

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HETEROAROMATİK SİSTEMLERİN ÇIKLOKONDENZASYON
REAKSİYONLARI**

Yük. Kimyager Mustafa Kemal GÜMÜŞ

**FBE Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programında
Hazırlanan**

DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Şeniz KABAN (YTÜ)

İSTANBUL, 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ	v
AÇIKLAMA LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
ÖNSÖZ	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ	1
2. PİRAZOLLER ve PİRAZOLONLAR	3
2.1 Kimyasal Yapısı	3
2.2 Sentez yöntemleri	5
2.3 Biyolojik Aktivite	7
3. BENZİMİDAZOLLER	8
3.1 Kimyasal Yapısı	8
3.2 Sentez Yöntemleri	9
3.3 Biyolojik Aktivite	11
4. TRİAZOLLER	12
4.1 Kimyasal Yapısı	12
4.2 Sentez Yöntemleri	14
4.3 Biyolojik Aktivite	16
5. DİMEDON	17
5.1 Dimedon'un Multikomponent Reaksiyonları	19
6. SELENYUM DİOKSİT	30
6.1 Genel Bilgi	30
6.1.1 Selenyum Dioksitin Özellikleri	32
6.1.2 Selenyum Dioksit Yükseltgenmelerine Etkiyen Faktörler	32
6.1.3 Çözücüler	33
6.1.4 Sıcaklık, reaksiyon süresi ve diğer değişkenler	33
7. MATERYAL	34
7.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler	34
7.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler	35
7.3 Kullanılan Aromatik Aminlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri	36
7.3.1 2-Aminobenzimidazol (2-benzimidazolamin)	36

7.3.1.1	Özellikler	36
7.3.1.2	Spektroskopik Veriler	36
7.3.2	3-Amino-5-fenilpirazol (5-amino-3-fenilpirazol).....	39
7.3.2.1	Özellikler	39
7.3.2.2	Spektroskopik Veriler	39
7.3.3	3-Amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on (5-amino-2-fenil-pirazolin-3-on)	41
7.3.3.1	Özellikler	41
7.3.3.2	Spektroskopik Veriler	41
7.3.4	3-Amino-5-metilpirazol (5-metil-3-pirazolamin)	43
7.3.4.1	Özellikler	43
7.3.4.2	Spektroskopik Veriler	43
7.3.5	3-Amino-1,2,4-triazol (1,2,4-triazol-3-amine, amizol)	46
7.3.5.1	Özellikler	46
7.3.5.2	Spektroskopik Veriler	46
7.3.6	3-Amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on	49
7.3.6.1	Özellikler	49
7.3.6.2	Spektroskopik Veriler	49
7.4	Karboksaldehitlerin Elde Edilmesinde Yükseltgen Olarak Kullanılan Selenyum Dioksidin Hazırlanması	51
7.5	Sentezlerde Kullanılan Susuz Etil Alkolün Hazırlanması	51
8.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR.....	52
8.1	Genel Bilgi.....	52
8.2	Hetaril Substitue Karboksaldehitlerin Hazırlanması ve Özellikleri	54
8.2.1	Kinolin-4-karboksaldehit Sentezi:	54
8.2.2	Kinolin-8-karboksaldehit Sentezi:	54
8.3	Pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolinon Bileşiklerinin Sentezlenmesi.....	55
8.3.1	Bileşik 1:	56
8.3.1.1	Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri	57
8.3.2	Bileşik 2:	62
8.3.2.1	Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri	63
8.3.3	Bileşik 3:	68
8.3.3.1	Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri	69
8.3.4	Bileşik 4:	74
8.3.4.1	Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri	75
8.3.5	Bileşik 5:	80
8.3.5.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri	81
8.3.6	Bileşik 6:	86
8.3.6.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri	87
8.4	N-arilpirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolinon Bileşiklerinin Sentezlenmesi	92
8.5	Bileşik 7:	93
8.5.1.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri	94
8.5.2	Bileşik 8:	99
8.5.2.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri	100
8.5.3	Bileşik 9:	105
8.5.3.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri	106
8.5.4	Bileşik 10:	111
8.5.4.1	Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri	112
8.5.5	Bileşik 11:	117
8.5.5.1	Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri	118
8.5.6	Bileşik 12:	122
8.5.6.1	Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri	123

8.6	Triazolo[5,1- <i>b</i>]kinazolinon ve Benzimidazolo[2,1- <i>b</i>]kinazolinon Bileşiklerinin Sentezlenmesi	128
8.6.1	Bileşik 13:	129
8.6.1.1	Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri	130
8.6.2	Bileşik 14:	135
8.6.2.1	Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri	136
8.6.3	Bileşik 15:	140
8.6.3.1	Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri	141
8.6.4	Bileşik 16:	146
8.6.4.1	Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri	147
8.6.5	Bileşik 17:	152
8.6.5.1	Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri	153
8.6.6	Bileşik 18:	158
8.6.6.1	Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri	159
9.	TARTIŞMA VE SONUÇ	163
9.1	Pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolinon Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 1-6):	166
9.2	N-arilpirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolinon Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 7-12):	176
9.3	Triazolo[5,1- <i>b</i>]kinazolin-8-on Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 13-15):	18484
9.4	Benzimidazolo[2,1- <i>b</i>]kinazolinon Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 16-18):	19090
	KAYNAKLAR	196
	ÖZGEÇMİŞ	201

KISALTMA LİSTESİ

AIST	National Institute of Advanced Industrial Science and Technology
Ar	Aril
ATR	Attenuated total reflection
CDCl ₃	Deuterokloroform
¹³ C NMR	Karbon 13 nükleer magnetik rezonans
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsülfoksit
FTIR	Fourier transform infrared
GC	Gas chromatography (Gaz kromatografisi)
¹ H NMR	Proton nükleer magnetik rezonans
M ⁺	Moleküler iyon piki
MALDI	Matrix-assisted laser desorption/ionization
MCRs	Multicomponent reactions (Multikomponent reaksiyonlar)
MS	Mass spectrometry (Kütle spektrometresi)
NMIJ	National Metrology Institute of Japan
Ph	Fenil
PMR	Proton nükleer magnetik rezonans
R	Alkil
TLC	Thin layer chromatography (İnce tabaka kromatografisi)
TMS	Tetrematilsilan
TOF	Time-of-flight (Uçuş zamanlı)
UV	Ultraviyole

AÇIKLAMA LİSTESİ

Analjezik	Ağrı kesici
Antagonist	Zıt tesirli madde
Antiagregan	Kan sulandırıcı
Antiaritmik	Kalp ritmini düzenleyen
Antienflamatuar	İltihabi reaksiyonlara karşı
Antifungal	Mantara karşı
Antihelmintik	Bağırsak parazitlerine karşı
Antihistaminik	Histaminin etkisini önleyen
Antikanser	Kansere karşı
Antikonvulsan	Kas gevşetici
Antimalarial	Sıtmaya karşı
Antimikrobiyal	Mikroba karşı
Antipiretik	Ateş düşürücü
Antiviral	Virus enfeksiyonlarına karşı
Anjiyotensin	Damar büzücü oktapeptitli hormon
Gastrik Sekresyon	Gastrik asit salınımını düzenleyen
Hipoglisemik	Şeker düzeyini düşüren
Hipotansif	Tansiyon düşürücü
İnsektisit	Böcek öldürücü
İzoster	Benzer fiziksel, kimyasal, sterik özellikleri olan ve aynı farmokolojik etkiyi gösteren
Pestisit	Haşere önleyen
Sitostatik	Hücre gelişimini büyüme safhasında durdurmaya çalışan
Spazmolitik	Spazm giderici
Vasodilator	Damar genişletici
Virostatik	Virüsler üzerine etkili

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1	Doğada yaygın olarak bulunan bazı benzimidazol türevleri.....	9
Şekil 4.1	Kristal dimedon molekülleri arasındaki hidrojen köprü bağları	17
Şekil 7.1	2-Aminobenzimidazol bileşiğinin FT-IR spektrumu (AIST).....	37
Şekil 7.2	2-Aminobenzimidazol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (AIST).....	37
Şekil 7.3	2-Aminobenzimidazol bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (AIST).....	38
Şekil 7.4	2-Aminobenzimidazol bileşiğinin MS spektrumu (AIST).....	38
Şekil 7.5	3-Amino-5-fenilpirazol bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR).....	40
Şekil 7.6	3-Amino-5-fenilpirazol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (NMIJ).....	40
Şekil 7.7	3-Amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR).	42
Şekil 7.8	3-Amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (NMIJ).....	42
Şekil 7.9	3-Amino-5-metilpirazol bileşiğinin FT-IR spektrumu (AIST).	44
Şekil 7.10	3-Amino-5-metilpirazol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (AIST).....	44
Şekil 7.11	3-Amino-5-metilpirazol bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (AIST).	45
Şekil 7.12	3-Amino-5-metilpirazol bileşiğinin MS spektrumu (AIST).	45
Şekil 7.13	3-Amino-1,2,4-triazol bileşiğinin FT-IR spektrumu (AIST).	47
Şekil 7.14	3-Amino-1,2,4-triazol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (AIST).....	47
Şekil 7.15	3-Amino-1,2,4-triazol bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (AIST).....	48
Şekil 7.16	3-Amino-1,2,4-triazol bileşiğinin MS spektrumu (AIST).	48
Şekil 7.17	3-Amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on'un FT-IR spektrumu (ATR). 50	
Şekil 7.18	3-Amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on'un ¹ H-NMR spektrumu (NMIJ).50	
Şekil 8.1	Sentezlenen 6 adet yeni hetaril substitue pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolinon bileşiği	55
Şekil 8.2	Bileşik 1'in moleküler modeli ve yapısal formülü.....	57
Şekil 8.3	Bileşik 1'in FT-IR spektrumu (KBr disk).....	58
Şekil 8.4	Bileşik 1'in ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	59
Şekil 8.5	Bileşik 1'in ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	60
Şekil 8.6	Bileşik 1'in GS-MS spektrumu (MeOH).	61
Şekil 8.7	Bileşik 2'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.....	63
Şekil 8.8	Bileşik 2'nin FT-IR spektrumu (KBr Disk).	64
Şekil 8.9	Bileşik 2'nin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	65
Şekil 8.10	Bileşik 2'nin ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	66
Şekil 8.11	Bileşik 2'nin GC-MS spektrumu (MeOH).....	67
Şekil 8.12	Bileşik 3'ün moleküler modeli ve yapısal formülü.....	69
Şekil 8.13	Bileşik 3'ün FT-IR spektrumu (KBr Disk).	70
Şekil 8.14	Bileşik 3'ün ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	71

Şekil 8.15	Bileşik 3'ün ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	72
Şekil 8.16	Bileşik 3'ün GC-MS spektrumu (MeOH).....	73
Şekil 8.17	Bileşik 4'ün moleküler modeli ve yapısal formülü.....	75
Şekil 8.18	Bileşik 4'ün FT-IR spektrumu (KBr disk).....	76
Şekil 8.19	Bileşik 4'ün ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	77
Şekil 8.20	Bileşik 4'ün ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	78
Şekil 8.21	Bileşik 4'ün GC-MS spektrumu (MeOH).....	79
Şekil 8.22	Bileşik 5'in moleküler modeli ve yapısal formülü.....	81
Şekil 8.23	Bileşik 5'in FT-IR spektrumu (KBr disk).....	82
Şekil 8.24	Bileşik 5'in ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	83
Şekil 8.25	Bileşik 5'in ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	84
Şekil 8.26	Bileşik 5'in GC-MS spektrumu (MeOH).....	85
Şekil 8.27	Bileşik 6'nın moleküler modeli ve yapısal formülü.....	87
Şekil 8.28	Bileşik 6'nın FT-IR spektrumu (KBr disk).....	88
Şekil 8.29	Bileşik 6'nın ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	89
Şekil 8.30	Bileşik 6'nın ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	90
Şekil 8.31	Bileşik 6'nın GS-MS spektrumu (MeOH).....	91
Şekil 8.32	Sentezlenen 6 adet yeni pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolinon bileşiği.....	92
Şekil 8.33	Bileşik 7'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.....	94
Şekil 8.34	Bileşik 7'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).....	95
Şekil 8.35	Bileşik 7'nin ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	96
Şekil 8.36	Bileşik 7'nin ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	97
Şekil 8.37	Bileşik 7'nin MALDI-TOF MS spektrumu.....	98
Şekil 8.38	Bileşik 8'in moleküler modeli ve yapısal formülü.....	100
Şekil 8.39	Bileşik 8'in FT-IR spektrumu (KBr disk).....	101
Şekil 8.40	Bileşik 8'in ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	102
Şekil 8.41	Bileşik 8'in ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	103
Şekil 8.42	Bileşik 8'in MALDI-TOF MS spektrumu.....	104
Şekil 8.43	Bileşik 9'un moleküler modeli ve yapısal formülü.....	106
Şekil 8.44	Bileşik 9'un FT-IR spektrumu (KBr disk).....	107
Şekil 8.45	Bileşik 9'un ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	108
Şekil 8.46	Bileşik 9'un ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	109
Şekil 8.47	Bileşik 9'un MALDI-TOF MS spektrumu.....	110
Şekil 8.48	Bileşik 10'un moleküler modeli ve yapısal formülü.....	112
Şekil 8.49	Bileşik 10'un FT-IR spektrumu (KBr disk).....	113

Şekil 8.50	Bileşik 10'un ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	114
Şekil 8.51	Bileşik 10'un ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	115
Şekil 8.52	Bileşik 10'un MALDI-TOF MS spektrumu.....	116
Şekil 8.53	Bileşik 11'in moleküler modeli ve yapısal formülü.....	118
Şekil 8.54	Bileşik 11'in FT-IR spektrumu (KBr disk).	119
Şekil 8.55	Bileşik 11'in ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	120
Şekil 8.56	Bileşik 11'in ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	121
Şekil 8.57	Bileşik 12'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.....	123
Şekil 8.58	Bileşik 12'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).	124
Şekil 8.59	Bileşik 12'nin ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	125
Şekil 8.60	Bileşik 12'nin ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	126
Şekil 8.61	Bileşik 12'nin MALDI-TOF MS spektrumu.	127
Şekil 8.62	Sentezlenen 3 adet yeni triazolo[5,1- <i>b</i>]kinazolin-8-on bileşiği	128
Şekil 8.63	Sentezlenen 3 adet yeni benzimidazolo[2,1- <i>b</i>]kinazolinon bileşiği.....	128
Şekil 8.64	Bileşik 13'ün moleküler modeli ve yapısal formülü.....	130
Şekil 8.65	Bileşik 13'ün FT-IR spektrumu (KBr disk).	131
Şekil 8.66	Bileşik 13'ün ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	132
Şekil 8.67	Bileşik 13'ün ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	133
Şekil 8.68	Bileşik 13'ün GS-MS spektrumu.	134
Şekil 8.69	Bileşik 14'ün moleküler modeli ve yapısal formülü.....	136
Şekil 8.70	Bileşik 14'ün FT-IR spektrumu (KBr disk).	137
Şekil 8.71	Bileşik 14'ün ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	138
Şekil 8.72	Bileşik 14'ün GS-MS spektrumu.	139
Şekil 8.73	Bileşik 15'in moleküler modeli ve yapısal formülü.....	141
Şekil 8.74	Bileşik 15'in FT-IR spektrumu (KBr disk).	142
Şekil 8.75	Bileşik 15'in ^1H -NMR spektrumu (CDCl ₃).	143
Şekil 8.76	Bileşik 15'in ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl ₃).	144
Şekil 8.77	Bileşik 15'in GS-MS spektrumu.	145
Şekil 8.78	Bileşik 16'nın moleküler modeli ve yapısal formülü.....	147
Şekil 8.79	Bileşik 16'nın FT-IR spektrumu (KBr disk).	148
Şekil 8.80	Bileşik 16'nın ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	149
Şekil 8.81	Bileşik 16'nın ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6).....	150
Şekil 8.82	Bileşik 16'nın MALDI-TOF MS spektrumu.	151
Şekil 8.83	Bileşik 17'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.....	153
Şekil 8.84	Bileşik 17'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).	154

Şekil 8.85	Bileşik 17'nin ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).....	155
Şekil 8.86	Bileşik 17'nin ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).....	156
Şekil 8.87	Bileşik 17'nin MALDI-TOF MS spektrumu.	157
Şekil 8.88	Bileşik 18'in moleküler modeli ve yapısal formülü.....	159
Şekil 8.89	Bileşik 18'in FT-IR spektrumu (KBr disk).	160
Şekil 8.90	Bileşik 18'in ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).	161
Şekil 8.91	Bileşik 18'in MALDI-TOF-MS spektrumu.	162
Şekil 9.1	Sentezlenen 18 adet yeni bileşik.	165
Şekil 9.2	Sentezlenen 6 adet yeni hetaril substitue pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolinon bileşiği	166
Şekil 9.3	Çiklokondenzasyon reaksiyonunun teorik olarak gerçekleşme olanakları.	1677
Şekil 9.4	A yoluyla oluşan ürünün mekanizması.	1699
Şekil 9.5	B yoluyla oluşan ürünün mekanizması.	17070
Şekil 9.6	Bileşik 1-6'nın genel fragmentasyonları.	17373
Şekil 9.7	Bileşik 1-6'nın fragmentasyon değerlerinin karşılaştırılması.	17574
Şekil 9.8	Bileşik 1-6'nın FT-IR spektrumlarının karşılaştırılması.	17575
Şekil 9.9	Sentezlenen 6 adet yeni N-arilpirazolo [3,4- <i>b</i>]kinolinon bileşiği.	176
Şekil 9.10	Çiklokondenzasyon reaksiyonunun teorik olarak gerçekleşme olanakları. ...	17777
Şekil 9.11	Bileşik 7'nin teorik olarak bulunabilecek tautomer yapıları.	17979
Şekil 9.12	Bileşik 7-12'nin FT-IR spektrumlarının karşılaştırılması.	18383
Şekil 9.13	Sentezlenen 3 adet yeni triazolo[5,1- <i>b</i>]kinazolin-8-on bileşiği	18484
Şekil 9.14	Çiklokondenzasyon reaksiyonunun teorik olarak gerçekleşme olanakları. ...	18585
Şekil 9.14	Aminotriazol'ün tautomer formlarından oluşabilecek Bileşik 13'ün yapıları.18787	
Şekil 9.15	Bileşik 13-15'in genel fragmentasyonları ve değerlerinin karşılaştırılması. 18989	
Şekil 9.16	Sentezlenen 3 adet yeni benzimidazolo[2,1- <i>b</i>]kinazolinon bileşiği.....	19090
Şekil 9.17	Çiklokondenzasyon reaksiyonunun teorik olarak gerçekleşme olanakları. ...	19191
Şekil 9.18	Bileşik 13-18'in FT-IR spektrumlarının karşılaştırılması.	19393

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 7.1	Kullanılan kimyasal maddeler.....	35
Çizelge7.2	2-Aminobenzimidazol bileşiğinin özellikleri.....	36
Çizelge7.3	2-Aminobenzimidazol bileşiğinin spektroskopik verileri	36
Çizelge7.4	3-Amino-5-fenilpirazol bileşiğinin özellikleri	39
Çizelge7.5	3-Amino-5-fenilpirazol bileşiğinin spektroskopik verileri.....	39
Çizelge7.6	3-Amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on bileşiğinin özellikleri.....	41
Çizelge7.7	3-Amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on bileşiğinin spektroskopik verileri	41
Çizelge7.8	3-Amino-5-metilpirazol bileşiğinin özellikleri	43
Çizelge7.9	3-Amino-5-metilpirazol bileşiğinin spektroskopik verileri.....	43
Çizelge7.10	3-Amino-1,2,4-triazol bileşiğinin özellikleri.....	46
Çizelge7.11	3-Amino-1,2,4-triazol bileşiğinin spektroskopik verileri.....	46
Çizelge7.12	3-Amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on bileşiğinin özellikleri.....	49
Çizelge7.13	3-Amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on'un spektroskopik verileri....	49
Çizelge 8.1	Bileşik 1'in reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	56
Çizelge 8.2	Bileşik 1'in spektroskopik analiz verileri.....	57
Çizelge 8.3	Bileşik 2'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	62
Çizelge 8.4	Bileşik 2'nin spektroskopik analiz verileri.....	63
Çizelge 8.5	Bileşik 3'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	68
Çizelge 8.6	Bileşik 3'ün spektroskopik analiz verileri.....	69
Çizelge 8.7	Bileşik 4'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	74
Çizelge 8.8	Bileşik 4'ün spektroskopik analiz verileri.....	75
Çizelge 8.9	Bileşik 5'in reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	80
Çizelge 8.10	Bileşik 5'in spektroskopik analiz verileri.....	81
Çizelge 8.11	Bileşik 6'nın reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	86
Çizelge 8.12	Bileşik 6'nın spektroskopik analiz verileri.....	87
Çizelge 8.13	Bileşik 7'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	93
Çizelge 8.14	Bileşik 7'nin spektroskopik analiz verileri.....	94
Çizelge 8.15	Bileşik 8'in reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	99
Çizelge 8.16	Bileşik 8'in spektroskopik analiz verileri.....	100
Çizelge 8.17	Bileşik 9'un reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	105
Çizelge 8.18	Bileşik 9'un spektroskopik analiz verileri.....	106
Çizelge 8.19	Bileşik 10'un reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	111
Çizelge 8.20	Bileşik 10'un spektroskopik analiz verileri.....	112
Çizelge 8.21	Bileşik 11'in reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	117

Çizelge 8.22	Bileşik 11'in spektroskopik analiz verileri.....	118
Çizelge 8.23	Bileşik 12'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	122
Çizelge 8.24	Bileşik 12'nin spektroskopik analiz verileri.....	123
Çizelge 8.25	Bileşik 13'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	129
Çizelge 8.26	Bileşik 13'ün spektroskopik analiz verileri.....	130
Çizelge 8.27	Bileşik 14'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	135
Çizelge 8.28	Bileşik 14'ün spektroskopik analiz verileri.....	136
Çizelge 8.29	Bileşik 15'in reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	140
Çizelge 8.30	Bileşik 15'in spektroskopik analiz verileri.....	141
Çizelge 8.31	Bileşik 16'nın reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	146
Çizelge 8.32	Bileşik 16'nın spektroskopik analiz verileri.....	147
Çizelge 8.33	Bileşik 17'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	152
Çizelge 8.34	Bileşik 17'nin spektroskopik analiz verileri.....	153
Çizelge 8.35	Bileşik 18'in reaksiyon koşulları ve özellikleri.....	158
Çizelge 8.36	Bileşik 18'in spektroskopik analiz verileri.....	159
Çizelge 9.1	Bileşik 1-6'nın ^1H -NMR değerleri δ (ppm)	171
Çizelge 9.2	Bileşik 1-6'nın ^{13}C -NMR değerleri δ (ppm)	172
Çizelge 9.3	Bileşik 7-12'nin ^1H -NMR değerleri δ (ppm)	180
Çizelge 9.4	Bileşik 7-12'nin ^{13}C -NMR değerleri δ (ppm)	181
Çizelge 9.5	Bileşik 7-12'nin MALDI-TOF MS değerleri.....	182
Çizelge 9.6	Bileşik 13-15'in ^1H -NMR değerleri δ (ppm)	188
Çizelge 9.7	Bileşik 13 ve 15'in ^{13}C -NMR değerleri δ (ppm).....	188
Çizelge 9.8	Bileşik 16-18'in ^1H -NMR değerleri δ (ppm)	191
Çizelge 9.9	Bileşik 16 ve 17'nin ^{13}C -NMR değerleri δ (ppm).....	192
Çizelge 9.10	Bileşik 16-18'in MALDI-TOF MS değerleri.....	192
Çizelge 9.11	Tüm bileşiklerin fiziksel özellikleri, verimleri ve elementel analiz değerleri..	195

ÖNSÖZ

Bilim hayatına adım attığım ilk günden beri yanında olmaktan onur duyduğum, bilimsel bakış açımın gelişmesinde önemli katkıları olan, doktora tez çalışma konumu belirleyen, uygulamasını yönlendiren, değerlendirilmesini sağlayan, her konuda bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli Hocam Prof.Dr. Şeniz KABAN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez izleme komitesinde görev alarak, doktora tez çalışmama değerli katkılar sağlayan değerli hocalarım Prof.Dr. Keriman GÜNAYDIN ve Prof.Dr. Belkız BİLGİN ERAN'a teşekkür ederim.

Sentezlenmiş olan bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için NMR spektrumlarını çeken Erzurum Atatürk Üniversitesinden Doç.Dr. Cavit KAZAZ'a, MALDI-TOF MS spektrumlarının alınmasını sağlayan Marmara Üniversitesinden Prof.Dr. Mustafa BULUT'a, GC-MS spektrumlarının alınmasında katkıda bulunan Sayın Şerif CANSEVER'e sonsuz teşekkürlerimi belirtmeyi bir borç bilirim.

Ayrıca çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Araş.Gör.Dr. Erdoğan KİRPİ'ye, Dr. Kadri Gökhan ÖZOKAN'a, Araş.Gör. Kerim BEKER'e; bir dost olarak her zaman yanımda hissettiğim Araş.Gör. Mesut KARAHAN'a ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak, her zaman maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Heterohalkalı bileşikler ve türevleri, organik kimyanın oldukça hızlı gelişme gösteren ve gün geçtikçe önemini arttıran bir bölümünü oluşturmaktadırlar. Halka üyesi olarak azot, kükürt ve oksijen gibi element atomlarını içeren heterohalkalı bileşikler endüstrinin çeşitli alanlarında analitik reaktif, ligand, boyarmadde, farmasötik amaçlı madde ve biyoindikatör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Yapılan literatür araştırmaları doğrultusunda, bu çalışmada biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinen ve bu nedenle potansiyel olarak yararlı olabilecek bazı yeni hetaril-substitue kinolinon ve kinazolinon türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, kinolinon ve kinazolinon türevleri tek-kap üç-bileşen reaksiyon tekniği ile sentezlenmiştir. Multikomponent reaksiyonlar (MCRs) yöntemi ile gerçekleştirilen bu reaksiyonlar domino-prosesi şeklinde ilerlediğinden klasik çok basamaklı organik reaksiyonlara göre daha kolay gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem minimum zaman ve deneme ile tek bir basamakta yeni organik moleküllerin sentezlenmesine olanak sağlamaktadır.

İki aşama halinde gerçekleştirilen çalışmanın birinci basamağında, reaksiyonlarda substrat olarak kullanılacak olan heteroaromatik karboksaldehitler, 4-metilkinolin ve 8-metilkinolinin ılımlı bir yükseltgen olan selenyum dioksit ile oksidasyona uğratılmasıyla hazırlanmıştır.

Çalışmanın esas hedefi olan ikinci bölümde, tek-kap multikomponent kondenzasyon reaksiyonundan yararlanılarak, bu iki aldehit (kinolin-4-karbaldehit, kinolin-8-karbaldehit) ve ilaveten piridin-3-karbaldehit'in her biri ile dimedon ve uygun amin reaksiyona sokulmuş; böylece 12 adet kinolinon ve 6 adet kinazolinon bileşiği olmak üzere toplam 18 adet yeni bileşik sentezlenmiştir.

Susuz etil alkol ortamında gerçekleştirilmiş olan reaksiyonlardan iyi bir verimle elde edilen bileşiklerin yapıları infrared, nükleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik Aktivite, Multikomponent Reaksiyonlar (MCRs), Selenyum Dioksit, Metilkinolin, Kinolinon, Kinazolinon, Tek-Kap Üç-Bileşen Reaksiyonlar.

CYCLOCONDENSATION REACTIONS OF HETEROAROMATIC SYSTEMS

Heterocyclic compounds and their derivatives constitute a branch of organic chemistry developing quite rapidly and becoming more important day by day. Heterocyclic compounds containing the atoms of elements such as nitrogen, sulfur and oxygen as ring members are commonly used in various fields of industry as analytical reagents, ligands, dyestuffs, pharmaceutical substances and bioindicators.

According to the literature surveys made, this study is aimed at the synthesis of some new quinolinone and quinazolinone derivatives containing substituted hetaryl groups known to have biological activity, which may therefore be potentially useful.

In this study, quinolinone and quinazolinone system derivatives were synthesized via one-pot three-component reactions. These reactions, which are carried out using the method of multicomponent reactions (MCRs), proceed as domino processes, making them easier to occur than the conventional multistep organic reactions. This method enables new organic molecules to be synthesized in a single step, using a minimal amount of time and number of trials.

In the first step of the study, which was conducted in two steps, the heteroaromatic carboxaldehydes to be used as substrates in our reactions were prepared by the oxidation of 4-methylquinoline and 8-methylquinoline by selenium dioxide, which is a mild oxidant.

In the second step, which was the main objective of this study, these two aldehydes (quinoline-4-carbaldehyde and quinoline-8-carbaldehyde) and pyridine-3-carbaldehyde were each subjected to a one-pot reaction with dimedone and an appropriate amine to produce 18 new compounds, 12 of which were quinolinones and 6 of which were quinazolinones.

The structures of the compounds, which were produced with a high yield by the reactions carried out in a medium containing anhydrous ethyl alcohol, were clarified by using infrared, nuclear magnetic resonance and mass spectroscopic methods.

Keywords: Biological Activity, Multicomponent Reactions (MCRs), Selenium Dioxide, Methylquinoline, Quinolinone, Quinazolinone, One-Pot Three-Component Reactions.

1. GİRİŞ

Günümüzde yapılmakta olan kimyasal araştırmaların birçoğu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi yönünde yoğunlaşmaktadır. Organik kimyanın en önemli sınıflarından birini oluşturan heterohalkalı sistemler ve bunların substitue türevleri, endüstriyel işlevlerinin yanı sıra tıp alanında da yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Bu nedenle hedeflenen çalışma, biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve dolayısıyla bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılmıştır.

Bilindiği üzere heterohalkalı bileşikler, genellikle düz zincir yapısındaki maddelerin intramoleküler ya da intermoleküler halkalanma reaksiyonlarıyla meydana gelmektedirler. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada, yeni hetaril-substitue kinolinon ve kinazolinon türevlerinin multikomponent çiklokondenzasyon reaksiyon tekniği ile sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Pirazolokinolinonlar antiviral ajan özelliğine sahiptirler (Crenshaw vd., 1976; Crenshaw vd., 1978; Smirnoff ve Crenshaw, 1977a,b). Bazı türevleri parazit öldürücü özellik sergilemektedir (Demande, 1973) ve potansiyel antimalarial ajan olarak kullanılmaktadır (Gein Stein vd., 1970). Ayrıca bu bileşikler bakteri öldürücü özellik göstermektedirler (Farghaly vd., 1989; Farghaly vd., 1990) ve vasodilator olarak kullanılmaktadırlar (Bell ve Ackerman, 1990) ve de enzimatik inhibitör aktivitesine sahiptirler (Gatta vd., 1991). Ayrıca birleşmiş heterohalkalı kinazolinlerin sakinleştirici ve hafıza kuvvetlendirici aktiviteye sahip oldukları da rapor edilmiştir (Campbell vd., 1985; Shutske ve Kapples, 1988).

Birleşmiş kinolinon ve kinazolinon halkalarının hazırlanması için yapılan literatür araştırmalarından elde edilen bilgiler ışığında; dimedon ve benzaldehit türevleri ile aminopirazol türevleri (Quiroga vd., 1998a; Quiroga vd., 2001), aminopirimidin türevleri (Quiroga vd., 1998b), aminobenzimidazol türevleri (Lipson vd., 2003) kullanılarak bu bileşiklerin iyi verimlerle sentezlendikleri saptanmıştır. Yapılan literatür araştırmalarında birleşmiş kinolinon ve kinazolinon sistemlerinde substituent olarak, benzaldehit ve türevleri kullanıldığından dolayı, sadece fenil grubu ve türevlerinin bulunduğu görüldü. Bu çalışmalar, özellikle 1998’li yıllardan itibaren yoğunlaşmasına rağmen reaksiyonlarda henüz heterohalkalı karbaldehitlerin kullanılmasına başlanmamıştır. Bu nedenle çalışmada; hetarilkarbaldehitler, dimedon ve aminopirazol türevleri kullanılarak çiklokondenzasyon yolu ile birleşmiş kinolinon halkalarının sentezlenmesi ve bileşik sınıfına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

İki aşama halinde gerçekleştirilen çalışmanın birinci aşamasında; daha sonraki reaksiyonlarda substrat olarak kullanılması düşünülen heteroaromatik karboksaldehitler (kinolin-4-karboksaldehit ve kinolin-8-karboksaldehit), 4-metilkinolin ve 8-metilkinolinin ılımlı bir yükseltgen olan selenyum dioksit ile oksidasyona uğratılmasıyla hazırlanmıştır (Kaplan, 1941; Seyhan ve Fernelius, 1957).

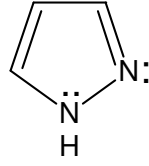
İkinci aşamada ise bu iki aldehit ve ilaveten piridin-3-karbaldehit'in her biri uygun 6 adet amin bileşiği (aminopirazol, aminopirazolinon, aminobenzimidazol ve aminotriazol türevleri) ve dimedon ile susuz etil alkol içerisinde tek-kap multikomponent kondenzasyon yöntemiyle reaksiyona sokularak hetaril substitue birleşmiş kinolinon veya kinazolinon halka sistemi yapısında olduğu düşünülen 18 adet yeni bileşik sentezlenmiştir.

Tüm bu reaksiyonlarla ilgili olarak, tezin teorik kısmını oluşturan bölümde, araştırma konusunu kapsayan pirazoller, benzimidazoller, triazoller, dimedon ve çalışmamızda yükseltgen olarak kullandığımız selenyum dioksit ilişkili seçimli ve toplu bilgi verilmiştir.

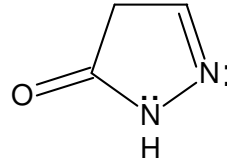
2. PİRAZOLLER ve PİRAZOLONLAR

2.1 Kimyasal Yapısı

İki azot içeren beş üyeli halkalı bileşiklere diazol'ler denir. 1,2-Diazol, pirazol olarak bilinen kararlı bir bileşiktir. Piyol'deki bir α -CH yerine bir azometin azotu $-N=$ girmesiyle pirazol'ün türediği düşünülebilir. Pirazol halkası sustituent olarak bir karbonil grubu içeriyorsa, bu bileşik sınıfına da pirazolon'lar denir (Eicher vd., 2003).



Pirazol

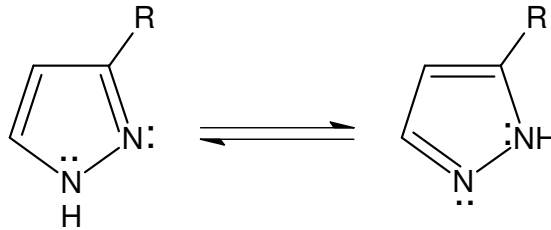


Pirazolinon

(2.1)

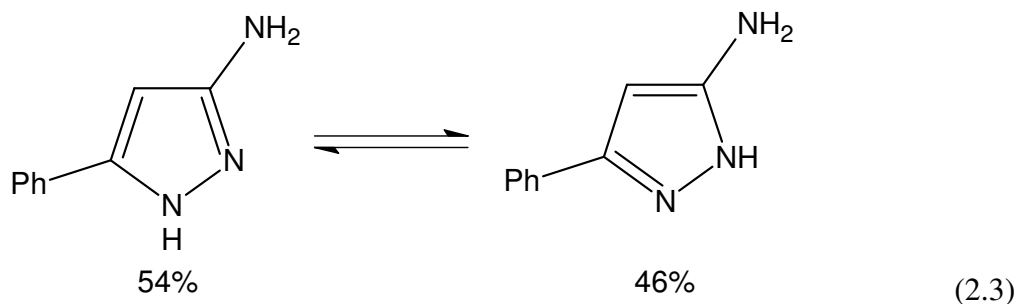
Pirazol'de halka karbon atomlarının ve H atomunun bağlı olduğu N-1'in elektronik durumu, tamamen piroldeki karbon atomlarının ve azotun elektronik durumu gibidir. Pirazol'deki N-2'nin elektronik durumu ise piridin azotundaki gibidir. N-2 azotunda hibritize olmayan p orbitalindeki bir elektron ile karbon atomlarının hibritize olmayan birer p orbitalindeki birer elektronun ve N-1'in hibritize olmayan p orbitalindeki iki elektronun tümü, bu orbitallerin halka düzleminin üstünde ve altında çakışmasıyla, halkanın aromatikliğinden sorumlu olan ve topluca 6π elektrona karşın olan elektron bulutunu oluştururlar. Piridin azotunda olduğu gibi, bağ oluşumunda kullanılmayan ve iki elektron taşıyan sp^2 hibrit orbitali, pirazolde N-2 azotu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftini oluşturur. Aromatik rezonansa katılmayan bu elektron çifti pirazolün bazikliğinden sorumludur (İkizler, 1985).

Burada konumuz gereği aminopirazol ve aminopirazolon türevleri üzerine eğileceğiz. 1,2-pozisyonlarında substituent içermeyen pirazoller için aşağıdaki tautomerik yapılar olanaklıdır. R= CH_3 içermeyen pirazol bileşiklerinde tautomerik denge sol tarafın lehinedir (Eicher vd., 2003):



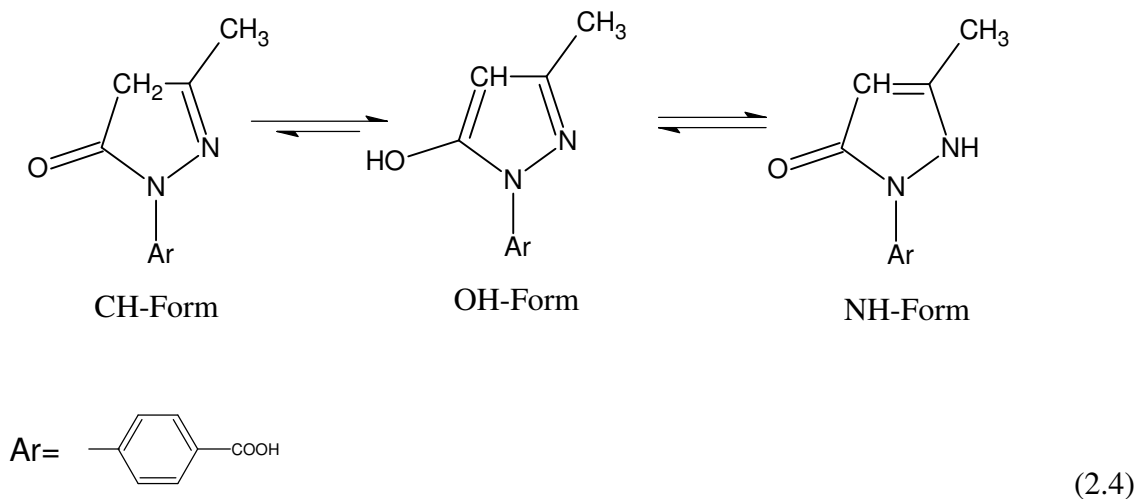
(2.2)

5-Amino-3-fenil pirazol'ün tautomerik dengesi (2.3) de gösterildiği gibidir (Puello, vd., 1997):

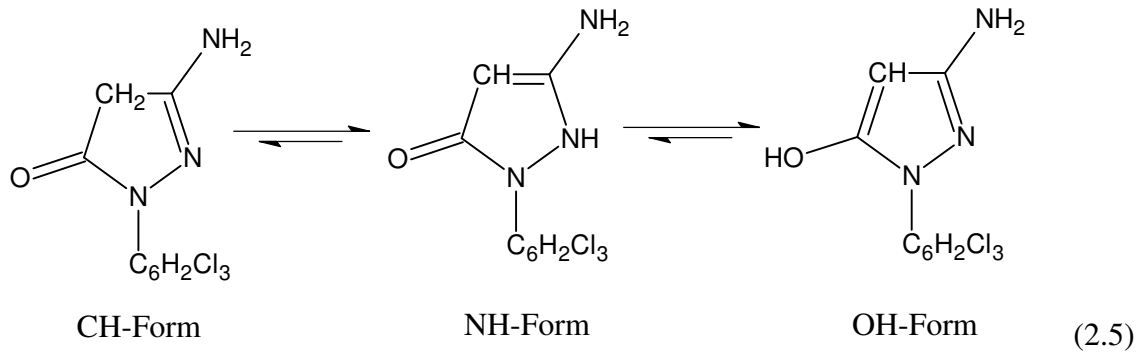


Pirazolon bileşikleri için de tautomerik yapılar olanaklıdır. 1-Fenil-3-metil-5-pirazolon bileşiği tautomerlerinden dolayı üç yapı gösterir (Nishi vd., 2005).

Ayrıca Meyer'in doktora tez çalışmasına göre 1-(*p*-karboksifenil)-3-metil-5-pirazolon bileşiğinin CH-formu çoğunlukla apolar çözücü içerisinde bulunur, polar çözücülerde ise diğer iki form bulunmaktadır. Nitekim 1-(*p*-karboksifenil)-3-metil-5-pirazolon bileşiğinin DMSO- d_6 içinde ^1H -NMR spekturumu incelendiğinde asidik C-4 protonu 5.41 ppm de bir protonluk integrasyon gösteren singlet sinyal vermektedir, bu tautomerlerden CH-formunun DMSO içerisinde bulunmadığı anlamına gelir (Meyer, 2004):

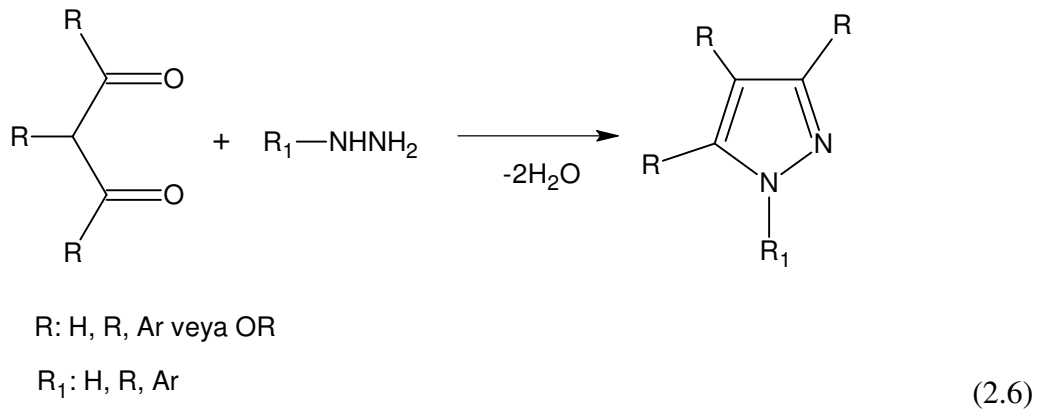


Abdel-Hafes ve arkadaşları ise 3-amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on bileşiğinin en kararlı tautomer formunun OH-formu olduğunu bildirmişlerdir (Abdel-Hafes, vd., 2001).



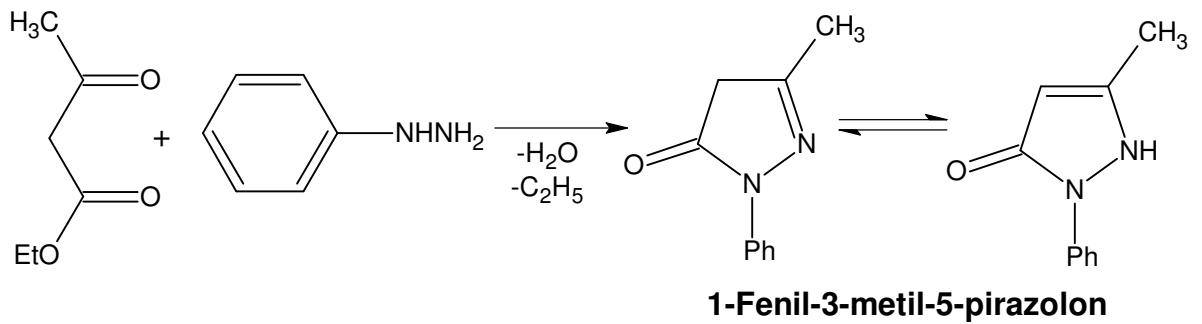
2.2 Sentez yöntemleri

Burada bazı pirazol ve pirazolon ve türevlerinin sentezlerinden kısaca bahsedeceğiz. Pirazol ve türevlerinin elde edilmesi için genel yöntem, 1,3-dikarbonil bileşiklerinin hidrazin ya da hidrazin türevleri ile reaksiyonudur (Eicher vd., 2003):



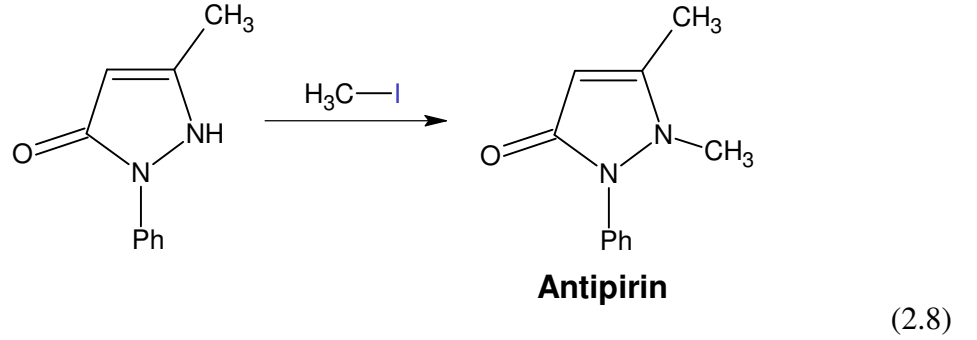
Bu reaksiyonda 1,3-dikarbonil bileşiği olarak bir β -ketoester kullanılırsa pirazolon'lar elde edilir.

Pirazol halkası çok çeşitli farmakolojik aktiviteler ortaya çıkaran önemli bir heteroçiklik bileşiktir. İlk kez 1883 yılında Knorr tarafından etil asetoasetat hidrazin ile tepkimeye sokularak 1-fenil-3-metil-5-pirazolon ilaç etken maddesi sentezlenmiş ve günümüze kadar bir çok pirazol türevi biyolojik aktif maddelerin yapısında yer almıştır (Knorr, 1883; Li, 2005):



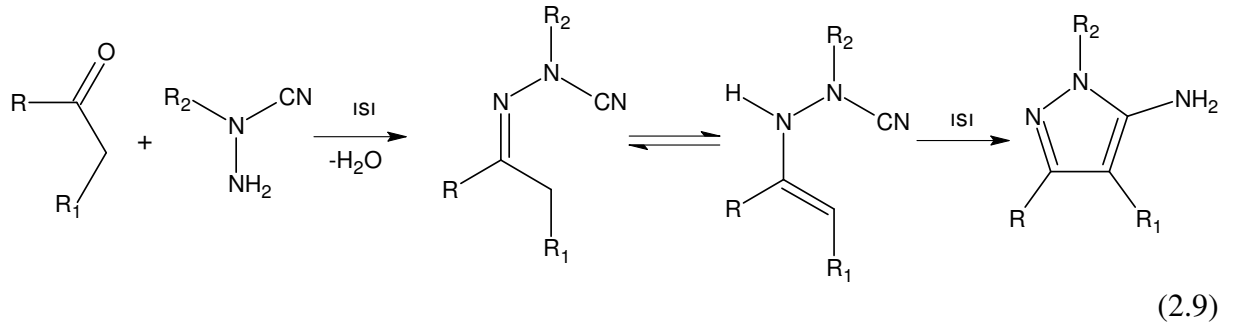
(2.7)

Antipiretik ve analjezik etki gösteren pek çok pirazolon türevi vardır. Bunlardan 1883 de Knorr tarafından sentezlenen antipirin (fenazon) ilk sentetik ilaçlardan olup, ismini antipiretik özelliğinden alır ve 1-fenil-3-metil-5-pirazolonun dimetilsulfat ya da metiliyodür ile metillendirilmesi sonucu elde edilir (Knorr, 1884; Li, 2005):

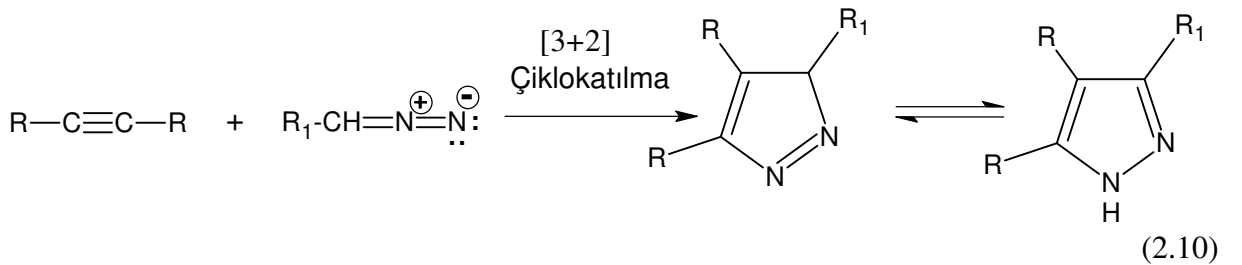


Antipirinin günümüzde kullanımı kısıtlanmıştır (Beyer, 1967).

Ryckmans ve arkadaşları, uygun karbonil bileşikleri ve siyanohidrazin türevlerini kullanarak iyi verimlerle 5-aminopirazolleri sentezlemişlerdir (Ryckmans vd., 1997):



Ayrıca diazoalkanların alkin bileşiklerine 1,3-dipolar çiklokatılması yoluyla pirazol türevleri elde edilmektedir (Eicher vd., 2003):



2.3 Biyolojik Aktivite

Pirazol türevlerinin farmakolojik etkilerine bakıldığında çok çeşitli aktiviteler içerdikleri gözlenmektedir. Pirazollerin biyolojik aktiviteleri üzerine Orth'un hazırladığı derlemeye, 3,5-dimetil pirazol'un ve bunun karboksilik asit metabolitinin yağ ve glikoz metabolizması üzerine yoğun etkisi olduğunu; 3,5-dimetil-4-bromo ve 1,3,5-trimetil-4-nitropirazol'un de kas gevşetici etkisi bulunduğunu; basit histamin izomeri olan 3-(2-aminoetil)pirazol (betazol) ve 1-benzil-4-(2-aminoetil)pirazol'un gastrik sekresyon üzerine histaminden daha fazla etki gösterdiğini; 3-metil-5-fenilpirazol'un (fenomerazol) antikonvulsan etkisinin bulunduğunu; 4-aminopirazollerin deneysel olarak oluşturulan tümörlerde etkili olduğu ve ayrıca antikonvulsan etkilerinin de bulunduğunu; 3-fenil-5-aminopirazol ve 1-izopropil/1-(2-hidroksimetil)-5-aminopirazol'un kas gevşetici etkisinin bulunduğunu; 1-(m-nitrofenil)-4-izotiyosiyanat-3,5-dimetilpirazol'un yüksek antifungal aktivite gösterdiğini bildirmiştir (Orth, 1968).

Soliman 3,5-dimetilpirazol'un ve bunun aktif metaboliti olan 5-metilpirazol-3-karboksilik asit'in kuvvetli hipoglisemik aktiviteye sahip olmasından hareketle, sentezlediği 3,5-dimetilpirazolün sülfonilüre türevlerinin de kuvvetli hipoglisemik etki gösterdiklerini tespit etmiştir (Solamin, 1979).

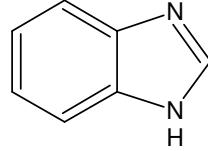
Menozzi ve arkadaşları hazırladıkları çok sayıda 1-fenil-1*H*-pirazol ve 4-karboksi-1-fenilpirazol propanoik asit türevlerinin salisilik asit ile kıyaslanabilir derecede antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilerinin olduğunu, ayrıca antiagregan aktivite gösterdiklerini de belirtmişlerdir (Menozzi vd., 1993).

Bruno ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise sentezledikleri 1-aril-3,4-difenil-5-aminopirazol türevlerinin bazılarının analjezik ve antiaritmik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Bruno vd., 1997; Yılmaz, 2007).

3. BENZİMİDAZOLLER

3.1 Kimyasal Yapısı

Günümüzde ilaç etken maddesi olarak kullanılan benzimidazoller, heterosiklik bileşikler içerisinde önemli bir yer teşkil etmektedirler. Bu moleküller, benzo[*d*]imidazol yapısında, düzlemsel ve aromatik yapıda olup, 3-konumunda taşıdıkları azot atomu nedeniyle bazik özelliktedirler (Alcıl, 2006).

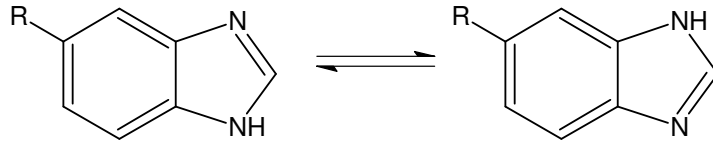


1*H*-Benzimidazol

(3.1)

Benzimidazol halkası içeren bileşikler, benzen ve imidazol halkalarının kaynaşma ürünü olup, doğada 1*H* ve 2*H* türevleri olarak bulunurlar. Benzimidazol halkası (pKa: 5.68) bazik karakter göstermesine rağmen, taşımış olduğu benzen halkasından dolayı, imidazole göre (pKa: 6.95) daha zayıf bazik özelliktedir (Alcıl, 2006; Eicher vd., 2003).

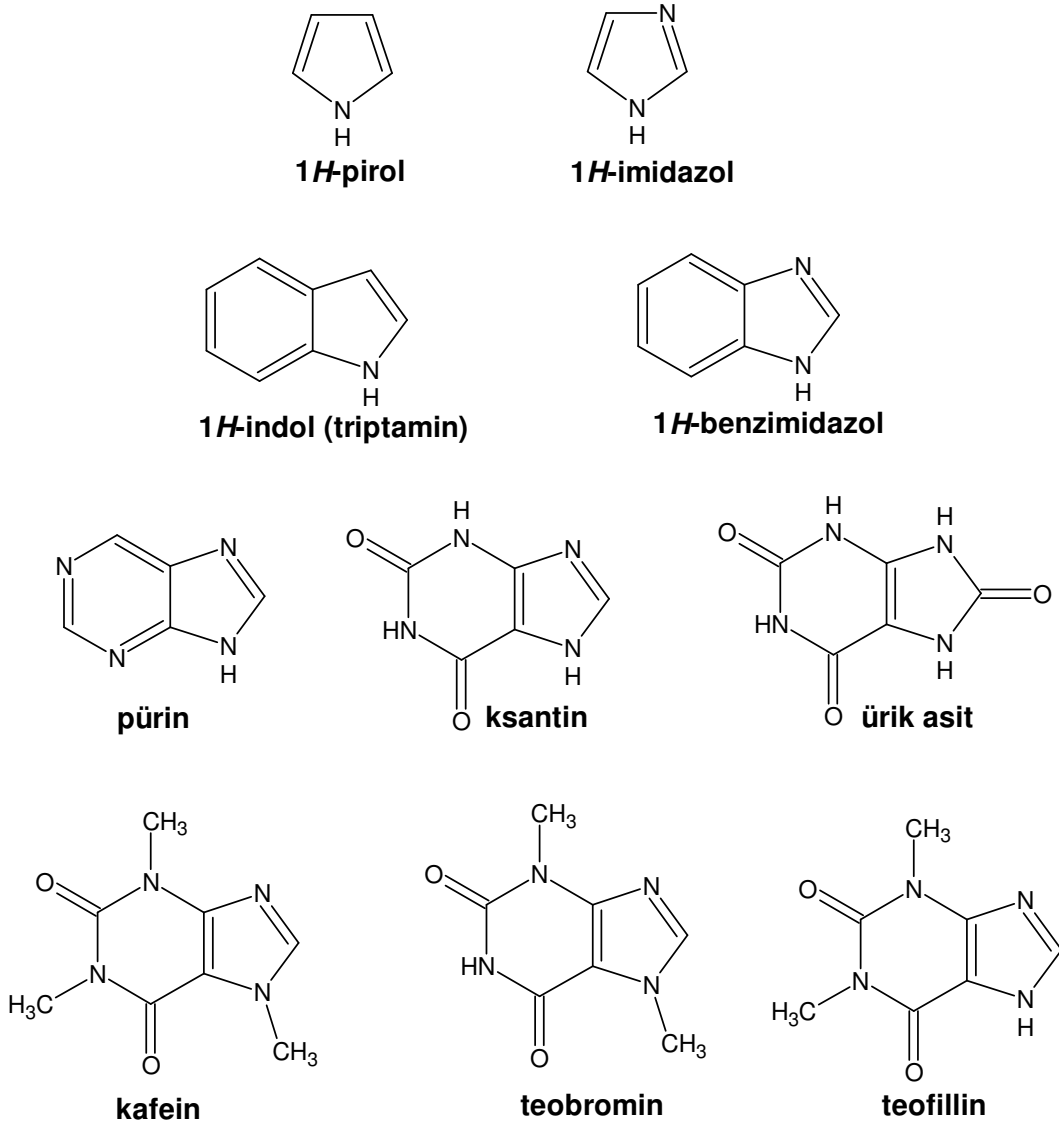
Ayrıca benzimidazoller çözelti içerisinde imidazoller gibi annular tautomerizm gösterirler (Eicher vd., 2003).



(3.2)

B₁₂ molekülünün yapısında benzimidazol çekirdeği olan imidazol'un yer alması ve benzimidazol izosteri olan triptamin (indol) ve pürin türevlerinin biyolojik sistemde önemli rollere sahip olmaları, benzimidazol türevlerinin de önemli aktivitelere sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Pirimidin-imidazol birleşmiş halka sistemi pürin olarak adlandırılmaktadır. Önemli pürin türevleri olan adenin ve guanin molekülleri hücre yapısında bulunan nükleik asitlerdir. Pürin türevi olan ürik asit hayvanlarda metabolizmada oluşan bir üründür. Diğer önemli bir ürik asit türevi de ksantin'dir. Kafein, teobromolin ve teofillin birer ksantin türevi olup çay, kahve ve kakao'da bulunan önemli alkaloidlerdir (İkizler, 1985; Alcıl, 2006):

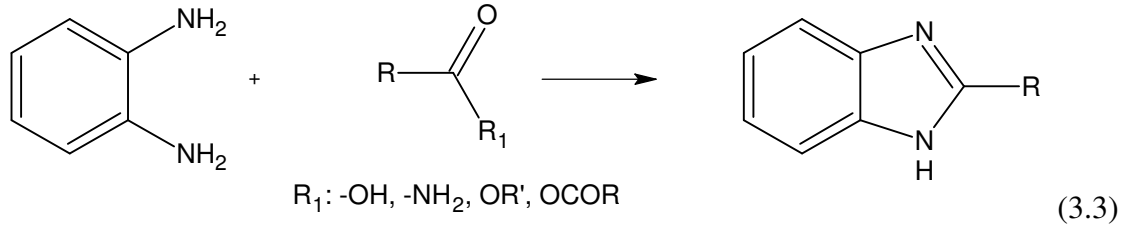


Şekil 3.1 Doğada yaygın olarak bulunan bazı benzimidazol türevleri.

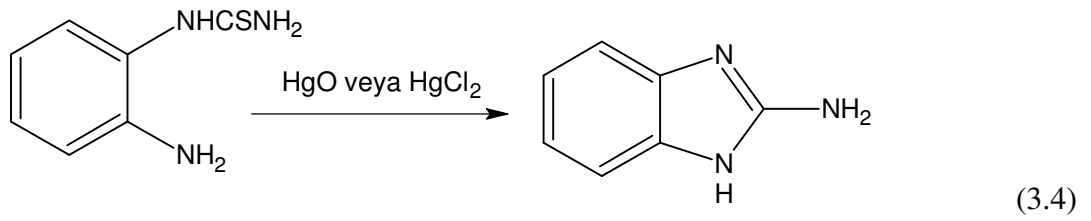
3.2 Sentez Yöntemleri

Benzimidazol halkası taşıyan bileşiklerin sentezleri değişik yöntemlerle yapılabilmektedir. Burada bazı benzimidazol ve 2-aminobenzimidazol türevlerinin sentezlerinden kısaca bahsedeceğiz.

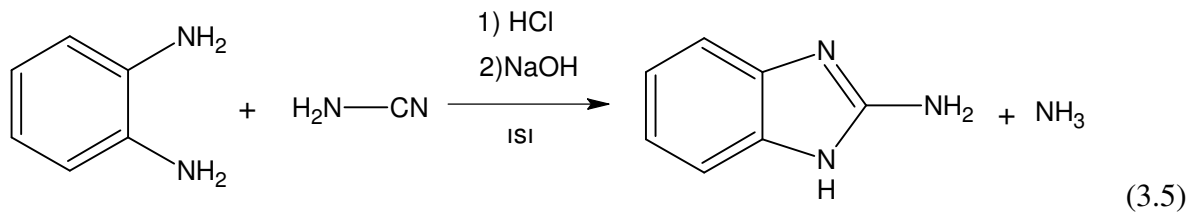
2-Substübenzimidazol türevlerinin sentezleri, “Phillips Benzoksazol Sentezi” yöntemine göre, 1,2-fenilendiamin ile karboksilli asitlerin veya asit türevlerinin, seyreltik hidroklorik asit ile ısıtılması sonucu gerçekleştirilmektedir (Grimmett, 1997; Phillips, 1931):



2-Aminobenzimidazol'ler, N-(*o*-amino-fenil)tiyoüre'nin etanol çözeltisi içerisinde civa(II)oksit veya civa(II)klorür ile ısıtılması sonucu elde edilmektedir (Grimmett, 1997; Chow, 1970a,b):



Ayrıca 2-aminobenzimidazol, *o*-fenilendiamin ile siyanamid'in reaksiyonu yoluyla da sentezlenmektedir (Weiss vd., 1973):



3.3 Biyolojik Aktivite

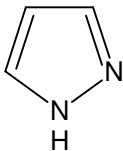
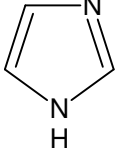
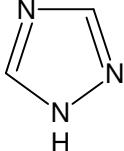
Benzimidazol yapısı içeren bileşikler 1960'lı yıllardan itibaren tedavide kullanılmaktadırlar. Benzimidazol çekirdeği içeren bileşiklerin göstermiş oldukları biyolojik aktivitelerden bazıları: anjiyotensin reseptörleri üzerine antagonist etki (Bali, 2005), spazmolitik etki (Navarrete-Vazquez vd., 2006), dopamin reseptörleri üzerine antagonist etki (Corbin vd., 1998), PARP enzim inhibisyonu etkisi (White vd., 2004), antiviral (Roderick vd., 1972), topoizomeraz I enzim inhibisyonu etkisi (Alper vd., 2003; Bailly, 2000), antifungal (Goodsell vd., 1986), antikanser (Bielawski vd., 2004), antimikrobiyal etki (Agh-Atabay vd., 2003; Ören vd., 1998) olarak özetlenebilir (Alcıl, 2006).

4. TRIAZOLLER

4.1 Kimyasal Yapısı

Triazoller 1880'li yıllarda Blandin tarafından bilim dünyasına tanıtılmış ve bu konudaki çalışmalar günümüze dek yoğun bir şekilde süregelmiştir (Bladin,1885).

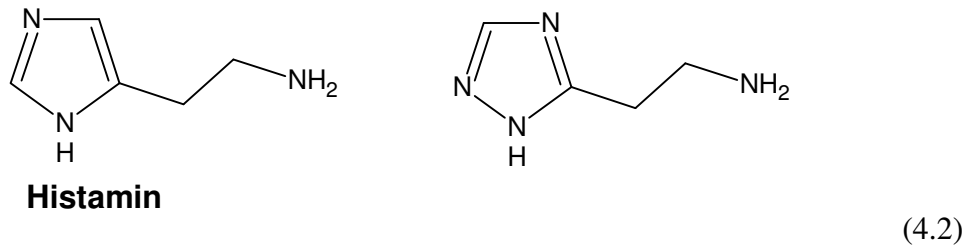
Burada konumuz gereği 1,2,4-triazoller ve 3-amino-1,2,4-triazol üzerine eğileceğiz. Konuyla ilgili olarak, 1961 yılında Potts tarafından bir review; Temple ve Montgomery tarafından da 1981 yılında bir kitap yayınlanmıştır. Pirazol ve imidazolle kıyasla triazol, ilave bir azot atomunun etkisi ile daha zayıf bir bazdır, fakat daha asidik karaktere sahiptir (Potts, 1960; Temple ve Montgomery, 1981; Catalan vd., 1987).

		
Pirazol	İmidazol	1,2,4-Triazol
pKa ₁ 2.5	6.95	2.2
pKa ₂ 14.2	14.5	10.3

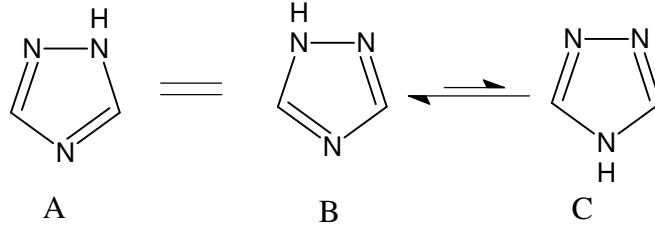
(4.1)

Triazol çekirdeği içeren herhangi bir doğal bileşiğe rastlanmamıştır. Ancak triazol yapısı, hem pirazol'un izosteri hem de pek çok doğal bileşiğin yapısında yer alan ve bazı önemli fizyolojik olaylarda rol oynayan maddelerin (histamin, histidin ve B₁₂ vitamini) yapısında bulunan imidazol'un bir izosteri sayılabilir (Eicher vd., 2003).

Buna en çarpıcı örnek, histamin'deki imidazol halkası yerine izoster olarak triazol çekirdeğinin getirilmesiyle elde edilen bileşikte de histamine benzer etkilerin elde edilmesidir (Ainsworth ve Joney, 1953).



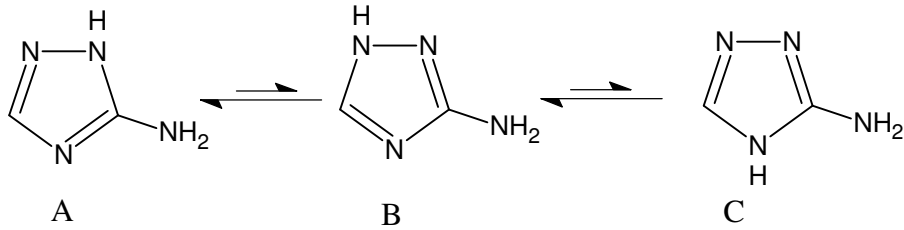
Pirazol ve imidazol bileşiklerindeki gibi triazol için de tautomerik yapılar olanaklıdır.



(4.3)

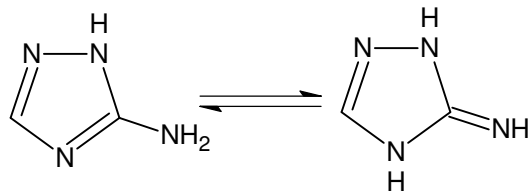
Triazol için A ve B yapıları gerçekte ekivalenttir. Kinetik ve mekanistik olarak yapılan NMR çalışmaları C tautomerinin favori olmadığı, hidrojen atomunun komşu iki azottan birinin üzerinde bulunduğu gösterilmiştir (Eicher vd., 2003).

Konumuzu oluşturan 3-aminotriazol'ün tautomerik yapısı üzerine ^1H -NMR, proton-coupled ^{13}C -NMR ve ^{15}N -NMR çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiş, baskın tautomerin A formu olduğu ispatlanmıştır (Elguero vd., 1974):



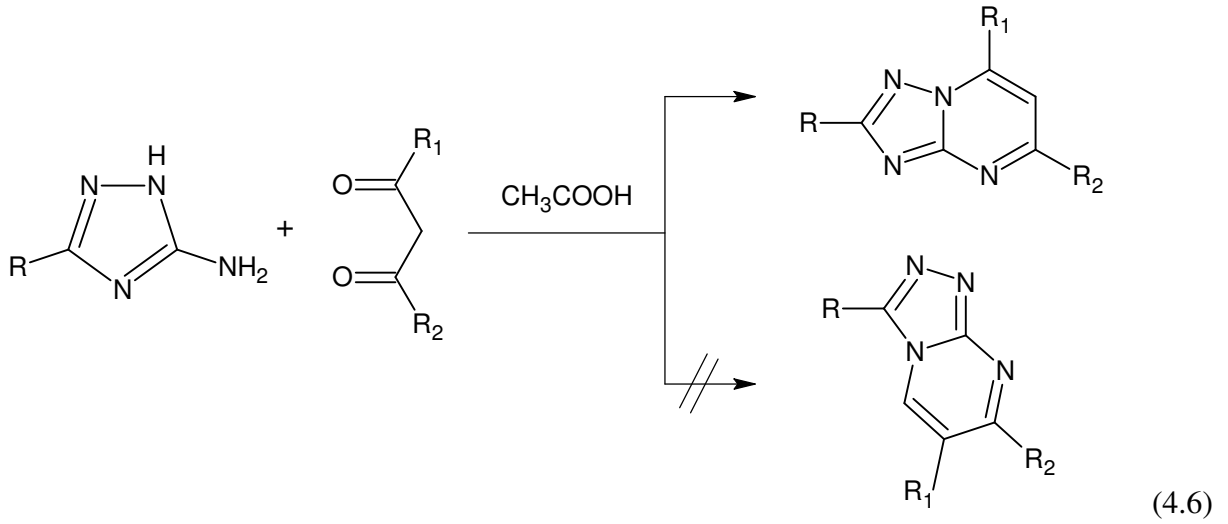
(4.4)

Ayrıca aminotriazolde amino grubunun da tautomeriye katılmasıyla yeni bir form daha ortaya çıkmaktadır (Benkli, 1996):

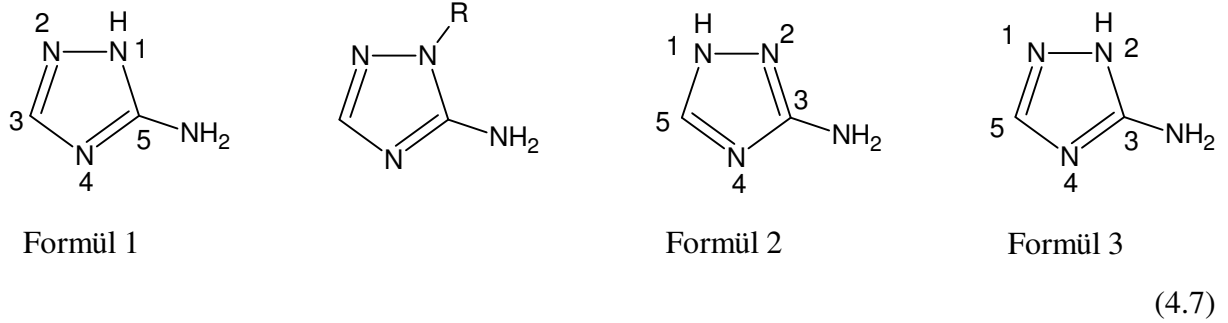


(4.5)

1,2,4-Triazollerde oynak hidrojenin komşu azotlar üzerinde bulunmasının bir diğer ispatı, 3-aminotriazollerle yapılan kondenzasyonların 3-konumundaki amino grubu ve 2-konumundaki azot üzerinden gerçekleşmesidir. 3-Amino-5-substitue triazollerin asetilaseton veya etil asetoasetatla kondenzasyonlarda tamamen triazolo[1,5-a]pirimidinlerin olduğu bilinmektedir (Reiter ve Pongo, 1990):



Aminotriazolde baskın tautomerin aşağıda yazılan (denklem 4.7’de) Formül-1’de gösterildiği gibi olduğu yukarıda (denklem 4.4’da) açıklanmıştı. Bu yapıda numaralama sonucunda amino grubunun bağlı olduğu konum 5’e karşılık gelmektedir. Chemical abstracts adlandırma sisteminde ise bu numaralama ancak birinci konum substitue olduğu zaman kullanılmaktadır. Chemical abstracts adlandırma sisteminde halka azotları üzerinde sustituent bulunmayan aminotriazol türevleride numaralandırma Formül-2’ye göre, yani amino grubuna küçük rakamın geldiği tautomerik forma göre yapılmaktadır (Benkli, 1996).

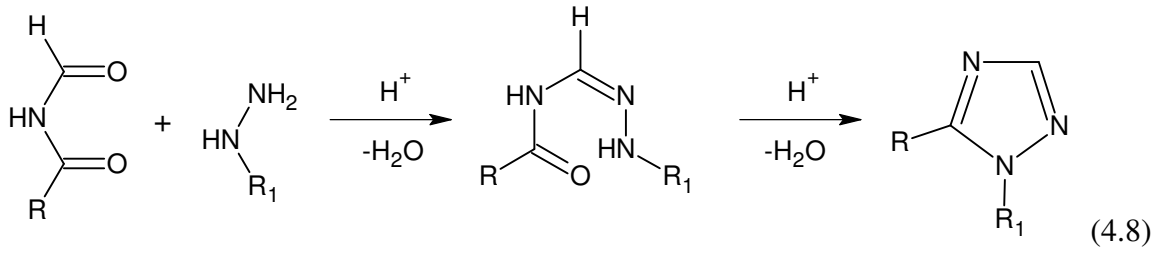


Ancak literatürlerde aminotriazol’ün yaygın olan gösteriş biçimi; Formül-3’de gösterildiği gibi tautomerik hidrojenin amino grubuna yakın olan azot üzerinde bulunan formdur ancak amino grubunun numaralandırılması 3 konumu yönündedir. Bizde Formül-3’ü kullanmayı tercih ettik.

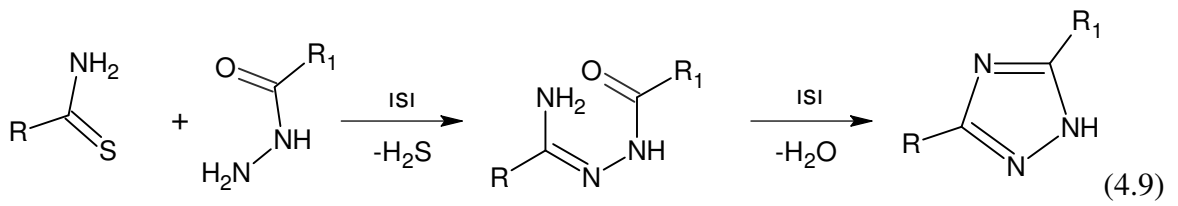
4.2 Sentez Yöntemleri

1,2,4-Triazol sentezinde en çok uygulanan yöntem hidrazin veya substitue hidrazin türevlerinden başlamaktır (Paulvannan vd., 2000; Eicher vd., 2003).

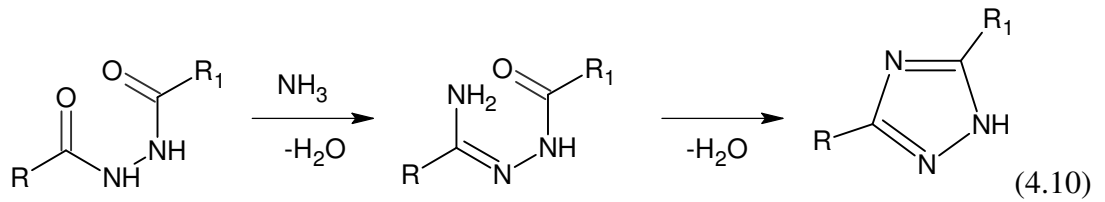
Einhorn-Brunner sentezine göre hidrazin türevleri ile diasetilamin türevlerinin kondenzasyonu 1,2,4-triazollerini verir (Eicher vd., 2003):



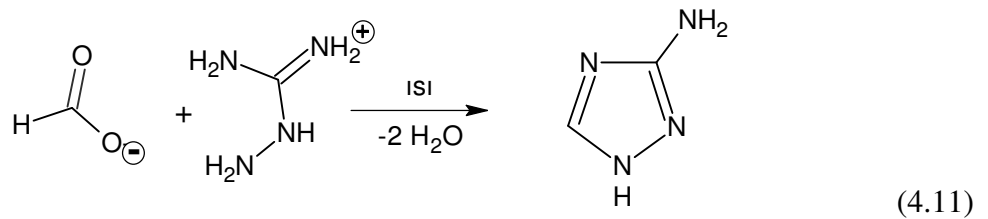
Pellizzari sentezine göre asit hidrazinler, asit amid veya tiyoamidlerle yüksek sıcaklıklarda 1,2,4-triazollere halkalaşırlar (Eicher vd., 2003):



Ayrıca 1,2-diasetilhidrazinler amonyak ile çiklokondenzasyona uğrayarak 1,2,4-triazolleri oluştururlar (Eicher vd., 2003):



Aminoguanidinium format'ın 120 °C'de ısıtılmasıyla erime noktası 152 °C olan renksiz kristal yapılı 3-amino-1,2,4-triazol elde edilir (Eicher vd., 2003):



4.3 Biyolojik Aktivite

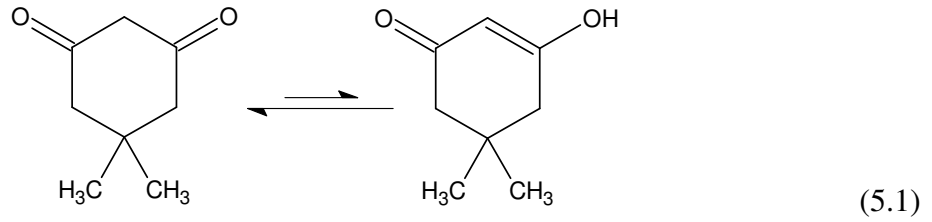
Literatürde triazol türevleriyle yapılan çalışmalarda antimikrobiyal (Eweiss vd., 1986), virostatik (Sidwell vd., 1972), sitostatik (Selassie vd., 1990), antienflamatuar (Kothari vd., 1980), analjezik (Lewenstein, 1954), antikonvulsan (Gall, 1978), merkezi sinir sistemi depresanı (Tantwy ve Barghash, 1988), antihistaminik (Lipinski vd., 1985), hipotansif (Kuzmierkiewicz vd., 1985), diüretik (Shah vd., 1969), herbisit (Little vd., 1990), antihelmintik (El-Dawy vd., 1983), antifungal (Hirata vd., 1972), pestisit (Dedek vd., 1991) ve insektisit (Inamori vd., 1988) etkili bileşiklere ulaşılmıştır. Böhm ve Karow (Böhm ve Karow, 1981), farmakolojik etki verebilen triazol türevleri üzerinde yapılan araştırmaları bir review’de toplamıştır (Benkli, 1996).

Yukarıda belirtilenlerin yanında bazı aminotriazol türevlerinin fungusit (Hirata vd., 1972), insektisit (Inamori vd., 1988), herbisit (Little vd., 1990) ve pestisit (Dedek vd., 1991) özellikler göstermeleri, özellikle 3-aminotriazol’ün “Amizol” adı altında herbisit olarak kullanılmış olması önemlidir (Benkli, 1996).

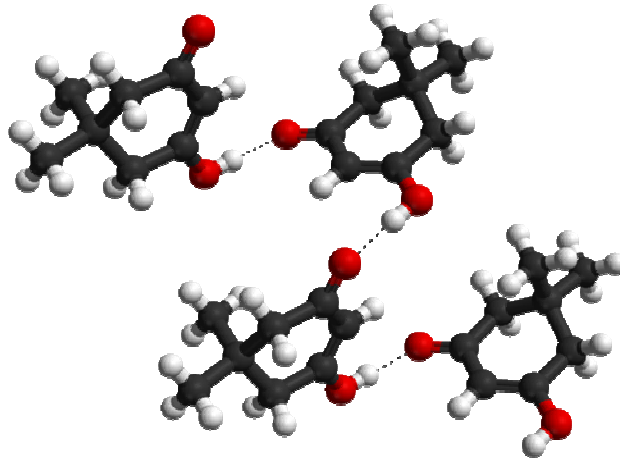
5. DİMEDON

Dimedon (5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion), halkalı bir keton olup organik kimyada aldehit gruplarının tanınmasında kullanılır. Bunun yanında geçiş-metal kompleksleri oluşturmada, kolorimetrik ve spektrofotometrik analiz uygulamalarında yaygın olarak kullanılır.

Dimedon'un kloroform içinde 2:1 oranında keto-enol tautomer dengesi mevcuttur (Clayden vd., 2001).

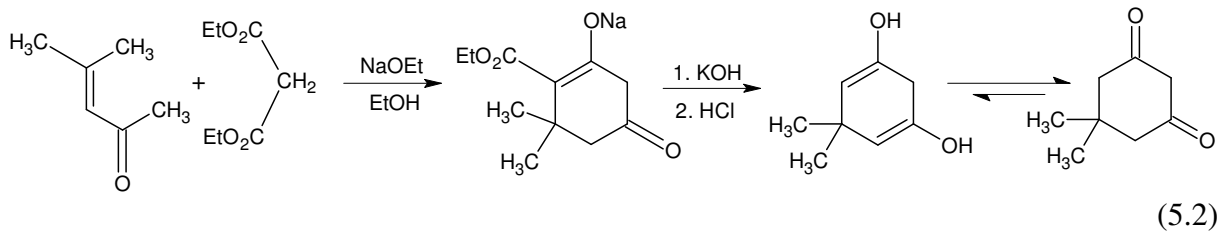


Kristal dimedon ise enol formunda, hidrojen bağlarıyla zincir moleküller içerirler (Bolte ve Scholtyssik, 1997).

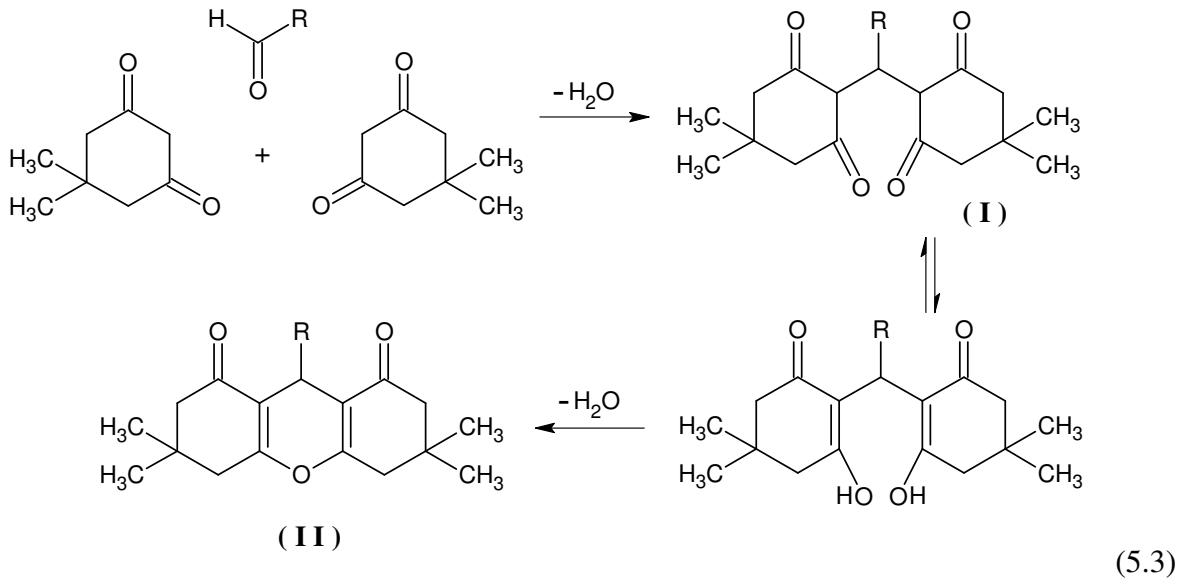


Şekil 4.1 Kristal dimedon molekülleri arasındaki hidrojen köprü bağları.

