (tiyadiazol halkası C-S-C g.b.).



Şekil 24: Bileşik 7c'nin IR spektrumu

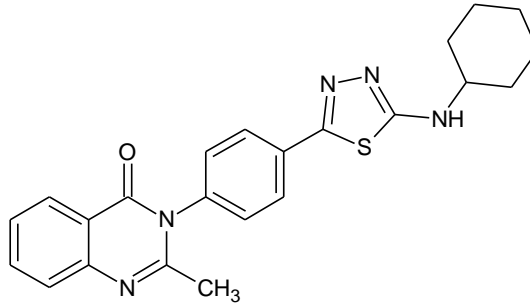
1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm) : 0.95 (3H, t, -CH₂-CH₂-CH₃); 1.60-1.68 (2H, m, -CH₂-CH₂-CH₃); 2.13, 2.17 (3H, 2s, -CH₃); 3.21-3.42

(-CH₂-CH₂-CH₃ protonları DMSO piki ile gölgelenmiştir); 7.14-11.09 (9H, m, Ar-H ve -NH).



Şekil 25: Bileşik 7c'nin ¹H-NMR spektrumu

6.5.4. 2-Metil-3-[4-(5'-sikloheksilamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon [7d]



0.55 g (0.002 mol) 2-(4-Aminofenil)-5-sikloheksilamino-1,3,4-tiyadiazol'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yönteme göre sentez edilir. Elde edilen ürün buz içine dökülerek 1 gece buzdolabında bekletilir. Oluşan katı süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır.

Verim, % 66. Krem renkli toz madde, e.n. 244-245 °C. Su ve kloroformda çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür.

Elementel analiz sonuçları :

$C_{23}H_{23}N_5OS$ için;

Hesaplanan (%) : C: 66.16; H: 5.55; N: 16.77; S: 7.68

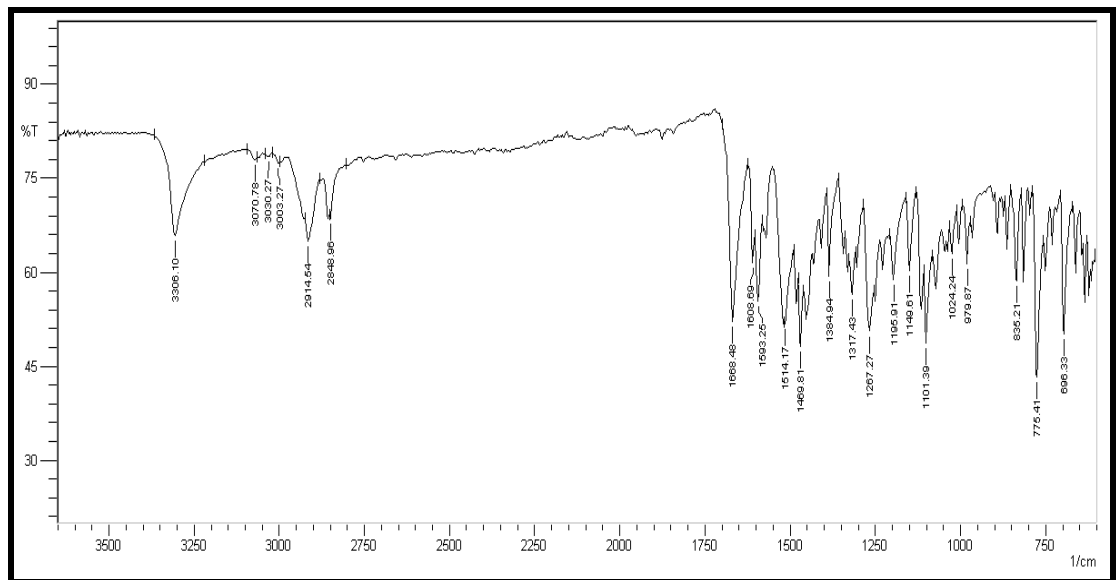
Bulunan (%) : C: 65.83; H: 5.39; N: 16.25; S: 7.38

Spektral bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 321.0 (12432), 258.0 (4534), 201.5 (14084).

(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

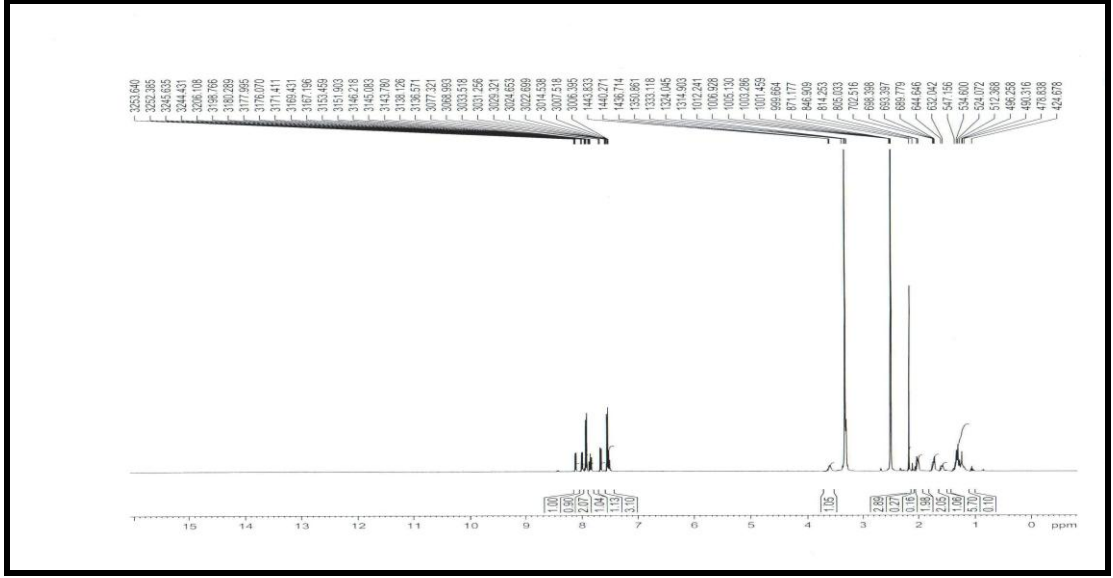
IR Spektrumu ($\nu_{maks.}$ cm^{-1}) : 3306 (sekonder amin N-H g.b.); 3071, 3030, 3003 (aromatik =C-H g.b.); 2915, 2849 (kinazolinon halkası metil ve siklohegzil asim. ve sim. C-H g.b.); 1668 (amit C=O g.b.); 1609, 1593, 1514, 1470 (aromatik C=C, tiyadiazol C=N g.b. ve N-H e.b.); 835 (1,4-disübstitüe benzen); 696 (tiyadiazol halkası C-S-C g.b.).



Şekil 26: Bileşik 7d'nin IR spektrumu

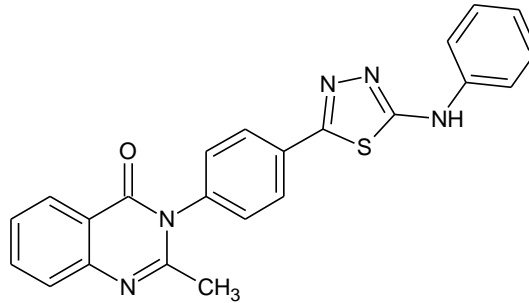
1H -NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 / TMS) δ (ppm) : 1.00-2.20 (10H, m, siklohegzil - CH_2 -); 2.18 (3H, s, - CH_3); 3.52-3.70 (1H, ys, siklohegzil -CH-); 7.51-

7.57 (3H, m, kinazolinon halkası C₆-H ve tiyadiazol halkasına göre meta konumundaki protonlar); 7.68 (1H, d, J:8.33 Hz, kinazolinon halkası C₈-H); 7.86 (1H, t, kinazolinon halkası C₇-H); 7.93 (2H, d, J:7.92 Hz, tiyadiazol halkasına göre orto konumundaki protonlar); 8.00 (1H, d, J:7.34 Hz, -NH); 8.12 (1H, dd, J:7.98, J:1.23 Hz, kinazolinon halkası C₅-H).



Şekil 27: Bileşik 7d'nin ¹H-NMR spektrumu

6.5.5. 2-Metil-3-[4-(5'-fenilamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon [7e]



0.54 g (0.002 mol) 2-(4-Aminofenil)-5-fenilamino-1,3,4-tiyadiazol'den hareketle 5.2.5'de verilen genel yöntemle sentez edilir. Elde edilen ürün buz

içine dökülerek 1 gece buzdolabında bekletilir. Oluşan katı süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır.

Verim, % 70. Beyaz renkli toz madde, e.n. 272-275 °C. Su ve kloroformda çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür.

Elementel analiz sonuçları :

C₂₃H₁₇N₅OS için;

Hesaplanan (%) : C: 67.13; H: 4.16; N: 17.02; S: 7.79

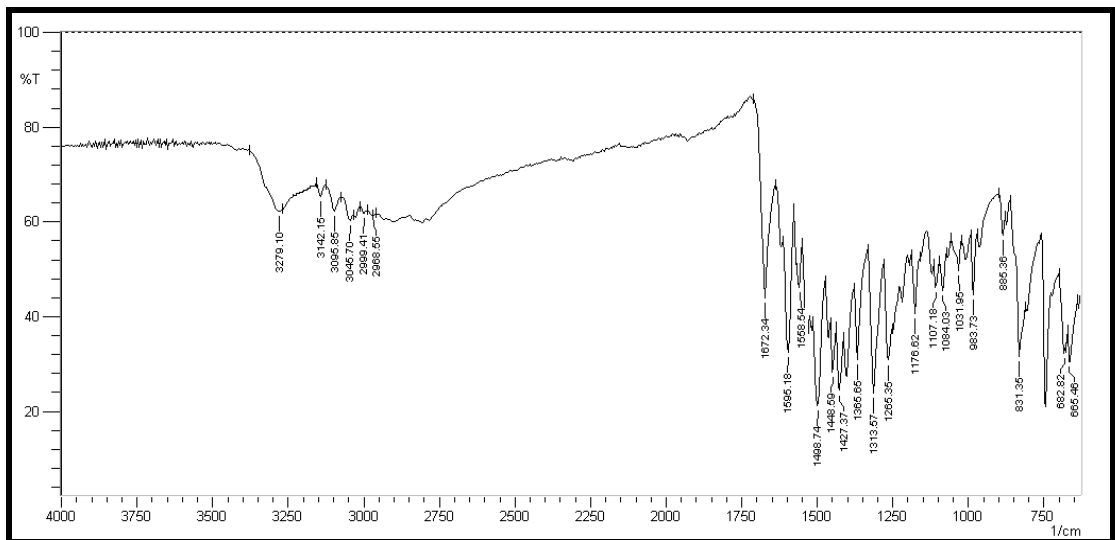
Bulunan (%) : C: 66.80; H: 4.06; N: 17.43; S: 8.15

Spektral bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{maks.}$ (nm), (ϵ) : 318 (18618), 271.5 (9579), 226.5 (29279).

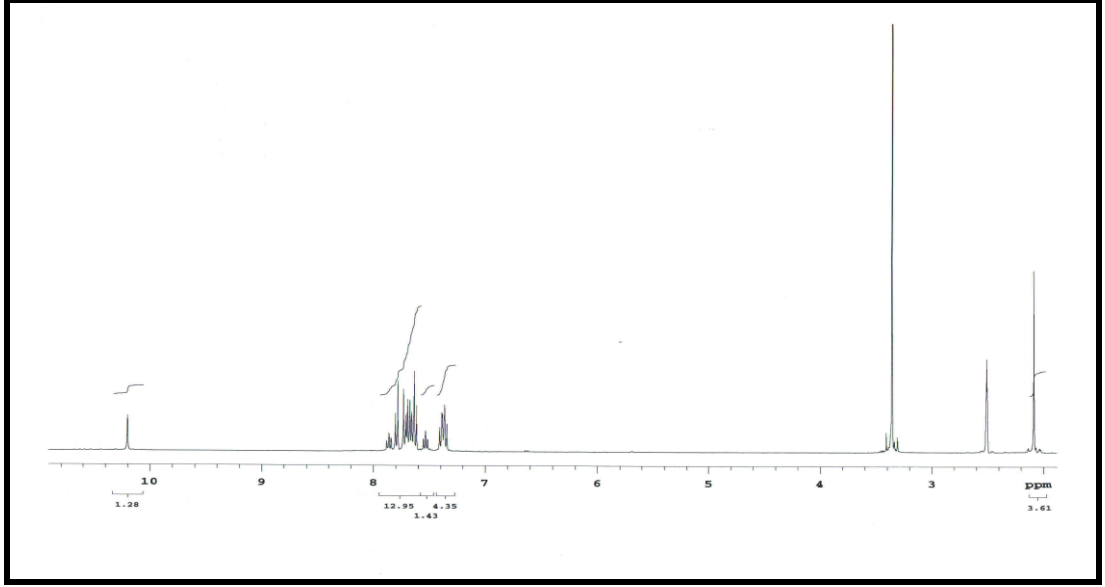
(100 ml'inde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu ($\nu_{maks.}$, cm⁻¹) : 3279 (sekonder amin N-H g.b.); 3142, 3096, 3046 (aromatik =C-H g.b.); 2999, 2969 (kinazolinon halkası metil asim. ve sim. C-H g.b.); 1672 (amit C=O g.b.); 1595, 1558, 1499, 1449 (aromatik C=C, tiyadiazol C=N g.b. ve N-H e.b.); 831 (1,4-disüstitüe benzen); 683 (tiyadiazol halkası C-S-C g.b.).



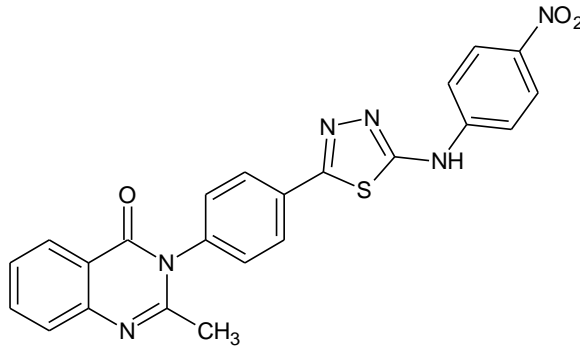
Şekil 28: Bileşik 7e'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/ TMS) δ (ppm) : 2.08 (3H, s, -CH₃); 2.51 (çözücü piki); 3.36 (çözücüye ait su piki); 7.34-7.88 (13H, m, Ar-H); 10.21 (1H, s, -NH).



Şekil 29: Bileşik 7e'nin ¹H-NMR spektrumu

6.5.6. 2-Metil-3-[4-(5'-(p-nitrofenil)amino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon [7j]



0.63 g (0.002 mol) 2-(4-Aminofenil)-5-(p-nitrofenil)amino-1,3,4-tiyadiazol'-den hareketle 5.2.5'de verilen genel yönteme göre sentez edilir. Elde edilen ürün buz içine dökülerek 1 gece buzdolabında bekletilir. Oluşan katı süzülür, distile su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden saflaştırılır.

Verim, % 75. Koyu yeşil renkli toz madde, e.n. 350 °C. Su ve kloroformda çözünmez. Aseton, dimetilsülfoksit ve sıcak etanolde çözünür.

Elementel analiz sonuçları :

C₂₃H₁₆N₆O₃S için;

Hesaplanan (%) : C: 60.52; H: 3.53; N: 18.41; S: 7.02

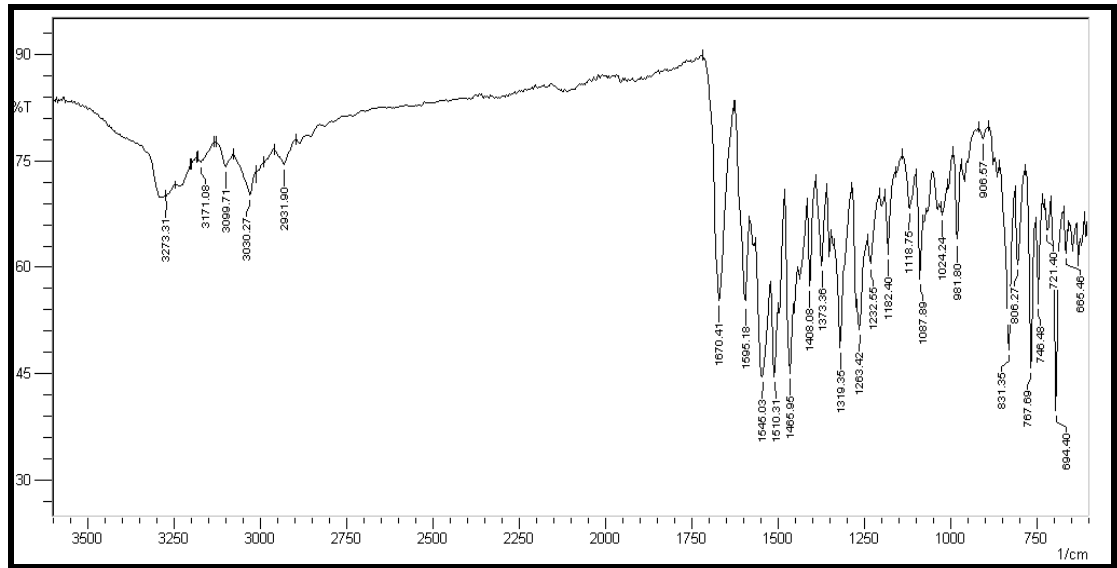
Bulunan (%) : C: 59.18; H: 3.76; N: 17.89; S: 7.13

Spektral bulgular

UV Spektrumu $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm), (ϵ) : 319.0 (8108), 262.5 (3363), 226.5 (11711), 203.5 (13513).