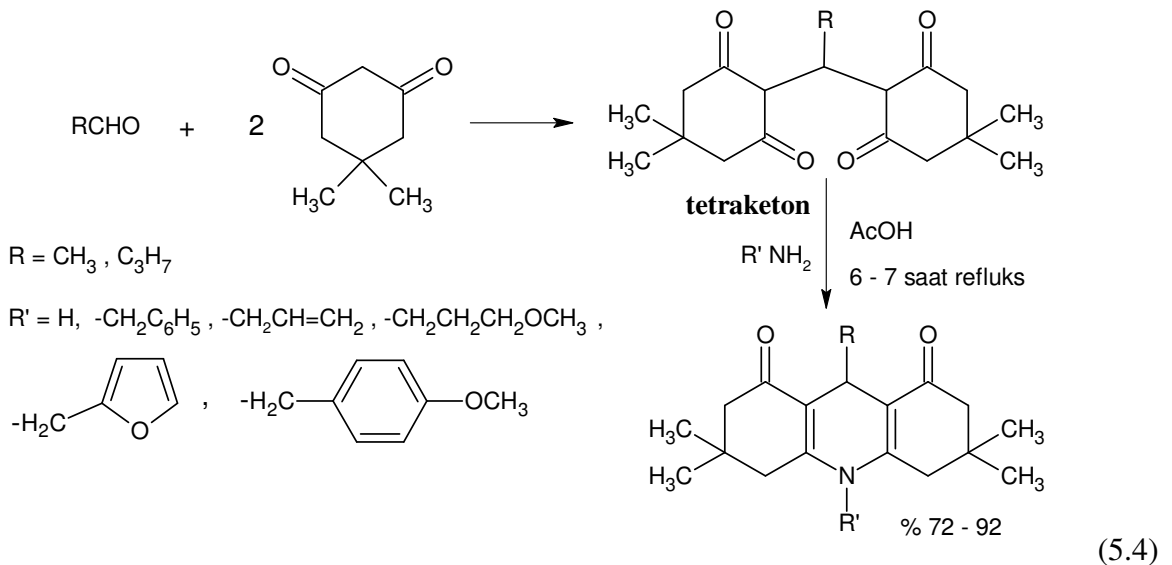
Dimedon mesitil oksit ve dietil malonat'tan sentezlenebilir (Shriner ve Todd, 1935):



Dimedon, doymuş sulu çözeltilerde veya %10'luk alkol solüsyonlarında, aldehitler ile kondenzasyona girerek kristalize alkiliden dimeton türevlerini (**I**) vermektedir. Ketonların gerçekleştiremediği bu reaksiyon, aldehitlerin karakterizasyonunda kullanılmaktadır. Alkiliden dimeton bileşiklerinin glasiyal asetik asit, asetik anhidrit ve hidroklorik asit gibi asidik reaktiflerle kaynatılması sonucunda dimeton anhidrit (**II**) substitue oktahidroksanten) türevleri meydana gelmektedir. Dimeton anhidritlerin sulu alkalilerde çözünmemesine karşın; alkiliden dimetonların alkali çözeltilerine FeCl_3 solüsyonunun ilavesi ile renklenmenin oluşması, iki türevin birbirinden ayırt edilmesine olanak sağlamaktadır (Furniss vd., 2005):

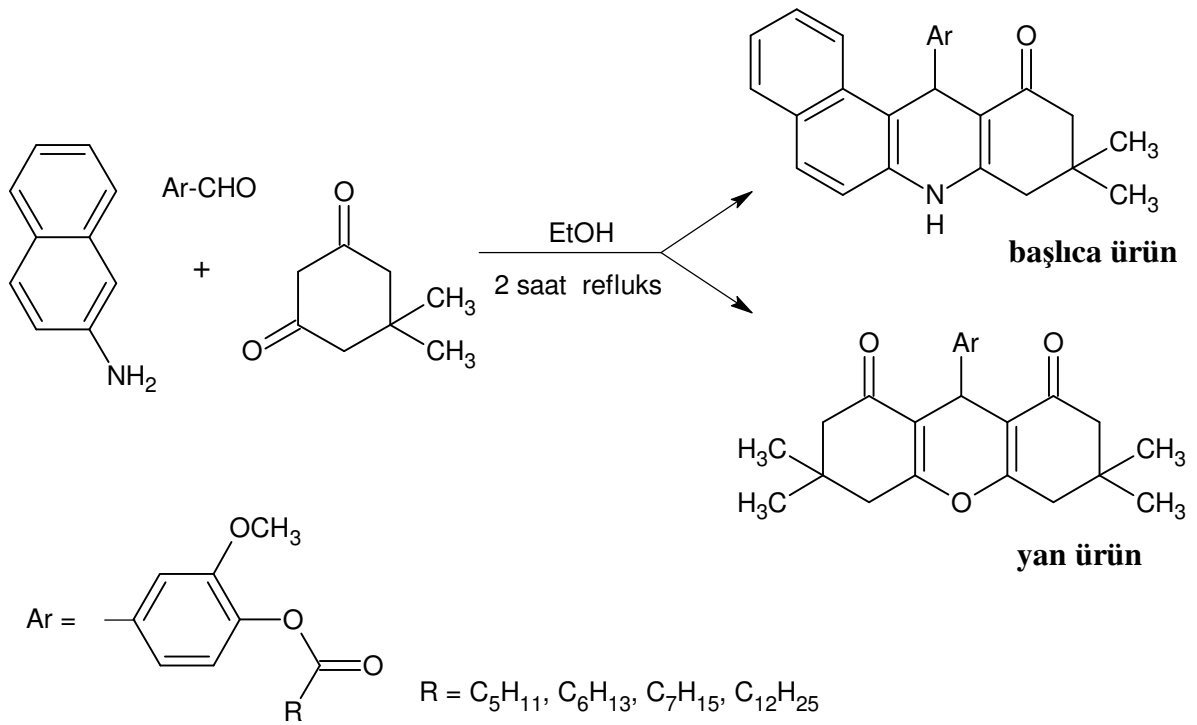


Dimedonun asetaldehit veya butiraldehit ile kondenzasyonu, tetraketon ara ürünlerini vermekte ve bu bileşiklerin asetik asitli ortamda çeşitli aminler ile kaynatılması sonucunda 9-alkil-3,3,6,6-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion türevleri elde edilmektedir (Murugan vd., 1998):



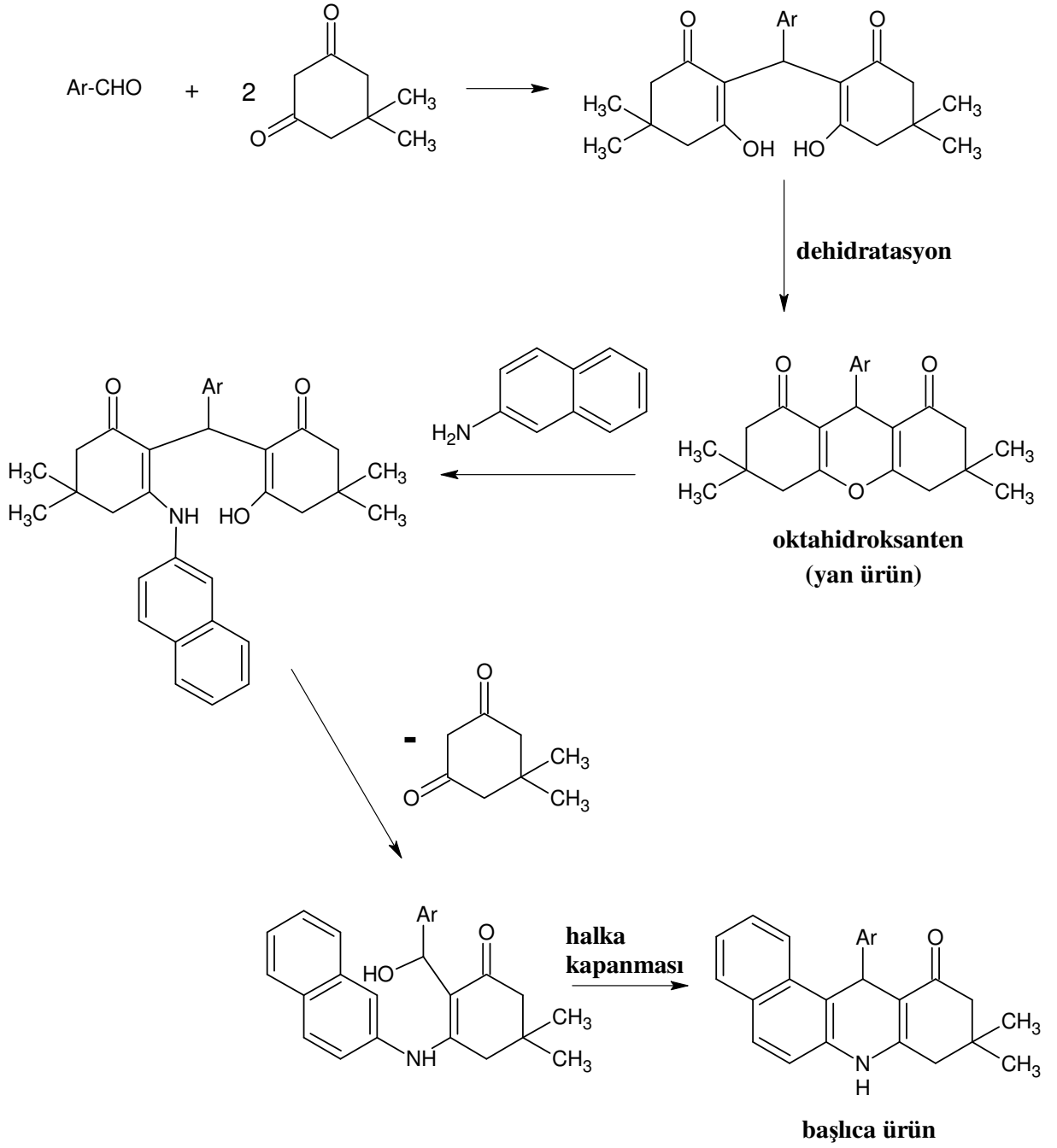
5.1 Dimedon'un Multikomponent Reaksiyonları

Kozlov ve ekibinin yapmış olduğu bir çalışmada, dimedon, 2-naftilamin ve çeşitli karboksilat gruplarını içeren aromatik aldehytler kondenzasyona uğratılarak 2-metoksi-4-(9,9-dimetil-11-okso-7,8,9,10,11,12-hekzahidrobenzo[*a*]akridin-12-il)fenil karboksilat türevleri elde edilmiştir. Bileşiklerin hidrofilik-lipofilik özelliklerini değiştirmek ve biyolojik aktivitelerini arttırmak amacıyla, yapılarına uzun alkil zincirli karboksilat grupları dahil edilmiştir. Ayrıca, reaksiyonlarda oktahidroksanten tipi yan ürünler de meydana gelmektedir (Kozlov vd., 2004):



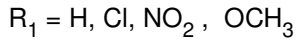
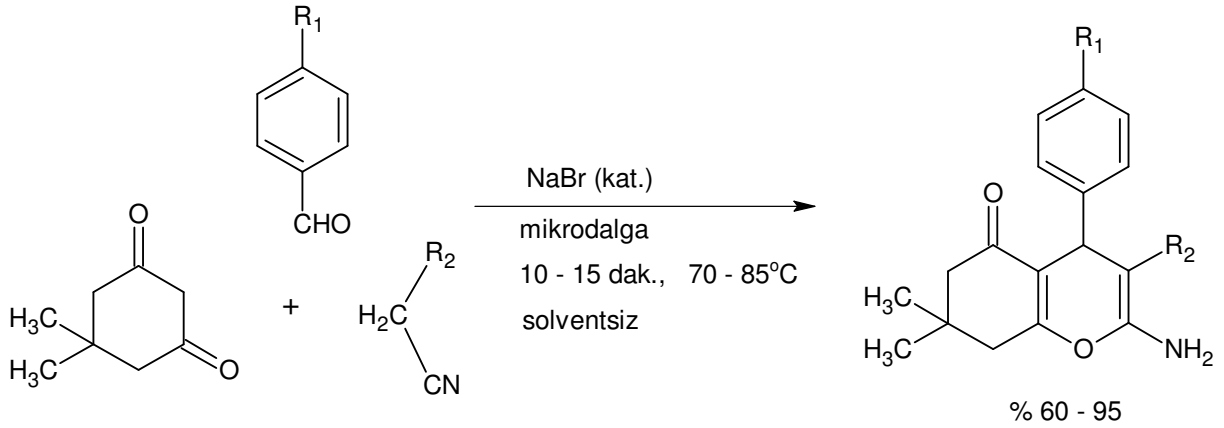
(5.5)

İki mol dimedonun aldehit ile kondenzasyonu sonucunda elde edilen oktahidroksanten bileşikler de, naftilamin ile reaksiyona girerek hedeflenen ürünleri oluşturmaktadır (Kozlov vd., 2004):



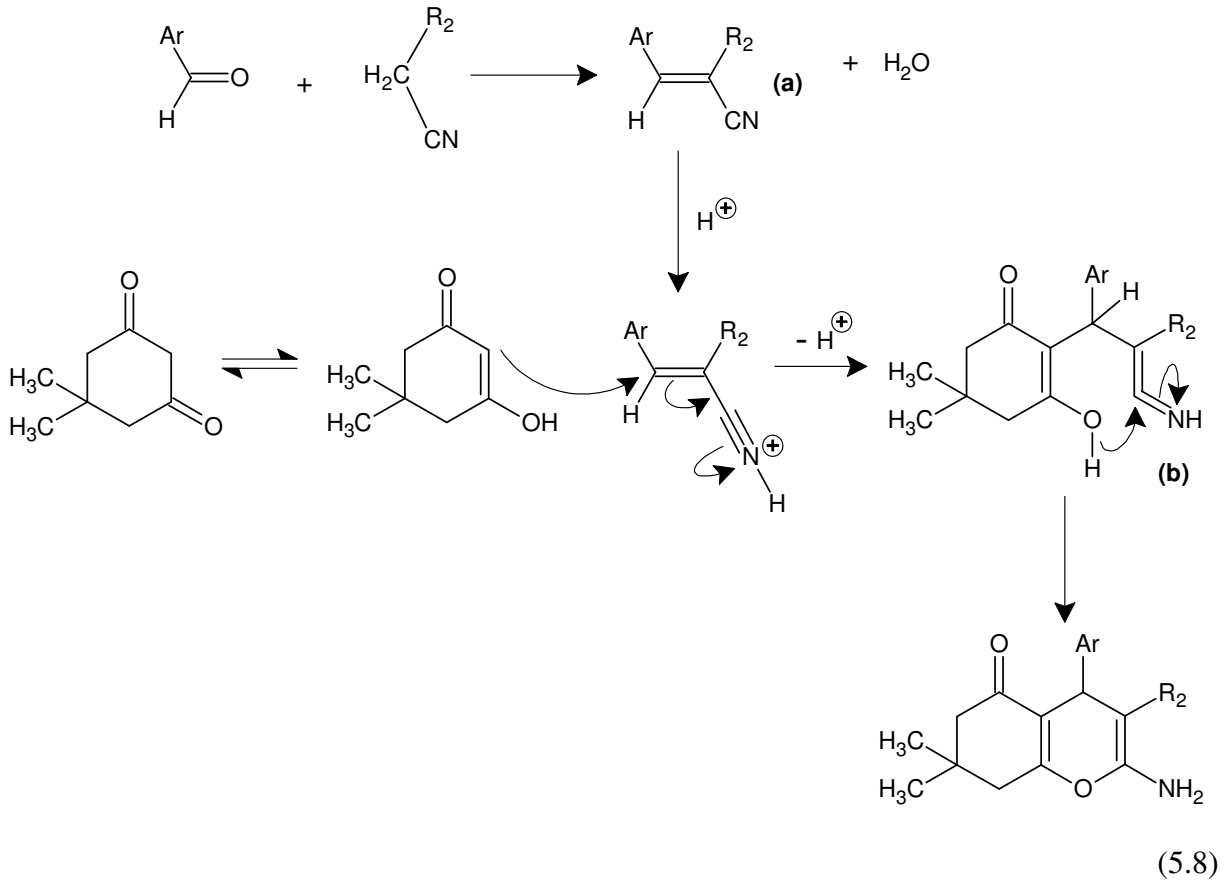
(5.6)

Dimedon, aromatik aldehytler ve alkil nitrillerin üç komponentli çiklokondenzasyonlarından tetrahidrobenzo[*b*]piran türevleri elde edilmektedir. Bu tür reaksiyonlarda DMF ve asetik asit gibi organik çözücüler kullanıldığında, ürünlerin düşük verimlerle oluştuğu belirtilmektedir. Devi'nin rapor ettiği basit ve yüksek etkinlikteki metoda göre 4*H*-benzo[*b*]piranlar, sodyum bromür katalizörlüğünde çözücü kullanılmayan mikrodalga yöntemiyle kolaylıkla sentezlenebilmektedir (Devi ve Bhuyan, 2004):

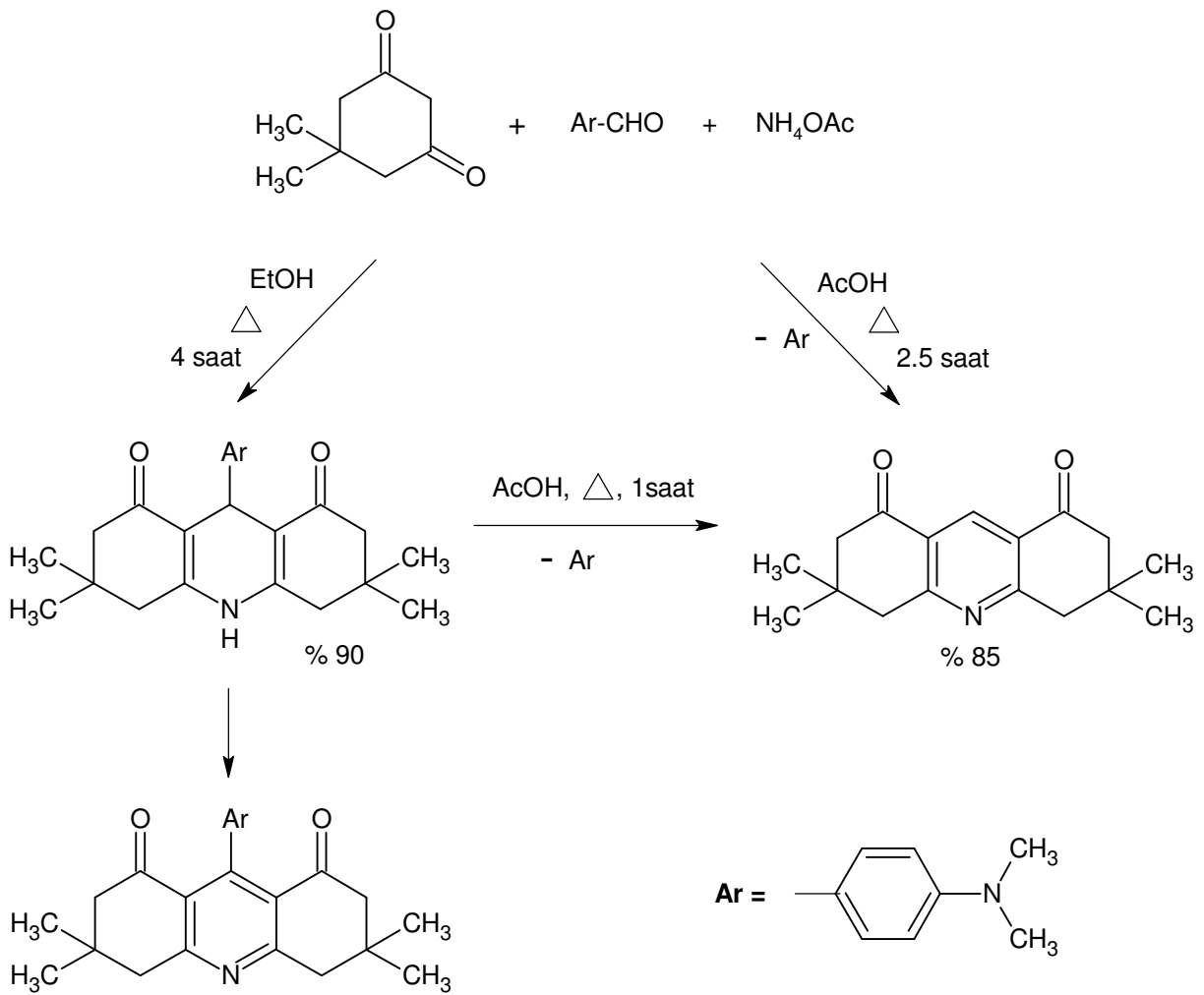


(5.7)

Denklem 5.8’de önerilen mekanizmaya göre, öncelikle aromatik aldehit ve alkil nitrilin Knoevenagel kondenzasyonu ile siyanoolefin (a) oluşmakta ve dimedonun bu ara ürüne katılmasını takiben halkalanma meydana gelmektedir. Reaksiyonun ilk adımında açığa çıkan su, halkalanma sırasında önemli rol oynamaktadır. Knoevenagel kondenzasyonu ile hazırlanan siyanoolefinlerin, susuz ortamda dimedonla reaksiyon vermediği ve birkaç damla suyun reaksiyon karışımına ilavesiyle arzulanan halkalanma ürünlerinin oluştuğu belirtilmektedir. NaBr katalizörü kullanılmadığı zaman, birkaç damla suyun ilave edilmesiyle, reaksiyon sonucunda sadece siyanoolefin ve reaksiyona girmeyen dimedon izole edilmektedir. Bu nedenle, katalizörün nitril grubunu protonlandırarak, dimedonun siyanoolefine katılmasında ve halkalanmada rol oynadığı düşünülmektedir (Devi ve Bhuyan, 2004):

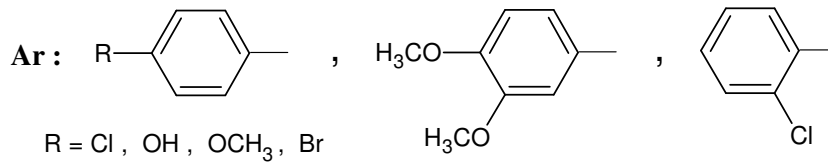
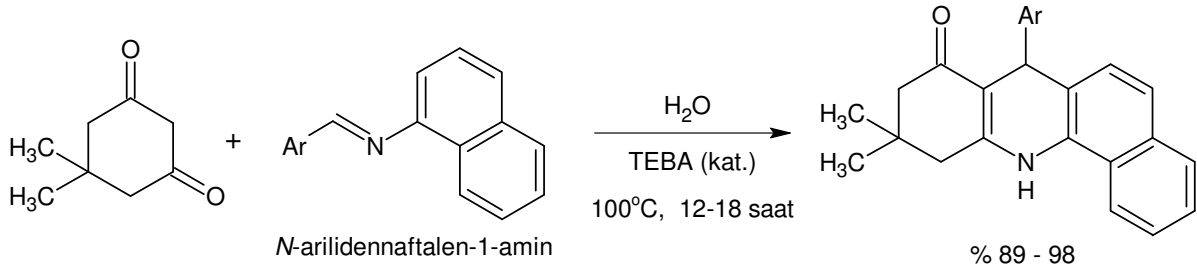


Dzvinchuk ve Tolmacheva tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada; dimedon, *p*-dimetilaminobenzaldehit ve amonyum asetatın üç komponentli kondenzasyonu etanollü ortamda oluşturulduğunda, 9-(*p*-dimetilaminofenil)-3,3,6,6-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion bileşiğinin meydana geldiği; reaksiyon asetik asitli ortamda yapıldığında ise, merkezi dihidropiridin halkasının aromatikleşmesi ve *p*-dimetilfenil parçacığının ayrılması sonucunda, 3,3,6,6-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion türevinin oluştuğu belirtilmektedir. Araştırmacılar, bu tür kondenzasyonların asetik asitli ortamda gerçekleştirildiğinde, aldehitden ileri gelen fenil parçacığının ayrılmadan da aromatikleşmenin olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Dzvinchuk ve Tolmacheva, 2001):



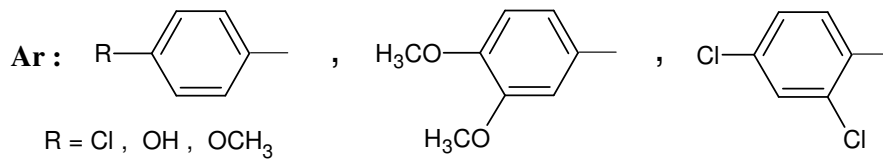
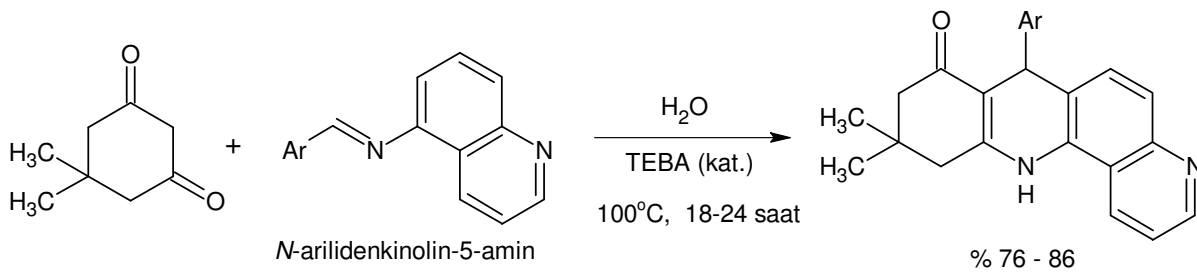
(5.9)

Wang ve arkadaşları, polihidroakridin ve kinolin türevlerinin sentezlerine yönelik yüksek etkinlikte bir metot rapor edilmişlerdir. Sulu ortamda ve TEBA (triethylbenzylamonyum klorür) katalizörlüğünde gerçekleştirilen bu yöntemde, 1,3-dikarbonil bileşikleri Schiff bazlarıyla reaksiyona sokulmuştur. Dimedon ve *N*-arilidennaftalen-1-amin'in kullanılmasıyla, 3,3-dimetil-9-aril-1,2,3,4,9,10-hekzahidrobenzo[*c*]akridin-1-on türevleri yüksek verimlerle elde edilmiştir (Wang vd., 2005):



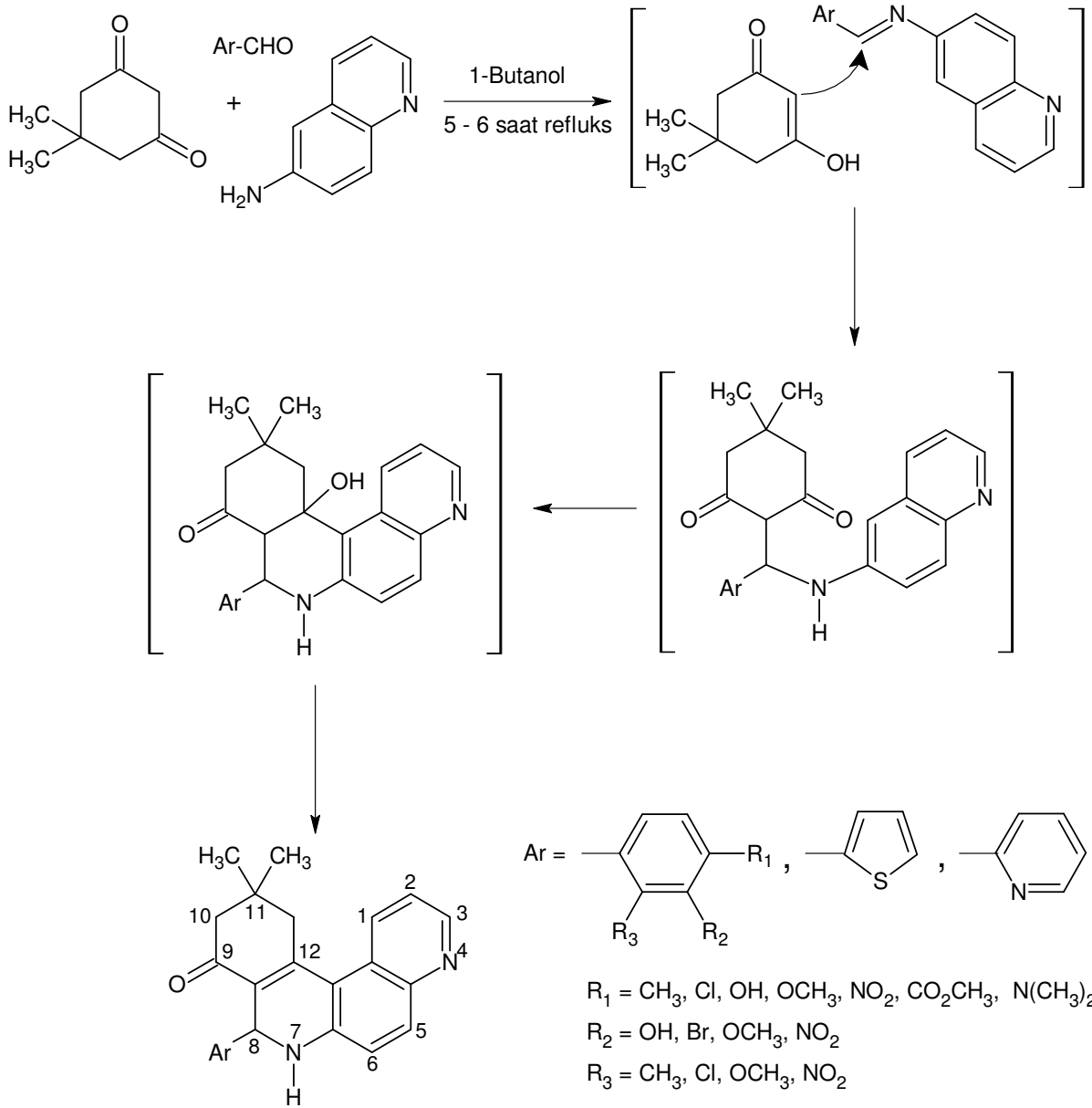
(5.10)

Dimedon'un *N*-arilidenkinolin-5-amin ile reaksiyonundan, 3,3-dimetil-9-aril-1,2,3,4,9,10-hekzahidropirido[2,3-*c*]akridin-1-on türevleri sentezlenmiştir (Wang vd., 2005):

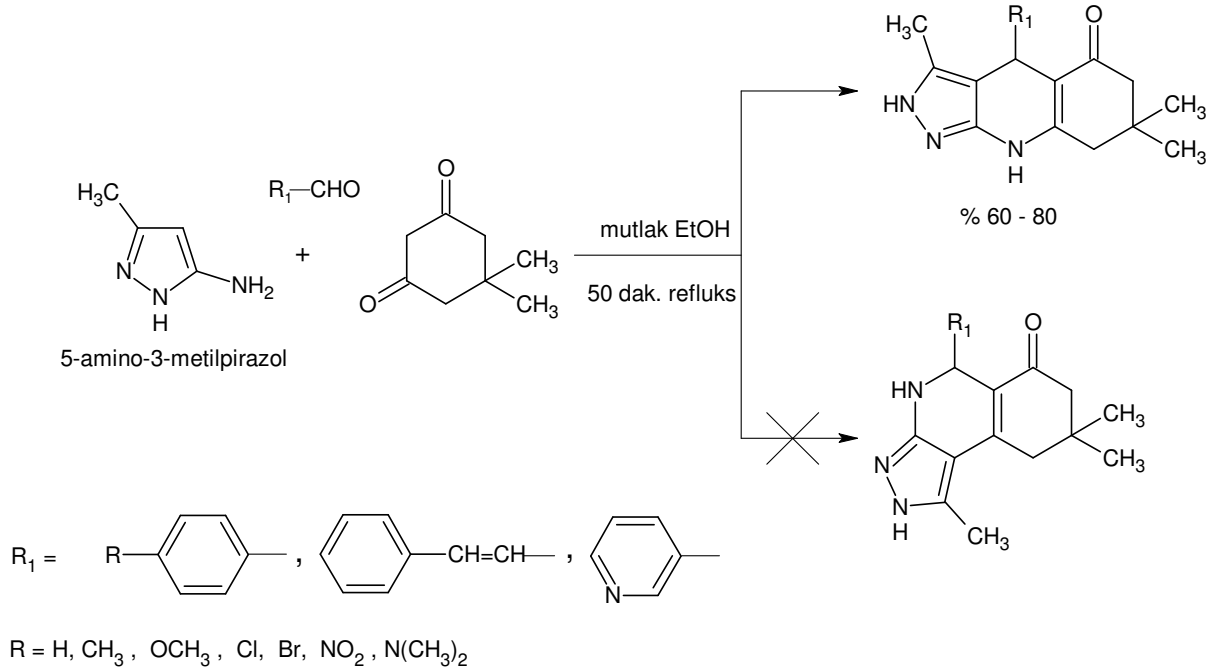


(5.11)

Gusak tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 6-aminokinolin, dimedon ve aromatik aldehytler kullanılmış ve Wang'ın önerdiği Knoevenagel mekanizması yerine, Schiff bazı üzerinden 8-aril-11,11-dimetil-7,8,9,10,11,12-hekzahidrobenzo[*a*]-4,7-fenantrolin-9-on türevlerinin meydana geldiği görülmüştür. Mekanizmayı açıklamak için ara ürün imin bileşikleri sentezlenmiş ve bu azometinlerin dimedonla kondenzasyonlarından aynı ürünlerin oluştuğu belirtilmiştir. Heteroaromatik aldehytlerin veya hidroksi-, halo-, alkoksi- ve alkoksikarbonil- substitue aromatik aldehytlerin, alkil ve alkilamino substitue olanlara göre daha yüksek verimlerle reaksiyonları gerçekleştirdikleri belirtilmektedir (Gusak vd., 2001):

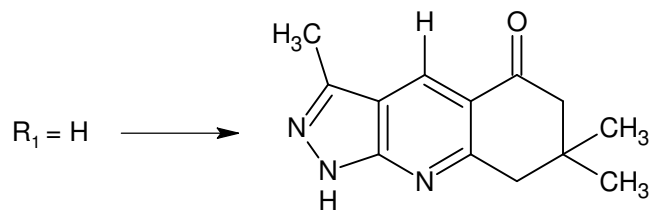


5-Amino-3-metil-1*H*-pirazol, dimedon ve çeşitli aromatik aldehitlerin kullanıldığı üç bileşenli multikomponent reaksiyonlardan, lineer üç halkalı 4-aril-3,7,7-trimetil-4,7,8,9-tetrahidro-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-5(6*H*)on türevleri regioselektif olarak sentezlenmektedir (Quiroga vd., 2001):



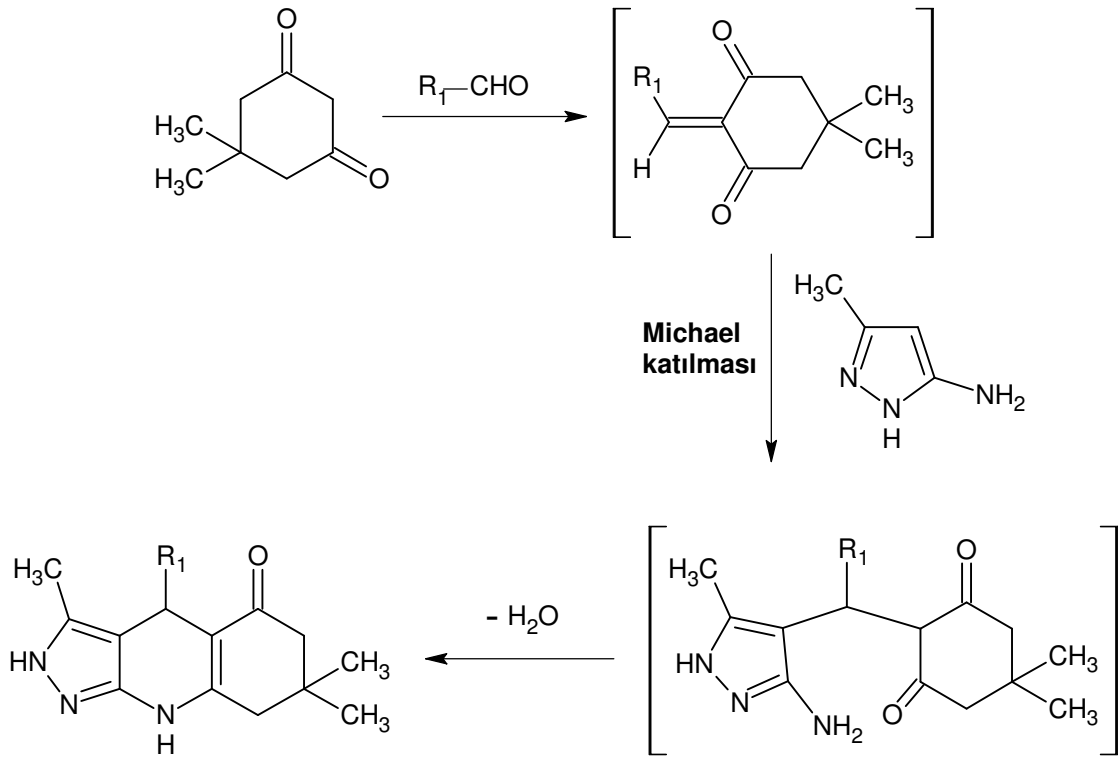
(5.13)

Aynı koşullar altında aromatik aldehitler yerine formaldehit kullanıldığı zaman, sadece merkezi halkanın aromatikleştiği ürün oluşmaktadır (Quiroga vd., 2001):



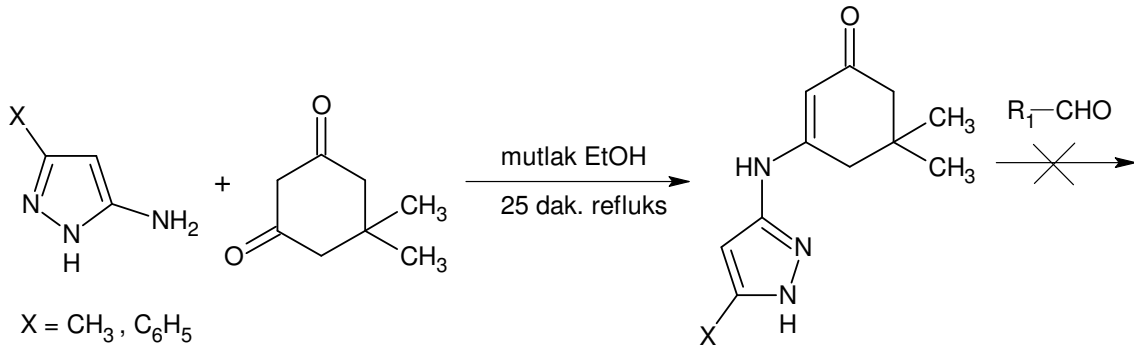
(5.14)

Araştırmacıların önerdiği mekanizmaya göre; aminopirazol, dimedon ve aldehit arasındaki çiklokondenzasyonda, öncelikle dimedon ile aldehit arasında Knoevenagel kondenzasyonu meydana gelmekte ve bu α,β -doymamış ara ürüne aminopirazol'un Michael katılmasını takiben, su çıkışıyla halkalanma gerçekleşmektedir (Quiroga vd., 2001):



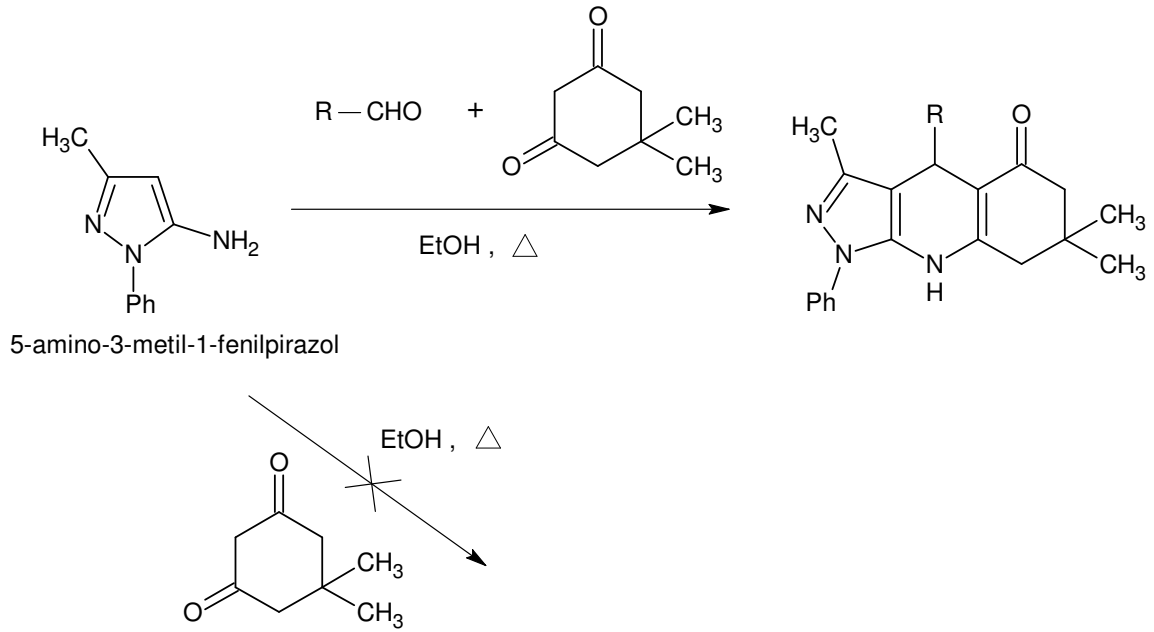
(5.15)

Sentezlenen enamin bileşiklerinin aynı koşullar altında aldehitler ile reaksiyonlara girmemiş olması, çiklokondenzasyonun enamin oluşumu üzerinden gerçekleşmediğini açıklamaktadır (Quiroga vd., 2001):



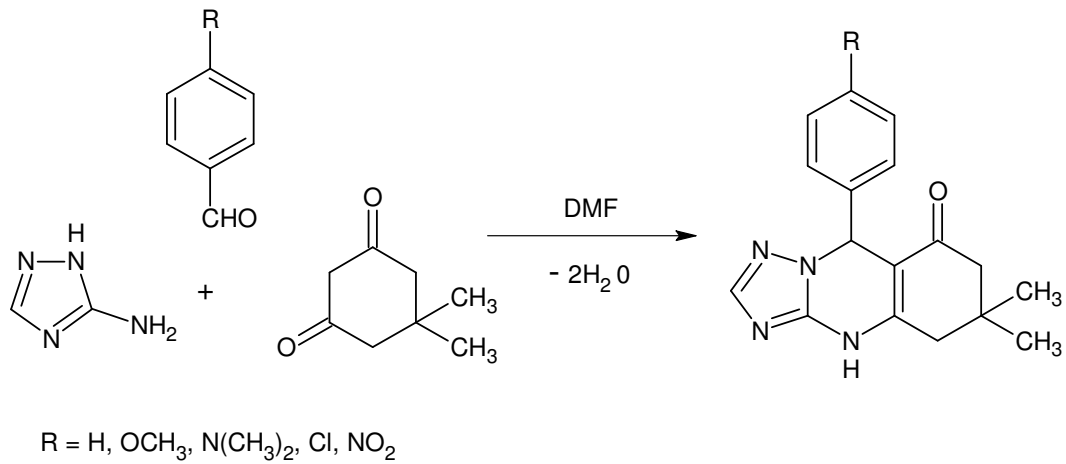
(5.16)

5-Amino-3-metil-1-fenilpirazol'un dimedon ile reaksiyona girmemesine karşın, üç komponentli kondenzasyon vermesi, Knoevenagel mekanizması üzerinden reaksiyonun gerçekleştiğini göstermektedir (Quiroga vd., 2001):



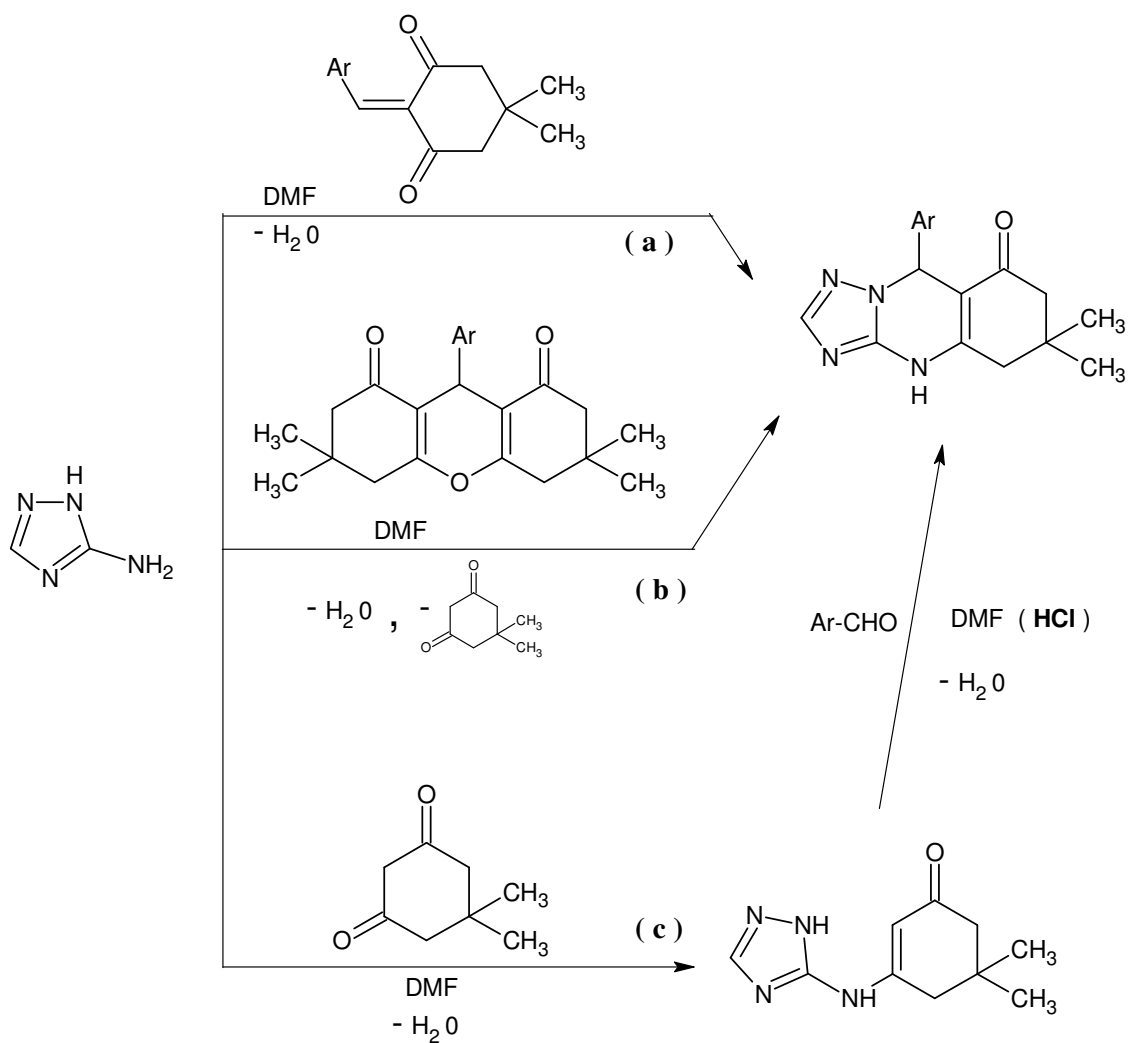
(5.17)

3-Amino-1,2,4-triazol, dimedon ve aromatik aldehytlerin üç komponentli reaksiyonlarından, 9-aril-6,6-dimetil-5,6,7,9-tetrahidro-1,2,4-triazo-[5,1-*b*]kinazolin-8(4*H*)on türevleri elde edilmektedir (Lipson vd., 2003a):



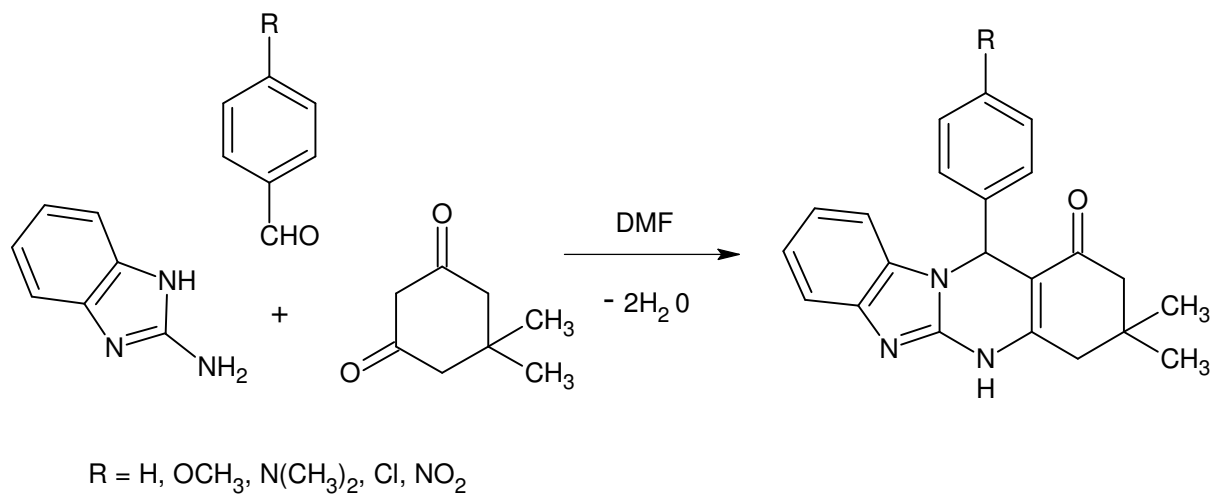
(5.18)

Araştırmacılar, merkezi çekirdeği pirimidin olan bu tip bileşiklerin oluşumuna dair üç farklı mekanizma (a, b ve c) açıklamakta ve bu reaksiyonların enamin mekanizması üzerinden gerçekleşebilmesi için asit ile katalizlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Rudenko vd., 2009, Lipson vd., 2003a):

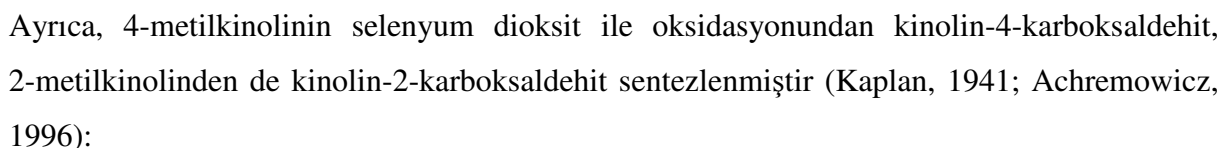


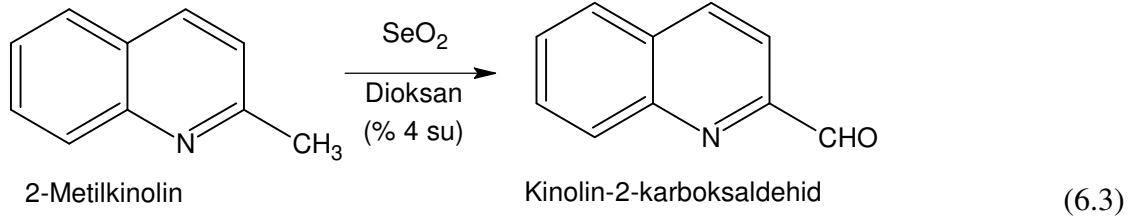
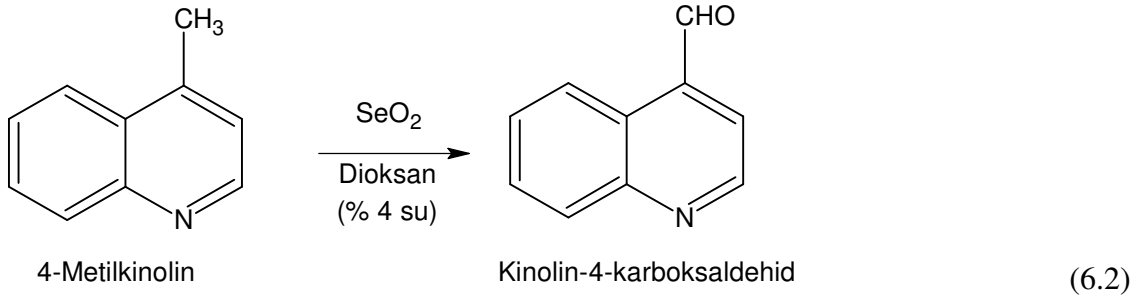
(5.19)

Lipson ve ekibinin benzer bir çalışmasında, 2-aminobenzimidazol kullanılarak 5-aril-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenezimidazo[1,2-*a*]kinazolin(1*H*)on türevleri sentezlenmiştir (Lipson vd., 2003b):

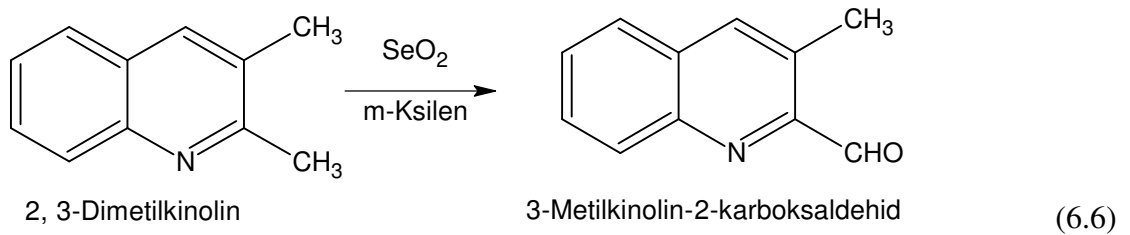
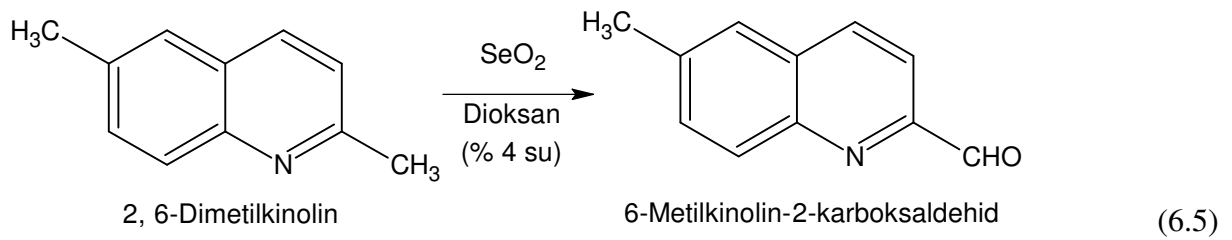
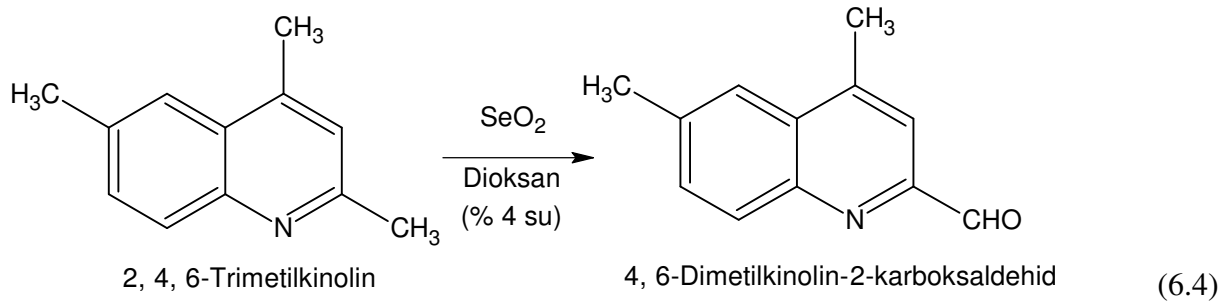


(5.20)





Di- ve trimetil-substitue kinolin bileşiklerinde, aşağıdaki reaksiyonlardan görüleceği üzere, 2-metil grupları 3- ve 4-konumundaki ya da homoaromatik halkadaki metil gruplarından; 4-metil grupları da 3-metil gruplarından daha aktiftirler. Dolayısıyla SeO_2 ile gerçekleştirilen yükseltgenme reaksiyonlarından metil-substitue kinolin-2-karboksaldehitler elde edilmiştir (Şırlağancı, 1993; Seyhan, 1957; Seyhan ve Fernelius, 1957):



6.1.1 Selenyum Dioksitin Özellikleri

Selenyum dioksit 317 °C'de eriyen ve 1 atm.de 340-350 °C'de süblime olan renksiz kristaller halinde bir maddedir. Suda selenöz asiti (H_2SeO_3) oluşturarak kolaylıkla çözünür. Selenöz asiti, sülfüröz asit (H_2SO_3) den daha zayıf bir asittir. Selenyum dioksit yaklaşık 1000 °C'de bozunur. Sülfat asidi ve oleumda zayıf bir baz gibi davranır. Erimiş antimon(III)bromürde, selenyum oksiklorürde ve benzende çözünür. Birçok organik çözücüdeki çözünürlüğü sınırlıdır:

Metil alkol	%10	118 °C
Etil alkol	%7	14 °C
Aseton	%4	15 °C
Asetik asit	%1	13 °C

Selenyum dioksit ve selenöz asidi ticari olarak sağlanabildiği gibi, sentezi ve saflaştırılması için uygun yöntemler de vardır. Birçok oksidasyon reaksiyonlarında taze hazırlanmış veya yeniden süblime edilmiş selenyum dioksidin kullanıldığı özellikle belirtilmektedir. Çünkü taze hazırlanmış ve bekletilmiş selenyum dioksidin birbirinden farklı sonuçlar verdiği görülmüştür (Kaplan, 1941; Rabjohn, 1976).

6.1.2 Selenyum Dioksit Yükseltgenmelerine Etkiyen Faktörler

Selenyum dioksit yükseltgenmeleri, nispeten kolay reaksiyonlar olmalarına rağmen; selenyum dioksit, selenöz asidi ve yükseltgenme reaksiyonlarından elde edilen selenyumlu bileşikler büyük bir dikkatle kullanılmalıdır. Çünkü, selenyum bileşiklerinin fizyolojik etkileri arsenikli bileşiklere benzemektedir. Bazı organoselenyum bileşikleri diğer organometallerin yüksek toksiditesine sahiptir. İnorganik selenyum bileşikleri ise, deri iltihabına neden olabilmektedir. Uzun süreli temasta ciltte solukluk, sinirlilik, depresyon ve sindirim rahatsızlıklarına rastlanılmıştır.

Selenyum dioksit ile yükseltgenmelerde birçok faktörün göz önünde tutulması gerekmektedir. Beklenen oksidasyon ürünlerinin verimleri çoğunlukla düşük olduğundan uygun koşullar altında çalışılırsa verimlerin daha yüksek olabileceği görülmektedir.

Reaksiyona giren maddelerin oranları, reaksiyon zamanı, sıcaklık, çözücü ve sistemdeki diğer maddelerin varlığı gibi değişkenler dikkat edilmesi gereken en önemli unsurlardır (Rabjohn, 1976).

6.1.3 Çözücüler

Selenyum dioksit ile yapılan yükseltgenme reaksiyonlarında en çok kullanılan çözücüler: dioksan, asetik asit, asetik anhidrit, etil alkol, ters-butil alkol, piridin ve bunların değişik oranlardaki karışımlarıdır.

Selenyum dioksitin alkoller, asitler, asit anhidritleri ve diğer bazı çözücülerle yükseltgen olarak kullanılabilecek yeni selenyum bileşiklerini verdiği de unutulmamalıdır.

Yapılan birçok çalışmada, kullanılan çözücünün yapısının elde edilen ürünlere ve bunların verimlerine etki ettiği gözlenilmiştir. Bazı durumlarda, kullanılan çözücü, ara ürünlerle ya da işlem sırasında oluşan ilk ürünlerle reaksiyon verebilmektedir. Bu nedenle, yükseltgenme için çözücü seçiminde bu özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.

Özellikle heterohalkalı sistemlerden aldehit ya da asit elde etmek için çözücü olarak toluen, ksilen, dioksan, asetik asit ve büyük moleküllü alkoller kullanılmaktadır (Rabjohn, 1976).

6.1.4 Sıcaklık, reaksiyon süresi ve diğer değişkenler

Selenyum dioksit ile yapılan yükseltgenmelerde, sıcaklık, reaksiyon süresi ve diğer değişkenlerin reaksiyonun yürüyüşüne önemli etkilerinin olduğu ve genellikle şiddetli koşulların yükseltgenmeyi bir kademe daha ileriye götürdüğü kaynaklarda belirtilmektedir (Rabjohn, 1976).

7. MATERİYAL

7.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirme işlemleri sırasında çözücülerin geriye kazanılması "Heidolph VV 2000" marka döner buharlaştırıcı (rotary evaporator) da yapıldı.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) floresans indikatörlü "Merck silika jel 60 F254 alüminyum tabaka" ile "Desaga Min UVIS, 50 Hz UVP" 254 nm ultraviyole lamba kullanıldı.

İzole edilen saf maddelerin erime noktaları "Gallenkamp" model erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi, termometre düzeltilmesi yapılmadı.

Ürünlerin ve başlangıç maddelerinin Fourier Transform Infrared (FTIR) spektrumları, ölçüme gereken saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak "Perkin Emler Spectrum One FT-IR" marka FTIR spektrofotometrelerinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans (PMR ve ^{13}C NMR) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak DMSO- d_6 ve CDCl_3 de "Varian Mercury 400 MHz" spektrofotometresinde sağlandı.

Kütle (MS) spektrumları, "Hewlett Packard GC/MS 6890/5973 70 eV'luk" ve "Bruker Daltonic Autoflex MALDI-TOF spectrometer" ile elde edildi.

Elementel analizler "Thermo Electron Corporation, CHNS-O Analyzer" ile yapıldı.

Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin FTIR spektrumları ile elemental analizleri Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü Enstrümantal Analiz Laboratuvarı'nda; NMR spektrumları Atatürk Üniversitesi Kimya Bölümü Enstrümantal Analiz Laboratuvarı'nda; GC-MS spektrumları İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde ve MALDI-TOF MS spektrumları Marmara Üniversitesi Kimya Bölümü Enstrümantal Analiz Laboratuvarında alındı.

Başlangıç maddelerinin bir kısmının IR, NMR ve MS spektrumları AIST (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology), NMIJ (National Metrology Institute of Japan) ve ALDRICH kataloklarından sağlandı.

Elde edilen yeni bileşiklerin moleküler modelleri "ACD Labs 8.00 (Chem Sketch 8-3D)" bilgisayar programında (C: siyah, H: açık mavi, N: koyu mavi, O: kırmızı, Br: eflatun kullanılarak) çizildi.

7.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 7.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Madde adı	Firma adı	Kat. No	CAS No
2-Aminobenzimidazol	Aldrich	17,177-8	934-32-7
3-Amino-5-fenilpirazol	Aldrich	39,379-7	1572-10-7
3-Amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on	Aldrich	7,400-9	4149-06-8
3-Amino-5-metilpirazol	Aldrich	34,02-0	31230-17-8
3-Amino-1,2,4-triazol	Aldrich	8,160-9	61-82-5
3-Amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on	Aldrich	39,403-3	27241-31-2
Aseton	Merck	13	67-64-1
Benzen	Merck	1782	71-43-2
Dietil eter	Merck	926	60-29-7
Dimedon	Merck	1.06013	126-81-8
1,4-Dioksan	Merck	3115	123-91-1
Etil alkol	Merck	1.0091	64-17-5
n-Hekzan	Merck	4368	110-54-3
Kloroform	Merck	2431	67-66-3
4-Metilkinolin	Merck	15.828-3	491-35-0
8-Metilkinolin	Aldrich	261769	611-32-5
Petrol eteri (40-60°C)	Merck	909	64742-49-0
Piridin-3-karbaldehit	Merck	713	500-22-1
Selenyum (metalik)	Merck	7714	7782-49-02

7.3 Kullanılan Aromatik Aminlerin Özellikleri ve Spektroskopik Verileri

7.3.1 2-Aminobenzimidazol (2-benzimidazolamin)

7.3.1.1 Özellikler

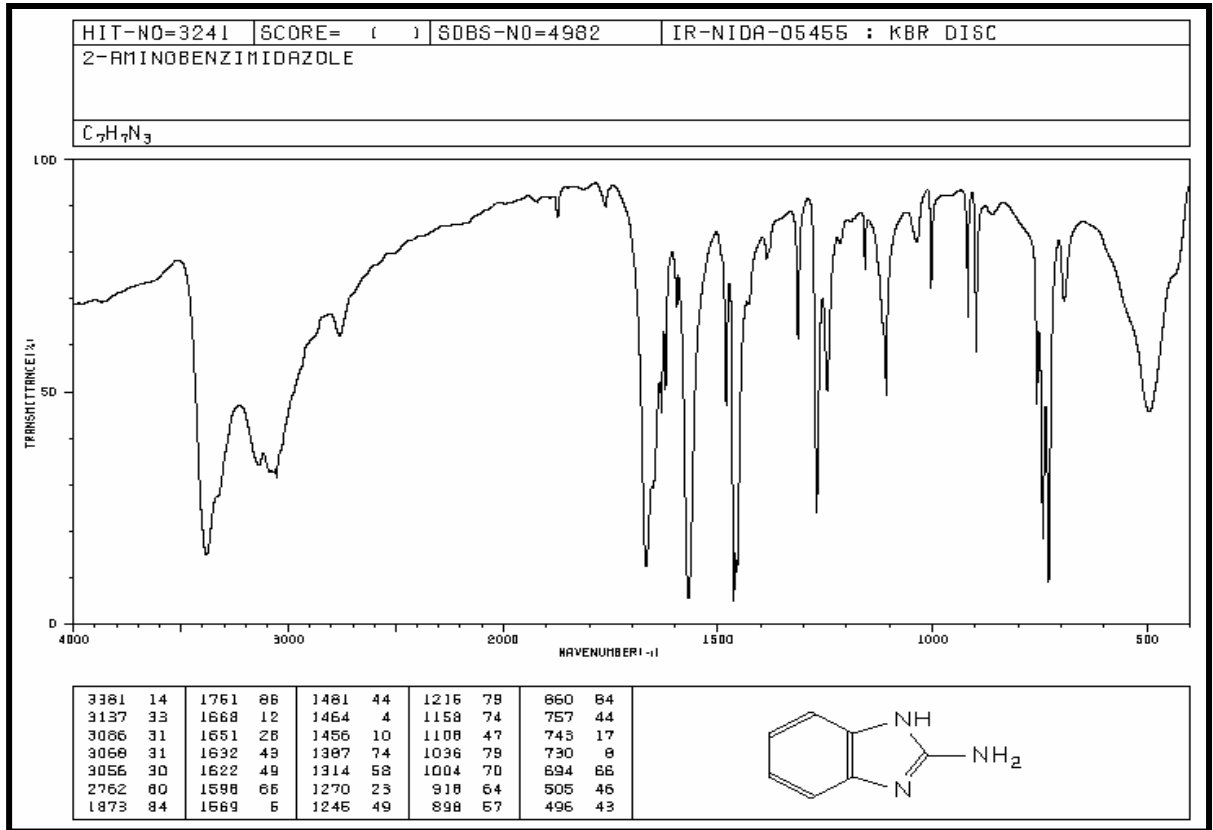
Çizelge7.2 2-Aminobenzimidazol bileşiğinin özellikleri

Molekül formülü	C ₇ H ₇ N ₃
Molekül ağırlığı (g/mol)	133.2
Erime noktası (°C)	228-32
Fiziksel hali/Renk	Açık sarı iğnemsî
Çözünürlük	benzen: çözünür, dietil eter: sıcakta çözünür, kloroform: çözünür, aseton: çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür

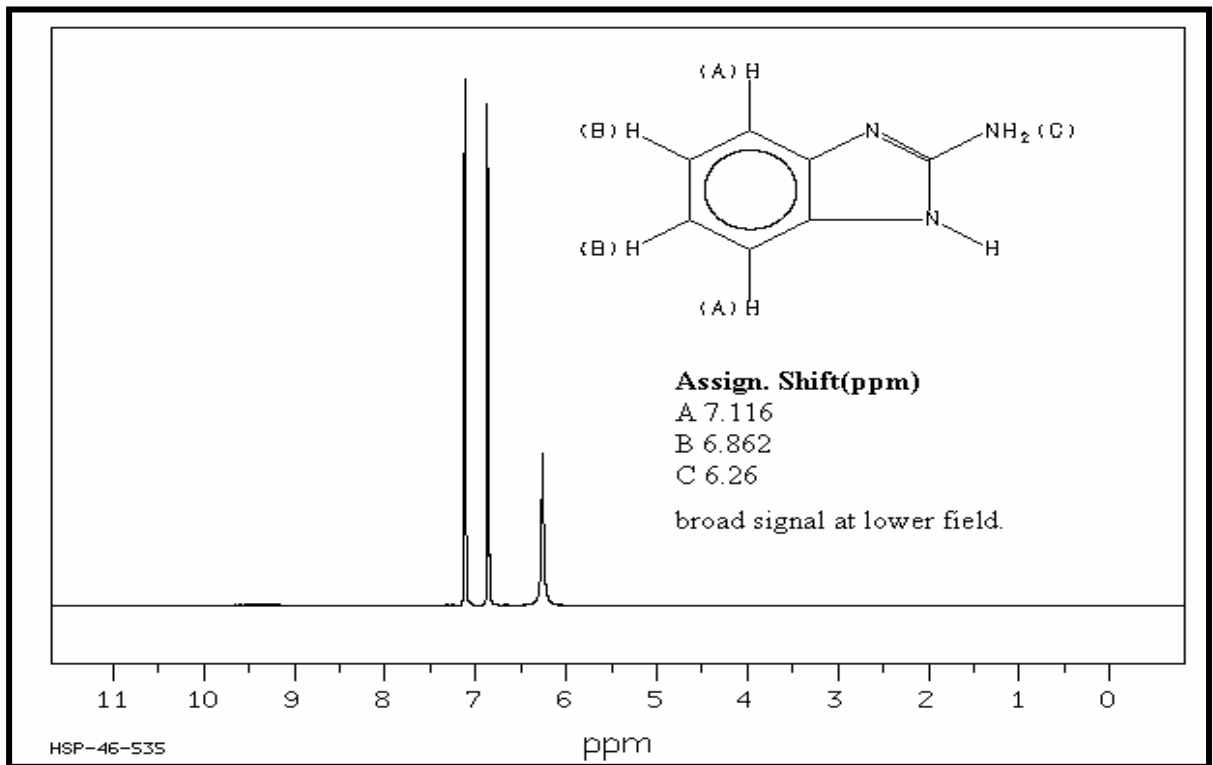
7.3.1.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge7.3 2-Aminobenzimidazol bileşiğinin spektroskopik verileri

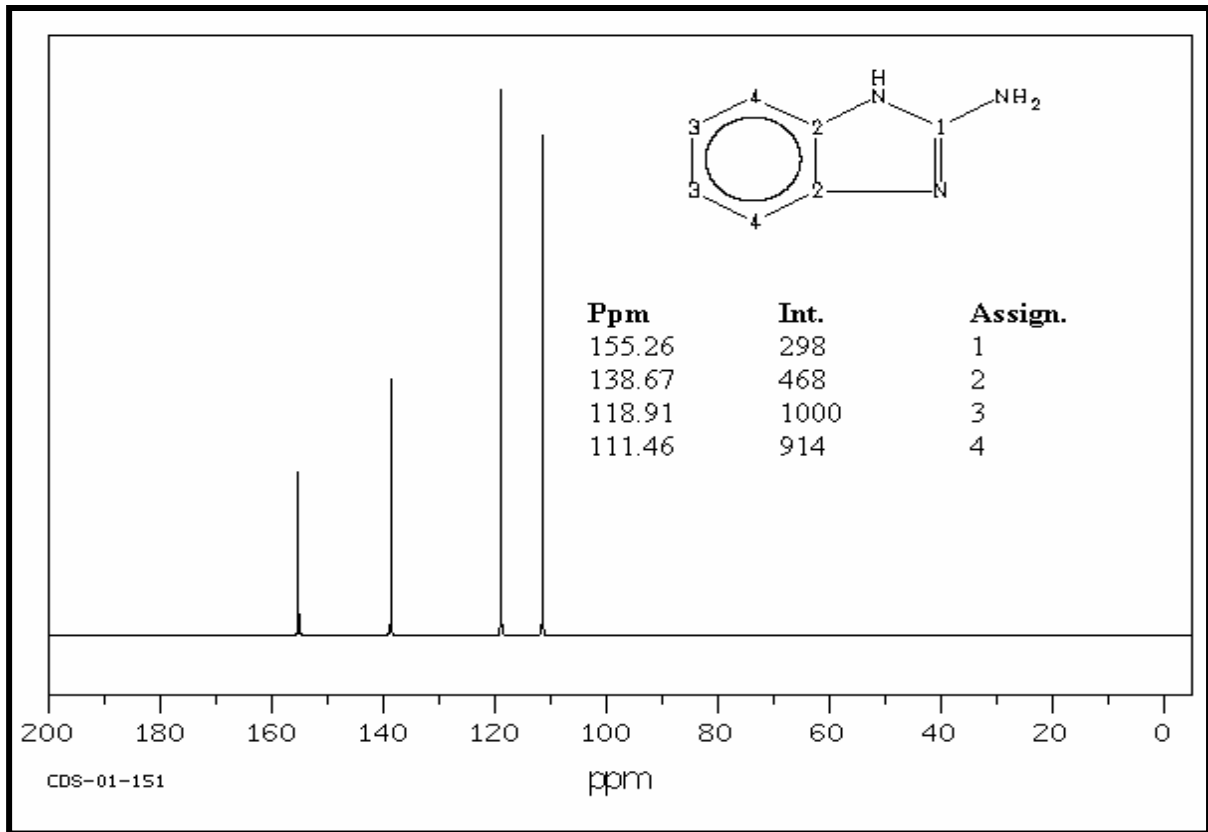
FT-IR (KBr) cm ⁻¹	3381 (NH ₂ gerilimi), 3137 (NH gerilimi), 3086-3056 (aromatik, =C-H gerilimi), 2762 (C-H gerilimi), 1761-1464 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1307-1216 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	6.26 (C, 2H), 6.86 (B, 2H), 7.12 (A, 2H)
¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	111.46 (4), 118.91 (3), 138.67 (2), 155,26 (1)
MS (m/z)	134 (10), 133 (100, M ⁺), 132 (8), 105 (20), 79 (10), 53 (5)



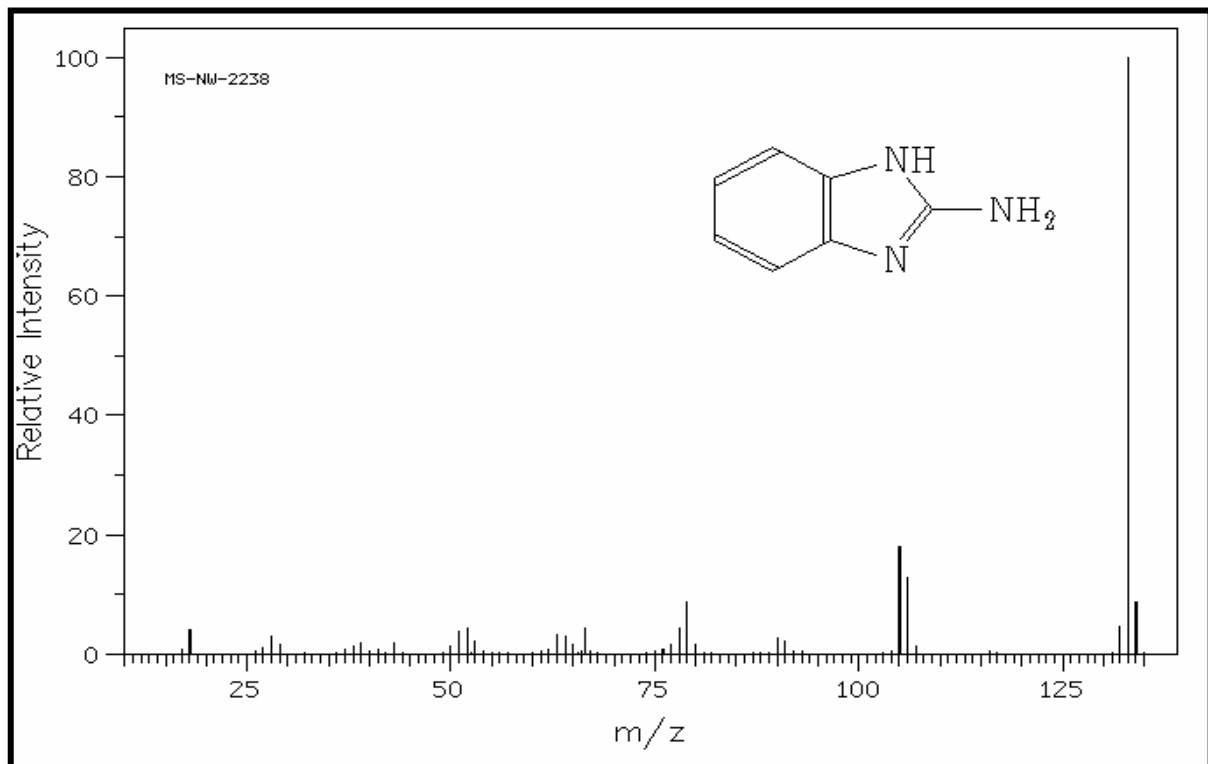
Şekil 7.1 2-Aminobenzimidazol bileşiğinin FT-IR spektrumu (AIST).



Şekil 7.2 2-Aminobenzimidazol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (AIST).



Şekil 7.3 2-Aminobenzimidazol bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (AIST).



Şekil 7.4 2-Aminobenzimidazol bileşiğinin MS spektrumu (AIST).

7.3.2 3-Amino-5-fenilpirazol (5-amino-3-fenilpirazol)

7.3.2.1 Özellikler

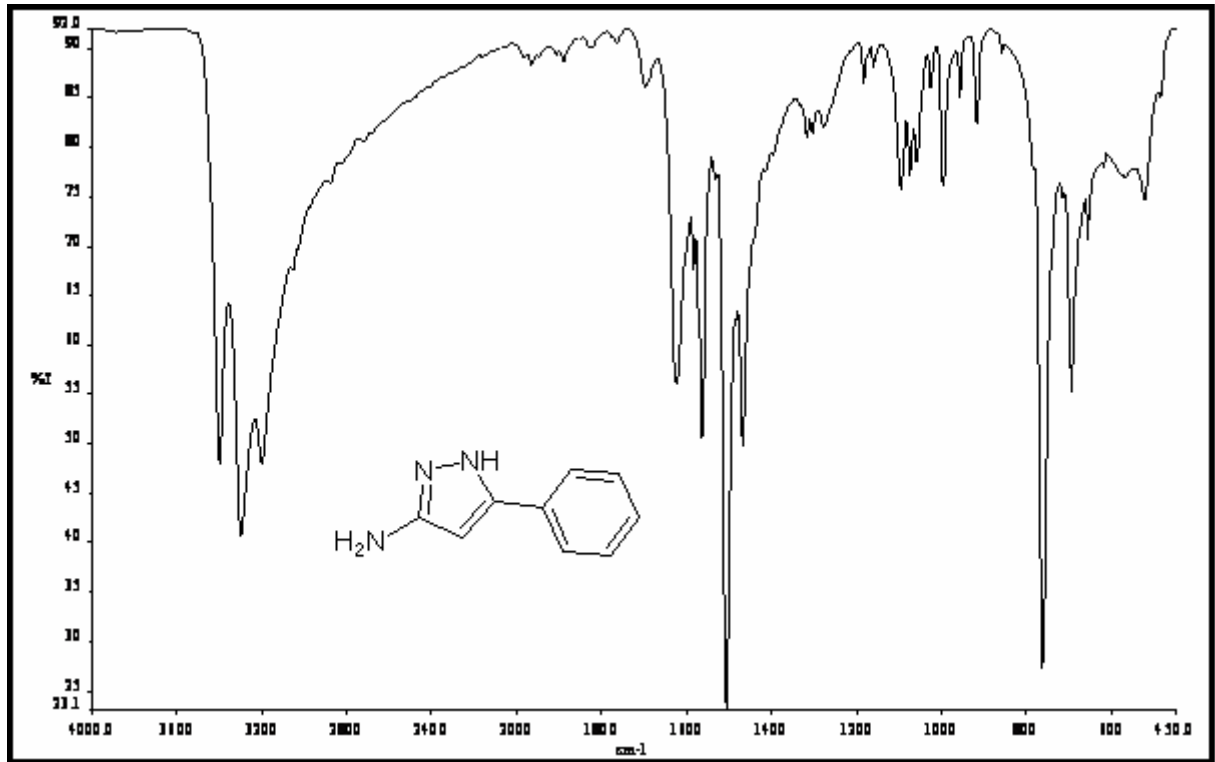
Çizelge7.4 3-Amino-5-fenilpirazol bileşiğinin özellikleri

Molekül formülü	C ₉ H ₉ N ₃
Molekül ağırlığı (g/mol)	159.19
Erime noktası (°C)	124-8
Fiziksel hali/Renk	Açık kahverengi toz
Çözünürlük	benzen: çözünür, dietil eter: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür

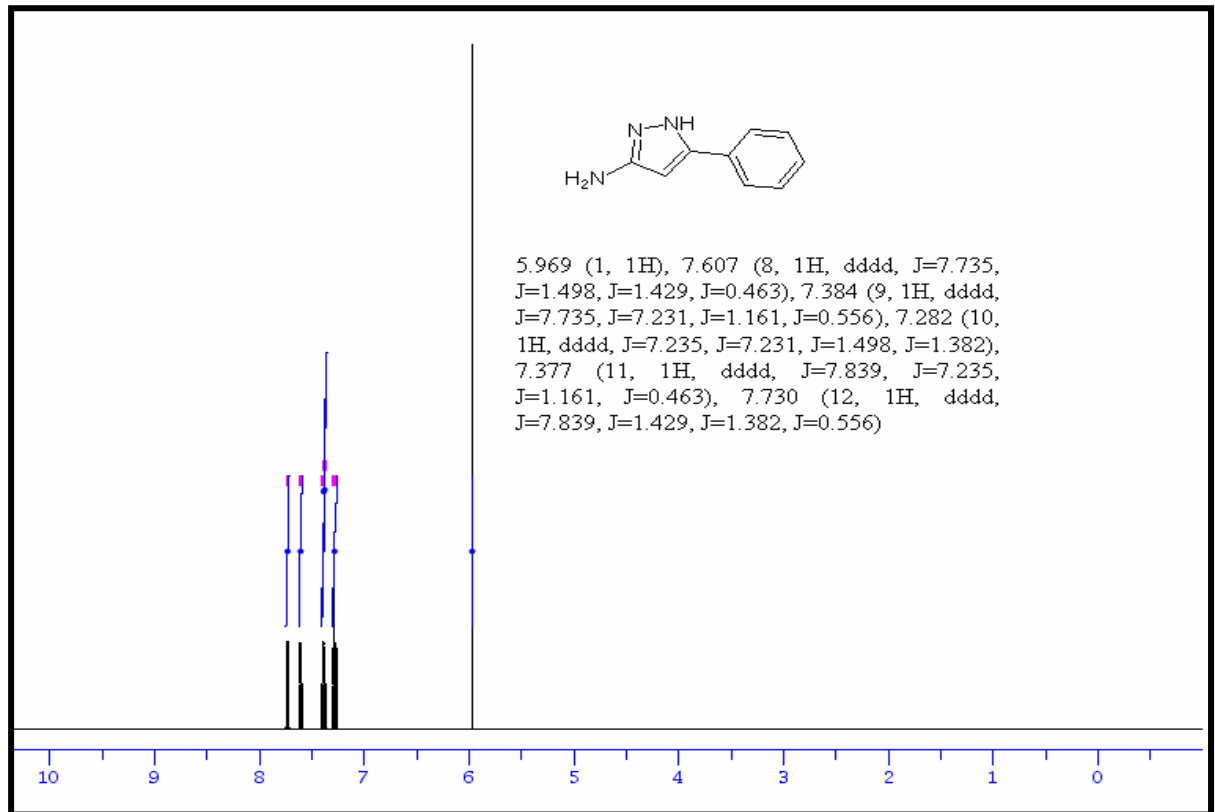
7.3.2.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge7.5 3-Amino-5-fenilpirazol bileşiğinin spektroskopik verileri

FT-IR (ATR) cm ⁻¹	3400-3301 (NH ₂ gerilimi), 3203 (NH gerilimi), 3086 (aromatik, =C-H gerilimi), 2762 (C-H gerilimi), 1624-1469 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1318-1184 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)
¹H-NMR δ ppm	5.97 (4, 1H), 7.28-7.73 (fenil, 5H)



Şekil 7.5 3-Amino-5-fenilpirazol bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR).



Şekil 7.6 3-Amino-5-fenilpirazol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (NMIJ).

7.3.3 3-Amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on (5-amino-2-fenil-pirazolin-3-on)

7.3.3.1 Özellikler

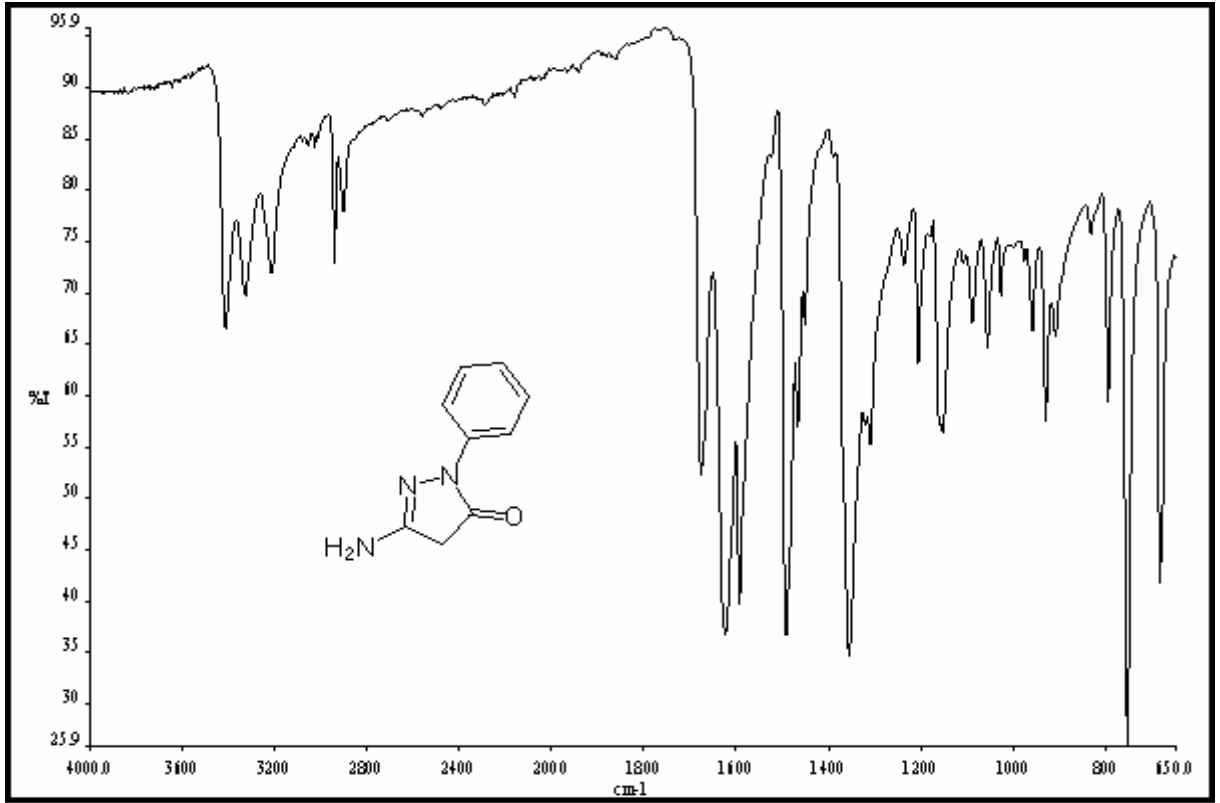
Çizelge7.6 3-Amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on bileşiğinin özellikleri

Molekül formülü	C ₉ H ₉ N ₃ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	175.19
Erime noktası (°C)	210-5
Fiziksel hali/Renk	Bej toz
Çözünürlük	benzen: çözünür, dietil eter: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür

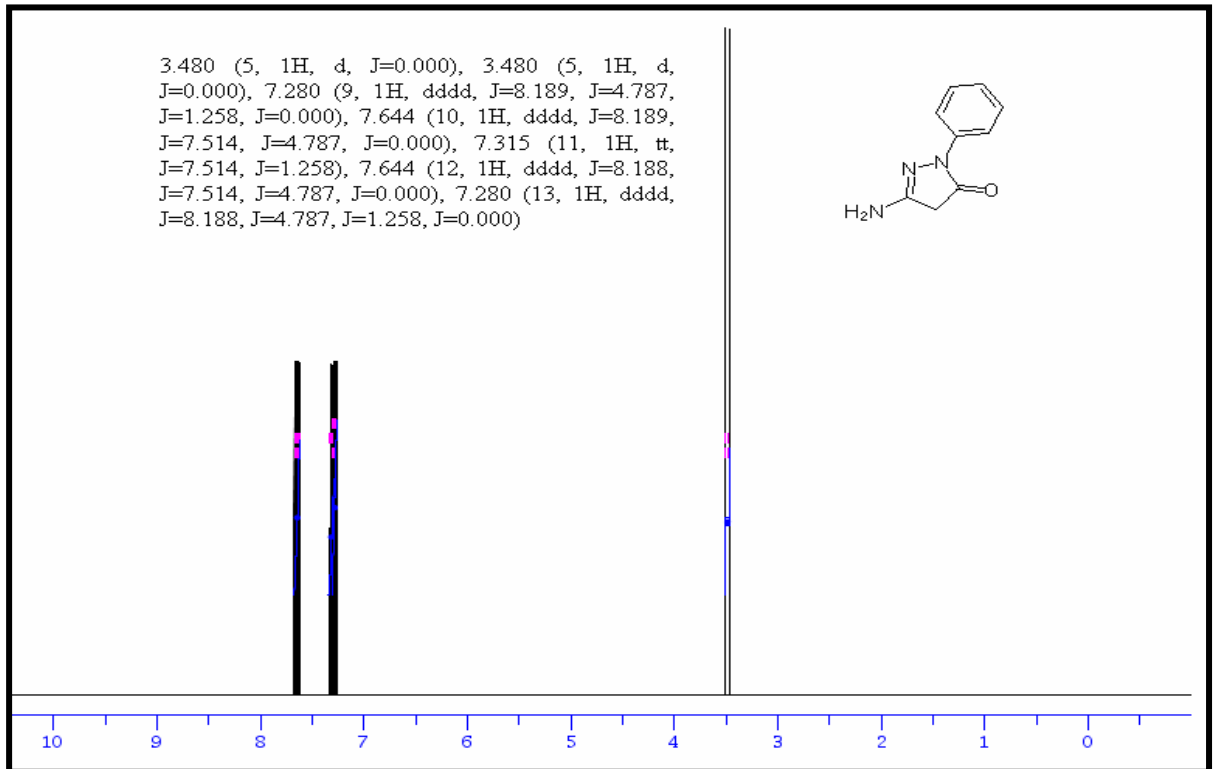
7.3.3.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge7.7 3-Amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on bileşiğinin spektroskopik verileri

FT-IR (ATR) cm ⁻¹	3417-3331 (NH ₂ gerilimi), 3215 (NH gerilimi), 3027 (aromatik, =C-H gerilimi), 2904 (C-H gerilimi), 1677-1453 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1356-1154 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)
¹H-NMR δ ppm	3.48 (5, 2H), 7.28-7.64 (fenil, 5H)



Şekil 7.7 3-Amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR).



Şekil 7.8 3-Amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (NMIJ).

7.3.4 3-Amino-5-metilpirazol (5-metil-3-pirazolamin)

7.3.4.1 Özellikler

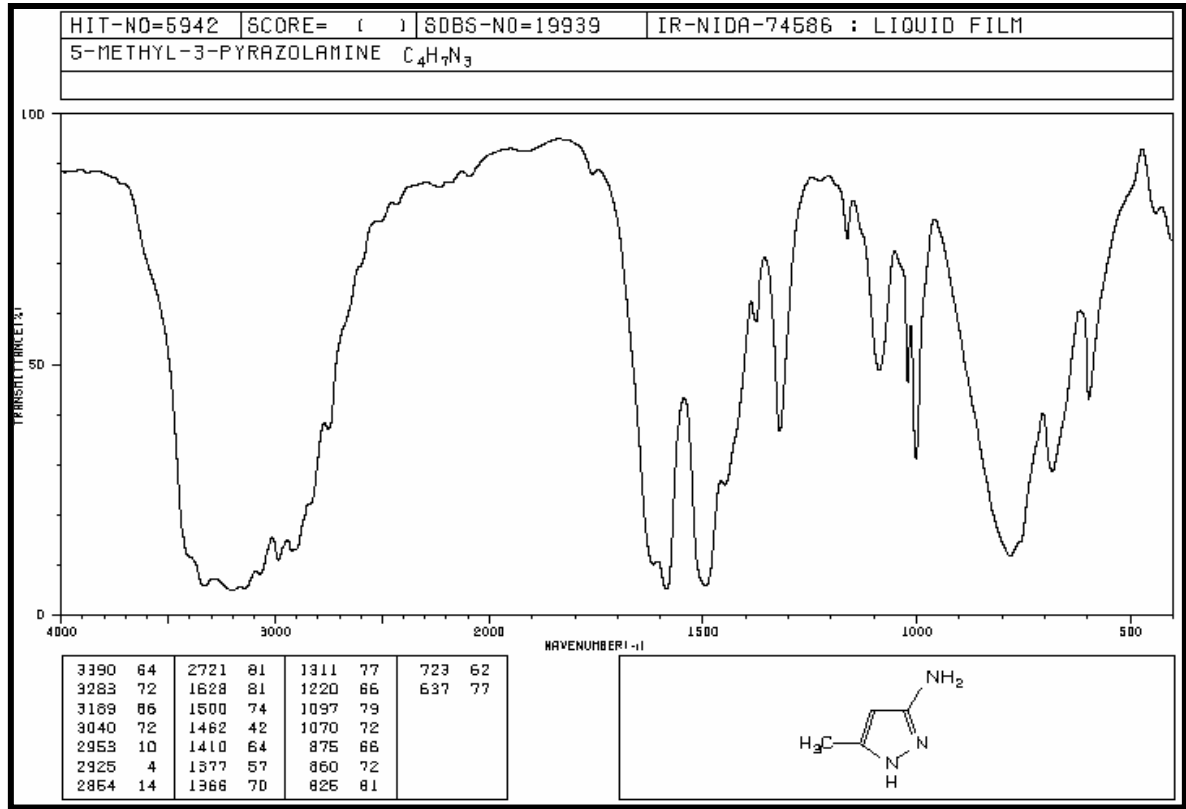
Çizelge7.8 3-Amino-5-metilpirazol bileşiğinin özellikleri

Molekül formülü	C ₄ H ₇ N ₃
Molekül ağırlığı (g/mol)	97.1
Erime noktası (°C)	45-7
Fiziksel hali/Renk	Açık sarı yapışkan
Çözünürlük	benzen: çözünür, dietil eter: sıcakta çözünür, kloroform: çözünür, aseton: çözünür, etil alkol: çözünür

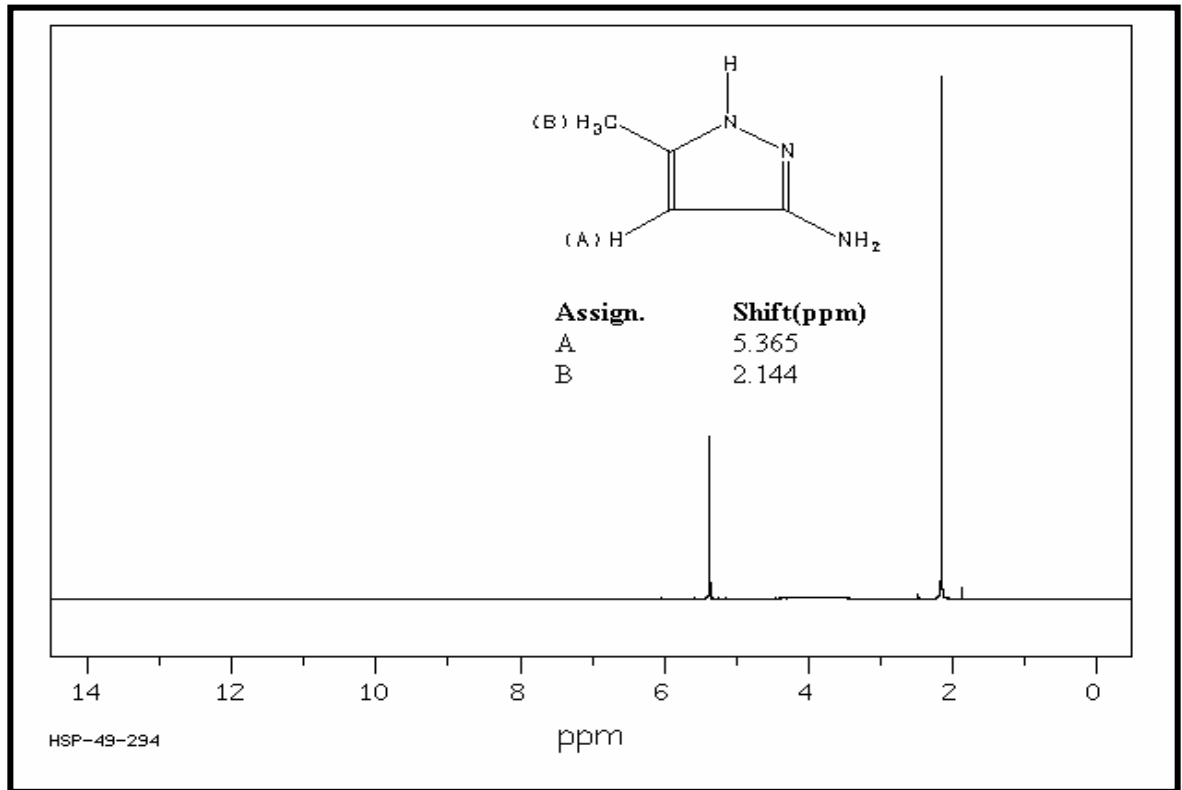
7.3.4.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge7.9 3-Amino-5-metilpirazol bileşiğinin spektroskopik verileri

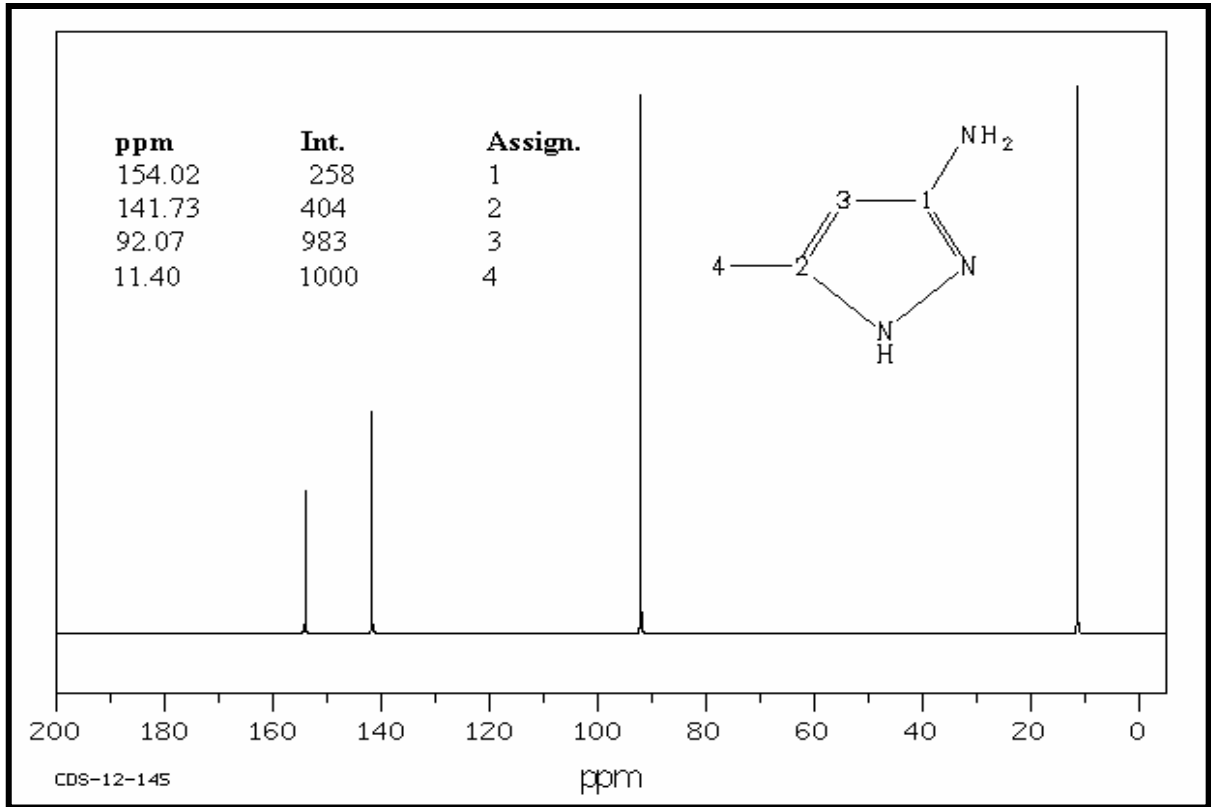
FT-IR (Sıvı Film) cm ⁻¹	3390-3283 (NH ₂ gerilimi), 3186 (NH gerilimi), 3040 (aromatik, =C-H gerilimi), 2953-2864 (C-H ₃ gerilimi) 2721 (C-H gerilimi), 1628-1410 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1377-1220 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)
¹H-NMR (CDCl ₃) δ ppm	2.14 (A, 1H), 5.36 (B, 3H)
¹³C-NMR (CDCl ₃) δ ppm	11.40 (4), 92.07 (3), 141.73 (2), 154,02 (1)
MS (m/z)	98 (8), 97 (100, M ⁺), 96 (25), 66 (15), 54 (12), 41 (25), 28 (25), 18 (78),



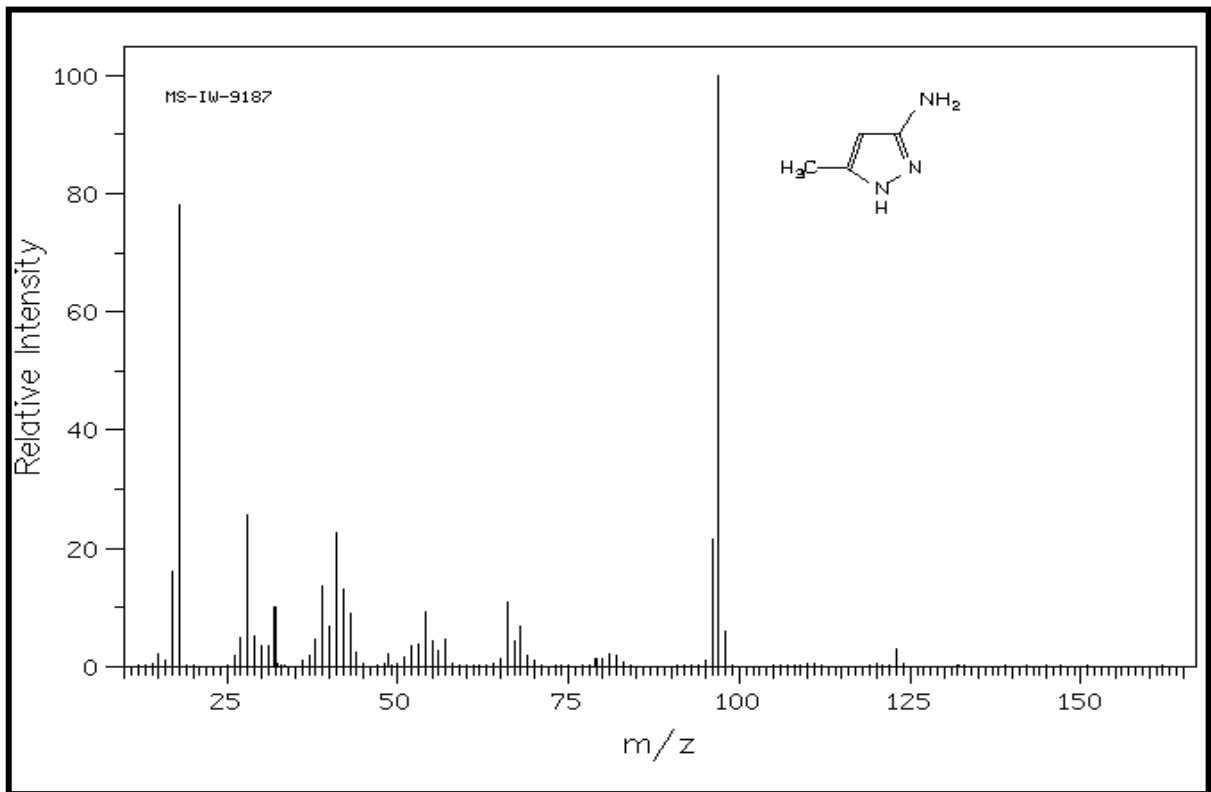
Şekil 7.9 3-Amino-5-metilpirazol bileşiğinin FT-IR spektrumu (AIST).



Şekil 7.10 3-Amino-5-metilpirazol bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (AIST).



Şekil 7.11 3-Amino-5-metilpirazol bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (AIST).



Şekil 7.12 3-Amino-5-metilpirazol bileşiğinin MS spektrumu (AIST).

7.3.5 3-Amino-1,2,4-triazol (1,2,4-triazol-3-amine, amizol)

7.3.5.1 Özellikler

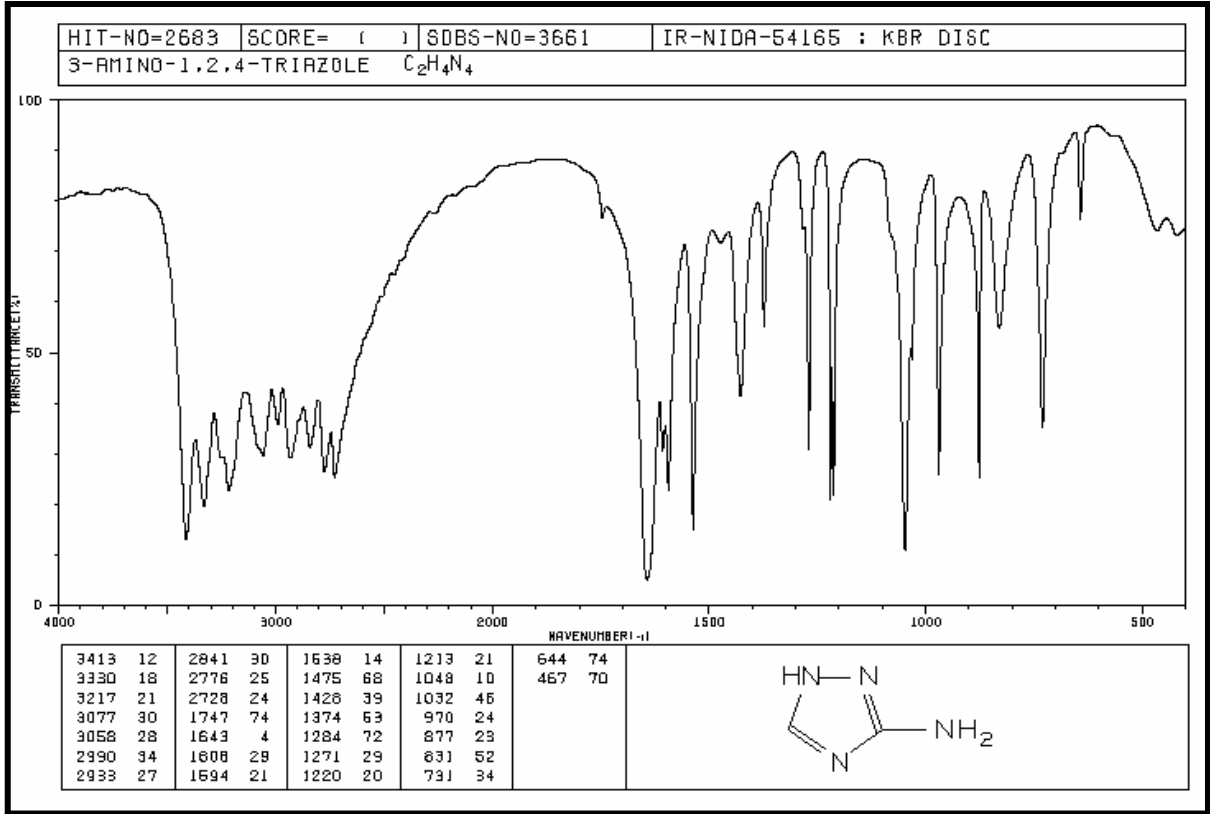
Çizelge7.10 3-Amino-1,2,4-triazol bileşiğinin özellikleri

Molekül formülü	C ₂ H ₄ N ₄
Molekül ağırlığı (g/mol)	84.1
Erime noktası (°C)	150-3
Fiziksel hali/Renk	Beyaz toz
Çözünürlük	benzen: çözünür, dietil eter: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: çözünür, etil alkol: çözünür

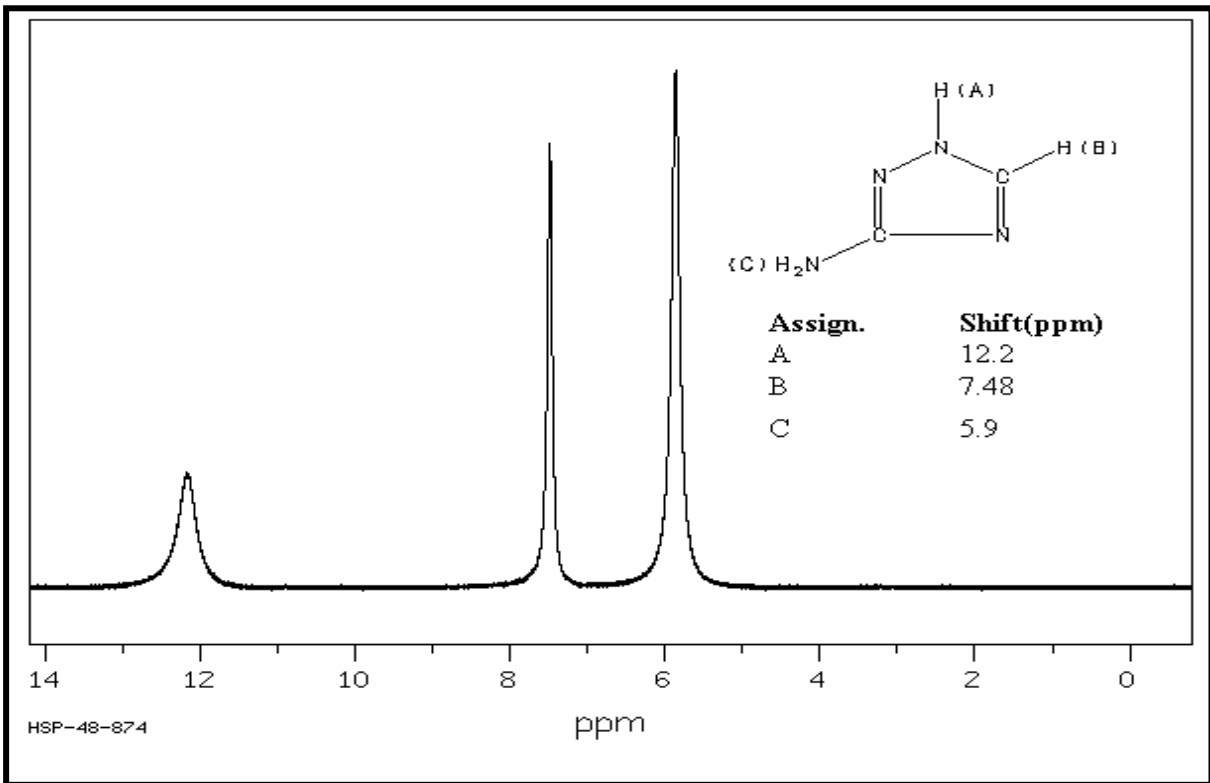
7.3.5.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge7.11 3-Amino-1,2,4-triazol bileşiğinin spektroskopik verileri

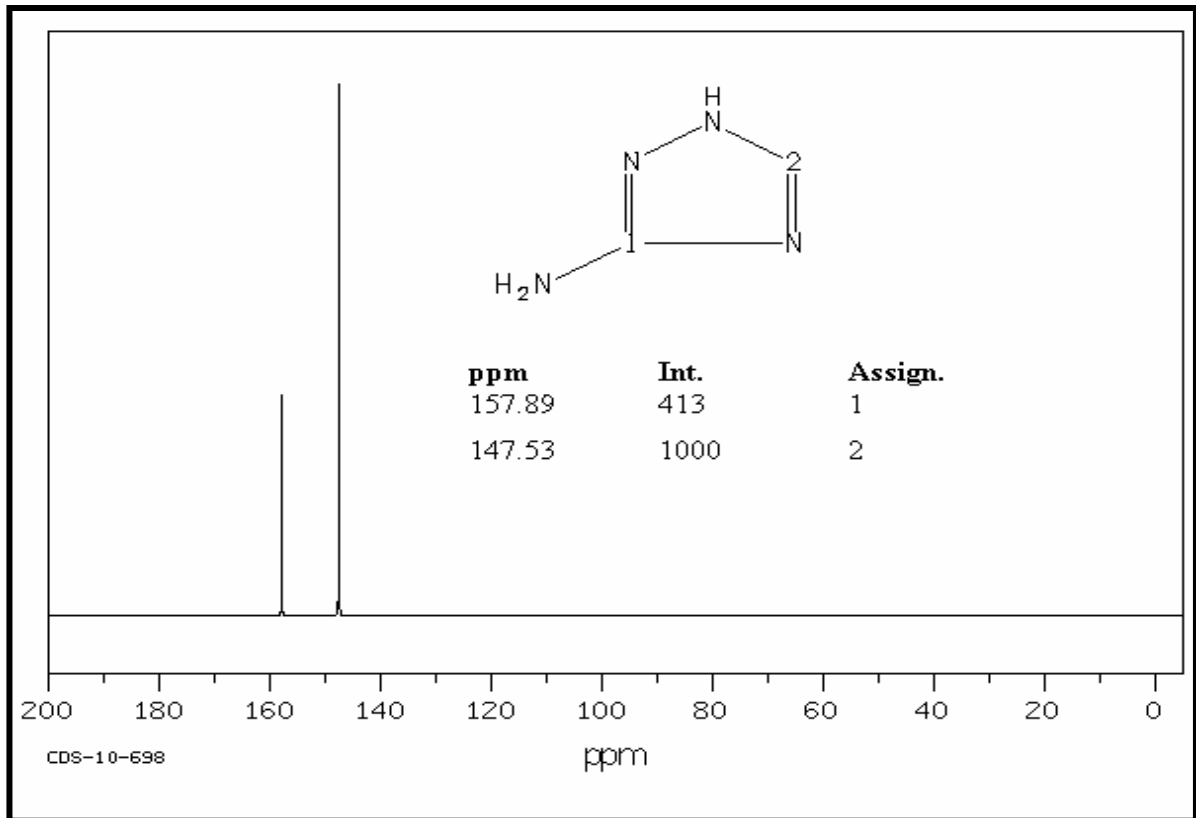
FT-IR (KBr) cm ⁻¹	3413-3330 (NH ₂ gerilimi), 3217 (NH gerilimi), 3077-3058 (aromatik, =C-H gerilimi), 2728 (C-H gerilimi), 1643-1426 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1374-1220 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)
¹H-NMR (CDCl ₃) δ ppm	5.9 (NH ₂ , 2H), 7.48 (CH, 1H), 12.2 (NH, 1H)
¹³C-NMR (CDCl ₃) δ ppm	147.53 (2), 157,89 (1)
MS (m/z)	85 (5), 84 (100, M ⁺), 57 (35), 43 (18), 28 (38)



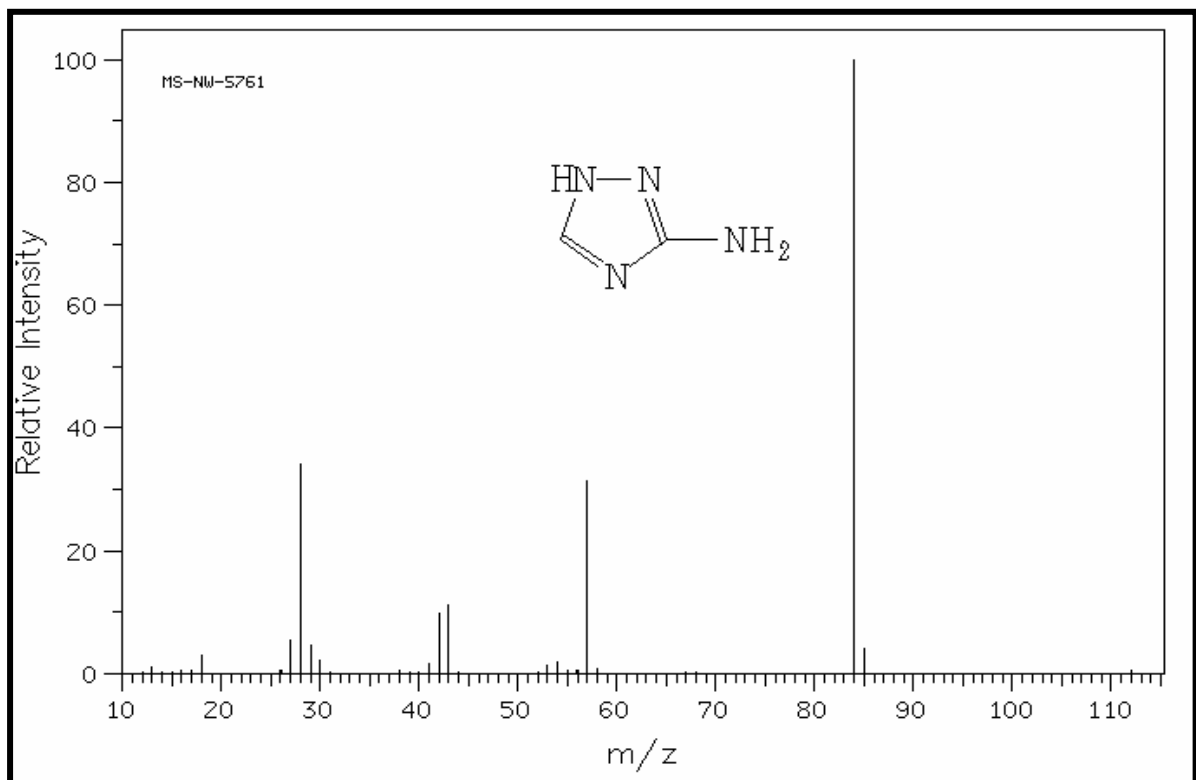
Şekil 7.13 3-Amino-1,2,4-triazol bileşiğinin FT-IR spektrumu (AIST).



Şekil 7.14 3-Amino-1,2,4-triazol bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (AIST).



Şekil 7.15 3-Amino-1,2,4-triazol bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (AIST).



Şekil 7.16 3-Amino-1,2,4-triazol bileşiğinin MS spektrumu (AIST).

7.3.6 3-Amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on

7.3.6.1 Özellikler

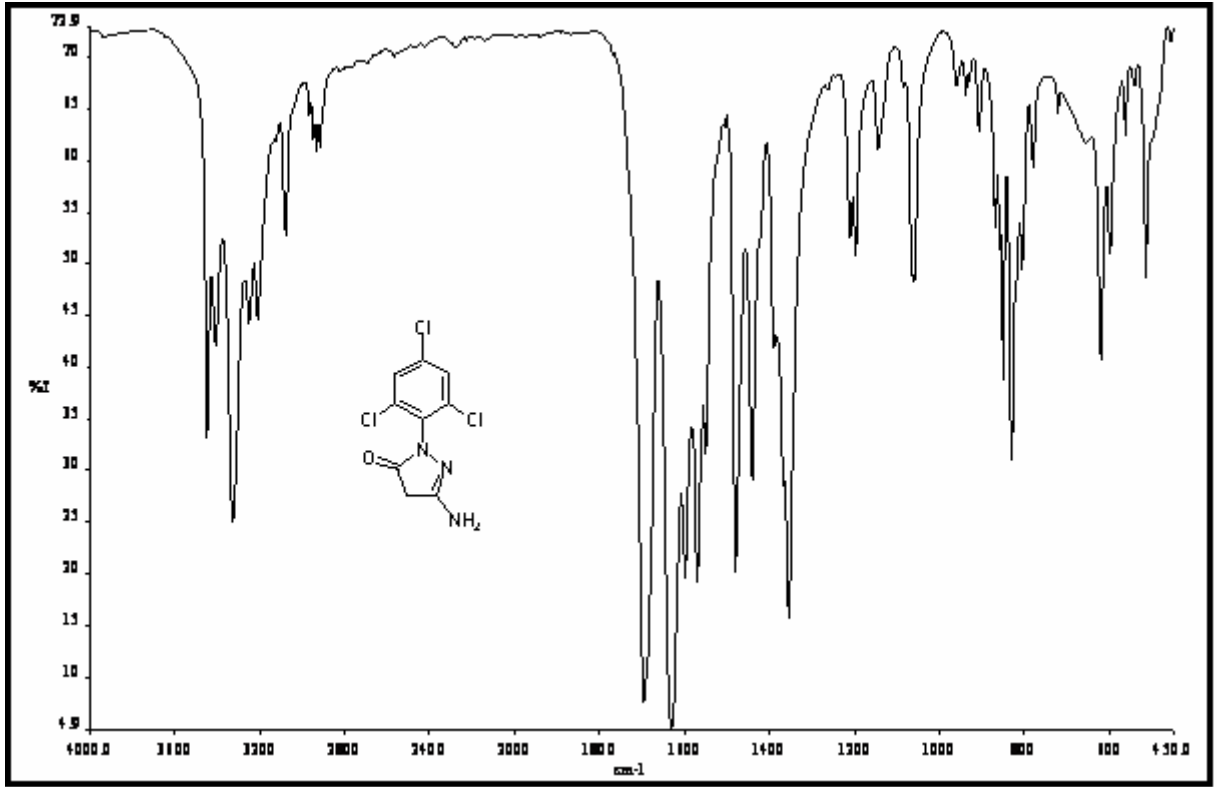
Çizelge7.12 3-Amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on bileşiğinin özellikleri

Molekül formülü	C ₉ H ₆ Cl ₃ N ₃ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	278.52
Erime noktası (°C)	218 (boz.)
Fiziksel hali/Renk	Açık sarı toz
Çözünürlük	benzen: çözünür, dietil eter: sıcakta çözünür, kloroform: çözünür, aseton: çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür

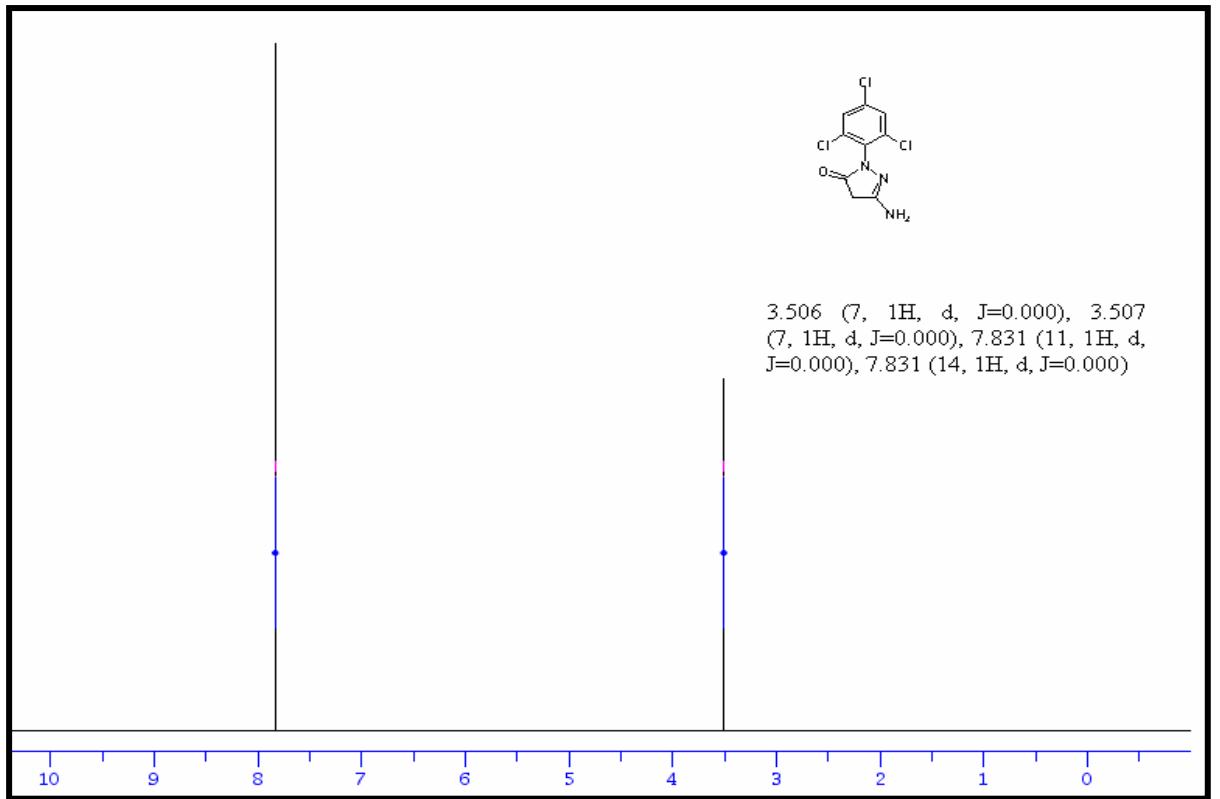
7.3.6.2 Spektroskopik Veriler

Çizelge7.13 3-Amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on'un spektroskopik verileri

FT-IR (ATR) cm ⁻¹	3450-3330 (NH ₂ gerilimi), 3214 (NH gerilimi), 3078 (aromatik, =C-H gerilimi), 2920 (C-H gerilimi), 1697-1442 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1355-1198 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)
¹H-NMR δ ppm	3.51 (4-CH, 2H), 7.83 (aromatik, 2H)



Şekil 7.17 3-Amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on'un FT-IR spektrumu (ATR).



Şekil 7.18 3-Amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on'un ¹H-NMR spektrumu (NMIJ).

7.4 Karboksaldehitlerin Elde Edilmesinde Yükseltgen Olarak Kullanılan Selenyum Dioksidin Hazırlanması

Selenyum dioksidin hazırlanma yöntemleri, metalik selenyumun nitrat asidi ile yükseltgenmesi ya da oksijen ve azot dioksitli ortamda yakılmasıdır. Saflaştırılması ise kristallendirme veya süblimleştirme yöntemleriyle olabilir; süblimleştirme daha fazla tercih edilir.

Selenyum dioksit ve selenöz asidi oldukça pahalı maddeler olduklarından metalik selenyum geri kazanmak önemlidir. Geri kazanılan metalik selenyum toz haline getirilip uygun çözücülerle yıkanarak organik safsızlıklardan kurtarıldıktan sonra kurutulur. Böylece yeniden kullanılır hale getirilir.

Bir porselen kapsülde bulunan derişik nitrat asidi (20 g, 14.1 mL) çeker ocak içerisinde ve bek alevinde ısıtılırken buna metalik selenyum (10 g) kısımlar halinde yavaş yavaş katıldı. Oluşan çözelti, selenöz asidinin suyu tamamıyla uçurulana kadar, sıcaklık 200 °C'yi aşmayacak şekilde ısıtmaya devam edildi. Ham ürün süblimleştirme yöntemiyle saflaştırıldı (Blatt, 1986).

7.5 Sentezlerde Kullanılan Susuz Etil Alkolün Hazırlanması

Yuvarlak dipli 2 L'lik bir balonda bulunan % 95'lik 1 L etil alkole, bir fırında yüksek sıcaklıkta yaklaşık 6 saat ısıtılmış ve havayla temas ettirilmeden soğutulmuş olan 250 g kalsiyum oksit katıldı. Geri soğutucu altında 6 saat kaynatılan karışım 12 saat bekletildikten sonra, alkol destillenerek alındı (Blatt, 1986).

8. DENEYSEL ÇALIŞMALAR, YÖNTEMLER VE BULGULAR

8.1 Genel Bilgi

Hedeflenen çalışma, biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve dolayısıyla bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılmıştır. Bilindiği üzere heterohalkalı bileşikler, genellikle düz zincir yapısındaki maddelerin intramoleküler ya da intermoleküler halkalanma reaksiyonlarıyla meydana gelmektedirler.

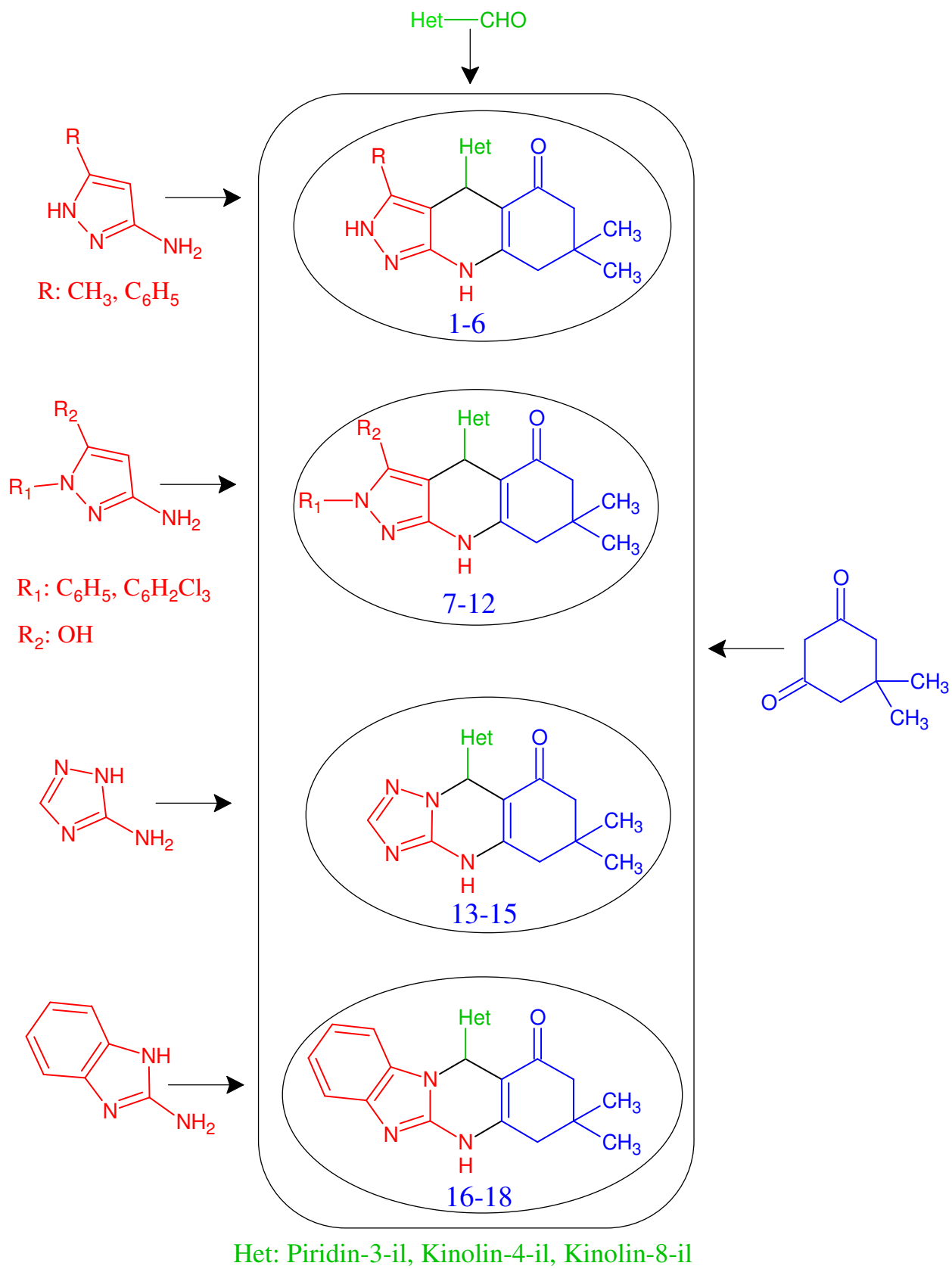
İki kısım halinde gerçekleştirilen çalışmanın birinci kısmında; daha sonraki reaksiyonlarda substrat olarak kullanılması düşünülen heteroaromatik karboksaldehitler (kinolin-4-karboksaldehit ve kinolin-8-karboksaldehit), 4-metilkinolin ve 8-metilkinolinin ılımlı bir yükseltgen olan selenyum dioksit ile oksidasyona uğratılmasıyla hazırlanmıştır.

Çalışmanın esas hedefi olan ikinci kısımda ise bu iki karboksaldehit ve piridin-3-karboksaldehit'in her biri, uygun aminler (3-metil-5-aminopirazol, 3-fenil-5-aminopirazol, 3-amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on, 3-amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on, 3-amino-1,2,4-triazol ve 2-aminobenzimidazol) ve dimedon kullanılarak; susuz etanolu ortamda tek kap içerisinde üç bileşenli (3-MCR) kondenzasyona uğratılarak hetaril grubunu substituent olarak içeren 6 adet pirazolo[3,4-*b*]kinolinon, 6 adet N-fenilpirazolo[3,4-*b*]kinolinon, 3 adet triazolo[5,1-*b*]kinazolinon ve 3 adet benzimidazolo[2,1-*b*]kinazolinon yapısında olduğu düşünülen toplam 18 yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bu bileşiklerin yapıları spektrofotometrik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin sentezine ilişkin ayrıntılı bilgi “genel işlem” adı altında aşağıda verilmiştir. Sentezlenen her bir bileşik, ilgili bölümünde aksi bir işlem olmadıkça sadece renk dönüşümleri, saflaştırma yöntemleri ve fiziksel ölçümlerle belirtilmiştir.

Genel işlem:

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan (1.0 mmol) hetarilkarboksaldehit'in susuz etil alkoldeki çözeltisine, amin bileşiğinin susuz etil alkoldeki çözeltisi (1.0 mmol) ve dimedon bileşiğinin susuz etil alkoldeki çözeltisi (1.0 mmol) katılarak CaCl₂ tüpü takılmış bir geri soğutucu altında su banyosu üzerinde kaynatıldı. Karışım, belirli zaman aralıklarında TLC kontrolü yapılarak her bir bileşik için değişen sürelerde reaksiyon sonlanana kadar kaynatıldı. Soğumağa bırakılan koyu renkli çözeltiden elde edilen ham ürün süzüldü ve uygun çözücüler kullanılarak kristallendirme yöntemi ile saflaştırıldı.



8.2 Hetaril Substitue Karboksaldehitlerin Hazırlanması ve Özellikleri

8.2.1 Kinolin-4-karboksaldehit Sentezi:

4-Metilkinolinin dioksandaki çözeltisine selenyum dioksit katıldıktan sonra reaksiyon karışımı yağ banyosunda geri soğutucu altında 105-110 °C'de iki saat kaynatıldı. Kaynama sırasında rengi koyu kahverengine dönüşen karışım sıcakken süzülerek metalik selenyumdan kurtarıldı ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan bakiyeye su buharı destilasyonu uygulanarak ham ürün elde edildi. Kinolin-4-karboksaldehit hidrat, etil alkol/su (50:50) karışımından kristallendirildi (Kaplan, 1941).

Renksiz iğne kristaller (%50), en. 82-3 °C.

Çözünürlüğü: petrol eteri: sıcakta çözünür, n-hekzan: sıcakta çözünür, benzen: çözünür, metilen klorür: çözünür, kloroform: çözünür, dietil eter: çözünür, aseton: çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, su: sıcakta çözünür.

IR (KBr): 3100-3000 (aromatik =C-H gerilimi), 2860 ve 2760 (aldehit C-H gerilimi), 1680 (aldehit konjuge C=O gerilimi), 1580 ve 1497 (C=C ve C=N gerilimi), 1210 ve 1035 (düzlem içi C-H eğilimleri), 845 ve 750 (düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.40 – 9.15 (m, aromatik, 6H), 11.20 (s, CHO, 1H) ppm (Atlas of Spectral Data, 1973).

8.2.2 Kinolin-8-karboksaldehit Sentezi:

8-Metilkinolin ve selenyum dioksit karışımı yükseltgeme borusu takılmış bir sistemde kuru kuruya 145-150 °C'ye kadar ılımlı bir şekilde ısıtıldı. Bu sıcaklıktan itibaren 20 dakika içerisinde 220 °C'ye kadar ısıtılan reaksiyon karışımı daha sonra reaksiyona girmemiş 8-metilkinolinin uzaklaştırılması amacıyla 2-3 dakika içerisinde 250 °C'ye yükseltildi. Soğutulan karışımdan aldehit eterle çekilip sudan kristallendirildi (Seyhan ve Fernelius, 1957).

Açık sarı iğne kristaller (%45), en. 93-4 °C.

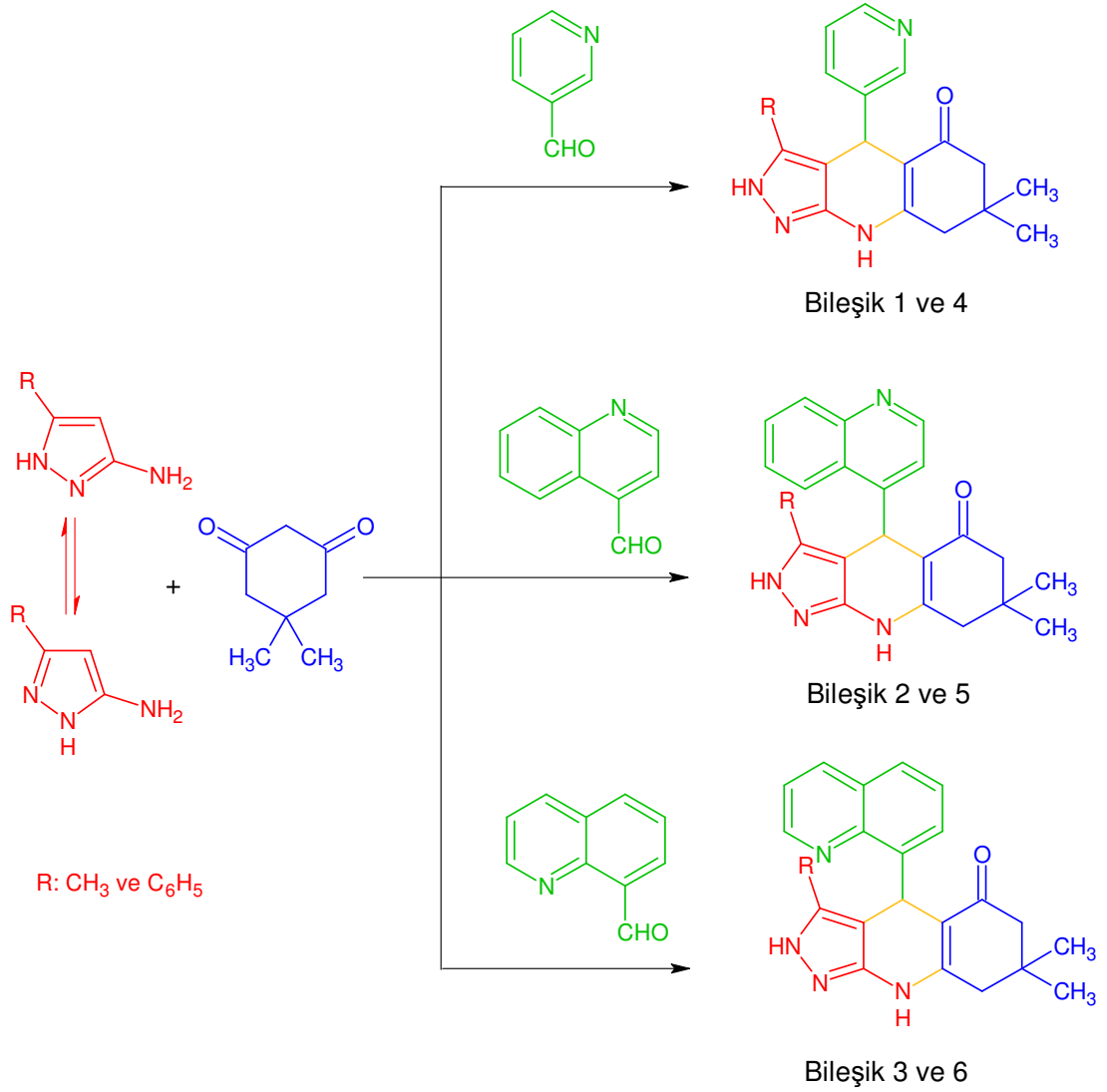
Çözünürlüğü: petrol eteri: sıcakta çözünür, n-hekzan: sıcakta çözünür, benzen: çözünür, metilen klorür: çözünür, kloroform: çözünür, dietil eter: çözünür, aseton: çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, su: sıcakta çözünür.

IR (KBr): 3120–2980 (aromatik halka, =C-H gerilimi), 2860 (aldehit, C-H gerilimi), 1670 (aldehit, konjuge C=O gerilimi), 1565 ve 1500 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N

gerilimleri), 1240, 1165 ve 1130 (sustitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 860, 830 ve 790 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.35 – 9.10 (m, aromatik, 6H), 11.43 (s, CHO, 1H) ppm (Atlas of Spectral Data, 1973).

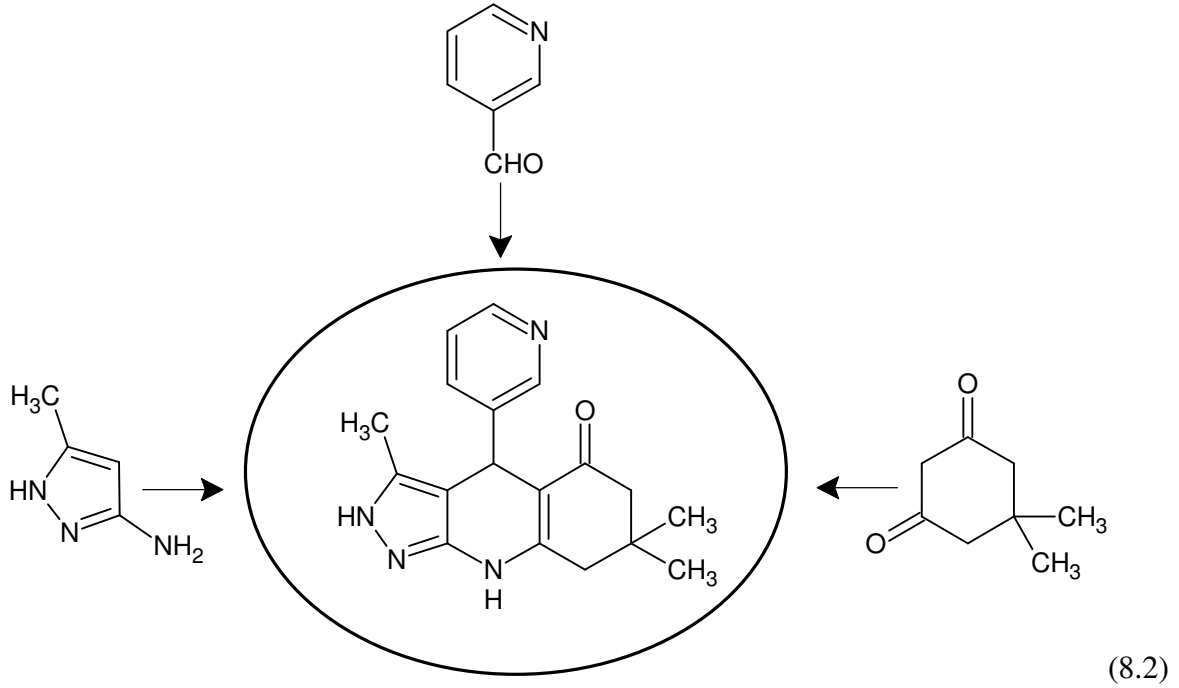
8.3 Pirazolo[3,4-*b*]kinolinon Bileşiklerinin Sentezlenmesi



Şekil 8.1 Sentezlenen 6 adet yeni hetaril substitue pirazolo[3,4-*b*]kinolinon bileşiği.

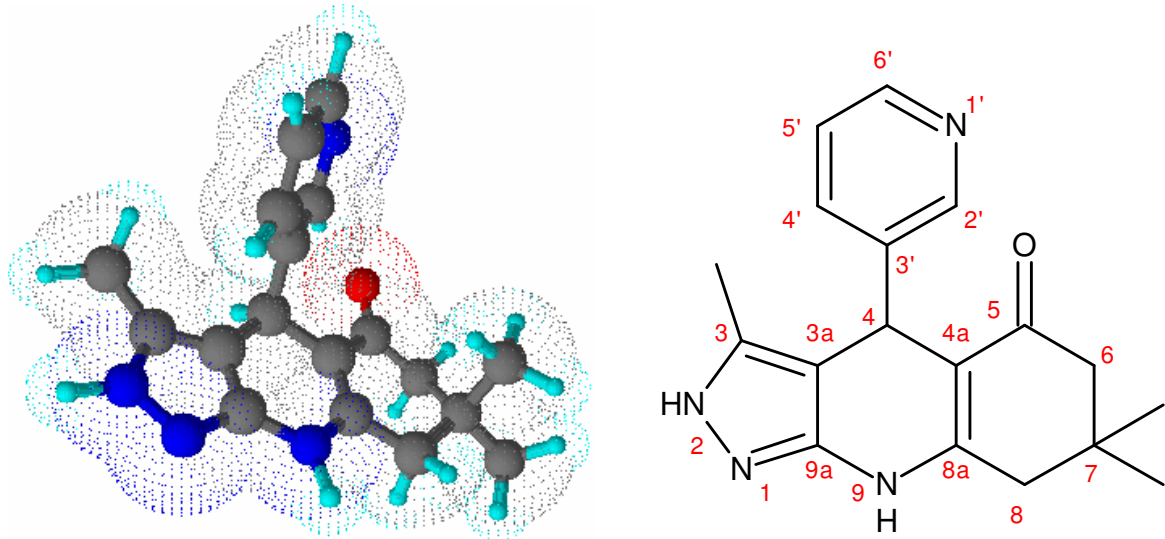
8.3.1 Bileşik 1:

3,7,7-Trimetil-4-(piridin-3-il)-2,4,6,7,8,9-hekzahidro-5H-pirazolo[3,4-b]kinolin-5-on



Çizelge 8.1 Bileşik 1'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	308.3776
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	83
Erime noktası (°C)	307-8
Kristallendirme çözücüsü	etil asetat-hekzan
Renk ve Kristal yapısı	çok açık sarı-toz
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

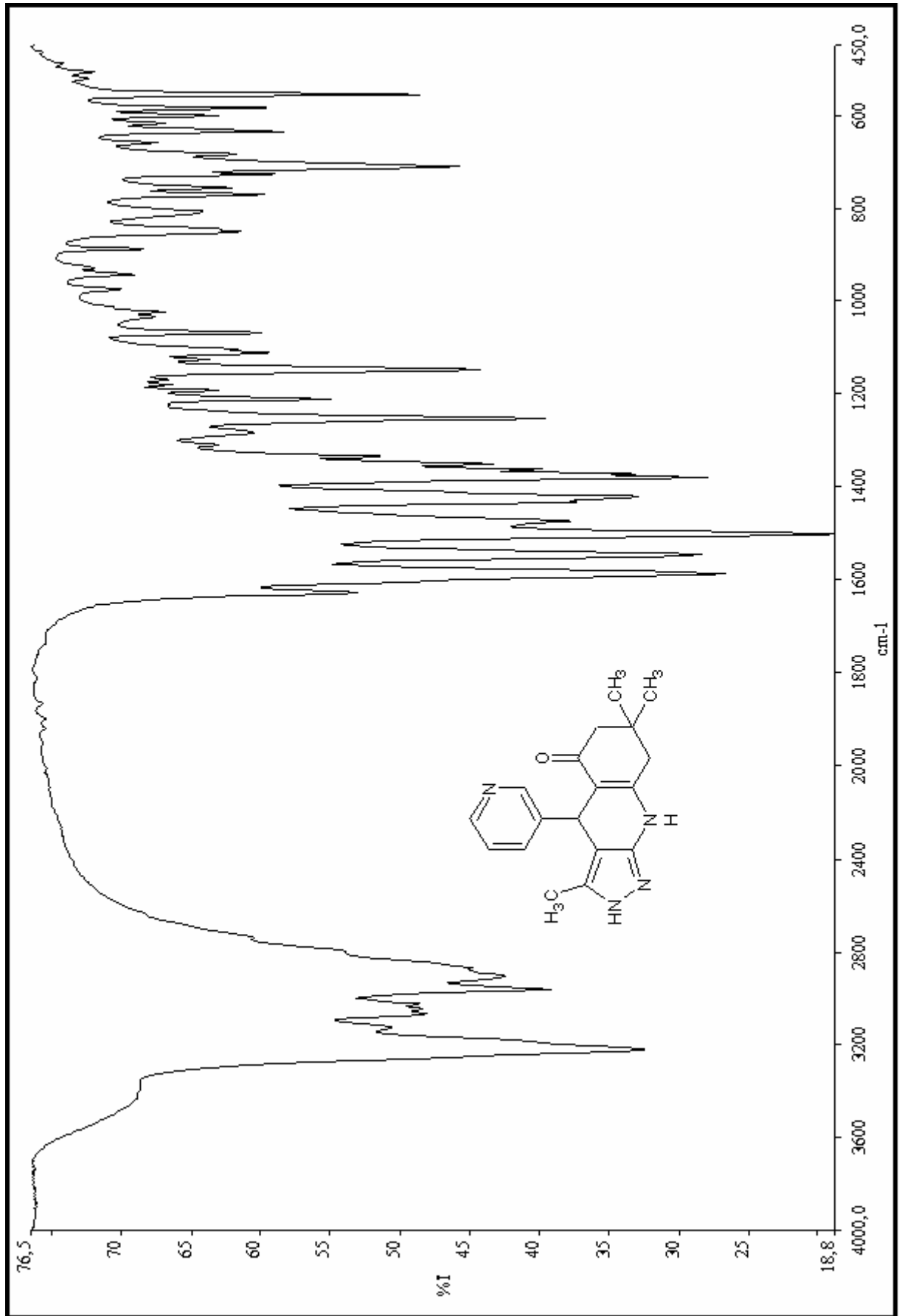


Şekil 8.2 Bileşik 1'in moleküler modeli ve yapısal formülü.

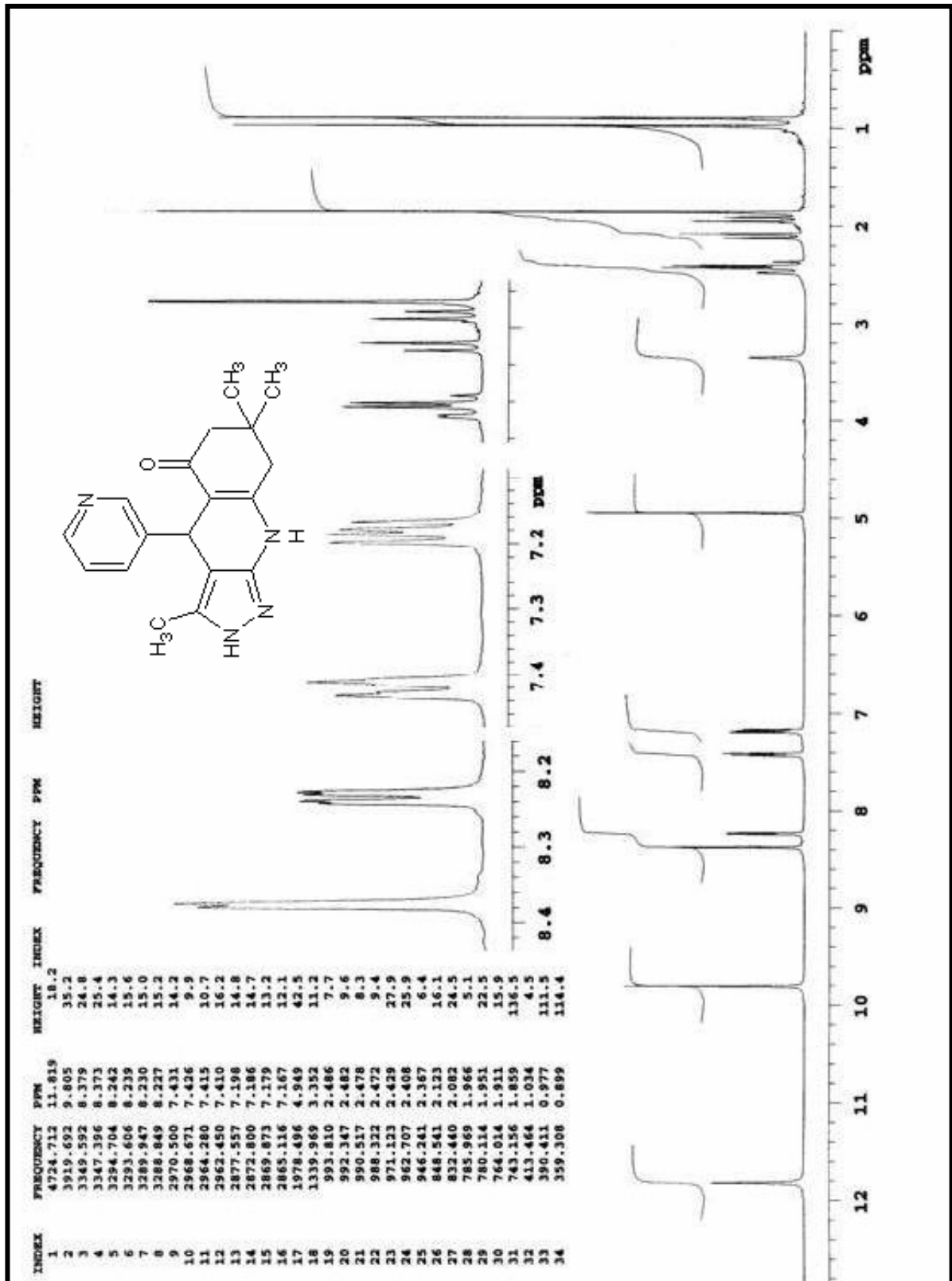
8.3.1.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.2 Bileşik 1'in spektroskopik analiz verileri

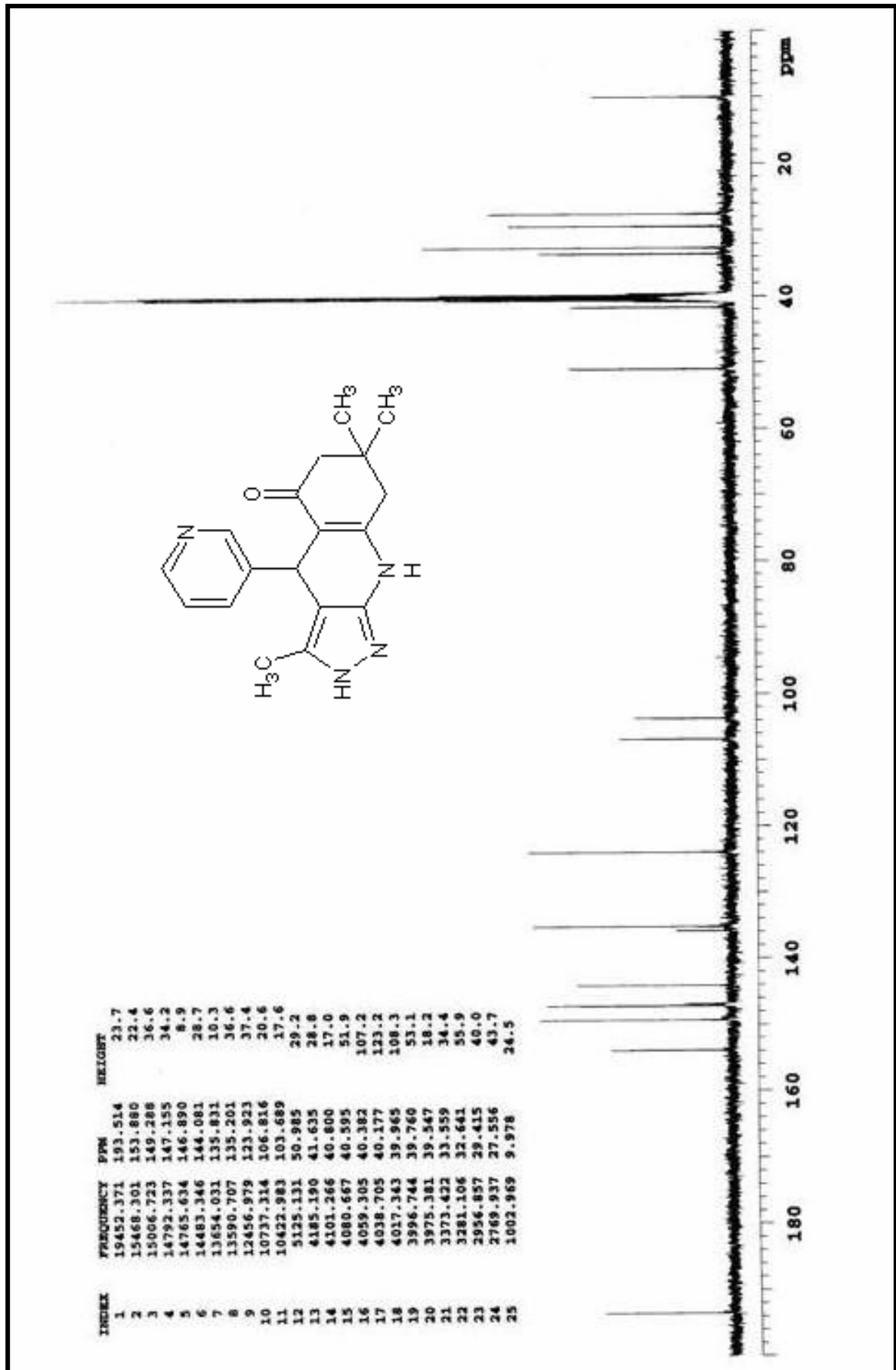
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3223 (NH gerilimi), 3128-3026 (aromatik, =C-H gerilimi), 2964-2893 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve C-H gerilimleri), 1628-1474 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1380-1253 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm	0.90 ve 0.98 (2s, 7-(CH_3) ₂ , 6H), 1.86 (s, 3- CH_3 , 3H), 1.93 (d, 6- CH , 1H, $J=16.1$ Hz), 2.1 (d, 6- CH , 1H, $J=16.1$ Hz), 2.39 (d, 8- CH , 1H, $J=16.9$ Hz), 2.45 (d, 8- CH , 1H, $J=16.9$ Hz), 4.95 (s, 4- CH , 1H), 7.18 (dd, 5'- CH , 1H,), 7.42 (ddd, 4'- CH , 1H,), 8.23 (ddd, 6'- CH , 1H,), 8.38 (dd, 2'- CH , 1H,), 9.92 (s, 9-NH, 1H), 11.76 (s, 2-NH, 1H)			
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm	9.98 (3C- CH_3), 27.56 ve 29.42 (7C-(CH_3) ₂), 32.65 (4- CH), 33.56 (7-C), 41.64 (8- CH_2), 50.99 (6- CH_2), 103.69, 106.82, 123.92, 135.20, 135.83, 144.08, 146.89, 147.15, 149.29, 153.88 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 10C), 193.51 (5-C karbonil karbonu)			
GC-MS (MeOH) m/z (%)	309 (10), 308 (90, M^+), 250 (100, $-\text{C}_4\text{H}_{10}$), 230 (60, $-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 78 (32, $-\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	70.11	6.54	18.17
	ANALİZ SONUÇLARI	70.03	6.48	18.21



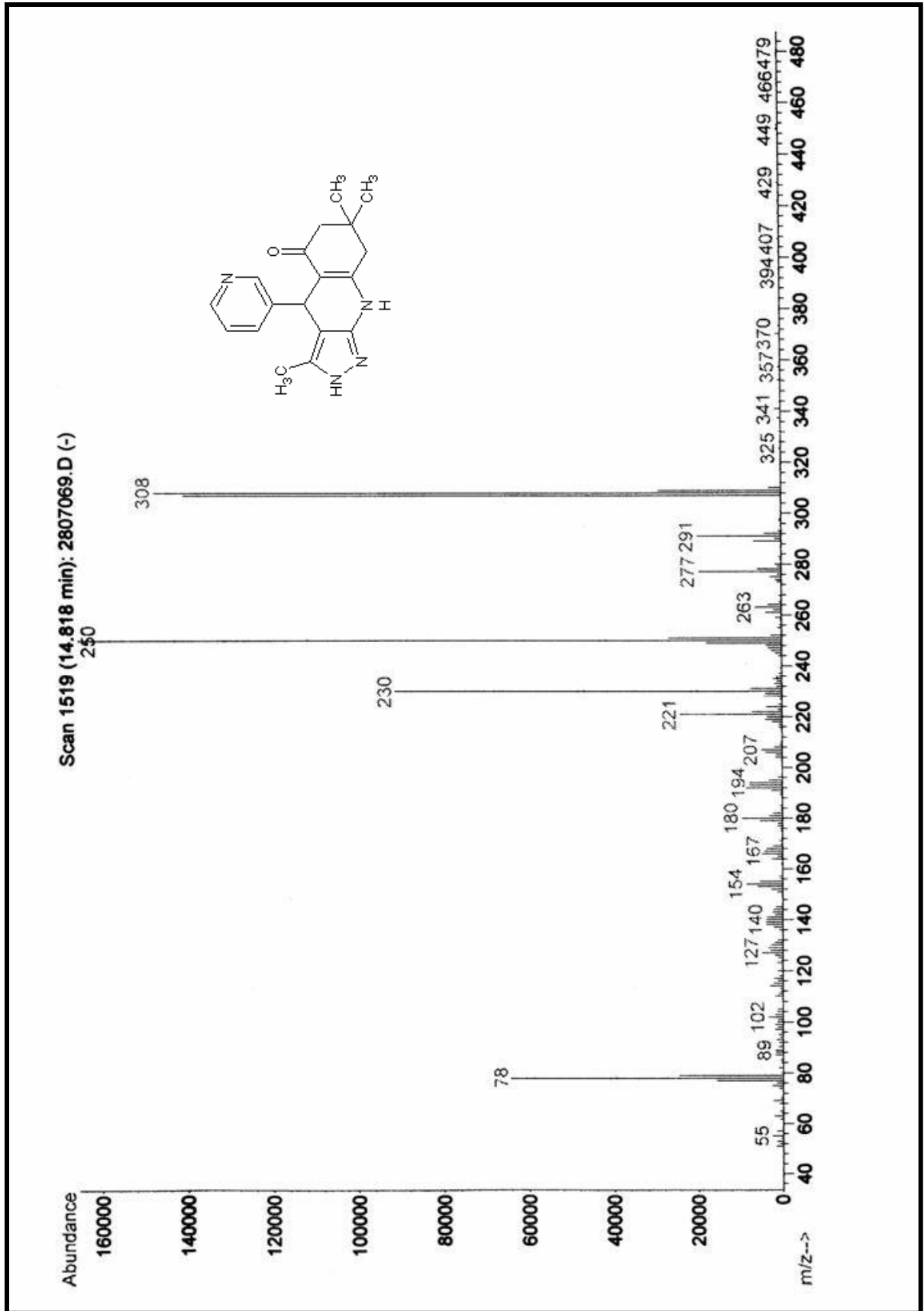
Şekil 8.3 Bileşik 1'in FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 8.4 Bileşik 1'in ¹H-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



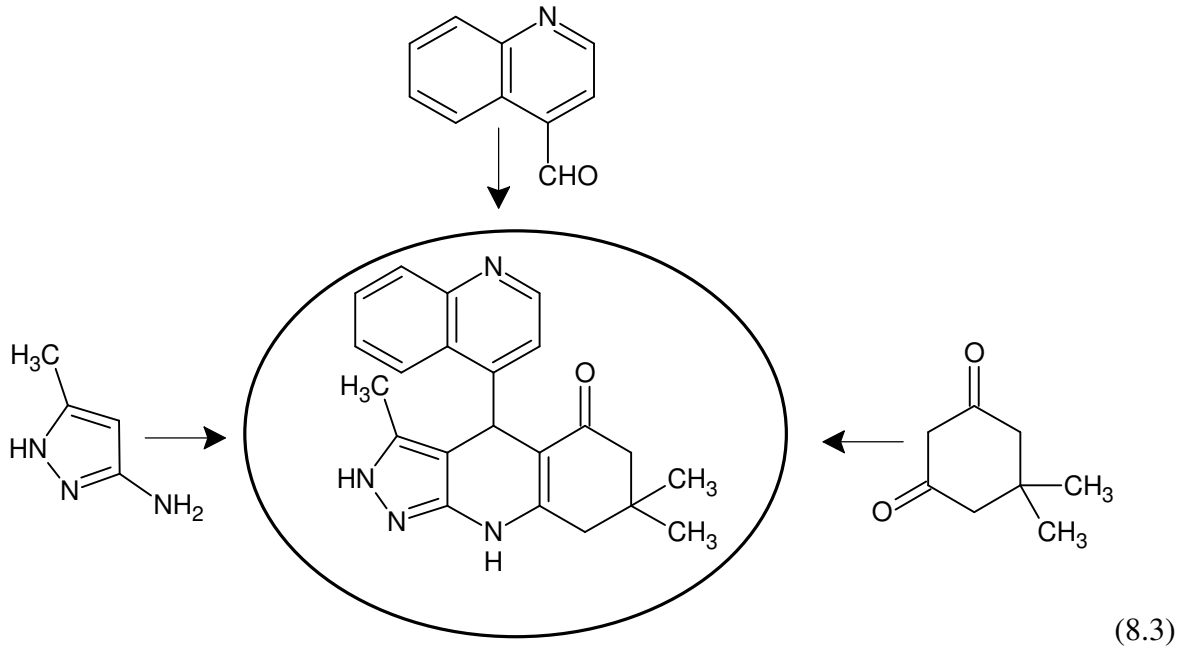
Şekil 8.5 Bileşik 1'in ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



Şekil 8.6 Bileşik 1'in GS-MS spektrumu (MeOH).

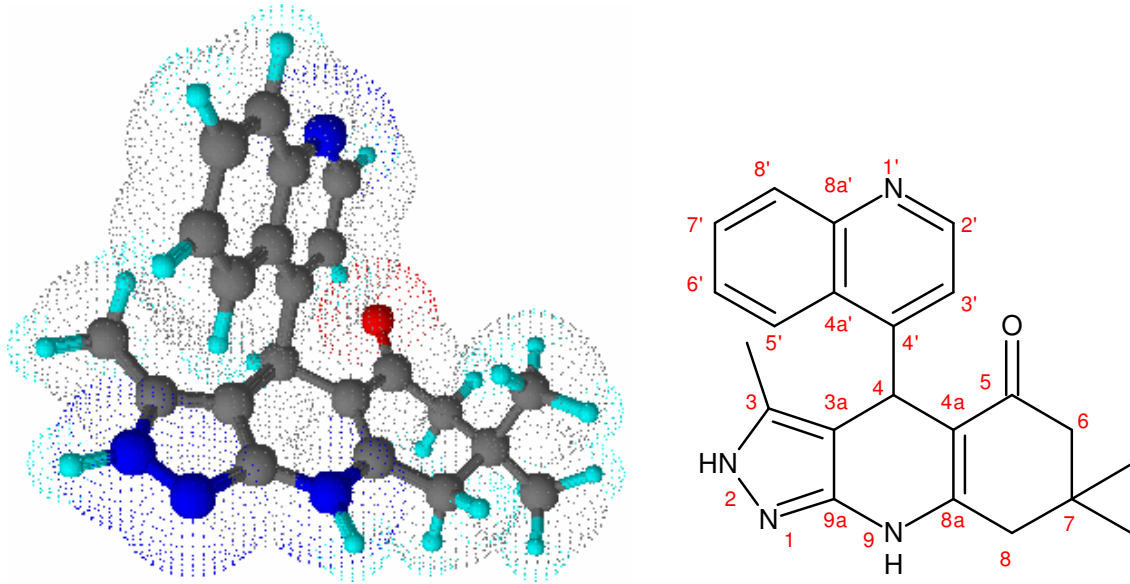
8.3.2 Bileşik 2:

3,7,7-Trimetil-4-(kinolin-4-il)-2,4,6,7,8,9-hekzahidro-5H-pirazolo[3,4-b]kinolin-5-on



Çizelge 8.3 Bileşik 2'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	358.4362
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	72
Erime noktası (°C)	304-5
Kristallendirme çözücüsü	etil asetat-hekzan
Renk ve Kristal yapısı	çok açık sarı-toz
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

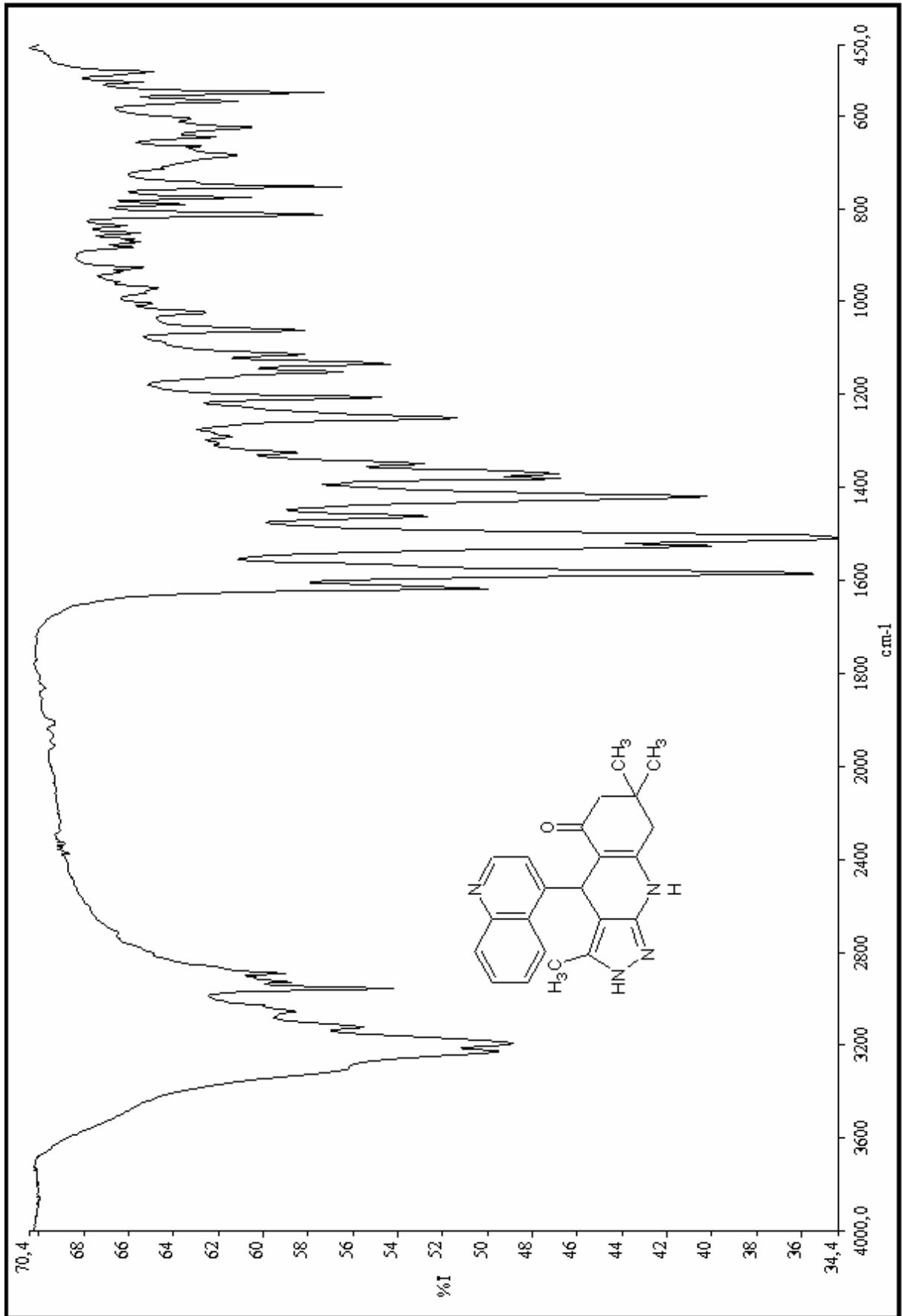


Şekil 8.7 Bileşik 2'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.

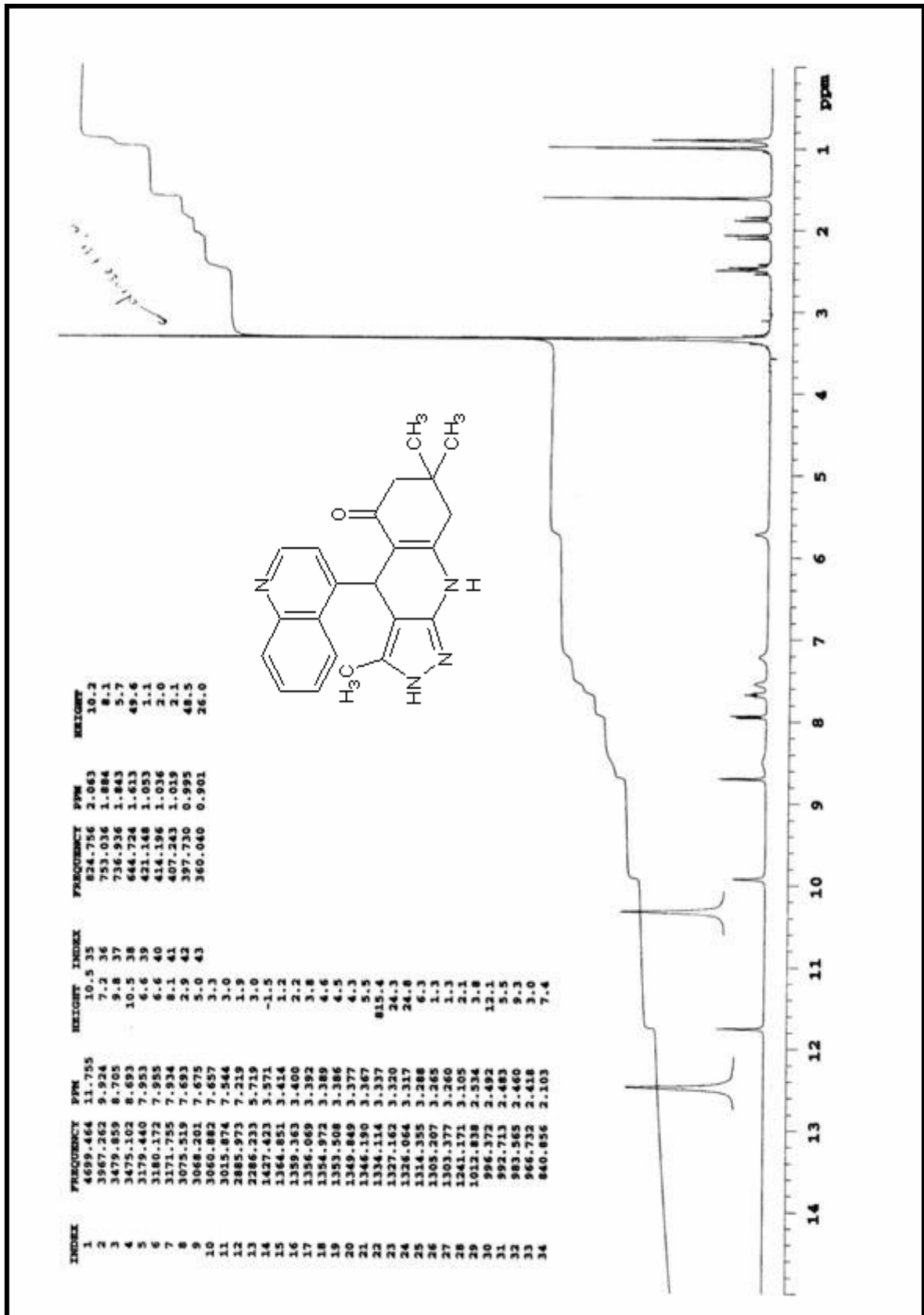
8.3.2.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.4 Bileşik 2'nin spektroskopik analiz verileri

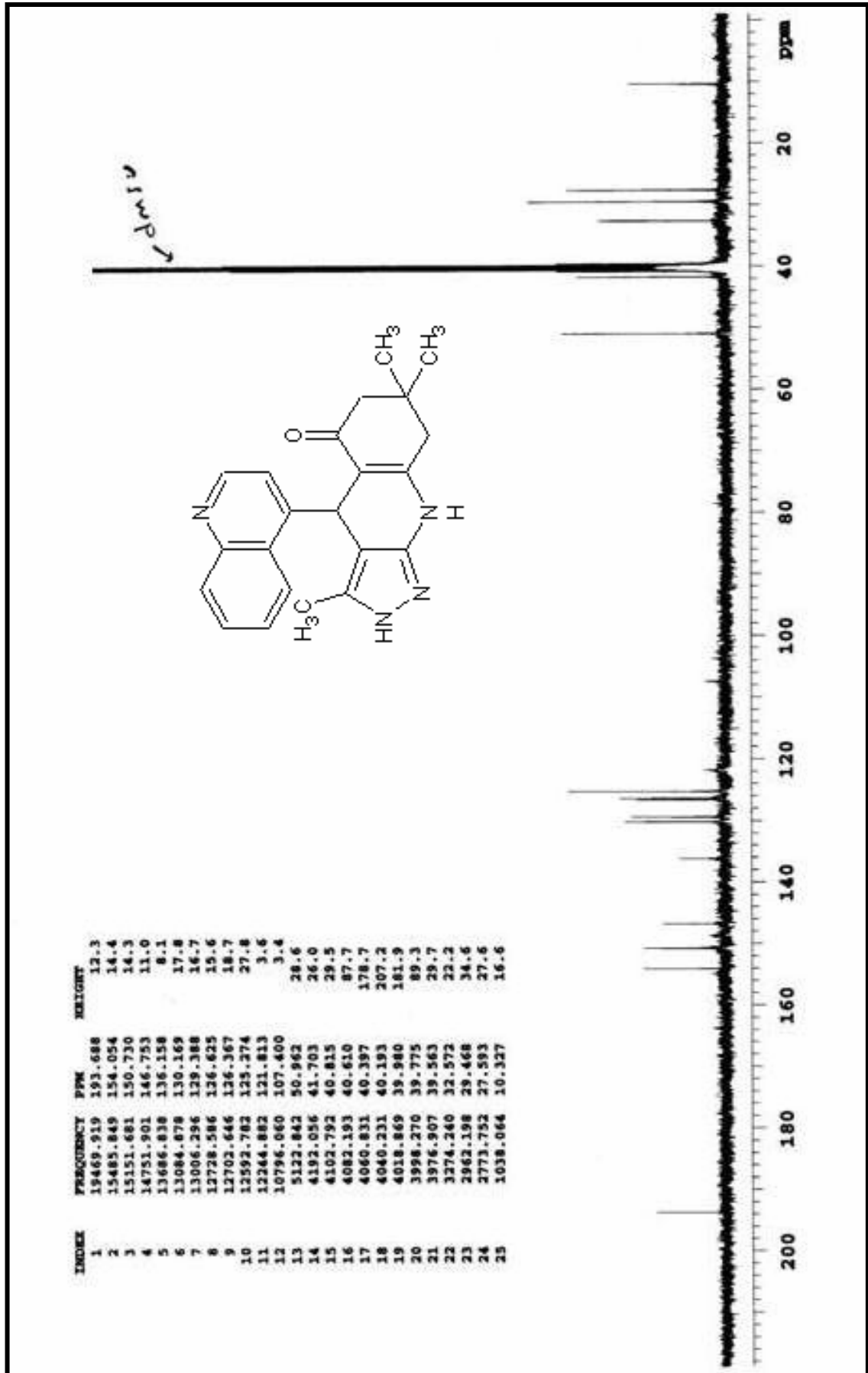
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3229-3195 (NH gerilimleri), 3125-3040 (aromatik, =C-H gerilimi), 2958-2893 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve CH gerilimleri), 1618-1421 (aromatik ve heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1382-1252 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
^1H-NMR (DMSO- d_6) δ ppm	0.90 ve 0.99 (2s, 7-(CH_3) $_2$, 6H), 1.61 (s, 3- CH_3 , 3H), 1.86 (d, 6- CH , 1H, J=16.1 Hz), 2.08 (d, 6- CH , 1H, J=16.1 Hz), 2.44 (d, 8- CH , 1H, J=16.6 Hz), 2.51 (d, 8- CH , 1H, J=16.6 Hz), 5.72 (br.s, 4- CH , 1H), 7.22-8.70 (m, aromatik , 6H), 9.92 (s, 9-NH, 1H), 11.76 (br.s, 2-NH, 1H)			
^{13}C-NMR (DMSO- d_6) δ ppm	10.33 (3C- CH_3), 27.59 ve 29.47 (7C-(CH_3) $_2$), 32.57 (4- CH), 41.70 (8- CH_2), 50.96 (6- CH_2), 107.40, 121.81, 125.27, 126.37, 126.62, 129.39, 130.17, 136.16, 146.75, 150.73, 154.05 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 14C), 193.69 (5-C karbonil karbonu)			
GC-MS (MeOH) m/z (%)	359 (10), 358 (60, M^+), 230 (100, $-\text{C}_9\text{H}_6\text{N}$), 129 (32, $-\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	73.72	6.19	15.63
	ANALİZ SONUÇLARI	73.80	6.13	15.54



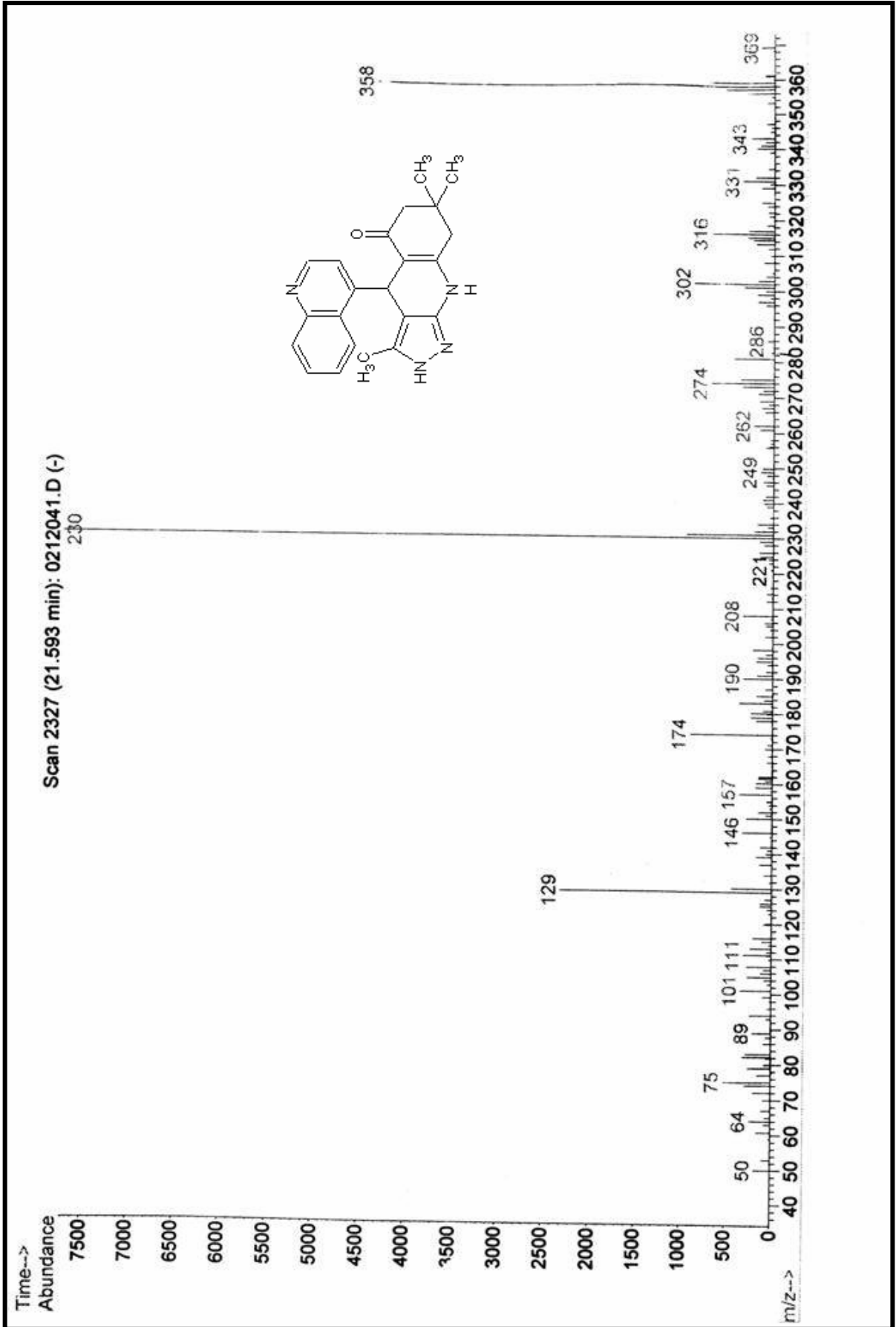
Şekil 8.8 Bileşik 2'nin FT-IR spektrumu (KBr Disk).



Şekil 8.9 Bileşik 2' nin ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).



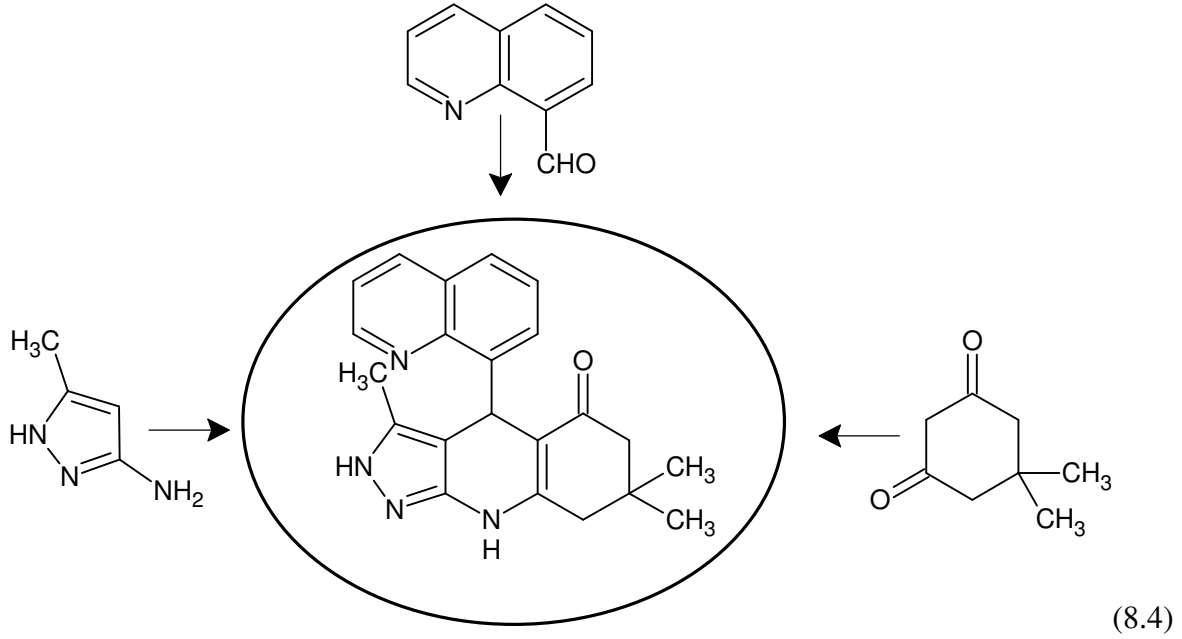
Şekil 8.10 Bileşik 2'nin ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).



Şekil 8.11 Bileşik 2'nin GC-MS spektrumu (MeOH).