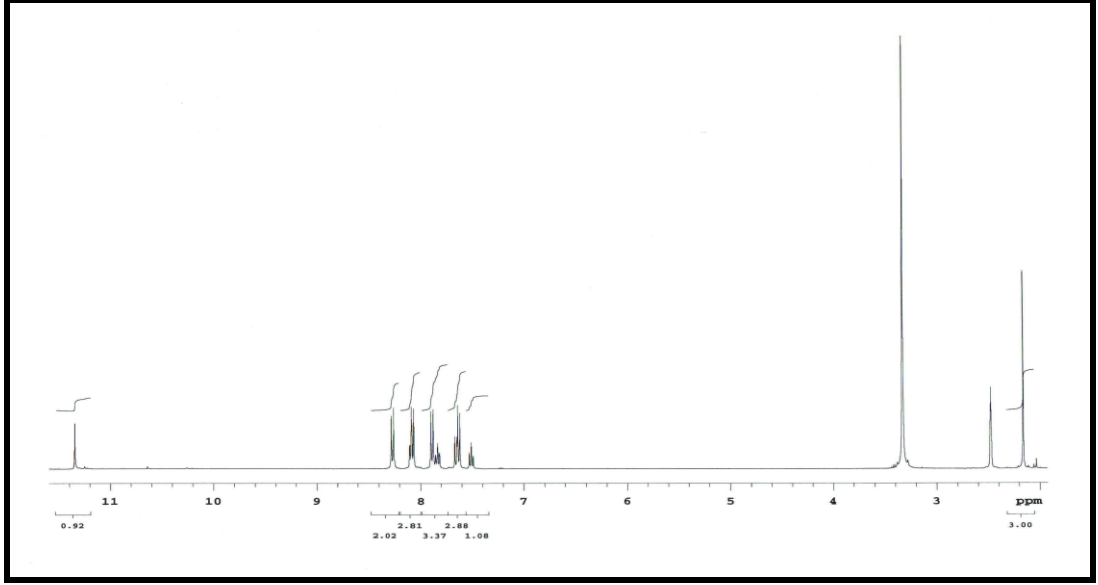
(100 ml'sinde 1.0 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu (ν_{maks} , cm⁻¹) : 3273 (sekonder amin N-H g.b.); 3171, 3099, 3030 (aromatik =C-H g.b.); 2932 (kinazolinon halkası metil C-H g.b.); 1670 (amit C=O g.b.); 1595, 1545, 1510, 1466 (aromatik C=C, tiyadiazol C=N g.b. ve N-H e.b.); 831 (1,4-disüstitüe benzen); 694 (tiyadiazol halkası C-S-C g.b.).



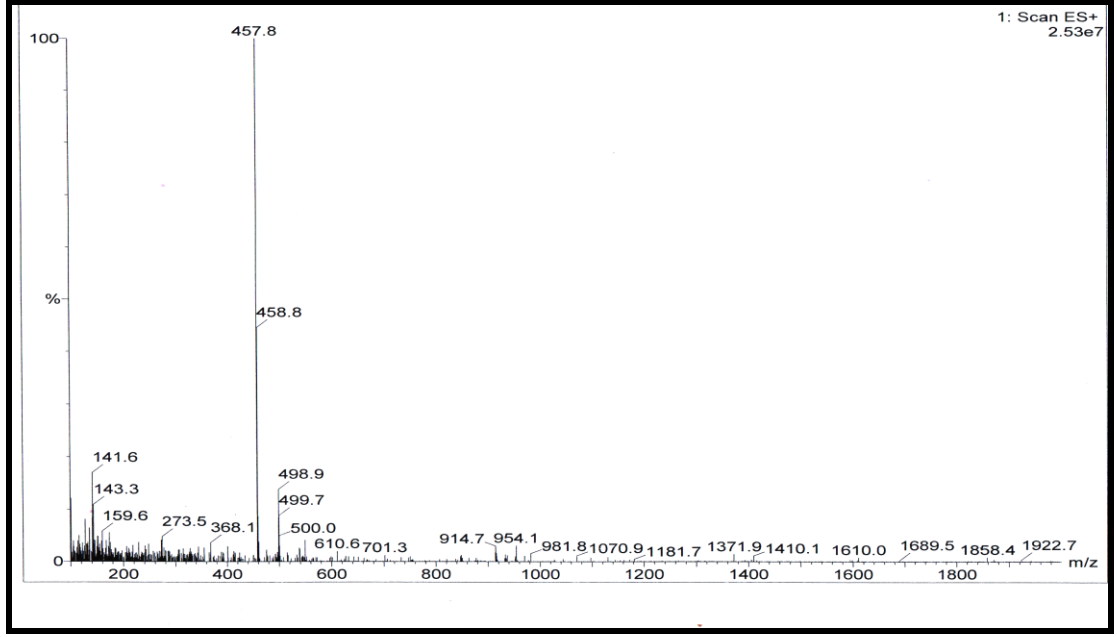
Şekil 30: Bileşik 7j'nin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆/ TMS) δ (ppm) : 2.16 (3H, s, -CH₃); 2.48 (çözücü piki); 3.33 (çözücüye ait su piki); 7.51-8.28 (12H, m, Ar-H); 11.35 (1H, s, -NH).



Şekil 31: Bileşik 7j'nin ¹H-NMR spektrumu

Kütle Spektrumu (ES⁺ m/z, % bağıl bolluk) : 458 (% 45 (M+2⁺), 457 (% 100 (M+1⁺), 273 (% 6).



Şekil 32: Bileşik 7j'nin kütle spektrumu

6.6. Sitotoksik Aktivite Bulguları

Bu çalışmada sentezlenen maddelerin içinden prototip olarak seçilen 10 adet sentez bileşiğinin sitotoksik aktiviteleri MTT yöntemi kullanılarak test edilmiştir.

5.0 µg/mL ve 10.0 µg/mL olmak üzere iki farklı doz kullanılmış ve doza bağlı sitotoksik aktiviteleri de araştırılmıştır. 5µg/mL konsantrasyonda bileşiklerden 9 adedi % 1-10, 1 adedi % 10-15 ve 10µg/mL konsantrasyondaki bileşiklerden ise 8 adedi % 1-10, 2 adedi ise % 10-20 arasında sitotoksik etki göstermiştir.

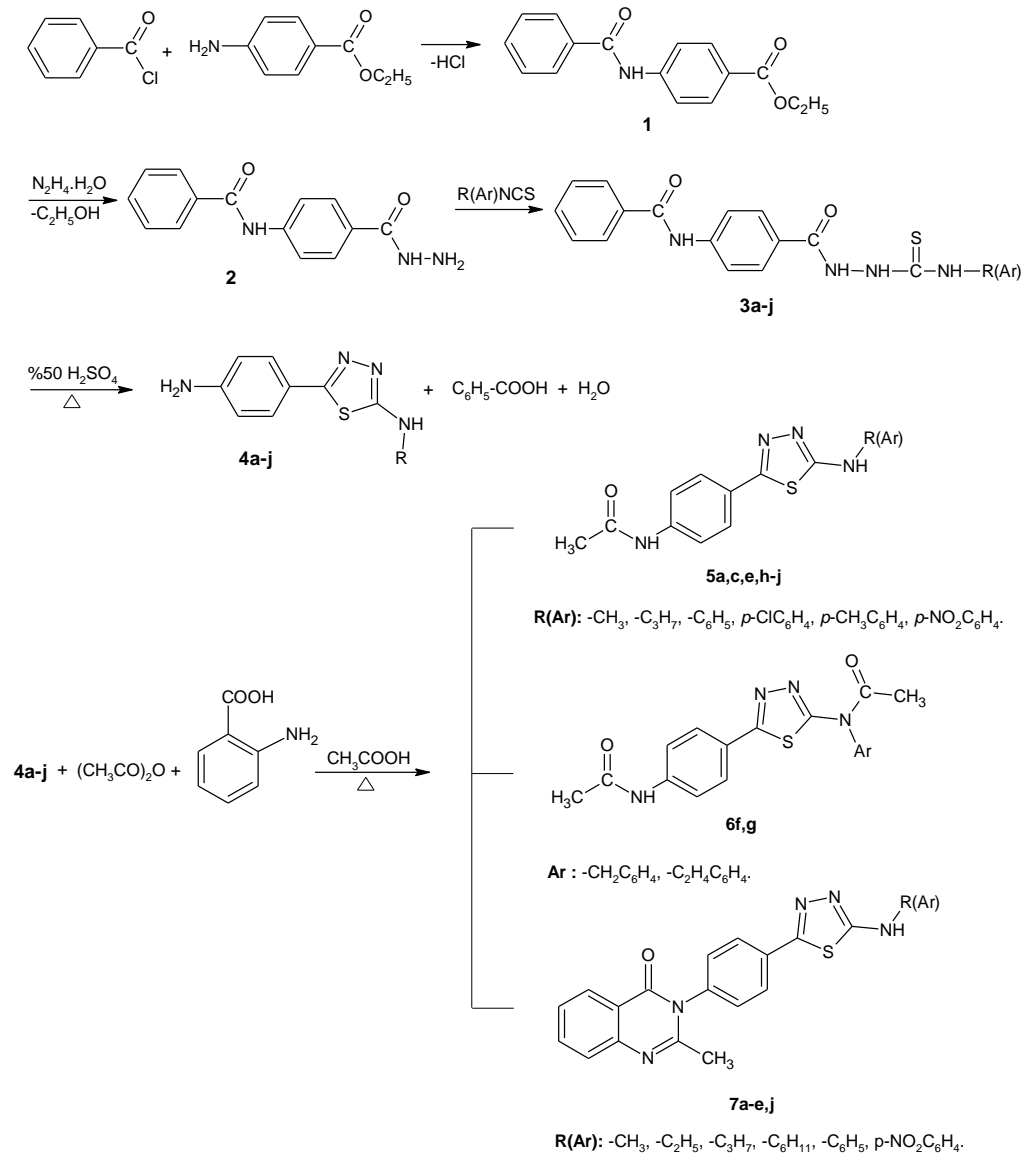
Test edilen bileşiklerin aktivite sonuçları **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

	5 µg/ml	10 µg/ml				5 µg/ml	10 µg/ml		
Kontrol	0,389	0,384	0,008	0,009	Kontrol	100,00	100,00		
DMSO	0,385	0,379	0,008	0,002	DMSO	98,97	98,69	1,03	1,31
7a	0,364	0,356	0,006	0,010	7a	93,57	92,70	6,43	7,30
6f	0,360	0,345	0,004	0,013	6f	92,54	89,84	7,46	10,16
7d	0,365	0,355	0,011	0,018	7d	93,83	92,44	6,17	7,56
5h	0,387	0,345	0,009	0,016	5h	99,48	89,84	0,52	10,16
6j	0,362	0,358	0,009	0,008	6j	93,05	93,22	6,95	6,78
6g	0,368	0,363	0,014	0,011	6g	94,60	94,53	5,40	5,47
7c	0,331	0,309	0,014	0,019	7c	85,08	80,46	14,92	19,54
5a	0,379	0,345	0,006	0,008	5a	97,42	88,68	2,58	11,32
5c	0,355	0,349	0,013	0,005	5c	91,25	90,88	8,75	9,12
7b	0,384	0,370	0,014	0,004	7b	98,71	96,35	1,29	3,65

Tablo 4: Sentezlenen bileşiklerin aktivite sonuçları

7. TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında sentezleri gerçekleştirilen bileşikler, N-{4-[5-(süstitüe-amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil}asetamidler, N-{5-[4-(asetilamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}-N-süstitüeasetamidler ve 2-metil-3-[4-(5'-süstitüeamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinonlar olmak üzere, iki ana başlık altında incelenecektir. Elde edilen bileşiklere ait genel sentez yöntemi, **Şema 1**'de verilmiştir.



Şema 1 : Sentez Şeması

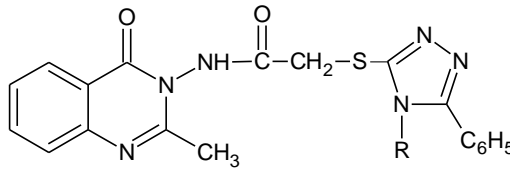
7.1. 2-Metil-3-[4-(5'-Sübstitüeamino-1',3',4'-Tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-Kinazolinon Türevleri [7a-e,j]

Çalışmamızın temel konusunu oluşturan 2-metil-3-[4-(5'-sübstitüeamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon yapısındaki **7a-e,j** bileşikleri, antranilik asit ve asetik anhidritin susuz ortamdaki karışımına, 2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazollerin asetik asit içerisindeki karışımı ilave edilerek 4 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılması sonucu % 66-75 verimle elde edilmişlerdir.

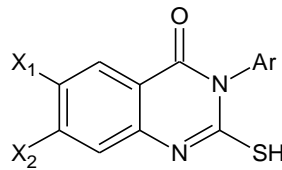
7.1.1. UV bulgularının değerlendirilmesi

4(3H)-Kinazolinon türevi bileşiklerin etanol içerisinde alınan UV spektrumları incelendiğinde, 201.5-203.5, 226.0-226.5, 258.0-275.5 ve 316.0-321.5 nm'ler arasında maksimum absorpsiyon gösterdikleri tespit edilmiştir.

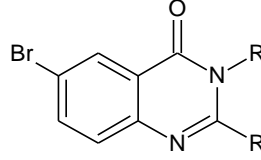
Büyüktimkin ve ark. (90), 3-[2-(2,3-dihidro-5-fenil-4-sübstitüe-3H-1,2,4-triazolo-3-tiyo-2-il)asetilamino]-2-metil-4(3H)-kinazolinonların 202, 250 ve 300 nm'lerde üç maksimum absorpsiyon gösterdiklerini kaydetmişlerdir.



Abdel-Megeed ve ark. (120), 6,8-disübstitüe-2-tiyo-3-aril-4(3H)-kinazolinon bileşiklerinde 212-240, 240-250, 280-290, 290-300 ve 305-340 nm aralıklarında 5 farklı absorpsiyon bandı gözlemlemişlerdir.



Badr ve ark. (121), 2,3-disübstitüe 4(3H)-kinazolinon yapısındaki bileşiklerin 280-288 ve 325-350 nm aralıklarında iki maksimum absorbsiyon gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



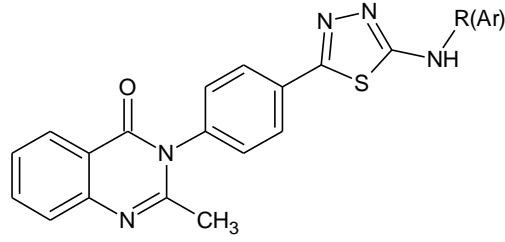
Bu bilgilerin ışığı altında, sentezleri gerçekleştirilen **7a-e, j** yapısındaki 4(3H)-kinazolinon bileşiklerinin 201.5-203.5, 226.0-226.5, 258.0-275.5 ve 316.0-321.5 nm aralıklarında gözlenen maksimum absorbsiyonlarının literatür bulguları ile uyum içerisinde oldukları görülmektedir.

Bileşik kodu	$\lambda_{\text{maks.}}$ (nm), (ϵ)
7a	316.0 (8408)
7b	317.0 (7898)
7c	321.5 (12372)
7d	321.0 (12432)
7e	318.0 (18618)
7j	319.0 (8108)

Tablo 5: **7a-e,j** bileşiklerinin UV sonuçları

7.1.2. IR bulgularının değerlendirilmesi

Sübstitüe 4(3H)-kinazolinon bileşiklerinin IR spektrumları değerlendirildiğinde, ana yapıdan ileri gelen ortak bandlar, literatüre uygun olarak çıkması gereken alanlarda gözlenmiştir (**Tablo 6**).



R(Ar) : metil, etil, propil, sikloheksil, fenil, *p*-nitrofenil.