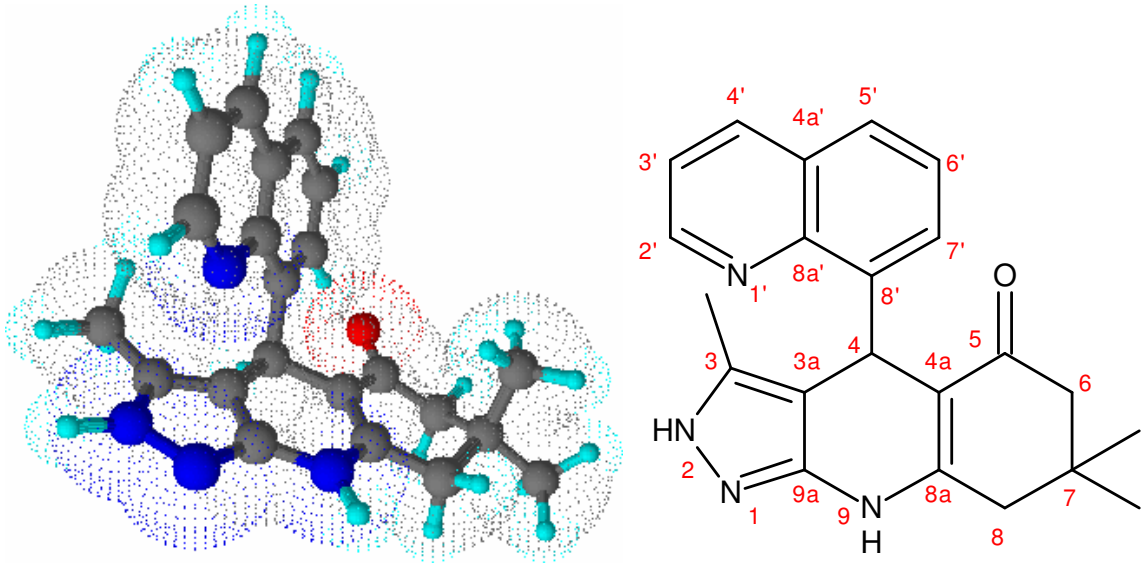
8.3.3 Bileşik 3:

3,7,7-Trimetil-4-(kinolin-8-il)-2,4,6,7,8,9-hekzahidro-5H-pirazolo[3,4-b]kinolin-5-on



Çizelge 8.5 Bileşik 3'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	358.4362
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	78
Erime noktası (°C)	301-2
Kristallendirme çözücüsü	etil asetat-hekzan
Renk ve Kristal yapısı	çok açık sarı-toz
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

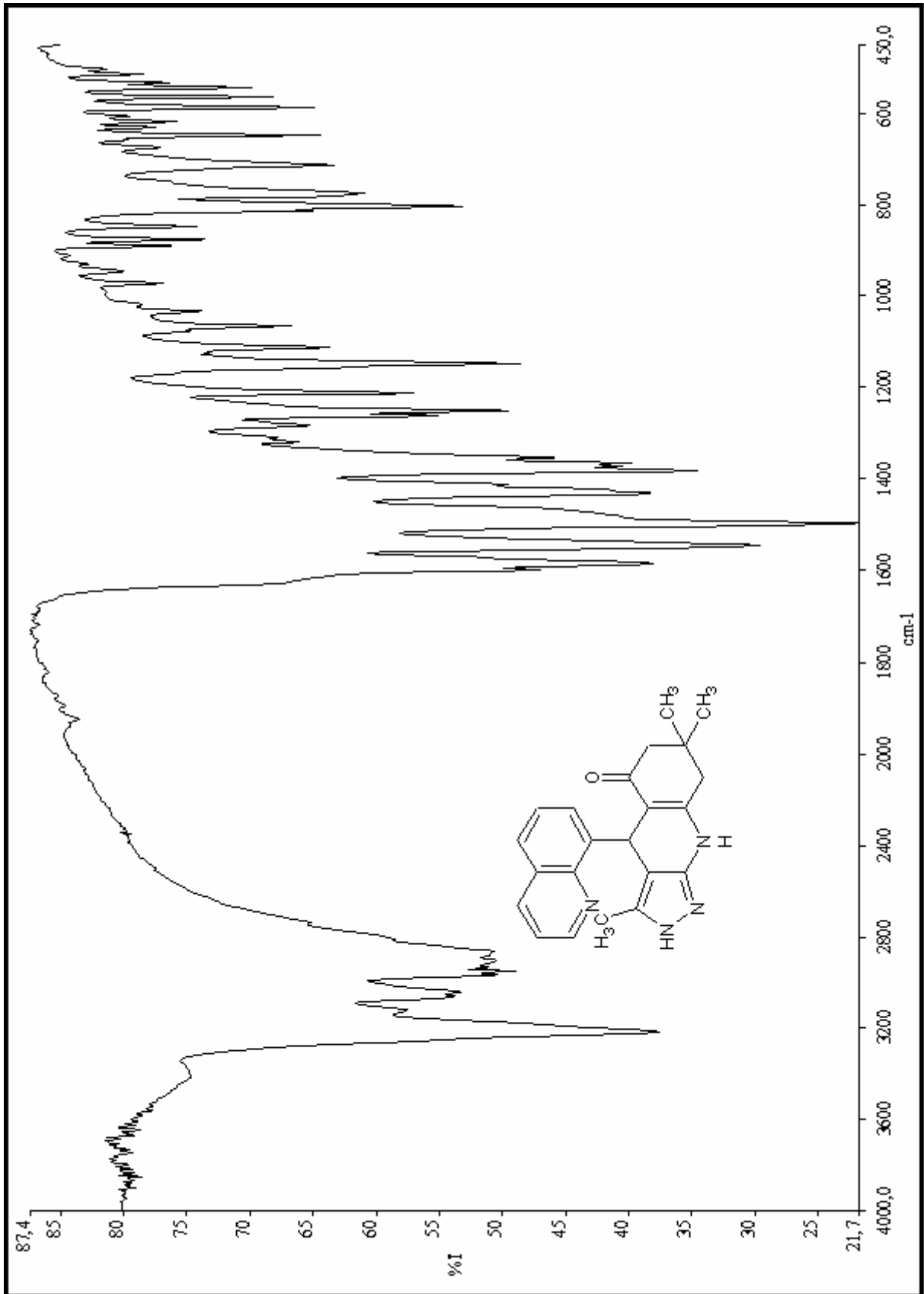


Şekil 8.12 Bileşik 3'ün moleküler modeli ve yapısal formülü.

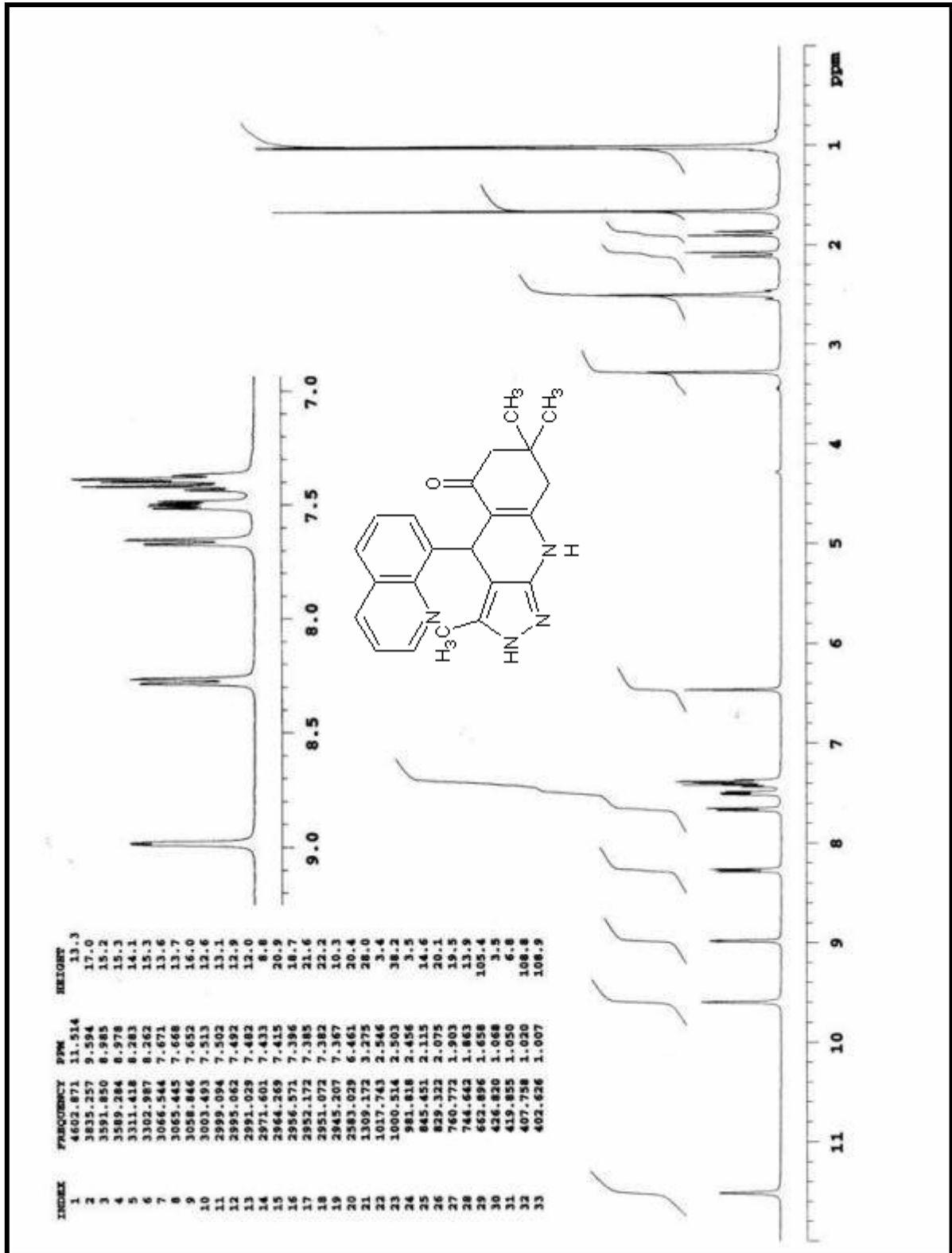
8.3.3.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.6 Bileşik 3'ün spektroskopik analiz verileri

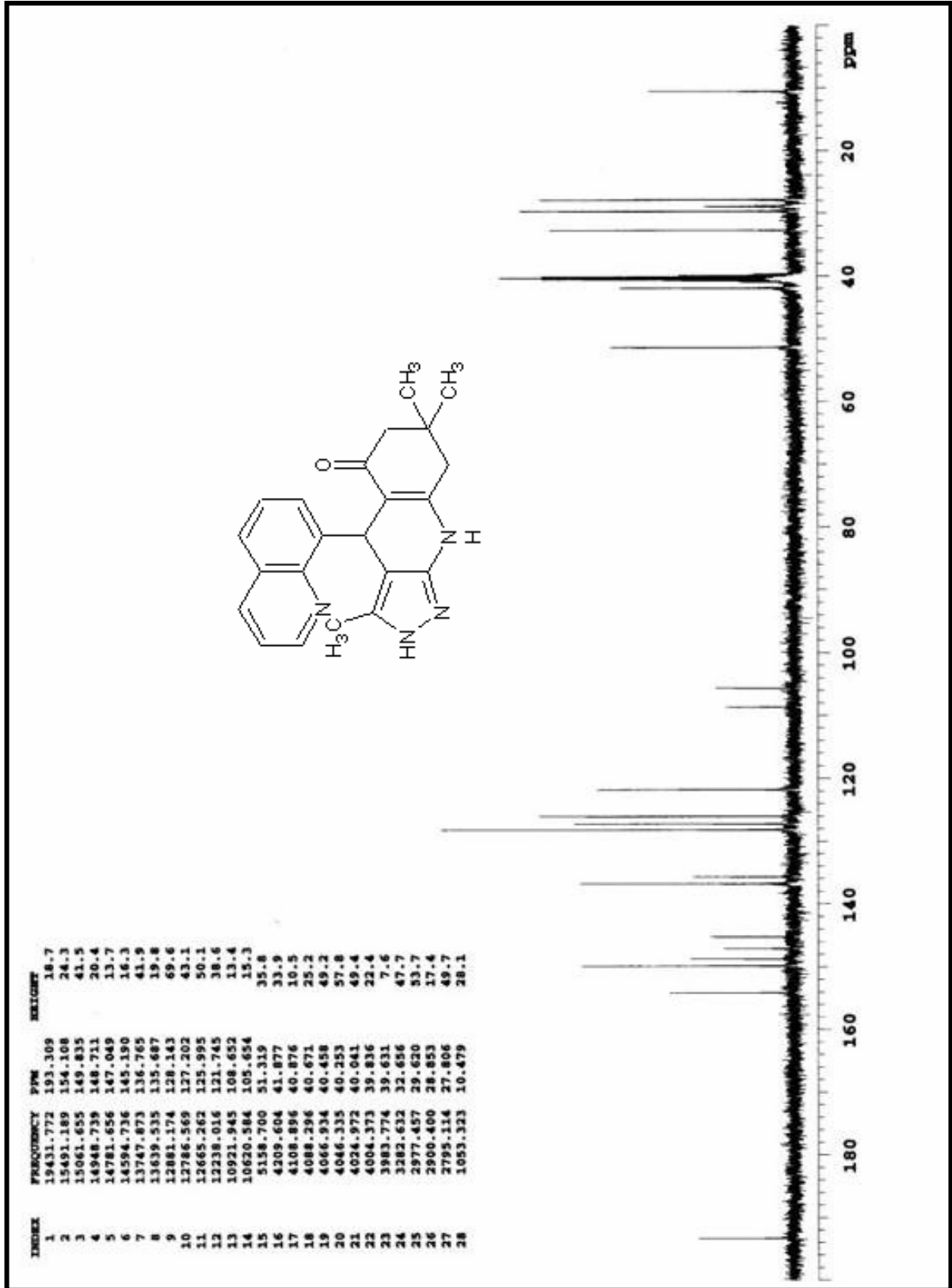
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3220 (NH gerilimi), 3126-3046 (aromatik, =C-H gerilimi), 2971-2867 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve C-H gerilimleri), 1599-1431 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1382-1251 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm	1.01 ve 1.02 (2s, 7-(CH_3) $_2$, 6H), 1.66 (s, 3- CH_3 , 3H), 1.88 (d, 6- CH , 1H, J=16.1 Hz), 2.09 (d, 6- CH , 1H, J=16.1 Hz), 2.48 (d, 8- CH , 1H, J=17.9 Hz), 2.52 (d, 8- CH , 1H, J=17.9 Hz), 6.46 (s, 4- CH , 1H), 7.37-8.99 (m, aromatik , 6H), 9.59 (s, 9-NH, 1H), 11.51 (br.s, 2-NH, 1H)			
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm	10.48 (3C- CH_3), 27.81 ve 29.62 (7C-(CH_3) $_2$), 28.85 (7-C), 32.66 (4- CH), 41.88 (8- CH_2), 51.32 (6- CH_2), 105.65, 108.65, 121.75, 125.99, 127.20, 128.14, 135.69, 136.76, 145.19, 147.05, 148.71, 149.83, 154.11 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 14C), 193.31 (5-C karbonil karbonu)			
GC-MS (MeOH) m/z (%)	358 (100, M^+), 220 (66, $-\text{C}_9\text{H}_6\text{N}$), 130 (46, $-\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	73.72	6.19	15.63
	ANALİZ SONUÇLARI	73.65	6.24	15.71



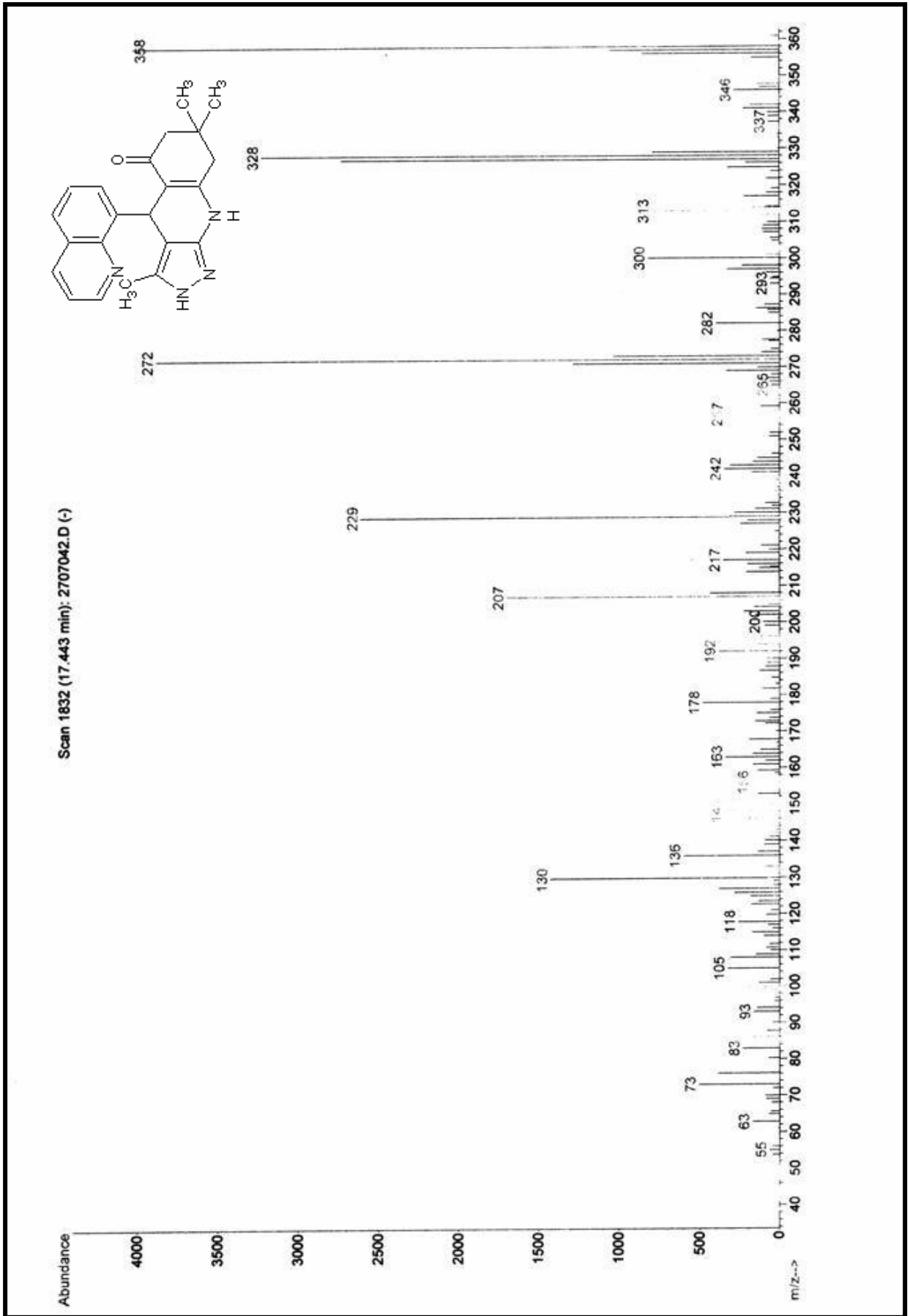
Şekil 8.13 Bileşik 3'ün FT-IR spektrumu (KBr Disk).



Şekil 8.14 Bileşik 3'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



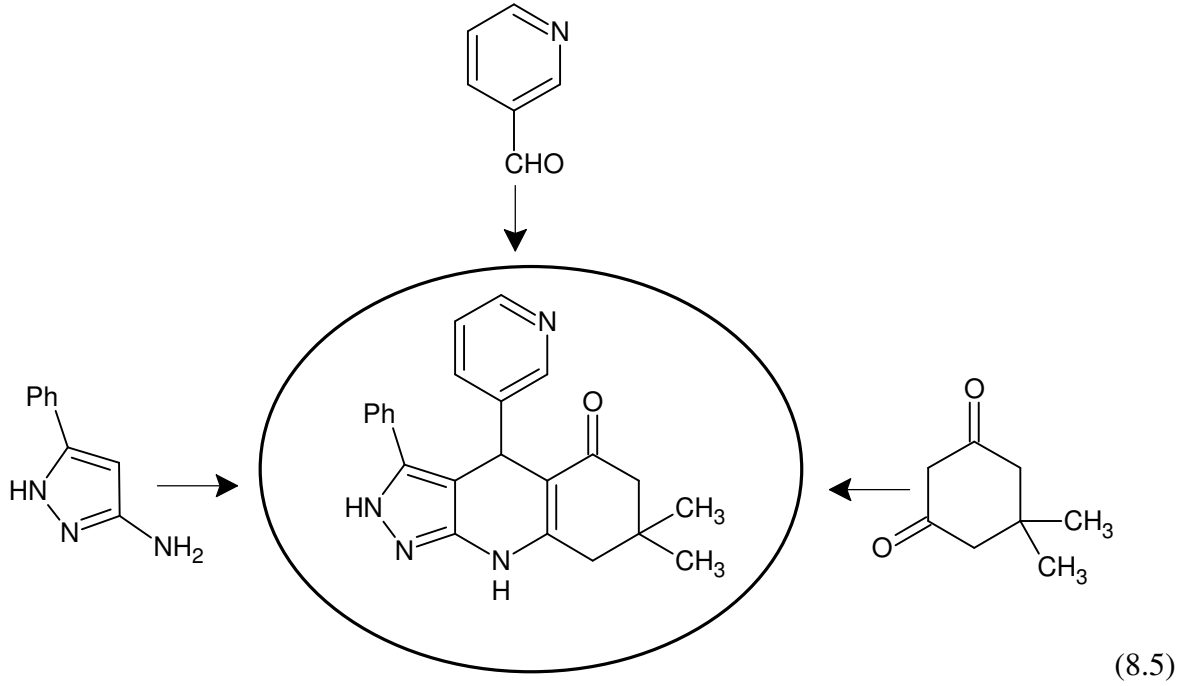
Şekil 8.15 Bileşik 3'ün ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



Şekil 8.16 Bileşik 3'ün GC-MS spektrumu (MeOH).

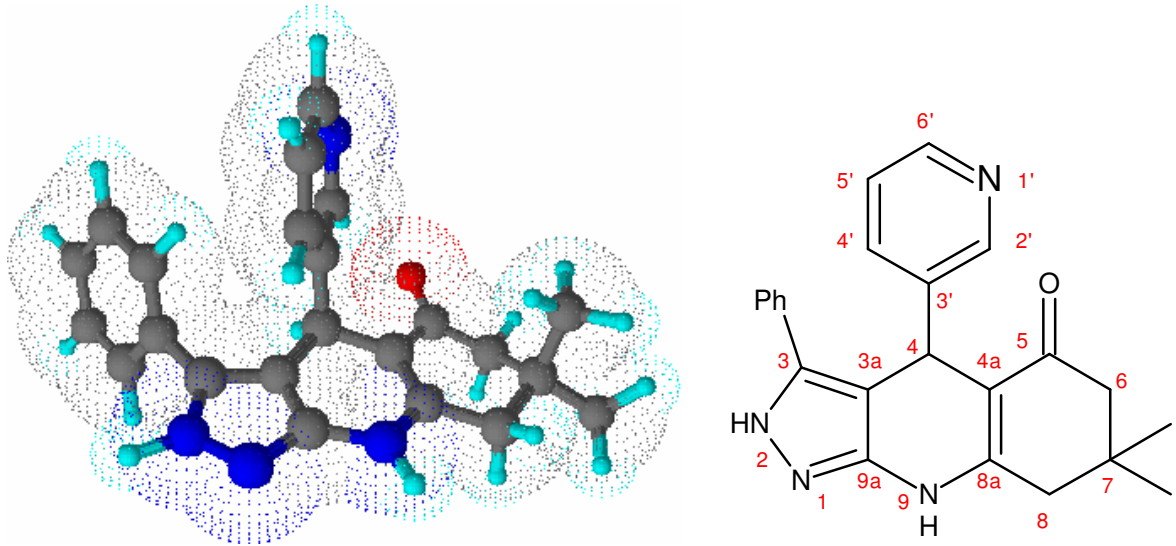
8.3.4 Bileşik 4:

7,7-Dimetil-3-fenil-4-(piridin-3-il)-2,4,6,7,8,9-heksahidro-5H-pirazolo[3,4-b]kinolin-5-on



Çizelge 8.7 Bileşik 4'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	370.4469
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	70
Erime noktası (°C)	298-9
Kristallendirme çözücüsü	etil asetat-hekzan
Renk ve Kristal yapısı	çok açık sarı-toz
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

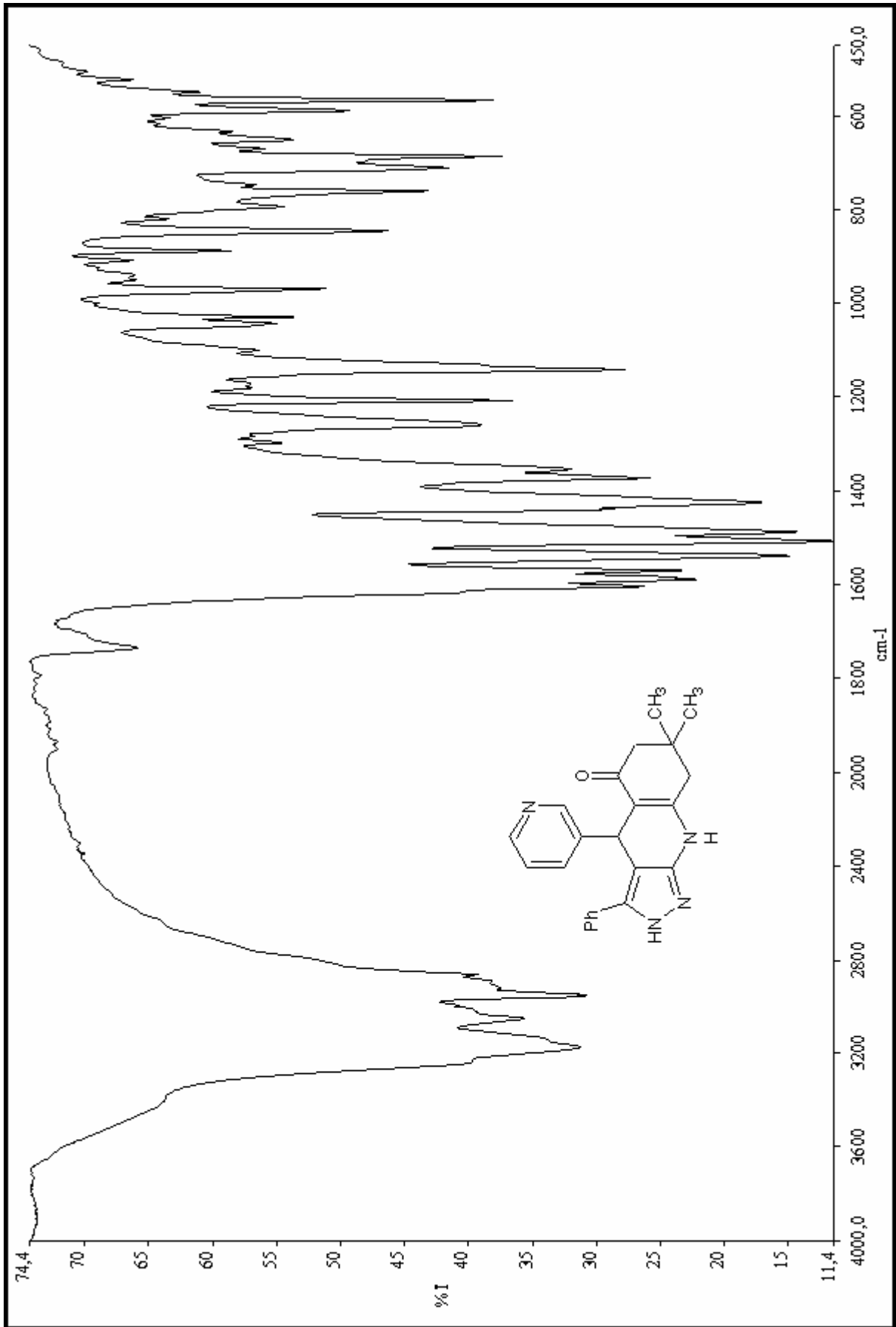


Şekil 8.17 Bileşik 4'ün moleküler modeli ve yapısal formülü.

8.3.4.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

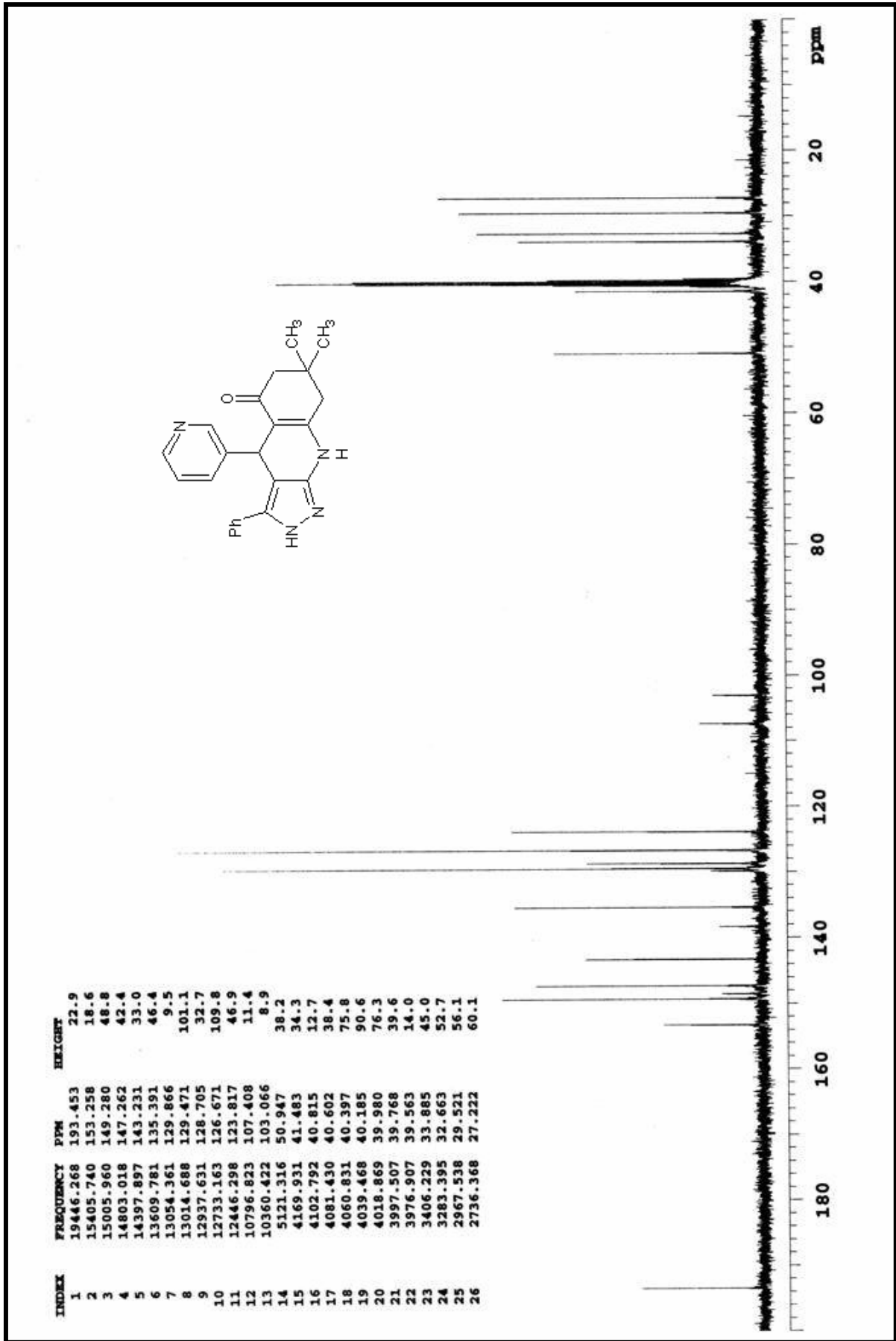
Çizelge 8.8 Bileşik 4'ün spektroskopik analiz verileri

FT-IR (KBr) cm^{-1}	3300-3175 (NH gerilimi), 3125-3051 (aromatik, =C-H gerilimi), 2950-2866 (alifatik, CH ₃ , CH ₂ ve CH gerilimleri), 1604-1425 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1373-1142 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
¹H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	0.82 ve 0.99 (2s, 7-(CH ₃) ₂ , 6H), 1.94 (d, 6-CH, 1H, J=16.1 Hz), 2.14 (d, 6-CH, 1H, J=16.1 Hz), 2.38 (d, 8-CH, 1H, J=16.6 Hz), 2.48 (d, 8-CH, 1H, J=16.6 Hz), 5.36 (s, 4-CH, 1H), 7.07-8.33 (m, aromatik , 6H), 10.05 (s, 9-NH, 1H), 12.64 (s, 2-NH, 1H)			
¹³C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	27.22 ve 29.52 (7C-(CH ₃) ₂), 32.66 (7-C), 33.88 (4-CH), 41.48 (8-CH ₂), 50.95 (6-CH ₂), 103.07, 107.41, 123.82, 126.67, 128.71, 129.47, 129.87, 135.39, 143.23, 147.26, 149.28, 153.26 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 16C), 193.45 (5-C karbonil karbonu)			
GC-MS (MeOH) m/z (%)	371 (21), 370 (100, M ⁺), 292 (55, -C ₄ H ₅ N), 78 (45, - C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	74.57	5.99	15.12
	ANALİZ SONUÇLARI	74.65	5.89	15.19

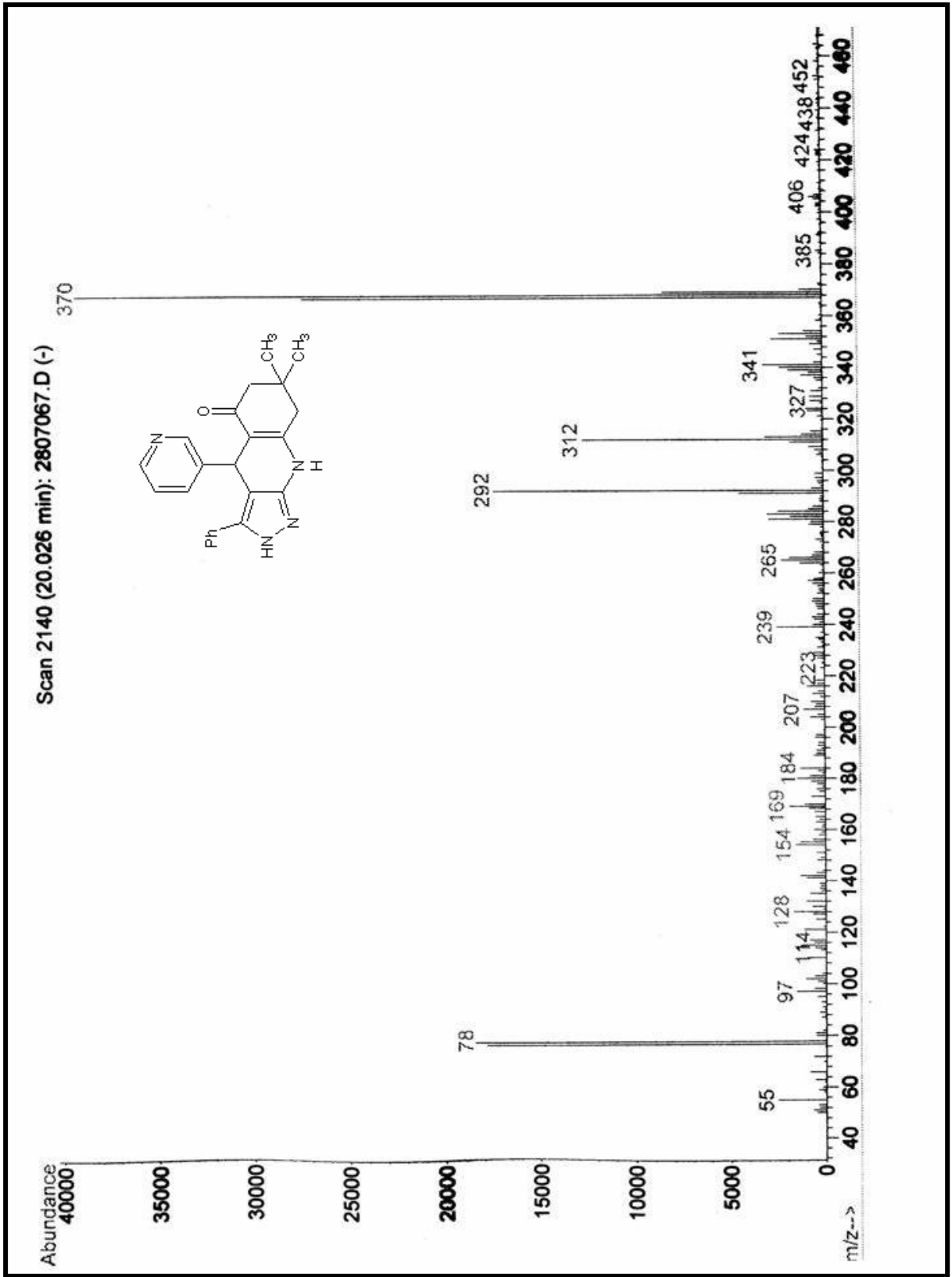


Şekil 8.18 Bileşik 4'ün FT-IR spektrumu (KBr disk).

Şekil 8.19 Bileşik 4'ün ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).



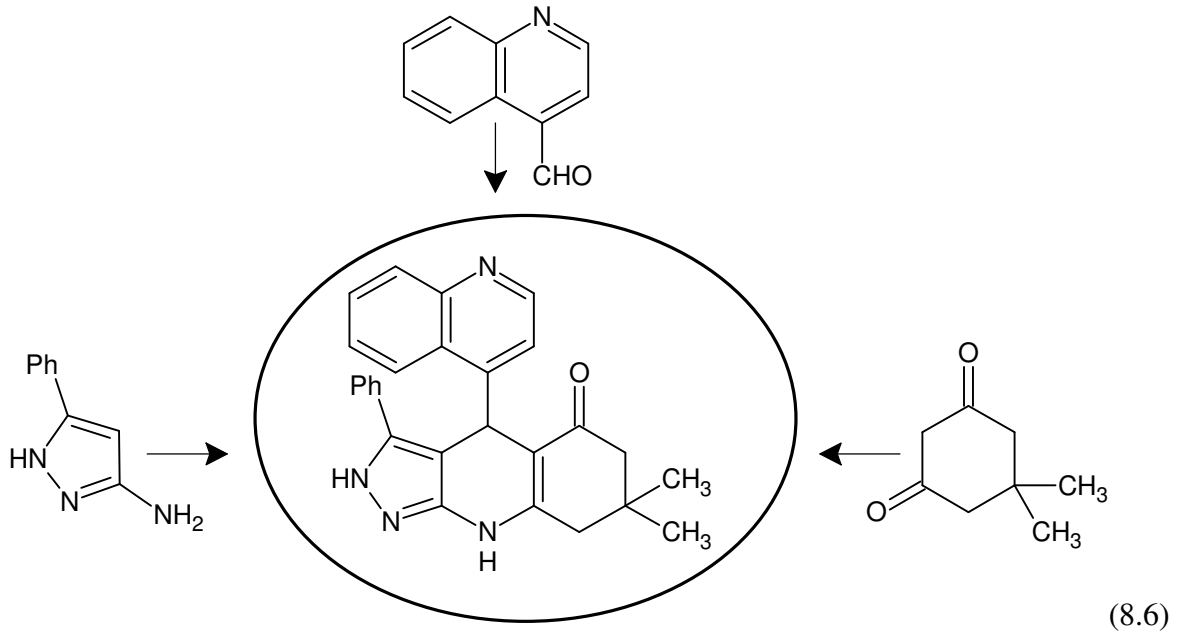
Şekil 8.20 Bileşik 4'ün ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).



Şekil 8.21 Bileşik 4'ün GC-MS spektrumu (MeOH).

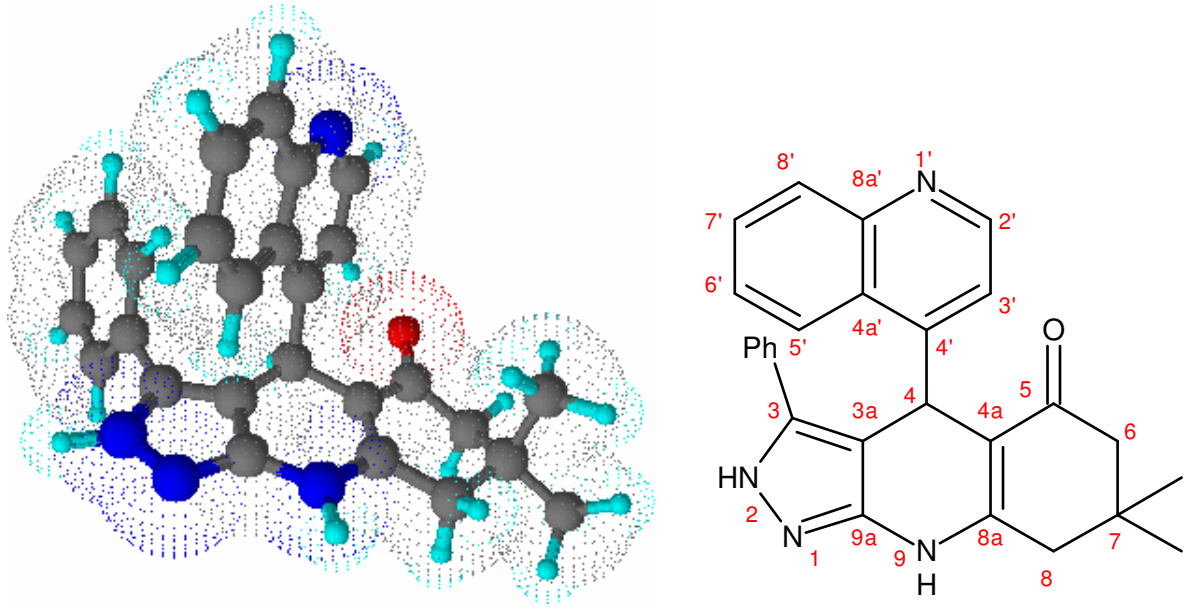
8.3.5 Bileşik 5:

7,7-Dimetil-3-fenil-4-(kinolin-4-il)-2,4,6,7,8,9-heksahidro-5H-pirazolo[3,4-b]kinolin-5-on



Çizelge 8.9 Bileşik 5'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	420.5056
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	63
Erime noktası (°C)	225-6
Kristallendirme çözücüsü	etil asetat-hekzan
Renk ve Kristal yapısı	çok açık sarı-toz
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

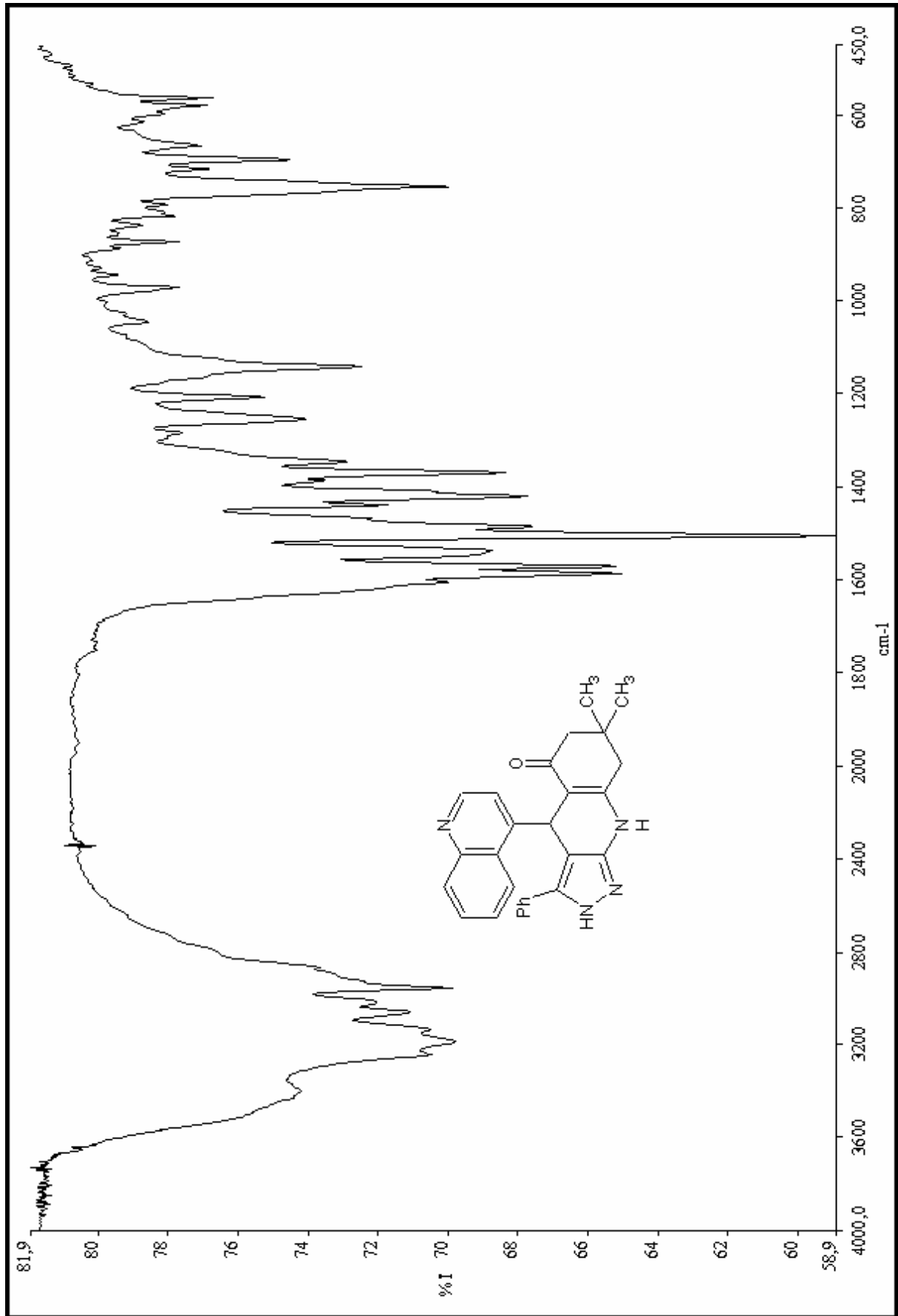


Şekil 8.22 Bileşik 5'in moleküler modeli ve yapısal formülü.

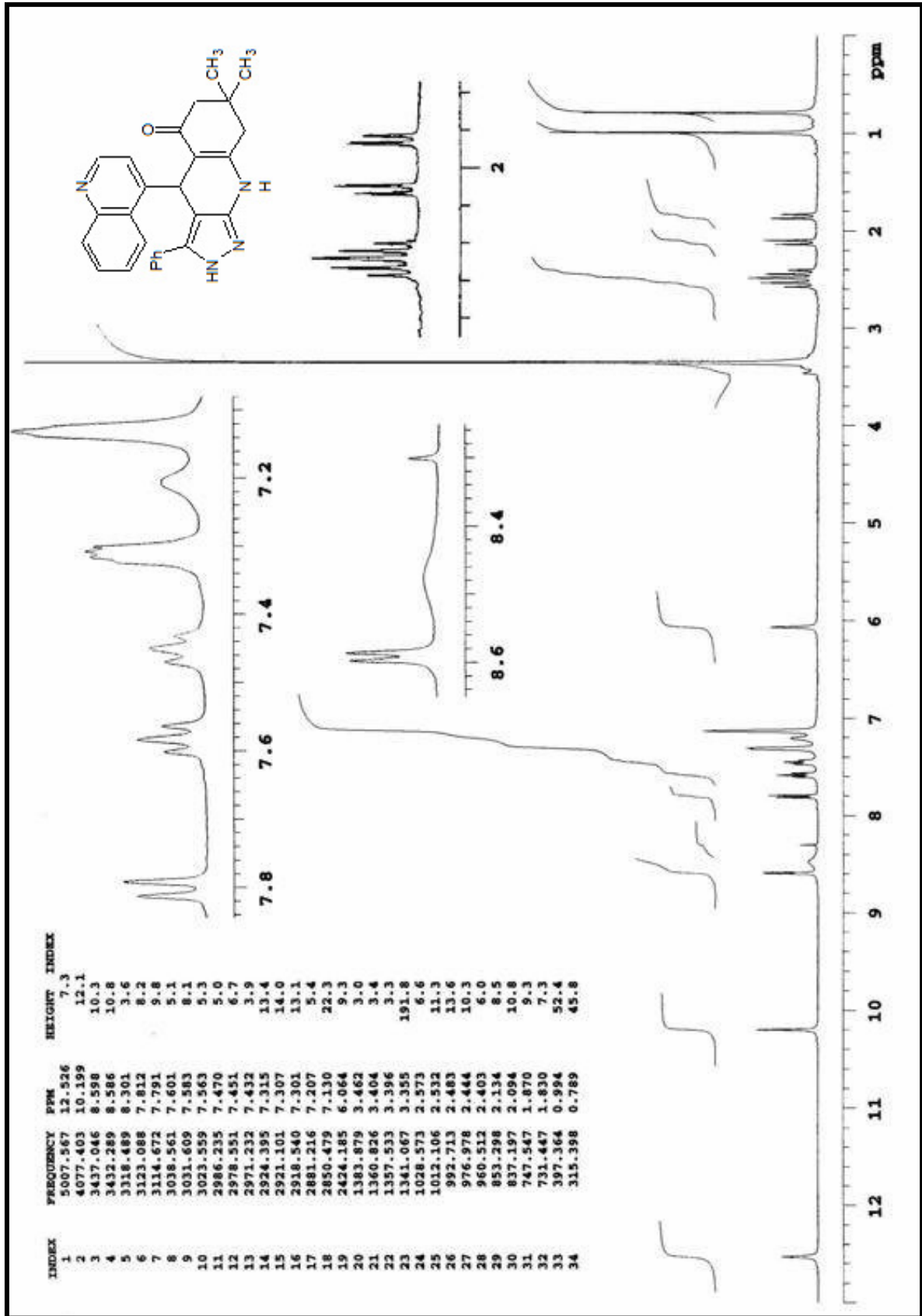
8.3.5.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.10 Bileşik 5'in spektroskopik analiz verileri

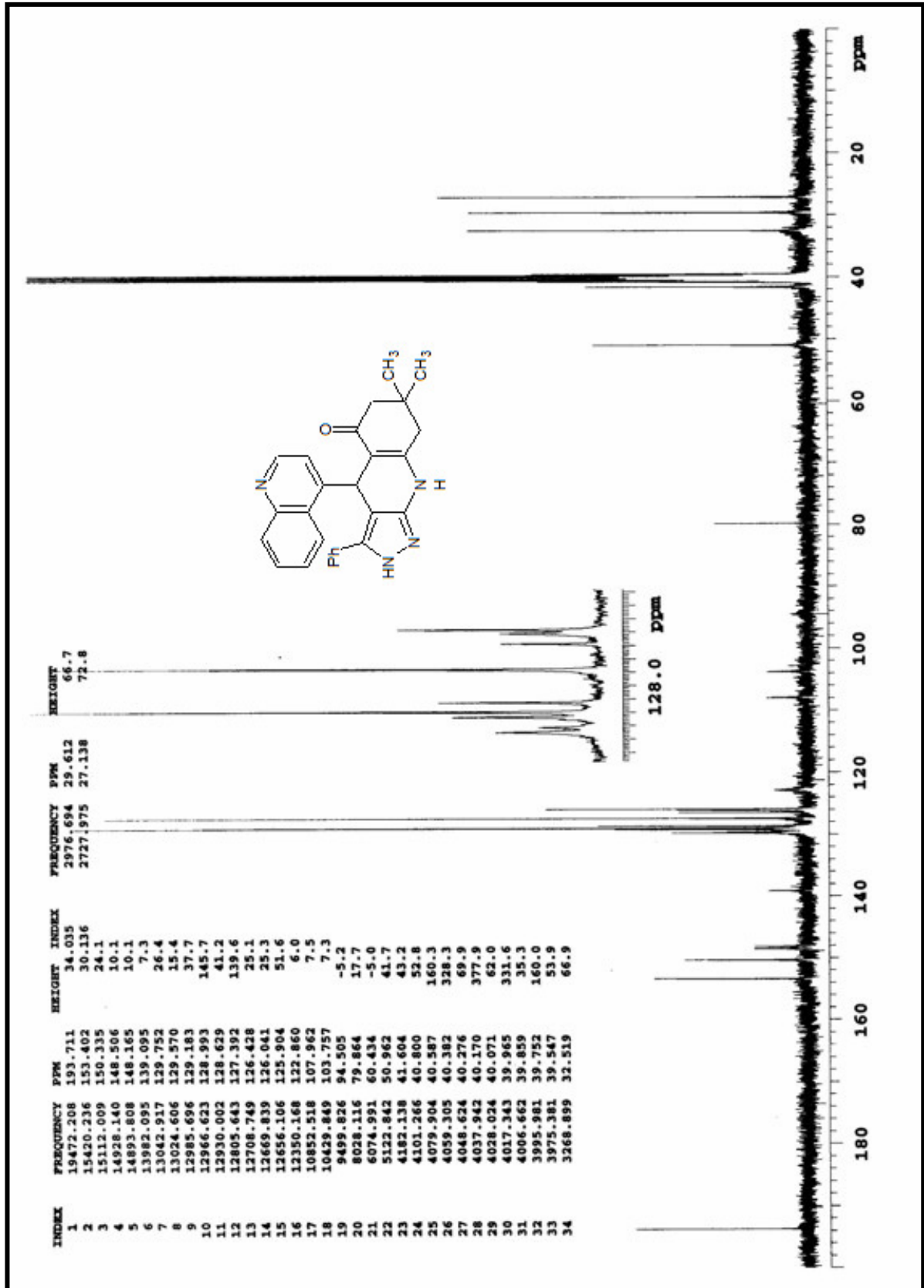
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3300-3195 (NH gerilimi), 3125-3040 (aromatik, =C-H gerilimi), 2958-2893 (alifatik, CH ₃ , CH ₂ ve CH gerilimleri), 1585-1421 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1382-1252 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
¹H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	0.79 ve 0.99 (2s, 7-(CH ₃) ₂ , 6H), 1.85 (d, 6-CH, 1H, J=16.1 Hz), 2.11 (d, 6-CH, 1H, J=16.1 Hz), 2.42 (d, 8-CH, 1H, J=16.5 Hz), 2.55 (d, 8-CH, 1H, J=16.5 Hz), 6.06 (br.s, 4-CH, 1H), 7.13-8.60 (m, aromatik , 11H), 10.20 (s, 9-NH, 1H), 12.53 (br.s, 2-NH, 1H)			
¹³C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	27.14 ve 29.61 (7C-(CH ₃) ₂), 32.52 (7-C), 40.82 (4-CH), 41.60 (8-CH ₂), 50.96 (6-CH ₂), 103.76, 107.96, 122.86, 125.90, 126.04, 127.39, 128.63, 128.99, 129.18, 129.57, 129.75, 139.05, 148.16, 148.50, 150.33, 153.40 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 20C), 193.71 (5-C karbonil karbonu)			
GC-MS (MeOH) m/z (%)	421 (20, M+1), 420 (100, M ⁺), 296 (55, -C ₉ H ₆ N), 128 (50, -C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	77.12	5.75	13.32
	ANALİZ SONUÇLARI	77.19	5.68	13.37



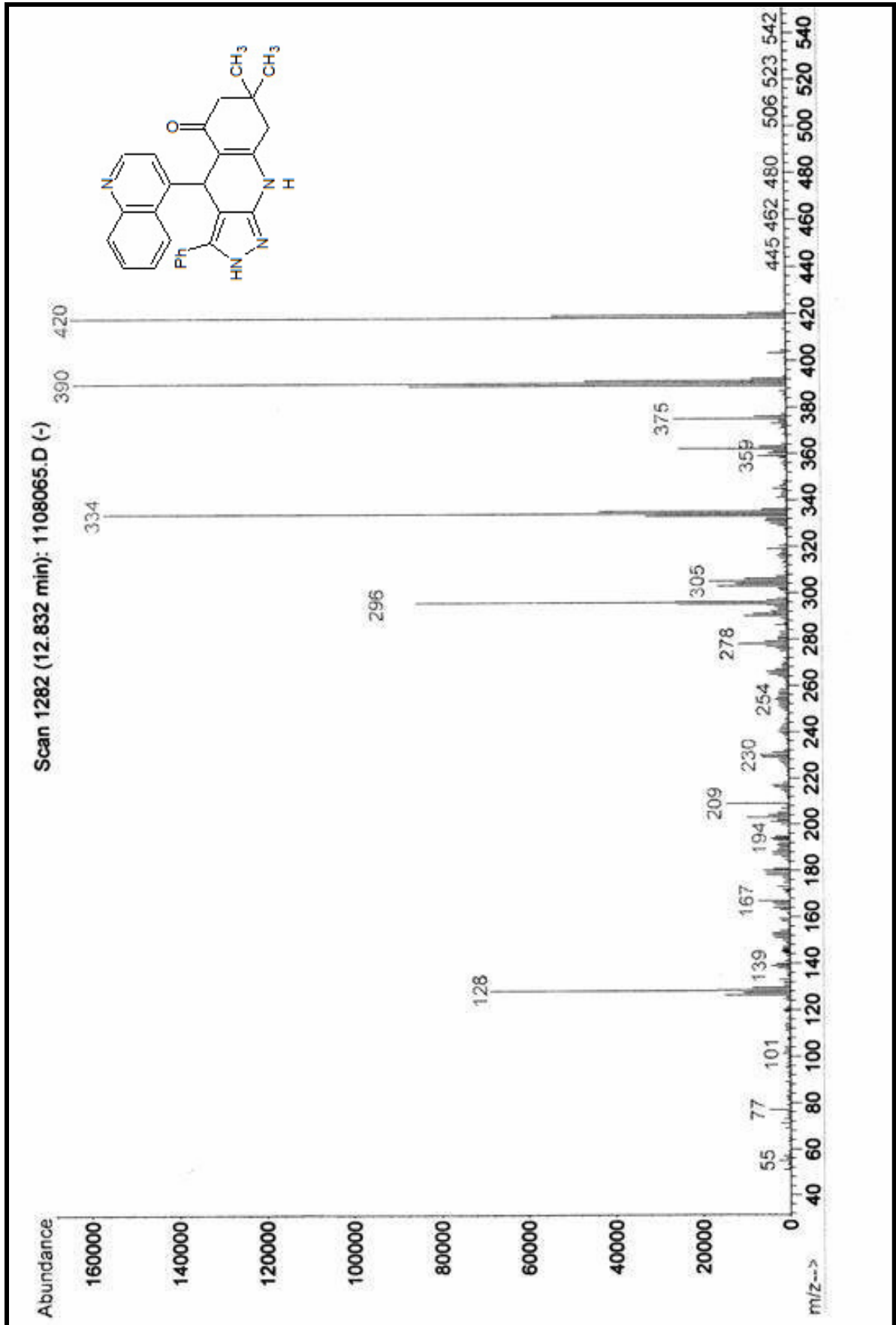
Şekil 8.23 Bileşik 5'in FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 8.24 Bileşik 5'in ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).



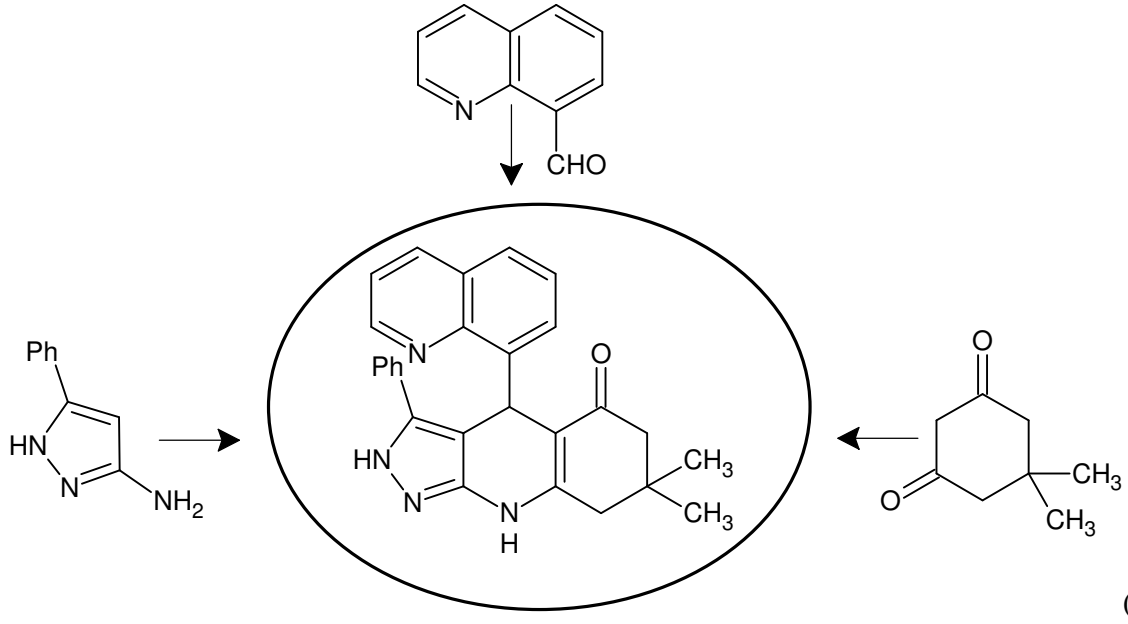
Şekil 8.25 Bileşik 5'in ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



Şekil 8.26 Bileşik 5'in GC-MS spektrumu (MeOH).

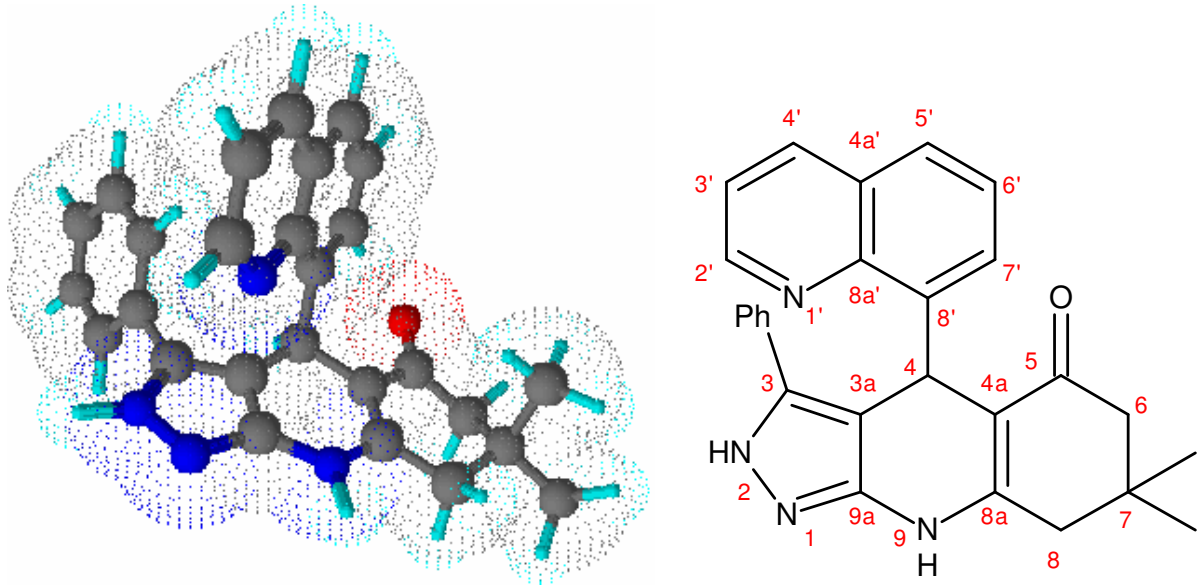
8.3.6 Bileşik 6:

7,7-Dimetil-3-fenil-4-(kinolin-8-il)-2,4,6,7,8,9-hekzahidro-5H-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-5-on



Çizelge 8.11 Bileşik 6'nın reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	420.5056
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	68
Erime noktası (°C)	270-1
Kristallendirme çözücüsü	etil asetat-hekzan
Renk ve Kristal yapısı	çok açık sarı-toz
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

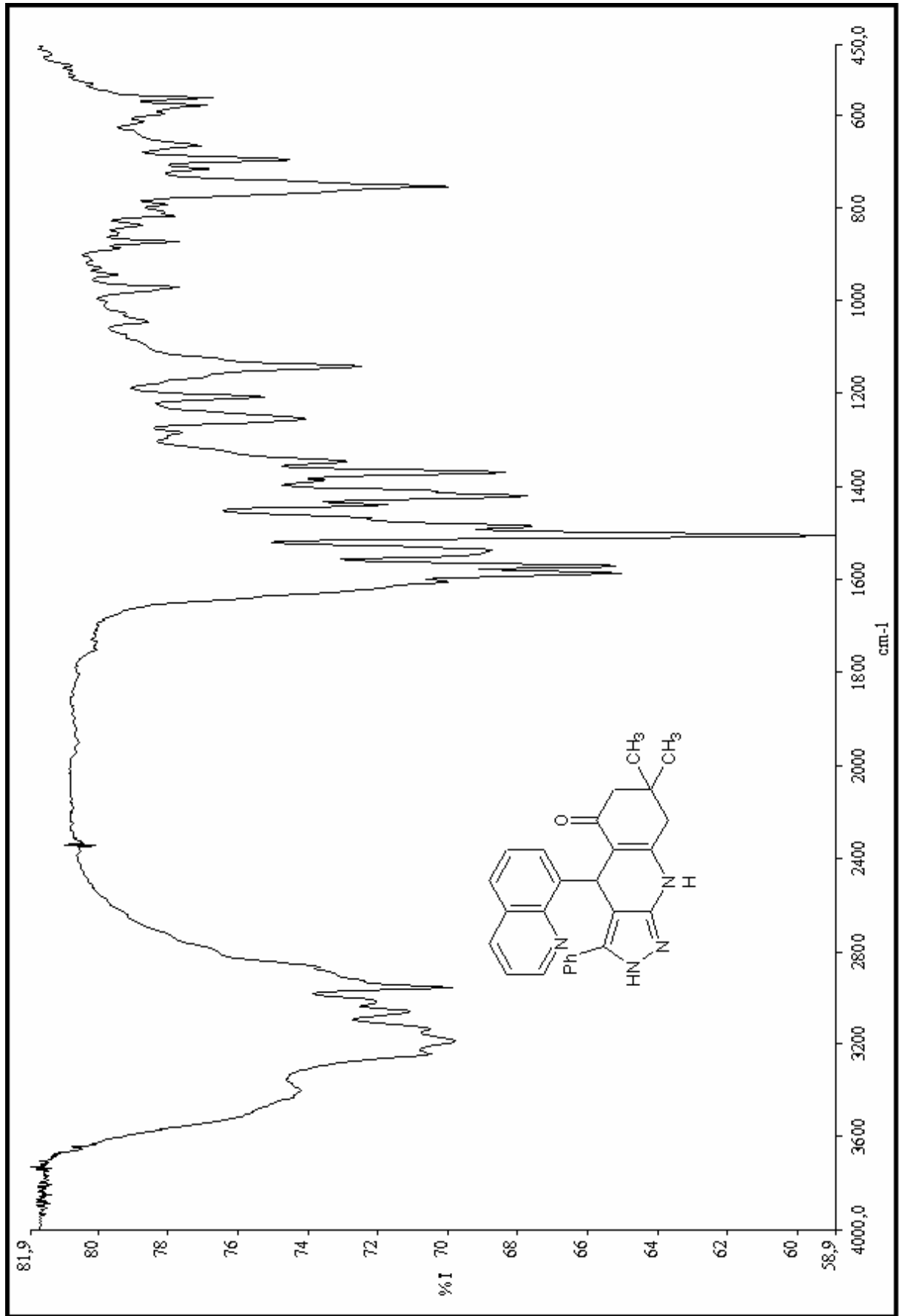


Şekil 8.27 Bileşik 6'nın moleküler modeli ve yapısal formülü.

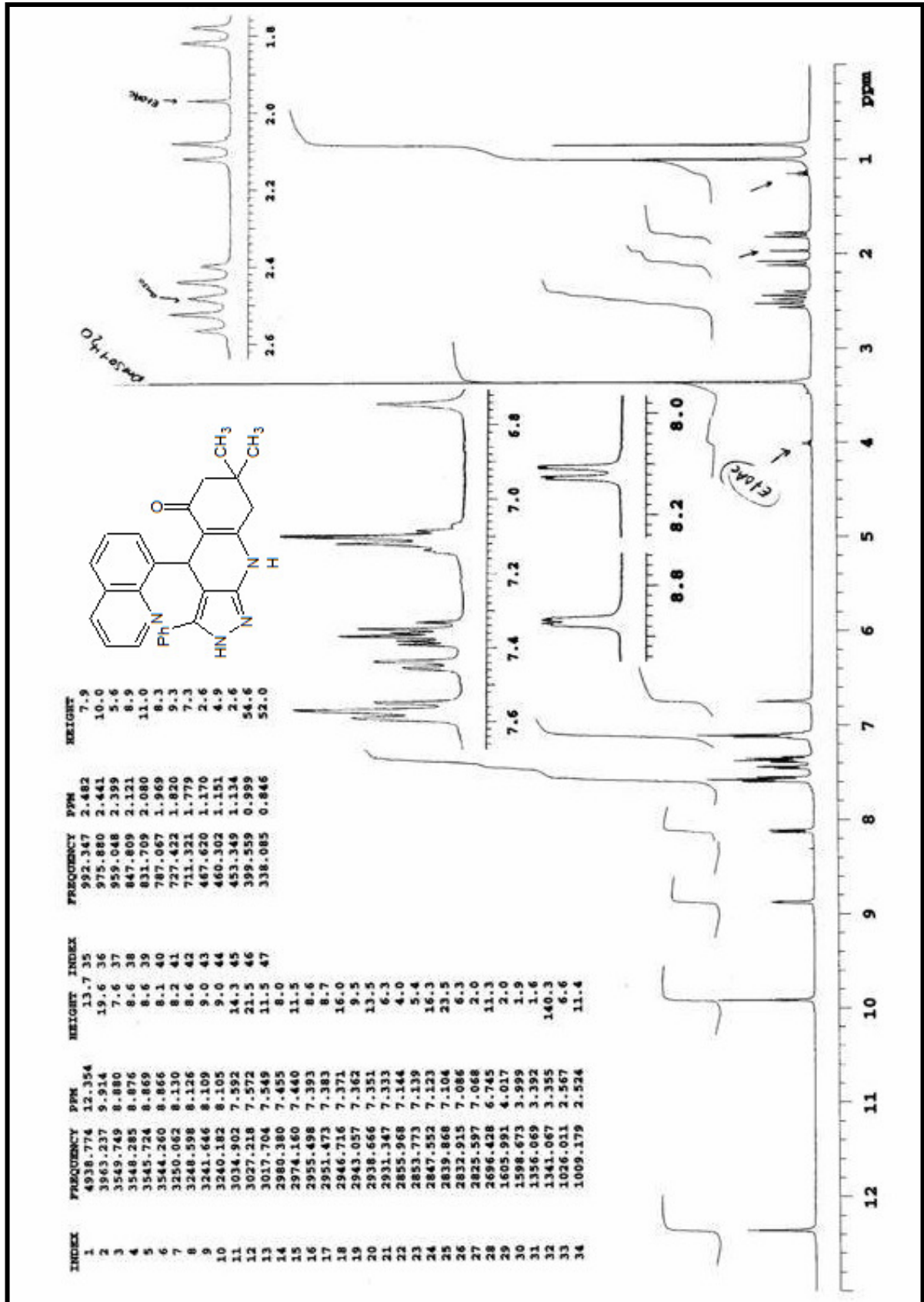
8.3.6.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.12 Bileşik 6'nın spektroskopik analiz verileri

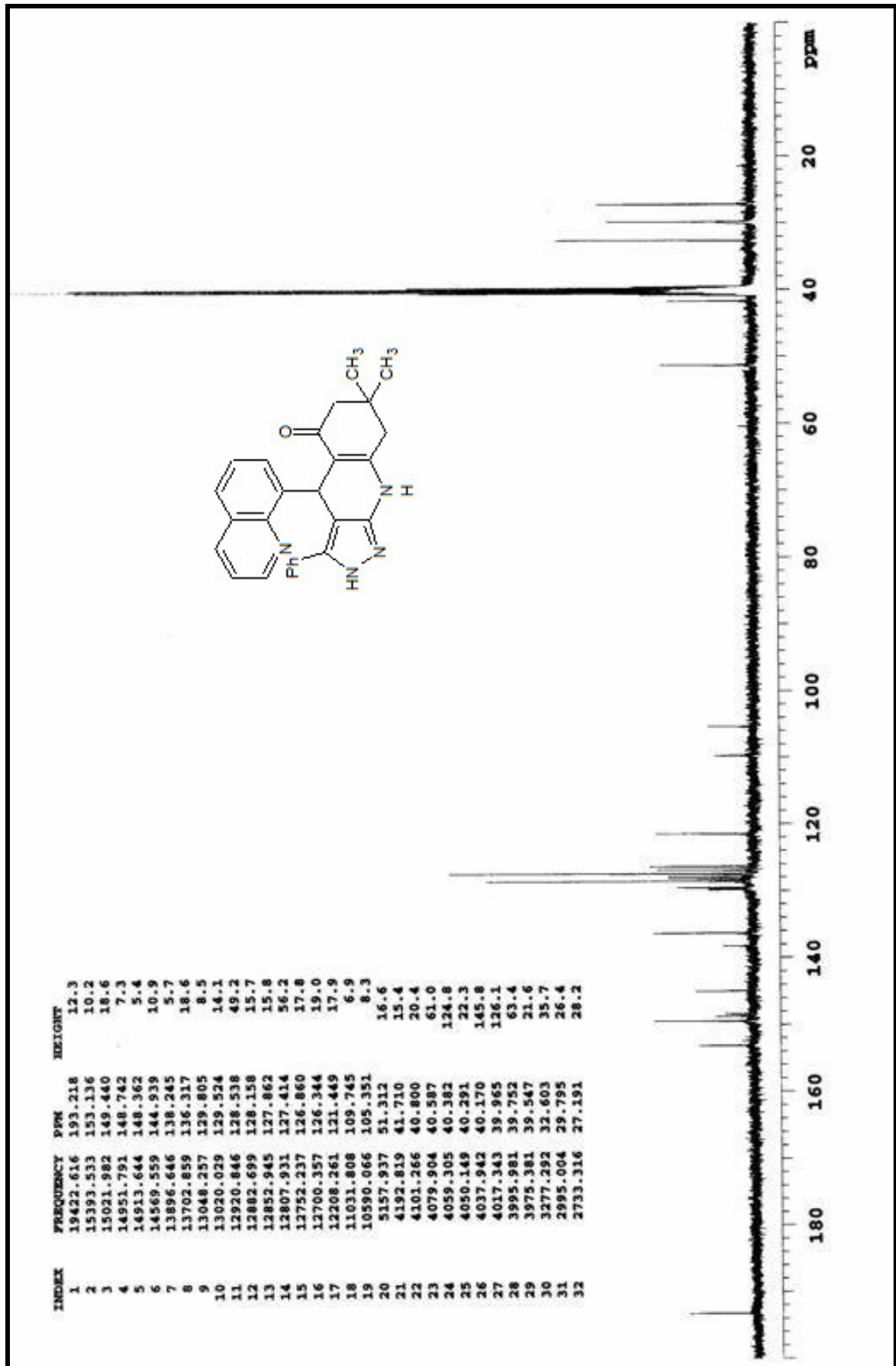
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3300-3185 (NH gerilimi), 3125-3056 (aromatik, =C-H gerilimi), 2954-2893 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve CH gerilimleri), 1586-1421 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1370-1255 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm	0.85 ve 1.00 (2s, 7-(CH_3) $_2$, 6H), 1.80 (d, 6-CH, 1H, $J=16.1$ Hz), 2.10 (d, 6-CH, 1H, $J=16.1$ Hz), 2.42 (d, 8-CH, 1H, $J=16.8$ Hz), 2.54 (d, 8-CH, 1H, $J=16.8$ Hz), 6.75 (br.s, 4-CH, 1H), 7.10-8.88 (m, aromatik, 6H), 9.91 (s, 9-NH, 1H), 12.35 (br.s, 2-NH, 1H)			
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm	27.19 ve 29.80 (7C-(CH_3) $_2$), 32.60 (4-CH, 7-C), 41.71 (8- CH_2), 51.31 (6- CH_2), 105.35, 109.74, 121.45, 126.34, 126.86, 127.41, 127.86, 128.16, 128.54, 129.52, 129.80, 136.32, 138.25, 144.94, 148.36, 148.74, 149.44, 153.14 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 20C), 193.69 (5-C karbonil karbonu)			
MALDI-TOF-MS m/z (%)	421 (20, $M+1$), 420 (100, M^+), 292 (55, $-\text{C}_9\text{H}_6\text{N}$), 128 (35, $-\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	77.12	5.75	13.32
	ANALİZ SONUÇLARI	77.05	5.81	13.40



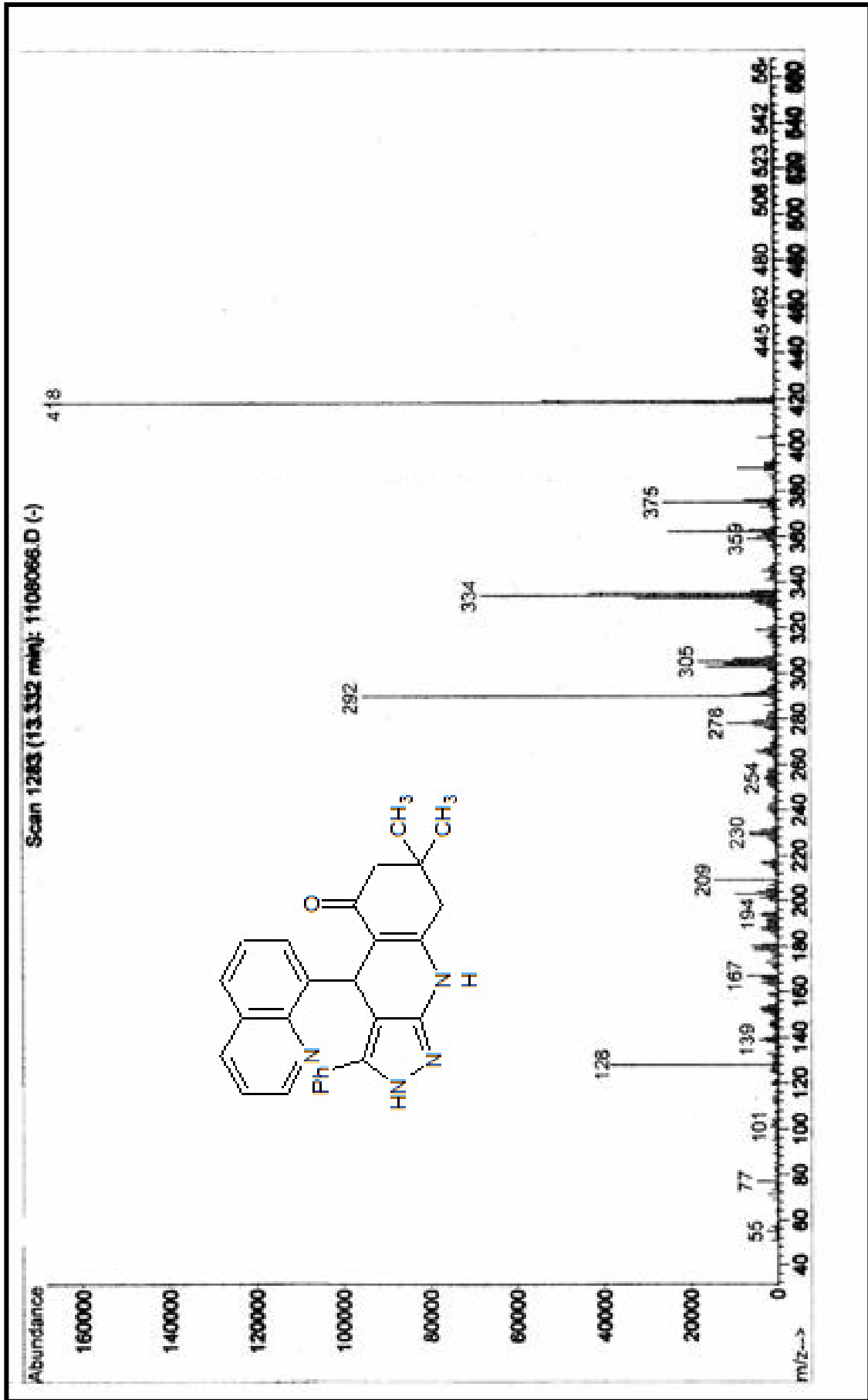
Şekil 8.28 Bileşik 6'nın FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 8.29 Bileşik 6'nın ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆).

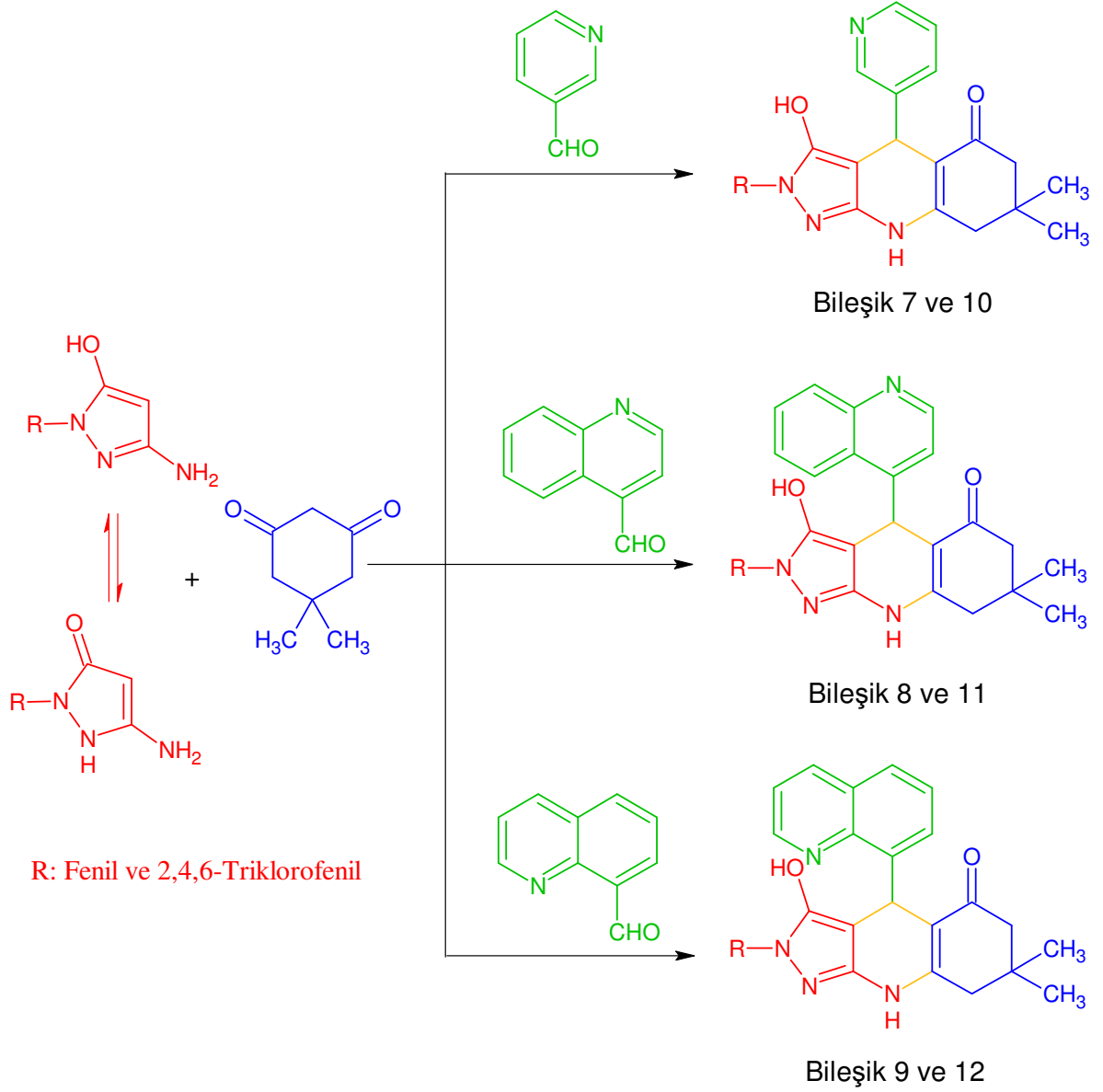


Şekil 8.30 Bileşik 6'nın ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).



Şekil 8.31 Bileşik 6'nın GS-MS spektrumu (MeOH).

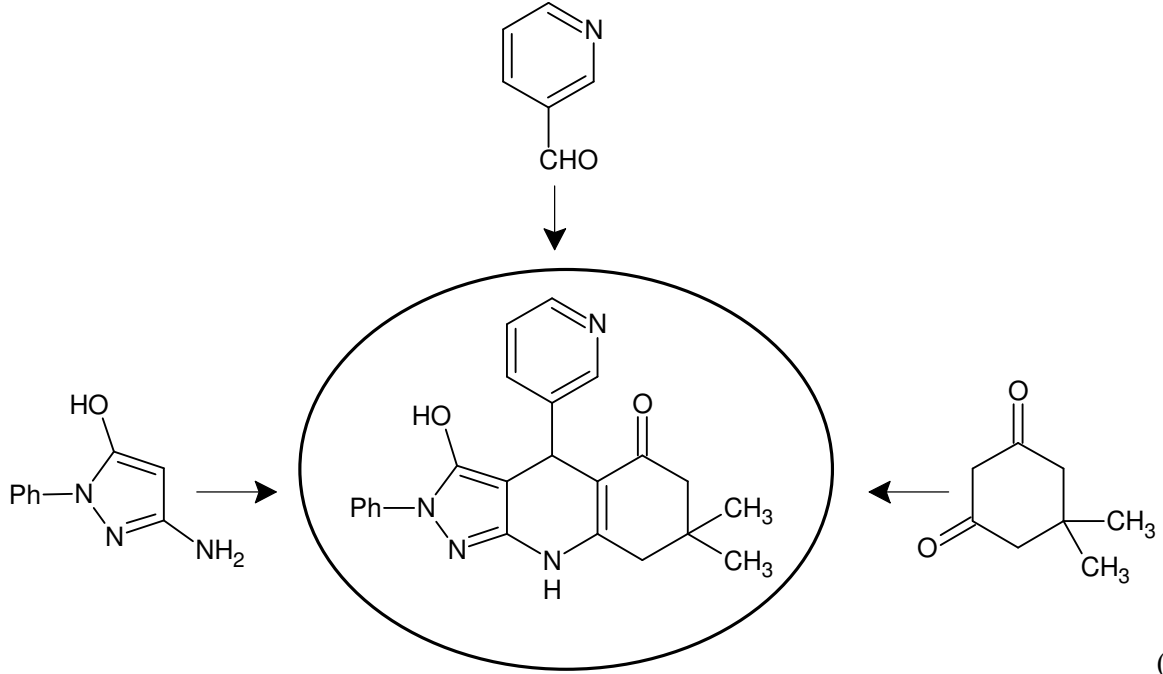
8.4 N-arilpirazolo[3,4-*b*]kinolinon Bileşiklerinin Sentezlenmesi



Şekil 8.32 Sentezlenen 6 adet yeni pirazolo[3,4-*b*]kinolinon bileşiği.

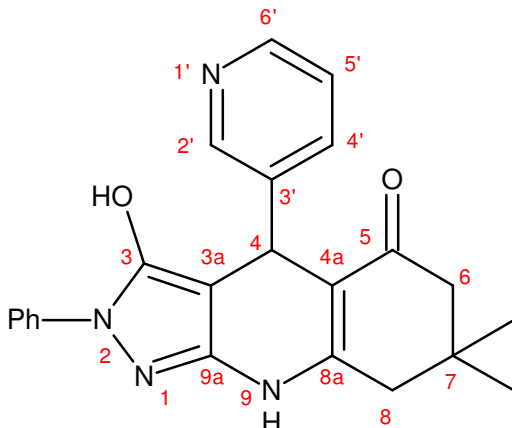
8.5 Bileşik 7:

3-Hidroksi-7,7-dimetil-2-fenil-4-(piridin-3-il)-2,4,6,7,8,9-hekzahidro-5H-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-5-on



Çizelge 8.13 Bileşik 7'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂
Molekül ağırlığı (g/mol)	386.4463
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	85
Erime noktası (°C)	289
Kristallendirme çözücüsü	etil alkol
Renk ve Kristal yapısı	açık turuncu renkli-toz
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

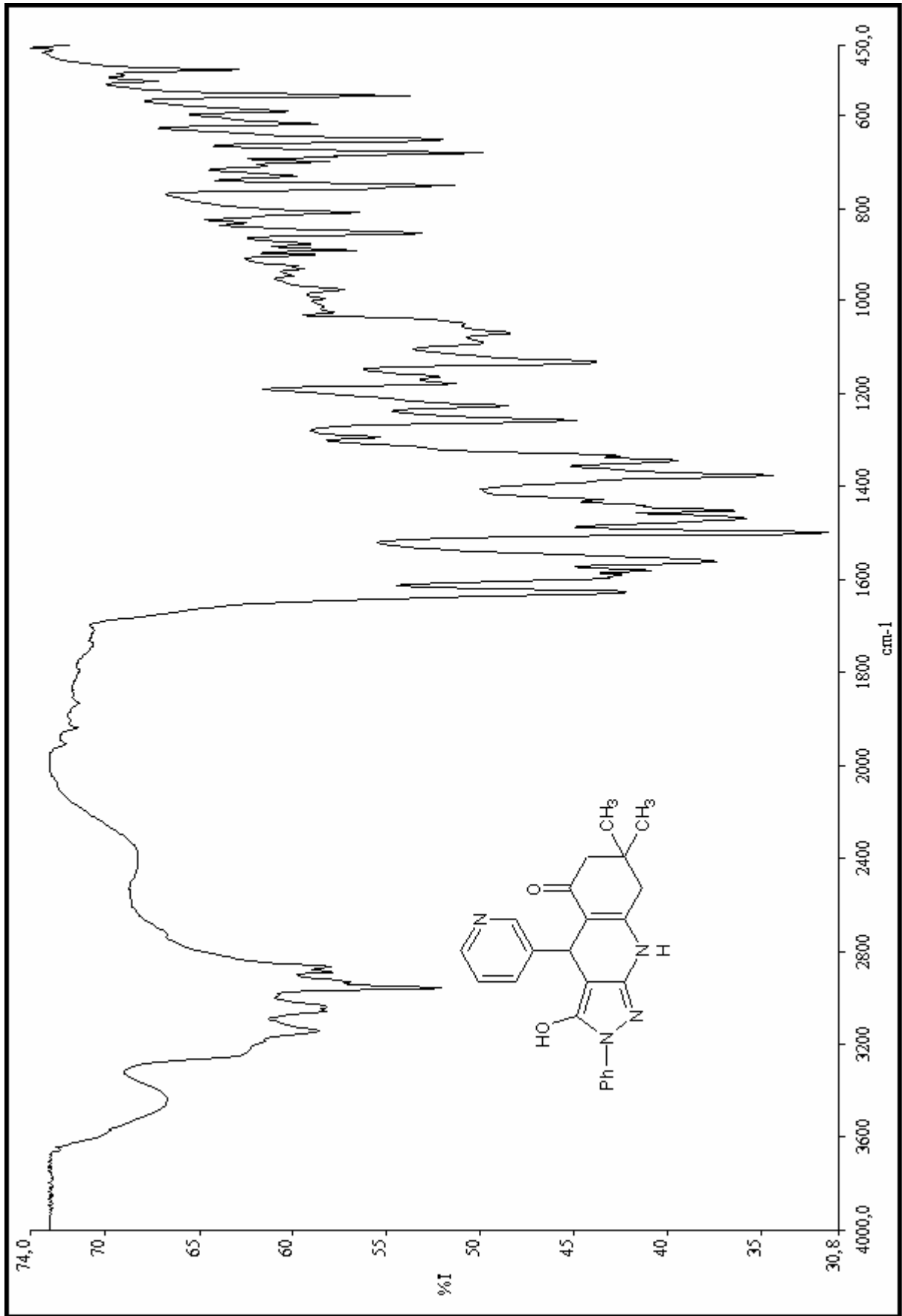


Şekil 8.33 Bileşik 7'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.

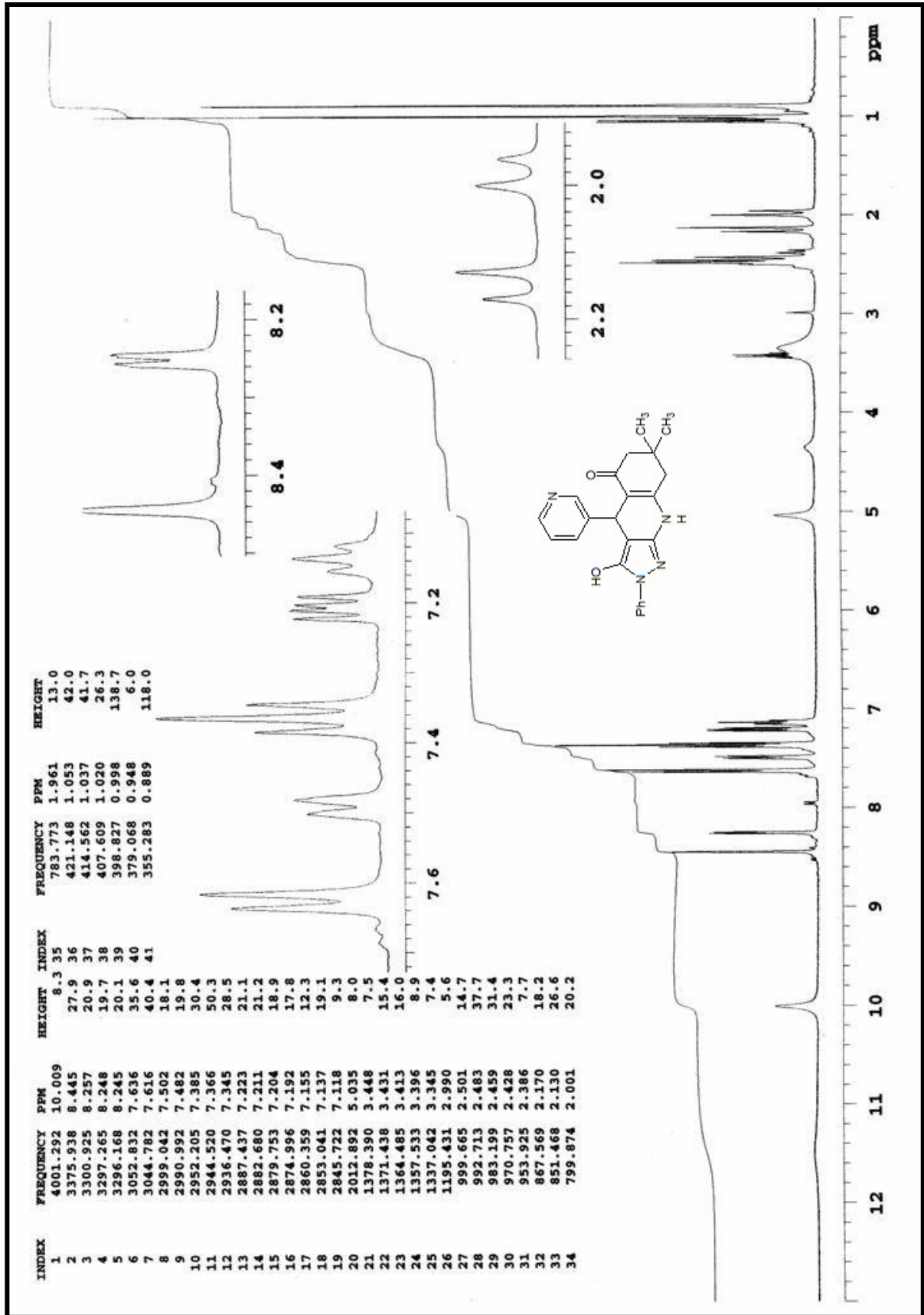
8.5.1.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.14 Bileşik 7'nin spektroskopik analiz verileri

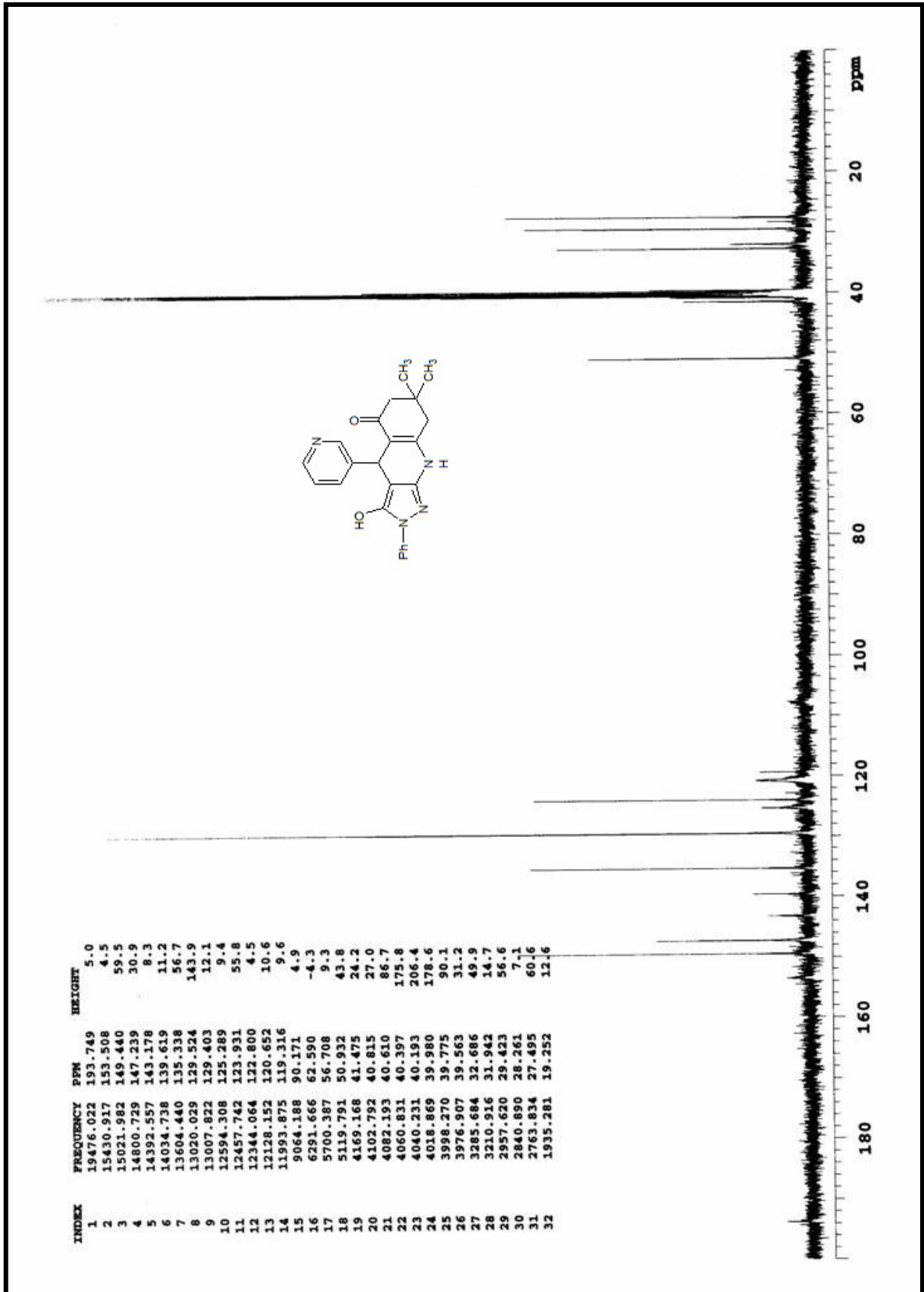
FT-IR (KBr) cm ⁻¹	3300-3146 (NH gerilimi), 3042 (aromatik, =C-H gerilimi), 2961-2890 (alifatik, CH ₃ , CH ₂ ve CH gerilimleri), 1627-1428 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1377-1132 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	0.89 ve 1.00 (2s, 7-(CH ₃) ₂ , 6H), 1.98 (d, 6-CH, 1H, J=16.1 Hz), 2.15 (d, 6-CH, 1H, J=16.1 Hz), 2.40 (d, 8-CH, 1H, J=16.6 Hz), 2.48 (d, 8-CH, 1H, J=16.6 Hz), 5.04 (br.s, 4-CH, 1H), 7.11-8.45 (m, aromatik , 9H), 10.01 (br.s, 9-NH, 1H)			
¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm	27.50 ve 29.42 (7C-(CH ₃) ₂), 31.94 (7-C), 32.69 (4-CH), 41.48 (6-CH ₂), 50.93 (8-CH ₂), 119.32, 120.65, 122.80, 123.93, 125.29, 129.40, 129.52, 135.34, 139.62, 143.18, 147.24, 149.44, 153.51 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 16C), 193.75 (5-C karbonil karbonu)			
MALDI-TOF MS m/z (%)	384.929 (100, M ⁺²), 386.936 (45, M ⁺), 409.912 (62, [M+Na] ⁺), 424.892 (49, [M+K] ⁺)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	71.48	5.74	14.50
	ANALİZ SONUÇLARI	71.55	5.68	14.59



Şekil 8.34 Bileşik 7'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).

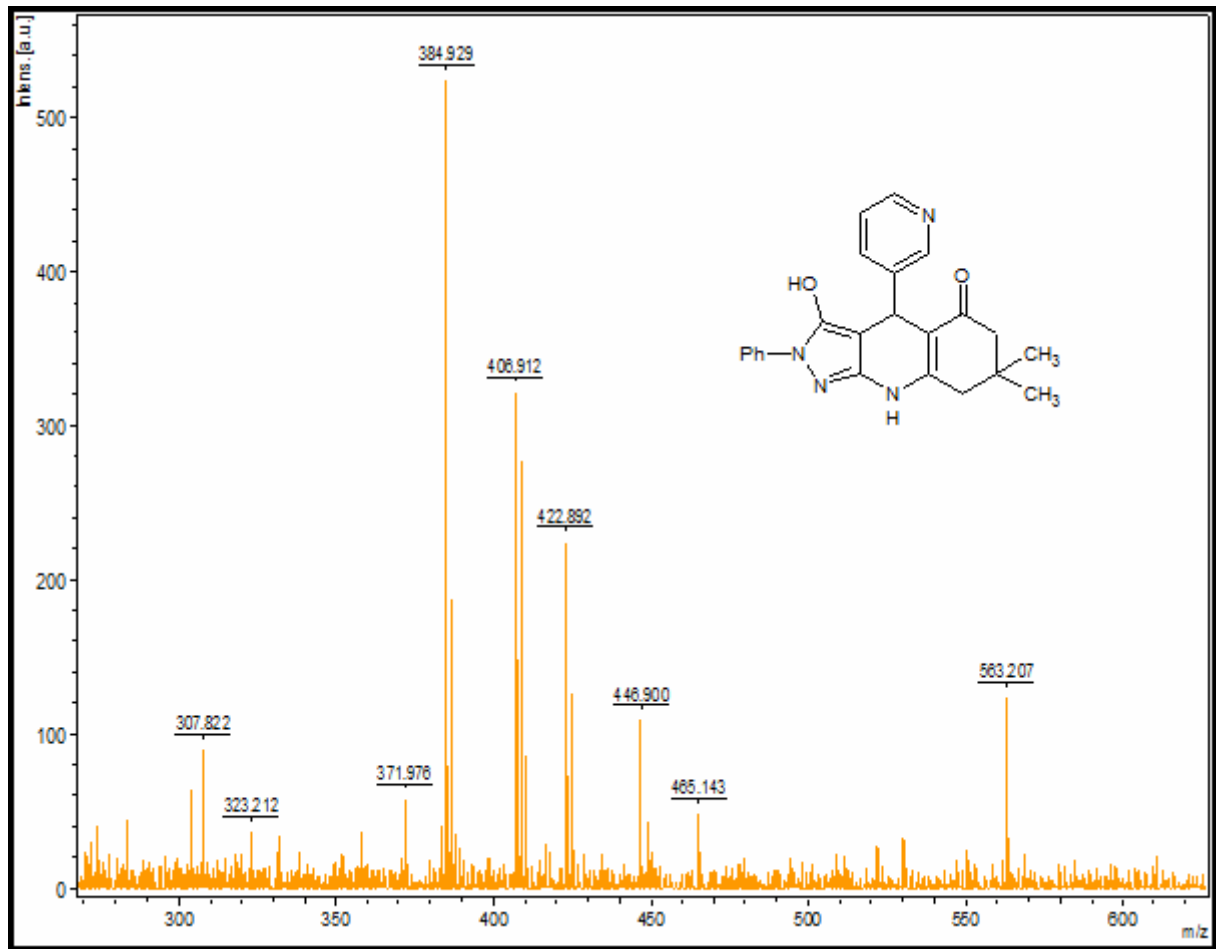


Şekil 8.35 Bileşik 7'nin ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).



Şekil 8.36 Bileşik 7'nin ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).

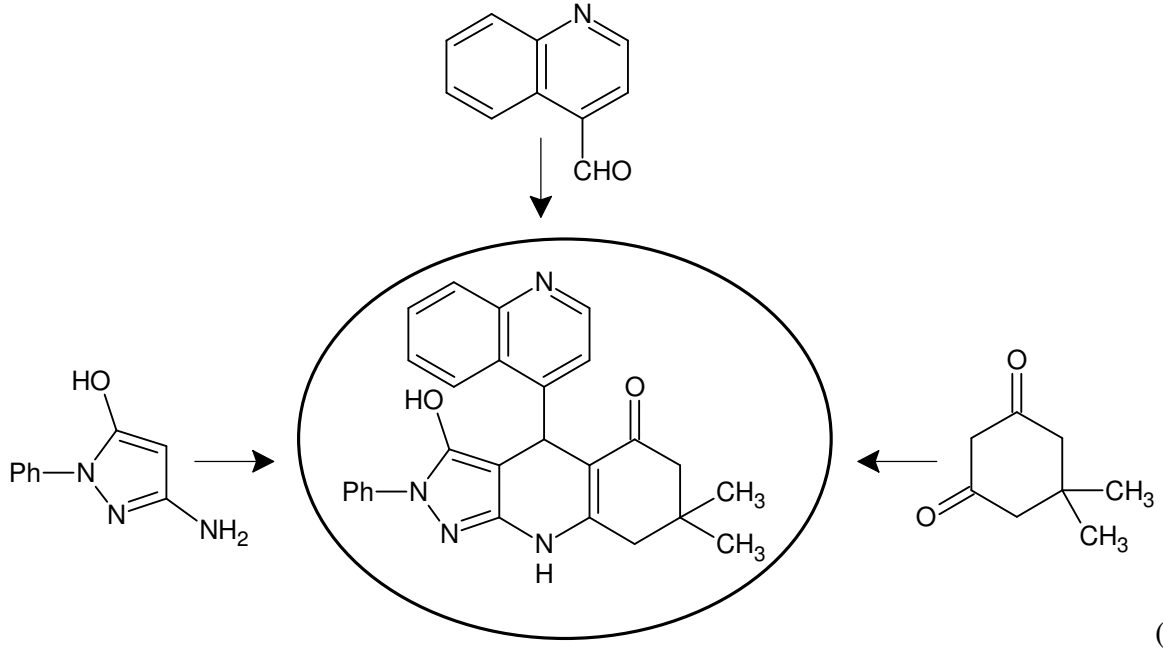
m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area	m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area
303,978	19	155	8368	60,07	3	408,927	124,1	10780	8577	248,21	18
307,822	44,9	640	11071	93,93	3	409,944	24,8	109	28375	62,23	1
323,212	8,1	52	4154	25,46	3	422,892	104,7	4438	9578	230,34	15
371,976	13,8	676	6448	60,94	5	424,917	55,3	2220	7426	125,23	10
384,929	158,9	3993	5966	534,45	47	446,9	34,5	153	11722	107,54	6
386,936	52,3	3465	8739	186,04	12	449,164	14,1	105	8508	44,13	3
406,912	164,3	9331	6930	338,45	29	465,143	14,1	195	11757	51,14	3
407,908	38,9	216	10110	77,95	5	563,207	28,9	940	11906	131,69	10



Şekil 8.37 Bileşik 7'nin MALDI-TOF MS spektrumu.

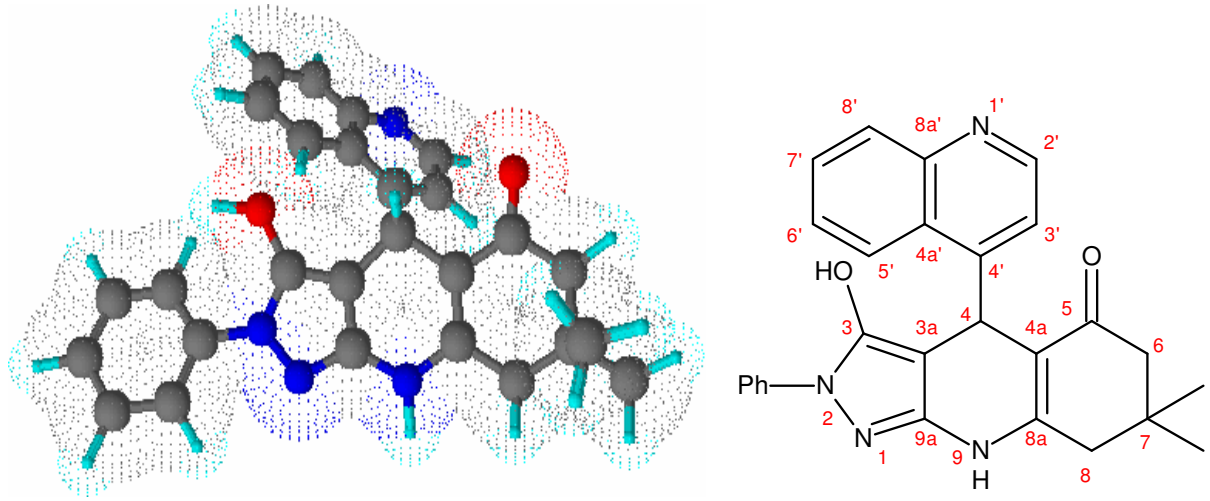
8.5.2 Bileşik 8:

3-Hidroksi -7,7-dimetil-2-fenil-4-(kinolin-4-il)-2,4,6,7,8,9-hekzahidro-5H-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-5-on



Çizelge 8.15 Bileşik 8'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₂
Molekül ağırlığı (g/mol)	436.5050
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	76
Erime noktası (°C)	272
Kristallendirme çözücüsü	etil alkol
Renk ve Kristal yapısı	turuncu renkli-toz
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

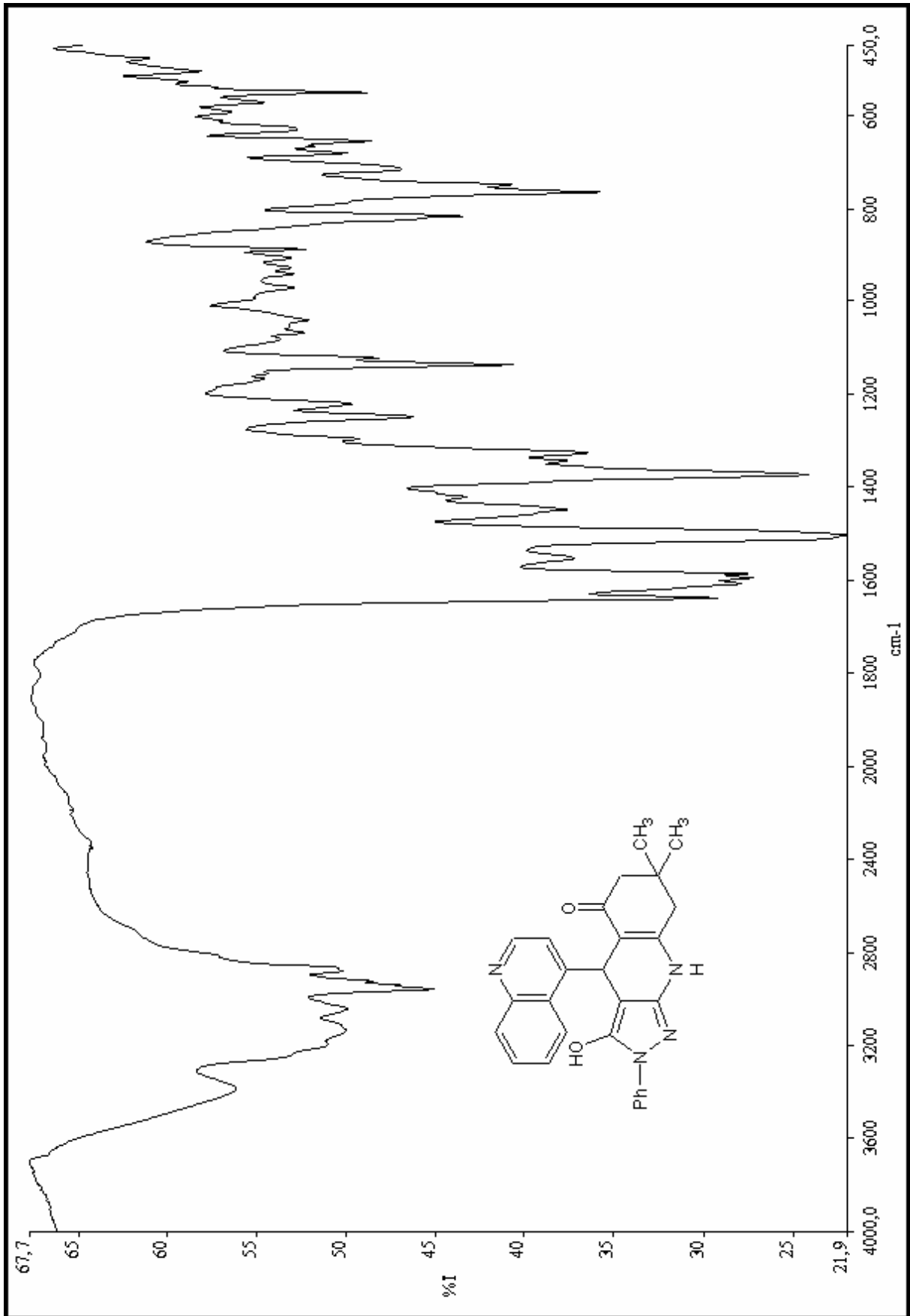


Şekil 8.38 Bileşik 8'in moleküler modeli ve yapısal formülü.

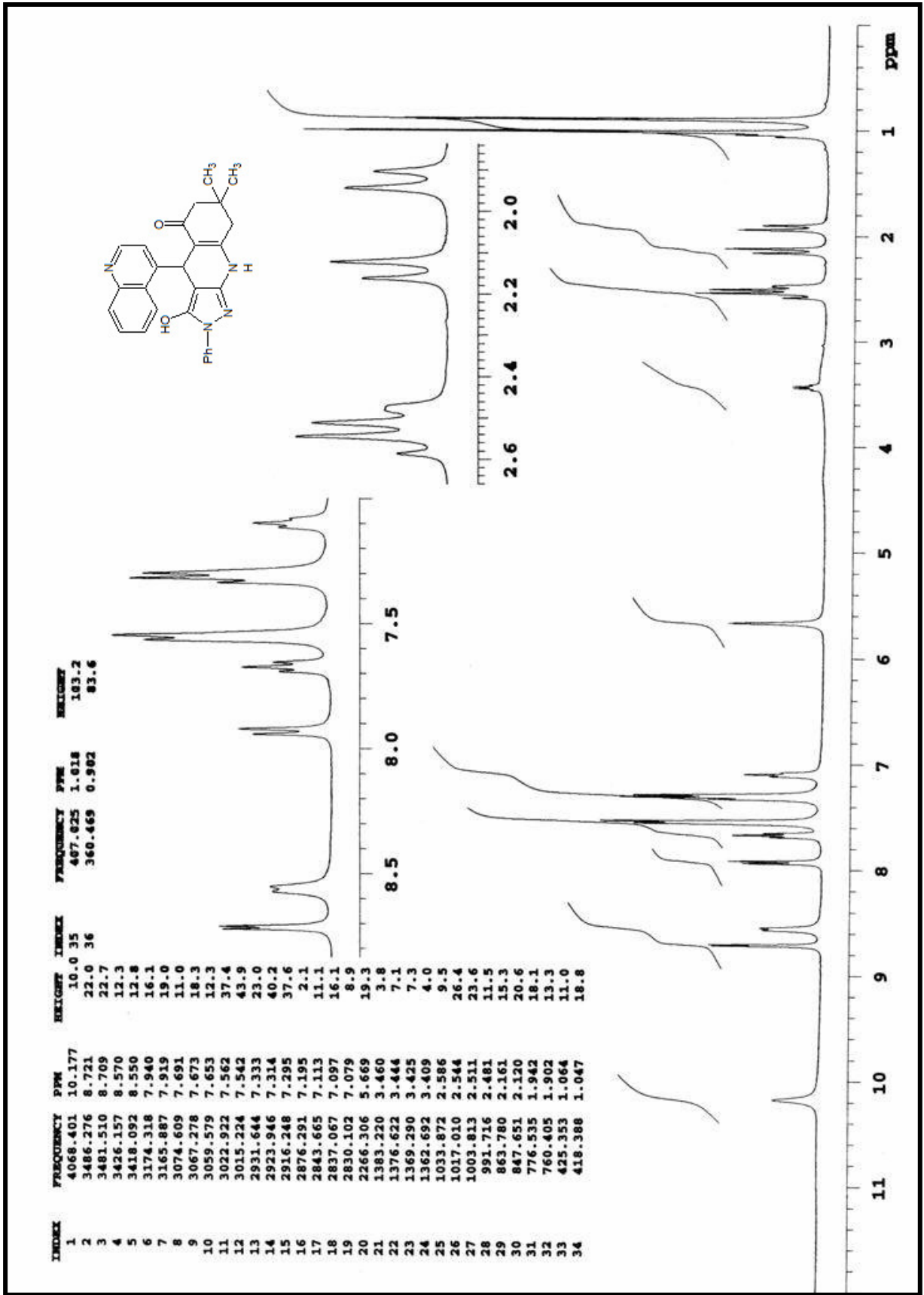
8.5.2.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.16 Bileşik 8'in spektroskopik analiz verileri

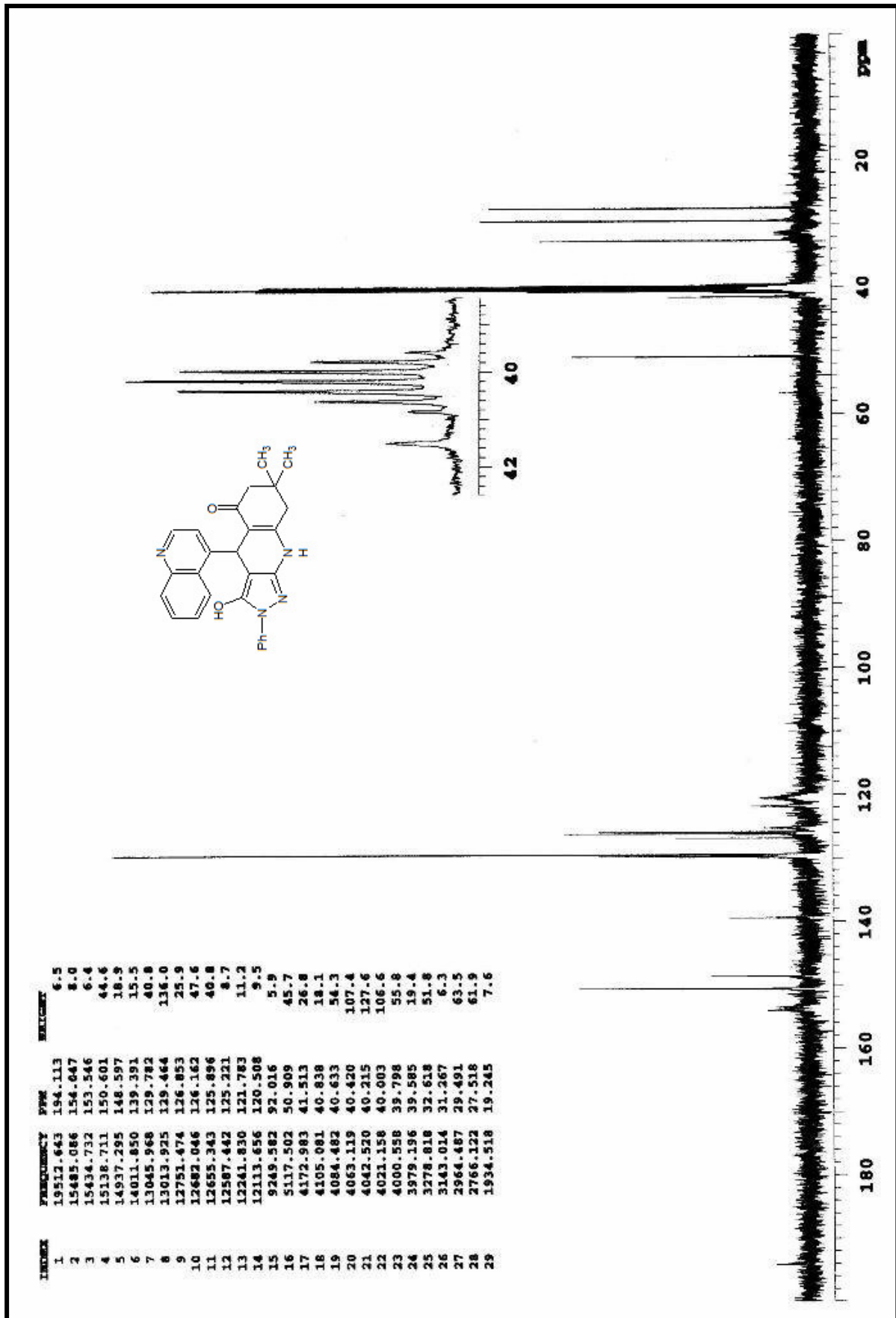
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3300-3175 (NH gerilimi), 3045 (aromatik, =C-H gerilimi), 2960-2883 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve CH gerilimleri), 1638-1448 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1373-1137 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm	0.90 ve 1.02 (2s, 7-(CH_3) $_2$, 6H), 1.92 (d, 6-CH, 1H, $J=16.1$ Hz), 2.14 (d, 6-CH, 1H, $J=16.1$ Hz), 2.49 (d, 8-CH, 1H, $J=16.7$ Hz), 2.56 (d, 8-CH, 1H, $J=16.7$ Hz), 5.67 (br.s, 4-CH, 1H), 7.08-8.72 (m, aromatik , 11H), 10.18 (br.s, 9-NH, 1H)			
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm	27.52 ve 29.49 (7C-(CH_3) $_2$), 31.27 (7-C), 32.62 (4-CH), 41.51 (6- CH_2), 50.91 (8- CH_2), 120.51, 121.78, 125.22, 125.90, 126.16, 126.85, 129.46, 129.78, 139.39, 148.60, 150.60, 153.55, 154.05 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 20C), 194.11 (5-C karbonil karbonu)			
MALDI-TOF MS m/z (%)	436.991 (100, M^+), 458.987 (85, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 474.961 (70, $[\text{M}+\text{K}]^+$)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	74.29	5.54	12.84
	ANALİZ SONUÇLARI	74.35	5.48	12.93



Şekil 8.39 Bileşik 8'in FT-IR spektrumu (KBr disk).

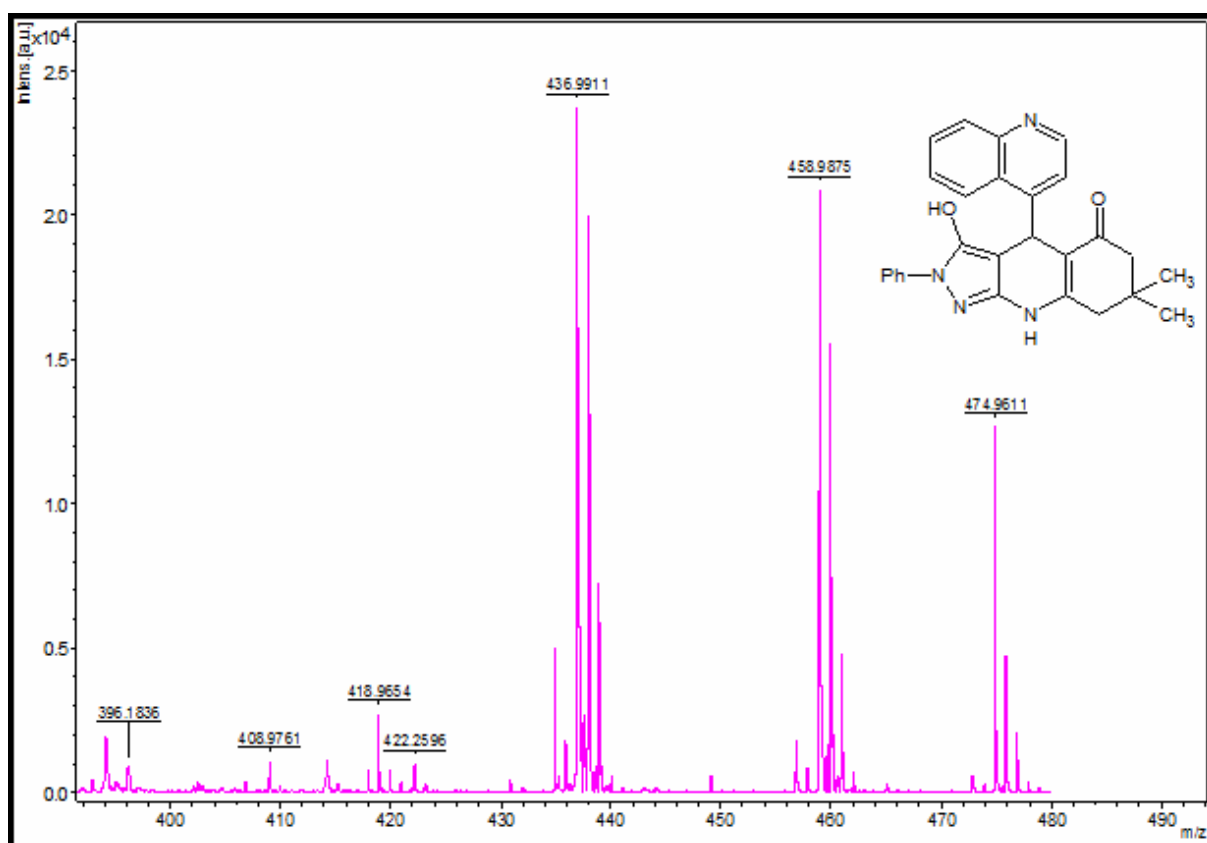


Şekil 8.40 Bileşik 8'in ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



Şekil 8.41 Bileşik 8'in ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).

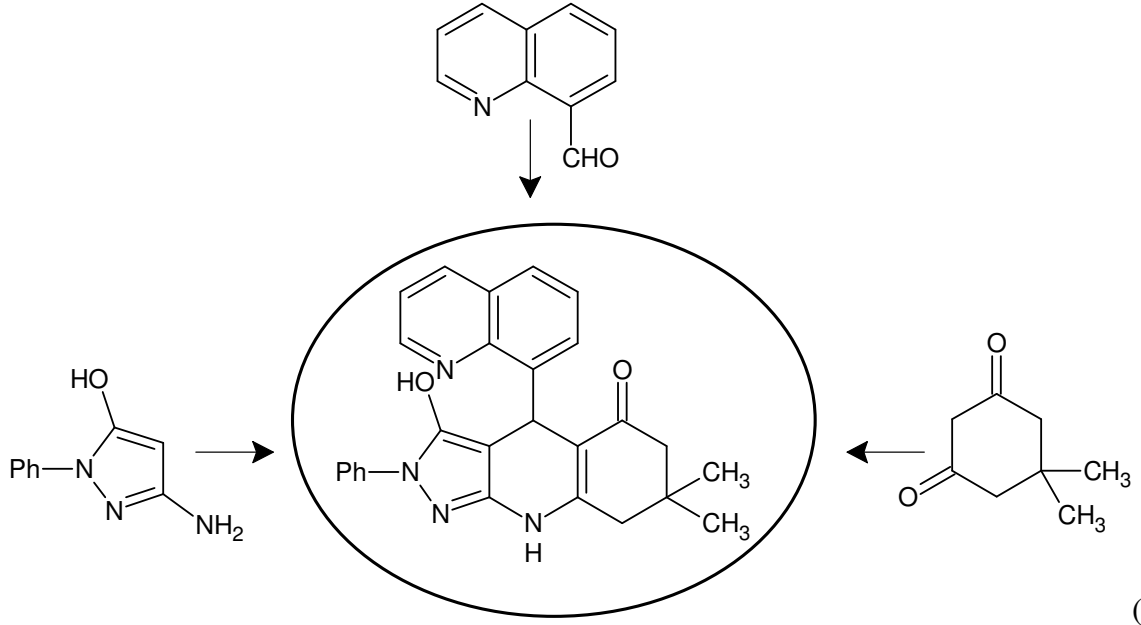
m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area	m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area
394,1546	21,8	4080	1254	1949,28	915	436,9911	342,3	23158	2967	25165,37	5863
396,1836	8,3	1219	1242	733,66	357	437,997	218,6	6438	5607	16149,46	2026
408,9761	12,7	750	3794	1065,36	184	456,9584	28	94	6567	1972,04	211
414,2275	11,5	1084	1403	930,55	406	458,9875	322,5	32009	3681	22239,63	4395
417,9527	9,4	153	5869	761,18	80	459,9975	173,1	5837	6516	11876,12	1281
418,9654	33,5	2935	6063	2674,02	279	474,9611	184,2	190031	5748	12936,26	1666
422,2596	11,1	566	2524	868,16	214	475,9713	29,9	1293	10816	2186,53	156
434,9625	70,2	977	6267	5258,33	560	476,9682	14,6	253	7738	1001,7	96



Şekil 8.42 Bileşik 8'in MALDI-TOF MS spektrumu.

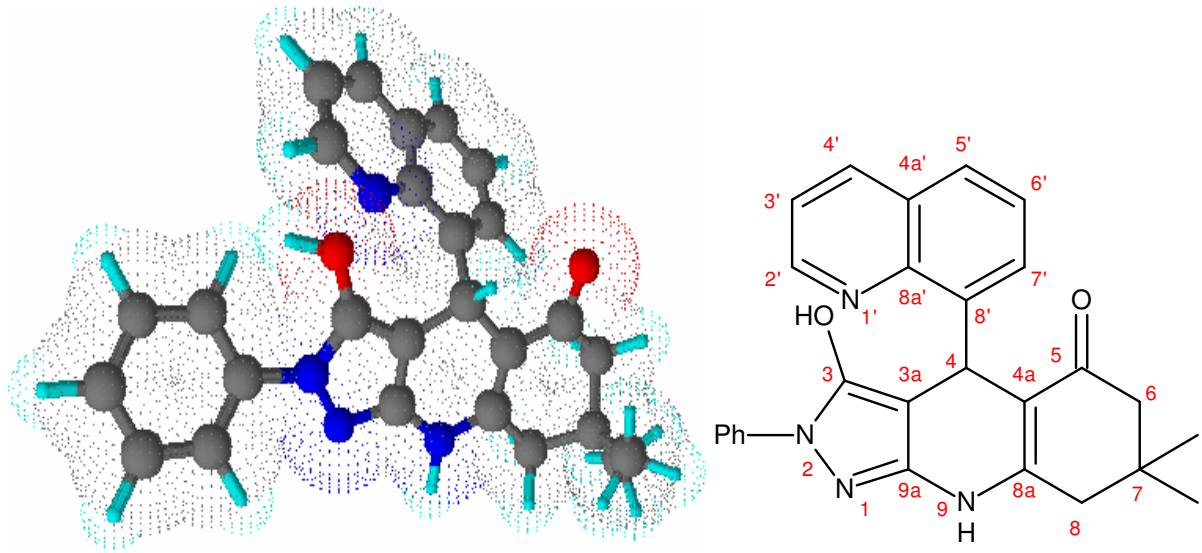
8.5.3 Bileşik 9:

3-Hidroksi -7,7-dimetil-2-fenil- 4-(kinolin-8-il)-2,4,6,7,8,9-hekzahidro-5H-pirazolo[3,4-b]kinolin-5-on



Çizelge 8.17 Bileşik 9'un reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₂
Molekül ağırlığı (g/mol)	436.5050
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	74
Erime noktası (°C)	273
Kristallendirme çözücüsü	etil alkol
Renk ve Kristal yapısı	koyu sarı-toz
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

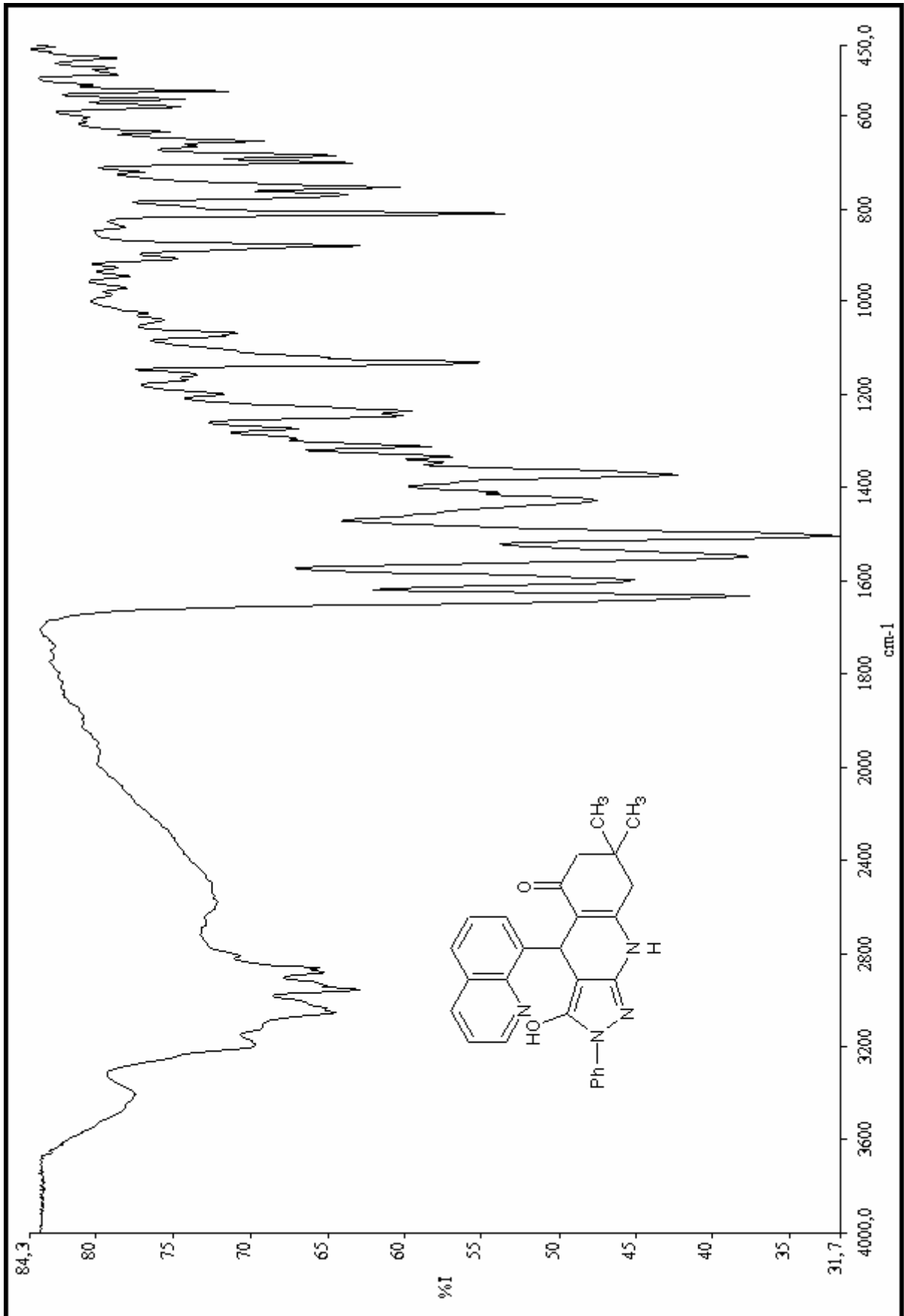


Şekil 8.43 Bileşik 9'un moleküler modeli ve yapısal formülü.

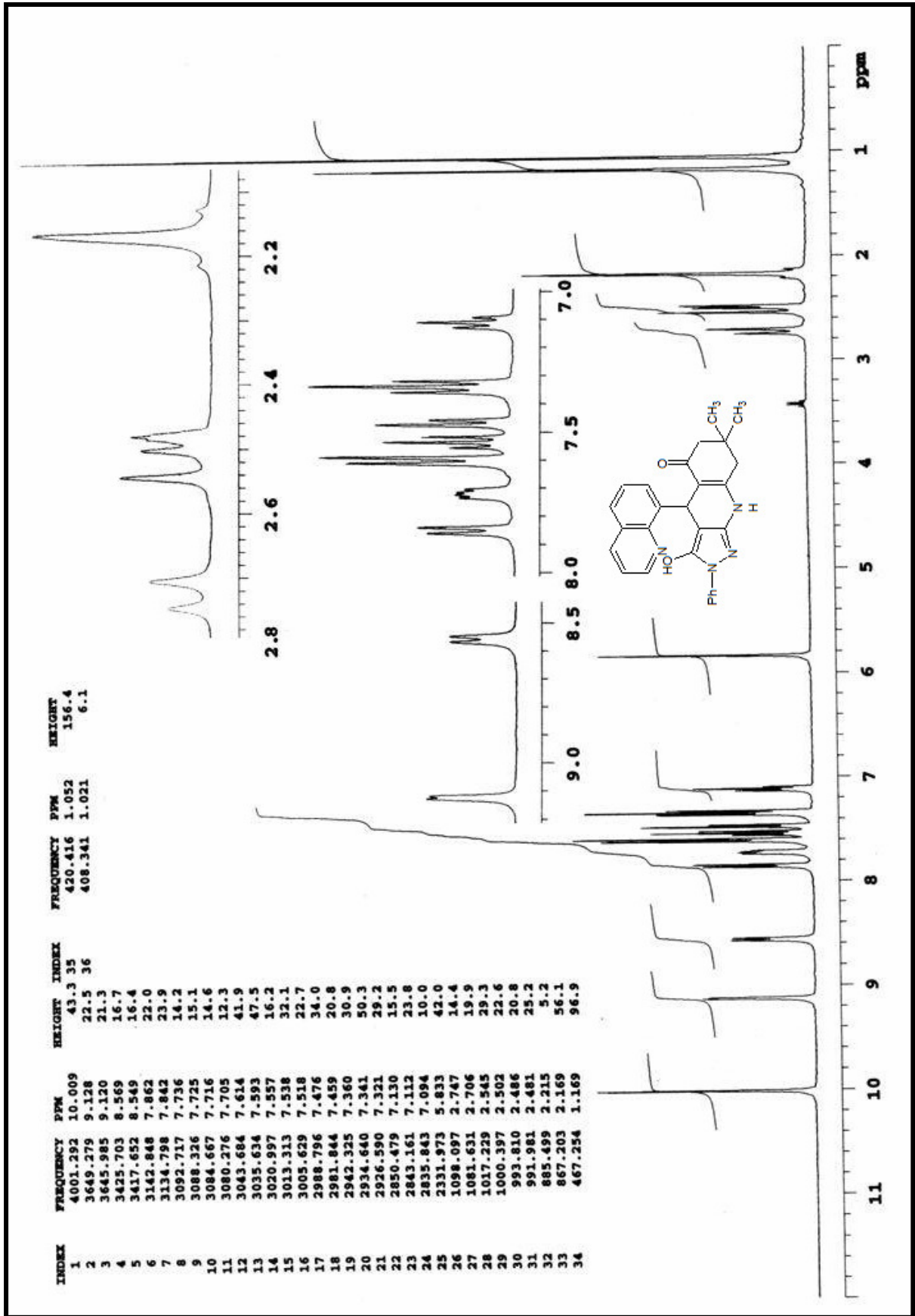
8.5.3.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.18 Bileşik 9'un spektroskopik analiz verileri

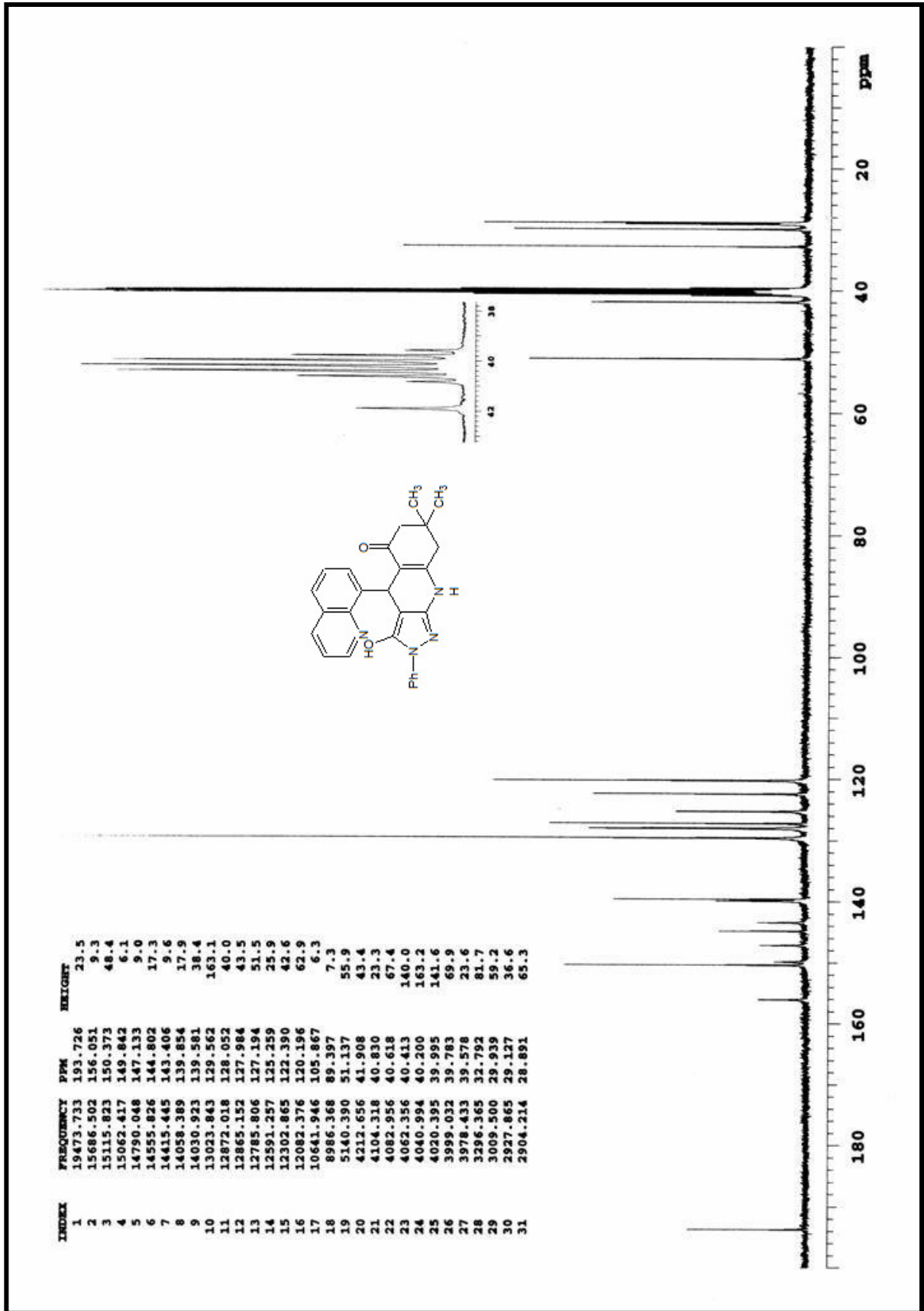
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3300-3196 (NH gerilimi), 3058 (aromatik, =C-H gerilimi), 2956-2884 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve CH gerilimleri), 1633-1428 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1372-1131 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
^1H-NMR (DMSO- d_6) δ ppm	1.05 ve 1.17 (2s, 7-(CH_3) $_2$, 6H), 2.17 (t, 6- CH_2 , 2H), 2.52 (d, 8- CH , 1H, $J=16.6$ Hz), 2.72 (d, 8- CH , 1H, $J=16.6$ Hz), 5.83 (br.s, 4- CH , 1H), 7.09-9.12 (m, aromatik , 11H), 10.01 (br.s, 9-NH, 1H)			
^{13}C-NMR (DMSO- d_6) δ ppm	28.89 ve 29.94 (7C-(CH_3) $_2$), 29.13 (7-C), 32.79 (4-CH), 41.91 (6- CH_2), 51.13 (8- CH_2), 105.87, 120.2, 122.39, 125.26, 127.19, 127.98, 128.05, 129.56, 139.58, 139.85, 143.41, 144.80, 147.13, 149.84, 150.37, 156.05 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 20C), 193.73 (5-C karbonil karbonu)			
MALDI-TOF MS m/z (%)	436.984 (100, M^+), 458.985 (65, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 474.963 (45, $[\text{M}+\text{K}]^+$)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	74.29	5.54	12.84
	ANALİZ SONUÇLARI	74.38	5.43	12.96



Şekil 8.44 Bileşik 9'un FT-IR spektrumu (KBr disk).

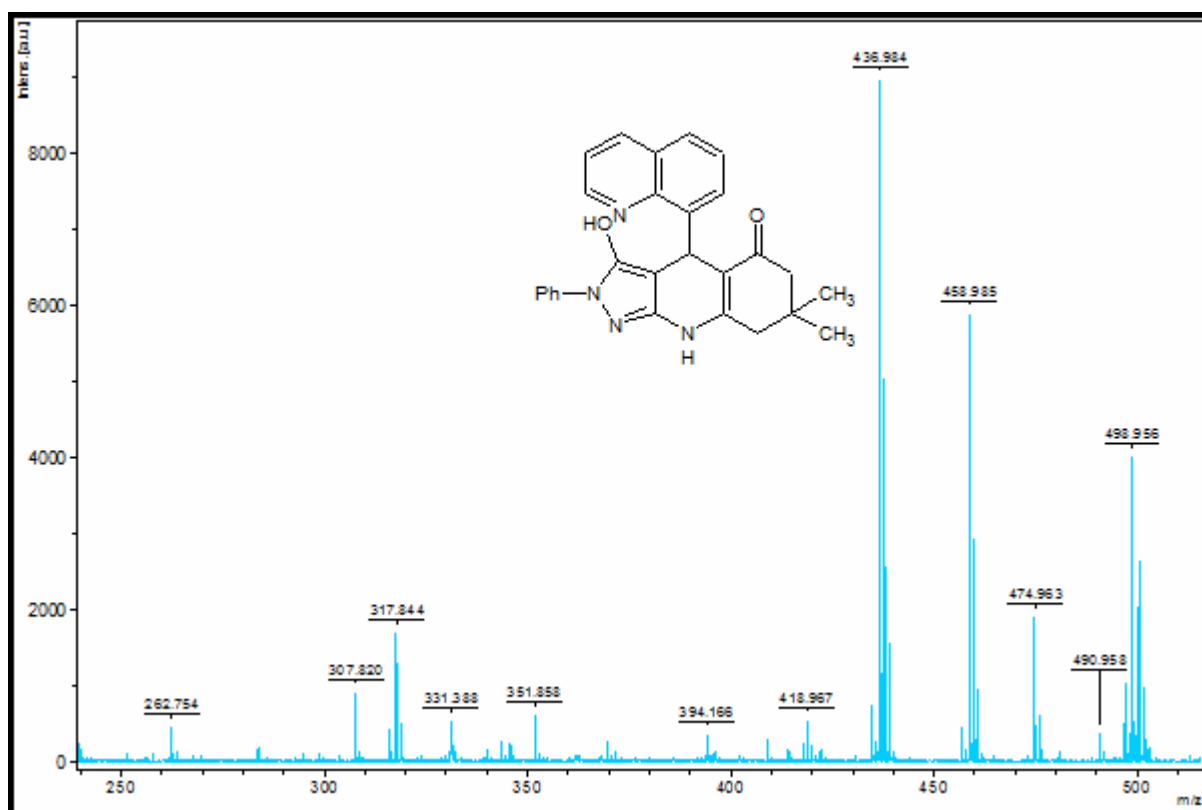


Şekil 8.45 Bileşik 9'un ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).



Şekil 8.46 Bileşik 9'un ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).

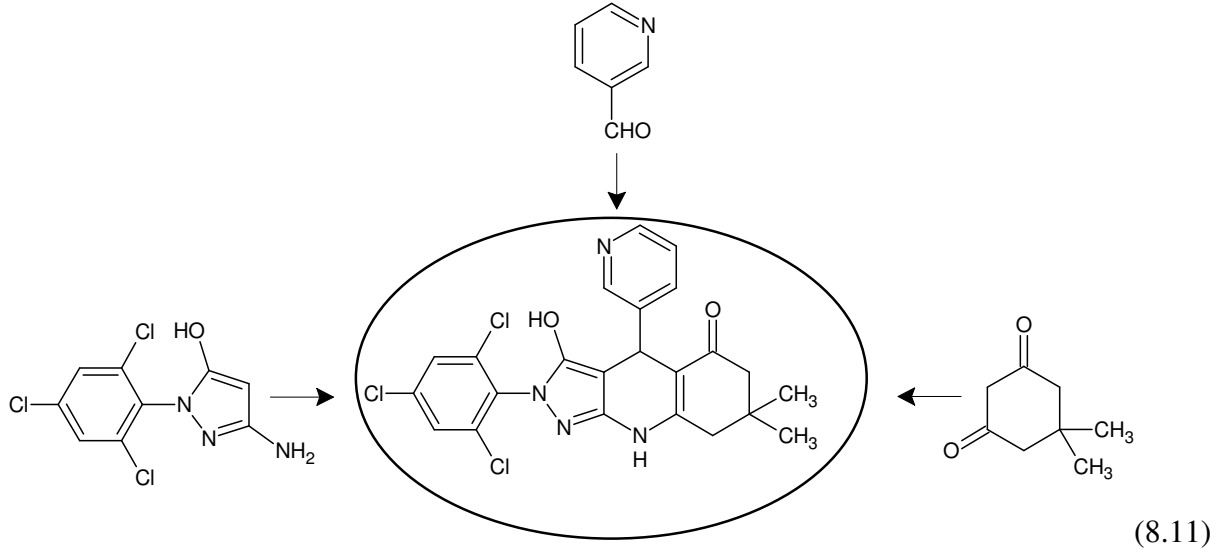
m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area	m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area
262,754	19,7	522	5602	446,05	28	438,001	116,3	3356	6633	3247,51	341
307,82	48,7	3923	4943	927,58	83	456,962	19	182	8802	440,97	35
315,826	21,5	593	6184	460,54	34	458,985	260	46845	5051	6073,5	872
317,844	84,9	4597	5646	1768,05	138	459,998	79,7	1408	7685	1802,17	169
331,388	19,6	1207	1281	455,44	162	474,963	95,9	11877	6739	2001,71	215
351,858	22	1797	6673	600,44	43	490,958	21,2	397	7804	374,78	38
394,166	13,4	362	1507	313,98	120	496,949	28	95	6211	464,83	60
418,967	20,3	492	7872	564,29	44	497,295	63,5	217	6005	1054,82	130
434,97	29,1	197	6558	804,92	78	498,956	258,5	7417	5754	4330,31	608
436,984	337	30884	4443	9188,74	1432	500,962	152,6	16017	6435	2538,36	311



Şekil 8.47 Bileşik 9'un MALDI-TOF MS spektrumu.

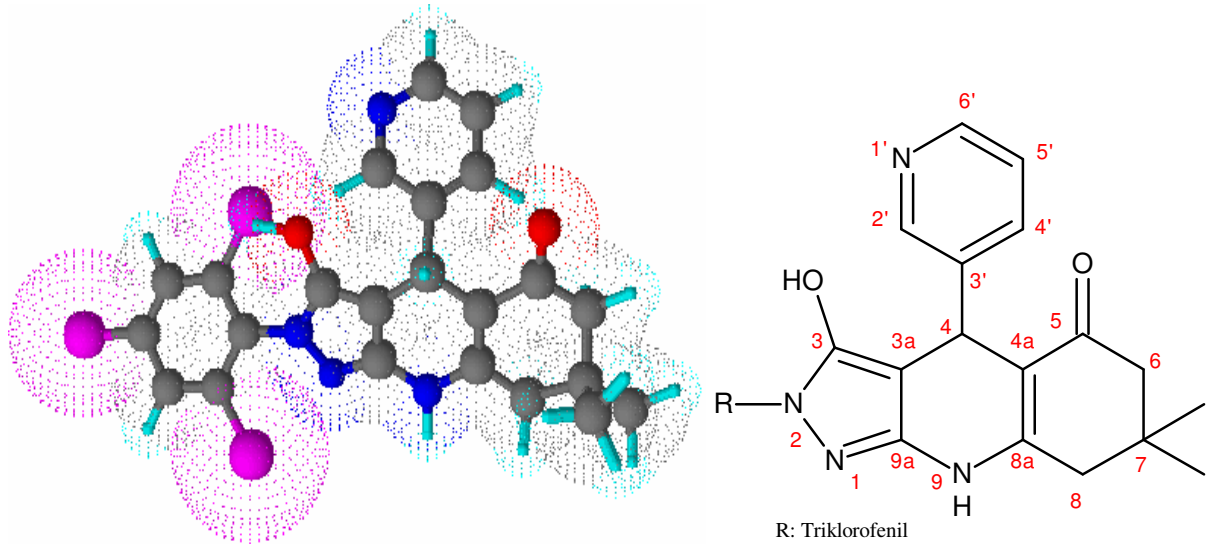
8.5.4 Bileşik 10:

3-Hidroksi-7,7-dimetil-2-(2,4,6-triklorofenil)-4-(piridin-3-il)-2,4,6,7,8,9-hekzahidro-5H-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-5-on



Çizelge 8.19 Bileşik 10'un reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₃ H ₁₉ Cl ₃ N ₄ O ₂
Molekül ağırlığı (g/mol)	489.78156
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	76
Erime noktası (°C)	275
Kristallendirme çözücüsü	etil alkol
Renk ve Kristal yapısı	parlak krem renkli-pamuksu kristaller
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

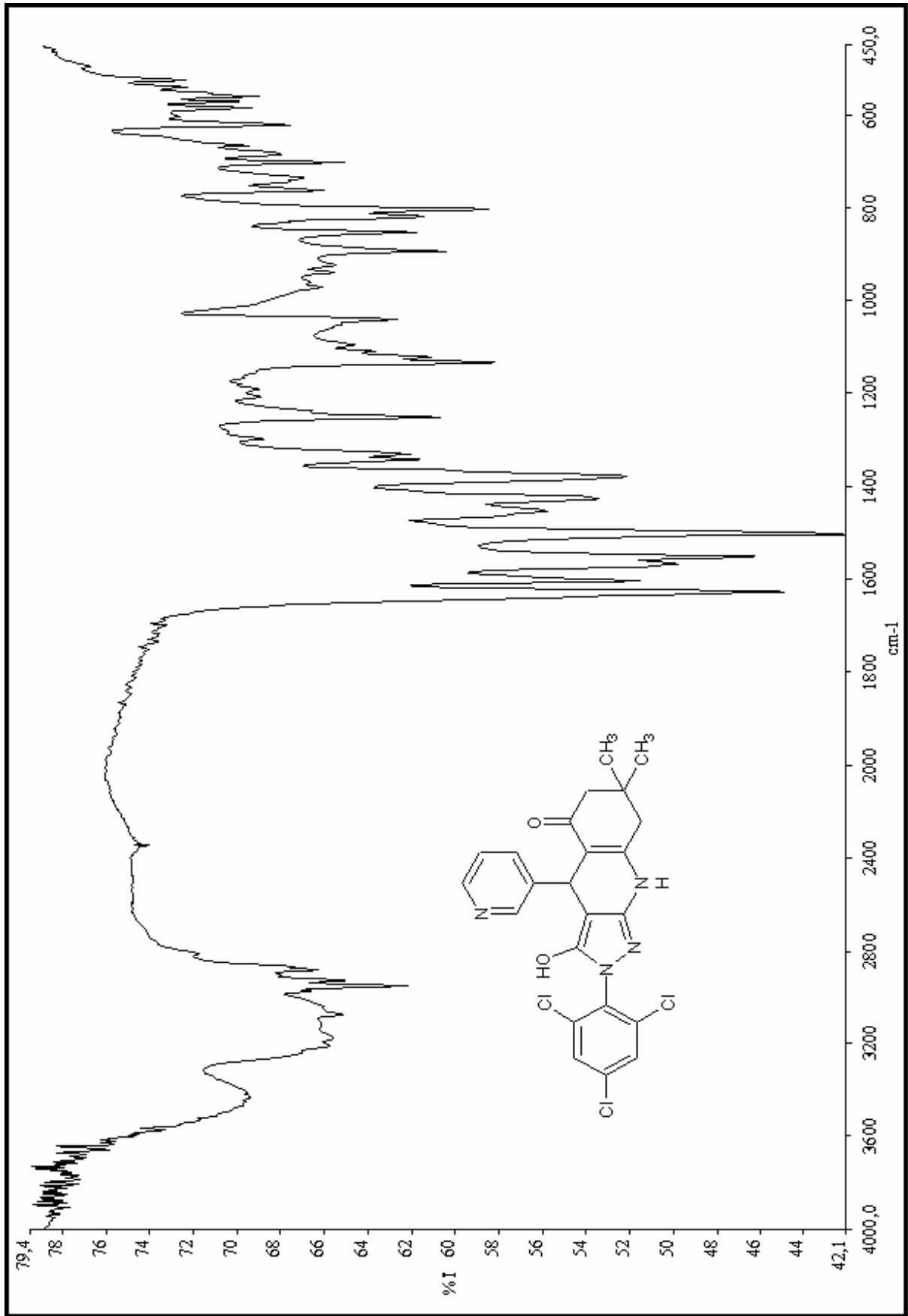


Şekil 8.48 Bileşik 10'un moleküler modeli ve yapısal formülü.

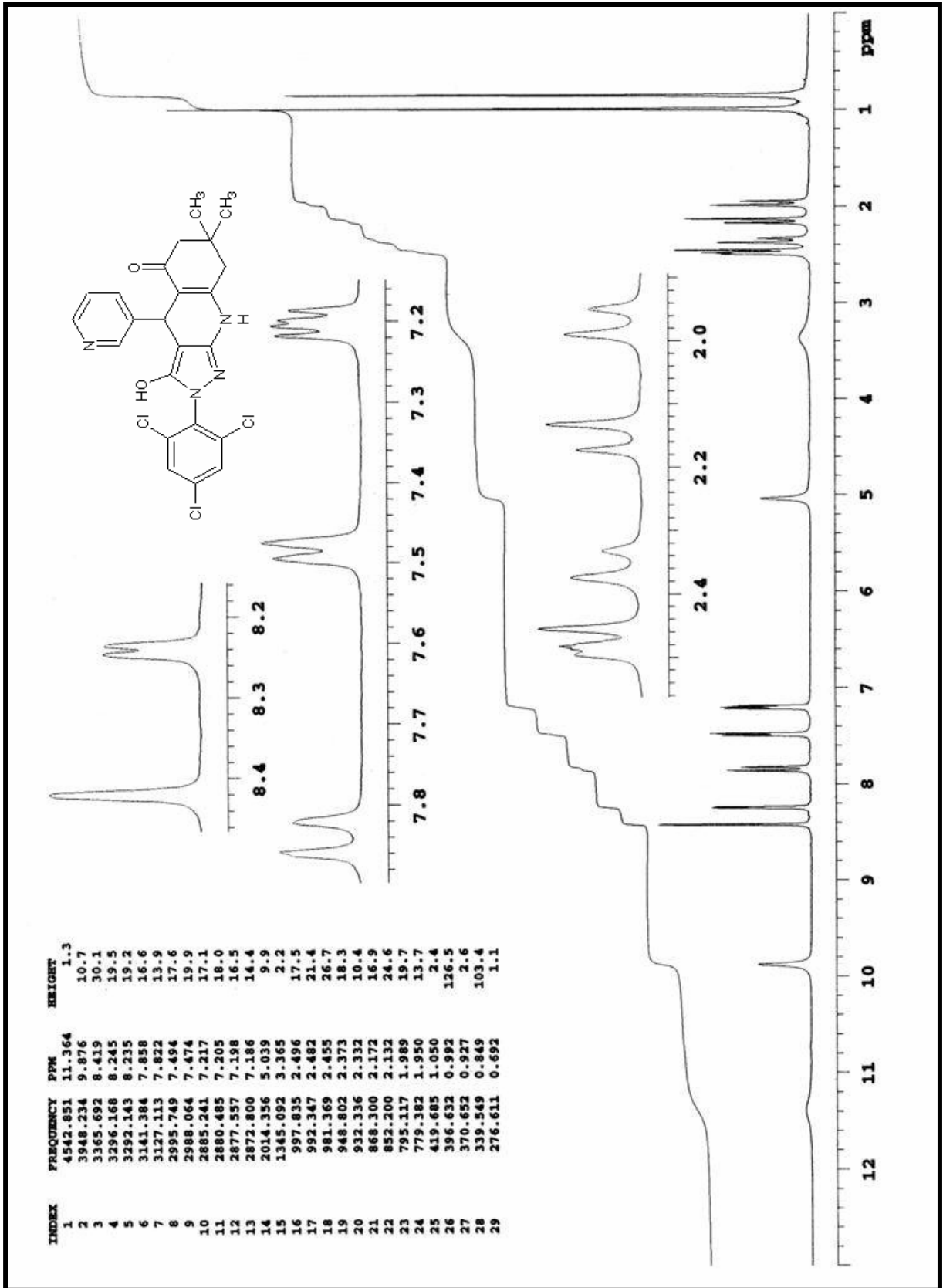
8.5.4.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.20 Bileşik 10'un spektroskopik analiz verileri

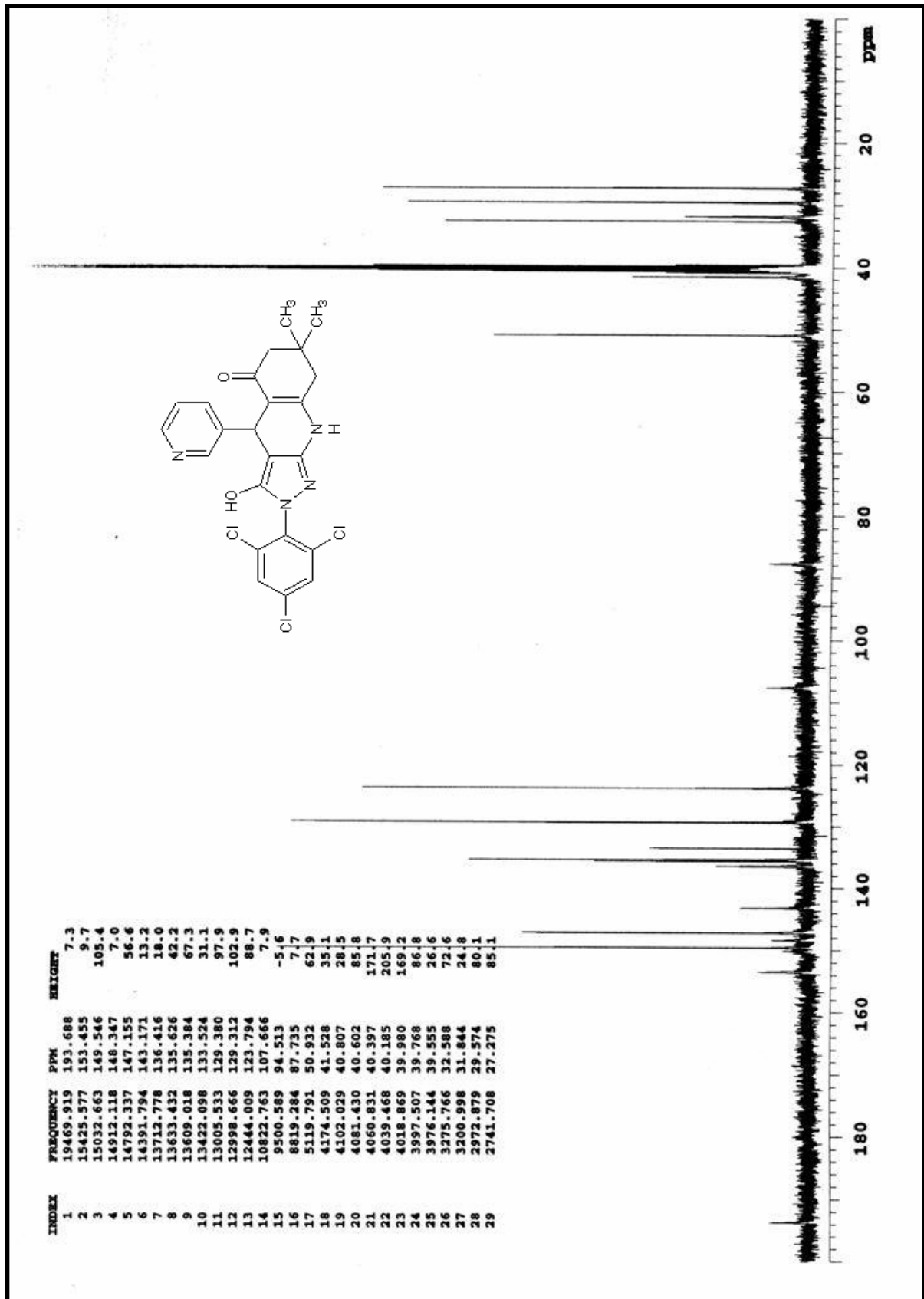
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3435 (NH gerilimi), 3077 (aromatik, =C-H gerilimi), 2952-2884 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve CH gerilimleri), 1627-1427 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1379-1134 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm	0.85 ve 0.99 (2s, 7-(CH_3) $_2$, 6H), 1.97 (d, 6-CH, 1H, J=16.1 Hz), 2.15 (d, 6-CH, 1H, J=16.1 Hz), 2.35 (d, 8-CH, 1H, J=16.5 Hz), 2.47 (d, 8-CH, 1H, J=16.5 Hz), 5.04 (br.s, 4-CH, 1H), 7.19-8.42 (m, aromatik , 6H), 9.88 (br.s, 9-NH, 1H)			
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm	27.28 ve 29.57 (7C-(CH_3) $_2$), 31.84 (7-C), 32.59 (4-CH), 41.53 (6- CH_2), 50.93 (8- CH_2), 107.67, 123.79, 129.31, 129.38, 133.52, 135.38, 135.63, 136.42, 143.17, 147.16, 148.35, 149.55, 153.46 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 16C), 193.75 (5-C karbonil karbonu)			
MALDI-TOF MS m/z (%)	488.875, 490.874 (70, M^+), 510.873, 512.873 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 526.863, 528.862 (85, $[\text{M}+\text{K}]^+$)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	56.40	3.91	11.44
	ANALİZ SONUÇLARI	56.32	3.85	11.57



Şekil 8.49 Bileşik 10'un FT-IR spektrumu (KBr disk).

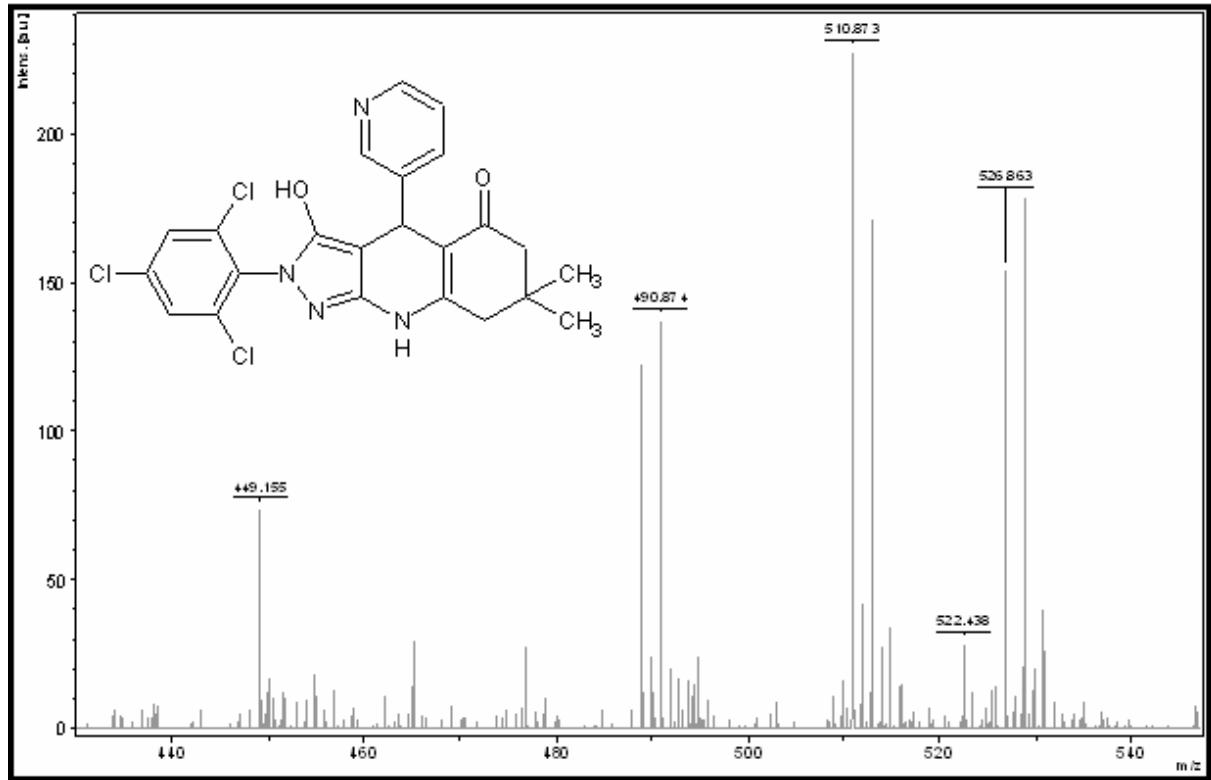


Şekil 8.50 Bileşik 10'un ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).



Şekil 8.51 Bileşik 10'un ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).

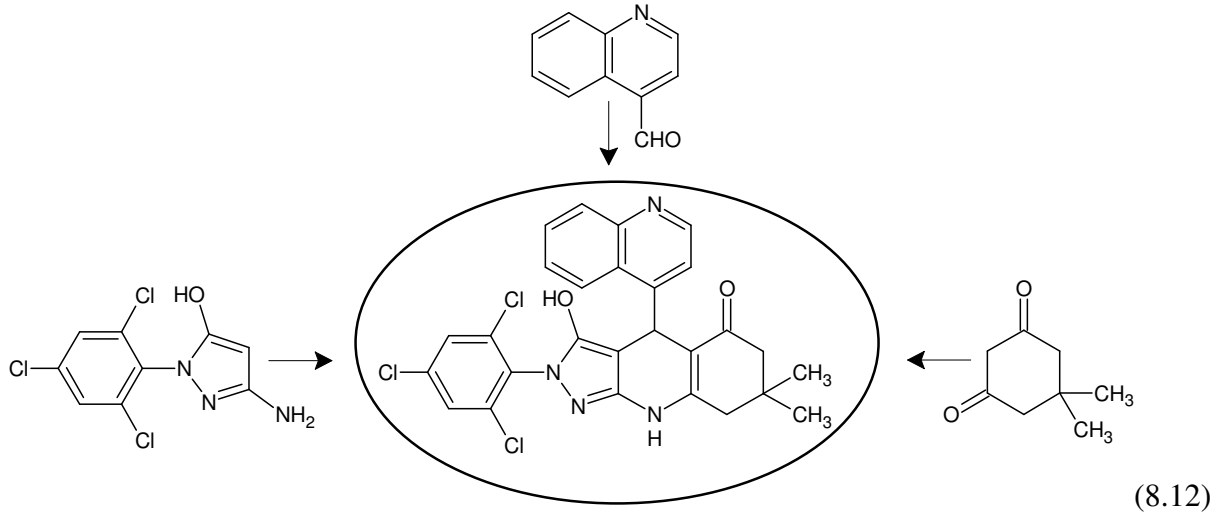
m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area
449,155	12,3	295	8556	71,37	6
488,874	50,4	745	9050	125,4	10
488,875				122	
489,106				12	
490,874	52,9	740	11965	128,36	8
510,873	184,9	6345	8601	220,57	21
512,875	147,3	1541	9902	168,84	14
522,438	26,3	120	12821	26,64	2
526,863	153,7	342	8679	154,08	14
528,862	152,3	307	11689	152,92	10
530,844	32,2	173	14825	32,65	2



Şekil 8.52 Bileşik 10'un MALDI-TOF MS spektrumu.

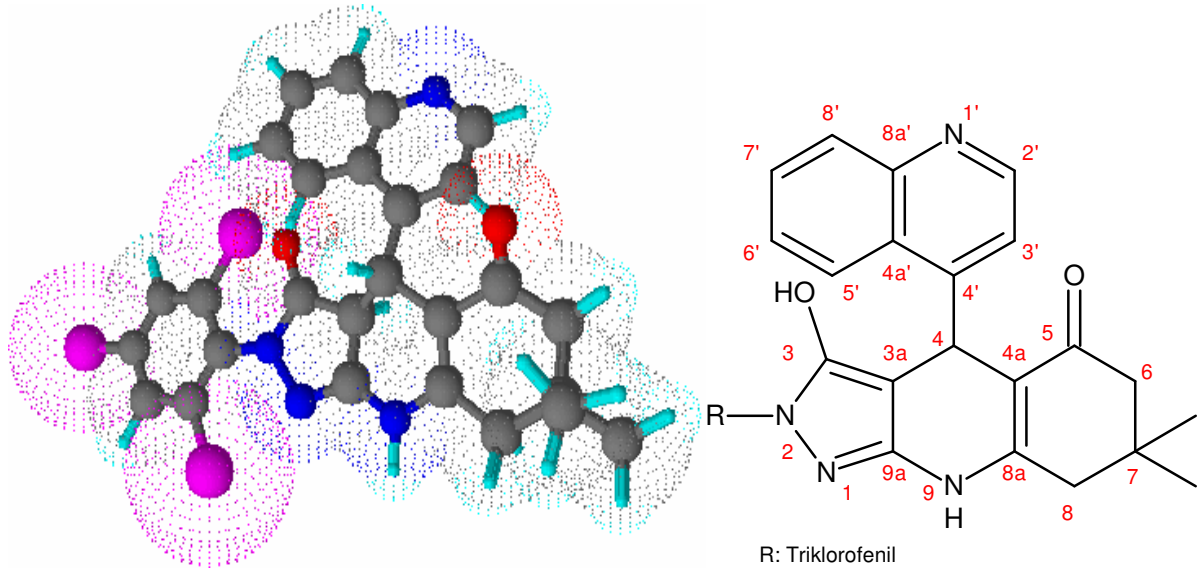
8.5.5 Bileşik 11:

3-Hidroksi-7,7-dimetil-2-(2,4,6-triklorofenil)-4-(kinolin-4-il)-2,4,6,7,8,9-hekzahidro-5H-pirazolo[3,4-*b*]kinolin-5-on



Çizelge 8.21 Bileşik 11'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₇ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ O ₂
Molekül ağırlığı (g/mol)	539.8402
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	82
Erime noktası (°C)	274
Kristallendirme çözücüsü	etil alkol
Renk ve Kristal yapısı	açık turuncu renkli-toz
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

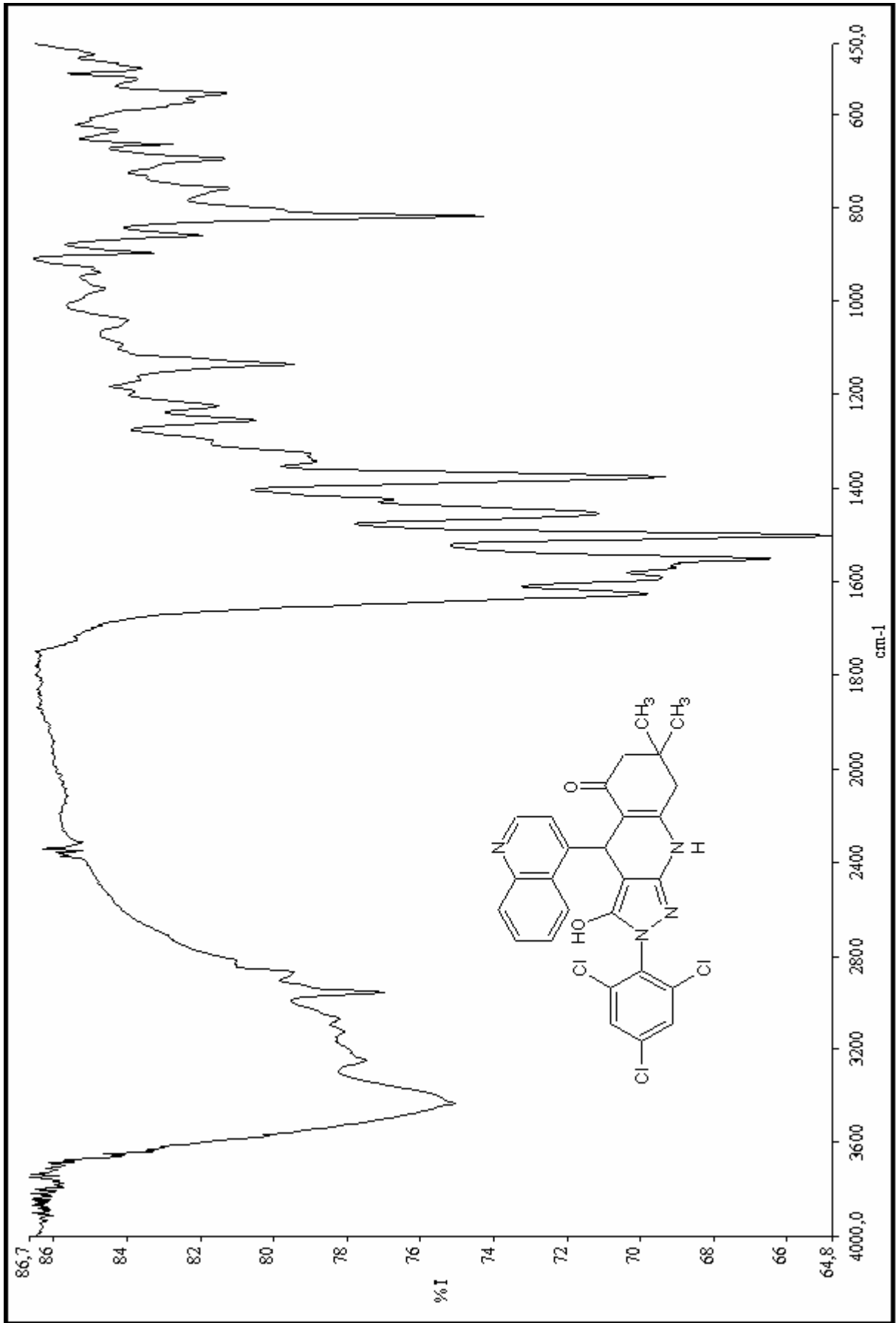


Şekil 8.53 Bileşik 11'in moleküler modeli ve yapısal formülü.

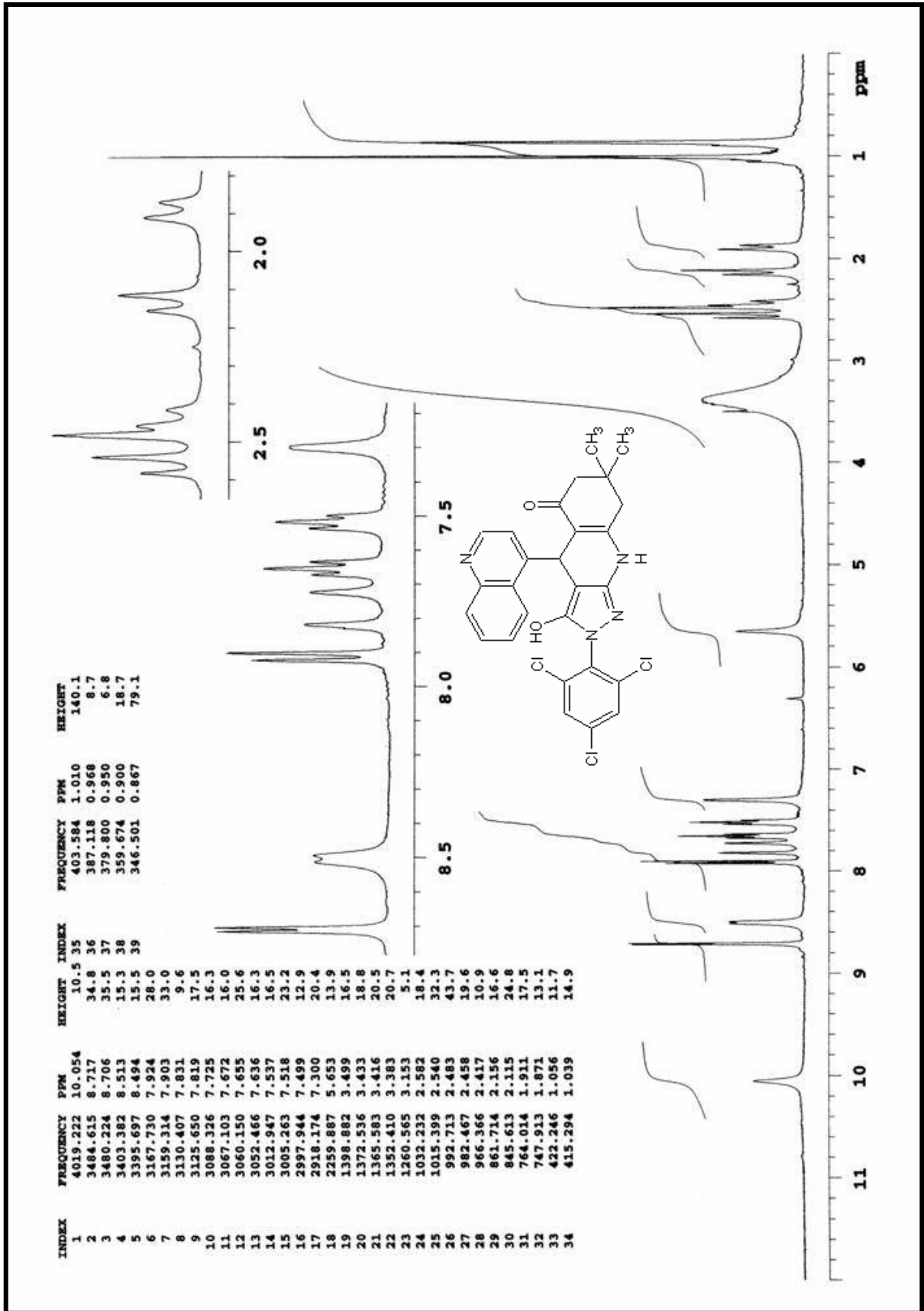
8.5.5.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.22 Bileşik 11'in spektroskopik analiz verileri

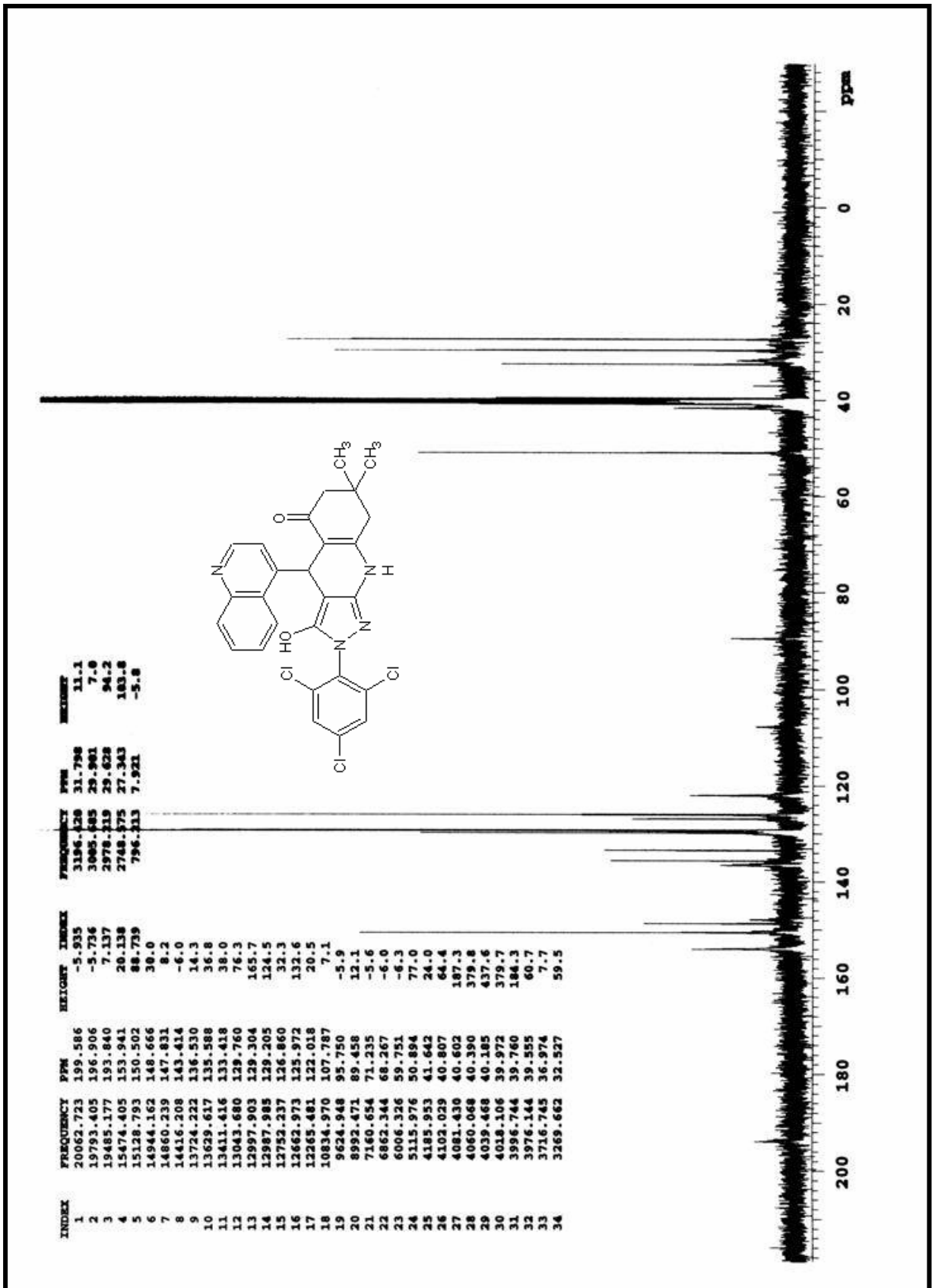
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3434-3247 (NH gerilimi), 3058 (aromatik, =C-H gerilimi), 2958-2884 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve CH gerilimleri), 1626-1456 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1376-1135 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm	0.87 ve 1.01 (2s, 7-(CH_3) $_2$, 6H), 1.89 (d, 6-CH, 1H, J=16.1 Hz), 2.13 (d, 6-CH, 1H, J=16.1 Hz), 2.43 (d, 8-CH, 1H, J=16.8 Hz), 2.56 (d, 8-CH, 1H, J=16.8 Hz), 5.04 (br.s, 4-CH, 1H), 7.19-8.42 (m, aromatik , 8H), 9.88 (br.s, 9-NH, 1H)			
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm	27.36 ve 29.61 (7C-(CH_3) $_2$), 31.64 (7-C), 32.53 (4-CH), 41.59 (6- CH_2), 50.89 (8- CH_2), 107.79, 122.02, 125.97, 126.86, 129.21, 129.30, 129.76, 133.42, 135.59, 136.53, 147.83, 148.67, 150.50, 153.94 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 20C), 193.84 (5-C karbonil karbonu)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	60.07	3.92	10.38
	ANALİZ SONUÇLARI	61.09	3.83	10.45



Şekil 8.54 Bileşik 11'in FT-IR spektrumu (KBr disk).