Bileşik kodu	N-H g.b.	Aromatik =C-H g.b.	Asim. ve Sim. C-H g.b.	C=O g.b.	Aromatik C=C, Tiyadiazol C=N g.b. ve N-H e.b	1,4-Disübstitite Benzen	C-S-C g.b.
<i>7a</i>	3343	3057, 3098	2986	1674	1609, 1585, 1557, 1470	829	696
<i>7b</i>	3308	3057, 3097	2982	1672	1602, 1587, 1541, 1470	827	698
<i>7c</i>	3167	3061, 3050, 3034	2965, 2934, 2868	1682	1605, 1591, 1568, 1446	816	694
<i>7d</i>	3306	3071, 3030, 3003	2915, 2849	1668	1609, 1593, 1514, 1470	835	696
<i>7e</i>	3279	3142, 3096, 3046	2999, 2969	1672	1595, 1558, 1499, 1449	831	683
<i>7j</i>	3273	3171, 3099, 3030	2932	1670	1595, 1545, 1510, 1466	831	694

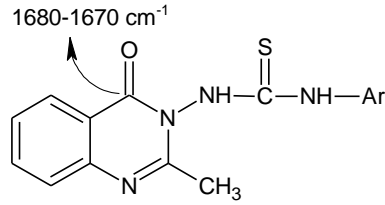
*g.b.= gerilme bandı ; *e.b.= eğilme bandı

Tablo 6: 7a-e,j bileşiklerinin IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantları (cm⁻¹)*

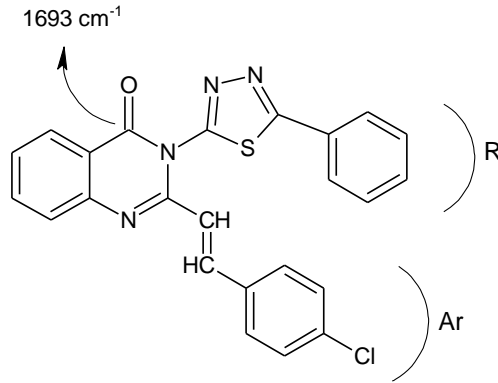
7a-e ve 7j yapısındaki 4(3H)-kinazolinon bileşiklerinin IR spektrumlarında kinazolinon halkasının laktam C=O gerilme bantları 1682-1668 cm⁻¹ aralığında, asimetric ve simetric C-H gerilme bantları 2999-2849 cm⁻¹'lerde tespit edilmiştir. Sekonder amin grubuna ait N-H gerilme bantları 3343-3167 cm⁻¹ aralığında gözlenmiş, N-H eğilme bantları ise aromatik C=C bantları ile gölgelendiğinden

bunlara ait değerler ayrı bir bant olarak verilememiştir. Tiyadiazol halkasını karakterize eden C=N gerilme bantları ve aromatik C=C bantları 1609-1446 cm^{-1} 'de gözlenirken, tiyadiazol halkasına ait C-S-C gerilme bantları 698-683 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir. Bileşiklerin aromatik =C-H gerilme bantları 3171-3003 cm^{-1} aralıklarında görülmüştür. Benzen halkasındaki süstitüsüyonu karakterize eden bantlar da 835-816 cm^{-1} 'de saptanmıştır (**Bkz. Tablo 6**).

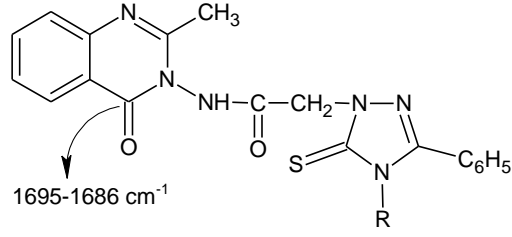
Desai ve ark. (93), sentezledikleri 4(3H)-kinazolinonların C=O gerilme bantlarını 1680-1670 cm^{-1} 'lerde tespit etmişlerdir.



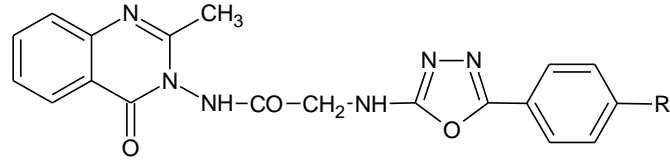
Jatav ve ark. (55), 3-[5-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-2-stirilkinazolin-4(3H)-on yapısındaki bileşiklerin KBr'de alınan IR spektrumlarında C=O gerilme bandını 1739-1691 cm^{-1} aralığında saptamışlardır.



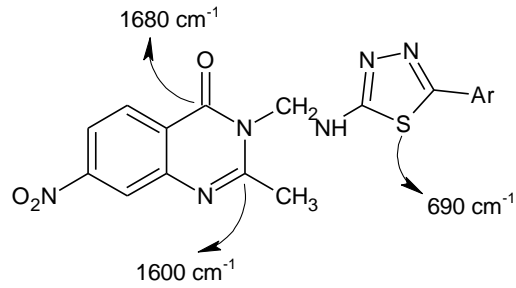
Büyüktimkin ve ark. (90), 3-[2-(2,3-dihidro-5-fenil-4-süstitüe-3H-1,2,4-triazolo-3-tiyo-2-il)asetilamino]-2-metil-4(3H)-kinazolinonların C=O gerilme bantlarını 1695-1686 cm^{-1} 'lerde tespit etmişlerdir.



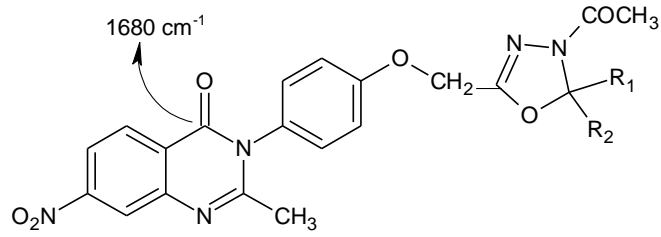
Ergenç ve ark. (122), elde ettikleri 3-{2-[(5-aryl-1,3,4-oksadiazol-2-il)amino]asetamido}-2-metil-4(3H)-kinazolinon bileşiklerinin IR spektrumunda sekonder amin ve amide ait gerilme bantlarını 3375-3300 cm^{-1} aralığında tespit etmişlerdir.



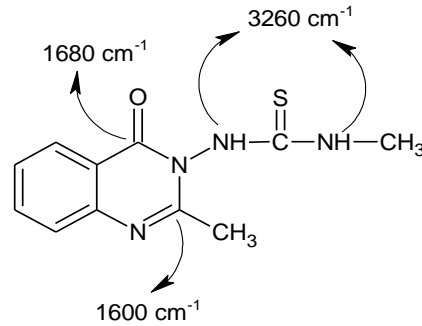
Bhat ve ark. (96), elde ettikleri 7-nitro-2-metil-4(3H)-kinazolinonların C=O gerilme bantlarını 1680 cm^{-1} , C=N gerilme bantlarını 1600 cm^{-1} ve tiyadiazol halkasına ait C-S-C gerilme bandını 690 cm^{-1} olarak kaydetmişlerdir.



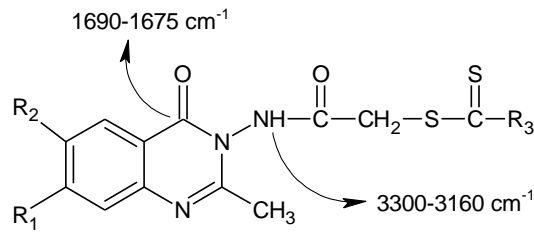
Sakr ve ark. (123), 3-[4-(4-asetil-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazolin-2-il-metiloksi)-fenil]-2-metil-7-nitro-4(3H)-kinazolinon yapısındaki bileşiklerin KBr içerisinde alınan IR spektrumlarında 1680 cm^{-1} de kinazolinona ait C=O gerilme bandını saptamışlardır.



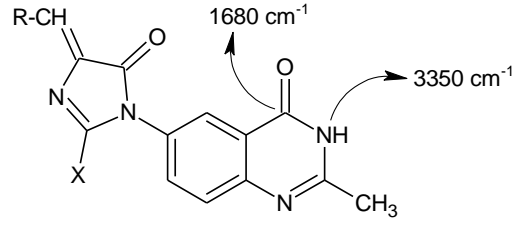
Alagarsamy ve ark. (101), 1-metil-3-(2-metil-4-okso-3H-kinazolin-3-il)tiyoüre yapısı için C=O gerilme bandını 1680 cm^{-1} , C=N gerilme bandını 1600 cm^{-1} ve N-H gerilme bandını 3260 cm^{-1} olarak tespit etmişlerdir.



Çapan ve ark. (92), 2-metil-3-(N-sübstitüe tiyokarbomiltiyo)asetamido-4(3H)-kinazolinonların C=O gerilme bantlarını $1690\text{-}1675\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında, N-H gerilme bantlarını ise $3300\text{-}3160\text{ cm}^{-1}$ olarak kaydetmişlerdir.



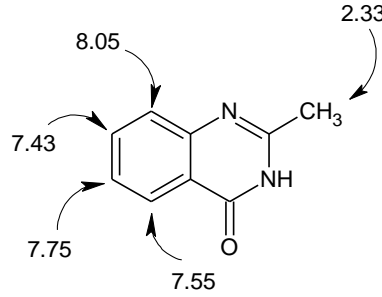
Singh ve ark. (124) ise, 6-[4'-(sübstitüe-benziliden)-2'-metil/fenil-5-imidazolinon-1'-il]-2-metil-4(3H)-kinazolinon yapısındaki bileşiklerin KBr içerisinde aldıkları IR spektrumlarında kinazolinon halkasındaki C=O gerilme bandını 1680 cm^{-1} ve N-H gerilme bandını 3350 cm^{-1} olarak tespit etmişlerdir.



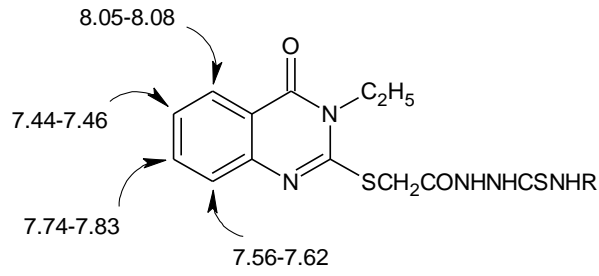
7.1.3. ¹H-NMR bulgularının değerlendirilmesi

2-Metil-3-[4-(5'-süstitüeamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon bileşiklerinin (**7a-e,j**) DMSO-d₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında alifatik ve aromatik protonlar ile sekonder amine ait N-H protonlarının kimyasal kayma değerleri ve bölünmeleri açısından incelenilen literatürler ile uygunluk gösterdiği tespit edilmiştir.

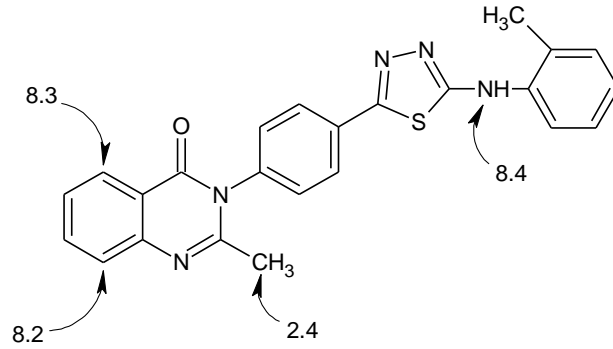
Spasov ve ark. (125), izokinolin ve kinazolinonların ¹H-NMR'ları üzerinde yaptıkları çalışmada 2-metil-4(3H)-kinazolinon bileşiği için C₅-H, C₆-H, C₇-H ve C₈-H protonlarının sırasıyla 8.05, 7.43, 7.75 ve 7.55 ppm değerlerinde, -CH₃ protonlarının ise 2.33 ppm'de gözlemlenmelerini belirtmişlerdir.



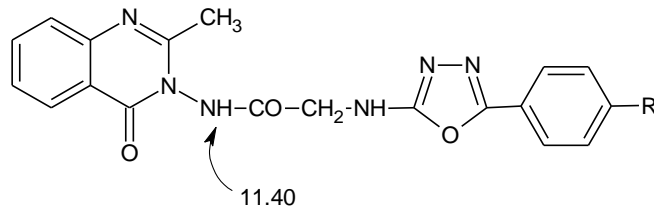
Gürsoy ve İlhan'ın (126), 1-(3-etil-4(3H)-kinazolinon-2-il-merkptoasetil)-4-alkil/ariltiyosemikarbazid türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada (N.T.107), kinazolinon halkası protonlarından C₆-H protonlarının 7.44-7.46 ppm arasında triplet, C₈-H protonlarının 7.56-7.62 ppm arasında dublet, C₇-H protonlarının 7.74-7.83 ppm arasında triplet ya da duble dublet ve C₅-H protonlarının ise 8.05-8.08 ppm arasında dublet olarak gözlemlenmelerini bildirmişlerdir.



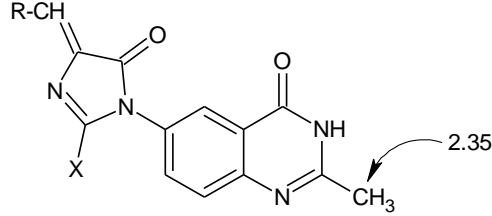
Khalil ve Habib (91), 3-[4-(2-süstitüe amino-1,3,4-tiyadiazol-5-il)fenil]-2-metil-4(3H)-kinazolinonların DMSO-d₆ içerisinde aldıkları ¹H-NMR spektrumlarında kinazolinon halkasının C-2 konumundaki metil protonlarının 2.4 ppm’de singlet, aromatik halkadaki protonların 7.1-8.1 ppm arasında multipler, kinazolinon halkası protonlarından C₈-H protonlarının 8.2 ppm’de dublet, C₅-H protonlarının 8.3 ppm’de dublet ve N-H protonlarının 8.4 ppm’de yaygın singlet şeklinde sinyal verdiklerini saptamışlardır.



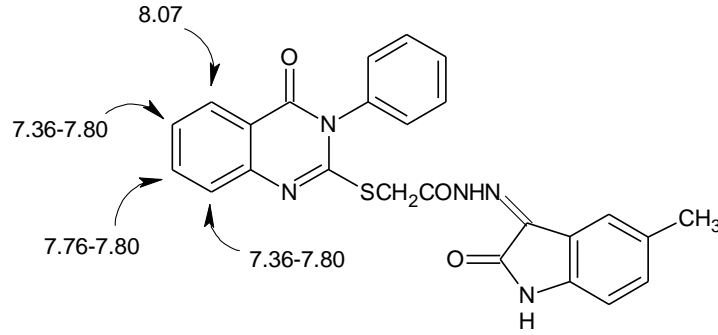
Ergenç ve ark. (122), elde ettikleri 3-{2-[(5-aryl-1,3,4-oksadiazol-2-il)amino]asetamido}-2-metil-4(3H)-kinazolinon bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında sekonder amit grubuna ait N-H protonlarının 11.40 ppm’de singlet şeklinde sinyal verdiğini belirtmişlerdir.



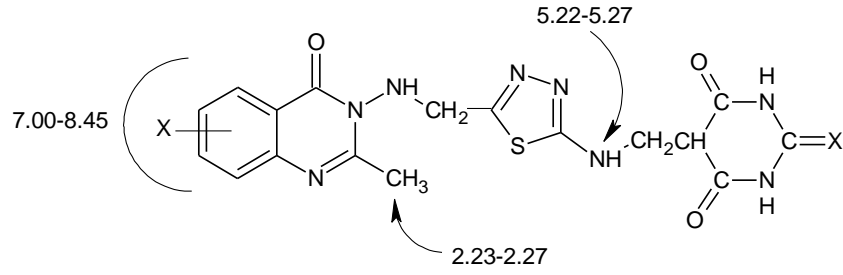
Singh ve ark. (124), 6-[4'-(süstitüe-benziliden)-2'-metil/fenil-5-imidazolinon-1'-il]-2-metil-4(3H)-kinazolinonlar üzerinde yaptıkları çalışmada kinazolinon halkasının 2. konumundaki metil protonlarının 2.35 ppm'de singlet verdiğini kaydetmişlerdir.



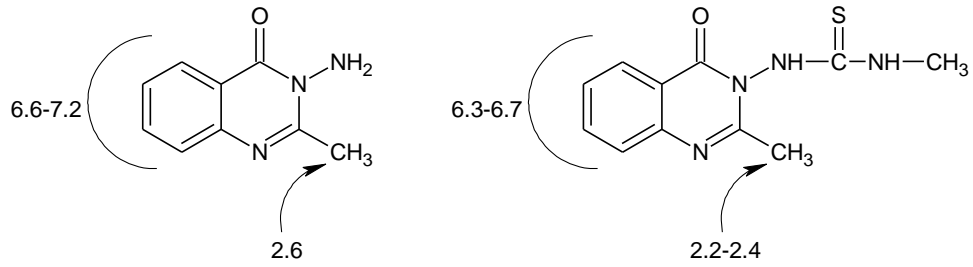
Gürsoy ve Karalı (100), 3-[[3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il]merkaptasetil]hidrazono]-1H-2-indolinon yapısındaki bileşiğin DMSO-d₆ içerisinde aldıkları ¹H-NMR spektrumunda kinazolinon halkası protonlarından C₈-H ve C₆-H protonlarının 7.36-7.80 ppm aralığında multipllet, C₇-H protonlarının 7.76-7.80 ppm aralığında duble dublet ve C₅-H protonlarının 8.07 ppm'de dublet şeklinde sinyal verdiklerini saptamışlardır.



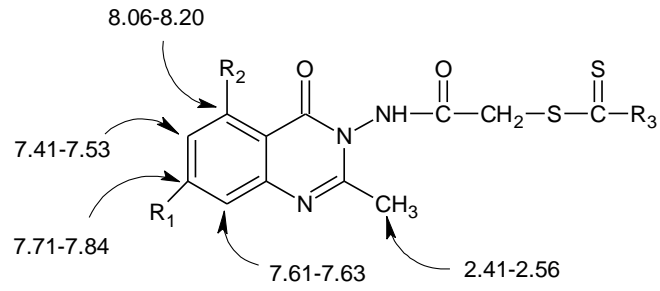
Archana ve ark. (104), 5-{2'-amino-5'-[3''-aminoasetil-2''-metil-6''-mono-/6'',8''-dihalosüstitüekinazolin-4''(3''H)-on]-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il}-2-okso/tiyo-barbitürik asit yapısındaki bileşiklerin ¹H-NMR spektrumunda aromatik halkadaki protonların 7.00-8.45 ppm arasında multipllet, tiyadiazol halkasına bağlı N-H protonlarının 5.22-5.27 ppm arasında yaygın singlet ve kinazolinon halkasının 2. konumundaki metil protonlarının 2.23-2.27 ppm arasında singlet şeklinde sinyal verdiklerini tespit etmişlerdir.