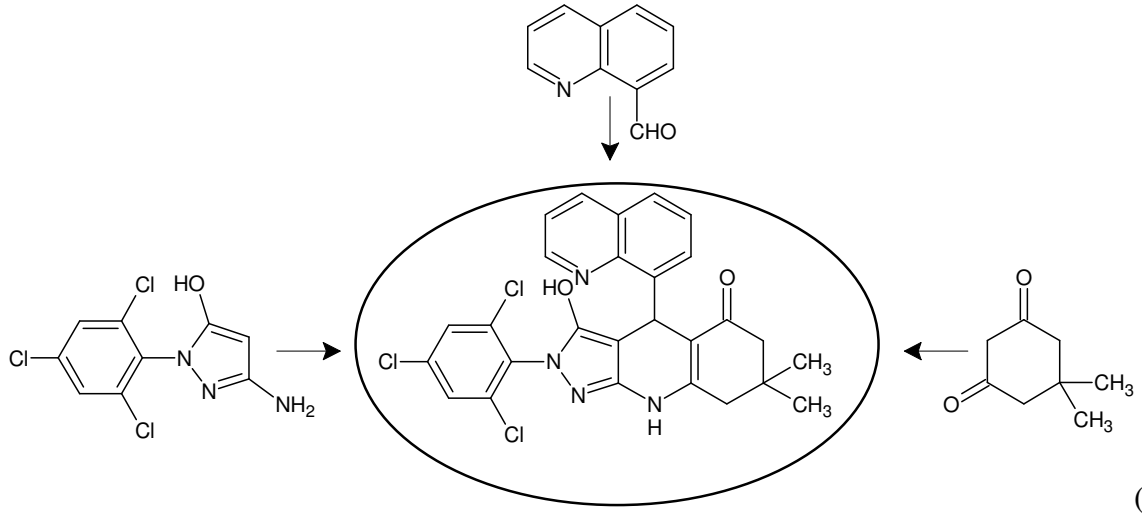
Şekil 8.55 Bileşik 11'in ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).



Şekil 8.56 Bileşik 11'in ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

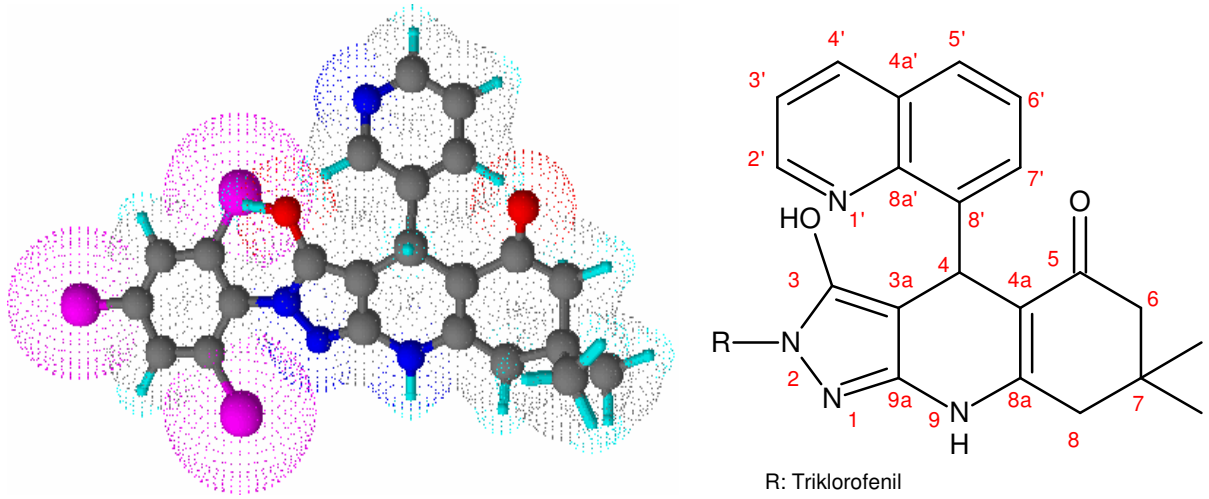
8.5.6 Bileşik 12:

3-Hidroksi-7,7-dimetil-2-(2,4,6-triklorofenil)-4-(kinolin-8-il)-2,4,6,7,8,9-hekzahidro-5H-pirazolo[3,4-b]kinolin-5-on



Çizelge 8.23 Bileşik 12'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₇ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ O ₂
Molekül ağırlığı (g/mol)	539.8402
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	70
Erime noktası (°C)	292-6
Kristallendirme çözücüsü	etil alkol
Renk ve Kristal yapısı	koyu sarı renkli-çubuksu kristaller
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

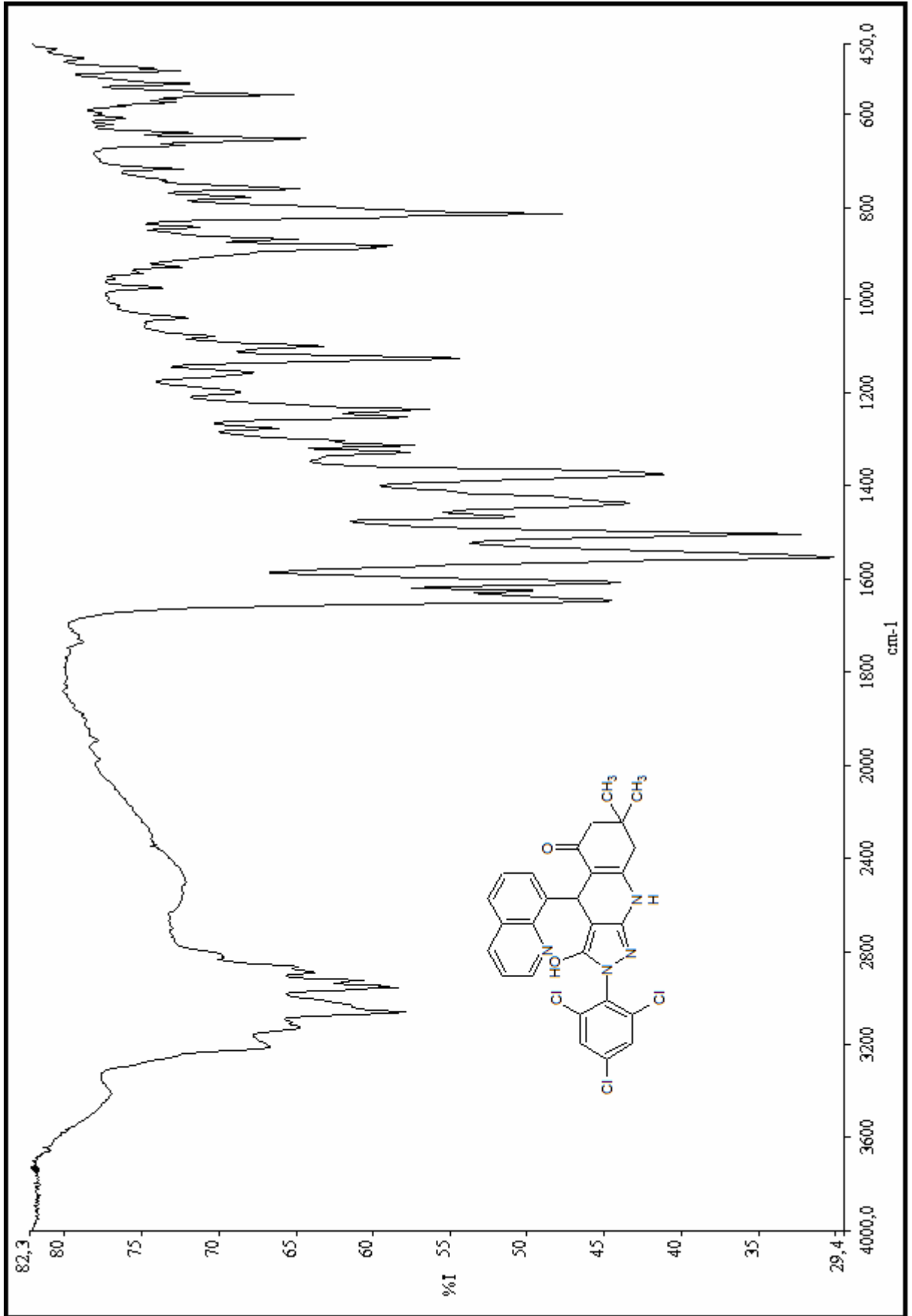


Şekil 8.57 Bileşik 12'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.

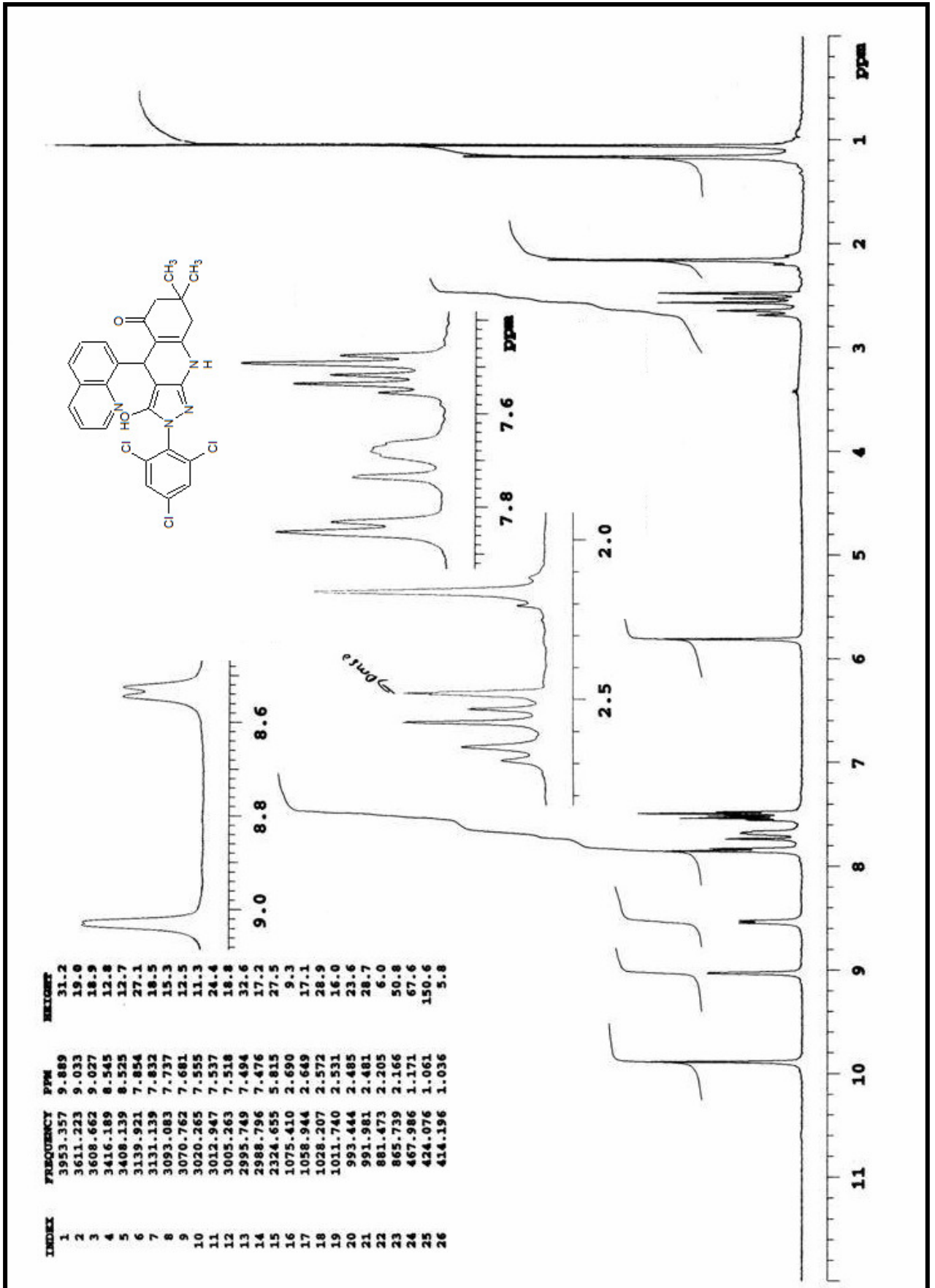
8.5.6.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.24 Bileşik 12'nin spektroskopik analiz verileri

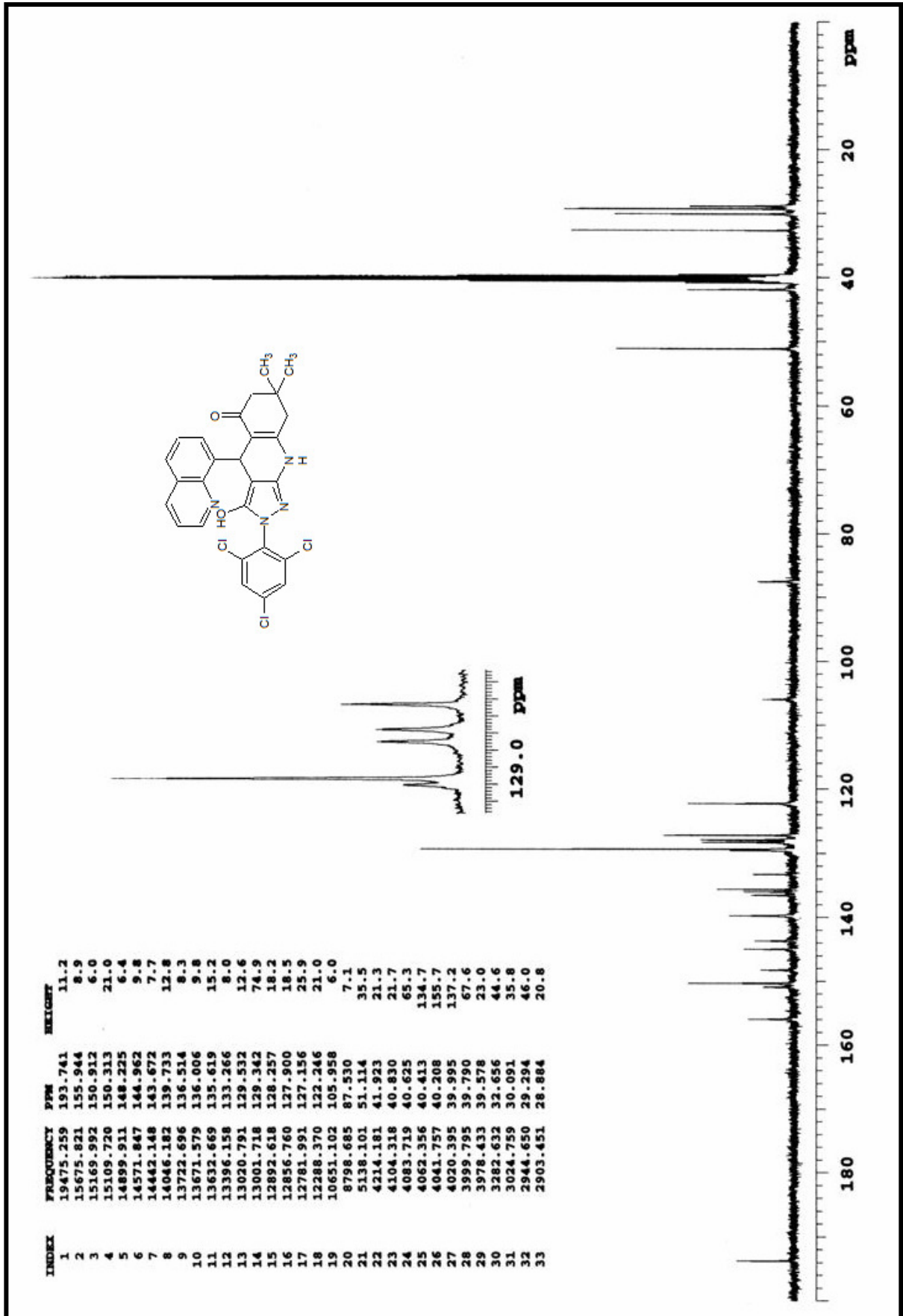
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3213-3129 (NH gerilimi), 3064 (aromatik, =C-H gerilimi), 2958-2892 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve CH gerilimleri), 1646-1438 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1375-1126 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
^1H-NMR (DMSO- d_6) δ ppm	1.06 ve 1.17 (2s, 7-(CH_3) $_2$, 6H), 2.17 (t, 6- CH_2 , 2H), 2.55 (d, 8- CH , 1H, $J=16.5$ Hz), 2.67 (d, 8- CH , 1H, $J=16.5$ Hz), 5.82 (br.s, 4- CH , 1H), 7.48-9.03 (m, aromatik , 8H), 9.89 (br.s, 9-NH, 1H)			
^{13}C-NMR (DMSO- d_6) δ ppm	28.88 ve 29.29 (7C-(CH_3) $_2$), 30.09 (7-C), 32.66 (4- CH), 41.92 (6- CH_2), 51.11 (8- CH_2), 105.96, 122.25, 127.16, 127.90, 128.26, 129.34, 129.53, 133.27, 135.62, 136.01, 136.51, 139.73, 143.67, 144.96, 148.23, 150.31, 150.91, 155.94 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 20C), 193.74 (5-C karbonil karbonu)			
MALDI-TOF MS m/z (%)	538.975, 540.997 (100, M^+), 561.746, 563.146 (30, $[\text{M}+\text{Na}]^+$)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	60.07	3.92	10.38
	ANALİZ SONUÇLARI	61.05	3.85	10.49



Şekil 8.58 Bileşik 12'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).

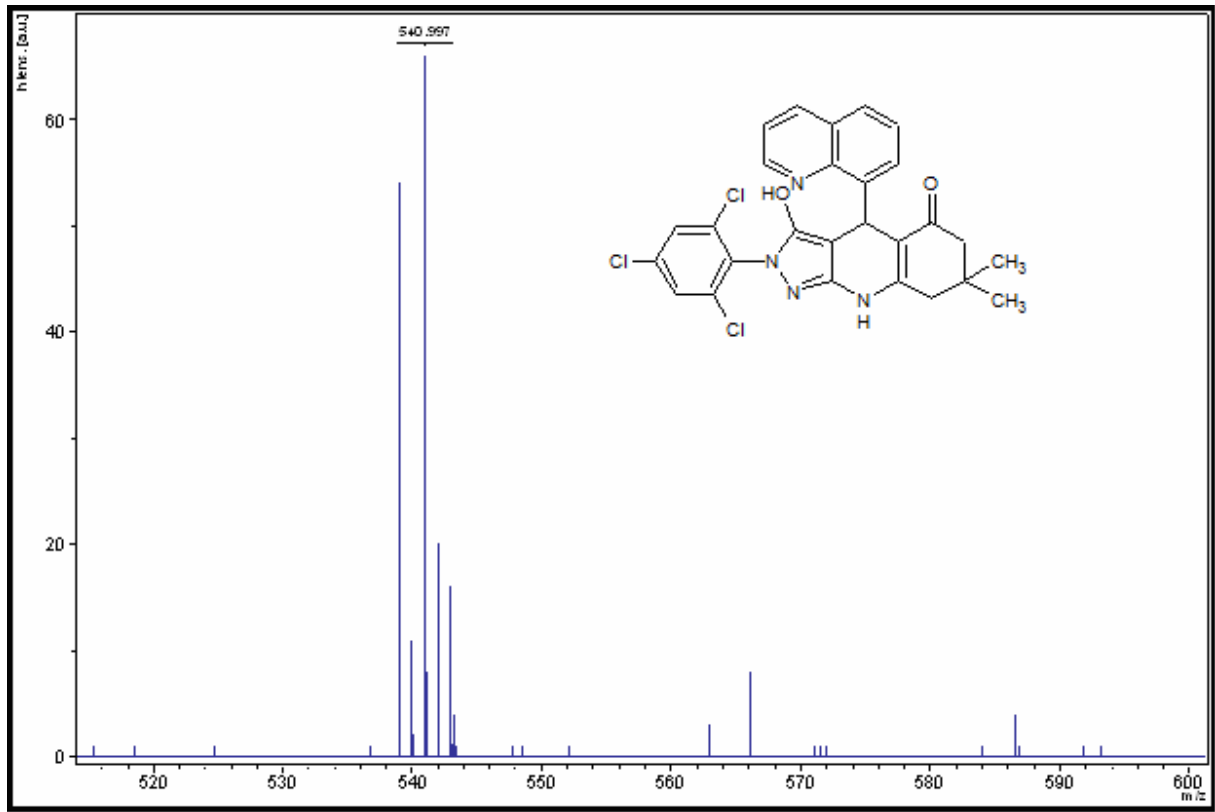


Şekil 8.59 Bileşik 12'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6).



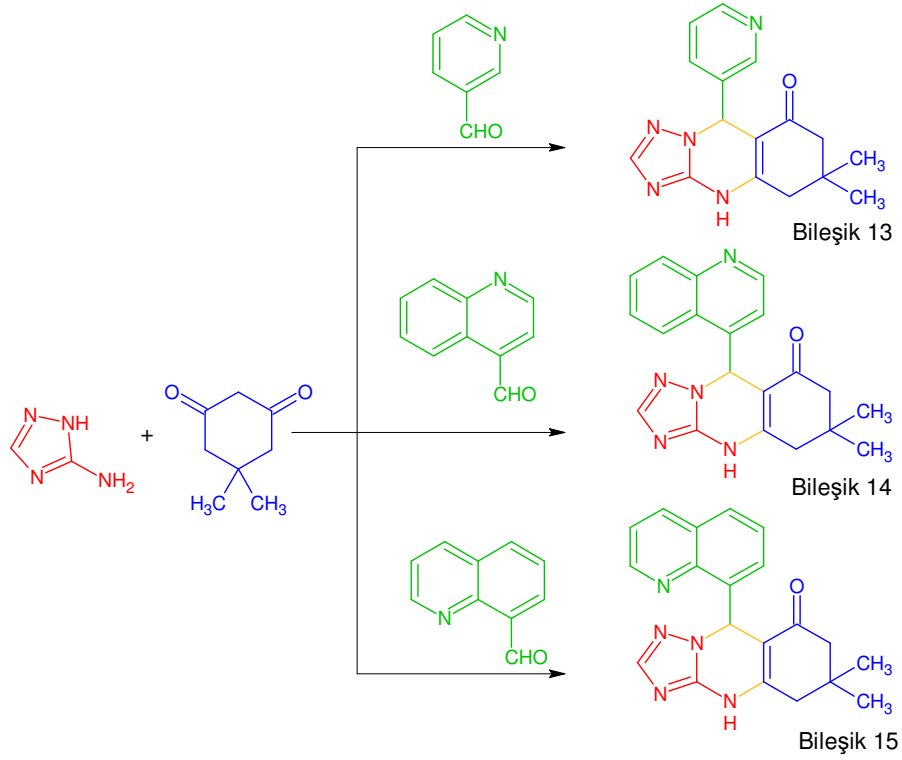
Şekil 8.60 Bileşik 12'nin ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).

m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area
538,794				0	
538,975				20	
539,986				11	
540,997				66	

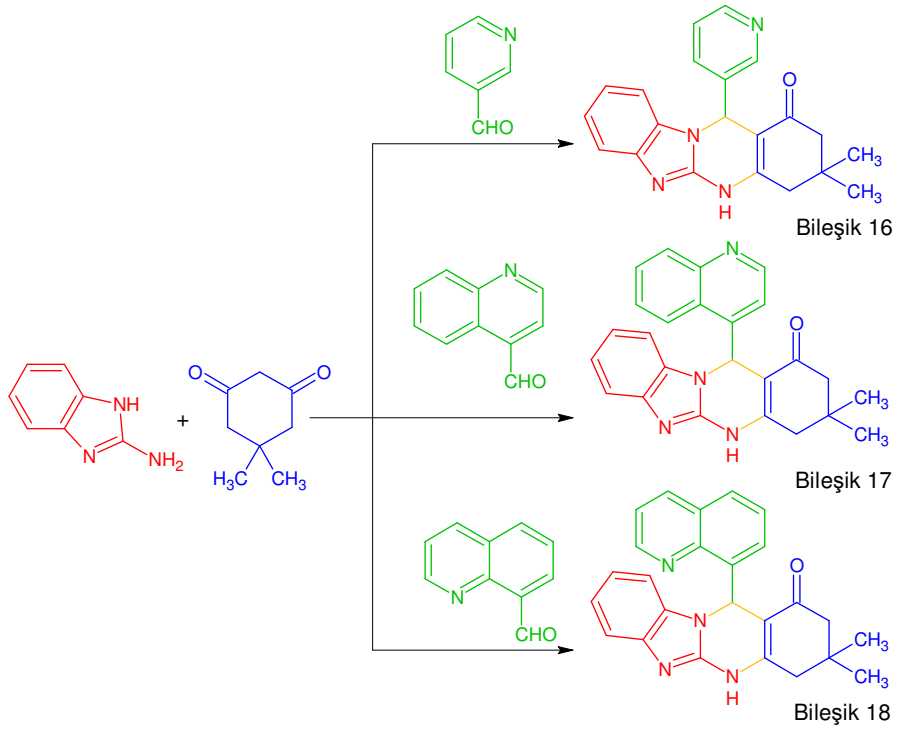


Şekil 8.61 Bileşik 12'nin MALDI-TOF MS spektrumu.

8.6 Triazolo[5,1-*b*]kinazolinon ve Benzimidazolo[2,1-*b*]kinazolinon Bileşiklerinin Sentezlenmesi



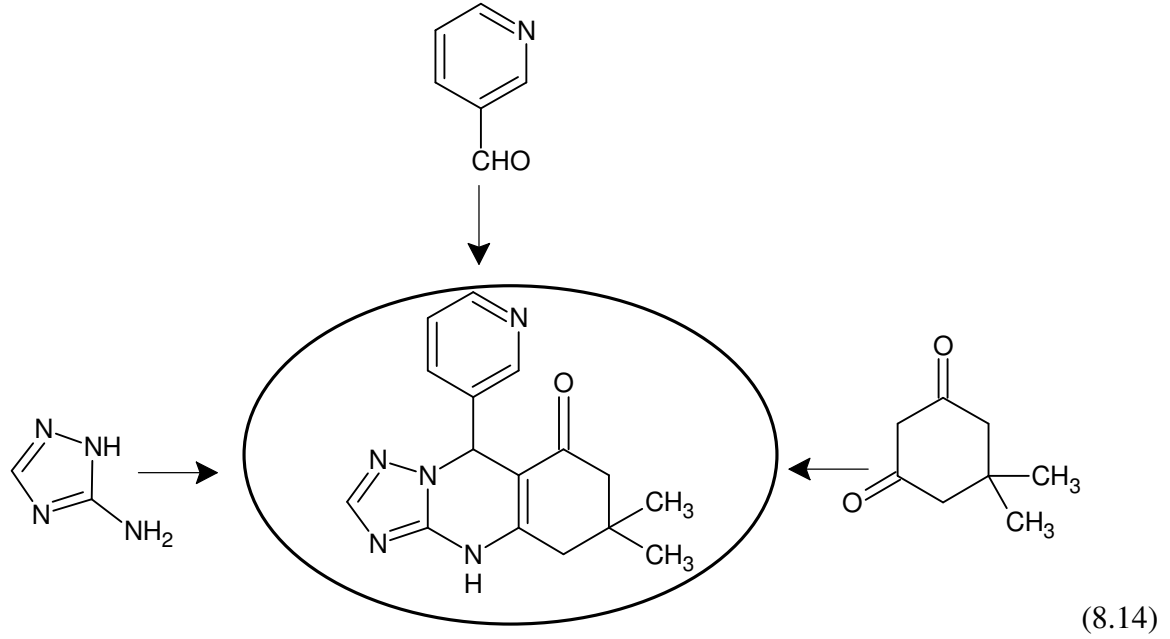
Şekil 8.62 Sentezlenen 3 adet yeni triazolo[5,1-*b*]kinazolinon bileşiği



Şekil 8.63 Sentezlenen 3 adet yeni benzimidazolo[2,1-*b*]kinazolinon bileşiği

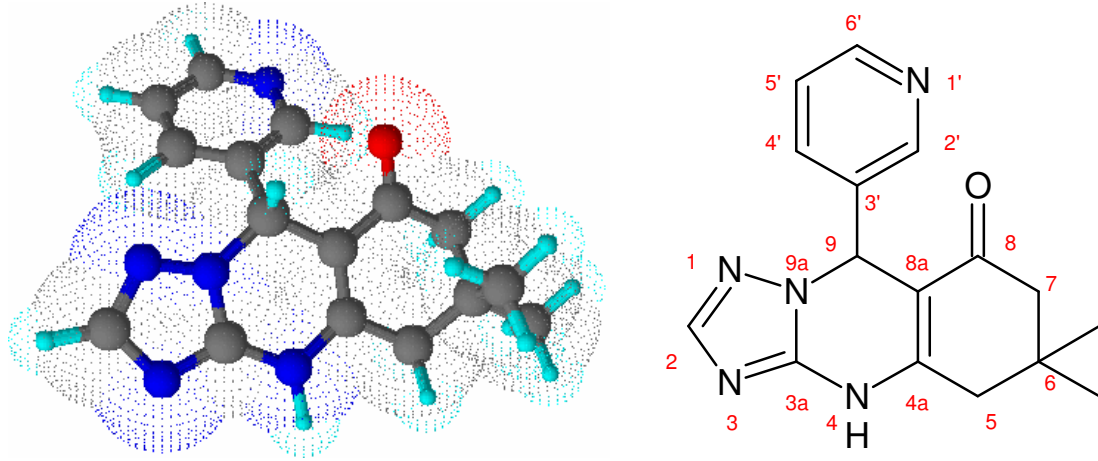
8.6.1 Bileşik 13:

6,6-Dimetil-9-(piridin-3-il)-5,6,7,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[5,1-*b*]kinazolin-8(4*H*)-on



Çizelge 8.25 Bileşik 13'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	295.33908
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	64
Erime noktası (°C)	270
Kristallendirme çözücüsü	etil alkol
Renk ve Kristal yapısı	açık sarı/yeşil renkli-kristal
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

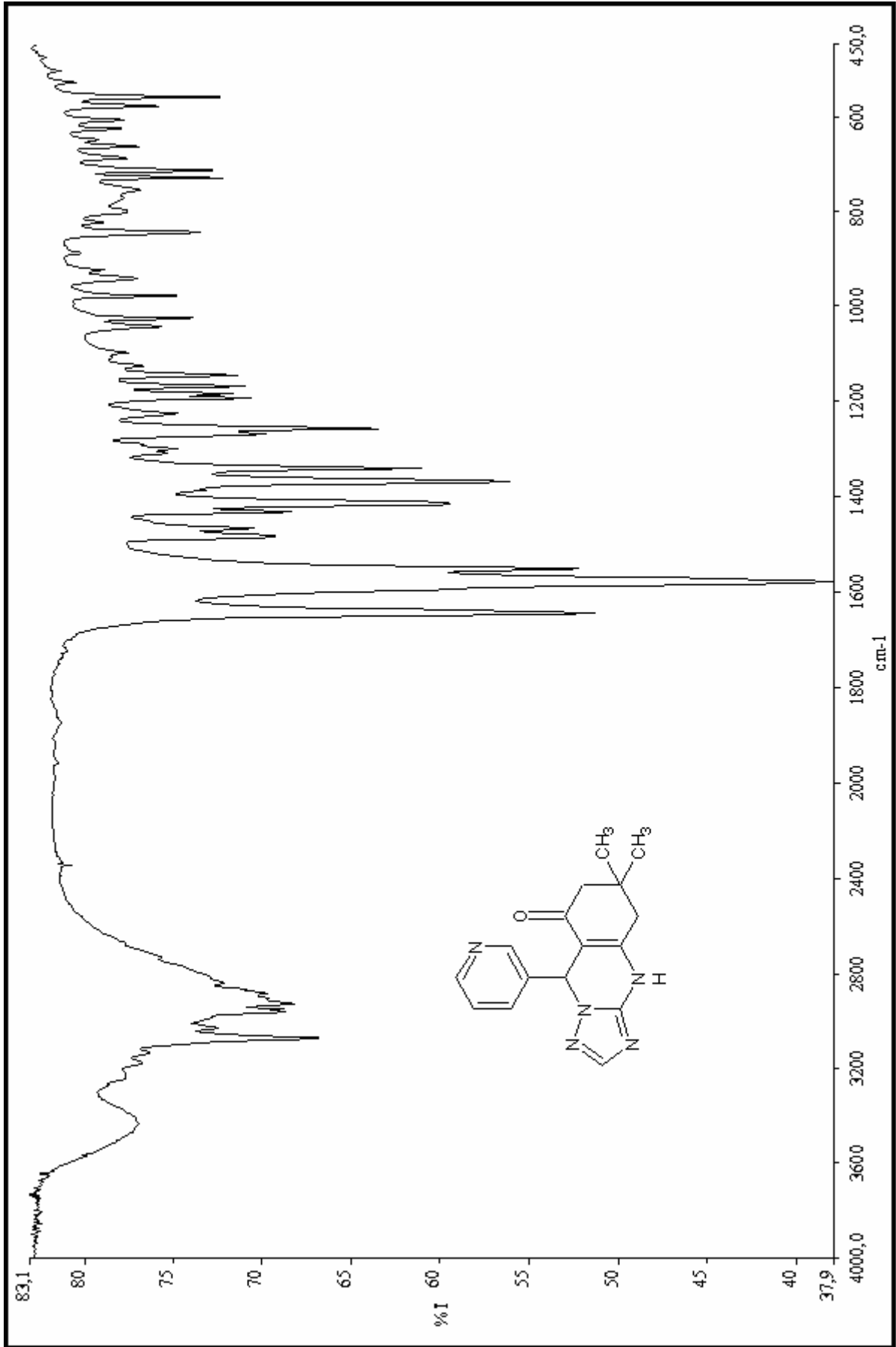


Şekil 8.64 Bileşik 13'ün moleküler modeli ve yapısal formülü.

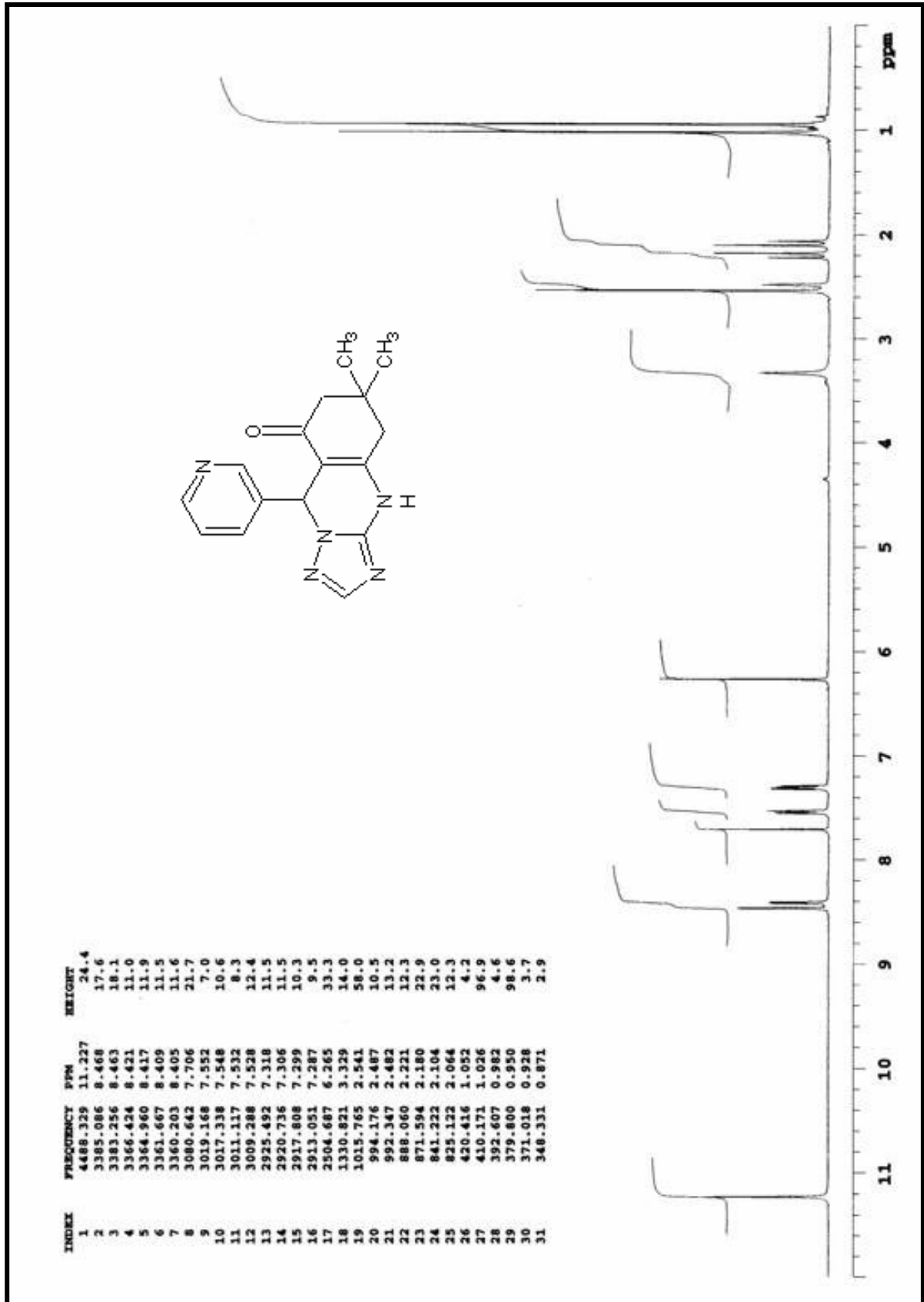
8.6.1.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.26 Bileşik 13'ün spektroskopik analiz verileri

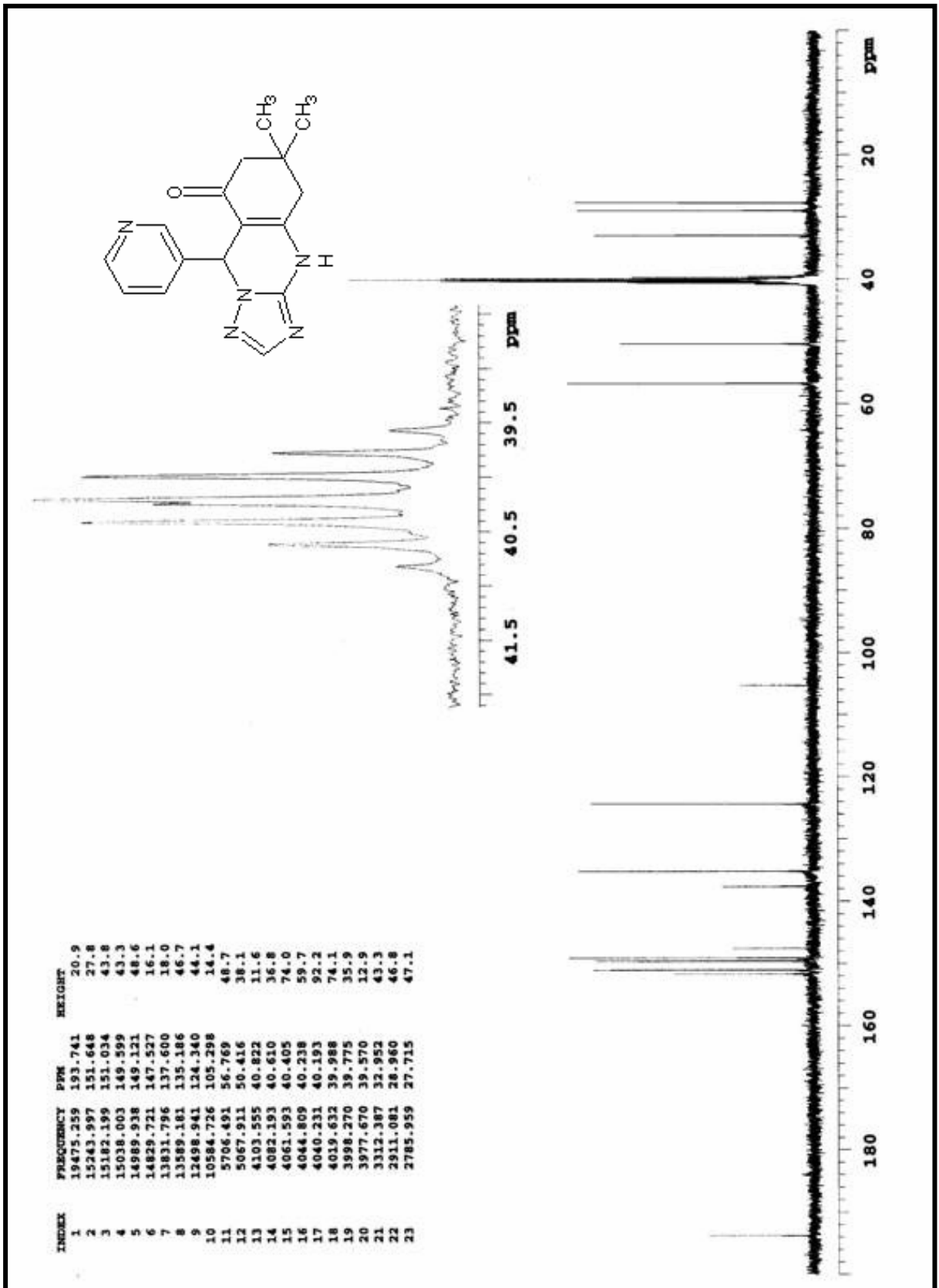
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3435 (NH gerilimi), 3076 (aromatik, =C-H gerilimi), 2964-2890 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve CH gerilimleri), 1644-1415 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1368-1168 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
^1H-NMR (DMSO- d_6) δ ppm	0.95 ve 1.03 (2s, 6-(CH_3) $_2$, 6H), 2.08 (d, 7-CH, 1H, $J=16.2$ Hz), 2.20 (d, 7-CH, 1H, $J=16.2$ Hz), 2.54 (s, 5- CH_2 , 2H), 6.27 (br.s, 9-CH, 1H), 7.29-8.46 (m, aromatik , 5H), 11.23 (br.s, 4-NH, 1H)			
^{13}C-NMR (DMSO- d_6) δ ppm	27.72 ve 28.96 (6C-(CH_3) $_2$), 32.95 (6-C), 40.24 (9-CH), 50.42 (7- CH_2), 56.77 (5- CH_2), 105.30, 124.34, 135.19, 137.60, 147.53, 149.12, 149.60, 151.03, 151.65 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 9C), 193.74 (8-C karbonil karbonu)			
GC-MS (MeOH) m/z (%)	296 (20, $M+1$), 295 (100, M^+), 294 (10, $M-1$), 217 (100, $-\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$), 79 (11, $-\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}$)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	65.07	5.80	23.71
	ANALİZ SONUÇLARI	65.16	5.71	23.87



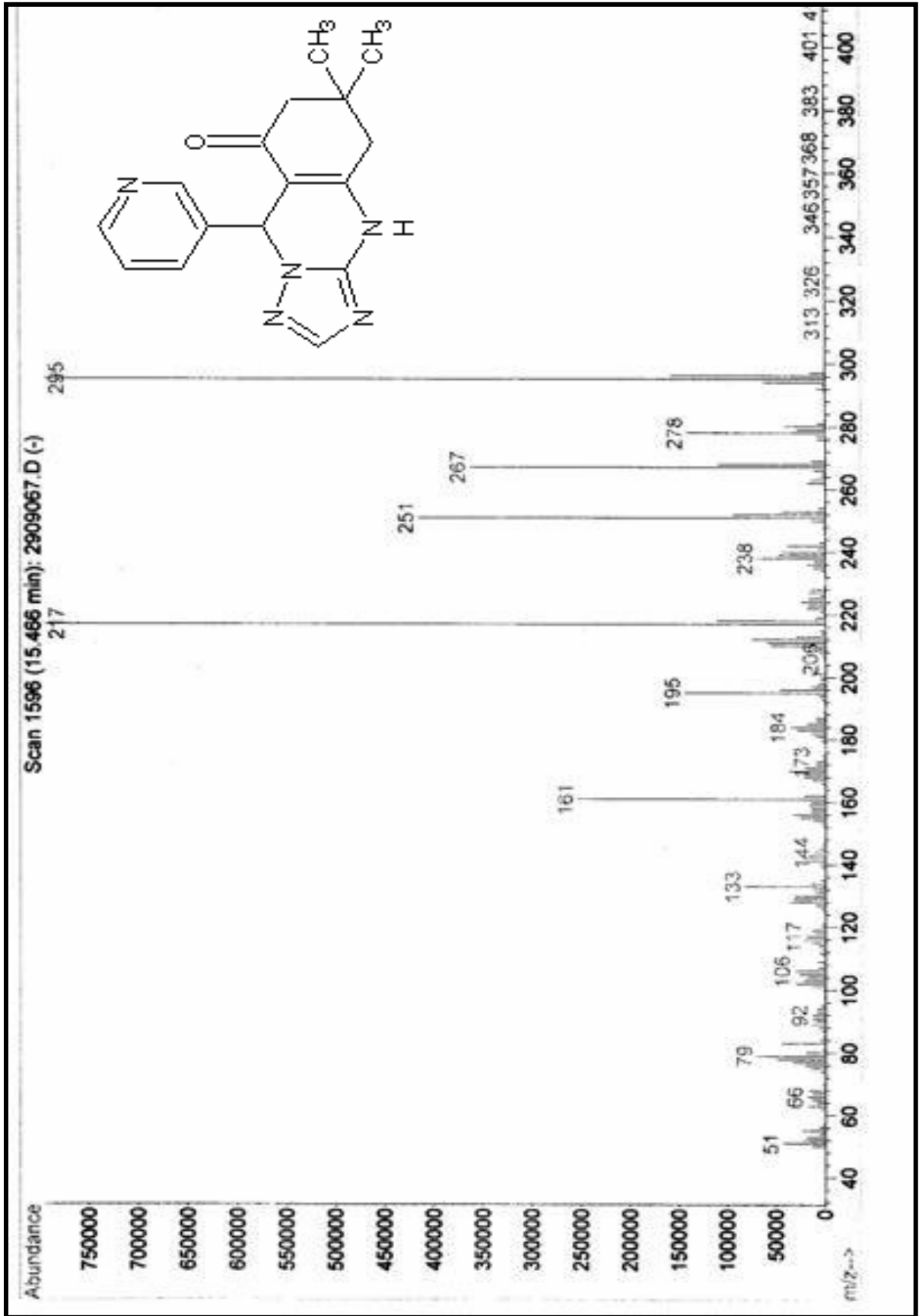
Şekil 8.65 Bileşik 13'ün FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 8.66 Bileşik 13'ün ¹H-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).

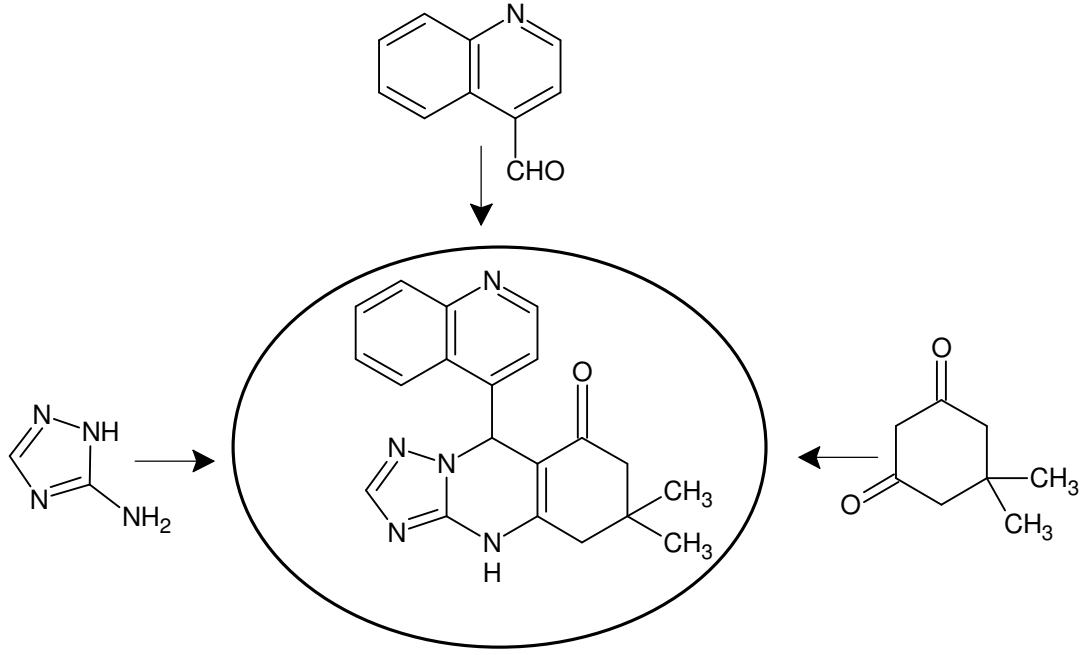


Şekil 8.67 Bileşik 13'ün ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).



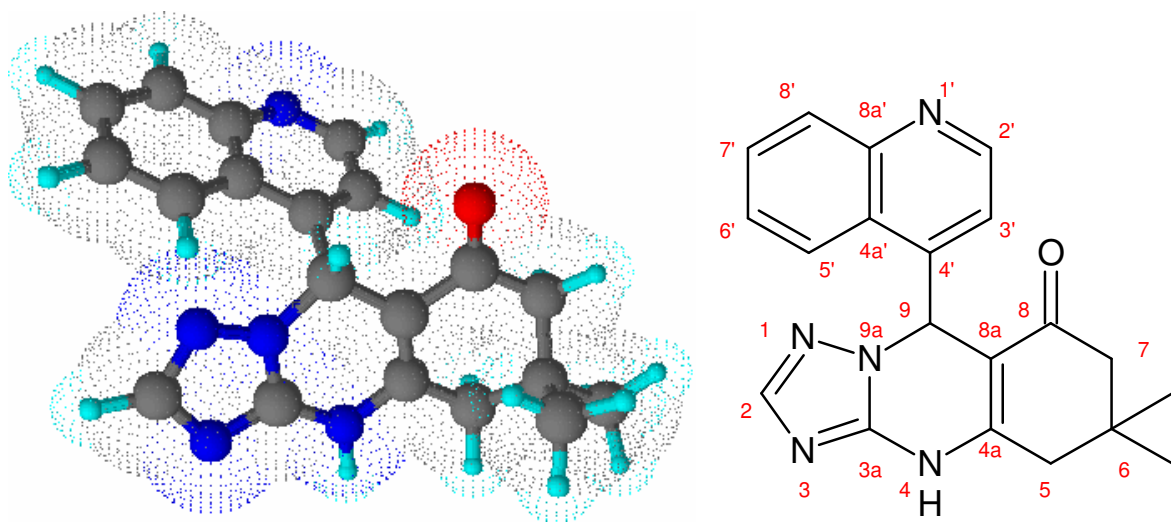
Şekil 8.68 Bileşik 13'ün GS-MS spektrumu.

8.6.2 Bileşik 14:

6,6-Dimetil-9-(kinolin-4-il)-5,6,7,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[5,1-*b*]kinazolin-8(4*H*)-on

Çizelge 8.27 Bileşik 14'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	345.39776
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	70
Erime noktası (°C)	298
Kristallendirme çözücüsü	etil asetat
Renk ve Kristal yapısı	beyaz renkli-toz
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

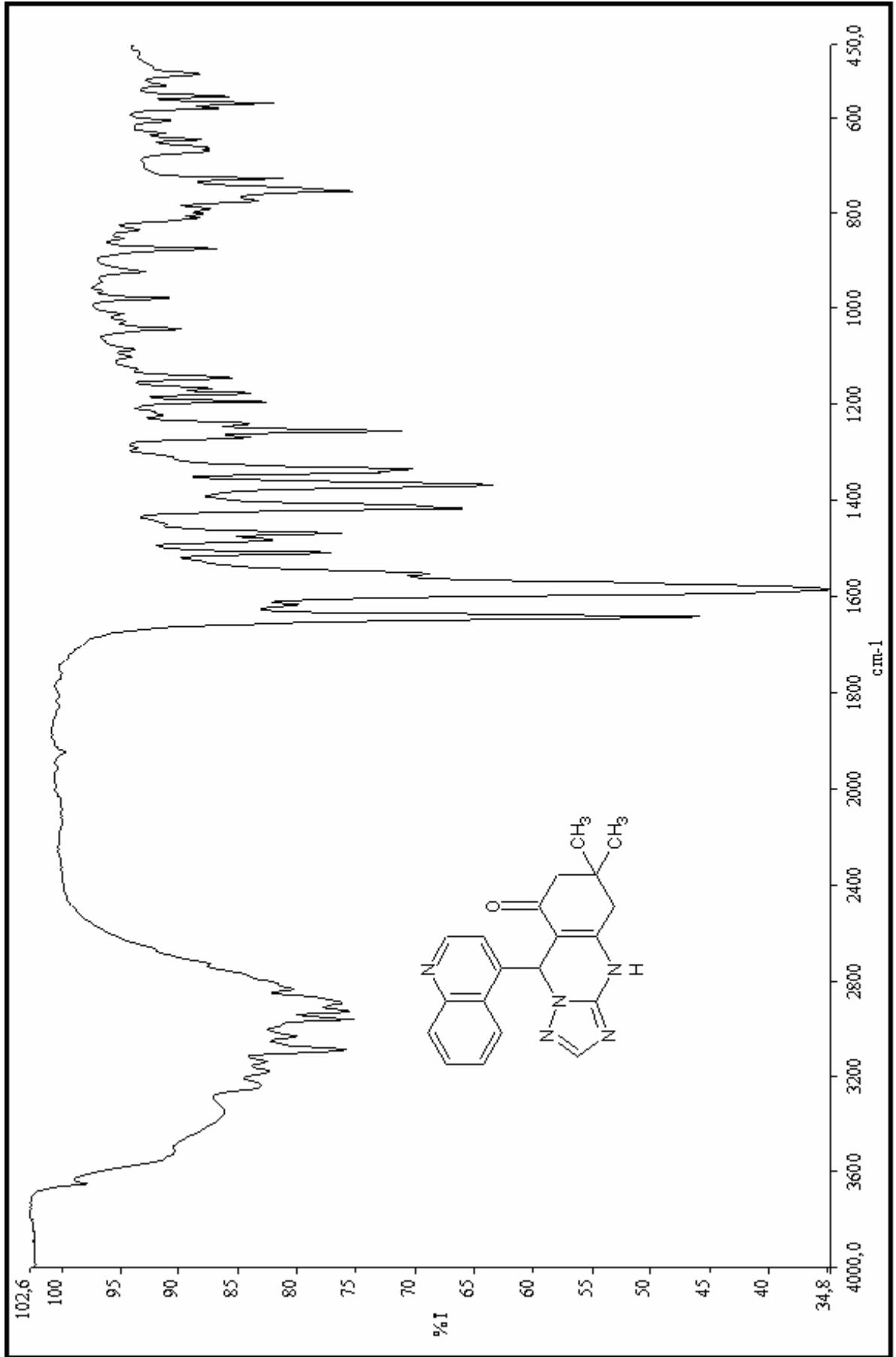


Şekil 8.69 Bileşik 14'ün moleküler modeli ve yapısal formülü.

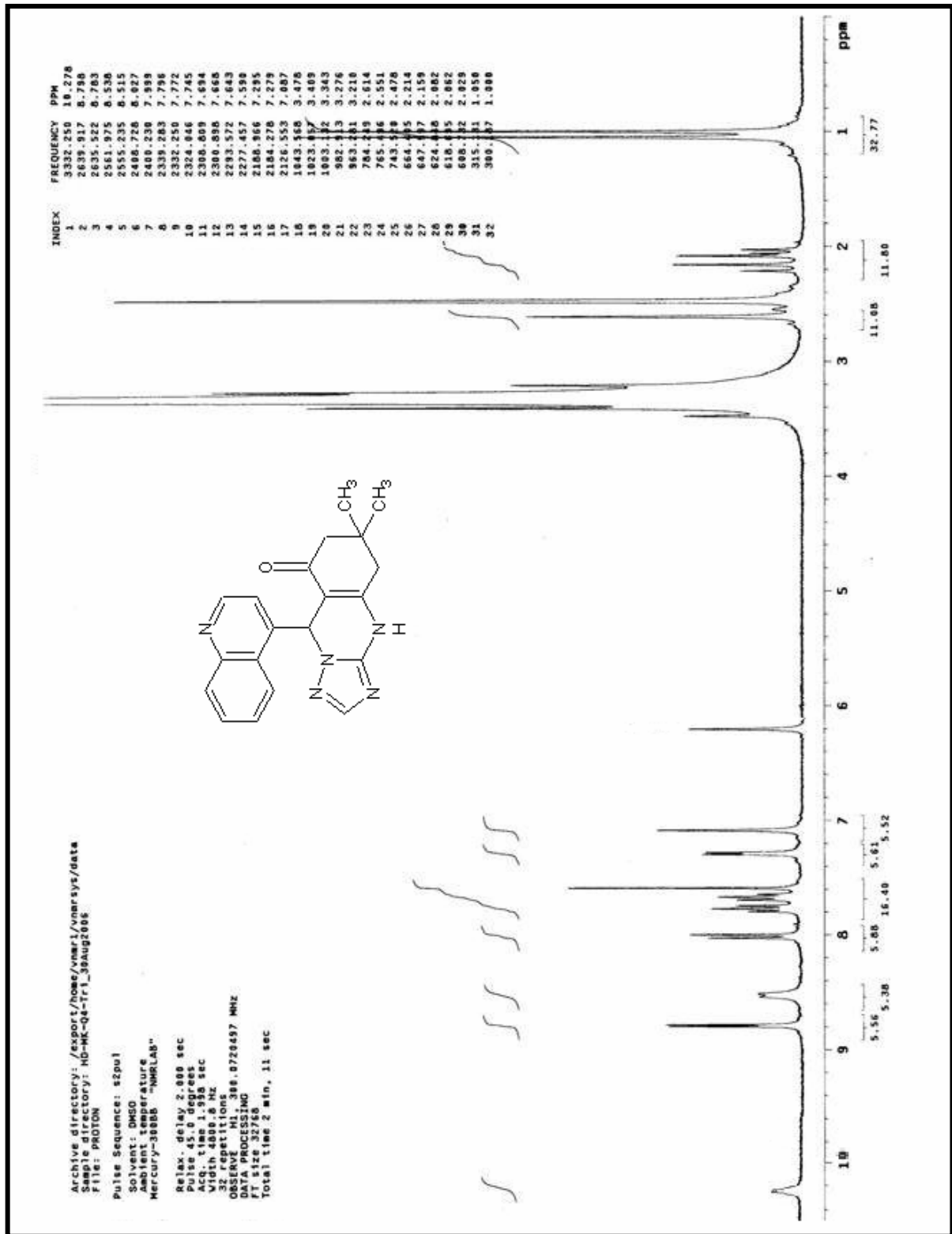
8.6.2.1 Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.28 Bileşik 14'ün spektroskopik analiz verileri

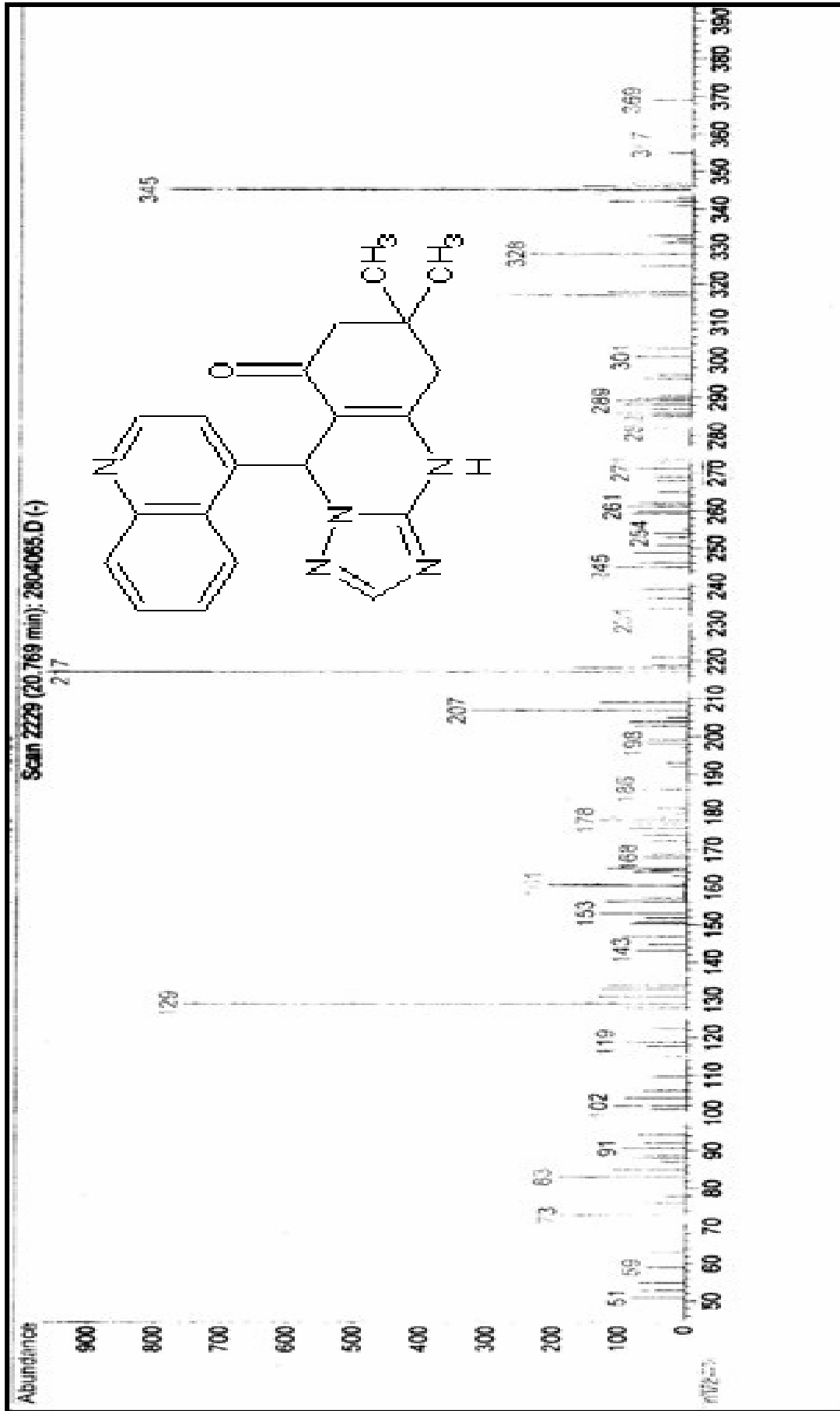
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3435 (NH gerilimi), 3091-3037 (aromatik, =C-H gerilimi), 2966-2838 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve CH gerilimleri), 1643-1416 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1368-1166 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm	1.00 ve 1.05 (2s, 6-(CH_3) ₂ , 6H), 2.06 (d, 7-CH, 1H, $J=16.3$ Hz), 2.17 (d, 7-CH, 1H, $J=16.3$ Hz), 2.61 (s, 5- CH_2 , 2H), 6.22 (br.s, 9-CH, 1H), 7.08-8.80 (m, aromatik , 7H), 10.27 (br.s, 4-NH, 1H) ppm			
GC-MS (MeOH) m/z (%)	346 (25, $\text{M}+1$), 345 (100, M^+), 344 (45, $\text{M}-1$), 217 (100, $-\text{C}_9\text{H}_6\text{N}$), 129 (95, $-\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	69.55	5.54	20.28
	ANALİZ SONUÇLARI	69.43	5.61	20.36



Şekil 8.70 Bileşik 14'ün FT-IR spektrumu (KBr disk).



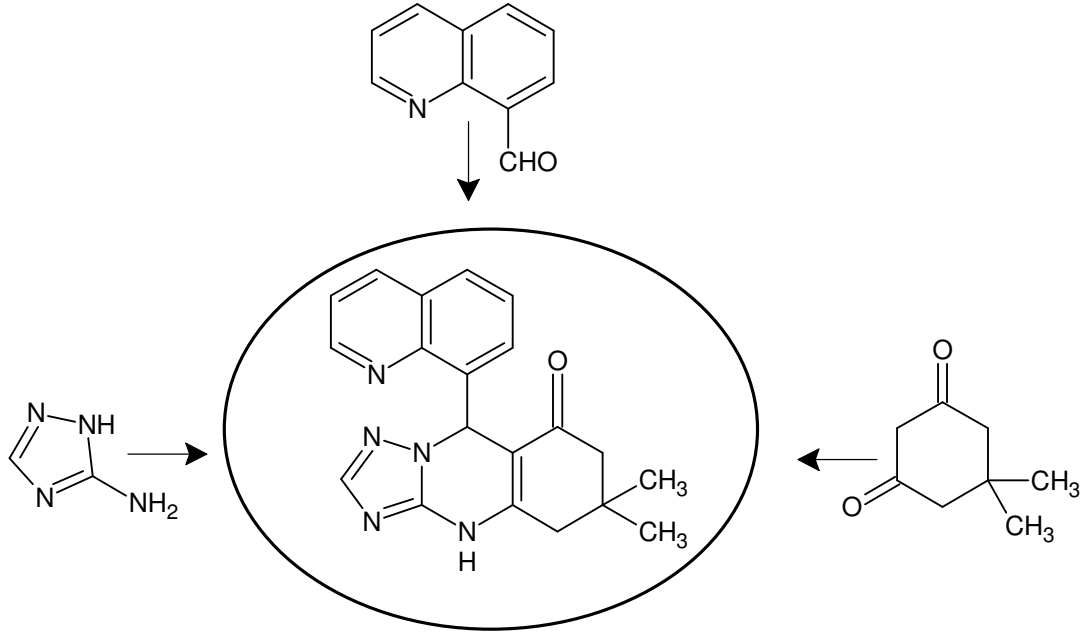
Şekil 8.71 Bileşik 14'ün ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



Şekil 8.72 Bileşik 14'ün GS-MS spektrumu.

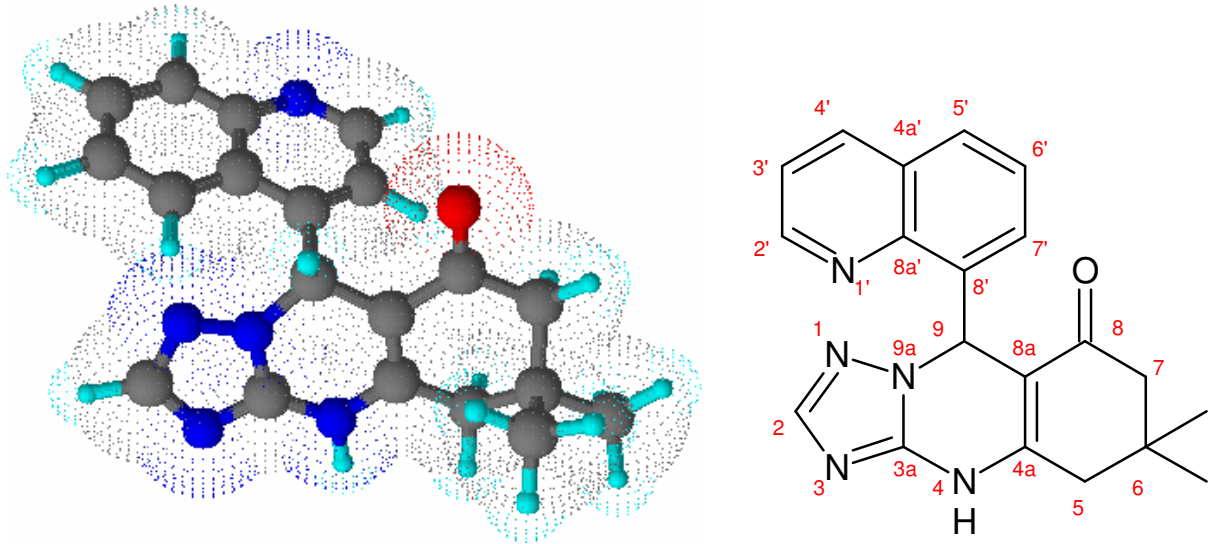
8.6.3 Bileşik 15:

6,6-Dimetil-9-(kinolin-8-il)-5,6,7,9-tetrahidro[1,2,4]triazolo[5,1-*b*]kinazolin-8(4*H*)-on



Çizelge 8.29 Bileşik 15'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	345.39776
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	74
Erime noktası (°C)	277
Kristallendirme çözücüsü	benzen
Renk ve Kristal yapısı	krem renkli-toz
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

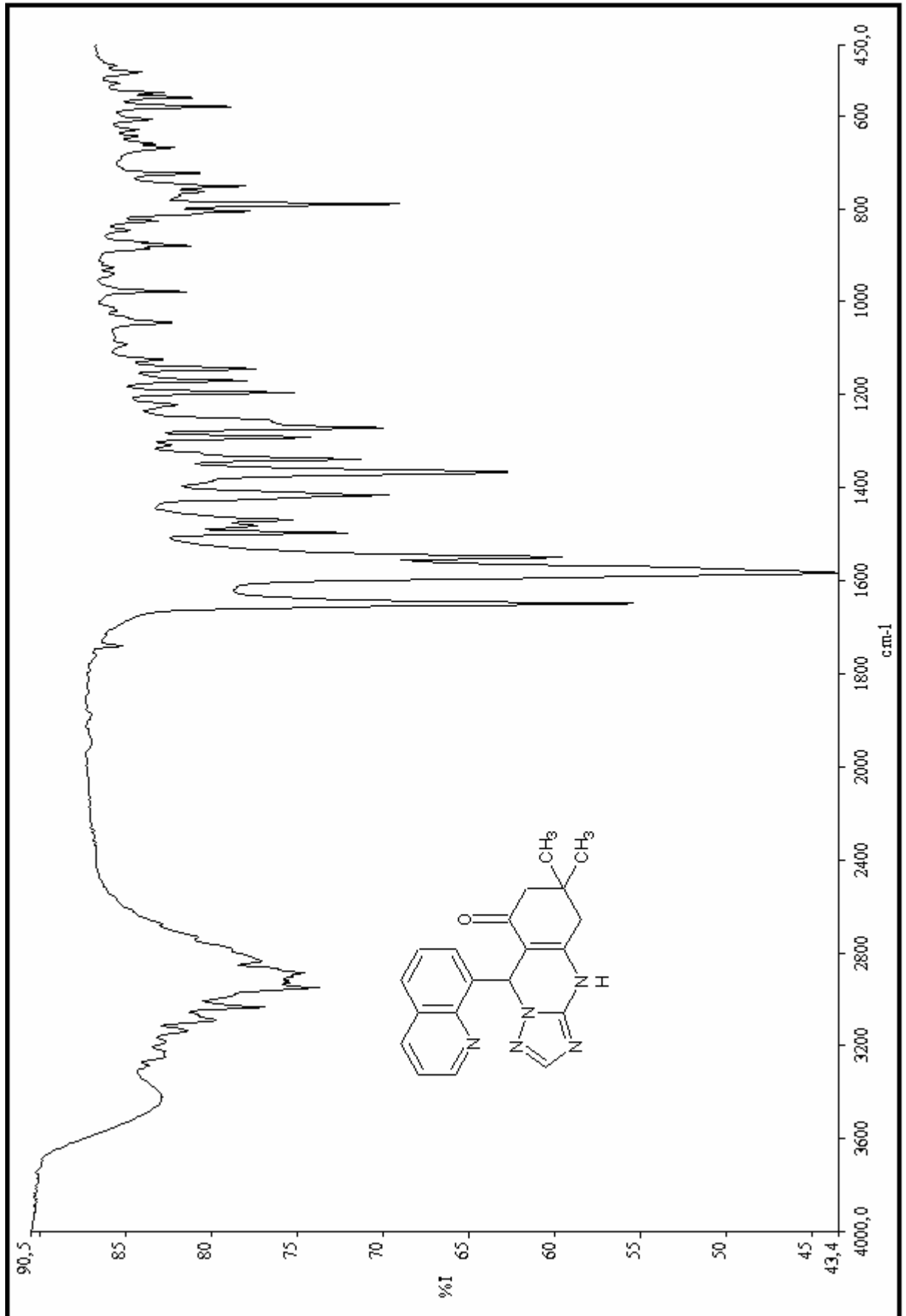


Şekil 8.73 Bileşik 15'in moleküler modeli ve yapısal formülü.

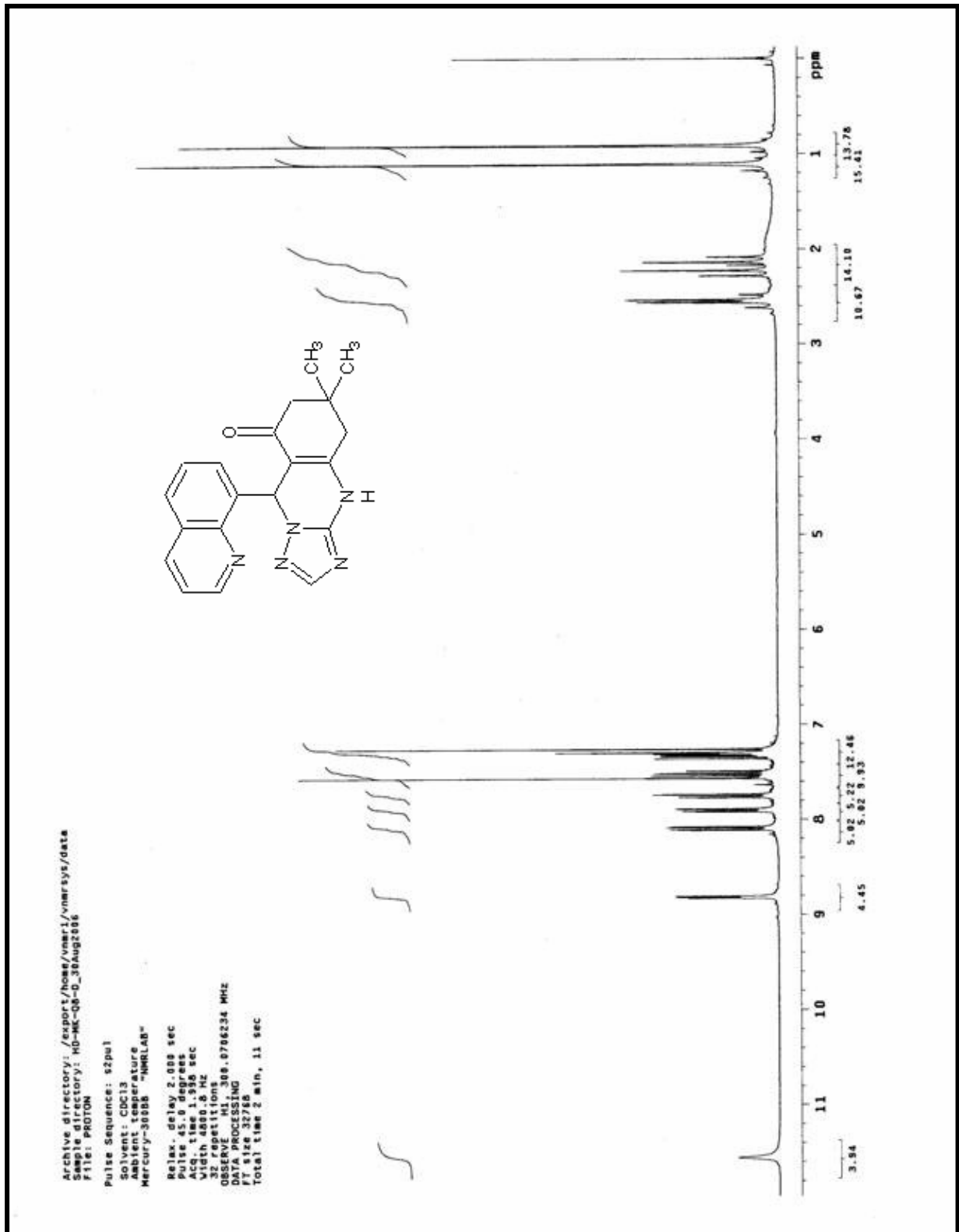
8.6.3.1 Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.30 Bileşik 15'in spektroskopik analiz verileri

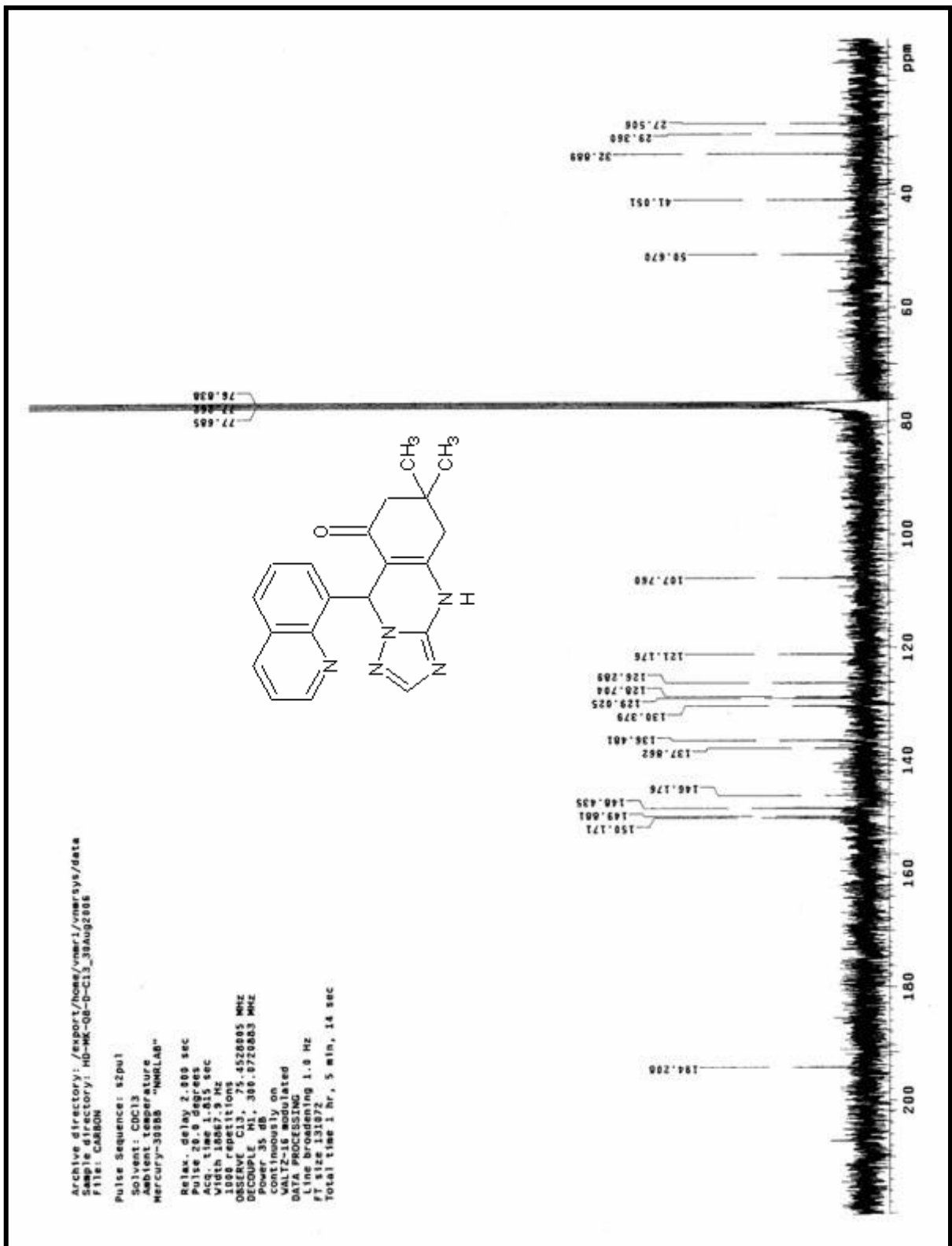
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3417 (NH gerilimi), 3092-3037 (aromatik, =C-H gerilimi), 2951-2837 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve CH gerilimleri), 1650-1418 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1368-1146 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
^1H-NMR (CDCl_3) δ ppm	1.11 ve 1.18 (2s, 6-(CH_3) ₂ , 6H), 2.11 (d, 7-CH, 1H, J=16.4 Hz), 2.25 (d, 7-CH, 1H, J=16.4 Hz), 2.51 (d, 5-CH, 1H, J=16.7 Hz), 2.59 (d, 5-CH, 1H, J=16.7 Hz), 7.26 (s, 9-CH, 1H), 7.30-8.83 (m, aromatik , 7H), 11.56 (br.s, 4-NH, 1H)			
^{13}C-NMR (CDCl_3) δ ppm	27.51 ve 29.36 (6C-(CH_3) ₂), 32.89 (6-C ve 9-CH), 41.05 (7- CH_2), 50.67 (5- CH_2), 107.76, 121.18, 126.29, 128.70, 129.03, 130.38, 136.48, 137.86, 146.18, 148.44, 149.88, 150.17 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 13C), 194.21 (8-C karbonil karbonu)			
GC-MS (MeOH) m/z (%)	346 (22, $\text{M}+1$), 345 (100, M^+), 344 (33, $\text{M}-1$), 217 (100, $-\text{C}_9\text{H}_6\text{N}$), 129 (48, $-\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	69.55	5.54	20.28
	ANALİZ SONUÇLARI	69.59	5.48	20.37



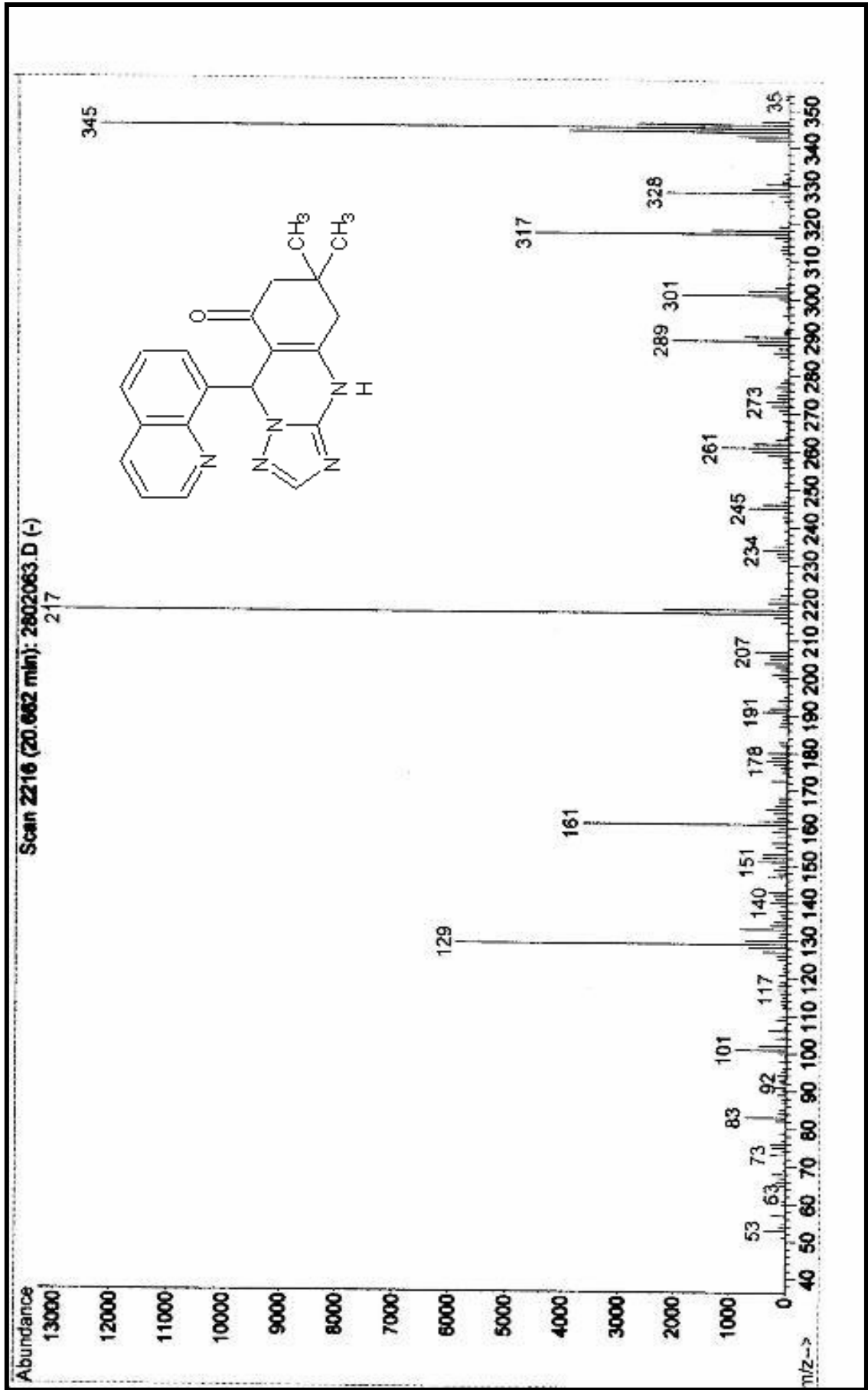
Şekil 8.74 Bileşik 15'in FT-IR spektrumu (KBr disk).



Şekil 8.75 Bileşik 15'in ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).



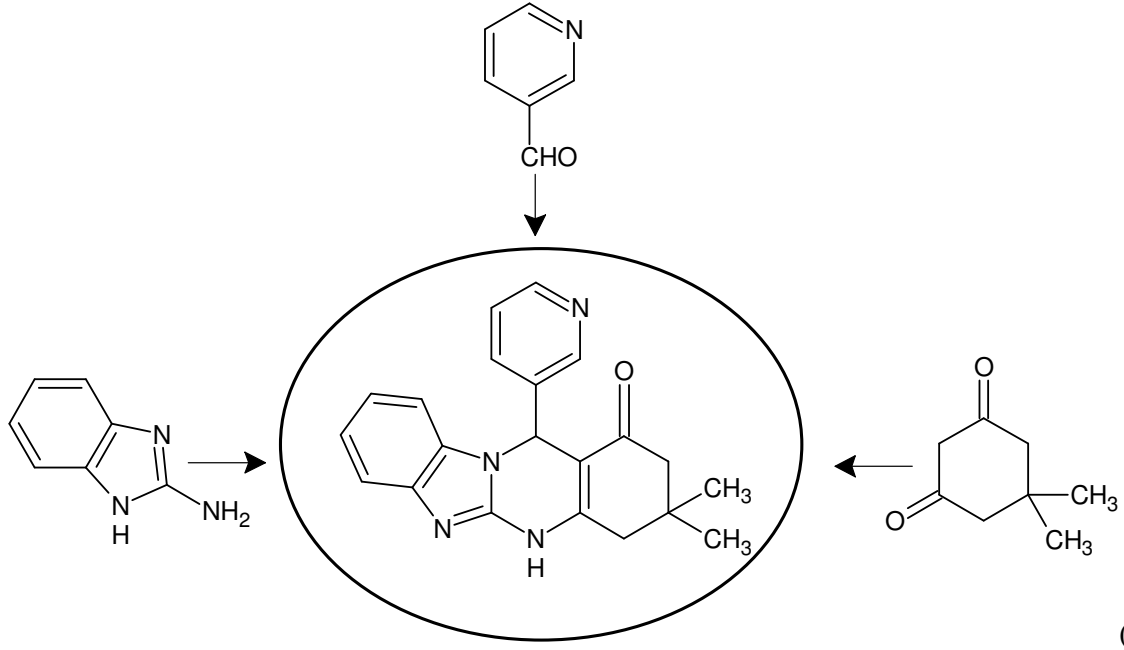
Şekil 8.76 Bileşik 15'in ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃).



Şekil 8.77 Bileşik 15'in GS-MS spektrumu.