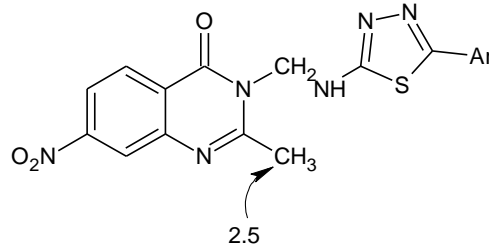
Alagarsamy ve ark. (101), sentezledikleri 3-amino-2-metil-3H-kinazolin-4-on bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aromatik protonların 6.6-7.2 ppm arasında multipllet ve metil protonunun 2.6 ppm değerinde singlet verdiğini saptamıştır. Araştırmacılar son ürün olarak elde ettiği (2-metil-4-okso-3H-kinazolin-3-il)ditiyokarbamik asit metil esterlerinde ise aromatik protonların 6.3-6.7 ppm arasında multipllet ve kinazolinon halkasındaki metil protonlarının 2.2-2.4 ppm arasında singlet şeklinde gözlendiklerini ifade etmişlerdir.



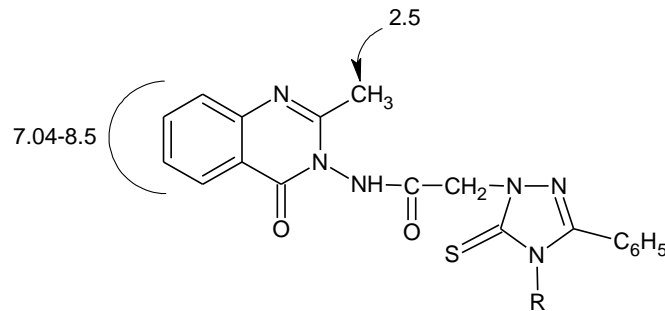
Çapan ve ark. (92), 2-metil-3-(N-sübstitüe tiyokarbomiltiyo)asetamido-4(3H)-kinazolinonlar üzerinde yaptıkları çalışmada kinazolinon halkası protonlarından $\text{C}_6\text{-H}$ protonlarının 7.41-7.53 ppm arasında triplet ya da çift dublet, $\text{C}_8\text{-H}$ protonlarının 7.61-7.63 ppm arasında dublet, $\text{C}_7\text{-H}$ protonlarının 7.71-7.84 ppm arasında triplet ya da çift dublet ve $\text{C}_5\text{-H}$ protonlarının ise 8.06-8.20 ppm arasında dublet olarak gözlendiklerini ifade etmişlerdir.



Bhat ve ark. (96), 7-nitro-2-metil-3-[[5'(aril)1,3,4-tiyadiazol-2-il]-amino-metil]-kinazolin-4-on bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda metil protonlarının 2.5 ppm değerinde singlet şeklinde sinyal verdiğini tespit etmişlerdir.

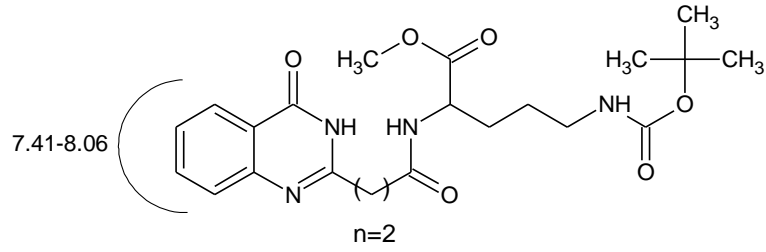


Büyüktimkin ve ark. (90), 3-[2-(2,3-dihidro-5-fenil-4-sübstitüe-3H-1,2,4-triazolo-3-tiyo-2-il)asetilamino]-2-metil-4(3H)-kinazolinonlar ile ilgili çalışmalarında kinazolinon halkasının 2. konumundaki metil protonlarının 2.5 ppm'de singlet ve aromatik halkadaki protonların 7.04-8.5 ppm arasında multipler şeklinde sinyal verdiklerini belirtmişlerdir.

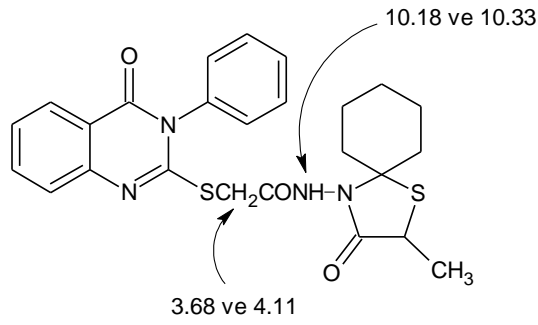


Suresha ve ark. (127), metil-6-(tert-bütoksikarbonilamino)-2-(3-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)propanamido)hekzanoat yapısındaki bileşiğin $^1\text{H-NMR}$

spektrumunda kinazolinon halkasına ait aromatik protonların 7.41-8.06 ppm aralığında sinyal verdiklerini kaydetmişlerdir.

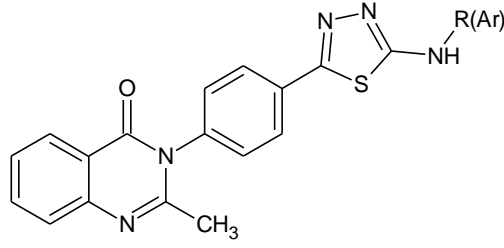


Karalı ve ark. (94), sentezledikleri 4-((3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il)-merkptoasetilamino-4)-aza-1-tiyaspiro[4.5]dekan-2-metil-3-on bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $-\text{SCH}_2-$ protonlarının 3.68 ve 4.11 ppm'de, N-H protonlarının ise 10.18 ve 10.33 ppm'de çift singlet şeklinde sinyal verdiklerini tespit etmişlerdir.



Bu bölünme şekli sentezlediğimiz **7a-e,j** bileşiklerinden propil süstitüentli **7c** bileşiğinde de gözlenmiş olup, kinazolinon halkasının 2. konumundaki $-\text{CH}_3$ protonları 2.13 ve 2.17 ppm'de çift singlet şeklinde sinyal vermiştir. Bu durum ile ilgili bir yorum getirilememiştir.

7a-e,j bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri (δ , ppm) **tablo 7**'de gösterilmiştir.



R(Ar) : metil, etil, propil, sikloheksil, fenil, *p*-nitrofenil.

Bileşik kodu	-CH ₃	Aromatik bölge	-NH-
<i>7a</i>	2.17	7.53-8.12	7.98-7.99
<i>7b</i>	2.18	7.51-8.12	8.03
<i>7c</i>	2.13 ve 2.17	7.14-11.09	7.14-11.09
<i>7d</i>	2.18	7.51-8.13	7.99-8.01
<i>7e</i>	2.08	7.34-7.88	10.21
<i>7j</i>	2.16	7.51-8.28	11.35

*g.b.= gerilme bandı

Tablo 7 : 7a-e,j bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

7.2. N-{4-[5-(Süstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil}asetamid [5a,c,e,h-j] ve N-{5-[4-(Asetilamino)-fenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}-N-süstitüeasetamid [6f,g] Türevleri

5a,c,e,h-j ve **6f,g** yapısındaki bileşikler, antranilik asit ve asetik anhidritin susuz ortamdaki karışımına 2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazollerin asetik asit içerisindeki karışımı ilave edilerek 4 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılması sonucu % 60-71 verimle elde edilmiştir (55).

7.2.1. UV bulgularının değerlendirilmesi

Sentezlenen **5a,c,e,h-j** ve **6f,g** grubu maddelerin UV spektral analizleri, daha önce yapılan benzer çalışmalarda elde edilen sonuçlarla paralellik göstermektedir. Sübstitüe asetamid türevi bu maddelerin etanol içinde alınan UV spektrumlarında 201.5-204.5, 261.5-276.0 ve 316.5-366.5 nm'ler arasında maksimum absorpsiyon bantları tespit edilmiştir.

Literatürde nonsübstitüe 1,3,4-tiyadiazolün 220 nm (128), 2-sübstitüeamino-5-*p*-aminofenil 1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşiklerin 240-258 nm ve 325-376 nm aralıklarında (19, 129), 5-[*p*-(benzoilamino)fenil]-2-metilamino-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşiklerin ise 202-204 nm, 266-276 nm ve 326-372 nm'lerde (116), maksimum absorpsiyon bandı göstermeleri bulgularımızı kanıtlamaktadır.

Bileşik kodu	$\lambda_{\text{maks.}}$ (nm), (ϵ)	Bileşik kodu	$\lambda_{\text{maks.}}$ (nm), (ϵ)
5a	316.5 (8168)	5i	366.5 (28167)
5c	321.5 (11270)	5j	341.0 (38770)
5e	341.0 (37403)	6f	321.5 (24564)
5h	341.0 (44715)	6g	322.0 (24414)

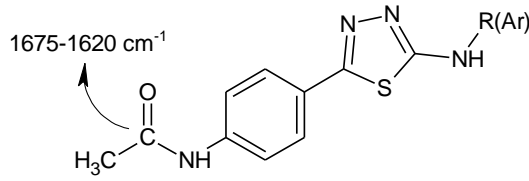
Tablo 8: **5a,c,e,h-j** ve **6f,g** bileşiklerinin UV sonuçları

7.2.2. IR bulgularının değerlendirilmesi

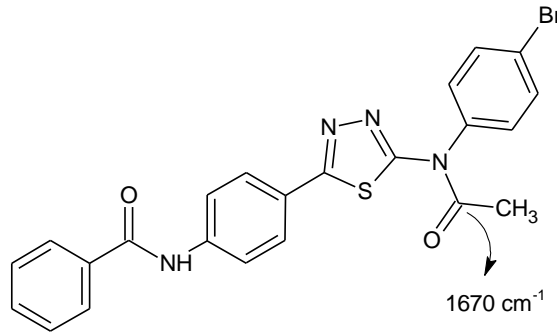
Sentezlenen bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde primer aromatik amine ait 3483-3401 ve 3401-3282 cm^{-1} aralıklarında gözlenen asimetrik ve simetrik N-H gerilme bantlarının spektrumdan kalktığı görülmüştür. Bileşiklerin asetillenmesi sonucunda 3345-3100 cm^{-1} 'de sekonder amin ve amit N-H bantları tespit edilmiş, amit grubuna ait C=O gerilme bantları ise 1674-1647 cm^{-1} aralığında saptanmıştır.

Ayrıca bileşiği karakterize eden diğer bantlar literatüre uygun olarak beklenen bölgelerde görülmüştür.

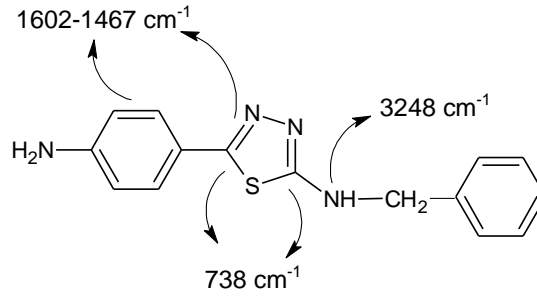
Nitekim Gülerman ve ark. (119), farklı yöntemle sentezlerini gerçekleştirdikleri sübtitüeamino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin C=O gerilme bantlarını 1675-1620 cm^{-1} olarak kaydetmişlerdir.



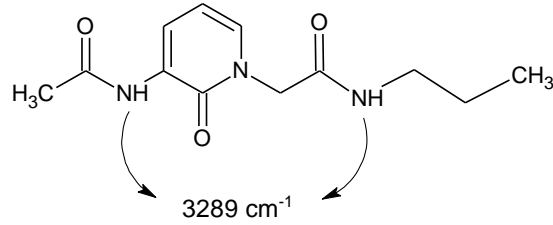
Araştırmacı yaptığı bir başka çalışmada (116), 5-[(benzoilamino)fenil]-2-[N-asetil-N-(*p*-bromo)fenil]amino-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşiğin IR spektrumunda C=O gerilme bandını 1670 cm^{-1} olarak vermiştir.



Karakuş (115), 2-(4-aminofenil)-5-benzilamino-1,3,4-tiyadiazol bileşiği için sekonder amine ait N-H gerilme bandını 3248 cm^{-1} , tiyadiazol halkasına ait C-S-C gerilme bandını 738 cm^{-1} aromatik halkaya ait C=C ve tiyadiazol halkası C=N gerilme bantlarını ise 1602-1467 cm^{-1} olarak tespit etmiştir.

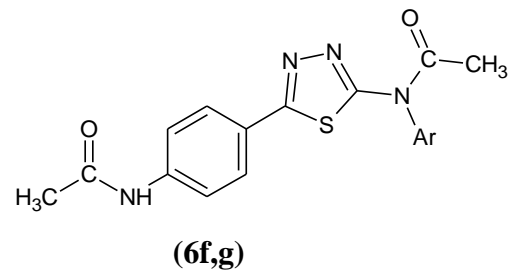
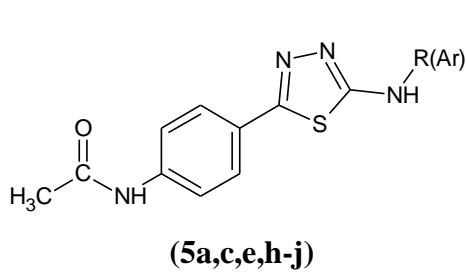


Karis ve ark. (130), 2'-[3-(asetilamino)-2-oksopiridin-1(2H)-il]-N-propilasetamid yapısındaki bileşiğin KBr'de alınan IR spektrumunda N-H gerilme bandını 3289 cm^{-1} olarak saptamışlardır.



Talath ve Gadad (131), 7-[4-(5-asetilamino-[1,3,4]tiyadiazol-2-sülfolil)-piperazin-1-il]florokinolonik türevlerinin sekonder amit grubuna ait N-H gerilme bantlarını $3281\text{-}3250\text{ cm}^{-1}$ aralığında, C=O gerilme bantlarını ise $1702\text{-}1682\text{ cm}^{-1}$ lerde tespit etmişlerdir.

5a,c,e,h-j ve **6f,g** IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantları (cm^{-1})* **tablo 9'**da gösterilmiştir.



R(Ar) : metil, propil, fenil, *p*-klorofenil,
p-metilfenil, *p*-nitrofenil.

Ar : fenetil, *p*-nitrofenil.

Bileşik kodu	Sec. Amin ve Amit N-H g.b.	Aromatik =C-H g.b.	Asim. ve Sim. C-H g.b.	C=O g.b.	Aromatik C=C ve Tiyadiazol C=N g.b.	1,4-Disübstitüe Benzen	C-S-C g.b.
5a	3306, 3227	3167, 3094, 3034	2992, 2936, 2889	1670	1595, 1531, 1462	839	702
5c	3309, 3264	3180, 3069	2967, 2932	1668	1582, 1520, 1449	817	689
5e	3281, 3206	3142, 3098, 3046		1674	1595, 1558, 1533, 1498	831	744
5h	3260, 3183	3115, 3073		1674	1593, 1539, 1460	829	766
5i	3223	3100	2978, 2922	1647	1597, 1559, 1514	845	735
5j	3275, 3208	3088, 3059		1651	1593, 1551, 1504, 1470	833	748
6f	3345	3190	2968	1669	1599, 1539, 1510, 1441	833	719
6g	3294	3167, 3100, 3030	2930, 2884	1668	1599, 1549, 1510, 1464	831	746

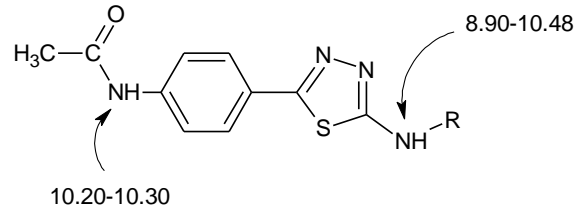
*g.b. gerilme bandı.

Tablo 9: 5a,c,e,h-j ve 6f,g IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bantları (cm¹)*

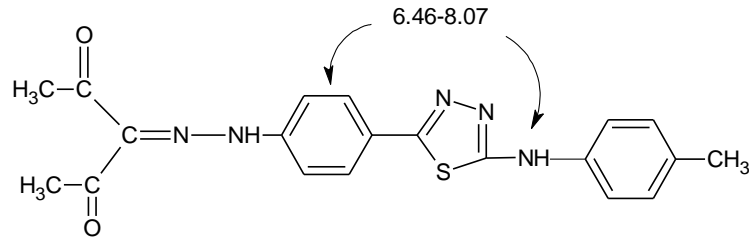
7.2.3. ¹H-NMR bulgularının değerlendirilmesi

N-{4-[5-(Sübstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil}asetamid [5a,c,e,h-j] ve N-{5-[4-(asetilamino)-fenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}-N-sübstitüeasetamid [6f,g] bileşiklerinin DMSO-d₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumları daha önce bir kısmı Gülerman ve ark. (119), tarafından farklı bir yöntemle sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR bulguları ile kıyaslandığında bulunan değerlerin uygunluk içerisinde oldukları görülmüştür.

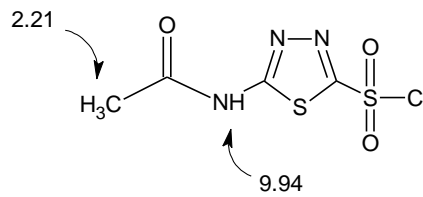
Nitekim araştırmacılar, 5-[p-(asetilamino)fenil]-2-sübstitüeamino-1,3,4-tiyadiazol türevleri ile ilgili yaptıkları çalışmada, sekonder amine ait N-H protonlarının 8.90-10.48 ppm arasında, amit protonlarının ise 10.20-10.30 ppm arasında singlet şeklinde sinyal verdiklerini kaydetmişlerdir.



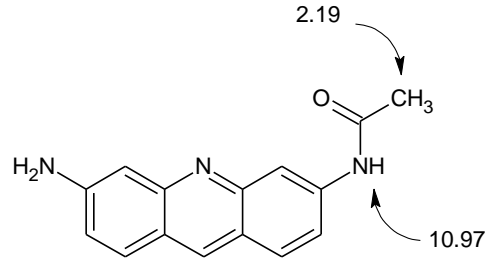
Karakuş (115), sentezlediği 2,3,4-penantrion-3-[4-[5-(4-metilfenil)amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil]hidrazon bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda N-H protonlarının 6.46-8.07 ppm aralığında aromatik protonlarla birlikte multiplet şeklinde sinyal verdiğini tespit etmiştir.



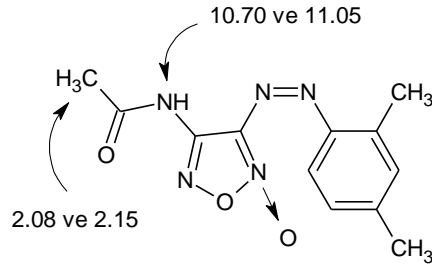
Talath ve Gadad (131), 5-asetilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonilchlorür türevlerinin DMSO-d_6 içerisinde aldıkları $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında metil protonlarının 2.21 ppm'de, N-H protonlarının ise 9.94 ppm değerinde singlet şeklinde gözlemlendiklerini ifade etmişlerdir.



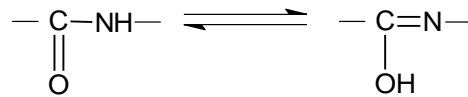
Giorgio ve ark. (132), N-(6-amino-3-akridinil)asetamid yapısındaki bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında N-H protonlarını 10.97 ppm ve metil protonlarını 2.19 ppm değerinde kaydetmişlerdir.



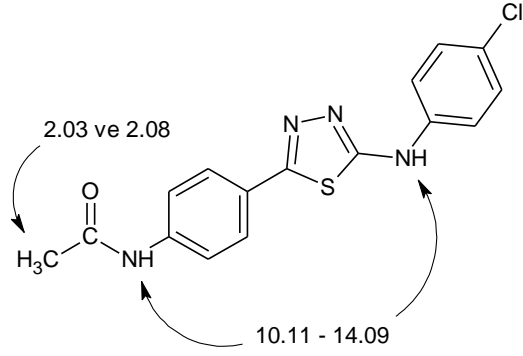
Baryshnikova ve ark. (133), 4-asetilamino-3-(2,4-dimetilfenilazo)furoksan bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, metil ve N-H protonlarının çift singlet şeklinde sinyal verdiklerini tespit etmişlerdir. Metil protonlarını 2.08 ve 2.15 ppm’de, N-H protonlarını ise 10.70 ve 11.05 ppm değerinde kaydetmişlerdir.



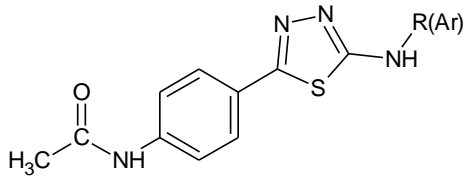
Bu bölünme şekli, sentezini gerçekleştirdiğimiz *p*-klorofenil süstitüentli **5h** bileşiminde de gözlenmiştir. Nitekim moleküldeki metil protonları 2.03 ve 2.08 ppm’de, asetil grubuna bağlı N-H protonları ve sekonder amine ait N-H protonları ise 10.11-14.09 ppm arasında çift singlet şeklinde sinyal vermiştir. Molekülde gözlenen bu bölünme şeklinin, amit yapısındaki tautomerizasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir.



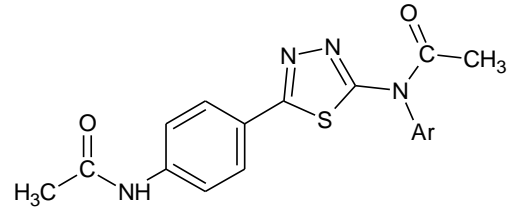
Benzil süstitüentli **6f** bileşiminin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda sekonder amit protonunun gözlenmediği, çözücüdeki döteryum ile yer değiştirdiği düşünülmektedir.



5a,c,e,h-j ve **6f,g** bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri (δ , ppm) **tablo 10**'da verilmiştir.



(5a,c,e,h-j)



(6f,g)

R(Ar) : metil, propil, fenil, *p*-klorofenil,
p-metilfenil, *p*-nitrofenil.

Ar : fenetil, *p*-nitrofenil.

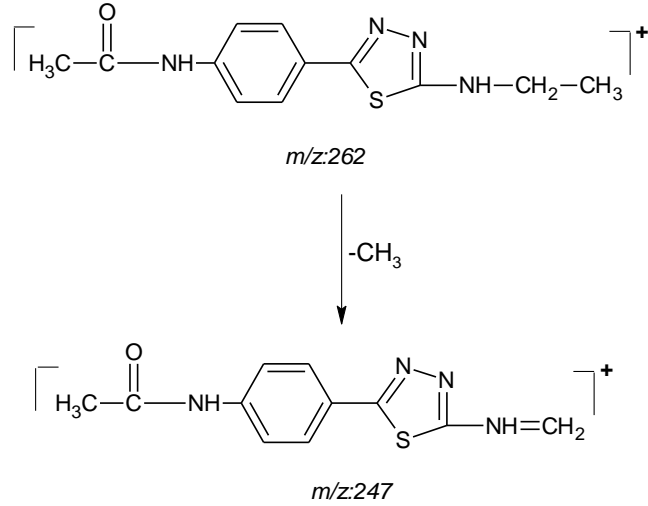
Bileşik kodu	-CH ₃	Aromatik protonlar	-NH-	-CONH-
<i>5a</i>	2.10	7.67	7.98-7.99	10.14
<i>5c</i>	2.07	7.67	7.89	10.15
<i>5e</i>	2.08	6.90-7.85	10.48	10.20
<i>5h</i>	2.03, 2.08	7.22-7.81	10.11-14.09	10.11-14.09
<i>5i</i>	2.03	7.19-7.52	14.02	10.10
<i>5j</i>	2.50	7.65-8.32	11.25	10.23
<i>6f</i>	2.18, 2.97	7.51-8.13		
<i>6g</i>	2.07, 2.17	7.21-8.16		10.15

Tablo 10. *5a,c,e,h-j* ve *6f,g* bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

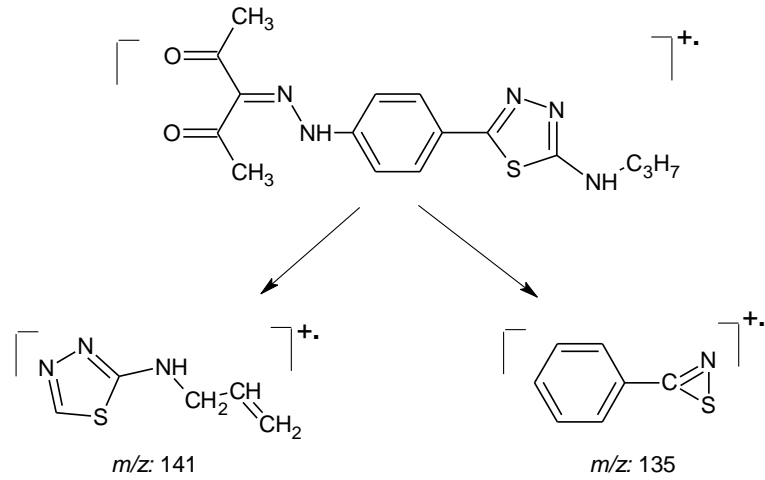
7.3. Kütle Bulgularının Değerlendirilmesi

4(3H)-Kinazolinon ve süstitüasetamid türevi bileşiklerden prototip olarak seçilen *5c*, *5j*, *7b* ve *7j*'nin kütle spektrumları elektron spray yöntemi kullanılarak alınmış [M⁺+1] pikleri sırası ile m/z 277, 356, 224 ve 457 tespit edilmişlerdir.

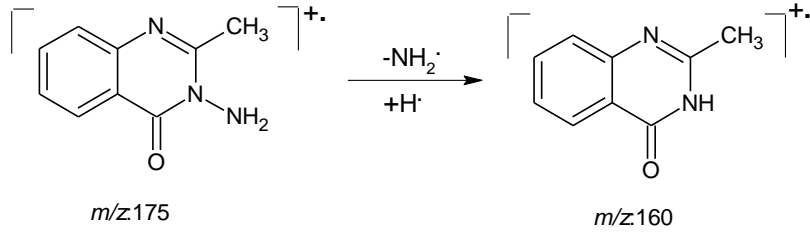
Gülerman ve ark.'nın (119), daha önce farklı bir yöntemle elde ettikleri N-{4-[5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil}asetamid bileşiğinin kütle parçalanmasında metil radikalının atılmasıyla oluşan bölünme şekli, N-{4-[5-(propilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil}asetamid (*5c*) molekülümüzde de gözlenmektedir.



Karakuş (115), sentezlemiş olduğu 2,3,4-pentantrion-3-[4-(5-propilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)fenil]hidrazon'un kütle spektrumunda m/z değeri 141 ve 135 olan parçaların propil süstitüentli **5c** bileşiğimizde de tespit edilmiştir.

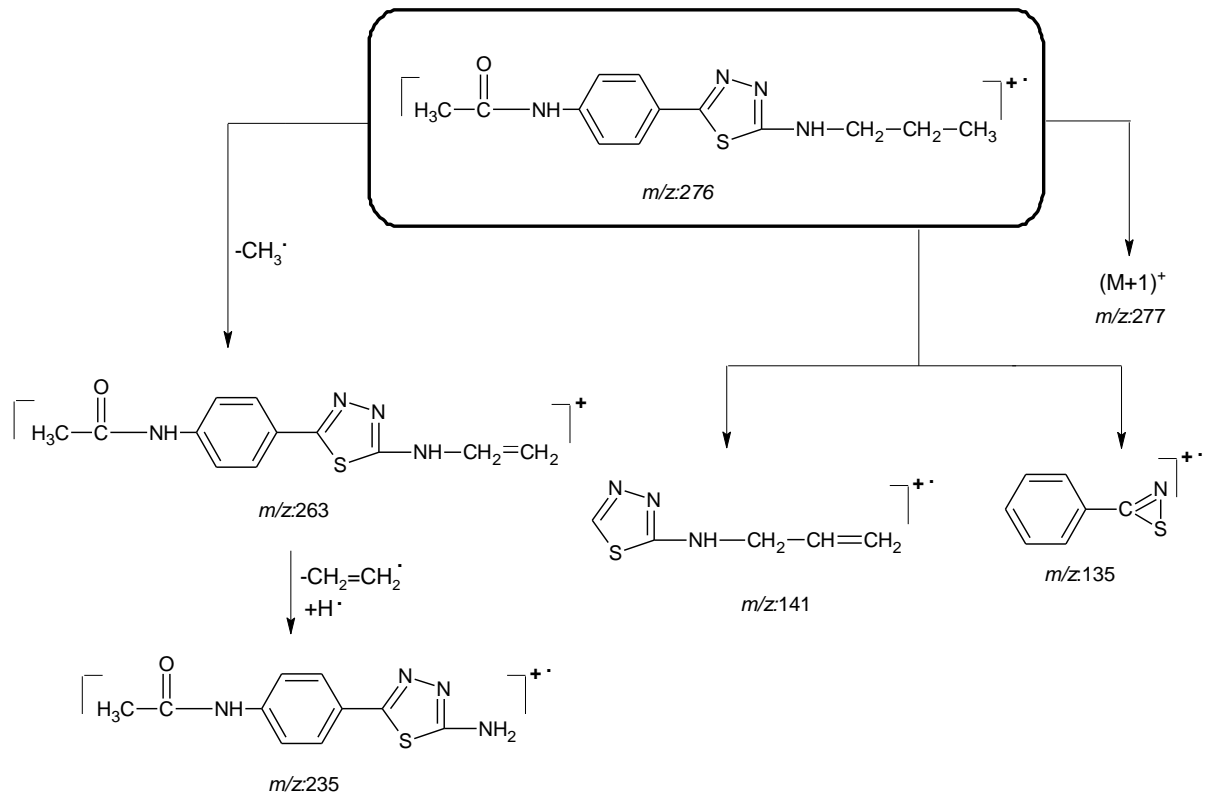


Çapan ve ark. (92)'nin 2-metil-3-(4-morfoliniltiyokarbomoiltiy)asetamido-4(3H)-kinazolinon bileşiğinin kütle spektrumunda kinazolinon halkasının 3. konumundaki halka içi azot ile amin arasındaki bağın kopması sonucu meydana gelen $m/z:160$ parçası **7j** bileşiğimizde de gözlenmiştir.

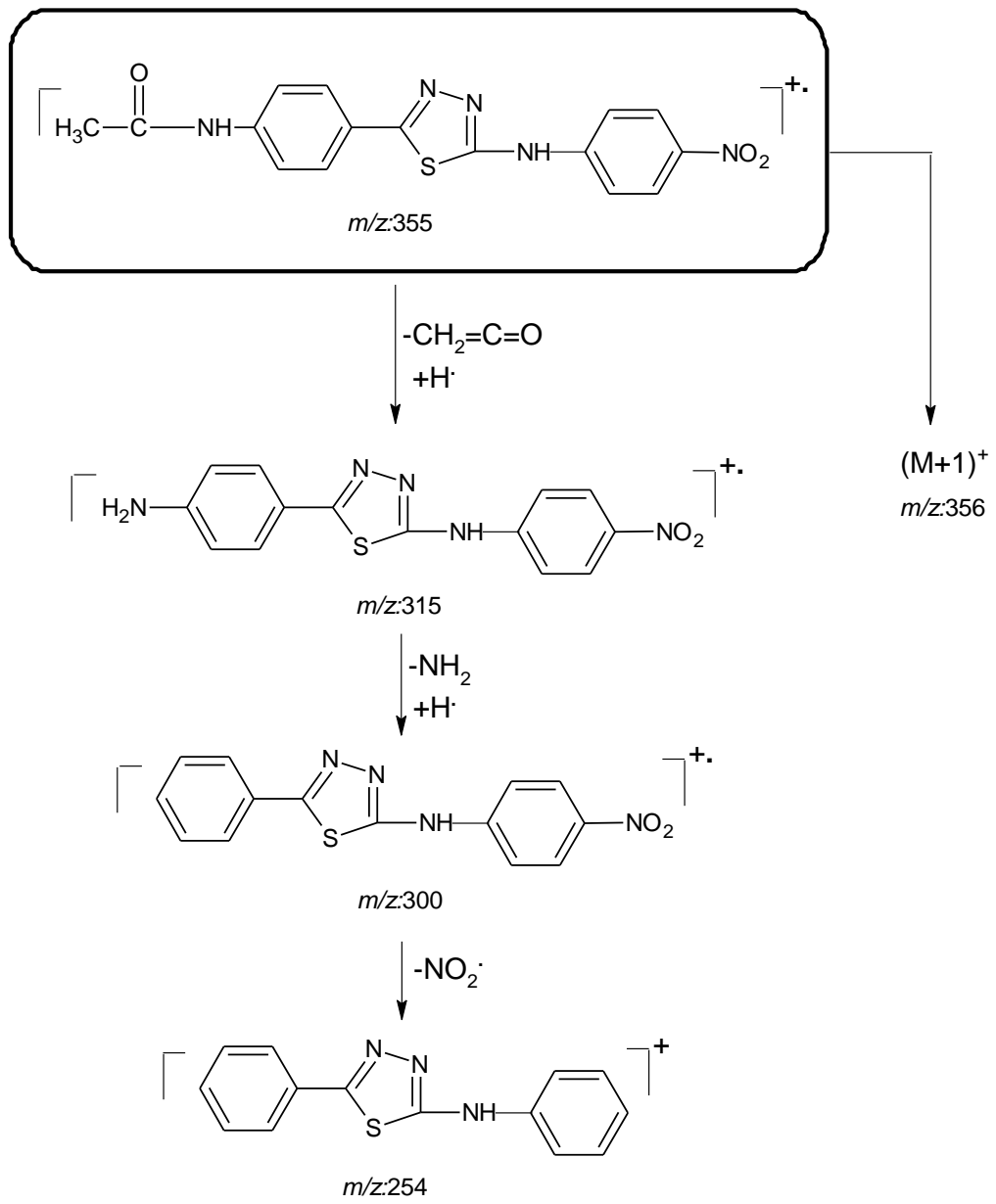


Sentezlediğimiz maddelere ait spektrumlarda süstitüe asetamid türevi bileşiklerden prototip olarak seçilen **5c** ve **5j**'nin literatüre uygun olarak bölünme yolları izlediği, 4(3H)-kinazolinon bileşiklerinden prototip olarak seçilen **7b** ve **7j**'nin bölünme şekillerine bakıldığında ise literatürden farklı bir bölünme gösterdikleri tespit edilmiştir.