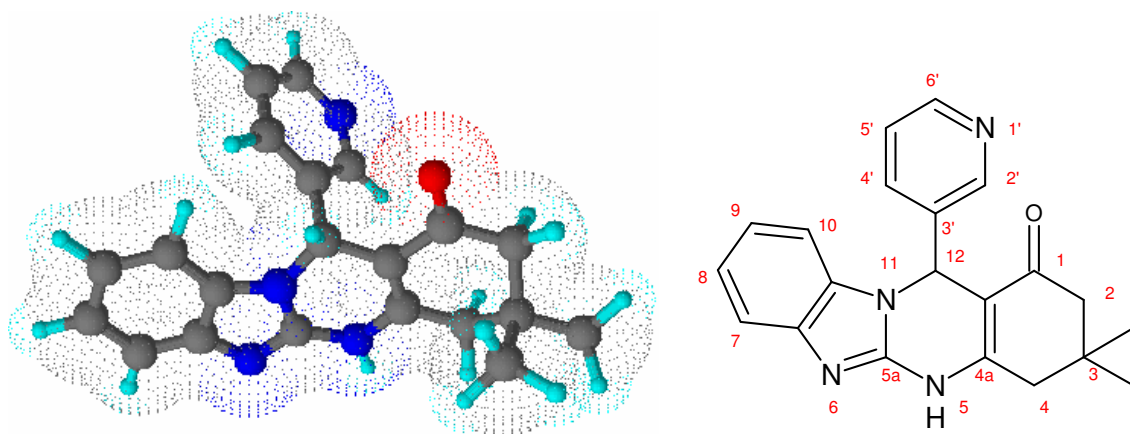
8.6.4 Bileşik 16:

3,3-Dimetil-12-(piridin-3-il)-2,4,5,12-tetrahidrobenzimidazolo[2,1-*b*]kinazolin-1-on



Çizelge 8.31 Bileşik 16'nın reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	344.4097
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	75
Erime noktası (°C)	330-1
Kristallendirme çözücüsü	etil alkol
Renk ve Kristal yapısı	parlak beyaz renkli-pamuksu kristal
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

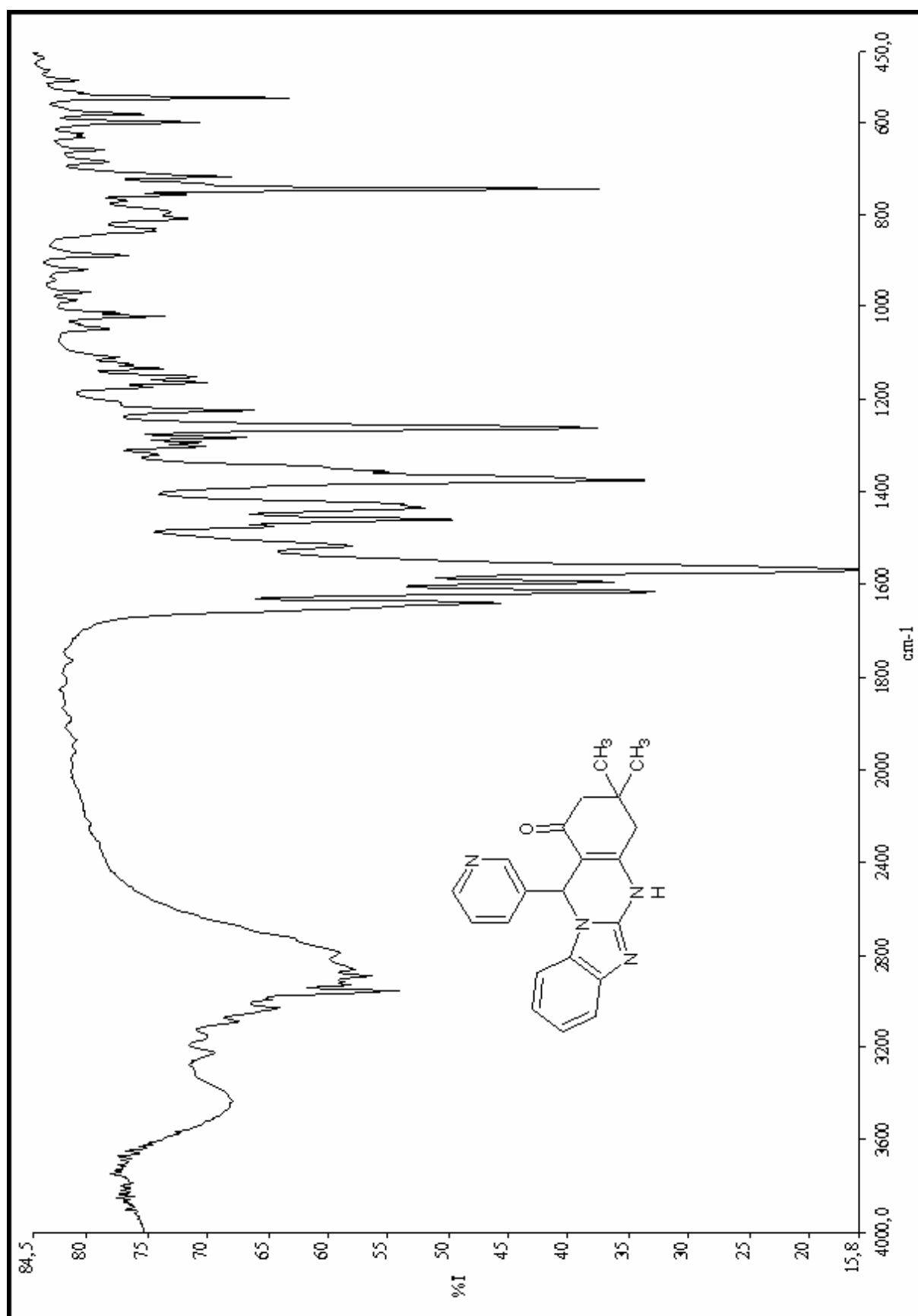


Şekil 8.78 Bileşik 16'nın moleküler modeli ve yapısal formülü.

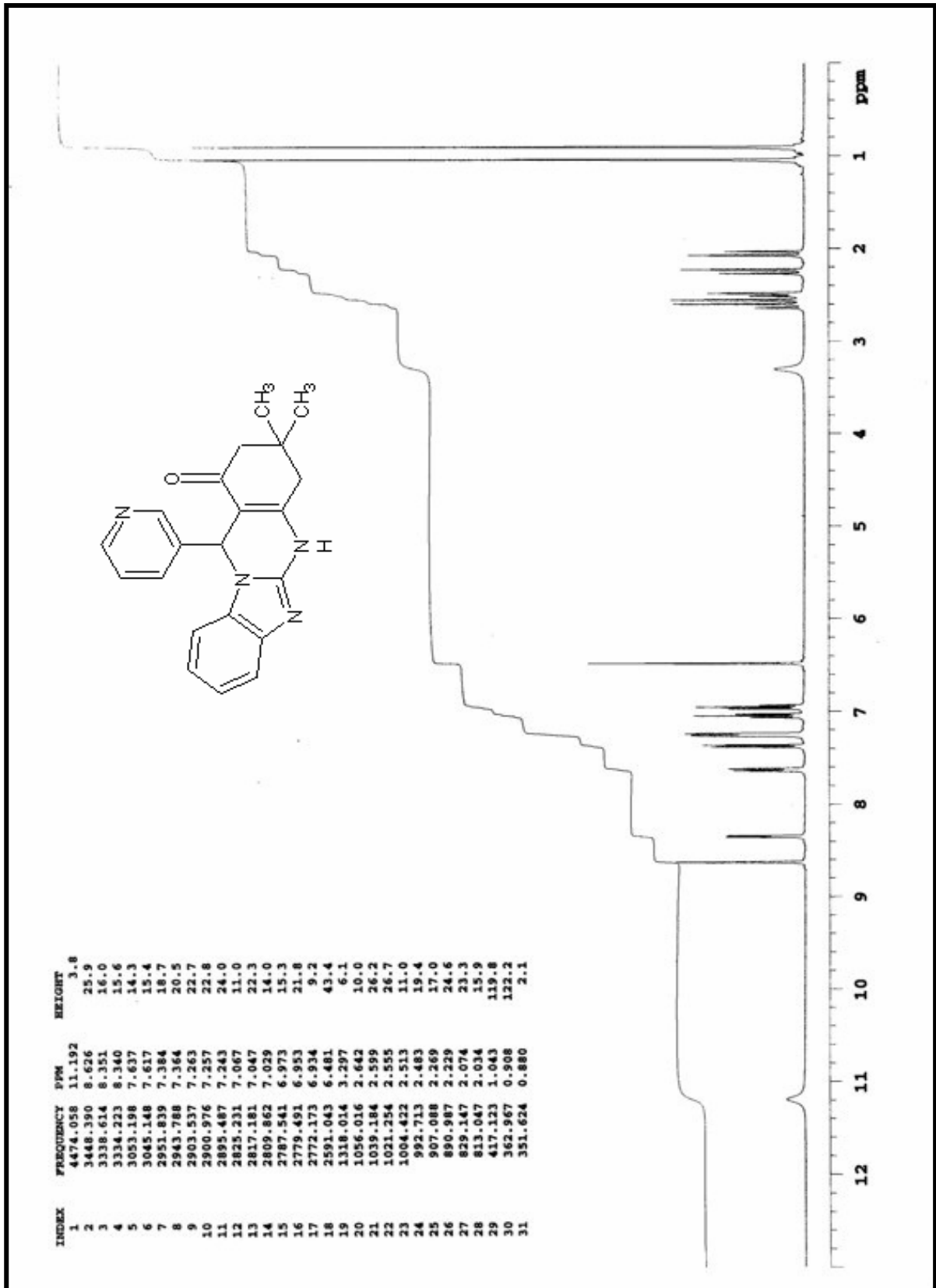
8.6.4.1 Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.32 Bileşik 16'nın spektroskopik analiz verileri

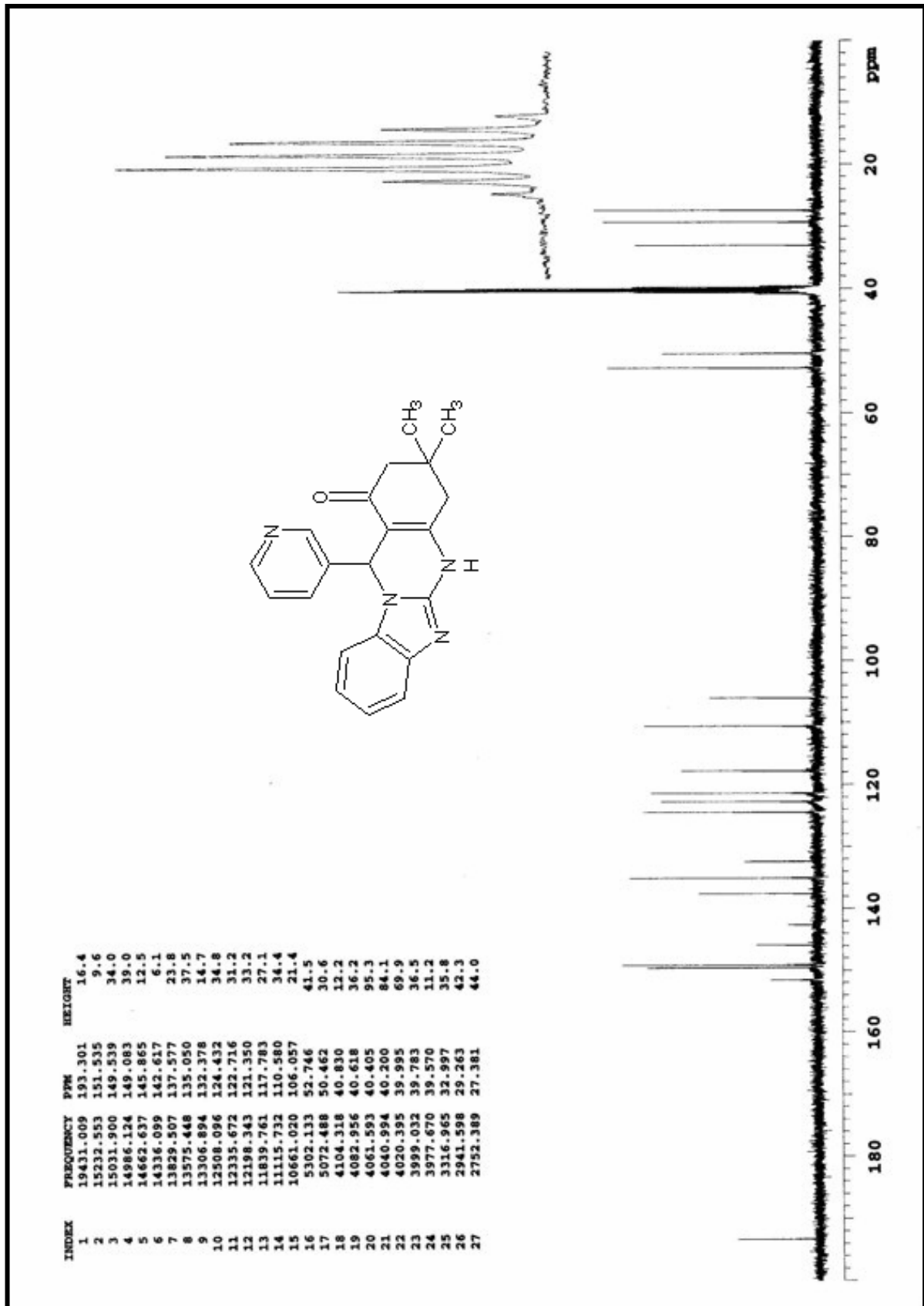
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3435 (NH gerilimi), 3091-3032 (aromatik, =C-H gerilimi), 2933-2865 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve CH gerilimleri), 1640-1434 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1376-1164 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
^1H-NMR (DMSO- d_6) δ ppm	0.91 ve 1.04 (2s, 3-(CH_3) $_2$, 6H), 2.05 (d, 2-CH, 1H, J=16.1 Hz), 2.25 (d, 2-CH, 1H, J=16.1 Hz), 2.53 (d, 4-CH, 1H, J=16.8 Hz), 2.62 (d, 4-CH, 1H, J=16.8 Hz), 6.48 (br.s, 12-CH, 1H), 6.93-8.62 (m, aromatik , 8H), 11.19 (br.s, 5-NH, 1H)			
^{13}C-NMR (DMSO- d_6) δ ppm	27.38 ve 29.26 (3C-(CH_3) $_2$), 32.99 (3-C), 40.41 (12-CH), 50.46 (2- CH_2), 52.75 (4- CH_2), 106.06, 110.58, 117.78, 121.35, 122.72, 124.43, 132.38, 135.05, 137.58, 142.62, 145.87, 149.08, 149.54 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 14C), 193.30 (1-C karbonil karbonu)			
MALDI-TOF MS m/z (%)	344.922 (100, M^+), 366.931 (30, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 388.923 (70, $[\text{M}+\text{K}]^+$)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	73.23	5.85	16.27
	ANALİZ SONUÇLARI	73.30	5.81	16.22



Şekil 8.79 Bileşik 16'nın FT-IR spektrumu (KBr disk).

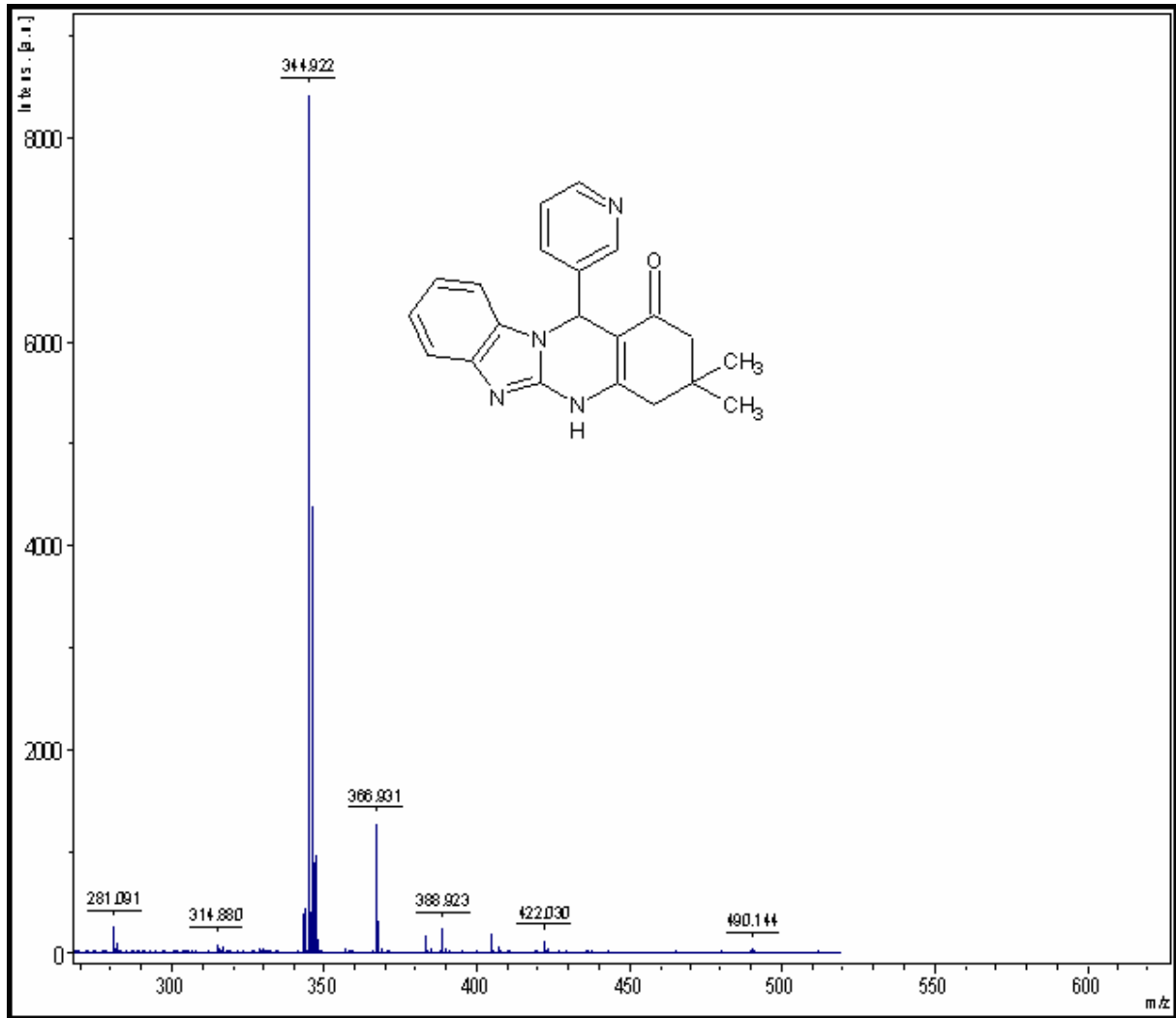


Şekil 8.80 Bileşik 16'nın ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



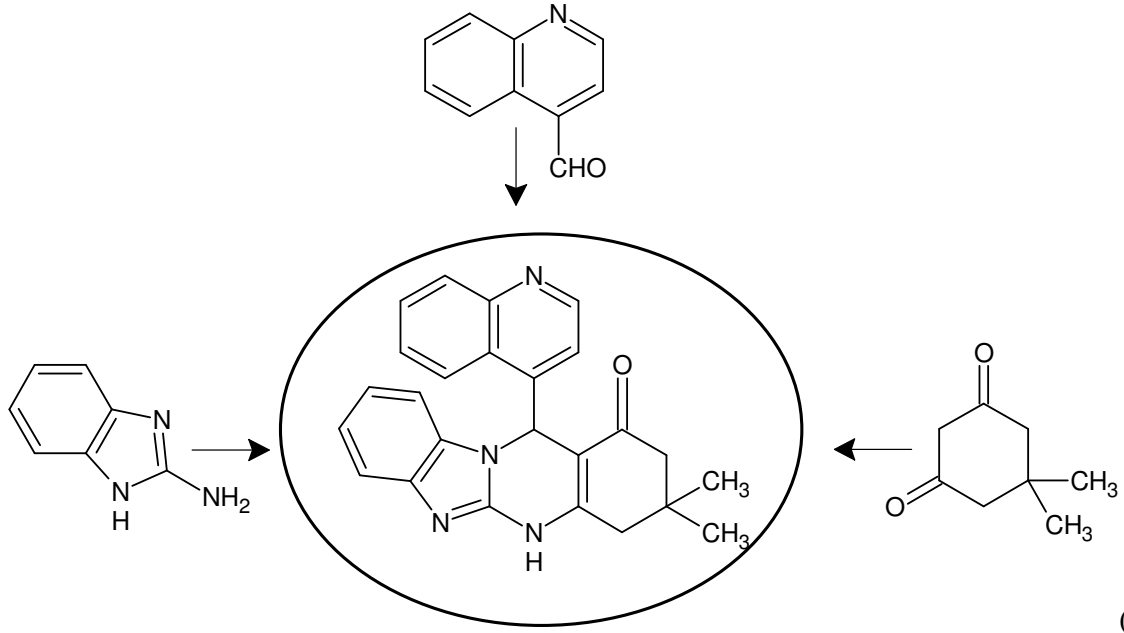
Şekil 8.81 Bileşik 16'nın ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).

m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area
314,88	6,7	68	2794	89,69	14
344,922	475,3	29250	2438	8712,31	1767
345,942	165,6	7346	3340	3063,92	437
366,931	78,7	11483	3680	1292,78	186
388,923	17,2	1117	5026	232,23	28
422,03	14,9	773	5306	123,62	14



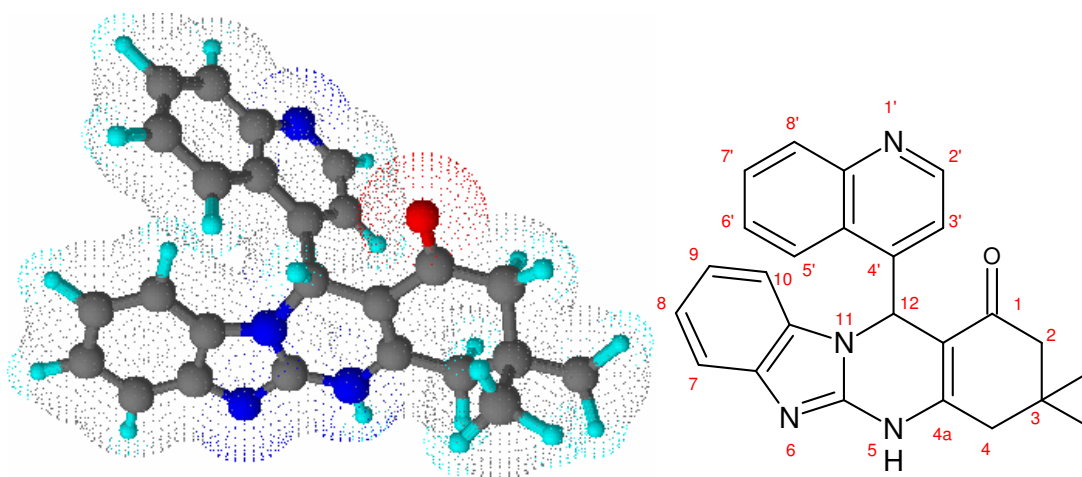
Şekil 8.82 Bileşik 16'nın MALDI-TOF MS spektrumu.

8.6.5 Bileşik 17:

3,3-Dimetil-12-(kinolin-4-il)-2,4,5,12-tetrahidrobenzimidazolo[2,1-*b*]kinazolin-1-on

Çizelge 8.33 Bileşik 17'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	394.46838
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	82
Erime noktası (°C)	357-8
Kristallendirme çözücüsü	etil alkol
Renk ve Kristal yapısı	parlak beyaz renkli-pamuksu kristal
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

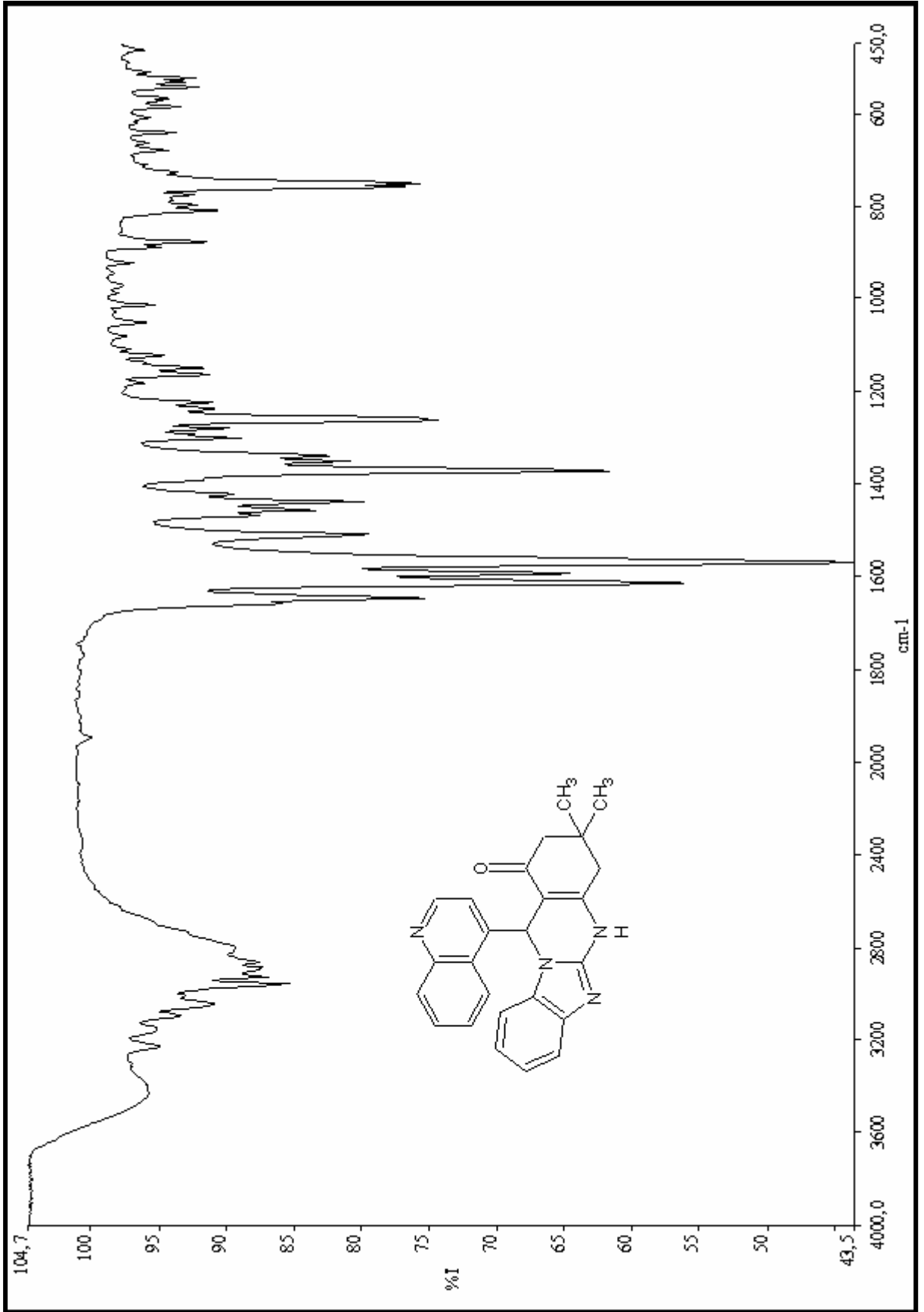


Şekil 8.83 Bileşik 17'nin moleküler modeli ve yapısal formülü.

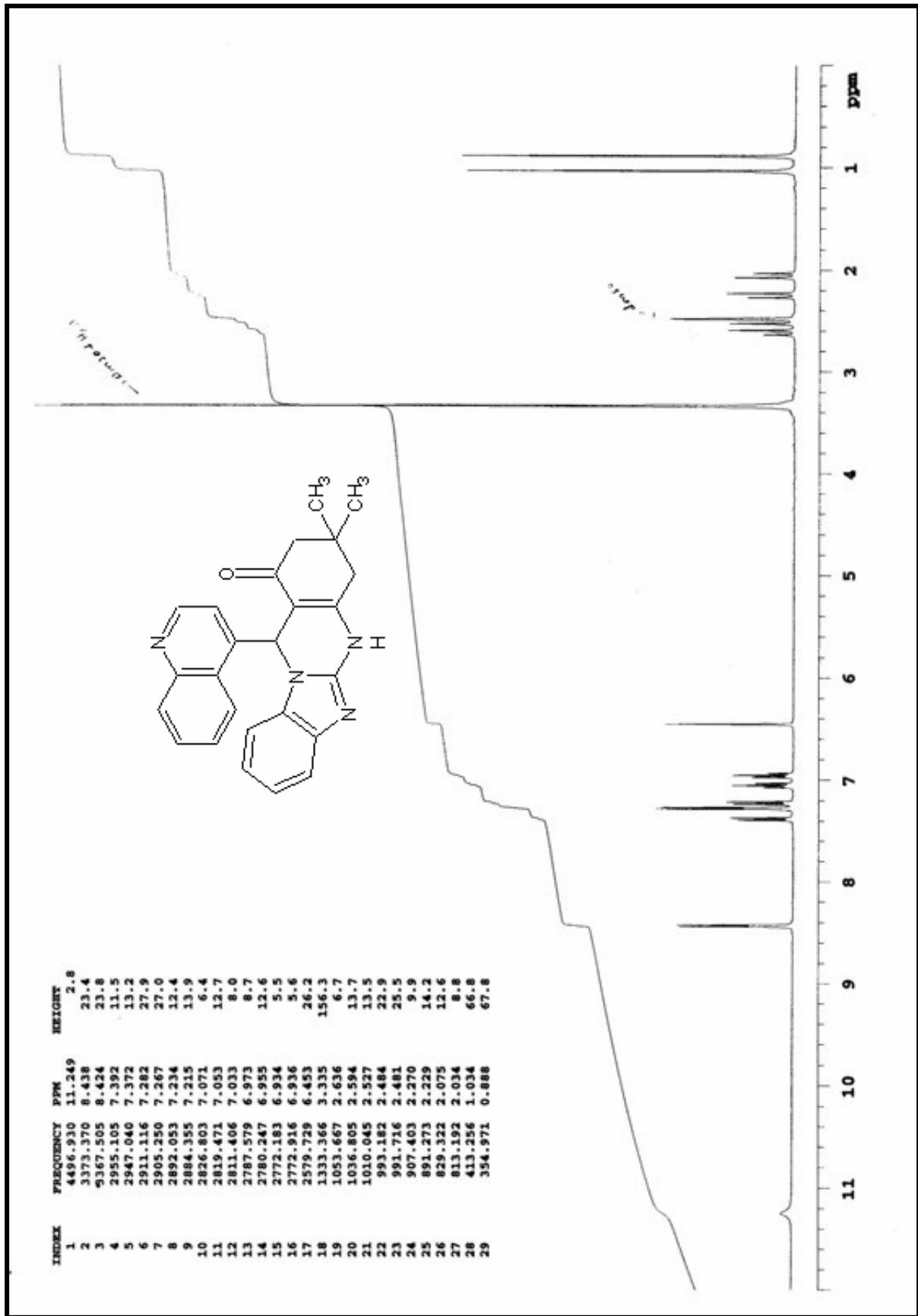
8.6.5.1 Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.34 Bileşik 17'nin spektroskopik analiz verileri

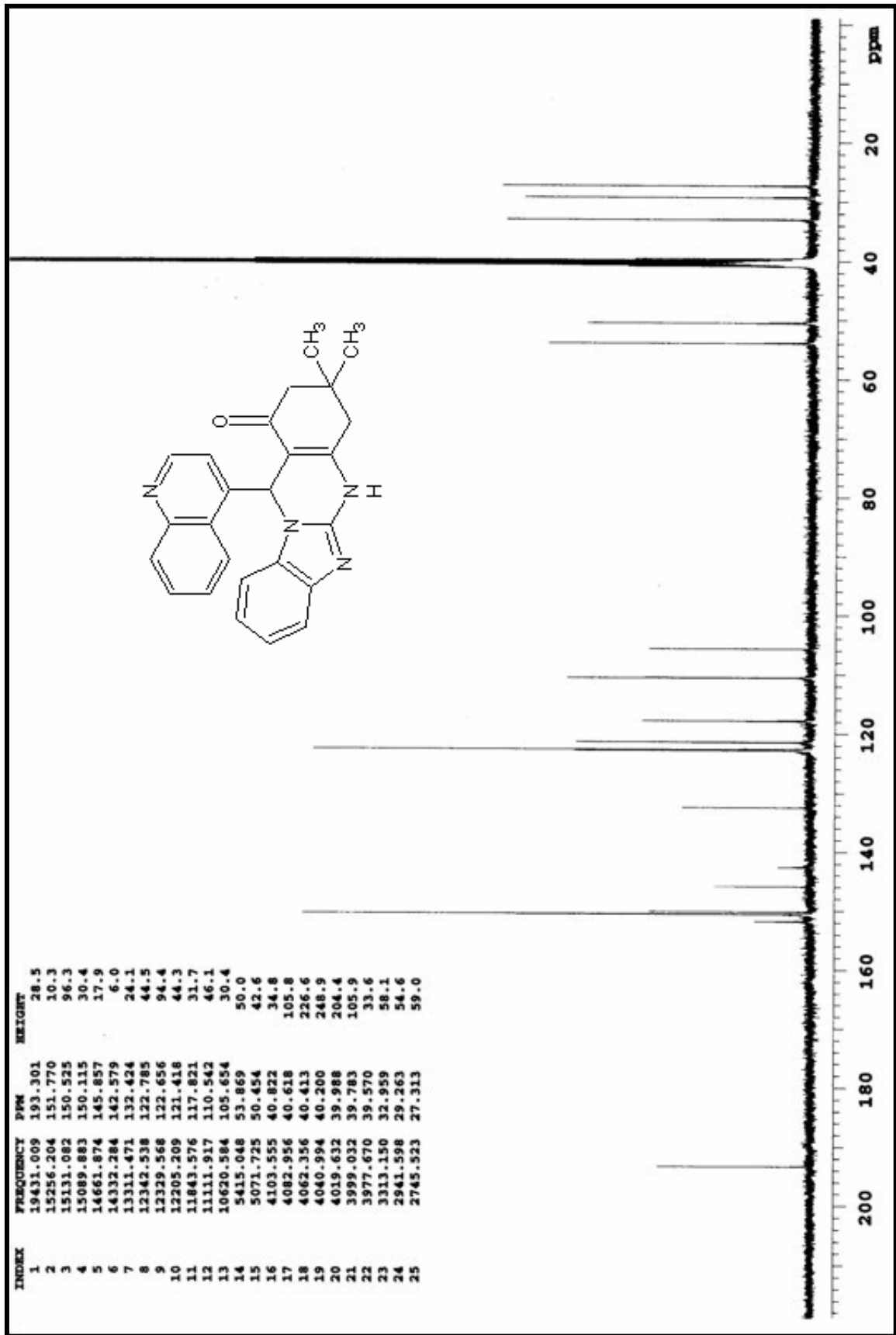
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3431 (NH gerilimi), 3098-3046 (aromatik, =C-H gerilimi), 2958-2865 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve CH gerilimleri), 1646-1456 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1372-1149 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm	0.88 ve 1.03 (2s, 3-(CH_3) $_2$, 6H), 2.05 (d, 2-CH, 1H, J=16.1 Hz), 2.25 (d, 2-CH, 1H, J=16.1 Hz), 2.50 (d, 4-CH, 1H, J=16.8 Hz), 2.61 (d, 4-CH, 1H, J=16.8 Hz), 6.45 (br.s, 12-CH, 1H), 6.93-8.44 (m, aromatik, 10H), 11.25 (br.s, 5-NH, 1H)			
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm	27.31 ve 29.26 (3C-(CH_3) $_2$), 32.95 (3-C), 40.41 (12-CH), 50.45 (2- CH_2), 53.56 (4- CH_2), 105.65, 110.54, 117.82, 121.41, 122.66, 122.79, 132.42, 142.58, 145.86, 150.12, 150.53, 151.77 (aromatik ve olefinik halka karbonları, 18C), 193.30 (1-C karbonil karbonu)			
MALDI-TOF MS m/z (%)	394.947 (100, M^+), 416.949 (25, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 456.925 (5, $[\text{M}+\text{K}]^+$)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	76.12	5.62	14.20
	ANALİZ SONUÇLARI	76.21	5.55	14.12



Şekil 8.84 Bileşik 17'nin FT-IR spektrumu (KBr disk).

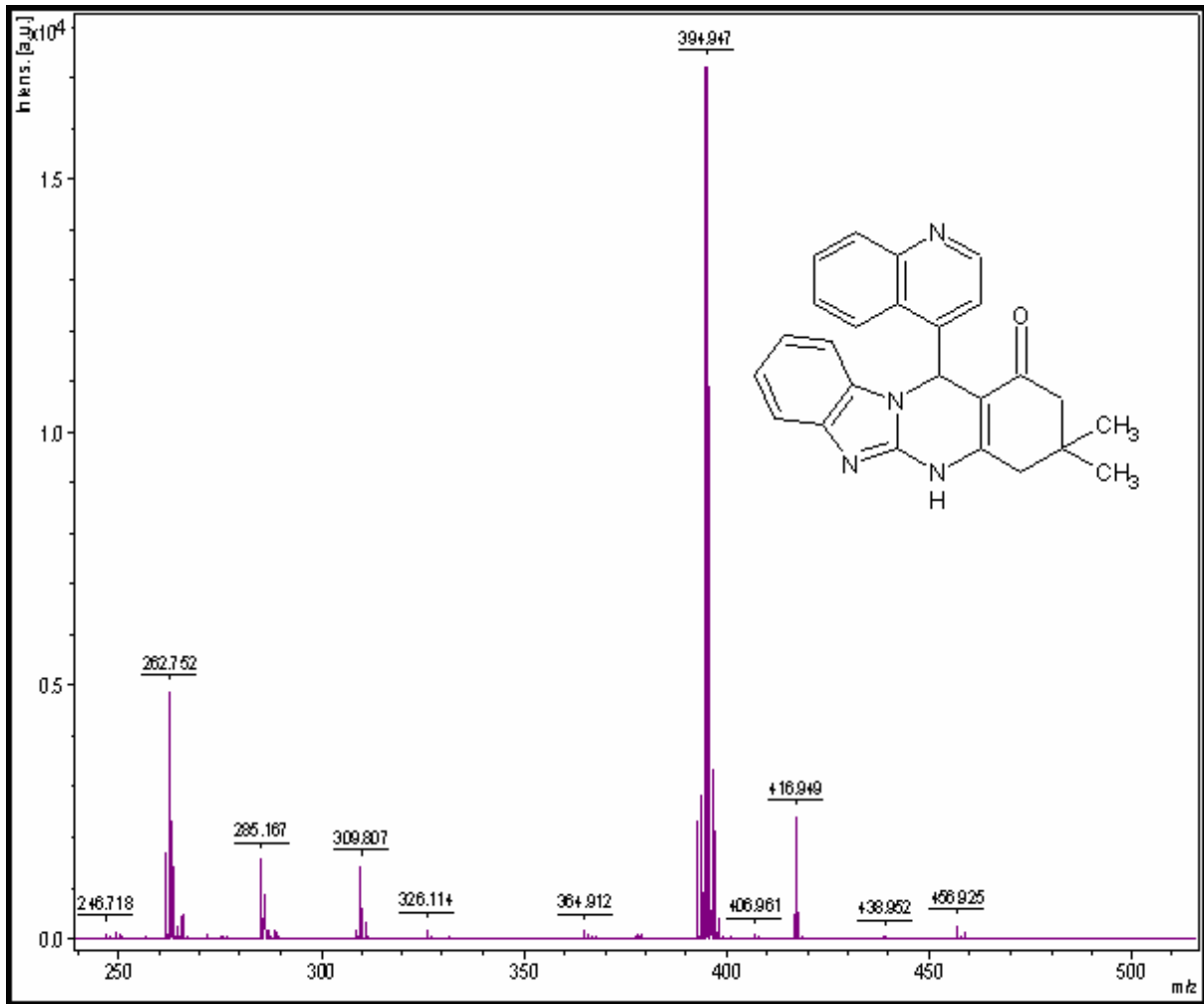


Şekil 8.85 Bileşik 17'nin ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆).



Şekil 8.86 Bileşik 17'nin ¹³C-NMR spektrumu (DMSO-d₆).

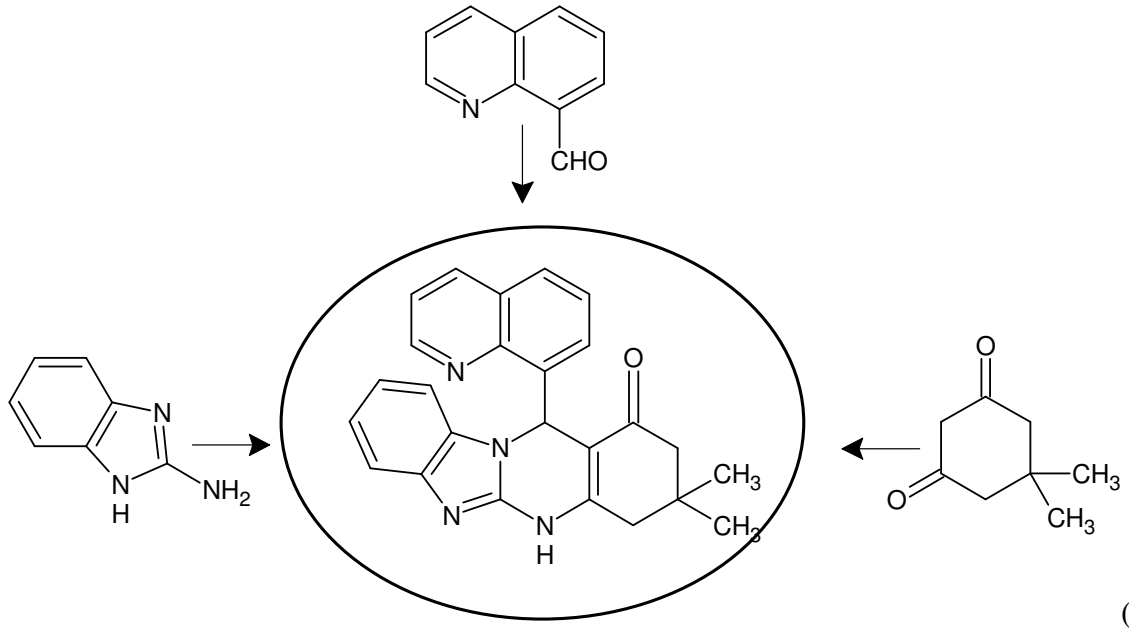
m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area
393,915	218	845	4942	2388,65	269
394,947	1637	22495	2908	16685,68	3375
395,956	843,6	7094	5071	8460,5	1028
406,961	16,4	73	7111	79,35	6
416,949	800,9	54584	5826	2433,69	247
438,952	13,9	218	8324	67,26	5
456,925	50,6	1099	6290	270,79	29
458,913	20,5	604	8238	115,36	10



Şekil 8.87 Bileşik 17'nin MALDI-TOF MS spektrumu.

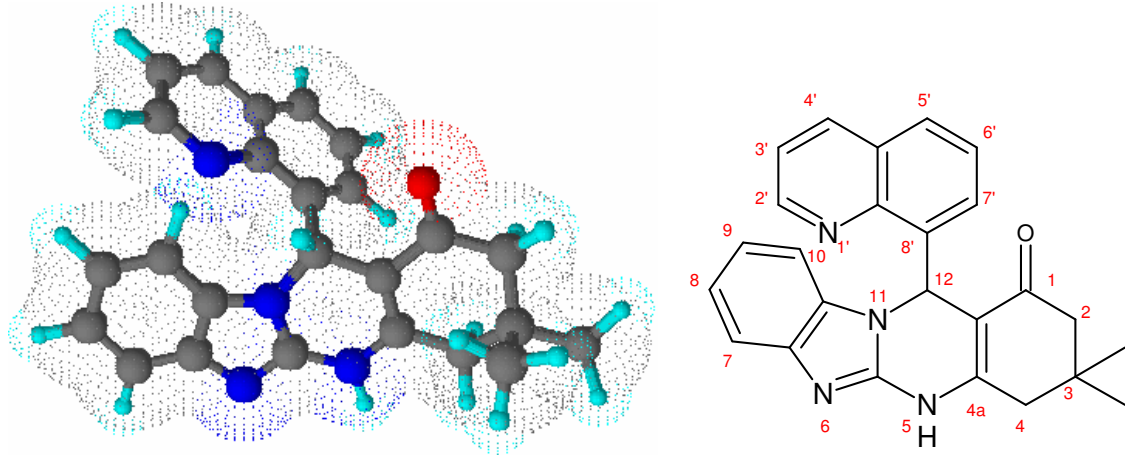
8.6.6 Bileşik 18:

3,3-Dimetil-12-(kinolin-8-il)-2,4,5,12-tetrahidrobenzimidazolo[2,1-*b*]kinazolin-1-on



Çizelge 8.35 Bileşik 18'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	394.46838
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	80
Erime noktası (°C)	340-1
Kristallendirme çözücüsü	etil alkol
Renk ve Kristal yapısı	parlak beyaz renkli-pamuksu kristal
Çözünürlük	petrol eteri: çözünmez, hekzan: çözünmez, benzen: çözünmez, dietil eter: sıcakta çözünür, etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, aseton: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür

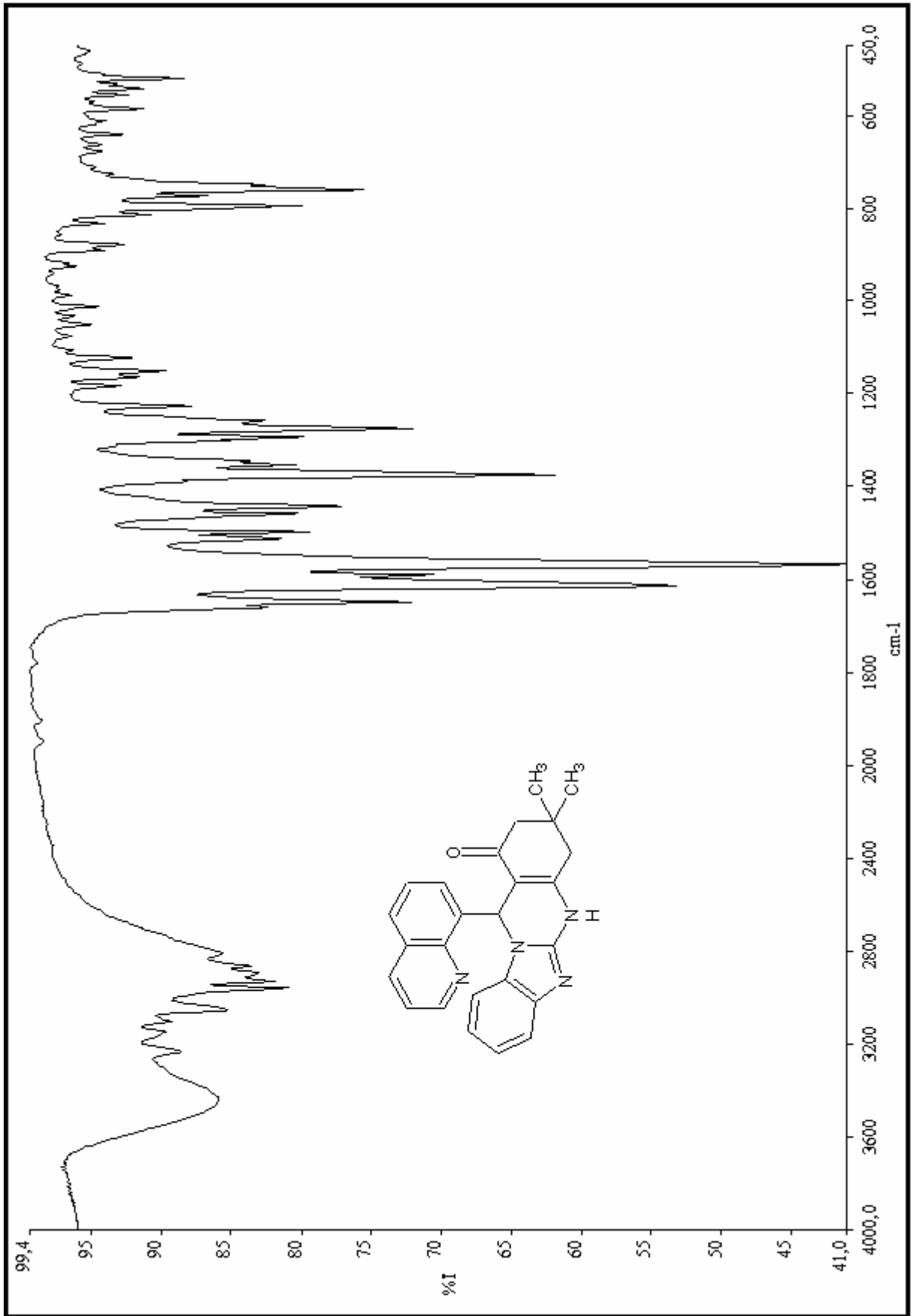


Şekil 8.88 Bileşik 18'in moleküler modeli ve yapısal formülü.

8.6.6.1 Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri

Çizelge 8.36 Bileşik 18'in spektroskopik analiz verileri

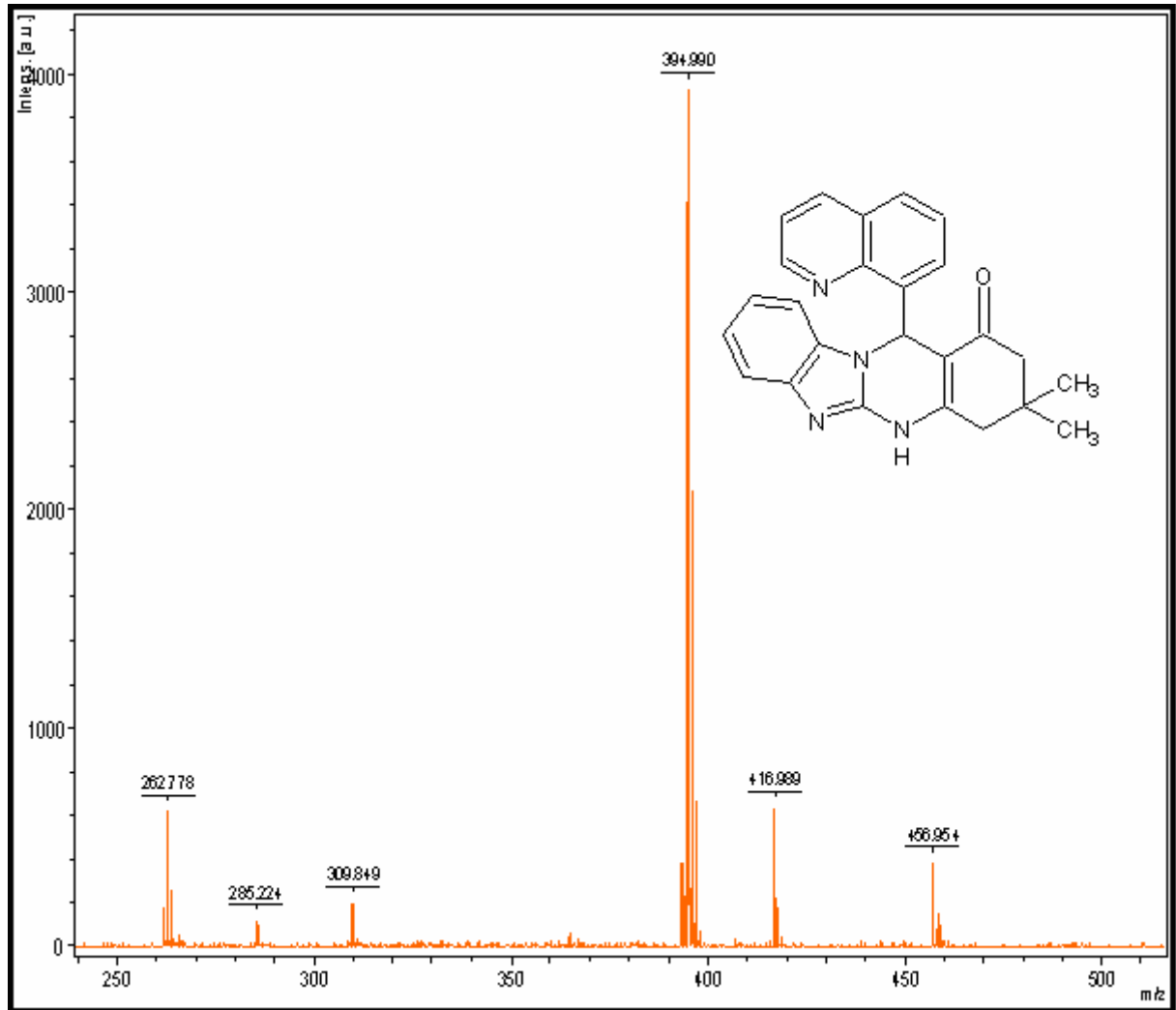
FT-IR (KBr) cm^{-1}	3436 (NH gerilimi), 3104-3058 (aromatik, =C-H gerilimi), 2960-2865 (alifatik, CH_3 , CH_2 ve CH gerilimleri), 1660-1443 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1375-1152 (substitue halka, düzlem içi C-H eğilimleri)			
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm	1.00 ve 1.16 (2s, 3-(CH_3) ₂ , 6H), 2.15 (d, 2-CH, 1H, J=16.7 Hz), 2.31 (d, 2-CH, 1H, J=16.7 Hz), 2.82 (s, 4- CH_2 , 2H), 6.18 (br.s, 12-CH, 1H), 6.92-9.04 (m, aromatik , 10H), 10.04 (br.s, 5-NH, 1H)			
MALDI-TOF-MS m/z (%)	394.990 (100, M^+), 416.989 (35, $[\text{M}+\text{Na}]^+$), 456.954 (25, $[\text{M}+\text{K}]^+$)			
ELEMENTEL ANALİZ	ELEMENT (%)	C	H	N
	TEORİK DEĞERLER	76.12	5.62	14.20
	ANALİZ SONUÇLARI	76.19	5.56	14.13



Şekil 8.89 Bileşik 18'in FT-IR spektrumu (KBr disk).

Şekil 8.90 Bileşik 18'in ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3).

m/z	SN	Quality Fac.	Res.	Intens.	Area
309,849	14,5	225	4687	153,09	13
392,956	53	109	5580	370,67	38
393,98	51,1	32	4190	360,64	45
394,99	573,7	15596	3051	4033,46	776
395,993	207,7	3550	4563	1480,37	196
416,989	75	1475	5987	623,2	63
456,954	35,7	3344	6308	396,69	44
458,942	11,8	357	6795	128,46	14



Şekil 8.91 Bileşik 18'in MALDI-TOF-MS spektrumu.

9. TARTIŞMA VE SONUÇ

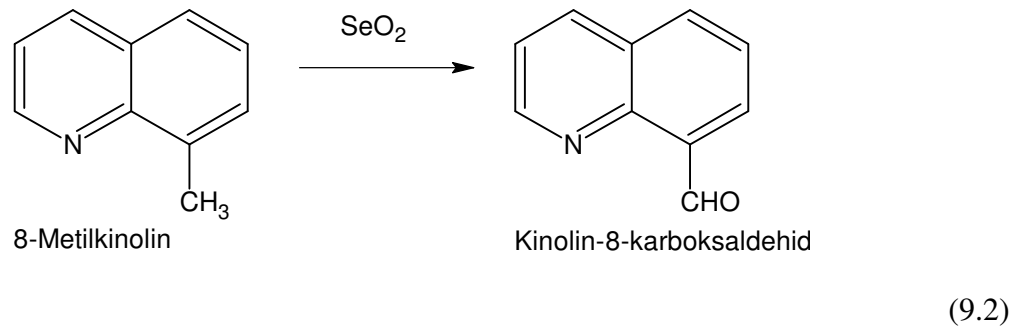
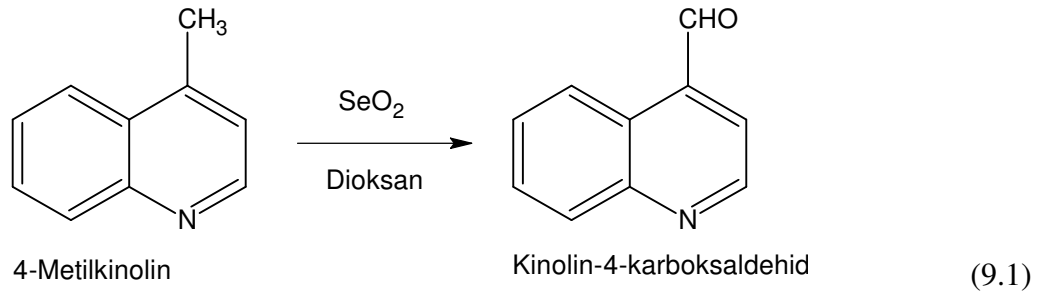
Günümüzde yapılmakta olan kimyasal araştırmaların birçoğu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi yönünde yoğunlaşmaktadır.

Organik kimyanın en önemli sınıflarından birini oluşturan heterohalkalı sistemler ve bunların substitue türevleri, endüstriyel işlevlerinin yanı sıra tıp alanında da yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Hedeflenen çalışma, biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve dolayısıyla bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla başlatılmıştır. Bilindiği üzere heterohalkalı bileşikler, genellikle düz zincir yapısındaki maddelerin intramoleküler ya da intermoleküler halkalanma reaksiyonlarıyla meydana gelmektedirler.

Deneysel çalışma iki bölümden oluşmuştur:

İlk bölümde, reaksiyonlarda kullanılacak olan heteroaromatik aldehytler (kinolin-4-karboksaldehit ve kinolin-8-karboksaldehit), ılımlı bir yükseltgen olan selenyum dioksit ile oksidasyona uğratarak hazırlanmıştır (Kaplan, 1941; Seyhan ve Fernelius, 1957):

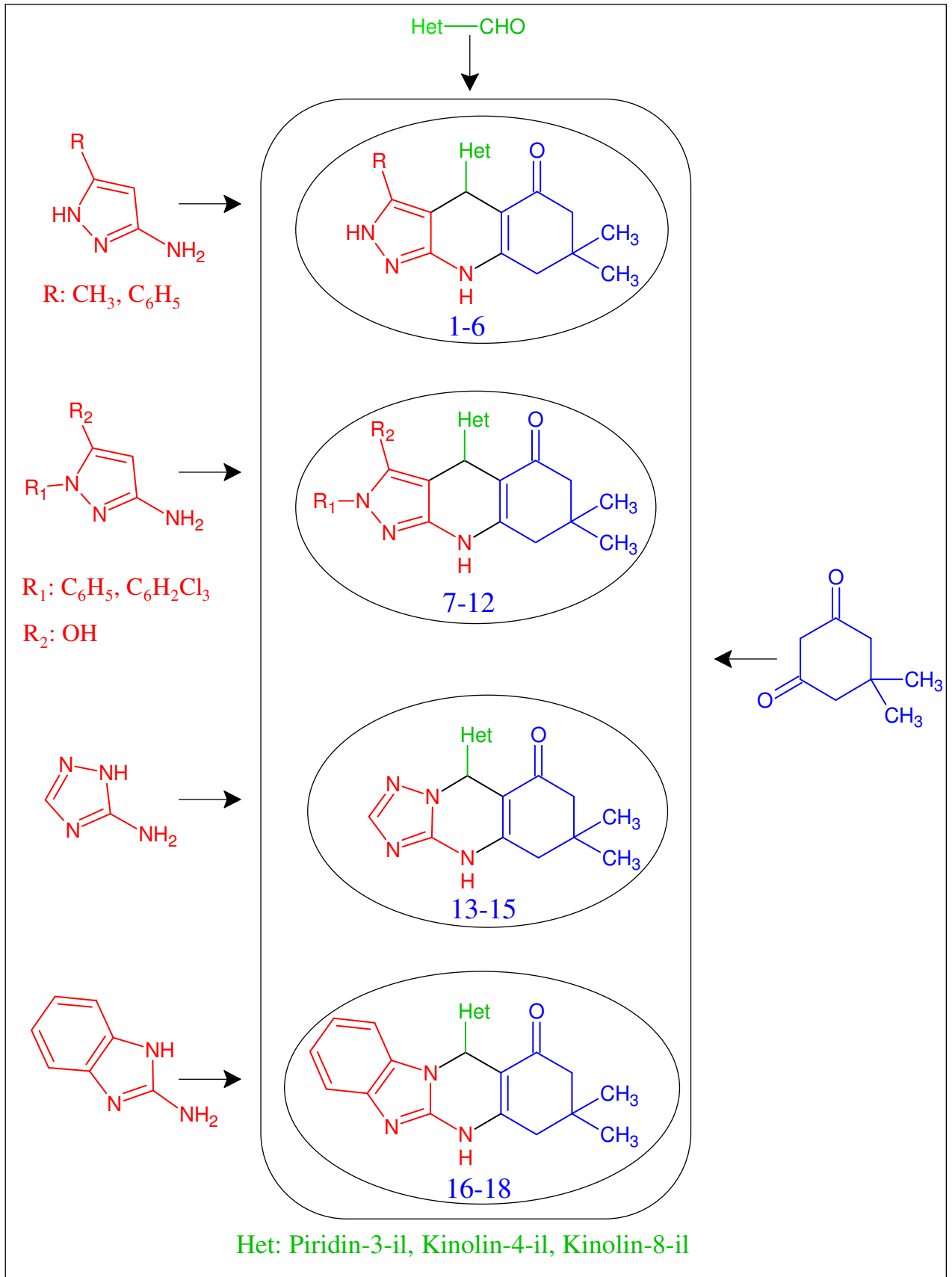


Çalışmanın ikinci kısmında ise, başlangıç maddelerinin tek-kap ve bir basamakta reaksiyona sokulduğu multikomponent reaksiyon tekniği kullanılmıştır. Tek-kap yöntemi ile gerçekleştirilen bu reaksiyonlar domino-prosesi şeklinde ilerlediğinden klasik çok basamaklı organik reaksiyonlara göre daha kolay gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem minimum zaman ve deneme ile tek bir basamakta yeni organik moleküllerin sentezlenmesine olanak sağlamaktadır (Zhu ve Bienayme, 2005).

Multikomponent reaksiyonlar, üç ya da daha fazla sayıda başlangıç maddesinin bir reaksiyon kabı içerisinde tüm başlangıç maddelerinin kısımlarını içeren hedef ürününü oluşturmak üzere vermiş oldukları reaksiyonlara verilen addır (Zhu ve Bienayme, 2005).

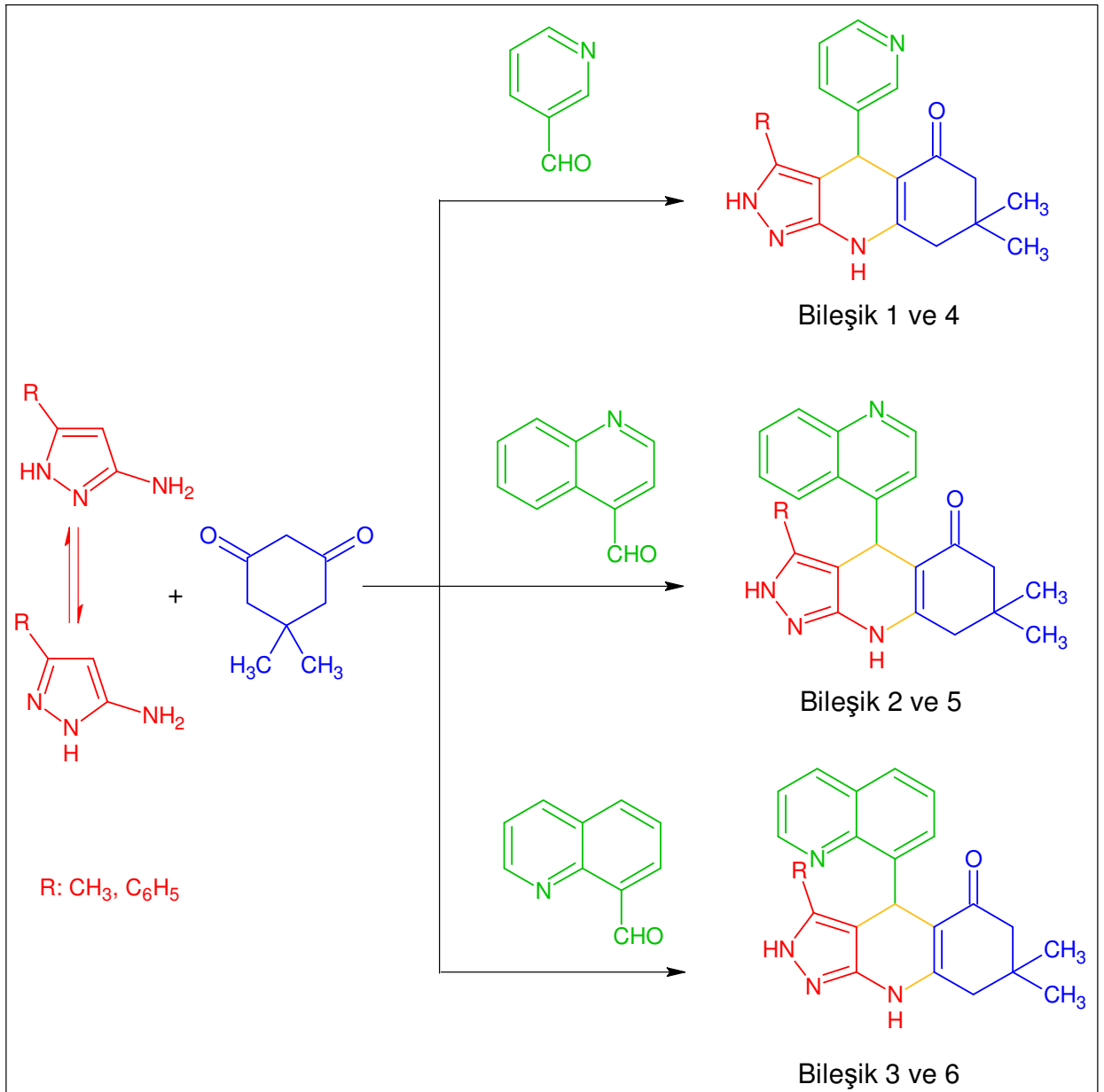
Çalışmanın esas hedefi olan ikinci kısımda bu iki aldehit ve piridin-3-karboksaldehit'in her biri, uygun aminler (3-metil-5-aminopirazol, 3-fenil-5-aminopirazol, 3-amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on, 3-amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on, 3-amino-1,2,4-triazol, 2-aminobenzimidazol) ve dimedon kullanılarak; susuz etanollü ortamda tek kap içerisinde üç bileşenli (3-MCR) kondenzasyona uğratarak hetaril grubunu substituent olarak içeren 6 adet pirazolo[3,4-*b*]kinolinon (Bileşik 1-6), 6 adet N-arilpirazolo[3,4-*b*]kinolinon (Bileşik 7-12), 3 adet triazolo[5,1-*b*]kinazolinon (Bileşik 13-15) ve 3 adet benzimidazolo[2,1-*b*]kinazolinon (Bileşik 16-18) yapısında olduğu düşünülen toplam 18 yeni bileşik sentezlenmiştir.

Ham ürünler, oldukça iyi verimlerle elde edilmiş ve kristallendirme yöntemi ile saflaştırılmışlardır. Kromatografik çalışmalar sonucunda tamamıyla saf olduğu gözlenen bileşiklerin yapıları, spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.



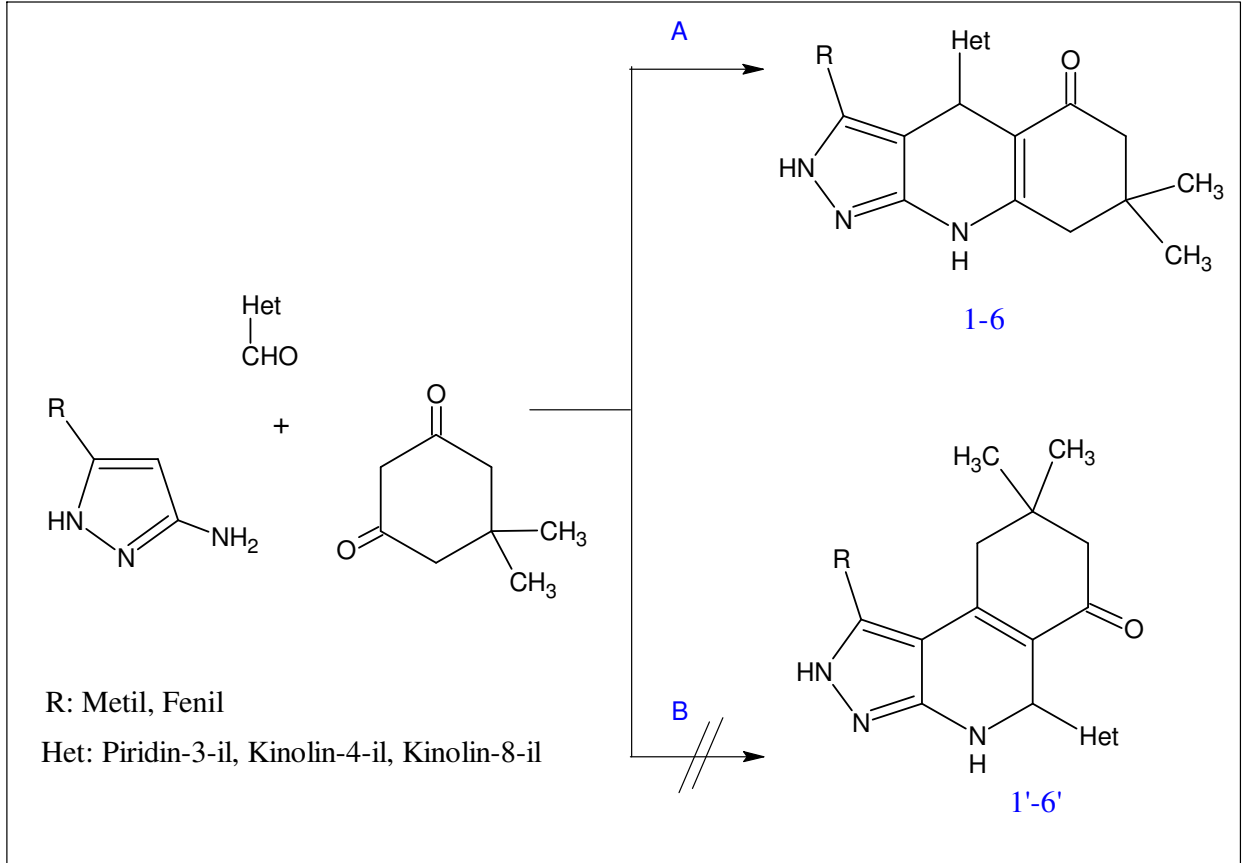
Şekil 9.1 Sentezlenen 18 adet yeni bileşik.

9.1 Pirazolo[3,4-*b*]kinolinon Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 1-6):



Şekil 9.2 Sentezlenen 6 adet yeni hetaril substitue pirazolo[3,4-*b*]kinolinon bileşiği.

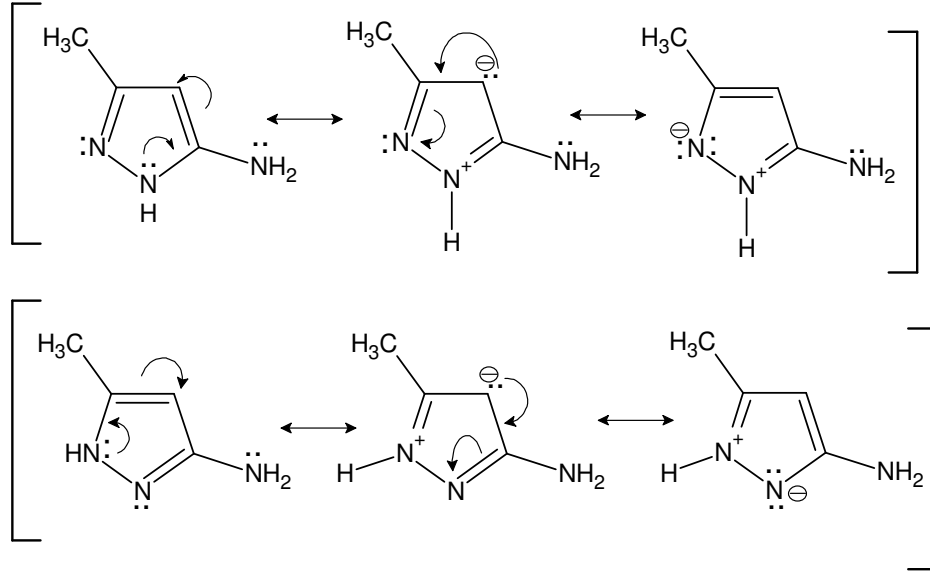
Çiklokondenzasyonun, teorik olarak iki yol üzerinden gerçekleşme olanağı bulunmaktadır. Ancak, bu güne kadar yapılan çalışmalarda, reaksiyonun yürüyüşü sırasında **B** yolunun izlenmediği ve sadece **A** yolu üzerinden ürünlerin oluştuğu kaynaklarda da belirtilmektedir (Quiroga vd., 1998a; Quiroga vd., 1998b; Quiroga vd., 2001; Lipson vd., 2003):



Şekil 9.3 Çiklokondenzasyon reaksiyonunun teorik olarak gerçekleşme olanakları.

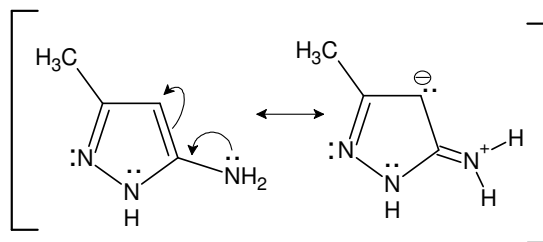
A yolu ile oluşan lineer yapıdaki ürünlerin NMR verilerinde 4-H ile 9-NH arasında etkileşim olmayacağı için rezonans olduklarında singlet şeklinde pik vereceklerdir. Nitekim **Bileşik 1, 2, 3, 4, 5 ve 6'nın** PMR spektrumlarında (sayfa 59, 65, 71, 77, 83 ve 89) 4-H ve 9-NH integrasyon oranları 1:1 olarak singlet pikler vermişlerdir. Bu durum **B** yolu ile oluşacak olan angular yapıdaki ürün ile uyum göstermez. Çünkü angular yapıda H ile NH yanyanadır ve bunlar arasında spin-spin etkileşimleri beklenir. Böyle bir etkileşme gözlenmediğine göre oluşan ürün lineer yapıdaki üründür.

3(5)-Amino-5(3)-metilpirazol'ün rezonans yapıları incelendiğinde; görüldüğü gibi 4. karbon üzerindeki elektron yoğunluğu rezonans yapılar da belirtildiği gibi oldukça yüksektir, dolayısıyla nükleofil olarak atak yapabilme özelliğine sahiptir.



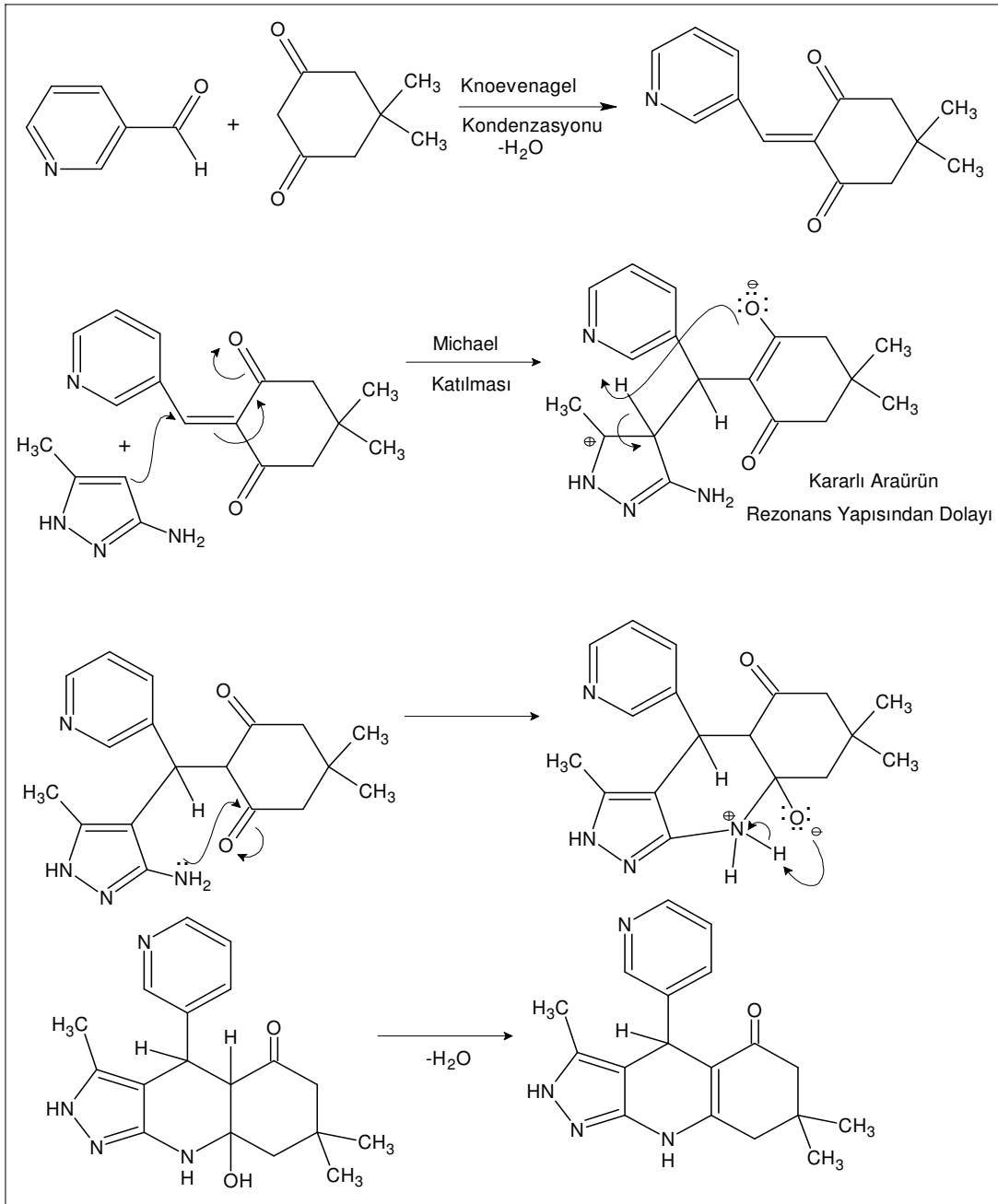
(9.3)

Ayrıca pirazole substitue olan amino grubunun halkaya elektron vererek halkayı aktive etmesiyle yine 4. karbon üzerinde elektron yoğunluğu artmaktadır.



(9.4)

Bu bilgilere dayanarak **Bileşik 1**'in oluşum reaksiyonlarının yürüyüşü ile ilgili olarak şu mekanizmaları önerebiliriz.

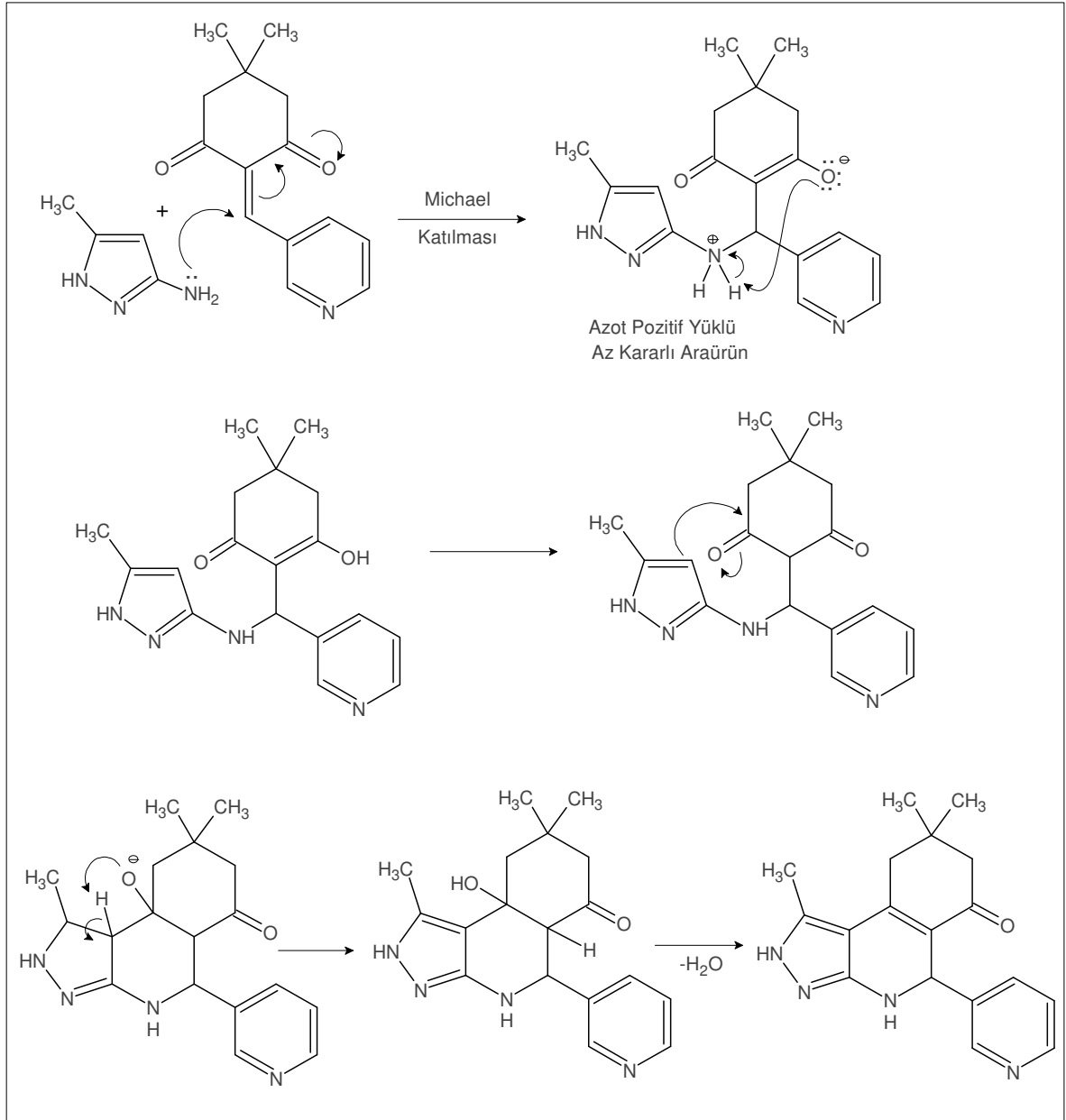


Şekil 9.4 A yoluyla oluşan ürünün mekanizması.

A yolunda aldehit ile dimedon arasında bir Knoevenagel araürünü meydana gelmekte, sonra bu α,β -doymamış araürüne pirazol'un 4. karbonundaki elektronların atak yapması ile Michael katılması sonucu bir başka araürün oluşturulmaktadır. Bu araürün rezonans nedeniyle, daha sonra değineceğimiz B yolunda oluşan araürüne göre çok daha kararlı bir yapıdadır ve bundan dolayı da reaksiyon sadece A yolunu izlemektedir. Reaksiyonun ilerleyen aşamasında pirazole substitue amino grubu ile dimedona ait keto-grubu arasında bir intramoleküler halkalanma

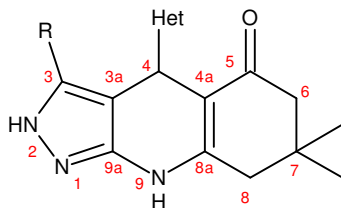
kondenzasyonu gerçekleşerek anaürün oluşmaktadır.

B yolu için ise şu mekanizmayı önerebiliriz:



Şekil 9.5 B yoluyla oluşan ürünün mekanizması.

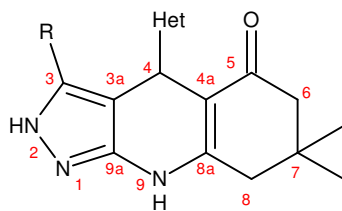
α,β -Doymamış Knoevenagel araürününe, pirazol halkasında substituent olarak bulunan amino grubundaki bağ yapmamış elektron çiftinin atak yapması ile Michael katılması sonucu bir araürün oluşmaktadır. Bu araürün incelendiğinde, azot atomunun pozitif yüklü olduğu ve azotun da elektronegatif bir atom olması nedeniyle bu durumu pek tercih etmeyeceği ve dolayısıyla reaksiyonun **B** yolunu izlemeyerek **A** yolu üzerinden gerçekleşeceği düşünülmektedir. Nitekim reaksiyon sonucunda oluşan ürünlerin NMR verileri bu görüşleri desteklemektedir.

Çizelge 9.1 Bileşik 1-6'nın ¹H-NMR değerleri δ (ppm)

R: Metil, Fenil

Het: Piridin-3-il, Kinolin-4-il, Kinolin-8-il

Bileşik	3-CH ₃ s, 3H	7-C(Me) ₂ 2s, 6H	2-H br.s, 1H	4-H s, 1H	6-H 2d, 2H	8-H 2d, 2H	9-H br.s, 1H	4-Het. m
1	1.86	0.90 0.98	11.76	4.95	1.93 2.10	2.39 2.45	9.92	7.18-8.38
2	1.61	0.90 0.99	11.76	5.72	1.86 2.08	2.44 2.51	9.92	7.22-8.70
3	1.66	1.01 1.02	11.51	6.46	1.88 2.09	2.48 2.52	9.59	7.37-8.99
	3-Ph m, 5H	7-C(Me) ₂ s, 6H	2-H br.s, 1H	4-H s, 1H	6-H 2d, 2H	8-H 2d, 2H	9-H br.s, 1H	4-Het. m
4	7.38-7.48	0.82 0.99	12.64	5.36	1.94 2.14	2.38 2.48	10.05	7.07-8.33
5	7.30-7.43	0.79 0.99	12.53	6.06	1.85 2.11	2.42 2.55	10.20	7.13-8.60
6	7.33-7.38	0.85 1.00	12.35	6.75	1.80 2.10	2.42 2.54	9.91	7.10-8.88

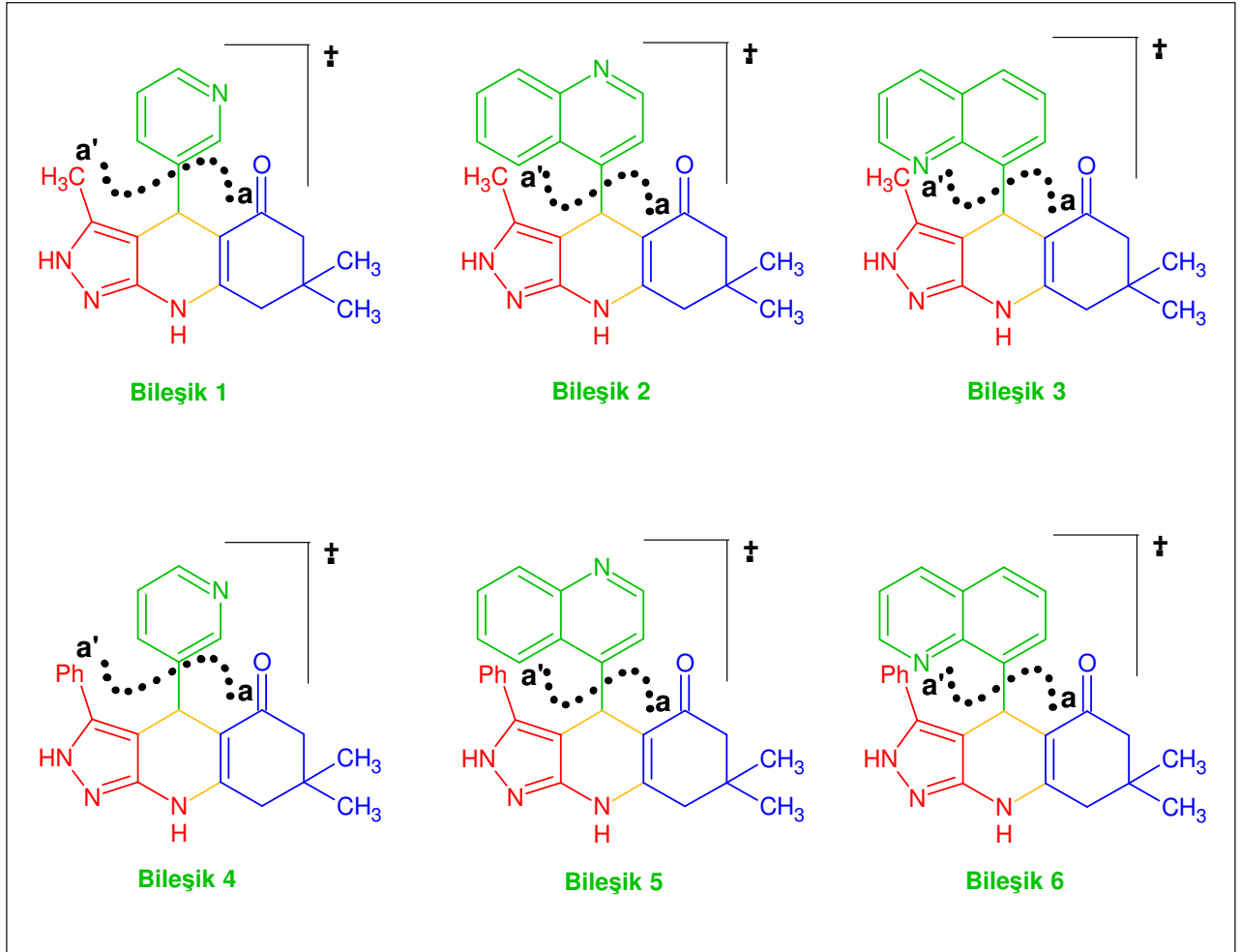
Çizelge 9.2 Bileşik 1-6'nın ^{13}C -NMR değerleri δ (ppm)

R: Metil, Fenil

Het: Piridin-3-il, Kinolin-4-il, Kinolin-8-il

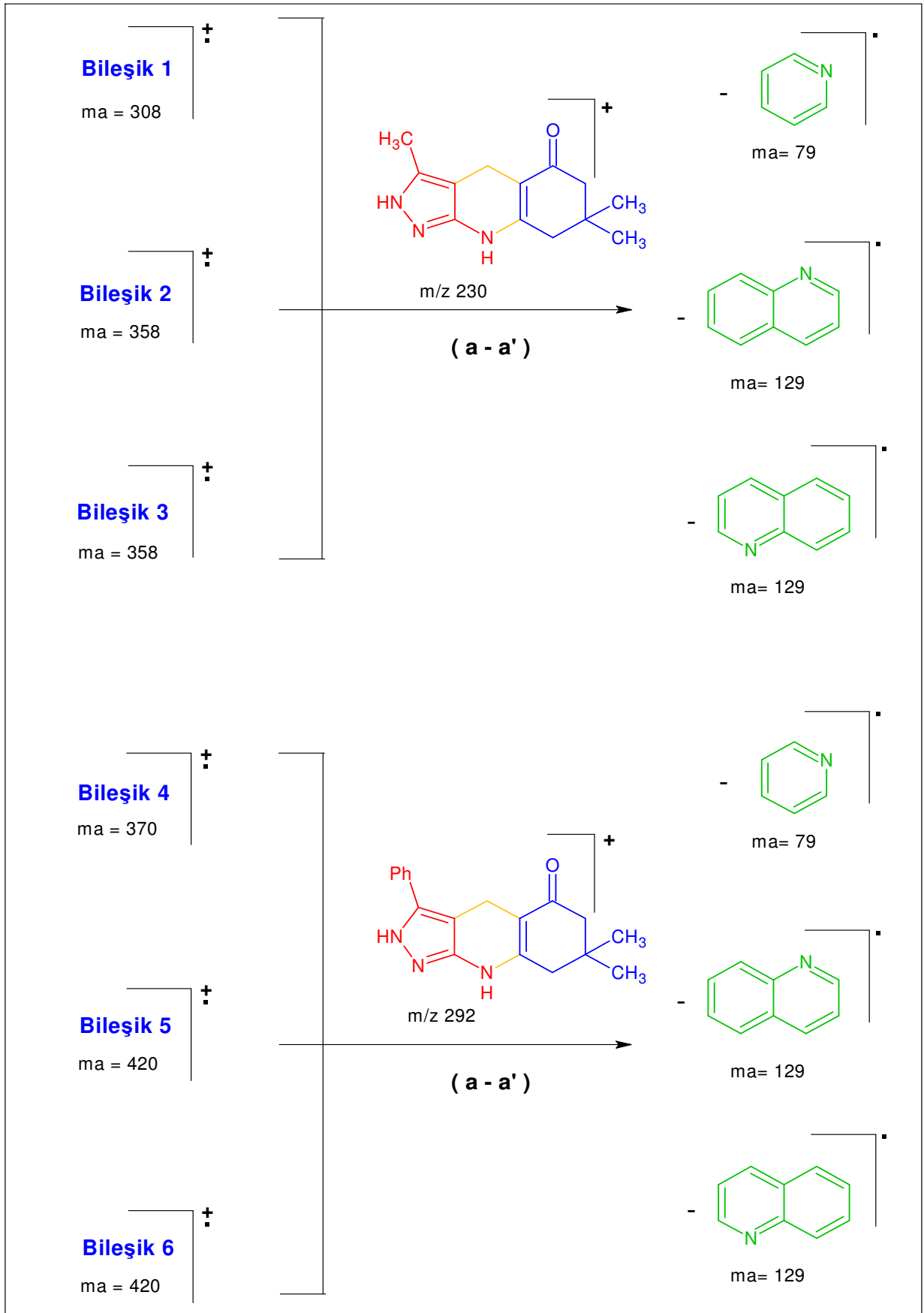
Bileşik	1	2	3	4	5	6
C-4	32.65	32.57	32.66	33.88	32.70	32.60
C-5	193.51	193.69	193.31	193.45	193.71	193.69
C-6	50.99	50.96	51.32	50.95	50.96	51.31
C-7	33.56	32.57	28.85	32.66	32.52	32.60
C-8	41.64	41.70	41.88	41.48	41.60	41.71
3-Me	9.98	10.33	10.48	-	-	-
7-C(Me)₂	27.56	27.59	27.81	27.22	27.14	27.19
	29.42	29.47	29.62	29.52	29.61	29.80

Sentezlenen bu bileşiklerin yapılarına kesinlik kazandırmak amacıyla bileşiklerin kütle spektral analizleri yaptırılmıştır. **Bileşik 1, 2, 3, 4, 5 ve 6'nın** MS spektrumları (sayfa 61, 67, 73, 79, 85 ve 91) bakıldığında, gözlenilen moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranları sırasıyla 385, 358, 358, 370, 420 ve 420 olup bu değerler sentezlenen ürünlerin molekül ağırlıklarını belirlemektedir. Gerek bu moleküler pikler ve gerekse bunların aşağıdaki genel (a-a') fragmantasyonu bileşiklerin önerilen yapılarını kanıtlamaktadır:

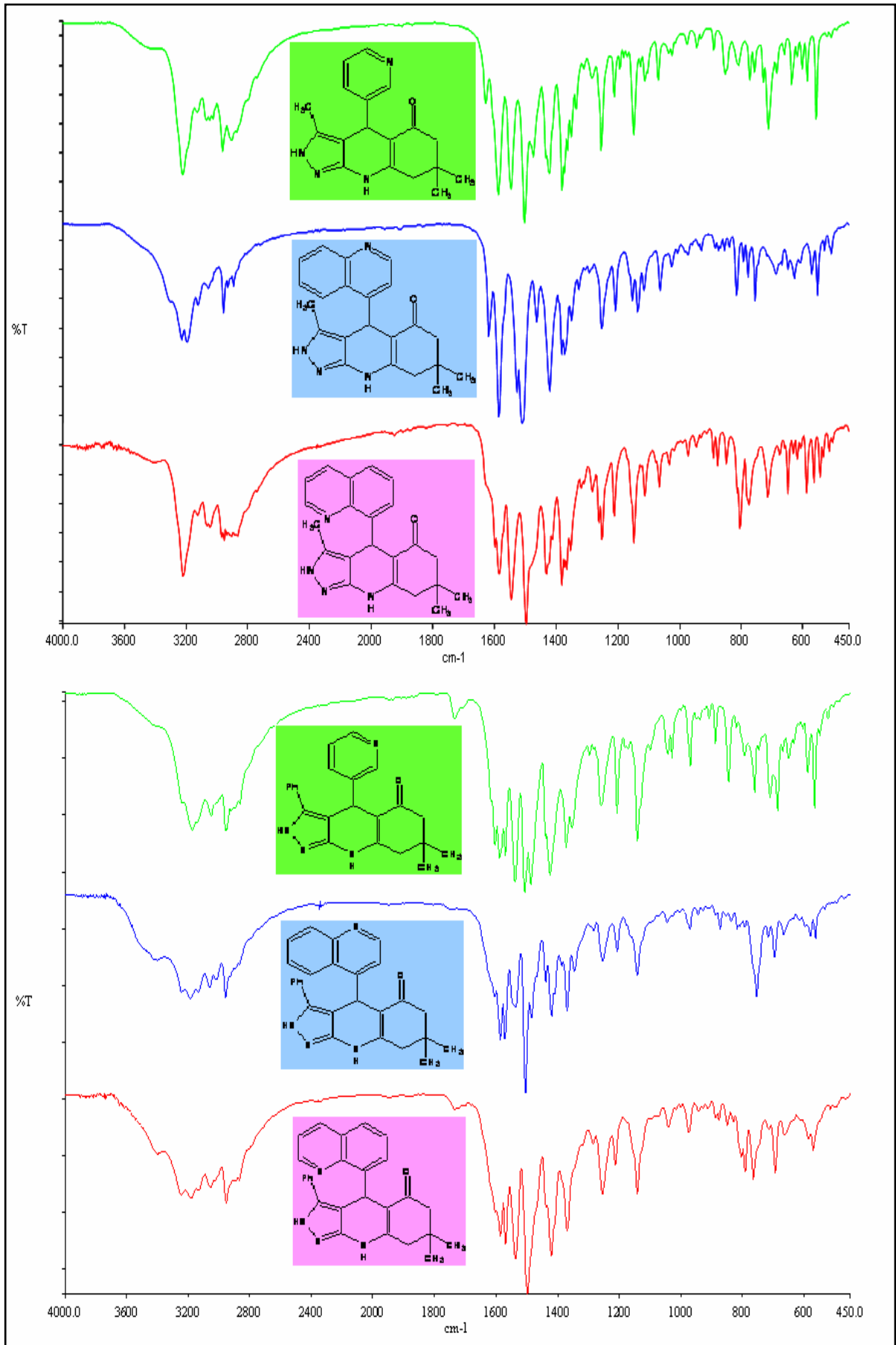


Şekil 9.6 Bileşik 1-6'nın genel fragmantasyonları.

Elde edilen bileşiklerin FT-IR spektrumları incelendiğinde; aromatik =C-H gerilimi, alifatik C-H gerilimi, C=O gerilimi, azot içeren heterohalkalı bileşikler için karakteristik olan C=N ve C-N gerilimi titreşimleri kendileri için belirgin olan bölgede gözlenilmektedir (sayfa 175). Reaksiyonlarda başlangıç maddesi olarak kullanılan heteroaromatik aminlerin şiddetli primer amin absorpsiyon bandlarına ürünlerin spektrumunda rastlanmamıştır.

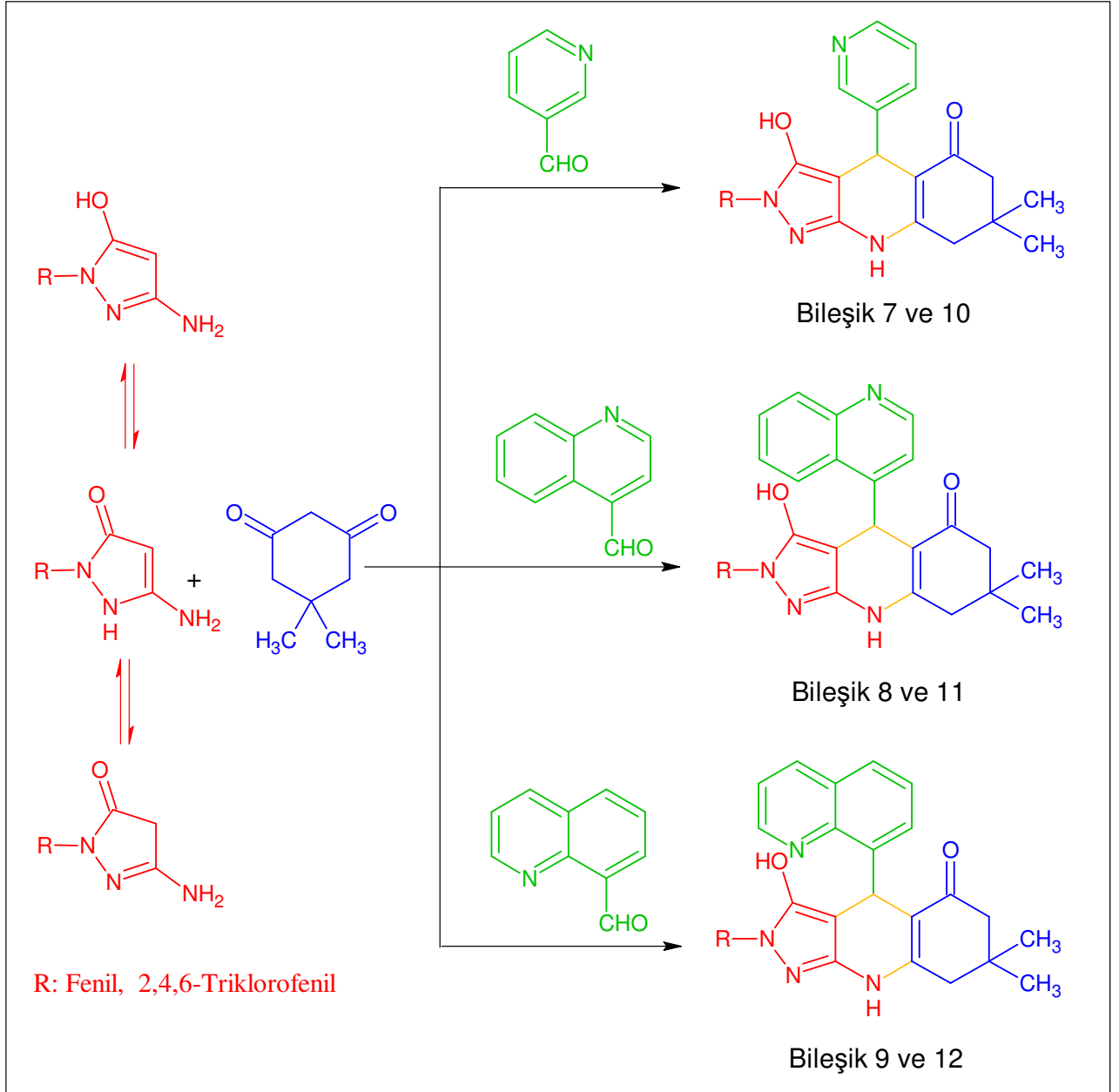


Şekil 9.7 Bileşik 1-6'nın fragmentasyon değerlerinin karşılaştırılması.



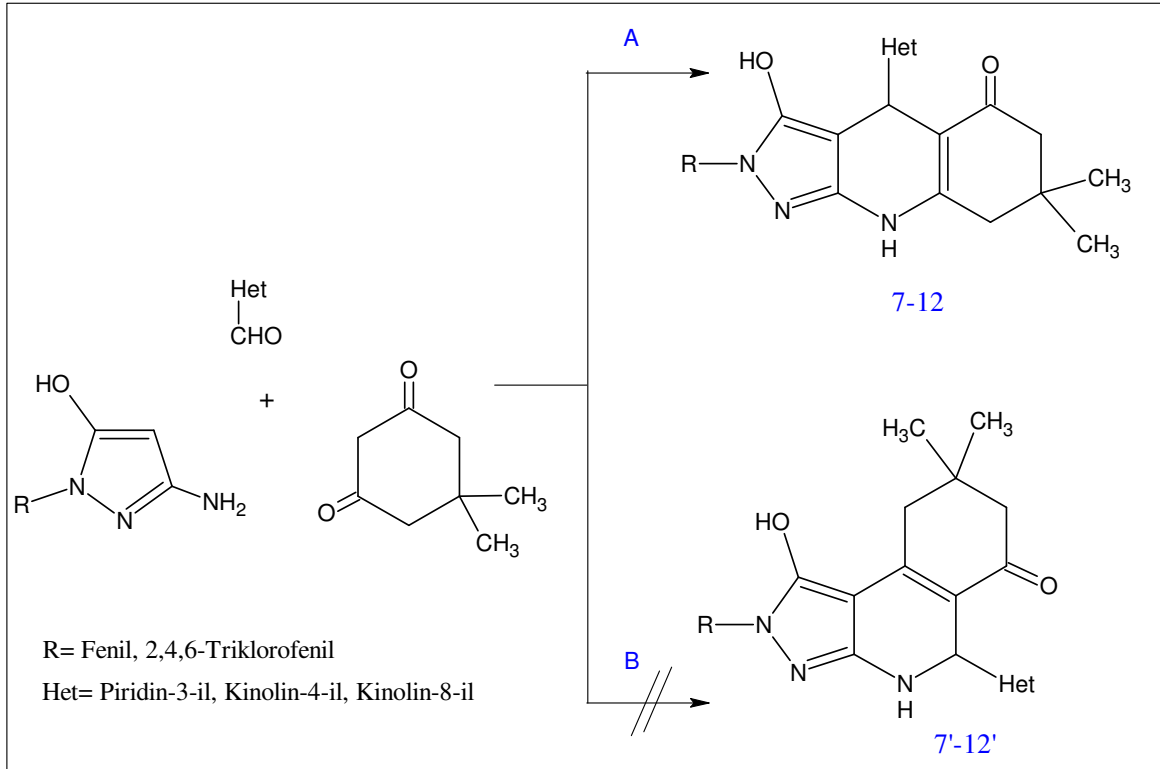
Şekil 9.8 Bileşik 1-6'nın FT-IR spektrumlarının karşılaştırılması.

9.2 N-arilpirazolo[3,4-*b*]kinolinon Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 7-12):



Şekil 9.9 Sentezlenen 6 adet yeni N-arilpirazolo[3,4-*b*]kinolinon bileşiği.

Çiklokondenzasyonun, teorik olarak iki yol üzerinden gerçekleşme olanağı bulunduğu, ancak bu güne kadar yapılan çalışmalarda, reaksiyonun yürüyüşü sırasında **B** yolunun izlenmediği ve sadece **A** yolu üzerinden ürünlerin oluştuğunu bölüm 9.1 de açıklamıştık.

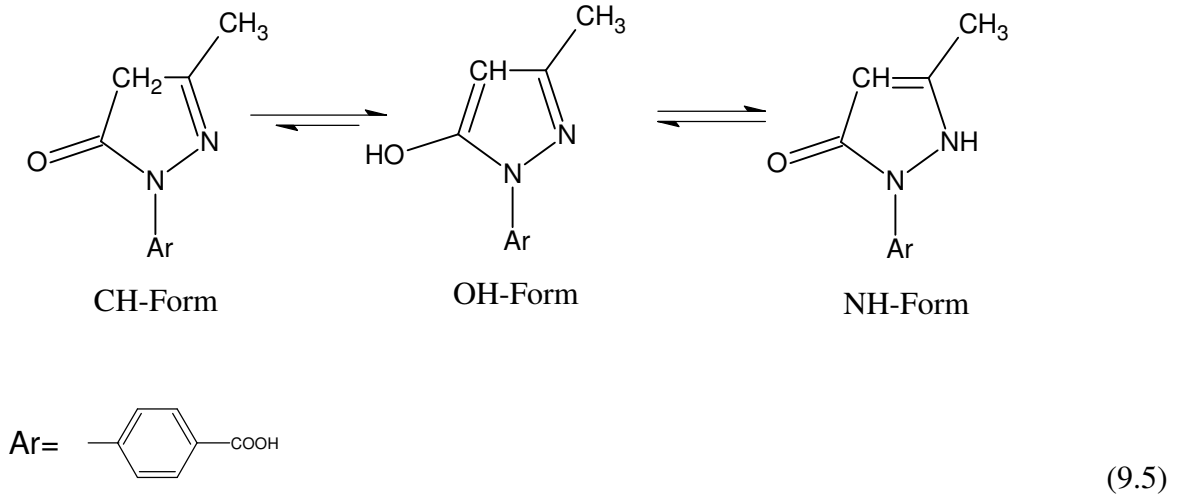


Şekil 9.10 Çiklokondenzasyon reaksiyonunun teorik olarak gerçekleşme olanakları.

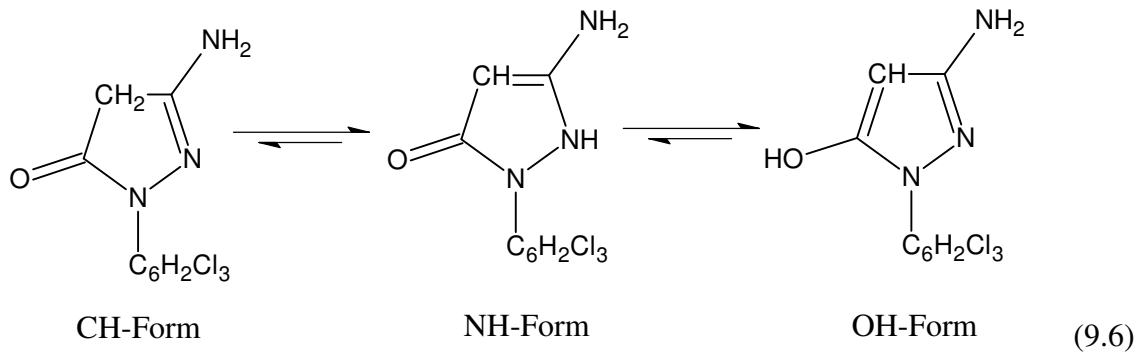
A yolu ile oluşan lineer yapıdaki ürünlerin NMR verilerinde 4-H ile 9-NH arasında etkileşim olmayacağı için rezonans olduklarında singlet şeklinde pik vereceklerdir. Nitekim **Bileşik 7, 8, 9, 10, 11** ve **12**'nin PMR spektrumlarında (sayfa 96, 102, 108, 114, 120 ve 125) 4-H ve 9-NH integrasyon oranları 1:1 olarak singlet pikler vermişlerdir. Bu durum **B** yolu ile oluşacak olan angular yapıdaki ürün ile uyum göstermez. Çünkü angular yapıda H ile NH yanyanadır ve bunlar arasında spin-spin etkileşimleri beklenir. Böyle bir etkileşme gözlenmediğine göre oluşan ürün lineer yapıdaki üründür.

Ayrıca bilindiği gibi **Bileşik 7, 8, 9, 10, 11** ve **12**'nin sentezinde kullanılan 3-amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on ve 3-amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on aminleri 3 farklı tautomerik yapı göstermektedir. Bundan dolayı sentezlenen bileşikler teorik olarak üç değişik yapıda olabilirler.

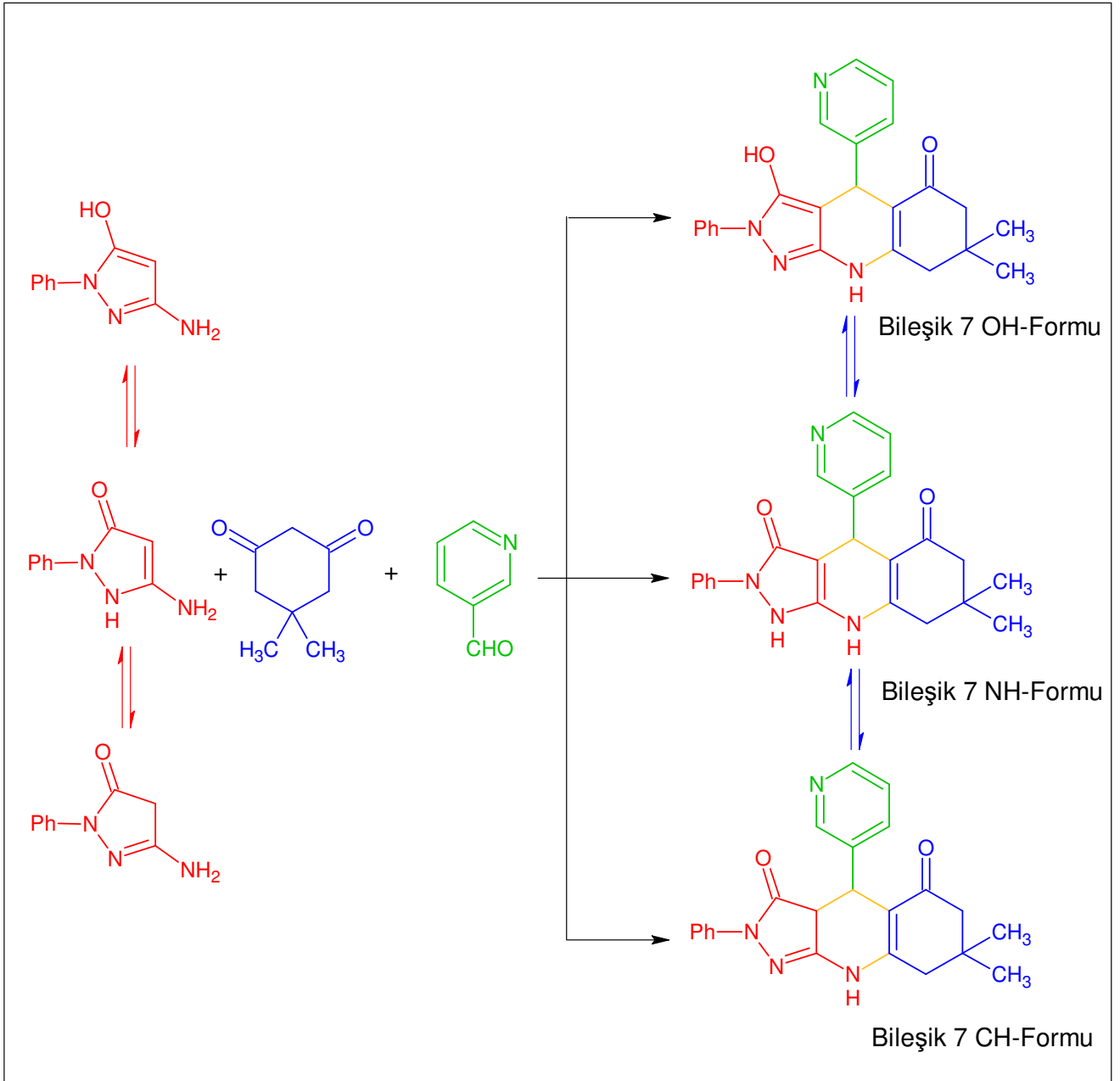
Meyer'in doktora tez çalışmasına göre 1-(*p*-karboksifenil)-3-metil-5-pirazolon bileşiğinin CH-formu çoğunlukla apolar çözücü içerisinde bulunur, polar çözücülerde ise diğer iki form bulunmaktadır. Nitekim 1-(*p*-karboksifenil)-3-metil-5-pirazolon bileşiğinin DMSO- d_6 içinde $^1\text{H-NMR}$ spekturumu incelendiğinde asidik C-4 protonu 5.41 ppm de bir protonluk integrasyon gösteren singlet sinyal vermektedir, bu tautomerlerden CH-formunun DMSO içerisinde bulunmadığı anlamına gelir (Meyer, 2004):



Ayrıca Abdel-Hafes ve arkadaşları ise 3-amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on bileşiğinin en kararlı tautomer formunun OH-formu olduğunu bildirmişlerdir (Abdel-Hafes, vd., 2001):

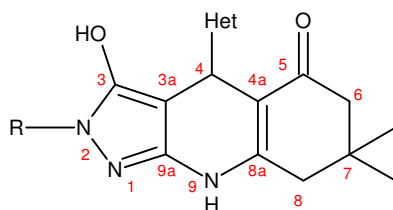


Bu bilgiler ışığında sentezlenen 6 yeni bileşiğin yapısı, kullanılan çözücünün polar bir çözücü olan etil alkol olması nedeniyle favori olan OH ve NH-formları ve favori olmayan CH-formunda olabileceği düşünülmektedir. Aşağıda bileşik 7'nin üç farklı formu gösterilmiştir.



Şekil 9.11 Bileşik 7'nin teorik olarak bulunabilecek tautomer yapıları.

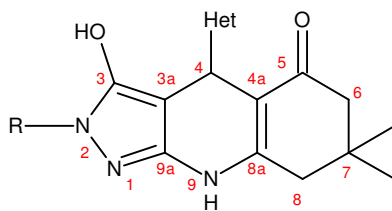
Nitekim **Bileşik 7, 8, 9, 10, 11** ve **12**'nin DMSO- d_6 'da çekilen NMR spektrumları incelendiğinde, PMR spektrumlarında (sayfa 96, 102, 108, 114, 120 ve 125) sadece 9-NH'a ait olan ve sırasıyla 10.01, 10.18, 10.01, 9.88, 9.88 ve 9.89 ppm de gözlenen bir adet NH pikinin bulunması ayrıca, **Bileşik 7, 8, 9, 10, 11** ve **12**'nin ^{13}C -NMR spektrumlarında (sayfa 97, 103, 109, 115, 121 ve 126) sadece dimedondan gelen 5-karbonil karbonu pikinin sırasıyla 193.75, 194.11, 193.73, 193.75, 198.98 ve 193.73 ppm de gözlenmesi, sentezlenen bileşiklerin DMSO içerisinde diğer iki formu tercih etmeyip sadece OH-formunda bulunduklarını göstermektedir.

Çizelge 9.3 Bileşik 7-12'nin ¹H-NMR değerleri δ (ppm)

R= Fenil, 2,4,6-Triklorofenil

Het= Piridin-3-il, Kinolin-4-il, Kinolin-8-il

Bileşik	7-C(Me) ₂ 2s, 6H	2-Fenil m, 5H	4-H s, 1H	6-H 2d, 2H	8-H 2d, 2H	9-H br.s, 1H	4-Het. m
7	0.89 1.00	7.34-7.48	5.04	1.98 2.15	2.40 2.48	10.01	7.11-8.45
8	0.90 1.02	7.31-7.54	5.67	1.92 2.14	2.49 2.56	10.18	7.08-8.72
9	1.05 1.17	7.34-7.45	5.83	2.17(t)	2.52 2.72	10.01	7.09-9.13
	7-C(Me) ₂ s, 6H	2-TriClPh s, 2H	4-H s, 1H	6-H 2d, 2H	8-H 2d, 2H	9-H br.s, 1H	4-Het. m
10	0.85 0.99	7.85	5.04	1.97 2.15	2.35 2.47	9.88	7.19-8.42
11	0.87 1.01	7.92	5.65	1.89 2.13	2.43 2.56	10.05	7.30-8.71
12	1.06 1.17	7.85	5.82	2.17(t)	2.55 2.67	9.89	7.48-9.03

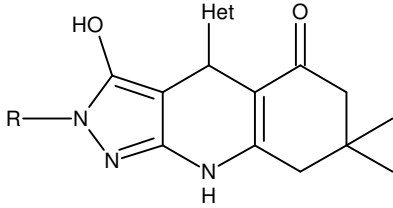
Çizelge 9.4 Bileşik 7-12'nin ^{13}C -NMR değerleri δ (ppm)

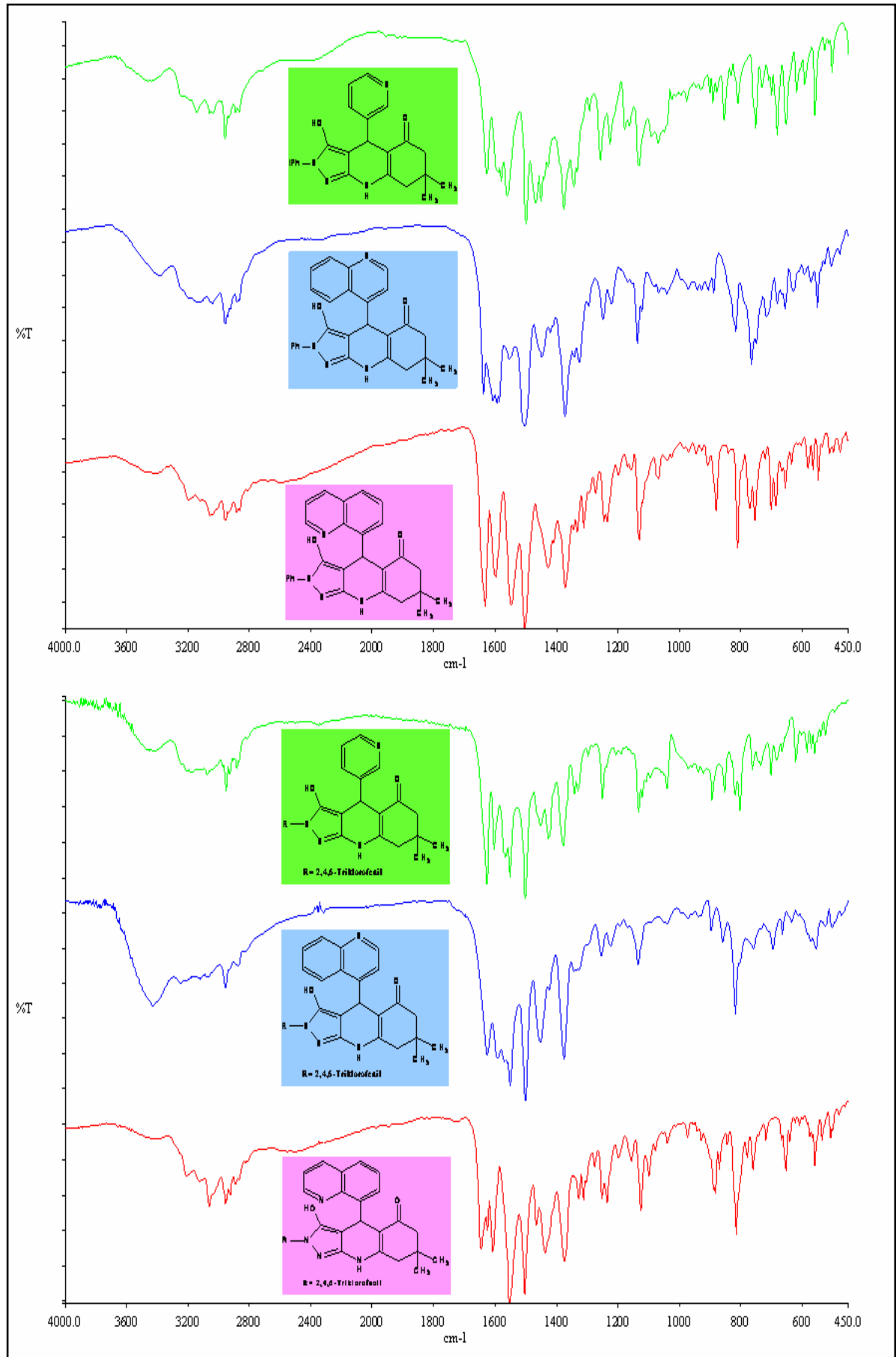
R= Fenil, 2,4,6-Triklorofenil

Het= Piridin-3-il, Kinolin-4-il, Kinolin-8-il

Bileşik	7	8	9	10	11	12
C-4	32.69	32.62	32.79	32.59	32.53	32.66
C-5	193.75	194.1	193.73	193.75	193.98	193.73
C-6	50.93	50.91	51.13	50.93	50.89	51.11
C-7	31.94	31.27	29.13	31.84	31.64	30.09
C-8	41.48	41.51	41.91	41.53	41.59	41.92
7-(Me)₂	27.50	27.52	28.89	27.28	27.36	28.88
	29.42	29.49	29.94	29.57	29.61	29.29

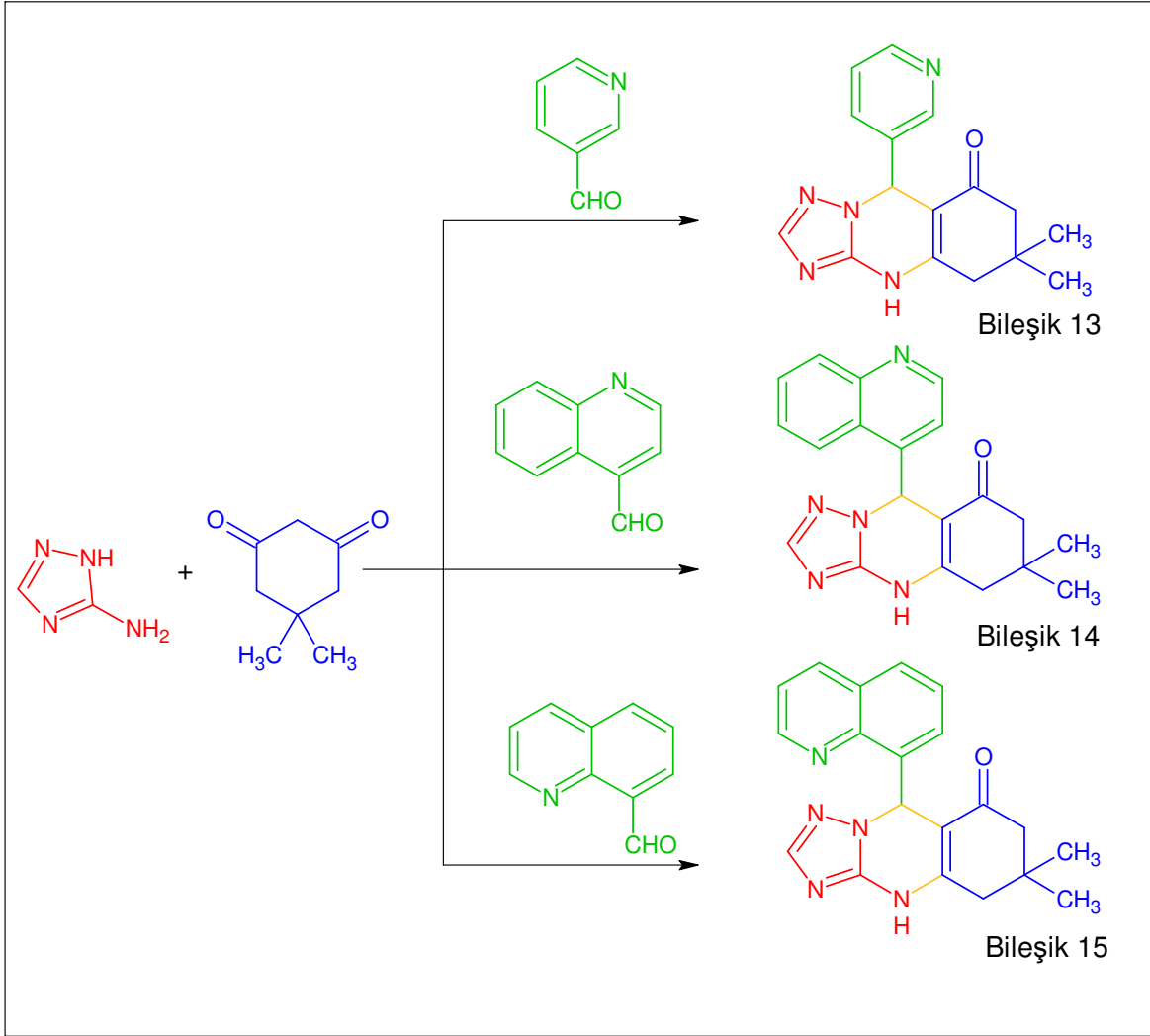
Çizelge 9.5 Bileşik 7-12'nin MALDI-TOF MS değerleri

 R= Fenil, 2,4,6-Triklorofenil Het= Piridin-3-il, Kinolin-4-il, Kinolin-8-il	
Bileşik	m/z, (%)
7	386.929 (100, M ⁺), 409.912 (62, [M+Na] ⁺), 424.892 (45, [M+K] ⁺)
8	436.991 (100, M ⁺), 458.987 (85, [M+Na] ⁺), 474.961 (70, [M+K] ⁺)
9	436.984 (100, M ⁺), 458.985 (85, [M+Na] ⁺), 474.963 (70, [M+K] ⁺)
10	488.874, 490.874 (70, M ⁺), 510.873, 512.873 (100, [M+Na] ⁺), 526.863, 528.863 (85, [M+K] ⁺)
11	538.997, 540.997 (100, M ⁺), 560.946, 562.946 (60, [M+Na] ⁺), 576.734, 578.732 (35, [M+K] ⁺)
12	538.997, 540.997 (100, M ⁺), 560.946, 562.946 (55, [M+Na] ⁺), 576.734, 578.732 (25, [M+K] ⁺)



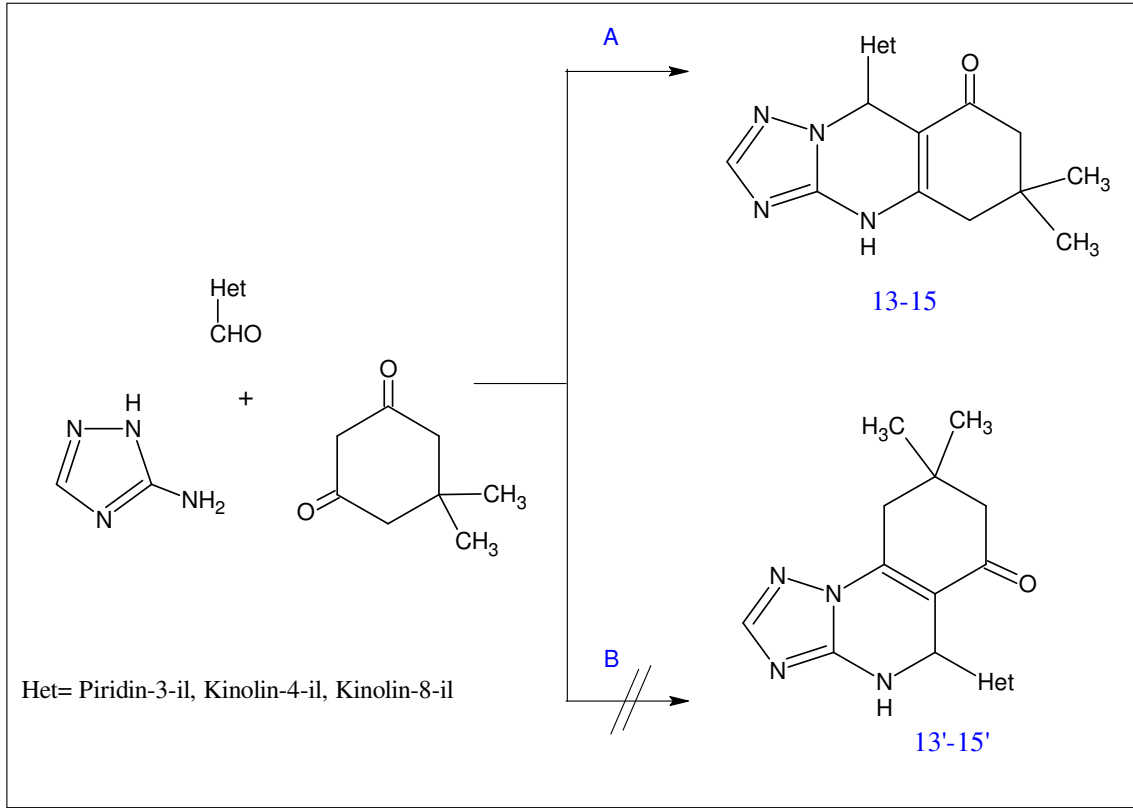
Şekil 9.12 Bileşik 7-12'nin FT-IR spektrumlarının karşılaştırılması.

9.3 Triazolo[5,1-*b*]kinazolin-8-on Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 13-15):



Şekil 9.13 Sentezlenen 3 adet yeni triazolo[5,1-*b*]kinazolin-8-on bileşiği.

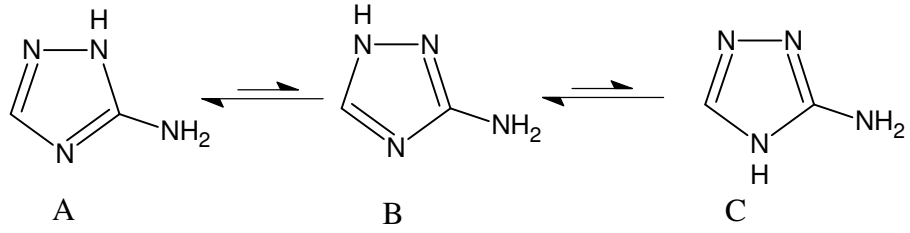
Çiklokondenzasyonun, teorik olarak iki yol üzerinden gerçekleşme olanağı bulunduğu, ancak bu güne kadar yapılan çalışmalarda, reaksiyonun yürüyüşü sırasında **B** yolunun izlenmediği ve sadece **A** yolu üzerinden ürünlerin oluştuğunu bölüm 9.1 de açıklamıştık.



Şekil 9.14 Çiklokondenzasyon reaksiyonunun teorik olarak gerçekleşme olanakları.

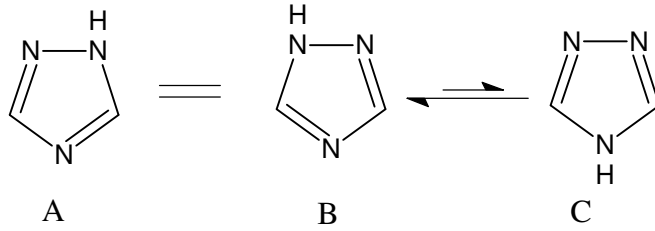
A yolu ile oluşan lineer yapıdaki ürünlerin NMR verilerinde 9-H ile 4-NH arasında etkileşim olmayacağı için rezonans olduklarında singlet şeklinde pik vereceklerdir. Nitekim **Bileşik 13**, **14** ve **15'**in PMR spektrumlarında (sayfa 132, 138 ve 143) 9-H ve 4-NH integrasyon oranları 1:1 olarak singlet pikler vermişlerdir. Bu durum **B** yolu ile oluşacak olan angular yapıdaki ürün ile uyum göstermez. Çünkü angular yapıda H ile NH yanyanadır ve bunlar arasında spin-spin etkileşimleri beklenir. Böyle bir etkileşme gözlenmediğine göre oluşan ürün lineer yapıdaki üründür.

Ayrıca bilindiği gibi **Bileşik 13**, **14** ve **15'**in sentezinde kullanılan 3-aminotriazol üç farklı tautomerik yapı göstermektedir. Ancak 3-aminotriazol'un tautomerik yapıları üzerine ^1H -NMR, proton-coupled ^{13}C -NMR ve ^{15}N -NMR çalışmalarında, baskın tautomerin A formu olduğu ispatlanmıştır (Elguero vd., 1974):



(9.7)

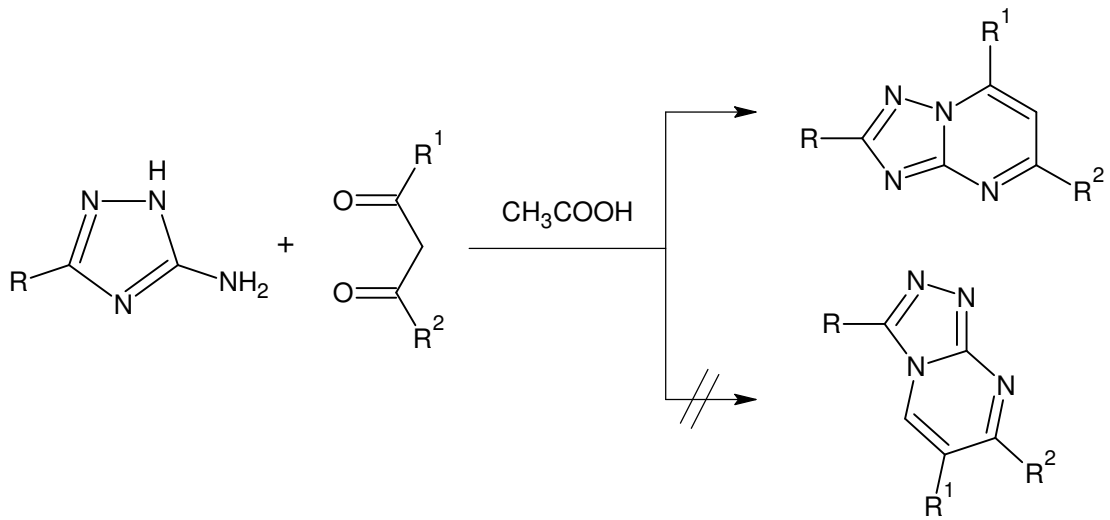
Ayrıca buna destek olarak triazol'ün tautomerik yapıları incelendiğinde:



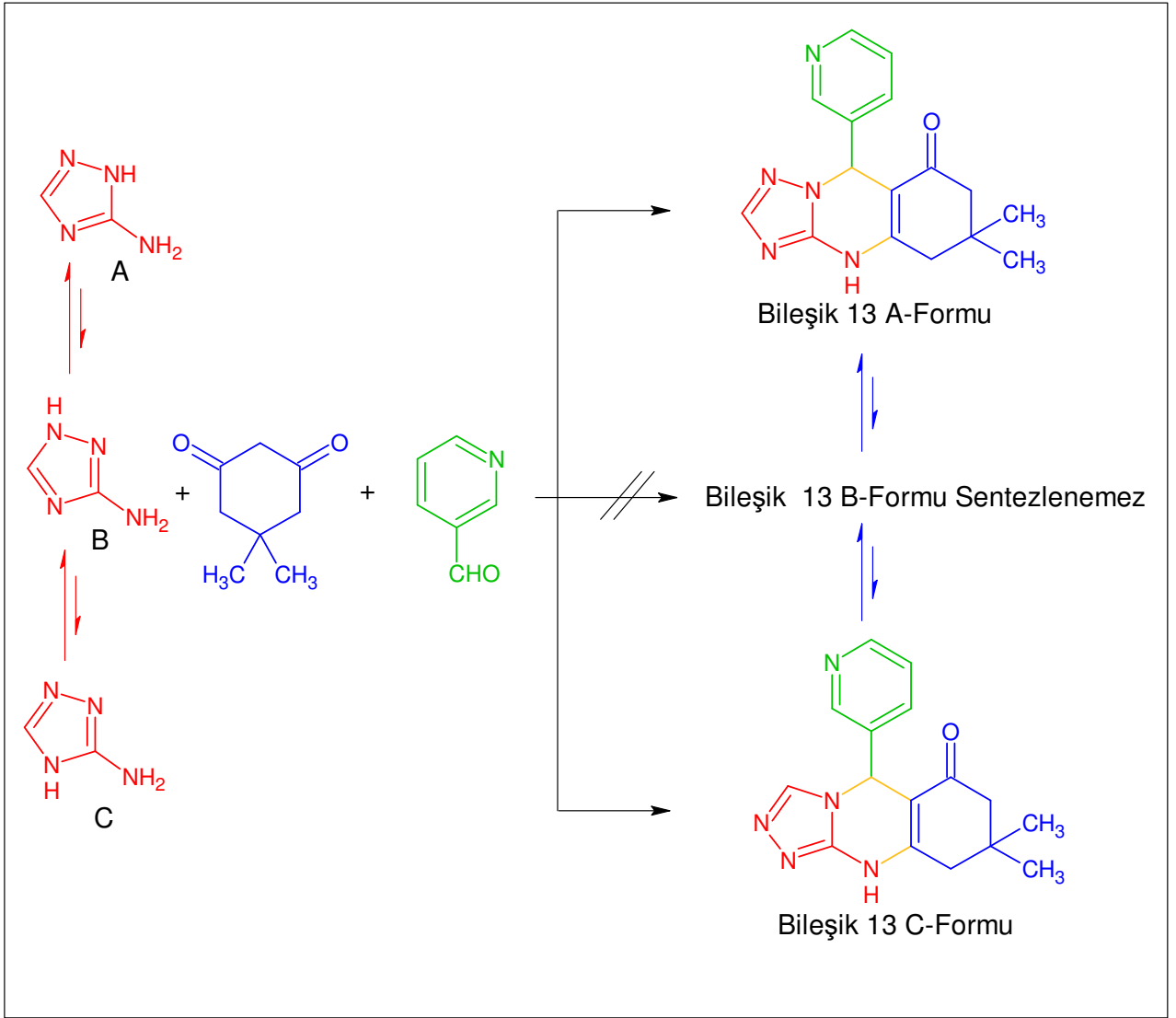
(9.8)

Triazol için A ve B yapıları gerçekte ekivalenttir. Kinetik ve mekanistik olarak yapılan NMR çalışmaları C tautomerinin favori olmadığı, hidrojen atomunun komşu iki azottan birinin üzerinde bulunduğu gösterilmiştir (Eicher vd., 2003).

1,2,4-Triazollerde oynak hidrojenin komşu iki azot üzerinde bulunmasının bir diğer ispatı, 3-aminotriazollerle yapılan kondenzasyonların 3-konumundaki amino grubu ve 2-konumundaki azot üzerinden gerçekleşmesidir. 3-Amino-5-substitue triazollerin asetilaseton veya etil asetoasetatla kondenzasyonlarında tamamen triazolo[1,5-a]pirimidinlerin olduğu bilinmektedir (Reiter ve Pongo, 1990):



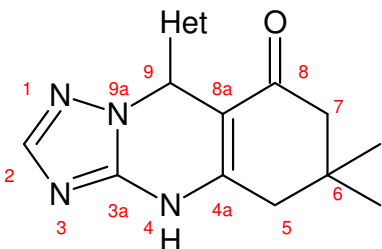
(9.9)



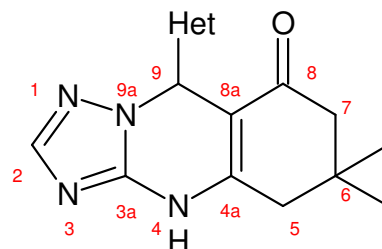
Şekil 9.14 Aminotriazol'ün tautomer formlarından oluşabilecek Bileşik 13'ün yapıları.

Bu bilgilerin ışığında, sentezlenen **Bileşik 13, 14** ve **15** A-formunda oluşmaktadır. Nitekim bileşiklerin NMR verileri bu durumu desteklemektedir.

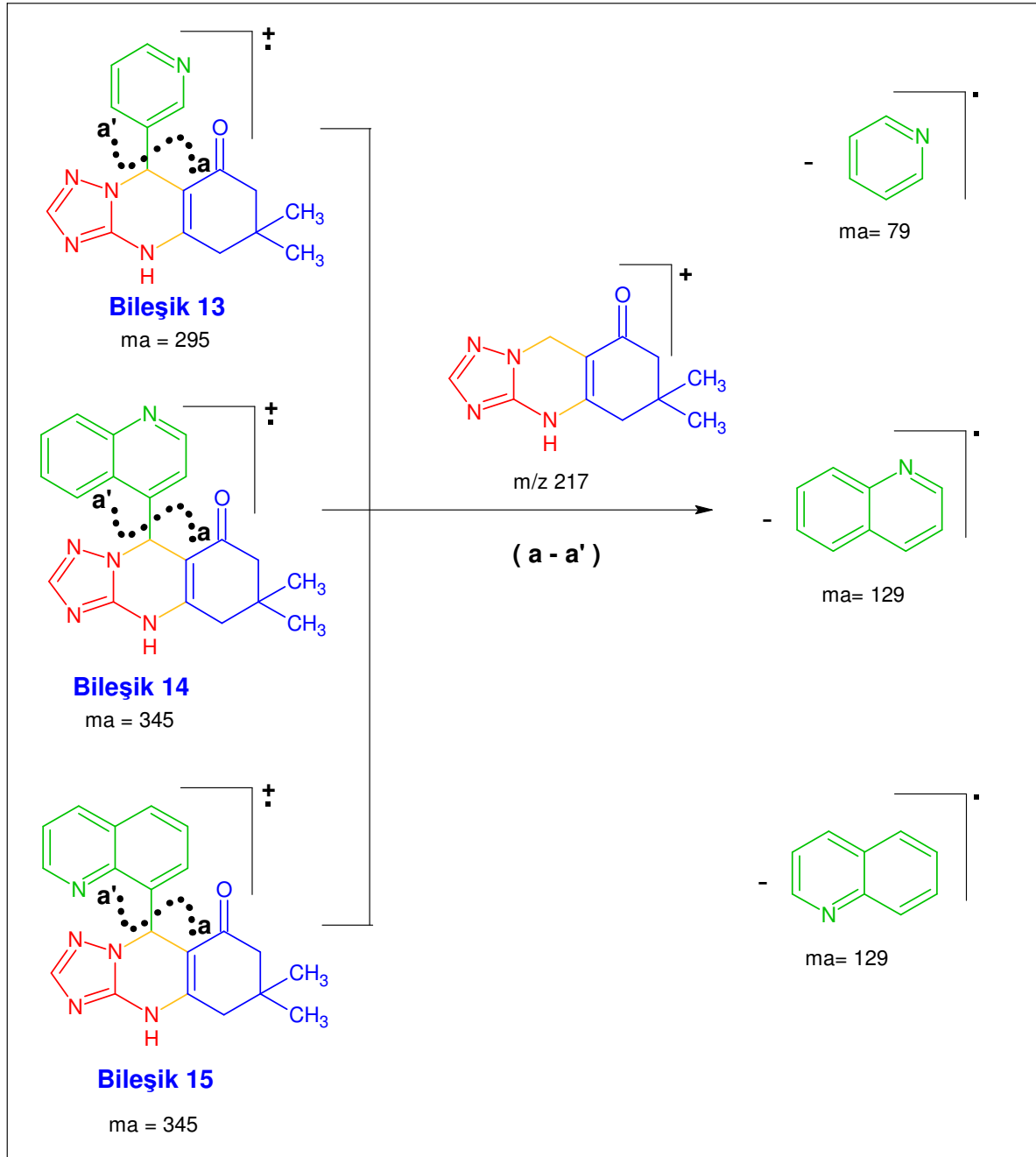
Çizelge 9.6 Bileşik 13-15'in ^1H -NMR değerleri δ (ppm)

 Het= Piridin-3-il, Kinolin-4-il, Kinolin-8-il						
Bileşik	6-C(Me) ₂ 2s, 6H	9-H s, 1H	7-H 2d, 2H	5-H 2d, 2H	4-NH br.s, 1H	4-Het. m
13	0.95 1.03	6.27	2.08 2.20	2.54(s)	11.23	7.29-8.46
14	1.00 1.05	6.22	2.06 2.17	2.61(s)	10.27	7.08-8.80
15	1.11 1.18	7.26	2.11 2.25	2.51 2.59	11.56	7.30-8.83

Çizelge 9.7 Bileşik 13 ve 15'in ^{13}C -NMR değerleri δ (ppm)

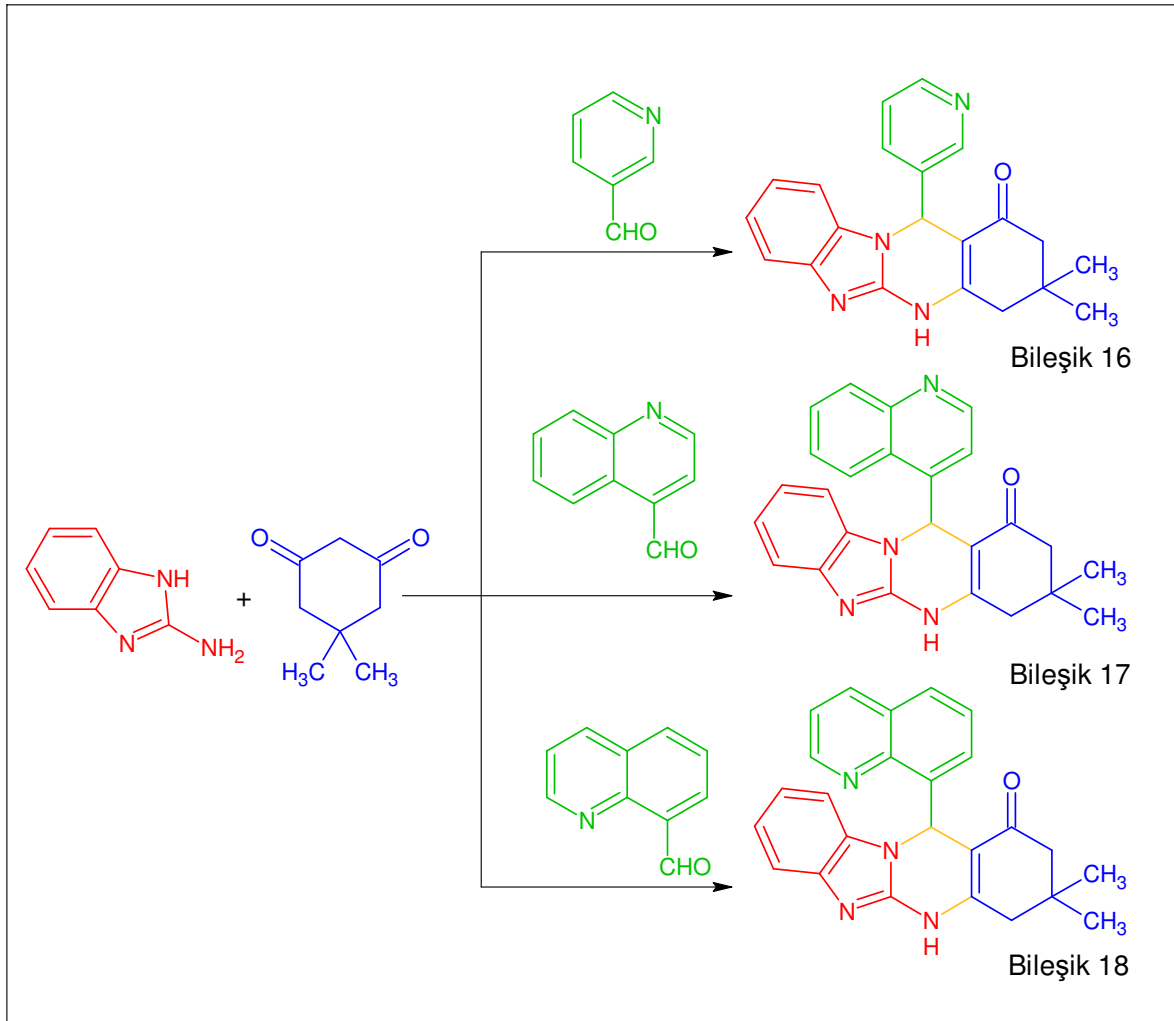
 Het= Piridin-3-il, Kinolin-8-il						
Bileşik	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	6-C(Me) ₂
13	56.27	32.95	50.42	193.74	40.24	23.72 28.96
15	50.67	32.89	41.05	194.21	32.89	27.51 29.36

Sentezlenen bu bileşiklerin yapılarına kesinlik kazandırmak amacıyla bileşiklerin kütle spektral analizleri yaptırılmıştır. **Bileşik 13, 14 ve 15**'in MS spektrumları (sayfa 134, 139 ve 145) bakıldığında, gözlenilen moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranları sırasıyla 295, 345 ve 345 olup bu değerler sentezlenen ürünlerin molekül ağırlıklarını belirlemektedir. Gerek bu moleküler pikler ve gerekse bunların aşağıdaki genel fragmentasyonu bileşiklerin önerilen yapılarını kanıtlamaktadır:



Şekil 9.15 Bileşik 13-15'in genel fragmentasyonları ve değerlerinin karşılaştırılması.

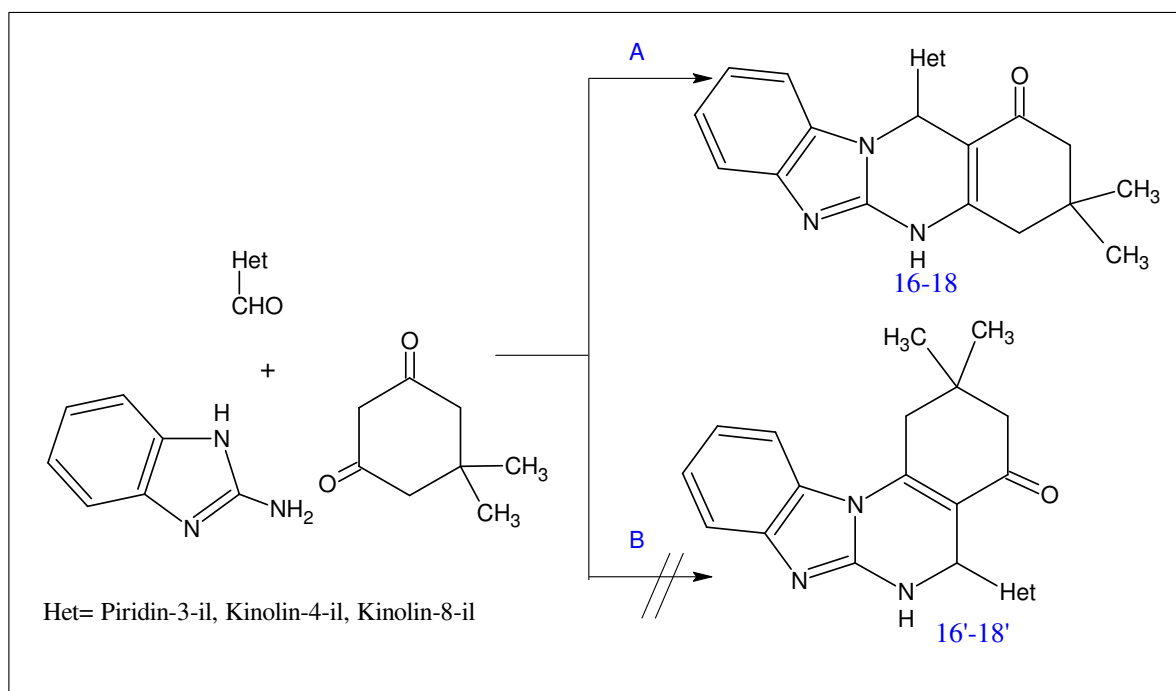
9.4 Benzimidazolo[2,1-*b*]kinazolinon Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 16-18):



Şekil 9.16 Sentezlenen 3 adet yeni benzimidazolo[2,1-*b*]kinazolinon bileşiği.

Çiklokondenzasyonun, teorik olarak iki yol üzerinden gerçekleşme olanağı bulunduğu (Şekil 9.17), ancak bu güne kadar yapılan çalışmalarda, reaksiyonun yürüyüşü sırasında **B** yolunun izlenmediği ve sadece **A** yolu üzerinden ürünlerin oluştuğunu bölüm 9.1 de açıklamıştık.

A yolu ile oluşan lineer yapıdaki ürünlerin NMR verilerinde 12-H ile 5-NH arasında etkileşim olmayacağı için rezonans olduklarında singlet şeklinde pik vereceklerdir. Nitekim **Bileşik 16**, **17** ve **18**'in PMR spektrumlarında (sayfa 149, 155 ve 161) 12-H ve 5-NH integrasyon oranları 1:1 olarak singlet pikler vermişlerdir. Bu durum **B** yolu ile oluşacak olan angular yapıdaki ürün ile uyum göstermez. Çünkü angular yapıda H ile NH yanyanadır ve bunlar arasında spin-spin etkileşimleri beklenir. Böyle bir etkileşme gözlenmediğine göre oluşan ürün lineer yapıdaki üründür.



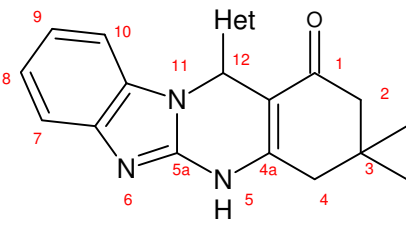
Şekil 9.17 Çiklokondenzasyon reaksiyonunun teorik olarak gerçekleşme olanakları.

Nitekim bileşiklerin NMR verileri bu durumu desteklemektedir.

Çizelge 9.8 Bileşik 16-18'in ^1H -NMR değerleri δ (ppm)

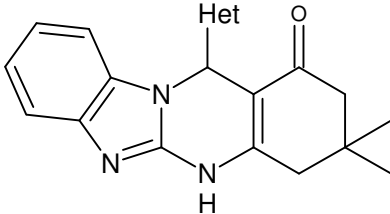
Het= Piridin-3-il, Kinolin-4-il, Kinolin-8-il						
Bileşik	3-C(Me) ₂ 2s, 6H	12-H s, 1H	2-H dd, 2H	4-H dd, 2H	5-NH br.s, 1H	9-Het. m
16	0.91 1.04	6.48	2.05 2.25	2.53 2.62	11.19	6.93-8.62
17	0.88 1.03	6.45	2.05 2.12	2.50 2.61	11.25	6.93-8.44
18	1.00 1.16	6.18	2.15 2.31	2.82(s)	10.04	6.92-9.04

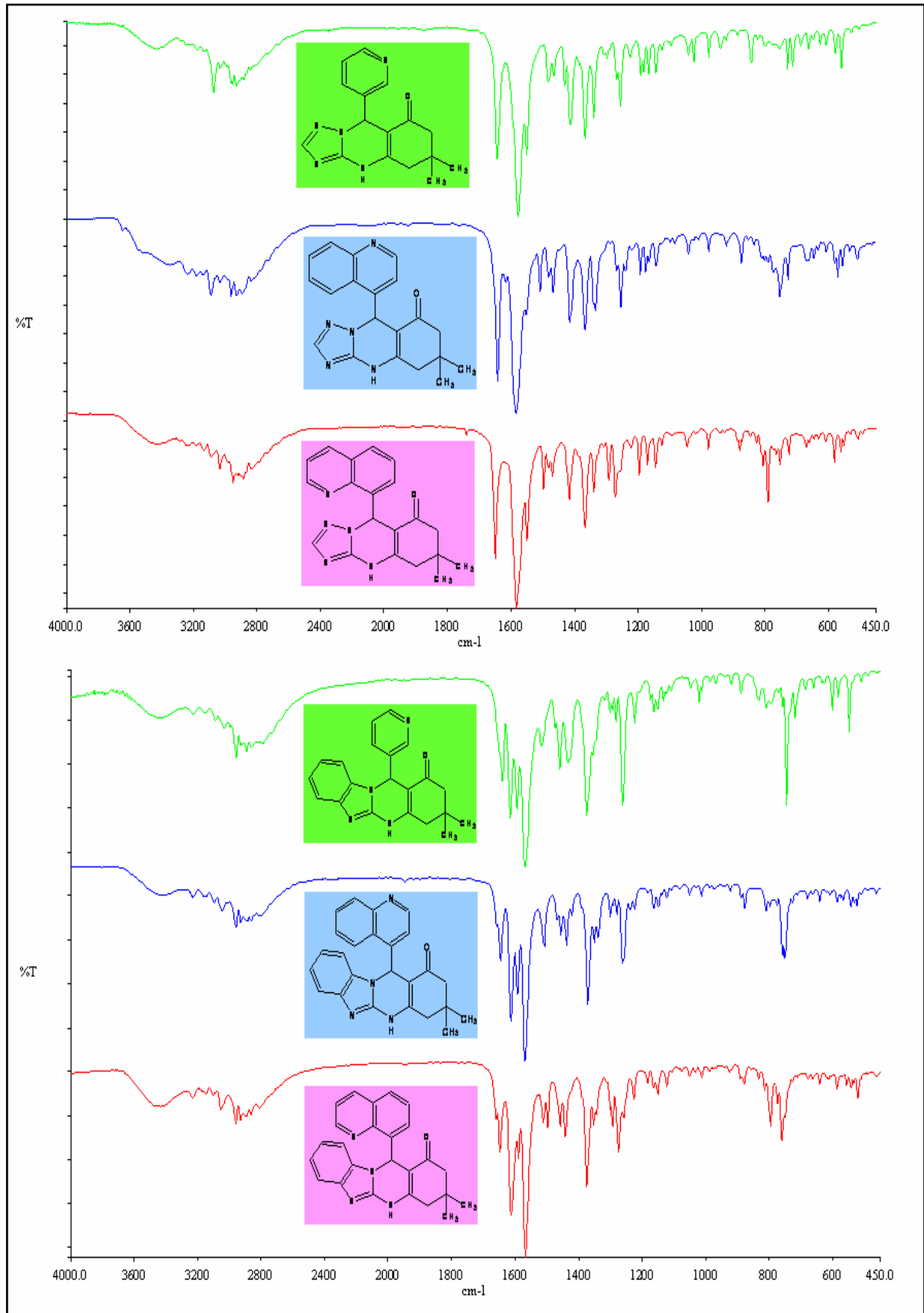
Çizelge 9.9 Bileşik 16 ve 17'nin ^{13}C -NMR değerleri δ (ppm)

 Het= Piridin-3-il, Kinolin-4-il						
Bileşik	C-4	C-3	C-2	C-1	C-12	3-C(Me) ₂
16	52.75	32.99	50.46	193.30	40.41	27.38 29.26
17	53.56	32.95	50.45	193.30	40.41	27.31 29.26

Bileşik 16, 17 ve 18'in MALDI-TOF MS spektrumları (sayfa 151, 157 ve 162) bakıldığında, gözlenen moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranları sentezlenen ürünlerin molekül ağırlıklarını belirlemektedir.

Çizelge 9.10 Bileşik 16-18'in MALDI-TOF MS değerleri

 Het= Piridin-3-il, Kinolin-4-il, Kinolin-8-il	
Bileşik	m/z, (%)
16	344.922 (100, M ⁺), 366.931 (30, [M+Na] ⁺), 388.923 (70, [M+K] ⁺)
17	394.947 (100, M ⁺), 416.949 (25, [M+Na] ⁺), 456.925 (5, [M+K] ⁺)
18	394.990 (100, M ⁺), 416.989 (35, [M+Na] ⁺), 456.954 (25, [M+K] ⁺)



Şekil 9.18 Bileşik 13-18'in FT-IR spektrumlarının karşılaştırılması.

Sonuç olarak, çalışmada 18 adet yeni bileşiğin tek-kap multikomponent çiklokondenzasyon reaksiyon tekniği ile sentezi gerçekleştirilmiştir. Ham ürünler çok iyi verimlerle elde edilmiş ve kristallendirme yöntemi ile saflaştırılmışlardır. Kromotografik çalışmalar sonucunda tamamıyla saf olduğu gözlenen bileşiklerin yapıları, spektroskopik yöntemler ve elementel analiz sonuçlarıyla aydınlatılmıştır. Çizelge 9.11’de (sayfa 195) sentezlenen tüm bileşiklerin fiziksel özellikleri, verimleri ve elementel analiz değerleri belirtilmektedir.

Çizelge 9.11 Tüm bileşiklerin fiziksel özellikleri, verimleri ve elementel analiz değerleri

Bileşik	Molekül formülü	m.a (g/mol)	Erime noktası (°C)	Verim (%)	Kristal şekli	Kristal rengi	Elementel Analiz Hesaplanan/Bulunan		
							C	H	N
1	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O	308	307-8	83	tozumsu	açık sarı	70.11 70.03	6.54 6.48	18.17 18.21
2	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O	358	304-5	72	tozumsu	açık sarı	73.72 73.80	6.19 6.13	15.63 15.54
3	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O	358	301-2	78	tozumsu	açık sarı	73.72 73.65	6.19 6.24	15.63 15.71
4	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O	370	298-9	70	tozumsu	açık sarı	74.57 74.65	5.99 5.89	15.12 15.19
5	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O	420	225-6	63	tozumsu	açık sarı	77.12 77.19	5.75 5.68	13.32 13.37
6	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O	420	270-1	68	tozumsu	açık sarı	77.12 77.05	5.75 5.81	13.32 13.40
7	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂	386	289	85	tozumsu	açık turuncu	71.48 71.55	5.74 5.68	14.50 14.59
8	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₂	436	272	76	tozumsu	açık turuncu	74.29 74.35	5.54 5.48	12.84 12.93
9	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₂	436	273	74	tozumsu	koyu sarı	74.29 74.38	5.54 5.43	12.84 12.96
10	C ₂₃ H ₁₉ Cl ₃ N ₄ O ₂	489	275	76	pamuksu	parlak krem	56.40 56.32	3.91 3.85	11.44 11.57
11	C ₂₇ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ O ₂	539	274	82	tozumsu	açık turuncu	60.07 61.09	3.92 3.83	10.38 10.45
12	C ₂₇ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ O ₂	539	292-6	70	çubuksu	koyu sarı	60.07 61.05	3.92 3.85	10.38 10.49
13	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O	295	270	64	iğnemsiz	açık sarı/yeşil	65.07 65.16	5.80 5.71	23.71 23.87
14	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O	345	298	70	tozumsu	beyaz	69.55 69.43	5.54 5.61	20.28 20.36
15	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O	345	277	74	tozumsu	krem	69.55 69.59	5.54 5.48	20.28 20.37
16	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O	344	330-1	75	pamuksu	parlak beyaz	73.23 73.30	5.85 5.81	16.27 16.22
17	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O	394	357-8	82	pamuksu	parlak beyaz	76.12 76.21	5.62 5.55	14.20 14.12
18	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O	394	340-1	80	pamuksu	parlak beyaz	76.12 76.19	5.62 5.56	14.20 14.13

KAYNAKLAR

- Abdel-Hafes, S.K., Movchan, I.A. and Chmutova, G.A., (2001), "Thautomeric State and Acid-Base Properties of 3-Amino-1-(2',4',6'-trichlorophenyl)pyrazolin-2-on-5 Acyl Derivatives", *Chemistry and Computational Simulation. Butlerov Communications*, 4: 5-10.
- Achremowicz, L., (1996), "A new Approach to the Oxidation of Methylquinolines with Selenium Dioxide", *Synthetic Communications*, 26(9): 1681.
- Agh-Atabay, N.M., Dulger, B. and Gucin, F., (2003), "Synthesis and Investigation of Antimicrobial Activity of Some Bisbenzimidazole-Derived Chelating Agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38: 875- 881.
- Ainsworth, C. and Jones, R.G., (1953), "1,2,4-Triazole Analogs of Histamine" *J. Am. Chem. Soc.*, 75: 4915-4918.
- Alcıl, P., (2006), "Bazı 2-Süstitüe Benzimidazol Türevlerinin Sentezi", *Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı, Yüksek Lisans Tezi, İzmir*.
- Aldrich Catalogue Handbook of Fine Chemicals, (2000), Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Deisenhofen.
- Alper, S., Arpacı, Ö.T., Aki, E.S. and Yalçın, İ., (2003), "Some New Bi- and Ter-Benzimidazole Derivatives as Topoisomerase I Inhibitors", *II Farmaco*, 58 :497-507.
- Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds, (1973), The Chemical Rubber.
- Bali, A., Bansal, Y., Sugumaran, M., Sagu, J. S., Balakumar, P., Kaur, G., Bansal, G., Sharma, A. and Singh, M., (2005), "Design, Synthesis and Evaluation of Novel Substituted Benzimidazole Compounds as Angiotensin II Receptor Antagonists", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15: 3962- 3965 B2.
- Bailly, C., (2000), "Topoisomerase I Poisons and Suppressors as Anticancer Drugs", *Current Medicinal Chemistry*, 7: 39- 58.
- Bell, M.R. and Ackerman, J.H., (1990), US Patent 4,920,128; *Chem. Abstr.*, 113: 178015b.
- Benkli K., (1996), "Bazı 3-Arilamino-5-ariloksimeti[1,2,4]triazol Türevlerinin Sentezi ve Antimikrobiyal Etkilerinin Araştırılması", *Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı, Doktora Tezi, Eskişehir*.
- Beyer, H., (1967), "Lehrbuch der Organischen Chemie", S. Hirzel Verlag, Leipzig, 635-640.
- Bielawski, K., Wolczynski, S. and Bielawska, A. (2004). Inhibition of DNA Topoisomerase I and II and Growth inhibition of MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells by Bis-Benzimidazole Derivatives with Alkylating Moiety", *Polish Journal of Pharmacology*, 56: 373- 378.
- Bladin, J.A., (1885), "Über von Dicyanphenylhydrazin abgeleitete Verbindungen", *Ber.*, 18: 1544-1551.
- Blatt, A. H., (1986), *Organic Syntheses*, 2: 914, Longman Group Ltd., London.
- Bolte, M. and Scholtysik, M., (October 1997), "Dimedone at 133K", *Acta Cryst. C*53 (10): IUC9700013.
- Böhm, R. and Karow, C., (1981), "Biologically active triazoles", *Pharmazie*, 36: 243-247.
- Bruno O., Schenone S., Ranise A., Bondavalli F., Falcone G., Flipelli W., Marabese I. and Motula G., (1997), "N-Arylsubstituted-1-aryl-3,4-diphenyl-5-pyrazole amines with analgesic and antiarrhythmic properties", *IL Farmaco Ed. Sci.*, 52(10): 615-618.

- Campbell, J.B. and Bare, T.M., (1985), European Patent Appl. EP 141,608; Chem. Abstr., 103: 215280x
- Catalan, J., Abboud, J.L.M. and Elguero, (1987), in: A.R. Katritzky (Ed.), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, Orlando, FL, 41: 187.
- Chow, A.W., (1970a), US Patent, 3,468,888.
- Chow, A.W., (1970b), Chem. Abst., 72: 3489.
- Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. and Wothers, P., (2001), "Organic Chemistry", Oxford University Press., "Formation and reactions of enols and enolates", p. 532.
- Corbin, A.E., Pugsley, T.A., Akunne, H.C., Whetzel, S.Z., Zoski, K.T., Georgic, L.M., Nelson, C.B., Wright, J.L., Wise, L.D. and Heffner, T.G., (1998), "Pharmacological Characterization of PD 152255, a Novel Dimeric Benzimidazole Dopamine D3 Antagonist", *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2: 487- 493.
- Crenshaw, R.R.; Luke, G.M. and Smirnoff, P., (1976), *J. Med. Chem.*, 19: 262.
- Crenshaw, R.R., Luke, G.M. and Smirnoff, P., (1978a), Canadian Patent 10,32,538;
- Crenshaw, R.R., Luke, G.M. and Smirnoff, P., (1978b), Chem. Abstr., 89: 179995r.
- Dedek, W., Wenzel, K.D., Oberlaender, H., Mothes, B. and Meannig, J., (1991), "Preconcentration of hydrophilic and hydrophobic pesticides from aqueous solutions and extraction of residues using the polymeric sorbent Wofatit Y 77", *Fresenius J. Anal. Chem.*, 339: 201.
- Demande, F., Bristol-Meyers Co., (1973), Chem. Abstr., 79: 78784n, 2,149,275.
- Devi, I. and Bhuyan, P. J., (2004), "Sodium Bromide Catalysed One-Pot Synthesis of Tetrahydrobenzo[b]pyrans via a Three-Component Cyclocondensation under Microwave Irradiation and Solvent Free Conditions", *Tetrahedron Letters*, 45: 8625–8627.
- Dzvinchuk, I.B. and Tolmacheva, N.A., (2001), "Cyclocondensation and Aromatization During Reaction of Dimedone, p-Dimethylaminobenzaldehyde, and Ammonium Acetate", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 37: 506–508.
- Eicher, T. and Hauptmann, S., (2003), "The Chemistry of Heterocycles", Second Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- El-Dawy, M.A., Mohsen, A., Omar, M.E., Ismail, M.A. and Hazza, A.A.B., (1983), *J. Pharm. Sci.*, 72: 45.
- Elguero, J., Marzin, C. and Roberts, J.D., (1974) *J. Org. Chem.*, 39: 357.
- Eweiss, N.F., Bahajaj, A.A., Elsherbini, E.A., (1986), *J. Heterocyclic Chem.*, 23: 1451.
- Farghaly, A.M., Habib, N.S., Khalil, M.A. and El-Sayed, O.A., (1989), *Alexandria J. Pharm. Sci.*, 3(1): 90.
- Farghaly, A.M., Habib, N.S., Khalil, M.A. and El-Sayed, O.A., (1990), Chem. Abstr., 112:7420b.
- Furniss, B.S., Hannaford, A.J., Smith, P.W.G. and Tatchell, A.R., (2005), *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 50th Edition, John Wiley & Sons, New York.
- Gall, M., (1978), *J. Med. Chem.*, 21: 542.
- Gatta, F., Pomponi, M. and Marta, M., (1991), *J. Heterocycl. Chem.*, 28: 1301.
- Gein Stein, R., Biel, J. H. and Singh, T., (1970), *J. Med. Chem.*, 13: 153.

- Goodsell, D. and Dickerson, R. E., (1986), "Isohelical Analysis of DNA Groove-Binding Drugs", *Journal of Medicinal Chemistry*, 29: 727-733.
- Grimmett, M.R., (1997), "Imidazole and Benzimidazole Synthesis", Academic Pres, California.
- Gusak, K.N., Tereshko, A.B. and Kozlov, N.G., (2001), "Synthesis of Fused Derivatives of 4,7-Phenanthroline by Condensation of 6-Aminoquinoline with Aromatic Aldehydes and Dimedone", *Russian Journal of Organic Chemistry*, 37: 1495–1502.
- Hirata, T., Tawanmoh, L., Wood, H.B., Goldin, A. and Driscoll, J.S., (1972), *J. Heterocyclic Chem.*, 9 :99.
- Inamori, M., Horii, T., Shimazu, T. and Tugaya, M., (1988), *Eur. Pat. Appl. EP 285,893*, C.A: 110:154303c.
- İkizler, A., (1985), "Heterohalkalı Bileşikler", Karadeniz Üniversitesi Basımevi, Trabzon.
- Kaplan, H., (1941) "The Use of Selenium Dioxide in the Preparation of Quinoline Aldehydes", *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 63: 2654.
- Knorr L., (1883), "Einwirkung von acetessiger", *Ber.*, 16:2597.
- Knorr L., (1884), "Über die Constitution der Chinizinderivate", *Ber.*, 17:2032.
- Kothari, P.J., Singh, S.P., Parmar, S.S. and Stenberg, V.I., (1980), *J. Heterocyclic Chem.*, 17: 1393.
- Kozlov, N.G., Basalaeva, L.I. and Dikumar, E.A., (2004), "Reaction of Long-Chain Vanillyl Esters with CH-Acids and 2-Naphthylamine", *Chemistry of Natural Compounds*, 40: 79–82.
- Kuzmierkiewicz, W., Foks, H. and Baranowski, M., (1985), *Sci. Pharm.*, 53:133.
- Lewenstein, M.J., (1954) *U.S. Patent*, 2,683,106, C.A. 48:13175b.
- Li, J.J., (2005), "Name Reactions in Heterocyclic Chemistry" Wiley-Interscience.
- Lipinski, C.A., LaMattina, J.L. and Hohnke, L.A., (1985), *J. Med. Chem.*, 28: 1628.
- Lipson, V.V., Desenko, S.M., Shirobokova, M.G. and Borodina, V.V., (2003a), "Synthesis of 9-Aryl-6,6-dimethyl-5,6,7,9-tetrahydro-1,2,4-triazolo-[5,1-b]quinazolin-8(4H)ones", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 39: 1213–1217.
- Lipson, V.V., Desenko, S.M., Shishkina, S.V., Shirobokova, M.G., Shishkin, O.V. and Orlov, V.D., (2003b), "Cyclocondensation of 2-Aminobenzimidazole with Dimedone and Its Arylidene Derivatives", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 39: 1041–1047.
- Little, J.C., Thibos, P.A., Kidisti, M.G. and Thompson, S.D., (1990), *Eur. Pat., Appl. EP 375,061*, C.A. 113: 231384w.
- Menozi G., Mosti L. and Schenone P., (1993), "N-substituted 4-carboxy-1- phenyl-1H-pyrazole-5-propanamides with antiinflammatory, analgesic, antipyretic and platelet antiaggregating activities", *IL Farmaco*, 48(4): 539-549.
- Meyer, C., (2004), "Fluoreszenzfarbstoffe als Proteinaffinitätssonden und Potentialsonden in HTS-Verfahren", *Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Doktora tezi*, Duesseldorf, Sayfa: 39-40.
- Murugan, P., Shanmugasundaram, P., Ramakrishnan, V. T., Venkatachalapathy, B., Srividya, N., Ramamurthy, P., Gunasekaran, K. and Velmurugan, D., (1998), "Synthesis and Laser Properties of 9-Alkyl-3,3,6,6-tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine-1,8-dione Derivatives", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 999–1003.

- Navarrete-Vazquez, G., Moreno-Diaz, H., Aguirre-Crespo, F., Leon-Rivera, I., Villalobos-Molina, R., Munoz-Muniz, O. and Estrada-Soto, S., (2006), "Design, Microwave-Assisted Synthesis and Spasmolytic Activity of 2-(alkyloxyaryl)-1H-benzimidazole Derivatives as Constrained Stilbene Bioisosteres", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16: 4169-4173.
- Nishi, H., Watanabe, T., Yuki S., Morinaka, Y., Iseki, K. and Sakurai, H., (2005), *Eur. Pat. Appl.*, 25 pp, STN Easy.
- Orth R.E., (1968), "Biologically active pyrazoles", *J. Pharm. Sci.*, 57(4): 537-555.
- Ören, İ., Temiz, Ö., Yalçın, İ., Sener, E. and Altanlar, N., (1998), "Synthesis and Microbial Activity of Some Novel 2,5-and/or 6-Substituted Benzoxazole and Benzimidazole Derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 7: 153-160.
- Paulvannan, K., Chen, T. and Hale, R., (2000) *Tetrahedron*, 56: 8071.
- Phillips, M.A., (1931), "The methylation of benzimidazoles", *J. Chem. Soc.*, 1143.
- Potts, K.T., (1960), "The Chemistry of 1,2,4-Triazoles", *Chem. Rews.*, 60: 87.
- Quiroga, J., Mejia, D., Insuasty, B., Abonia, R., Nogueras, M., Sanchez, A., Cobo, J. and Low, J.N., (2001), "Regioselective Synthesis of 4,7,8,9-Tetrahydro-2H-pyrazolo[3,4-b]-quinolin-5(6H)-ones. Mechanism and Structural Analysis", *Tetrahedron*, 57: 6947–6953.
- Quiroga, J., Insuasty, B., Hormazo, A., Saitz, C. and Jullian, C., (1998a), *J. Heterocyclic Chem.*, 35: 575.
- Quiroga, J., Insuasty, B., Hormazo, A., Ortiz, A.J., Nogueras, M. and Sanchez, A., (1998b) *J. Heterocyclic Chem.* 35: 231.
- Rabjohn, N., (1976), *Organic Reactions*, 24: 261.
- Reiter, J., Pongo, L., (1990), *J. Heterocyclic Chem.*, 27: 1689.
- Roderick, W.R., Nordeen, C.W.Jr., Von-Esch, A.M. and Appell, R.N., (1972), "Bisbenzimidazoles. Potent Inhibitors of Rhinoviruses", *Journal of Medicinal Chemistry*, 15: 655-658.
- Rudenko, R.V., Komykhov, S.A., Musatov, V.I., Desenko, S.M., (2009), "New dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines based on arylidene derivatives of 5-acetylbarbituric and dehydroacetic acids", *J. Heterocyclic Chem.*, 46, 285-288.
- Ryckmans, T., Viehe, H.G., Feneau-Dupont, J., Tinant, B. and Declercq, J.P., (1997), "5-Aminopyrazoles from Enolisable Ketones and 1-Cyano-1-Alkylhydrazines", *Tetrahedron*, Vol. 53. No. 5, pp. 1729-1734.
- Seyhan, M., (1957), "Notiz über die Oxydation einiger Dimethyl-Chinoline mit Selendioxyd", *Chem. Ber.*, 90: 1386-1388.
- Seyhan, M. and Fernelius, W.C., (1957), "Formazyl Complexes of the Quinoline Series", *J. Org. Chem.*, 22: 217
- Selassie, C.D., Hansch, C. and Khwaja, T.A., (1990), *J. Med. Chem.*, 33: 1914.
- Shah, M.H., Mhasalkar, M.Y., Patki, N.M., Deliwala, C.V. and Sheth, U.K., (1969), *J. Pharm. Sci.*, 58:1398.
- Shriner, R.L. and Todd, H.R., (1935), "5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione". *Organic Syntheses* 15: 16.
- Shutske, G.M. and Kapples, K.J., (1988), US Patent 4,753,950; *Chem. Abstr.*, 109: 128990j.

- Sidwell, R.W., Huffman, J.H., Khare, G.P., Allen, L.B., Witkowski, J.T. and Robins, R.K., (1972), *Science*, 177: 705.
- Smirnoff, P. and Crenshaw, R.R., (1977a), *Antimicrob. Agents Chemothe.*, 11, 571.
- Smirnoff, P. and Crenshaw, R.R., (1977a), *Chem. Abstr.*, 85: 153844d.
- Soliman R., (1979), "Preparation and antidiabetic activity of some sulfonylurea derivatives of 3,5-disubstituted pyrazoles", *J. Med. Chem.*, 22(3): 321-325.
- Şırlağancı, M. (1993), Doktora tezi (Danışman: Prof. Dr. Şeniz KABAN), Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul, sayfa 69.
- Tantwy, A. and Barghash, A.E.M., (1988), *J. Pharm. Sci.*, 2:50.
- Temple, C. and Montgomery, J.A., (1981), "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Triazoles-1,2,4-", John Wiley and Sons, New York.
- Wang, X.S., Zhang, M.M., Zeng, Z.S., Shi, D.Q., Tu, S.J., Wei, X.Y. and Zong, Z.M., (2005), "A Simple and Clean Procedure for the Synthesis of Polyhydroacridine and Quinoline Derivates: Reaction of Schiff Base with 1,3-Dicarbonyl Compounds in Aqueous Medium", *Tetrahedron Letters*, 46: 7169–7173.
- Weiss, S., Michaud, H., Prietzel, H. and Krommer, H., (1973), *Angew. Chem.*, 85 (19): p. 866-867.
- White, A.W., Curtin, N.J., Eastman, B.W., Golding, B.T., Hostomsky, Z., Kyle, S., Li, J., Maegley, K.A., Skalizky, D.J., Webber, S.E., Yu, X-H. and Griffin, R.J., (2004), "Potentiation of Cytotoxic Drug Activity in Human Tumor Cell Lines, by Amine-Substituted 2-Arylbenzimidazole-4-carboxamide PARP-1 Inhibitors", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14: 2433-2437.
- Yılmaz, U., (2007), "4-Amino-3,5-Dimetil Pirazol'den Türeyen Bazı Tiyoüre Bilesiklerinin in Vivo Metabolizması", Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Zhu, J. and Bienayme, H., (2005), "Multicomponent Reactions", WILEY-VCH, Weinheim.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi	01.11.1976	
Doğum yeri	Kayseri	
Lise	1990-1993	Semiha Şakir Lisesi
Lisans	1994-1999	Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümü
Yüksek Lisans	1999-2002	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programı
Doktora	2002-2009	Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programı
Çalıştığı Kurum	2001-Devam ediyor	YTÜ