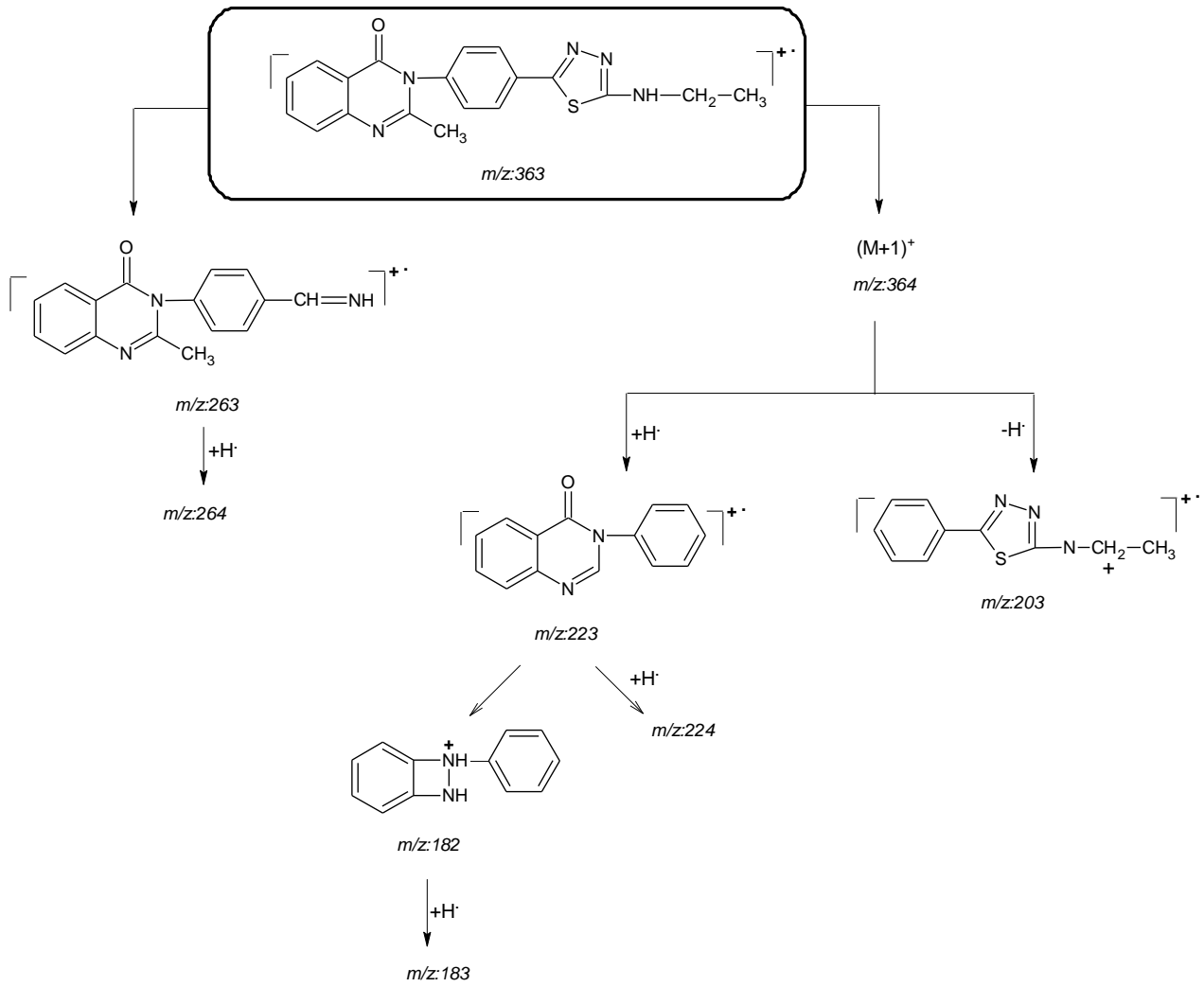
5c, **5j**, **7b** ve **7j** bileşiklerinin kütle bulguları sentezlenen bileşiklerin beklenen yapılarda olduklarını kanıtlamış, bileşiklere ait diğer parçalanma yolları sırasıyla **Şema 2–5**'de göstermiştir.



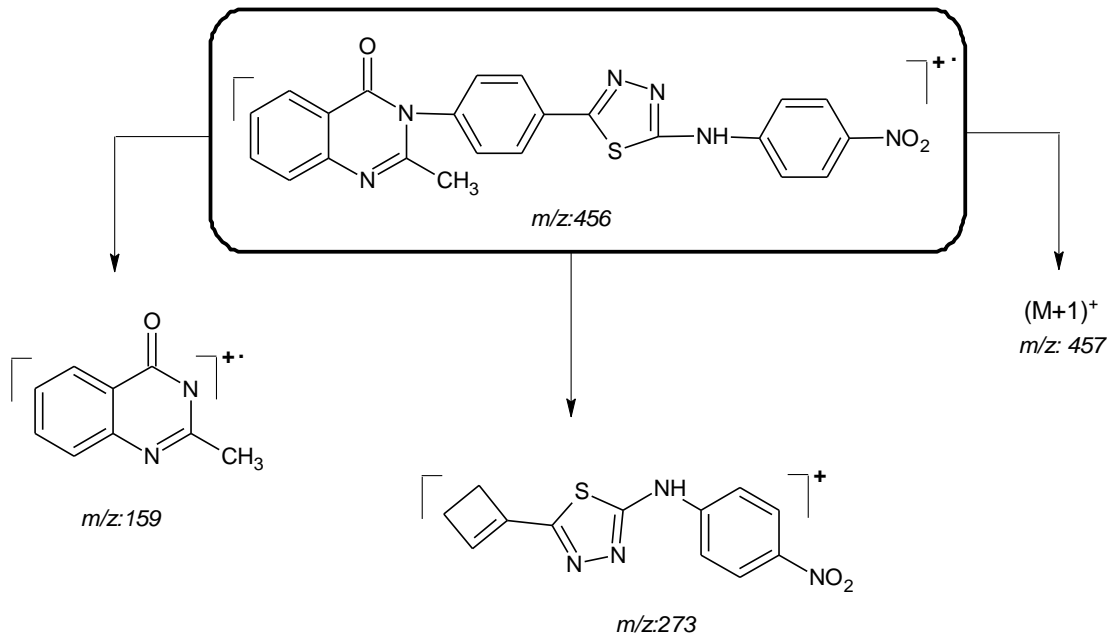
Şema 2: Bileşik 5c'nin kütle parçalanma yolları



Şema 3: Bileşik 5j'nin kütle parçalanma yolları



Şema 4: Bileşik **7b**'nin kütle parçalanma yolları



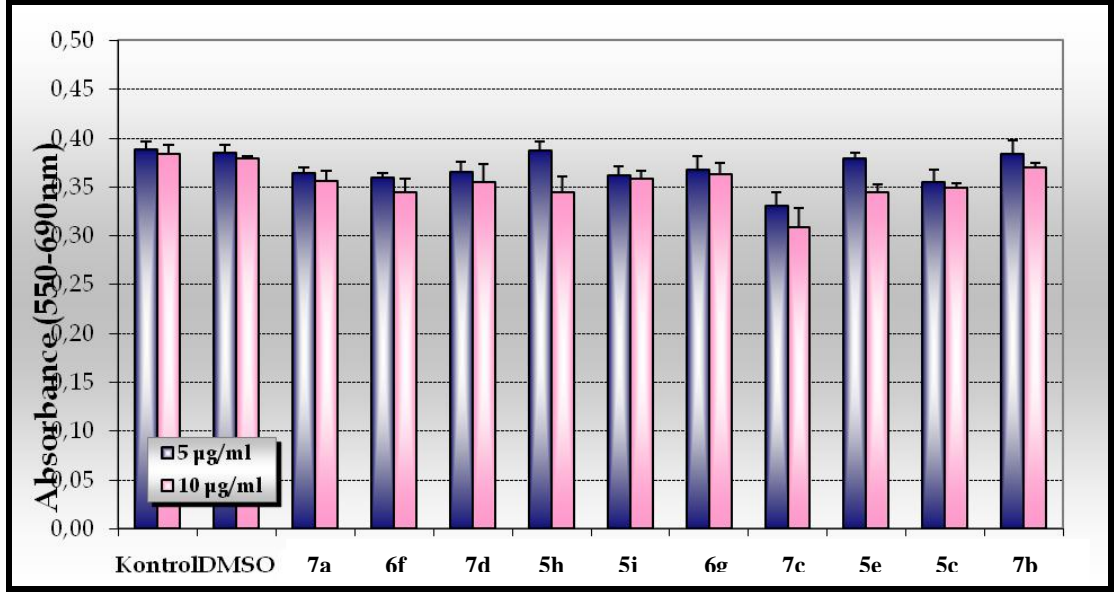
Şema 5: Bileşik 7j'nin kütle parçalanma yolları

7.4. Sentezlenen Bileşiklerin Sitotoksik Etkilerinin Değerlendirilmesi

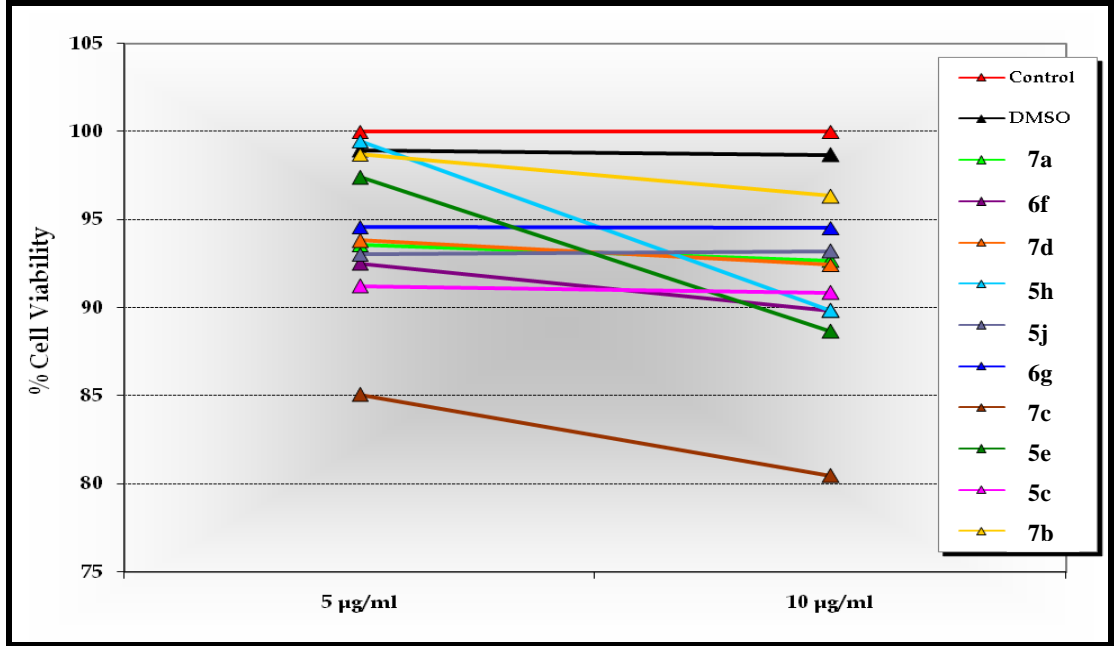
MTT (3-[4,5-dimetiltiyazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolyum bromür), hücre proliferasyonunu, canlılığını ve sitotoksisiteyi ölçmede kullanılan kantitatif bir yöntemdir. Bu yöntem, mitokondriyal enzim sistemleri tarafından kataliz edilen tetrazolyum tuzlarının indirgenmesine dayanmaktadır ve hücre büyümesi ile ksenobiyotik sitotoksisiteyi yansıtır. Tetrazolyum tuzları (MTT, XTT, WST-1), genelde substrat olarak renksiz, canlı hücrelerin mitokondriyal aktivitesi sonucu renkli ürünler veren maddelerdir. MTT bu amaçla kullanılan bir tetrazolyum tuzudur, ve substrat olarak sarı renkte olmasına rağmen canlı hücrelerin mitokondrilerinde süksinat-dehidrojenaz enzimine spesifik olarak bağlandığında suda çözünmeyen mavi-mor formazan tuzları oluşturur. (Süksinat dehidrojenaz, krebs siklusunun mitokondri membranında olan tek enzimdir ve süksinatı fumarata katalizler. Krebs siklusunun diğer tüm enzimleri çözünür fazdadır. Yapısal analogu olan malonat, süksinat dehidrojenazın kompetitif inhibitörüdür.) Formazan tuzları, DMSO, izopropanol gibi organik solventlerde kolayca çözünürler. Solventte çözünen materyalin optik densitesi, çözülmüş olan formazan kristallerinin konsantrasyonunun verdiği absorbansa göre spektrofotometrik olarak ölçülebilir. Ölçülen değer direkt olarak kültürdeki hücrelerin metabolik aktivitelerini verir ve bu değer de yaşayan hücre sayısı ile ilişkilendirilir.

Çalışmamızda, L929 hücre hattı kullanıldı. Hücrelerin üretilmesi ve deney protokolünde % 10 fetal bovine serum ve 100 mM L-Glutamin içeren antibiyotiksiz Eagle's MEM ve RPMI 1640 besiyerleri kullanılmıştır.

Sitotoksisitesi denenecek sentez bileşikleri dışında deney grubunda Kontrol [Bileşik uygulanmamış hücre] ve DMSO [Çözücünün sitotoksisitesinin araştırılması için hücrelere bileşik yerine % 1.0 DMSO uygulanmış grup (%1.0 DMSO hücrelere çözülmüş sentez bileşikleri ile uygulanan DMSO final konsantrasyon değeridir.)] grubu da yer almaktadır. Sitotoksisitesi denenecek bileşikler 5.0 µg/ml ve 10.0 µg/ml olmak üzere iki farklı konsantrasyonda uygulanmışlardır. Sitotoksisite deneyi 48. saatte sonlandırılmıştır. Çalışmada Cell Proliferation Kit I (MTT) [Roche 11 465 007 001] kullanılmıştır.



Tablo 11: Sentezlenen maddelerin sitotoksik etkilerinin MTT yöntemi ile değerlendirme sonuçları



Tablo 12: Sitotoksik etkileri incelenen bileşiklerin % canlılık üzerine etkileri

Çözücünün (% 1.0 konsantrasyonda DMSO) hücreler üzerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında herhangi bir sitotoksik etkisi saptanmamıştır. Prototip olarak seçilen on adet sentez bileşiğinin sitotoksik aktivitesi test edilmiştir. Çalışmada 5.0 µg/mL ve 10.0 µg/mL olmak üzere iki farklı doz kullanılmış ve doza bağlı sitotoksik aktivite de araştırılmıştır. 5µg/mL konsantrasyonda bileşiklerden dokuz adedi % 1-10, bir adedi % 10-15 ve 10µg/mL konsantrasyondaki bileşiklerden ise sekiz adedi % 1-10, iki adedi % 10-20 arasında sitotoksik etki göstermiştir. En yüksek düzeyde sitotoksik etki gösteren bileşikler; % 19.54 ile **7c** ve % 11.32 ile **5e**'dir. Bu değerler % 50'nin altında olduğu için her iki konsantrasyonda da denenen bileşikler sitotoksik değildir denebilir. Çalışmada kullanılan on adet sentez bileşiğinin sitotoksik aktivitesi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde denenen dozlarda sitotoksitenin doza bağlı olarak artış göstermediği saptanmıştır (p<0.05).

8. SONUÇ

Bu araştırmada, sübstitüe 1,3,4-tiyadiazollerden hareketle altı adet yeni 2-metil-3-[4-(5'-sübstitüeamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon (**7a-e,j**), altı adet N-{4-[5-(sübstitüeamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil}asetamid (**5a,c,e,h-j**) ve iki adet N-{5-[4-(asetilamino)fenil]-1,3,4-tiyadiazol-2-il}-N-sübstitüeasetamid (**6f,g**) türevi bileşik sentezlenmiştir.

2-(4-Aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol yapısındaki bileşikler (**4a-j**), etil 4-amino benzoat'tan hareketle literatür yöntemine göre elde edilmiş, asetik asit içerisindeki karışımları antranilik asit ve asetik anhidritin susuz ortamdaki karışımına ilave edilerek 2-metil-3-[4-(5'-sübstitüeamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon türevleri (**7a-e,j**) kazanılmıştır. Bazı 2-(4-aminofenil)-5-alkil/arilamino-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinin aynı reaksiyon ortamında siklizasyonu yerine tek (**5a,c,e,h-j**) veya çift (**6f,g**) asetilli türevleri sentezlenmiştir.

Sentez edilen bileşiklerin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildikten sonra yapıları, elementel analiz (C, H, N, S), UV, IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

7a-e,j yapısındaki 4(3H)-kinazolinon bileşiklerinin IR spektrumlarında sekonder amin grubuna ait N-H gerilme bantları 3343-3167 cm⁻¹ aralığında, aromatik =C-H gerilme bantları ise 3171-3003 cm⁻¹ aralıklarında görülmüştür. Asimetrik ve simetrik C-H gerilme bantları 2999-2849 cm⁻¹'lerde tespit edilmiştir. Kinazolinon halkasının laktam C=O gerilme bantları 1682-1668 cm⁻¹ aralığında gözlenirken, tiyadiazol halkasını karakterize eden C=N, aromatik C=C gerilme bantları ile N-H eğilme bantları 1609-1446 cm⁻¹'de kaydedilmiştir. Benzen halkasındaki sübstitüasyonu karakterize eden bantlar da 835-816 cm⁻¹'de ve tiyadiazol halkasına ait C-S-C gerilme bantları ise 698-683 cm⁻¹ aralığında saptanmıştır.

Bileşiklerin DMSO-d₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında kinazolinon halkasının 2. konumundaki -CH₃ protonlarının 2.08-2.18 ppm arasında singlet şeklinde sinyal verdikleri tespit edilmiştir. **7c** bileşiğinde farklı bir durum gözlenmiş olup -CH₃ protonları 2.13 ve 2.17 ppm'de çift singlet şeklinde sinyal

vermiştir. Sekonder amine ait N-H protonları ve aromatik protonlar 7.14-11.09 ppm arasında saptanmıştır.

Sentezlenen asetilli türevlerin (**5a,c,e,h-j**) ve (**6f,g**) yapısındaki bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde primer aromatik amine ait 3483-3401 ve 3401-3282 cm⁻¹ aralıklarında gözlenen asimetrik ve simetrik N-H gerilme bantlarının spektrumdan kalktığı görülmüştür. Bileşiklerin asetillenmesi sonucunda 3345-3100 cm⁻¹'de sekonder amin ve amit N-H bantları tespit edilmiş, amit grubuna ait C=O gerilme bantları ise 1674-1647 cm⁻¹ aralığında saptanmıştır. Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında ise, sekonder amit protonları 10.14-14.09 ppm aralığında, sekonder amin protonları 7.89-14.09 ppm aralığında sinyal verdikleri tespit edilmiştir.

Bileşiklerin sitotoksik etkileri L929 hücre hattı kullanılarak MTT [3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür] göre test edilmiştir. Bileşikler içerisinde en yüksek sitotoksik etki % 19.54 ile 2-metil-3-[4-(5'-propilamino-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il)fenil]-4(3H)-kinazolinon (**7c**) ve % 11.32 ile N-{4-[5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]fenil}asetamid (**5e**) bileşiğinde tespit edilmiştir. Çalışmada 5.0 µg/mL ve 10.0 µg/mL olmak üzere iki farklı doz kullanılmış ve doza bağlı sitotoksik aktivite de araştırılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin uygulanan konsantrasyonda sitotoksik etki göstermedikleri tespit edilmiştir.

9. KAYNAKLAR

1. O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Budavari S. (2001). The Merck Index. 13nd ed, Merck & Co Inc, USA, p.1095, 1066.
2. Aquila B, Dakin L, Ezhuthachan J, Lee J, Lyne P, Pontz T. (2005). Substituted quinazolones as anti-cancer agents. WO 2005/123696 A1.
3. Cunningham D, Zalcborg J, Maroun J, James R, Clarke S, Maughan TS, Vincent M, Schulz J, Baron MG, Facchini T. (2002). Efficacy, tolerability and management of raltitrexed (TomudexTM) monotherapy in patients with advanced colorectal cancer: a review of phase II/III trials. *Eur J Canc*, 38: 478-486.
4. Cao SL, Feng YP, Jiang YY, Liu SY, Ding GY, Li RT. (2005). Synthesis and in vitro antitumor activity of 4(3H)-quinazolinone derivatives with dithiocarbamate side chains. *Bioor Med Chem Lett*, 15: 1915-1917.
5. Qi L, Venkart GR, Pierce M, Robbins BP, Sahasrabudhe RS, Selliah R. (2007). Aryl-substituted quinazolones and uses thereof. WO 2007/076087 A2.
6. Rzeski W, Matysiak J, Kandefer-Szerszen M. (2007). Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1,3,4-thiadiazole based compounds. *Bioorg Med Chem*, 15: 3201-3207.
7. Matysiak J, Nasulewicz A, Pełczyńska M, Świtalska M, Jaroszewicz I, Opolski A. (2006). Synthesis and antiproliferative activity of some 5-substituted 2-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Eur J Med Chem*, 41(4): 475-482.
8. Pulvermacher G. (1894). Ueber einige abkömmlinge des thiosemicarbazids und umsetzungsproducte derselben. *Ber*, 27: 613-630.
9. Freund M, Meinecke C. (1896). Ueber derivative des thiobiaolins. *Ber*, 29: 2511-2517.
10. Marckwald W, Bott A. (1896). Ueber das 1-benzoyl-4-phenylthiosemicarbazid. *Ber*, 29: 2914-2919.
11. Young G, Eyre W. (1901). Oxidation of benzalthiosemicarbazone. *J Chem Soc*, 79: 54-60.
12. Arnold H. (1942). Über höher-C-alkylierte 2-amino-1,3,4-thiadiazole und ihre sulfanilamid derivate. *Ber*, 75: 87-95.

13. Hoggarth E. (1949). Compounds related to thiosemicarbazide. Part II. 1-Benzoylthiosemicarbazids. *J Chem Soc*, 1163-1167.
14. Coburn RA, Bhoosman B, Glennon RA. (1973). The preparation of 2-alkylamino-1,3,4-thiadiazoles. *J Org Chem*, 38: 3947-3949.
15. Huisgen R, Sturm HJ, Seidel M. (1961). *Chem Ber*, 94: 1555. (Chem Abst. 55/23537a).
16. Santagati M, Modica M, Santagati A, Russo F, Caruso A, Cutuli V, Pietro ED, Amico-Roxas M. (1994). Synthesis and pharmacological properties of benzothiazole, 1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Pharmazie*. 49 (12): 880-884.
17. Rollas S. (1985). Reductive cleavage of azo compounds with hydrazine hydrate and some new 1,3,4-thiadiazoles derivatives. *J Pharm Univ Mar*, 1 (1-2): 59-68.
18. Foroumadi A, Daneshtalab M, Shafiee A. (1999). Synthesis and in vitro antifungal activity of 2-aryl-5-phenylsulfonyl-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res*, 49 (II): 1035-1038.
19. Kurzer F. (1961). Thiadiazoles Part XI. Synthesis and cyclization of N-(thiobenzamido)guanidines and related compounds. *J Chem Soc*, 1617-1625.
20. El-Rahman NMA, Saleh TS, Mady MF. (2009). Ultrasound assisted synthesis of some new 1,3,4-thiadiazole and bi (1,3,4-thiadiazole)derivates incorporating pyrazolone moiety. *Ultrason Sonochem*, 16: 70 –74.
21. Rollas S, Karakuş S, Barlas-Durgun B, Kiraz M, Erdeniz H. (1996). Synthesis and antimicrobial activity of some 1,4-disubstituted thiosemicarbazide and 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Farmaco*, 51 (12): 811-814.
22. Rollas S. (1982). Synthesis and spectroscopic data of some 1,3,4-thiadiazoles. *J Fac Pharm, İstanbul*, 18: 3-12.
23. Doğan HN, Duran A, Rollas S, Şener G, Uysal MK, Gülen D. (2002). Synthesis of new 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities. *Bioorg Med Chem*, 10: 2893-2898.
24. Oruç E, Rollas S, Kandemirli F, Shvets N, Dimoglo AS. (2004). 1,3,4-thiadiazole derivatives, synthesis, structure elucidation and structure-antituberculosis activity relationship investigation. *J Med Chem*, 47: 6760-6767.

25. Bakhite EA, Radwan SH M. (1999). Synthesis, reaction and biological activity of some new thieno [2,3-f]-1,3-benzodioxoles. *Pharmazie*, 54 (7): 491-498.
26. Clark JH, English JP, Winnek PS, Marson HW, Cole QP, Clapp JW. (1946). Studies in chemotherapy, XII. Some sulfonilamidoheterocycles. *J Am Chem Soc*, 68: 96-99.
27. Dobosz M, Pitucha M, Wujec M. (1996). The reaction of cyclization of thiosemicarbazide derivatives to 1,2,4-triazole or 1,3,4-thiadiazole system. *Acta Pol Pharm-Drug Res*, 53 (1): 31-38.
28. Dutta MM, Goswami BN, Katakya JCS. (1987). Studies on biologically active heterocycles. Part-II. Synthesis and antifungal activity of some new 2-substitueamino-5-(2,4-dichloropheny)-1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles. *J Indian Chem Soc*, 64 (3): 195-197. (Chem Abst. 108: 75309q, 1988).
29. Mazonne G, Bonina F, Puglisi G, Reina RA, Cosentino C, Blandino G. (1982). Synthesis and biological evaluation of some 5-aryl-2-amino-1,3,4-oxa(thia)diazoles. *Farmaco*, 37(10): 685-700.
30. Şahin G. (1999). Bazı 1,3,4-oksadiazol, 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol türevleri üzerinde çalışmalar. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, (Danışman: Doç. Dr. Erhan Palaska).
31. Ram VJ, Mishra L, Pandey NH, Kushwaha DS, Pieters LAC, Vlietink AJ. (1990). Bis heterocycles as potential chemotherapeutic agents. X. Synthesis of bis(4-arylthiosemicarbazido)-, bis(2-arylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl) and bis(4-aryl-1,2,4-triazolin-3-thione-5-yl)pentanes and related compounds. *J Heterocycl Chem*, 27: 351-355.
32. Gülerman N, Rollas S, Ülgen M. (1994). Synthesis of some substituted 1,3,4-thiadiazole derivatives. *J Pharm Univ Mar*, 10(1): 11-16.
33. Hanna MA, Girges MM, Rasala D, Gawinecki R. (1995). Synthesis and pharmacological evaluation of some novel 5-(pyrazol-3-yl)thiadiazole and oxadiazole derivatives as potential hypoglycemic agents. *Arzneim.-Forsch./Drug res*, 45(II): 1074-1078.
34. Mhasalkar MY, Shah MH, Pilankar PD, Nikam ST, Anantanrayanan KG, Deliwala CV. (1971). Synthesis and hypoglycemic activity of 3-aryl (or

- pyridyl)-5-alkyl(or aryl)amino-1,3,4-thiadiazoles and some sulfonylurea derivatives of 4H-1,2,4-triazoles. *J Med Chem*, 14(10): 1000-1003.
35. Padhy AK, Nag VL, Panda CS. (1999). Studies on the synthesis and bioactivity of some thiadiazole derivatives. *Indian J Chem*, 38(B): 998-1001.
 36. Reddy KR, Mogilaiah K, Swamy B, Sreenivasulu B. (1990). Synthesis of some 1,8-naphthyridinyl-thiosemicarbazides, triazoles and thiadiazoles. *Acta Chim Hungarica*, 127 (1): 45-50.
 37. Soliman R, Mokhtar HM, El Sadany SK. (1984). Synthesis of new 8-(5-substitutedamino-1,3,4-oxadiazol-2-yl) and 8-(5-substitutedamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methoxy quinolines with antibilharzial activity. *J Pharm Sci*, 73(3): 403-405.
 38. Supuran CT, Barboiu M, Luca C, Pop E, Brewster ME, Dinculescu A. (1996). Carbonic anhydrase activators. Part 14. Syntheses of mono and bis pyridinium salt derivatives of 2-amino-5-(2-aminoethyl)- and 2-amino-5-(3-aminopropyl)-1,3,4-thiadiazole and their interaction with isozyme II. *Eur J Med Chem*, 31: 597-606.
 39. Karakuş S, Rollas S. (2002). Synthesis and antituberculosis activity of new N-phenyl-N'-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas. *Farmaco*, 57: 577-581.
 40. Foroumadi A, Mirzaei M, Shafiee A. (2001). Antituberculosis agents II. Evaluation of in vitro antituberculosis activity and cytotoxicity of some 2-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Farmaco*, 56: 621-623.
 41. Varvaresou A, Siatra-Papastaikoudi T, Tsoinias A, Tsantili-Kakoulidou A, Vamvakides A. (1998). Synthesis, lipophilicity and biological evaluation of indole containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole. *Farmaco*, 53: 320-326.
 42. Doğan HN, Duran A, Rollas S, Sener G, Uysal MK, Gülen D. (2002). Synthesis of new 2,5- disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities. *Bioorg Med Chem*, 10: 2893-2898.
 43. Foroumadi A, Asadipour A, Mirzaei M, Karimi J, Emami S. (2002). Antituberculosis agents. Synthesis, evaluation of in vitro antituberculosis

activity and cytotoxicity of some 2-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Farmaco*, 57: 765-769.

44. Foroumadi A, Mansouri S, Kaini Z, Rahmani A. (2003). Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of N-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl] piperazinyl quinolones. *Eur J Med Chem*, 38: 851-854.
45. Boschelli DH, Connor DT, Bornemeier DA, Dyer RD, Kennedy JA, Kuipers PJ, Okonkwo GC, Schrier DJ, Wright CD. (1993). 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: In vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities. *J Med Chem*, 36: 1802-1810.
46. Thomasco LM, Gadwood RC, Weaver EA, Ochoada JM, Ford CW, Zurenko GE, Hamel JC, Stapert D, Moerman JK, Schaadt RD, Yagi BH. (2003). The synthesis and antibacterial activity of 1,3,4-thiadiazole phenyloxazolidinone analogues. *Bioorg Med Chem Lett*, 13: 4193-4196.
47. Chapleo CB, Myers M, Myers PL, Saville JF, Smith ACB, Stillings MR, Tulloch IF, Walter DS, Welbourn AP. (1986). Substituted 1,3,4-thiadiazoles with anticonvulsant activity. 1. Hydrazines. *J Med Chem*, 29: 2273-2280.
48. Stilling MR, Welbourn AP, Walter DS. (1986). Substituted 1,3,4-thiadiazoles with anticonvulsant activity. 2. Aminoalkyl derivatives. *J Med Chem*, 29(11): 2280-2284.
49. Ilies MA, Masereel B, Rolin S, Scozzafava A, Câmpeanu G, Câmpeanu V, Supuran CT. (2004). Carbonic anhydrase inhibitors: aromatic and heterocyclic sulfonamides incorporating adamantyl moieties with strong anticonvulsant activity. *Bioorg Med Chem* 12: 2717-2726.
50. Chimirri A, Grasso S, Monforte AM, Zappala M. (1991). Synthesis and anticonvulsant properties of 3-(1,3,4-thiadiazole-2-yl)thiazolidin-4-ones. *Farmaco*, 46(7,8): 935-943.
51. Padmavathi V, Reddy GS, Padmaja A, Kondaiah P, Shazia A. (2009). Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Eur J Med Chem*, 44: 2106-2112.
52. Schenone S, Brullo C, Bruno O, Bondavalli F, Ranise A, Flippelli W, Rinaldi B, Capuano A, Falcone G. (2006). New 1,3,4-thiadiazole derivatives endowed with analgesic and anti-inflammatory activities. *Bioorg Med Chem*, 14: 1698-1705.

53. Matysiak J, Opolski A. (2006). Synthesis and antiproliferative activity of N-substituted 2-amino-5-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Bioorg Med Chem*, 14: 4483-4489.
54. Kadi AA, El-Brollosy NR, Al-Deeb OA, Habib EE, Ibrahim TM, El-Emam AA. (2007). Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantyl-amino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *Eur J Med Chem*, 42: 235-242.
55. Jatav V, Mishra P, Kashaw S, Stables JP. (2008). Synthesis and CNS depressant activity of some novel 3-[5-substituted-1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones. *Eur J Med Chem*, 43: 135-141.
56. Radi M, Crespan E, Botta G, Federico F, Maga G, Manetti F, Corradi V, Mancini M, Santucci MA, Schenone S, Botta M. (2008). Discovery and SAR of 1,3,4-thiadiazole derivatives as potent AbI tyrosine kinase inhibitors and cytodifferentiating agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 18: 1207-1211.
57. Mirzai J, Siavoshi F, Emami S, Safari F, Khoshayand MR, Shafiee A, Foroumadi A. (2008). Synthesis and in vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of N-[5-(5-nitro-2-heteroaryl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thiomorpholines and related compounds. *Eur J Med Chem*, 43:1575-1580.
58. Fardmoghdam MB, Poorrajab F, Ardestani SK, Emami S, Shafiee A, Foroumadi A. (2008). Synthesis and in vitro anti-leishmanial activity of 1-[5-(5-nitrofuranyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl] and 1-[5-(5-nitrothiophen-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-4-aryloxy piperazines. *Bioorg Med Chem*, 16: 4509-4515.
59. Mavrova AT, Wesselinova D, Tsenov YA, Denkova P. (2009). Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *Eur J Med Chem*, 44: 63-69.
60. Poorrajab F, Ardestani SK, Emami S, Fardmoghdam MB, Shafiee A, Foroumadi A. (2009). Nitroimidazolyl-1,3,4-thiadiazole-based anti-leishmanial agents: Synthesis and in vitro biological evaluation. *Eur J Med Chem*, 44: 1758-1762.
61. Banday MR, Rauf A. (2008). Synthesis and evaluation of *in vitro* antibacterial activity of novel 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles from fatty acids. *Chin Chem Lett*, 19: 1427-1430.

62. Jazayeri S, Moshafi MH, Firoozpour L, Emami S, Rajabalian S, Haddad M, Pahlavanzadeh F, Esnaashari M, Shafiee A, Foroumadi A. (2009). Synthesis and antibacterial activity of nitroaryl thiadiazole-gatifloxacin hybrids. *Eur J Med Chem*, 44: 1205-1209.
63. Kumar D, Kumar NM, Chang KH, Shah K. (2010). Synthesis and anticancer activity of 5-(3-indolyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Eur J Med Chem*, 45(10) : 4664-4668.
64. Khalaj A, Nakhjiri M, Negahbani AS, Samadizadeh M, Firoozpour L, Rajabalian S, Samadi N, Faramarzi MA, Adibpour N, Shafiee A, Foroumadi A. (2011). Discovery of a novel nitroimidazolyl-oxazolidinone hybrid with potent anti-Gram-positive activity. Synthesis and antibacterial evaluation. *Eur J Med Chem*, 46: 65-70.
65. Armarego, WLF. (1967). Fused Pyrimidines. Part I: Quinazolines. 1st ed, Interscience Publishers, London, s. 86-112.
66. Katrizky A.R. (1982). Advances in heterocyclic chemistry. Academic Press Inc, London, s-47.
67. Alexandre FR, Berecibar A, Besson T. (2002). Microwave-assisted Niementowski reaction. Back to the roots. *Tetrahedron Lett*, 43: 3911-3913.
68. Bogert MT, Hand WF. (1902). Quinazolines Compounds. *J Am Chem Soc*, 24: 1031.
69. Bogert MT, Gotthelf AH. (1900). The direct synthesis of ketodihydroquinazolins from orthoamino acids. *J Am Chem Soc*, 22: 522.
70. Bogert MT, May CE. (1909). Quinazolines Compounds. *J Am Chem Soc*, 31: 507.
71. Finger H, Schupp L. (1906). Quinazolines Compounds. *J Prakt Chem*, 74(2): 154.
72. Zyl EFV. (2001). A survey of reported synthesis of methaqualone and some positional and structural isomers. *Forensic Sci Int*, 122: 142-149.
73. Bischler A, Burkart E. (1983). Zur Kenntniss der Chinazolinverbindung. *Ber Deut Chem Ges*, 26: 1349.
74. Niementowski S. (1985). Synthesen von chinazolinverbindungen. *J Prakt Chem*, 51(2): 564.

75. Baker BR, Schaub RE, Joseph JP, McEvoy FJ, Williams JH. (1952). Antimalarial alkaloid from hydrangea (XIV) synthesis of 5-, 6-, 7- and 8-monosubstituted derivs., (XV) synthesis of 5-, 6-, 7- and 8- derivs. With two identical substituents. *J Org Chem*, 17: 141.
76. Meyer JF, Wagner EC. (1943). The Niementowski reaction. The use of methyl antranilate or isatoic anhydride with substituted amides or amines in the formation of 3-substituted-4-keto-3,4-dihydroquinazolines. The course of the reaction. *J Org Chem*, 8: 239.
77. Rad-Moghadam K, Mohseni M. (2002). An expeditious and solvent-free route to the synthesis of 2-substituted quinazolin-4(3H)-ones under microwave conditions. *J Chem Res (S)*, 487-488.
78. Wang GW, Miao CB, Kang H. (2006). Benign and efficient synthesis of 2-substituted 4(3H)-quinazolinones mediated by iron (III) chloride hexahydrate in refluxing water. *Bull Chem Soc Jpn*, 79 (9): 1426-1430.
79. Layeva AA, Nosova EV, Lipunova GN, Trashakhova TV, Charushin VN. (2007). A new approach to fluorinated 4(3H)-quinazolinones. *J Flu Chem*, 128: 748-754.
80. Yang RY, Kaplan A. (2000). A concise and efficient solid-phase synthesis of 2-amino-4(3H)-quinazolinones. *Tetrahedron Lett*, 41: 7005-7008.
81. Chari MA, Shobha D, Mukkanti K. (2006). Silica gel / FeCl₃ : An efficient and recyclable heterogenous catalyst for one step synthesis of 4(3H)-quinazolinones under solvent free conditions. *Catal Commun*, 7: 787-790.
82. Hazarkhani H, Karimi B. (2003). A facile synthesis of new 3-(2-benzimidazolyl)-2-alkyl-4(3H)-quinazolinones under microwave irradiation. *Tetrahedron*, 59: 4757-4760.
83. Adib M, Ansari S, Mohammadi A, Bijanzadeh HR. (2010). A novel, one-pot, solvent-, and catalyst-free synthesis of 2-aryl/alkyl-4(3H)-quinazolinones. *Tetrahedron Lett*, 51: 30-32.
84. Komaraiah A, Sailu B, Reddy PSN. (2008). Synthesis of some novel 1,3,4-oxadiazol-2-yl-4(3H)-quinazolinones. *Synthetic Comm*, 38: 114-121.
85. Bakavoli M, Sabzevari O, Rahimizadeh M. (2007). Microwave activated synthesis of 2-aryl-quinazolin-4(3H)-ones. *Chin Chem Lett*, 18: 1466-1468.

86. Narasimhulu M, Mahesh KC, Reddy TS, Rajesh K, Venkateswarlu Y. (2006). Lanthanum (III) nitrate hexahydrate or p-toluenesulfonic acid catalyzed one-pot synthesis of 4(3H)-quinazolinones under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett*, 47: 4381-4383.
87. Abdel-Jalil RJ, Voelter W, Saeed M. (2004). A novel method for the synthesis of 4(3H)-quinazolinones. *Tetrahedron Lett*, 45: 3475-3476.
88. Büyüktimkin S. (1985). Chinazolinone 4. mitteilung: Synthese von derivaten des 2-methyl-3-(4-oxo-thiazolidin-2-ylidenamino)-4(3H)-chinazolinons. *Pharmazie*, 40 (6): 393.
89. Büyüktimkin S, Elz S, Dräger M, Schunack W. (1984). Darstellung, kristallstruktur und wirkung von 2-methyl-3-(4-oxo-3-phenyl-thiazolidin-2-ylidenamidenamino)-4(3H)-chinazolinon. *Arch Pharm (Weinheim)*, 317: 797-802.
90. Büyüktimkin S, Büyüktimkin N, Özdemir O, Rollas S. (1989). Synthesis of 3-[2-(2,3-dihydro-5-phenyl-4-substituted-3H-1,2,4-triazole-3-thione-2-yl)acetyl-amino]-2-methyl-4(3H)-quinazolinones and their pharmacological activities. *Arch Pharm (Weinheim)*, 322: 49-51.
91. Khalil MA, Habib NS. (1987). Synthesis of thiadiazolo derivatives of 4(3H)-quinazolinone as potential antimicrobial agents. *Farmaco*, 42(12): 973-978.
92. Çapan G, Ergenç N, Büyüktimkin S, Yuluğ N. (1993). Synthesis characterization and biological evaluation of 2-methyl-3-(N-substituted thiocarbamoylthio)-acetamido-4(3H)-quinazolinones. *Sci Pharm* 61: 243-250.
93. Desai NC, Bhatt JJ, Shah BR, Undavia NK, Trivedi PB, Narayanan V. (1996). Synthesis of substituted quinazolinone derivatives as potential anti-hiv agents (part III). *Farmaco*, 51(5), 361-366.
94. Karalı N, İlhan E, Gürsoy A, Kiraz M. (1998). New cyclohexylidenehydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of 3-phenyl-4(3H)-quinazolinones. *Farmaco*, 53: 346-349.
95. Santagati NA, Bousquet E, Spadaro A, Ronsisvalle G. (1999). 4-Quinazolinones: Synthesis and reduction of prostaglandin E₂ production. *Farmaco*, 54: 780-784.

96. Bhat AR, Shenoy GG, Kotlan M. (2000). Synthesis and biological activities of mannich bases of 7-nitro-2-methyl-4(3H)-quinazolinone. *Indian J Heterocycl Chem*, 9: 319-320.
97. Deetz MJ, Malerich JP, Beatty AM, Smith BD. (2001). One-step synthesis of 4(3H)-quinazolinones. *Tetrahedron Lett*, 42: 1851-1854.
98. Hamid SGA, El-Obeid HA, Al-Rashood KA, Khalil AA, El-Subbagh HI. (2001). Substituted quinazolines, 1. synthesis and antitumor activity of certain substituted 2-mercapto-4(3H)-quinazolinone analogs. *Sci Pharm*, 69: 351-366.
99. Kumar A, Sharma S, Archana, Bajaj K, Sharma S, Panwar H, Singh T, Srivastava VK. (2003). Some new 2,3,6-trisubstituted quinazolinones as potent anti-inflammatory, analgesic and COX-II inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 11: 5293-5299.
100. Gürsoy A, Karalı N. (2003). Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of 3-[[[(3-phenyl-4(3H)-quinazolinone-2-yl)mercaptoacetyl]-hydrazono]-1H-2-indolinones. *Eur J Med Chem*, 38: 633-643.
101. Alagarsamy V, Murugananthan G, Venkateshperumal R. (2003). Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and antibacterial activities of some novel 2-methyl-3-substituted quinazolin-4(3H)-ones. *Biol Pharm Bull*, 26 (12): 1711-1714.
102. Alagarsamy V, Solomon VR, Murugan M, Sankaranarayanan R, Periyasamy P, Deepa R, Anandkumar TD. (2008). Synthesis of 3-(2-pyridyl)-2-substituted quinazolin-4(3H)-ones as new analgesic and anti-inflammatory agents. *Biomed & Pharmacother*, 62: 454-461.
103. Alagarsamy V, Solomon VR, Murugan M. (2007). Synthesis and pharmacological investigation of novel 4-benzyl-1-substituted-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5-ones as new class of H₁-antihistaminic agents. *Bioorg Med Chem*, 15: 4009-4015.
104. Archana, Srivastava VK, Kumar A. (2004). Synthesis of some newer derivatives of substituted quinazolinonyl-2-oxo/thiobarbituric acid as potent anticonvulsant agents. *Bioorg Med Chem*, 12: 1257-1264.
105. Yeşilada A, Koyunoğlu S, Saygılı N, Küpeli E, Yeşilada E, Bedir E, Khan Ikhlas. (2004). Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity screening of

- some new 4(3H)-quinazolinone derivatives. *Arch Pharm Pharm Med Chem*, 337: 96-104.
106. Raffa D, Daidone G, Maggio B, Coscioferro S, Plescia F, Schillaci D. (2004). Synthesis and antileukemic activity of new 3-(1-phenyl-3-methylpyrazol-5-yl)-2-styrylquinazolin-4(3H)-ones. *Farmaco*, 59: 215-221.
107. Li-Cao S, Feng YP, Zheng XL, Jiang YY, Zhang M, Wang Y, Xu M. (2006). Synthesis of substituted benzylamino and heterocyclmethylamino carbodithioate derivatives of 4-(3H)-quinazolinone and their cytotoxic activity. *Arc Pharm Chem Life Sci*, 339: 250-254.
108. Gao X, Cai X, Yan K, Song B, Gao L, Chen Z. (2007). Synthesis and antiviral of 2-aryl or 2-methyl-3-(substituted-benzalamino)-4(3H)-quinazolonone derivatives. *Molecules*, 12: 2621-2642.
109. Al-Obaid AM, Abdel-Hamide SG, El-Kashef HA, Abdel-Aziz AM, El-Azab AS, Al-Khamees HA, El-Subbagh HI. (2009). Substituted quinazolines, part 3. synthesis, *in vitro* antitumor activity and molecular modeling study of certain 2-thieno-4(3H)-quinazolinone analogs. *Eur J Med Chem*, 44: 2379-2391.
110. Pandey S K, Singh A, Singh A, 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. *Eur J Med Chem* 44: 1188-1197.
111. Aly MM, Mohamed YA, El-Bayauki KAM, Basyouni WM, Abbas SY. (2010). Synthesis of some new 4(3H)-quinazolinone-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones and their metal complex and a study on their anticonvulsant, analgesic, cyctoxic and antimicrobial activities-Part-1. *Eur J Med Chem*, 45: 3365-3373.
112. Coniglio L. (1931). Derivatives of anesthesin. *Chem Abst* 25: 1811².
113. Kalyoncuoğlu N, Rollas S, Sür-Ağltner D, Yeğenoğlu Y, Anđ Ö. (1992). 1-[p-(Benzoylamino)benzoyl]-4-substitutedthiosemicarbazides. Synthesis and antibacterial and antifungal activities. *Pharmazie*, 47(10): 796-797.
114. Rollas S. (1983). Bazı 1-aril-4-alkil/ariltiyosemikarbazidler. I. *Doğa Bilimleri Dergisi*, Tıp, 7: 65. Ref. C.A., 99, 5545k.

115. Karakuş S. (2001). 2-(4-Aminofenil)-5-sübstitüe-amino-1,3,4-tiyadiazollerden türeyen bazı bileşiklerin sentezi ve spektral verileri. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. Sevim Rollas).
116. Gülerman N. (1991). Bazı sübstitüe 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler üzerinde çalışmalar. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. Sevim Rollas).
117. Rollas S, Topaloğlu Y. (1986). Synthesis of 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione and 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazole derivatives. *J Pharm Univ Mar*, 2(1): 1-6.
118. Akdağ K. (2009). 5-(4-Aminofenil)-2-sübstitüe-amino-1,3,4-tiyadiazol bileşiklerinden türeyen sübstitüe ürelerin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Sevgi Karakuş).
119. Gülerman N, Rollas S, Ülgen M, Gorrod JW. (1995). Synthesis and evaluation of some substituted 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Boll Chim Farm*, 134: 461-463.
120. Abdel-Megeed MF, Aly YL, Saleh MA, Abdo IM. (1994). Electronic and vibrational absorption spectra of some 2-thio-3-aryl-4(3H)-quinazolinone derivatives and their thione analogues. *Delta J Sci*, 18(2), 72-86.
121. Badr MAZ, El-Sherief HAH, Mahmoud AM. (1980). Studies on synthesis of 6-bromo-2,3-disubstituted 4(3H)-quinazolinones and their thiones. *Bull Chem Soc Jpn*, 53: 2389-2392.
122. Ergenç N, Büyüktimkin S, Çapan G, Baktır G, Rollas S. (1991). Quinazolinones. *Pharmazie*, 46: 290-291.
123. Sakr SM, El-Sadek M, Al-Ashmawi MR. (1988). New 4-quinazolinones as antibacterial agents. *Egypt J Pharm Sci*, 29(1-4), 243-250.
124. Singh S, Dave U, Parikh AR. (1994). Synthesis and do activity of 6-ğ(4'-substituted-benzylidene-2'-methyl/phenyl-5'-imidazolinon-1'-yl)-2-methyl-4(3H)-quinazolinone. *J Indian Chem Soc*, 71: 159-160.
125. Spassov SL, Atanassova A, Haimova MA. (1985). Carbon-13 and proton NMR spectra of 1(2H)-isoquinolinone, 1(2H)-phthalazinone, 4(3H)-quinazolinone and their substituted derivatives. *Magn Reson Chem*, 23(9): 795-799.

126. Gürsoy A, İlhan N. (1995). Synthesis and antimicrobial evaluation of new quinazolinone derivatives. *Farmaco*, 50(7, 8): 559-563.
127. Suresha GP, Suhas R, Kapfo WD, Gowda C. (2011). Urea/thiourea derivatives of quinazolinone lysine conjugates. Synthesis and structure activity relationships of a new series of antimicrobials. *Eur J Med Chem*, 1-11.
128. Goerdeler J, Ohm J, Tegtmeyer O. (1956). Darstellung und eigenschaften des 1,2,4- und des 1,3,4-thiadiazoles. *Ber*, 89: 1956.
129. Rollas S, Özger Y. (1988). Azo bileşiklerinin hidrazin ile redüktif bölünmesi ve bazı yeni 1,3,4-tiyadiazol türevleri. *Mar Üniv Fen Bilimleri Dergisi*, 5: 133.
130. Karis ND, Loughlin WA, Jenkins ID. (2007). A facile and efficient method for the synthesis of novel pyridone analogues by aminolysis of an ester under solvent-free conditions. *Tetrahedron*, 63: 12303-12309.
131. Talath S, Gadad AK. (2006). Synthesis, antibacterial and antitubercular activities of some 7-[4-(5-amino-[1,3,4]thiadiazole-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]fluoroquinolonic derivatives. *Eur J Med Chem*, 41: 918-924.
132. Giorgio CD, Shimi K, Boyer G, Delmas F, Galy JP. (2007). Synthesis and antileishmanial activity of 6-mono-substituted and 3,6-disubstituted acridines obtained by acylation of proflavine. *Eur J Med Chem*, 42: 1277-1284.
133. Baryshnikova EL, Kulikov AS, Ovchinnikov IV, Solomentsev VV, Makhova NN. (2001). The base-induced cascade rearrangement of 4-acetylamino-3-aryloxy-1,2,5-oxadiazole-2-oxides (furoxans) into 4-acetylamino-2-aryl-5-nitro-2H-1,2,3-triazoles. *Mendeleev Commun*, 11(6): 230-232.

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Mine	Soyadı	URAZ
Doğum Yeri	Bakırköy	Doğum Tarihi	21.02.1983
Uyruğu	T.C.	Tel	0506 408 02 82
E-mail	urazmine@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Marmara Üni. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya A.B.D.	2011
Lisans	Marmara Üni. Fen Edebiyat Fak. Kimya Bölümü	2006
Lise	Yabancı Dil Ağırlıklı Osman Ülkümen Süper Lisesi	2001

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl)
Ruhsatlandırma Uzmanı	Neutec İlaç Sanayi Tic. A.Ş.	2011

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	İyi	Çok iyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	69.58	68.76	70.15
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Ofis Uygulamaları (Word, Excel, Power Point)	Çok iyi
MS Outlook Uygulamaları	Çok iyi
Send mail, İnternet	Çok iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin