

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HETARİL SUBSTİTUE HİDROKİNOLİNON VE HİDROKİNAZOLİNON
BİLEŞİKLERİNİN MULTİKOMPONENT SENTEZİ**

HÜSEYİN KERİM BEKER

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ŞENİZ KABAN**

İSTANBUL, 2012

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HETARİL SUBSTİTUE HİDROKİNOLİNON VE HİDROKİNAZOLİNON
BİLEŞİKLERİNİN MULTİKOMPONENT SENTEZİ**

HÜSEYİN KERİM BEKER

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ŞENİZ KABAN**

İSTANBUL, 2012

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HETARİL SUBSTİTUE HİDROKİNOLİNON VE HİDROKİNAZOLİNON
BİLEŞİKLERİNİN MULTİKOMPONENT SENTEZİ**

Hüseyin Kerim BEKER tarafından hazırlanan tez çalışması 13.01.2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Şeniz KABAN

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Ayşe YUSUFOĞLU

İstanbul Üniversitesi

Prof.Dr. Belkıs BİLGİN ERAN

Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof.Dr. Mustafa BULUT

Marmara Üniversitesi

Prof.Dr. Nezhun GÖREN

Yıldız Teknik Üniversitesi

ÖNSÖZ

Tez çalışma konumu belirleyen, çalışmamın uygulamasını yönlendiren, değerlendirilmesini sağlayan, her konuda bilgilendiren, engin bilgisini 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. Ayşe YUSUFOĞLU ve Prof.Dr. Belkıs BİLGİN ERAN'a teşekkür ederim.

Sentezlenmiş olan bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için nükleer magnetik rezonans spektrumlarını çeken Erzurum Atatürk Üniversitesinden Doç.Dr. Cavit KAZAZ'a ve Yıldız Teknik Üniversitesinden Sayın Pınar ÇAĞLAR'a, kütle spektrumlarının alınmasında katkıda bulunan Dr. Şerif CANSEVER'e sonsuz teşekkürlerimi belirtmeyi bir borç bilirim.

Ayrıca çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Arş.Gör.Dr. Fatma Tülay TUĞCU'ya, Yrd.Doç.Dr. Mustafa Kemal GÜMÜŞ'e ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak her zaman maddî ve manevî desteğini esirgemeyen eşime ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ocak, 2012

Hüseyin Kerim BEKER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ	ix
AÇIKLAMA LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
ÇİZELGE LİSTESİ	xiv
ÖZET	xv
ABSTRACT	xvii
BÖLÜM 1	
GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Orijinal Katkı	2
BÖLÜM 2	
PİRAZOLLER	4
2.1 Genel Bilgi	4
2.2 Fiziksel Özellikleri ve Yapısı	4
2.3 Sentez Yöntemleri	6
2.4 Biyolojik Aktivite	8
BÖLÜM 3	
BENZİMİDAZOLLER	10
3.1 Genel Bilgi	10
3.2 Fiziksel Özellikleri ve Yapısı	11
3.3 Sentez Yöntemleri	12
3.4 Biyolojik Aktivite	13

BÖLÜM 4

KİNOLİNONLAR.....	15
4.1 Genel Bilgi.....	15
4.2 Fiziksel Özellikleri ve Yapısı.....	16
4.3 Sentez Yöntemleri.....	16
4.4 Biyolojik Aktivite	17

BÖLÜM 5

KİNAZOLİNONLAR	18
5.1 Genel Bilgi.....	18
5.2 Fiziksel Özellikleri ve Yapısı.....	19
5.3 Sentez Yöntemleri.....	20
5.4 Biyolojik Aktivite	21

BÖLÜM 6

DİMEDON.....	23
6.1 Dimedon'un Multikomponent Reaksiyonları	25

BÖLÜM 7

HİDROKİNOLİNONLAR VE HİDROKİNAZOLİNONLAR.....	33
7.1 Sentez Yöntemleri.....	33

BÖLÜM 8

SELENYUM DİOKSİD	39
8.1 Genel Bilgi.....	39

BÖLÜM 9

MATERYAL	44
9.1 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler.....	44
9.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler	45
9.3 Sentezlerde Kullanılan Susuz Etil Alkolün Hazırlanması.....	46
9.4 Karboksaldehidlerin Elde edilmesinde Yükseltgen Olarak Kullanılan Selenyum Dioksidin Hazırlanması.....	46

BÖLÜM 10

DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE YÖNTEMLER.....	47
10.1 Genel Bilgi.....	47
10.2 Hetaryl Substitue Karboksaldehidlerin Hazırlanması ve Özellikleri.....	48
10.2.1 Kinolin-2-karboksaldehidin Hazırlanması (Bileşik 1)	48
10.2.2 Özellikleri	48
10.2.3 Spektroskopik Analiz Verileri	49

10.3	6-Metilkinolin-2-karboksaldehidin Hazırlanması (Bileşik 2).....	52
10.3.1	Özellikleri	52
10.3.2	Spektroskopik Analiz Verileri	53
10.4	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin Hazırlanması (Bileşik 3).....	56
10.4.1	Özellikleri	57
10.4.2	Spektroskopik Analiz Verileri	58
10.5	4,7-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin Hazırlanması (Bileşik 4).....	61
10.5.1	Özellikleri	62
10.5.2	Spektroskopik Analiz Verileri	63

BÖLÜM 11

HETARİL SUBSTİTUE HİDROKİNOLİNON VE HİDROKİNAZOLİNON SENTEZLERİ.....		68
11.1	Bileşik 5.....	69
11.1.1	Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	70
11.2	Bileşik 6.....	75
11.2.1	Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	76
11.3	Bileşik 7.....	81
11.3.1	Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	82
11.4	Bileşik 8.....	87
11.4.1	Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	88
11.5	Bileşik 9.....	93
11.5.1	Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	94
11.6	Bileşik 10.....	99
11.6.1	Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	100
11.7	Bileşik 11.....	105
11.7.1	Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	106
11.8	Bileşik 12.....	111
11.8.1	Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	112
11.9	Bileşik 13.....	117
11.9.1	Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	118
11.10	Bileşik 14.....	124
11.10.1	Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri.....	125
11.11	Bileşik 15.....	130
11.11.1	Bileşik 15'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	131
11.12	Bileşik 16.....	136
11.12.1	Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri.....	137
11.13	Bileşik 17.....	142
11.13.1	Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	143
11.14	Bileşik 18.....	148
11.14.1	Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	149
11.15	Bileşik 19.....	154
11.15.1	Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri.....	155
11.16	Bileşik 20.....	161
11.16.1	Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	162
11.17	Bileşik 21.....	167
11.17.1	Bileşik 21'in Spektroskopik Analiz Verileri.....	168

11.18	Bileşik 22	173
11.18.1	Bileşik 22'nin Spektroskopik Analiz Verileri.....	174
BÖLÜM 12		
SONUÇ VE ÖNERİLER		179
12.1	Pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolinon Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 5-16)	182
12.2	Benzimidazolo[2,1- <i>b</i>]kinazolinon Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 17-22)....	196
KAYNAKLAR		214
ÖZGEÇMİŞ		220

KISALTMA LİSTESİ

Ar	Aril
ATR	Attenuated total reflection
CDCl ₃	Deuterokloroform
¹³ C NMR	Karbon 13 nükleer magnetik rezonans
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetil sulfoksid
FT-IR	Fourier transform infrared
GC	Gas chromatography (Gaz kromatografisi)
¹ H NMR	Proton nükleer magnetik rezonans
M ⁺	Moleküler iyon piki
MCRs	Multicomponent reactions (Multikomponent reaksiyonlar)
MS	Mass spectrometry (Kütle spektrometresi)
Ph	Fenil
PMR	Proton nükleer magnetik rezonans
R	Alkil
TLC	Thin layer chromatography (İnce tabaka kromatografisi)
TMS	Tetrametilsilan

AÇIKLAMA LİSTESİ

Analjezik	Ağrı kesici
Antialerjik	Alerjiye karşı
Antiaritmik	Kalp ritmini düzenleyen
Antibakteriyel	Bakteri oluşumuna karşı
Antibiyotik	Mikroorganizmayı öldürmek veya çoğalmasını durdurmak
Antidiyabetik	Şeker hastalığına karşı
Antienflamatuar	İltihabi reaksiyonlara karşı
Antifungal	Mantara karşı
Antihelmintik	Bağırsak parazitlerine karşı
Antihipertansif	Yüksek tansiyona karşı etki
Antihistaminik	Histaminin etkisini önleyen
Antikanser	Kansere karşı
Antikonvülsan	Kas gevşetici
Antimalaryal	Sıtmaya karşı
Antimikrobiyal	Mikroba karşı
Antineoplastik	Tümörlerin inhibe edilmesi veya önlenmesi
Antipiretik	Ateş düşürücü
Antiülseratif	Ülsere karşı
Antitümör	Tümör hücrelerini yok etme
Antiviral	Virus enfeksiyonlarına karşı
Diüretik	İdrar söktürücü
H ₂ reseptör blokeri	Midedeki asit salınımının engellenmesi
Hipnotik etki	Merkezi sinir sisteminin yavaşlatılması
Hipoglisemik	Şeker düzeyini düşüren
Hipotansif	Tansiyon düşürücü
İzoster	Benzer fiziksel, kimyasal, sterik özellikleri olan ve aynı farmakolojik etkiyi gösteren
Proton pompası inhibitörü	Midedeki asit salınımını azaltma
Sedatif etki	Sinir yatıştırıcı
Vasodilatör	Damar genişletici

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 3. 1	1H Benzimidazol'ün yapısı10
Şekil 3. 2	Pirrol, imidazol, indol, purin ve benzimidazol'ün yapısı11
Şekil 3. 3	Tiyabendazol'ün yapısı.....13
Şekil 3. 4	Albendazol, fenbendazol, mebendazol, oksfendazol'ün yapısı14
Şekil 3. 5	Pantoprazol, omeprazol ve lansprazol'ün yapısı.....14
Şekil 4. 1	Kinolin ve kinolinon15
Şekil 5. 1	Kinazolin, sinnolin, kinoksalin, kinazolinon ve 2-siyanokinazolinon'un yapısı.....18
Şekil 6. 1	Kristal dimedon molekülleri arasındaki hidrojen köprü bağları.....23
Şekil 10. 1	Kinolin-2-karboksaldehidin moleküler modeli.....49
Şekil 10. 2	Kinolin-2-karboksaldehidin FT-IR Spektrumu (ATR).....50
Şekil 10. 3	Kinolin-2-karboksaldehidin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃).....51
Şekil 10. 4	6-Metilkinolin-2-karboksaldehid moleküler modeli53
Şekil 10. 5	6-Metilkinolin-2-karboksaldehidin FT-IR Spektrumu (KBr)54
Şekil 10. 6	6-Metilkinolin-2-karboksaldehidin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃).....55
Şekil 10. 7	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin moleküler modeli.....58
Şekil 10. 8	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin FT-IR Spektrumu (KBr)59
Şekil 10. 9	4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin ¹ H NMR Spektrumu.....60
Şekil 10. 10	4,7-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin moleküler modeli63
Şekil 10. 11	4,7-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin FT-IR Spektrumu (KBr)64
Şekil 10. 12	4,7-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃)65
Şekil 10. 13	Hetaril-substitue hidrokinolinon sentezleri.....66
Şekil 10. 14	Hetaril-substitue hidrokinazolinon sentezleri67
Şekil 11. 1	Bileşik 5'in moleküler modeli ve yapısal formülü70
Şekil 11. 2	Bileşik 5'in FT-IR Spektrumu (ATR).....71
Şekil 11. 3	Bileşik 5'in ¹ H NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)72
Şekil 11. 4	Bileşik 5'in ¹³ C NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)73
Şekil 11. 5	Bileşik 5'in GC-MS Spektrumu (MeOH)74
Şekil 11. 6	Bileşik 6'nın moleküler modeli ve yapısal formülü76
Şekil 11. 7	Bileşik 6'nın FT-IR Spektrumu (KBr).....77
Şekil 11. 8	Bileşik 6'nın ¹ H NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)78
Şekil 11. 9	Bileşik 6'nın ¹³ C NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆)79
Şekil 11. 10	Bileşik 6'nın GC-MS Spektrumu (MeOH)80
Şekil 11. 11	Bileşik 7'nin moleküler modeli ve yapısal formülü82
Şekil 11. 12	Bileşik 7'nin FT-IR Spektrumu (KBr)83

Şekil 11. 13	Bileşik 7'nin ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)	84
Şekil 11. 14	Bileşik 7'nin ^{13}C NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)	85
Şekil 11. 15	Bileşik 7'nin GC-MS Spektrumu (MeOH)	86
Şekil 11. 16	Bileşik 8'in moleküler modeli ve yapısal formülü	88
Şekil 11. 17	Bileşik 8'in FT-IR Spektrumu (ATR).....	89
Şekil 11. 18	Bileşik 8'in ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)	90
Şekil 11. 19	Bileşik 8'in ^{13}C NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)	91
Şekil 11. 20	Bileşik 8'in GC-MS Spektrumu (MeOH)	92
Şekil 11. 21	Bileşik 9'un moleküler modeli ve yapısal formülü	94
Şekil 11. 22	Bileşik 9'un FT-IR Spektrumu (KBr)	95
Şekil 11. 23	Bileşik 9'un ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	96
Şekil 11. 24	Bileşik 9'un ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3).....	97
Şekil 11. 25	Bileşik 9'un GC-MS Spektrumu (MeOH).....	98
Şekil 11. 26	Bileşik 10'un moleküler modeli ve yapısal formülü	100
Şekil 11. 27	Bileşik 10'un FT-IR Spektrumu (ATR).....	101
Şekil 11. 28	Bileşik 10'un ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	102
Şekil 11. 29	Bileşik 10'un ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3).....	103
Şekil 11. 30	Bileşik 10'un GC-MS Spektrumu (MeOH).....	104
Şekil 11. 31	Bileşik 11'in moleküler modeli ve yapısal formülü	106
Şekil 11. 32	Bileşik 11'in FT-IR Spektrumu (ATR).....	107
Şekil 11. 33	Bileşik 11'in ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)	108
Şekil 11. 34	Bileşik 11'in ^{13}C NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)	109
Şekil 11. 35	Bileşik 11'in GC-MS Spektrumu (MeOH)	110
Şekil 11. 36	Bileşik 12'nin moleküler modeli ve yapısal formülü	112
Şekil 11. 37	Bileşik 12'nin FT-IR Spektrumu (KBr).....	113
Şekil 11. 38	Bileşik 12'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	114
Şekil 11. 39	Bileşik 12'nin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3).....	115
Şekil 11. 40	Bileşik 12'nin GS-MS Spektrumu (CHCl_3).....	116
Şekil 11. 41	Bileşik 13'ün moleküler modeli ve yapısal formülü	118
Şekil 11. 42	Bileşik 13'ün FT-IR Spektrumu (KBr)	119
Şekil 11. 43	Bileşik 13'ün ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	120
Şekil 11. 44	Bileşik 13'ün D_2O Exchange ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)	121
Şekil 11. 45	Bileşik 13'ün ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3).....	122
Şekil 11. 46	Bileşik 13'ün GC-MS Spektrumu (CHCl_3)	123
Şekil 11. 47	Bileşik 14'ün moleküler modeli ve yapısal formülü	125
Şekil 11. 48	Bileşik 14'ün FT-IR Spektrumu (ATR).....	126
Şekil 11. 49	Bileşik 14'ün ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)	127
Şekil 11. 50	Bileşik 14'ün ^{13}C NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)	128
Şekil 11. 51	Bileşik 14'ün GC-MS Spektrumu (CHCl_3)	129
Şekil 11. 52	Bileşik 15'in moleküler modeli ve yapısal formülü	131
Şekil 11. 53	Bileşik 15'in FT-IR Spektrumu (KBr).....	132
Şekil 11. 54	Bileşik 15'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	133
Şekil 11. 55	Bileşik 15'in ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3).....	134
Şekil 11. 56	Bileşik 15'in GC-MS Spektrumu (CHCl_3)	135
Şekil 11. 57	Bileşik 16'nın moleküler modeli ve yapısal formülü	137
Şekil 11. 58	Bileşik 16'nın FT-IR Spektrumu (ATR).....	138
Şekil 11. 59	Bileşik 16'nın ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	139

Şekil 11. 60	Bileşik 16'nin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3).....	140
Şekil 11. 61	Bileşik 16'nin GC-MS Spektrumu (CHCl_3)	141
Şekil 11. 62	Bileşik 17'nin moleküler modeli ve yapısal formülü	143
Şekil 11. 63	Bileşik 17'nin FT-IR Spektrumu (ATR).....	144
Şekil 11. 64	Bileşik 17'nin ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)	145
Şekil 11. 65	Bileşik 17'nin ^{13}C NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).....	146
Şekil 11. 66	Bileşik 17'nin GC-MS Spektrumu (MeOH)	147
Şekil 11. 67	Bileşik 18'in moleküler modeli ve yapısal formülü	149
Şekil 11. 68	Bileşik 18'in FT-IR Spektrumu (KBr).....	150
Şekil 11. 69	Bileşik 18'in ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	151
Şekil 11. 70	Bileşik 18'in ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3).....	152
Şekil 11. 71	Bileşik 18'in GC-MS Spektrumu (CHCl_3)	153
Şekil 11. 72	Bileşik 19'un moleküler modeli ve yapısal formülü	155
Şekil 11. 73	Bileşik 19'un FT-IR Spektrumu (KBr)	156
Şekil 11. 74	Bileşik 19'un ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	157
Şekil 11. 75	Bileşik 19'un D_2O Exchange ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)	158
Şekil 11. 76	Bileşik 19'un ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3).....	159
Şekil 11. 77	Bileşik 19'un GC-MS Spektrumu (CHCl_3)	160
Şekil 11. 78	Bileşik 20'nin moleküler modeli ve yapısal formülü	162
Şekil 11. 79	Bileşik 20'nin FT-IR Spektrumu (ATR).....	163
Şekil 11. 80	Bileşik 20'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	164
Şekil 11. 81	Bileşik 20'nin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3).....	165
Şekil 11. 82	Bileşik 20'nin GC-MS Spektrumu (CHCl_3)	166
Şekil 11. 83	Bileşik 21'in moleküler modeli ve yapısal formülü	168
Şekil 11. 84	Bileşik 21'in FT-IR Spektrumu (KBr).....	169
Şekil 11. 85	Bileşik 21'in ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)	170
Şekil 11. 86	Bileşik 21'in ^{13}C NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)	171
Şekil 11. 87	Bileşik 21'in GC-MS Spektrumu (MeOH)	172
Şekil 11. 88	Bileşik 22'nin moleküler modeli ve yapısal formülü	174
Şekil 11. 89	Bileşik 22'nin FT-IR Spektrumu (ATR).....	175
Şekil 11. 90	Bileşik 22'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3).....	176
Şekil 11. 91	Bileşik 22'nin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3).....	177
Şekil 11. 92	Bileşik 22'nin GC-MS Spektrumu (MeOH)	178
Şekil 12. 1	Sentezlenen 12 adet yeni hetaril substitue pirazolo[3,4- <i>b</i>]kinolinon bileşiği.....	182
Şekil 12. 2	Çiklokondenzasyon reaksiyonunun teorik olarak gerçekleşme olanakları	183
Şekil 12. 3	"a" yoluyla oluşan ürünün oluşum mekanizması	185
Şekil 12. 4	"a" yoluyla oluşan Bileşik 5'in ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)	186
Şekil 12. 5	"b" yoluyla oluşan ürünün oluşum mekanizması	187
Şekil 12. 6	Bileşik 5-10'nun fragmentasyon değerlerinin karşılaştırılması.....	194
Şekil 12. 7	Bileşik 11-16'nin fragmentasyon değerlerinin karşılaştırılması.....	195
Şekil 12. 8	Sentezlenen 6 adet yeni benzimidazolo[2,1- <i>b</i>]kinazolinon bileşiği	196
Şekil 12. 9	Çiklokondenzasyon reaksiyonunun teorik olarak gerçekleşme olanakları	197
Şekil 12. 10	Bileşik 17-22'nin fragmentasyon değerlerinin karşılaştırılması.....	202

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 4. 1	Biyolojik aktivite gösteren bazı kinolinon türevleri17
Çizelge 5. 1	Biyolojik aktivite gösteren bazı kinazolinon türevleri.....22
Çizelge 9. 1	Kullanılan kimyasal maddeler.....45
Çizelge 11. 1	Bileşik 5'in reaksiyon koşulları ve özellikleri69
Çizelge 11. 2	Bileşik 6'nın reaksiyon koşulları ve özellikleri75
Çizelge 11. 3	Bileşik 7'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri81
Çizelge 11. 4	Bileşik 8'in reaksiyon koşulları ve özellikleri87
Çizelge 11. 5	Bileşik 9'un reaksiyon koşulları ve özellikleri93
Çizelge 11. 6	Bileşik 10'un reaksiyon koşulları ve özellikleri99
Çizelge 11. 7	Bileşik 11'in reaksiyon koşulları ve özellikleri105
Çizelge 11. 8	Bileşik 12'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri111
Çizelge 11. 9	Bileşik 13'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri117
Çizelge 11. 10	Bileşik 14'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri.....124
Çizelge 11. 11	Bileşik 15'in reaksiyon koşulları ve özellikleri130
Çizelge 11. 12	Bileşik 16'nın reaksiyon koşulları ve özellikleri136
Çizelge 11. 13	Bileşik 17'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri142
Çizelge 11. 14	Bileşik 18'in reaksiyon koşulları ve özellikleri148
Çizelge 11. 15	Bileşik 19'un reaksiyon koşulları ve özellikleri.....154
Çizelge 11. 16	Bileşik 20'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri161
Çizelge 11. 17	Bileşik 21'in reaksiyon koşulları ve özellikleri167
Çizelge 11. 18	Bileşik 22'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri.....173
Çizelge 12. 1	Bileşik 5-10'un ^1H NMR değerleri190
Çizelge 12. 2	Bileşik 11-16'nın ^1H NMR değerleri191
Çizelge 12. 3	Bileşik 5-10'un ^{13}C NMR değerleri192
Çizelge 12. 4	Bileşik 11-16'nın ^{13}C NMR değerleri193
Çizelge 12. 5	Bileşik 17-22'nin ^1H NMR değerleri200
Çizelge 12. 6	Bileşik 17-22'nin ^{13}C NMR değerleri201

HETARİL SUBSTİTUE HİDROKİNOLİNON VE HİDROKİNAZOLİNON BİLEŞİKLERİNİN MULTİKOMPONENT SENTEZİ

Hüseyin Kerim BEKER

Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Şeniz KABAN

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, hetaril gruplarını substituent olarak içeren ve bu nedenle potansiyel olarak yararlı olabilecek bazı yeni hidrokinolinon ve hidrokinazolinon 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 klâsik 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 karboksaldehidler, 2-metilkinolin, 2,6-dimetilkinolin, 2,4,6-trimetilkinolin ve 2,4,7-trimetilkinolin'in ılımlı bir yükseltgen olan selenyum dioksit ile dioksanlı ortamda yükseltgenmesinden hazırlanırken, piridin-2-karboksaldehid ve 6-metilpiridin-2-karboksaldehid ticarî olarak kullanılmıştır.

Çalışmanın esas hedefi olan ikinci aşamada, tek-kap multikomponent reaksiyonundan yararlanılarak, bu aldehidlerin (kinolin-2-karboksaldehid, 6-metilkinolin-2-karboksaldehid, 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehid, 4,7-dimetilkinolin-2-karboksaldehid, piridin-2-karboksaldehid ve 6-metilpiridin-2-karboksaldehid) her biri dimedon ve uygun amin bileşiğiyle susuz etil alkol içerisinde kondenzasyona uğratılarak kinolinil ya da piridinil halkasını substituent olarak içeren 12 yeni hidrokinolinon ve 6 yeni hidrokinazolinon türevi bileşik sentezlenmiştir.

Oldukça yüksek verimlerle elde edilmiş olan tüm bileşiklerin yapıları infrared, nükleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi verileri ile aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik Aktivite, Multikomponent Reaksiyonlar (MCRs), Selenyum Dioksit, Metilkinolin, Kinolinon, Kinazolinon, Dimedon.

ABSTRACT

MULTICOMPONENT SYNTHESIS OF HETARYL SUBSTITUTED HYDROQUINOLINONE AND HYDROQUINAZOLINONE COMPOUNDS

Hüseyin Kerim BEKER

Department of Chemistry
PhD. Thesis

Advisor: Prof.Dr. Şeniz KABAN

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 the 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 tetrahydroquinolinone and tetrahydroquinazolinone 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.

Our study was composed of two steps: In the first step, the heteroaromatic carboxaldehydes to be used as substrates in our reactions were prepared by the oxidation of 2-methylquinoline, 2,6-dimethylquinoline, 2,4,6-trimethylquinoline and 2,4,7-trimethylquinoline by selenium dioxide, which is a mild oxidant. The other substrates of the study, namely pyridine-2-carboxaldehyde and 6-methylpyridine-2-carboxaldehyde were commercially obtained.

In the second step which is the main goal of this study, compounds of 12 new hydroquinolinone and 6 new hydroquinazolinone derivatives having quinolinyl or pyridinyl ring as the substituent were synthesized by the condensation of each of these aldehydes (quinoline-2-carbaldehyde, 6-methylquinoline-2-carbaldehyde, 4,6-dimethylquinoline-2-carbaldehyde, 4,7-dimethylquinoline-2-carbaldehyde, pyridine-2-carbaldehyde and 6-methylpyridine-2-carbaldehyde) with dimedone and an appropriate amine in absolute ethyl alcohol, by means of the one-pot multicomponent reaction.

Structures of the all obtained compounds, which were produced almost in high yields, were clarified by using infrared, nuclear magnetic resonance and mass spectroscopical data.

Keywords: Biological Activity, Multicomponent Reactions (MCRs), Selenium Dioxide, Methylquinoline, Quinolinone, Quinazolinone, Dimedone.

1.1 Literatür Özeti

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

Yapılan literatür araştırmalarından elde edilen bilgiler ışığında; dimedon ve benzaldehid türevleri ile aminopirimidin türevleri [1], aminopirazol türevleri [2-3] ve aminobenzimidazol türevleri [4] arasındaki reaksiyonlardan birleşmiş kinolinon ve kinazolinon sistemlerinin sentezlendikleri saptanmıştır. Bununla beraber, gerçekleştirilen bu reaksiyonlarda benzaldehid ve türevleri kullanıldığından, elde edilmiş olan kinolinon ve kinazolinon tipi bileşiklerin yapılarında substituent olarak sadece fenil grubu ve türevlerinin bulunduğu görülmüştür. Bu tür çalışmalar, özellikle 90'lı yılların sonlarından itibaren yoğunlaşmasına rağmen reaksiyonlarda henüz heterohalkalı karbaldehidlerin kullanılmasına başlanmamıştır.

Biyolojik ve farmakolojik aktivite gösteren bileşiklerden pirazolokinolinonlar antiviral ajan özelliğine sahiptirler [5-9]. Bazı türevleri parazit öldürücü özellik sergilemekte [10] ve potansiyel antimalarial ajan olarak kullanılmaktadırlar [11]. Ayrıca bu bileşikler bakteri öldürücü özellik göstermekte [12-13], vasodilator olarak kullanılmakta [14] ve enzimatik inhibitör aktivite de göstermektedirler [15].

Diğer taraftan, birleşmiş heterohalkalı kinazolinlerin sakinleştirici ve hafıza kuvvetlendirici aktiviteye sahip olmaları yanında kısmen ya da tamamen indirgenmiş

pirimidin halkası içermesinden dolayı kalsiyum kanal açıcı ve kroner sakinleştirici gibi önemli farmasotik aktivitelerinin de olduğu rapor edilmiştir [4], [16-18].

1.2 Tezin Amacı

Halka üyesi olarak azot, kükürt ve oksijen gibi heteroatomları içeren bileşikler, endüstriyel ve tıbbi açıdan ilgiyi üzerlerine çekmeleri nedeniyle organik kimyanın en önemli sınıflarından birini oluşturmaktadırlar.

Heterohalkalı bileşikler bilindiği gibi, 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.

Bu nedenle, biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve dolayısıyla bu tür bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla; hetarilkarboksaldehidler, dimedon ve uygun amin bileşikleri kullanılarak çiklokondenzasyon yolu ile birleşmiş kinolinon ve kinazolinon halkalarının sentezlenmesi hedeflenmiştir.

1.3 Orijinal Katkı

Yapılan literatür araştırmaları doğrultusunda, bu çalışmada; hetaril gruplarını substituent olarak içeren ve bu nedenle potansiyel olarak yararlı olabilecek bazı yeni hidrokinolinon ve hidrokinazolinon türevleri ilk defa tarafımızdan sentezlenmiştir.

İki aşama halinde gerçekleştirilen çalışmanın birinci basamağında; daha sonraki reaksiyonlarda substrat olarak kullanılacak olan heteroaromatik karboksaldehidlerden, 2-metilkinolin, 2,6-dimetilkinolin, 2,4,6-trimetilkinolin ve 2,4,7-trimetilkinolinin ılımlı bir yükseltgen olan selenyum dioksit ile dioksanlı ortamda oksidasyona uğratılmasıyla hazırlanırken [19-21], piridin-2-karboksaldehid ve 6-metilpiridin-2-karboksaldehid ticarî olarak kullanılmıştır.

İkinci basamakta ise bu kinolin ve piridin aldehidlerin her biri, dimedon ve uygun amin bileşiiyle (aminopirazol türevleri ve aminobenzimidazol) aynı kapta susuz etil alkol içersinde reaksiyona sokularak çiklokondenzasyon yolu ile birleşmiş hidrokinolinon ve hidrokinazolinon halka sistemi yapısında olduğu düşünölen 18 adet yeni bileşik sentezlenmiştir.

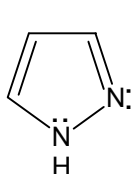
Bütün bu çalışmalarla ilgili olarak, tezin teorik kısmını oluşturan bölümde, araştırma konusunu kapsayan pirazoller, benzimidazoller, kinolinonlar, kinazolinonlar, dimedon ile çalışmalarımızda kullandığımız yükseltgene ilişkin seçimli ve toplu bilgi verilmiştir.

BÖLÜM 2

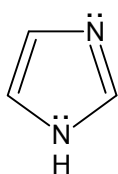
PİRAZOLLER

2.1 Genel Bilgi

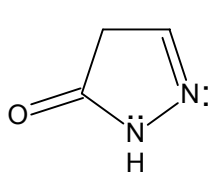
Beş üyeli bir halkada, halka üyesi olarak iki azot atomu içeren bileşiklere diazol'ler denir. 1,2-Diazol, pirazol olarak bilinen kararlı bir bileşiktir. Pirel halkasındaki bir α -CH yerine bir azometin azotunun $-N=$ girmesiyle pirazol'un türediğı düşünölebilir. 1,3-pozisyonunda olan izomerine imidazol; eğer pirazol halkası sustituent olarak bir karbonil grubu içeriyorsa, bu bileşik sınıfına da pirazolon'lar denir [22].



Pirazol



İmidazol



Pirazolinon

(2.1)

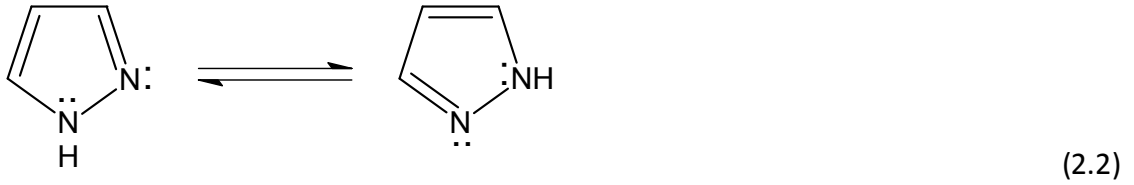
2.2 Fiziksel Özellikleri ve Yapısı

Pirazol'de halka karbon atomlarının ve H atomunun bağılı olduğı 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 hibridize olmayan p orbitalindeki bir elektron ile karbon atomlarının hibridize olmayan birer p orbitalindeki birer elektronun ve N-1'in hibridize 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 olduğı gibi, bağ oluşumunda kullanılmayan ve

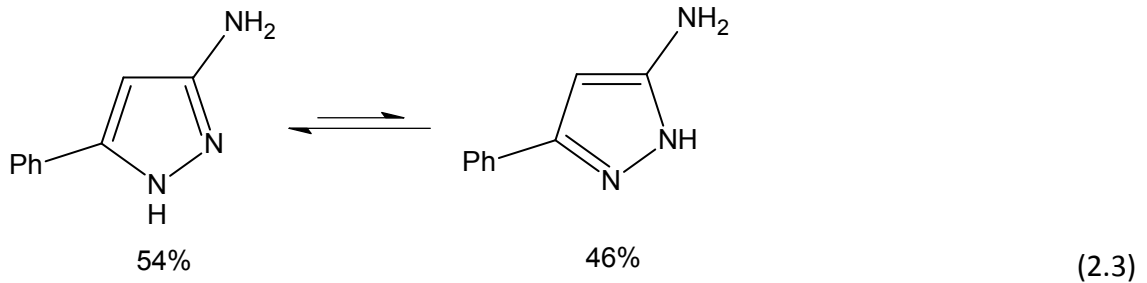
iki elektron taşıyan sp^2 hibrit orbitali, pirazolde N-2 azotu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftini oluşturur. Aromatik rezonansa katılmayan bu elektron çifti pirazolün bazikliğinden sorumludur [23].

Pirazol renksiz, 70 °C de eriyen 187 °C kaynayan katı bir maddedir. Piridine benzer kokusu vardır ve acı bir tad içermektedir. Bazikliği düşüktür (pK_a 'sı 2.53 dür; piridin 5.23, amonyak 9.2 ve imidazolün 7.03 olan pK_a değerlerine nazaran bazikliği oldukça düşüktür).

Burada konumuz gereği aminopirazol türevleri üzerine eğileceğiz. 1,2-pozisyonlarında substituent içermeyen pirazoller için aşağıdaki tautomerik yapılar olanaklıdır [22]:

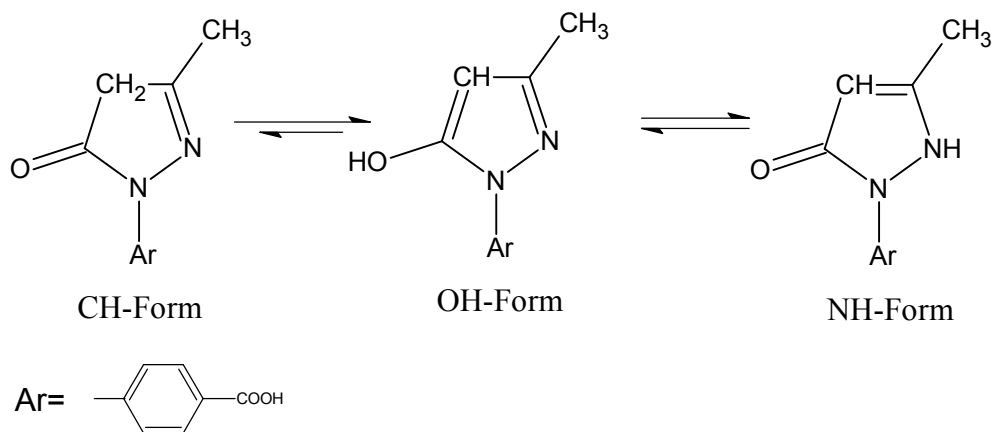


3(5)-konumunda substituent içeren pirazol bileşiklerinde tautomerik denge sol tarafın lehinedir. 3-Amino-5-fenilpirazol (5-Amino-3-fenilpirazol)'ün tautomerik dengesi (2.3) de gösterildiği gibidir [24]:



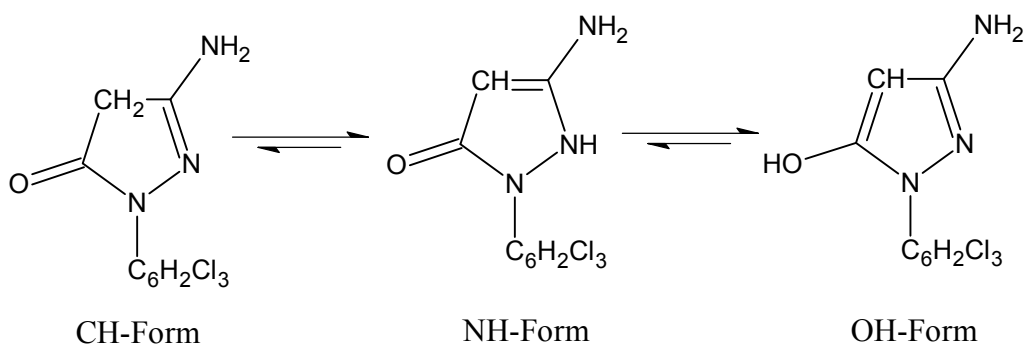
Pirazolon bileşikleri için de tautomerik yapılar olanaklıdır. 1-Fenil-3-metil-5-pirazolon bileşiği tautomerlerinden dolayı üç yapı gösterir [25].

Ayrıca Meyer'in [26] 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:



(2.4)

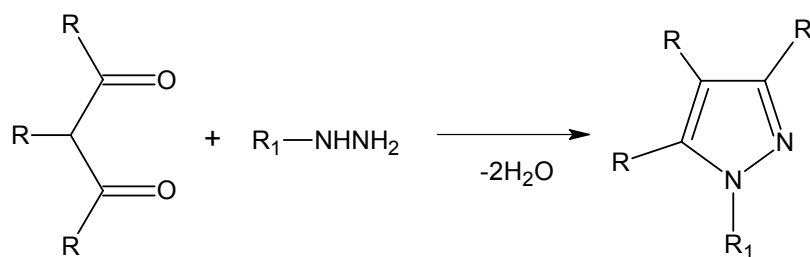
Abdel-Hafes ve arkadaşları [27] ise 3-amino-1-(2,4,6-triklorofenil)-2-pirazolin-5-on bileşiğinin en kararlı tautomer formunun OH-formu olduğunu bildirmişlerdir:



(2.5)

2.3 Sentez Yöntemleri

Pirazol ve türevlerinin elde edilmesi için genel metod, 1,3-dikarbonil (β -diketon) bileşiklerinin hidrazin ya da hidrazin türevleri ile olan reaksiyonudur [22]:



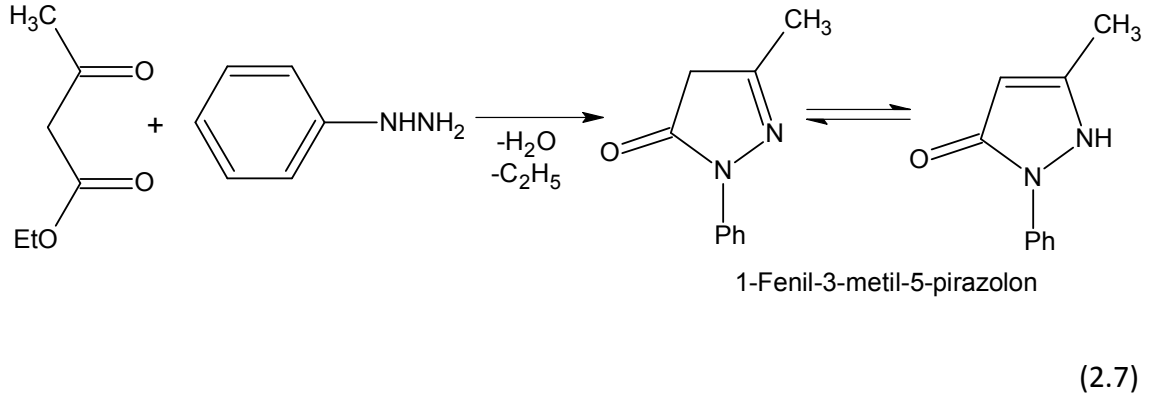
R: H, R, Ar veya OR

R₁: H, R, Ar

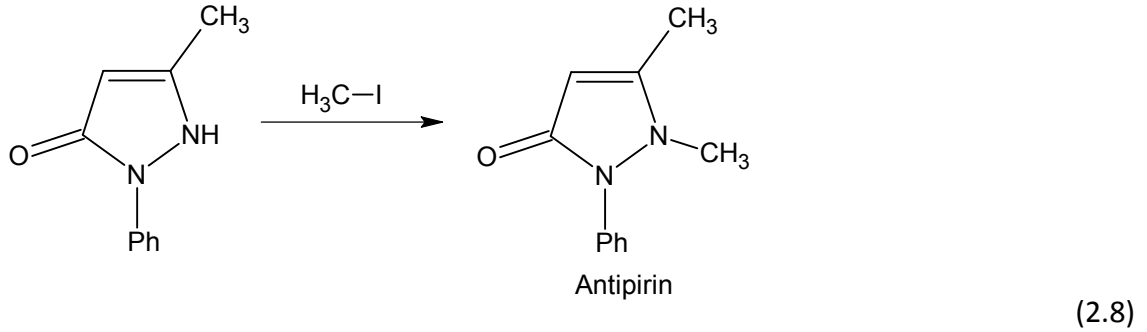
(2.6)

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. Knorr [28] tarafından ilk kez 1883 yılında 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:

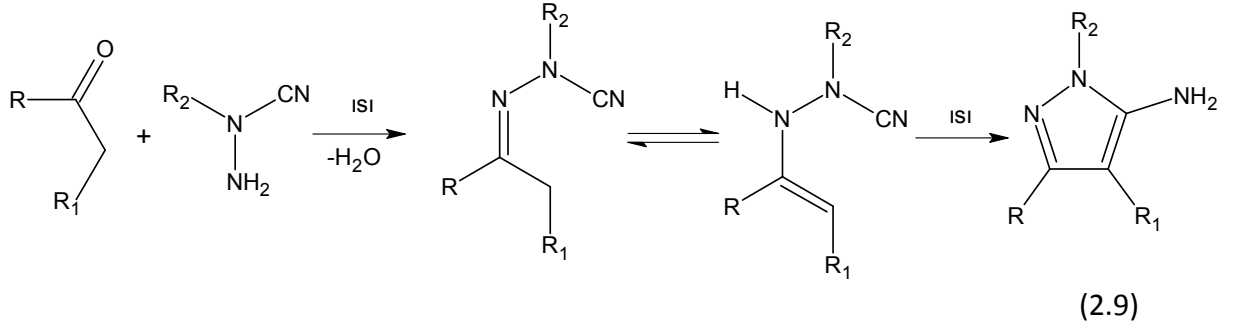


Antipiretik ve analjezik etki gösteren pek çok pirazolon türevi vardır. Bunlardan 1883 de Knorr [29] tarafından sentezlenen antipirin (fenazon) ilk sentetik ilaçlardan olup, ismini antipiretik özelliğinden alır ve 1-fenil-3-metil-5-pirazolonun dimetilsulfat ya da metiliyodür ile metillendirilmesi sonucu elde edilir [30]:

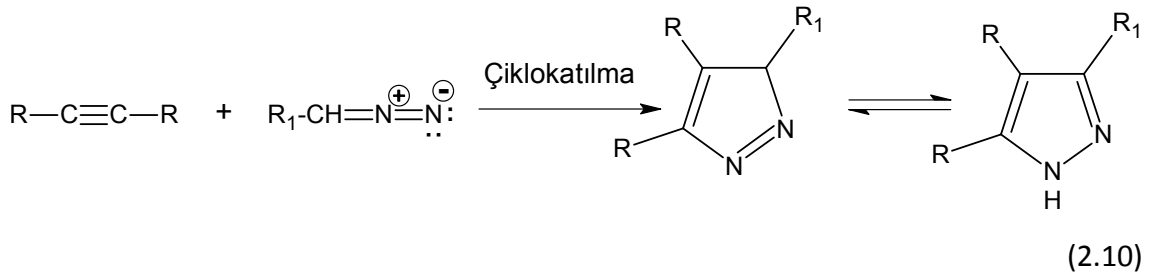


Günümüzde antipirinin kullanımı kısıtlanmıştır [31].

Ryckmans ve arkadaşları [32], uygun karbonil bileşikleri ve siyanohidrazin türevlerini kullanarak iyi verimlerle 5-aminopirazolleri sentezlemişlerdir:



Ayrıca diazoalkanların alkin bileşiklerine 1,3-dipolar çıklokatalması yoluyla da pirazol türevleri elde edilmektedir [22]:



2.4 Biyolojik Aktivite

Farmakolojik olarak pirazol türevlerinin etkilerine bakıldığında çok çeşitli aktiviteler içerdikleri gözlenmektedir. Pirazollerin biyolojik aktiviteleri üzerine Orth'un hazırladığı derlemede, 3,5-dimetil pirazol'ün ve bunun karboksilik asid metabolitinin yağ ve glikoz metabolizması üzerine yoğun etkisi olduğunu; 3,5-dimetil-4-bromo ve 1,3,5-trimetil-4-nitropirazol'ün de kas gevşetici etkisi bulunduğunu; basit histamin izomeri olan 3-(2-aminoetil)pirazol (betazol) ve 1-benzil-4-(2-aminoetil)pirazol'ün gastrik sekresyon üzerine histaminden daha fazla etki gösterdiğini; 3-metil-5-fenilpirazol'ün (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'ün kas gevşetici etkisinin bulunduğunu; 1-(m-nitrofenil)-4-izotiyosiyanat-3,5-dimetilpirazol'ün yüksek antifungal aktivite gösterdiğini bildirmiştir [33].

Soliman [34] 3,5-dimetilpirazol'ün ve bunun aktif metaboliti olan 5-metilpirazol-3-karboksilik asid'in kuvvetli hipoglisemik aktiviteye sahip olmasından hareketle, sentezlediği 3,5-dimetilpirazolün sülfonilüre türevlerinin de kuvvetli hipoglisemik etki gösterdiklerini tespit etmiştir.

Menozzi ve ekibi [35] hazırladıkları çok sayıda 1-fenil-1*H*-pirazol ve 4-karboksi-1-fenilpirazol propanoik asid türevlerinin salisilik asid ile kıyaslanabilir derecede antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilerinin olduğunu, ayrıca antiagregan aktivite gösterdiklerini de belirtmişlerdir.

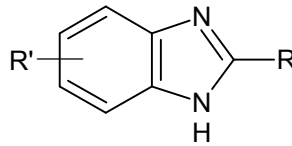
Bruno ve arkadaşları [36] yaptıkları çalışmada ise sentezledikleri 1-aril-3,4-difenil-5-aminopirazol türevlerinin bazılarının analjezik ve antiaritmik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [37].

BENZİMİDAZOLLER

3.1 Genel Bilgi

İlk benzimidazol yapısının Hobrecker [38] tarafından elde edilmesinden bu yana benzimidazoller, büyük bir çalışma alanı oluşturmuşlardır. Bu ilginin nedeni, benzimidazol yapısının kimyasal aktifliği ve türevlerinin çeşitli biyolojik aktiviteler göstermesidir.

Biyolojik etki zenginliği, yapının organizmaya yabancı olmamasından kaynaklanmaktadır. Önemli biyolojik etkinlikleri olan histidin ve histaminin yapısında imidazol, B₁₂ vitaminin yapısında benzimidazol çekirdeğinin yer alması ve benzimidazol izosterleri olan triptamin ve purin türevlerinin biyolojik sistemde önemli rollere sahip olmaları, benzimidazol türevlerinin de önemli aktivitelere sahip olabileceğini göstermektedir [38].

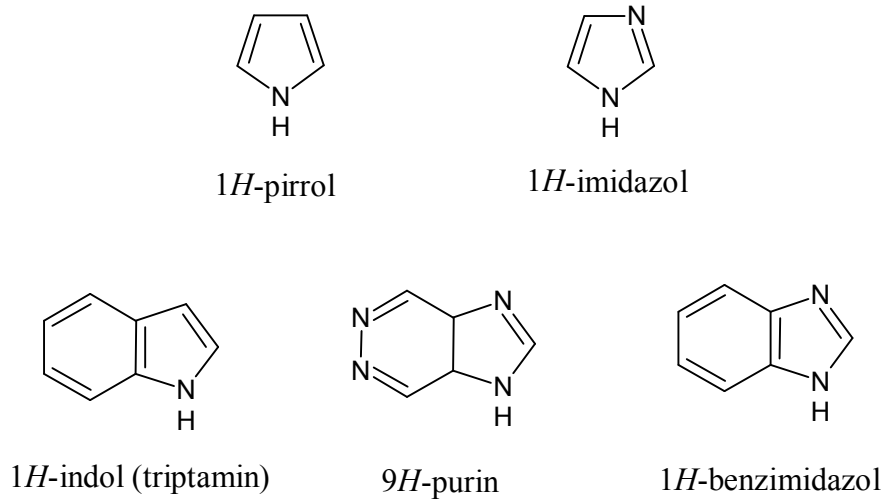


Şekil 3.1 1H-Benzimidazol'ün yapısı

3.2 Fiziksel Özellikleri ve Yapısı

Benzimidazol halkası içeren bileşikler, benzen ve imidazol halkalarının kaynaşma ürünüdür. İmidazol halkası bazik karakter göstermesine rağmen, benzimidazol halkası taşıdığı benzen halkasından dolayı, imidazole oranla daha zayıf bazik özelliktedir.

Benzimidazol yapısında bulunan sp^2 hibridleşmiş azot, bir proton alıcı; kendisine bağlı bir hidrojen içeren sp^3 hibridleşmiş azot ise bir proton verici olarak iki aktif merkezi oluştururlar. Çekirdekte oluşan reaksiyonların yönlendirilmesinde bu iki aktif merkezin büyük önemi vardır. Bir ilaç molekülünde benzimidazol çekirdeğinin yer alması halinde ilâcın dağılımı, taşınması, reseptörlere bağlanması ve metabolizma olaylarında da yine bu merkezlerin rolü büyüktür. Bu özelliklerinden dolayı benzimidazoller günümüzde ilâç etken maddesi (genellikle $1H$ ve $2H$ türevleri) olarak kullanılan ve heteroçiklik yapı taşıyan moleküllerin bir grubunu oluşturmaktadırlar [39].



Şekil 3.2 Pirrol, imidazol, indol, purin ve benzimidazol'un yapısı

Bunlardan görüleceği üzere, benzimidazol türevlerinin biyolojik aktifliği ile fiziksel ve kimyasal özellikleri arasında yakın ilişkiler vardır. Bu bilgilerin önderliğinde, özellikle son yıllarda yapı-biyolojik ilişkileri kurma çalışmaları yoğunlaşmış ve biyolojik etkiye neden olan yapıların bulunması yolunda önemli aşamalar kaydedilmiştir [39].

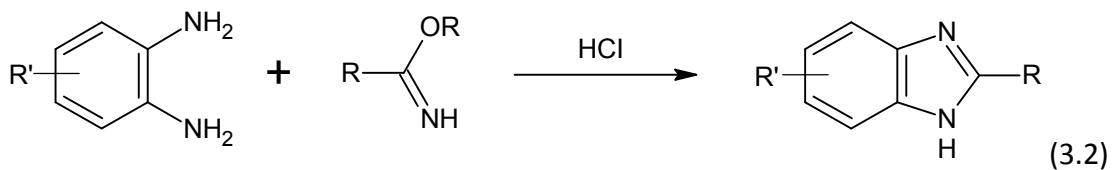
3.3 Sentez Yöntemleri

Benzimidazol yapısının sentezinde en bilinen metod Phillips [40] yöntemidir. Yöntemin esası, hidroklorik asid katalizörlüğünde bir 1,2-arilendiaminin bir karboksilik asid ile birlikte kaynatılması ile oluşur. Hidroklorik asid karbonil oksijenini protonlayarak karbonyum iyonunu oluşturur ve arilendiaminin bir amin grubunun karbonyum iyonuna yaptığı atakla monoaçil türevini verir. Bu olayın tekrarlanması benzimidazol yapısını meydana getirir. Ortamda suyun gerekli olduğunu Roeder ve Day [41], bir dizi reaksiyonla göstermişlerdir:

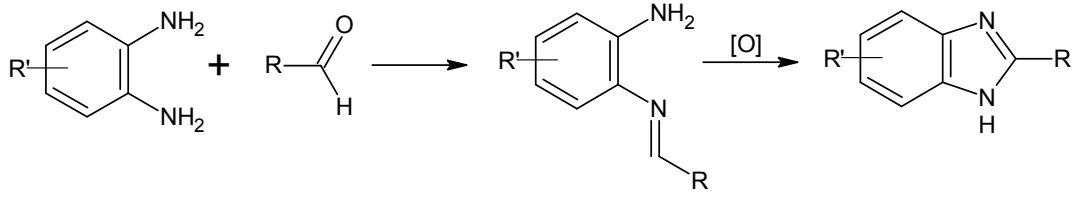


Aromatik karboksilik asidlerin Phillips yöntemiyle olumlu sonuç vermediği görülmüş, bu reaksiyonlarda katalizör ve su çekici ajan olarak polifosforik asid ve polifosfat esterleri kullanılmıştır [42].

Phillips yönteminde asid kataliz nedeniyle protonlanmış halde bulunan amin gruplarının karbonyum iyonuna atağının engellenmesi problemi vardır. Bu problemin giderilmesi için, karbonil grubu yerine daha bazik olan imino gruplarının geçirilmesi düşünülmüş ve nitril grubu önce iminoeter yapısına getirilip sonra arilen daimin ile etkileştirilmiştir. Bu reaksiyonun, bir eşdeğer mol hidroklorik asid ile daha hızlı yürüdüğü saptanmıştır [43]:

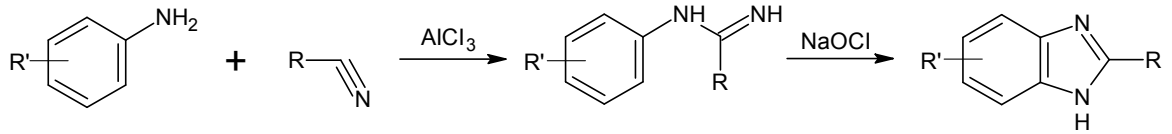


Özellikle 2-konumunda heteroçiklik grup taşıyan türevleri elde etmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntem, 1,2-arilendiamin ile bir aldehidin Schiff bazı ara basamağından sonra bakır(II) asetat, kurşun(IV) asetat, sodyum bisülfid ve nitrobenzen gibi oksidleyici madde etkisiyle halka kapatılmasıdır [44]:



(3.3)

Anilin türevlerinin nitrillerle alüminyum triklorür katalizörlüğünde verdiği imidat yapısının sodyum hipoklorit etkisiyle benzimidazol sentezi, arilendiamin gerektirmeyen diğer bir yöntemdir [45]:

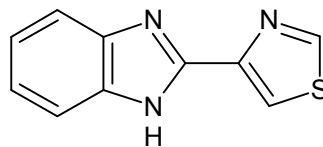


(3.4)

3.4 Biyolojik Aktivite

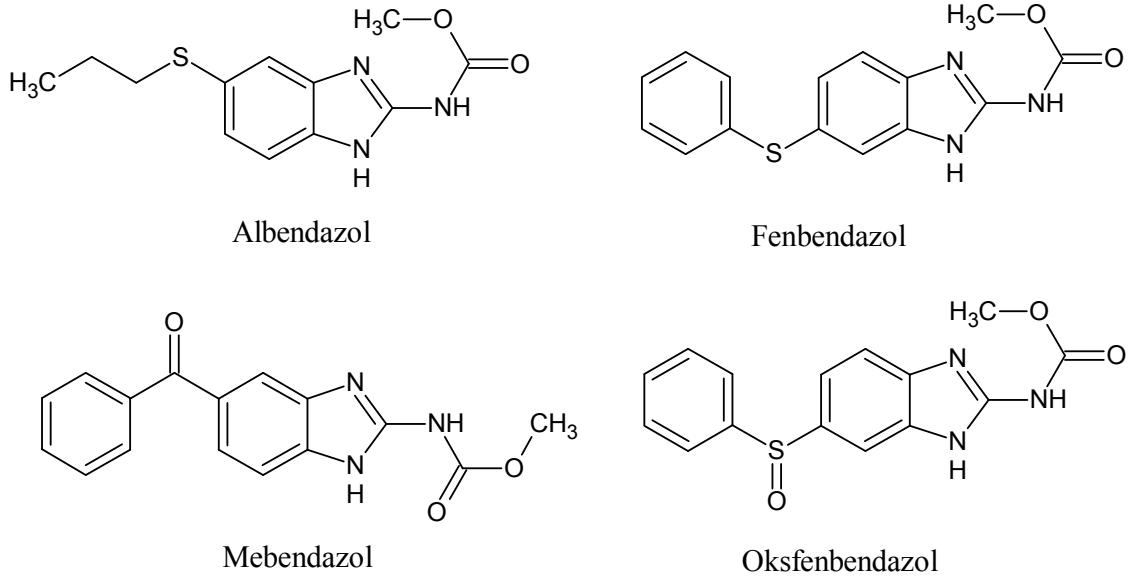
Benzimidazol halkası içeren bileşiklerin farklı substitusyonları, farklı biyolojik aktivitelere sahip olmalarından dolayı uzun yıllardan itibaren tedavide kullanılmaktadır. Benzimidazol çekirdeği içeren bileşiklerin göstermiş oldukları farmakolojik aktivitelere bazıları, antifungal, antihelmintik, antibakteriyel, antimikrobiyal, antiviral etki ve H₂ reseptör blokeri ve proton pompası inhibitörü aktiviteleri olarak özetlenebilir [46-47].

Benzimidazol türevi olan tiyabendazol, yapısının aydınlatılmasından sonra antihelmintik olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca, benzimidazol türevlerinin bir kısmı, bitkilerde canlı hastalık etmenlerini yok etmede ve hayvanların tedavisinde ilâç olarak veterinerler tarafından yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.



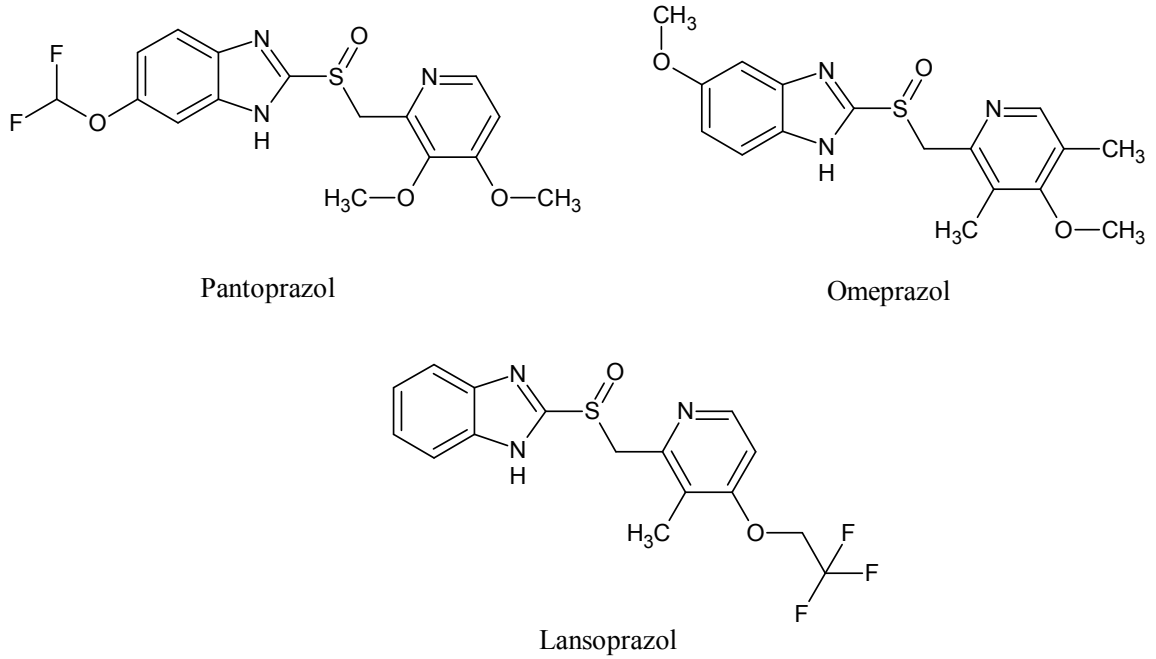
Şekil 3.3 Tiyabendazol'ün yapısı

Tiyabendazolden sonra albendazol, fenbendazol, mebendazol, oksfenbendazol antihelmintik amaçla tedavide kullanılmaya başlanmıştır.



Şekil 3.4 Albendazol, fenbendazol, mebendazol, oksfendazol'ün yapısı

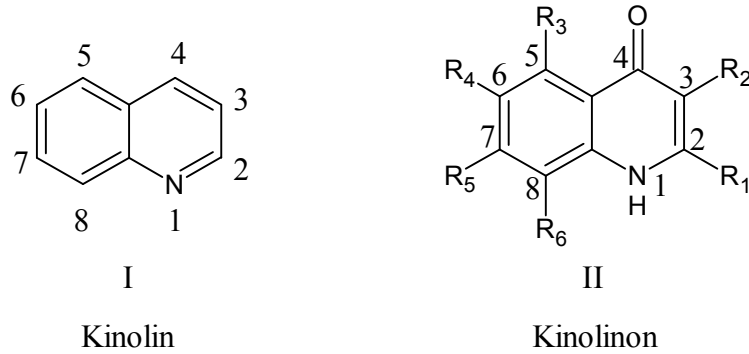
Günümüzde substitue benzimidazol bileşiklerinden pantoprazol, omeprazol, lansoprazol ve benzeri bazı bileşikler proton pompası inhibitörü ve H₂ reseptör blokeri olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [48].



Şekil 3.5 Pantoprazol, omeprazol ve lansoprazol'ün yapısı

KİNOLİNONLAR**4.1 Genel Bilgi**

Kinolin (I) eldesinden bu yana, yapının kimyasal aktifliği ve türevlerinin çeşitli biyolojik aktiviteler göstermesinden dolayı önemli bir çalışma alanı oluşturmuştur. Bu türevlerden biri olan kinolinonlar (II) sentetik olarak üretilen kimyasal maddelerdir.

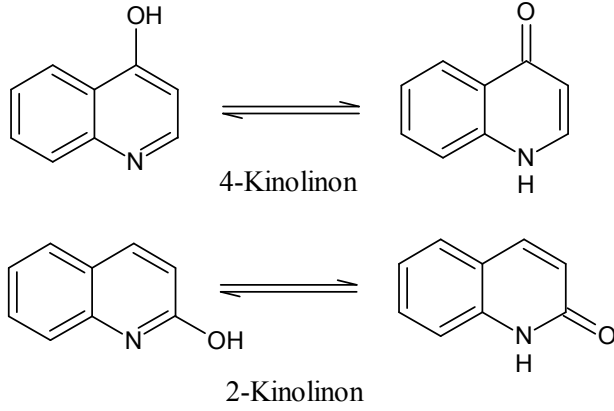


Şekil 4.1 Kinolin ve kinolinon

Bu çekirdeği içeren antibakteriyel ajanların ilk üyesi olan nalidiksik asidin 1960'lı yıllarda antimalaryal bir ilâç olan klorokin saflaştırılması sırasında eldesinden bu yana kinolinonlar klinik ve bilimsel açıdan önemli bileşiklerdir. O günden beri 10.000'den fazla türevi ve analogu geliştirilmiş 800 milyondan fazla hasta kinolinon ile tedavi edilmiştir [49].

4.2 Fiziksel Özellikleri ve Yapısı

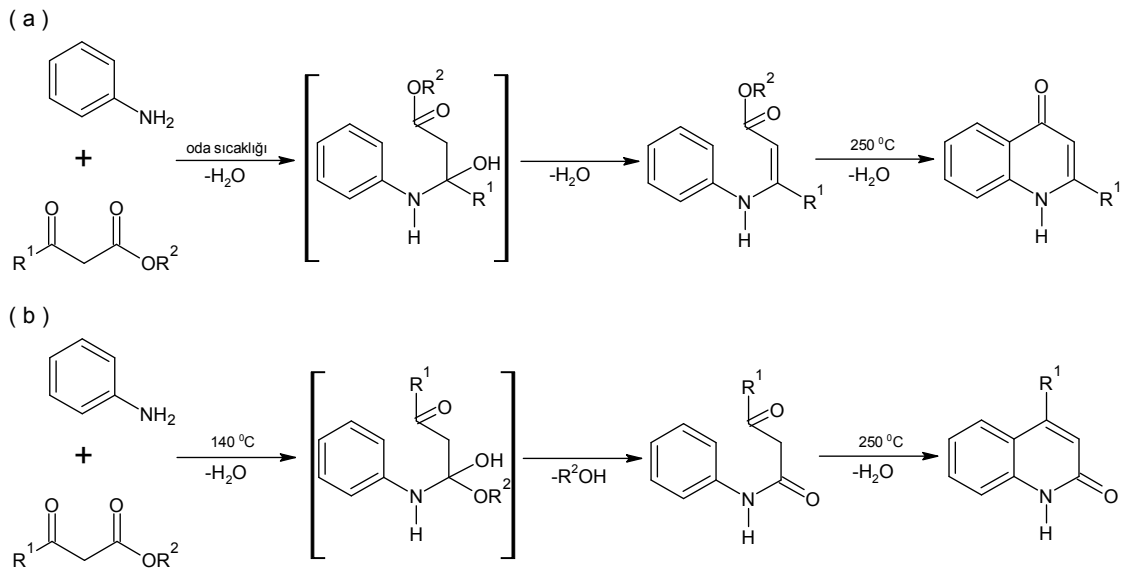
Hidroksikinolinler de benzen halkasında bulunan hidroksi substituentinin fenolik yapıda bulunması beklense de, yapının sadece 2- ve 4-pozisyonunda tautomer olarak bulunduğu görülmüştür [50]:



(4.1)

4.3 Sentez Yöntemleri

Kinolinonlar, Conrad-Limpach-Knorr senteziyle kinetik ya da termodinamik kontrollu olarak anilin ile β -keto esterin reaksiyonundan elde edilir. Oda sıcaklığında daha reaktif keto grubu, anilinin azot atomu ile kinetik ürün vermek üzere bir enamino ester oluşturur. Halkalanma ürünü (a) 4-kinolinon 250 °C' de meydana gelir. Alternatif olarak, reaksiyon 140 °C'de tutulduğunda keto esterin daha az reaktif olan ester grubu, ilk nükleofilik saldırının hedefi olmasına rağmen termodinamik olarak amido keton formu tercih edilir. Amido keton halka kapanmasıyla (b) 2-kinolinonu oluşturur [50]:

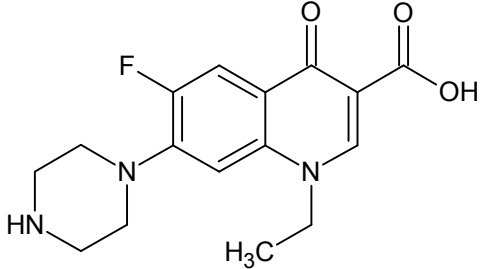
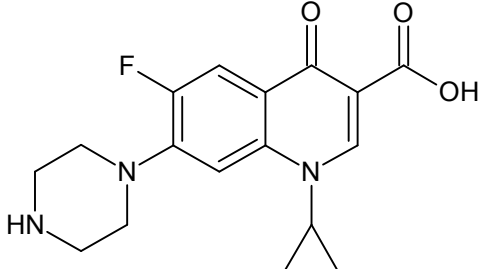
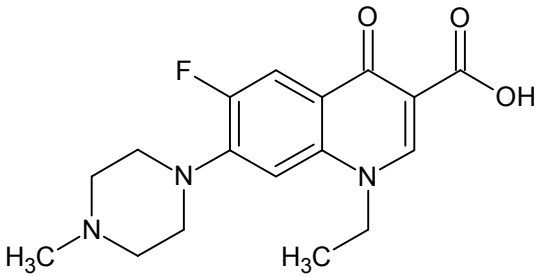
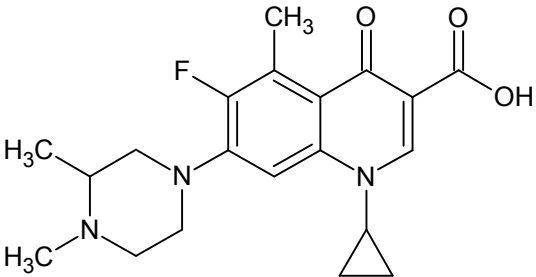


(4.2)

4.4 Biyolojik Aktivite

Kinolinonlar heteroaromatik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturmalarının yanında biyolojik aktivite açısından da geniş bir alana sahiptirler. Kinolinon çekirdeği içeren bileşiklerin göstermiş oldukları farmakolojik aktivitelerden bazıları; antimikrobiyal antimalaryal, antiviral, antibakteriyel, antineoplastik, antihipertansif, antialerjik ve antiülseratif etkilerdir. Aşağıdaki tabloda, kinolinon türevlerinden antimikrobiyal biyolojik önemi olan bazı örnekler sunulmuştur [49].

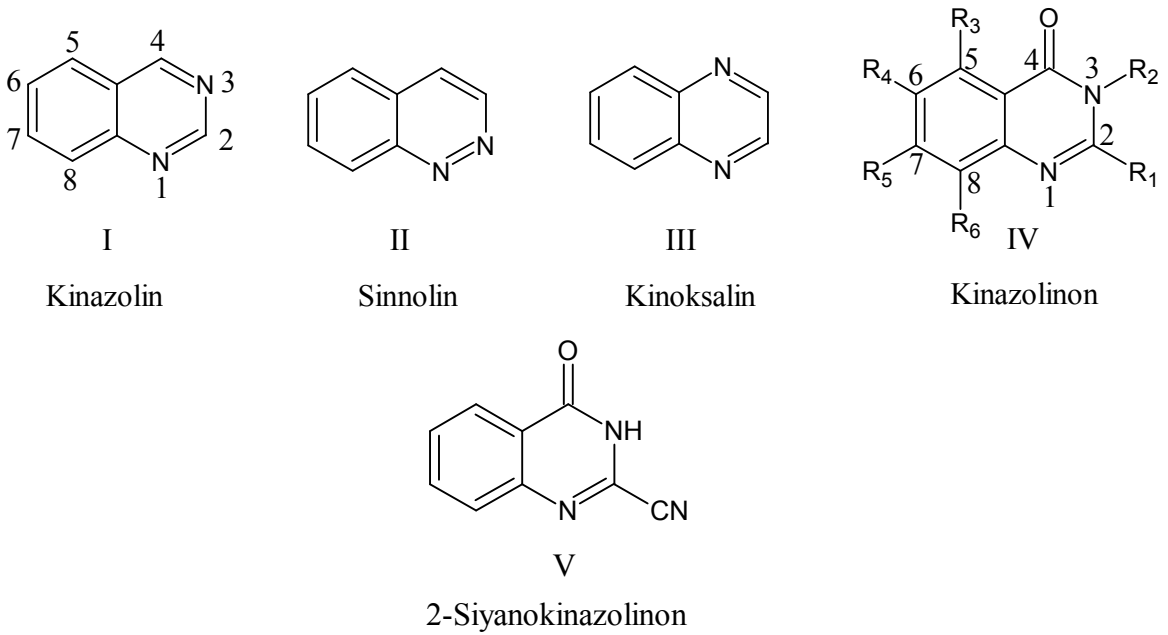
Çizelge 4.1 Biyolojik aktivite gösteren bazı kinolinon türevleri

Bileşik yapısı, adı ve Aktivitesi	
 Norfloxacin (antimikrobiyal)	 Ciprofloxacin (antimikrobiyal)
 Pefloxacin (antimikrobiyal)	 Grepafloxacin (antimikrobiyal)

KINAZOLİNONLAR

5.1 Genel Bilgi

Kinazolin (I), evrensel olarak 5,6-benzopirimidin yani benzo-1,3-diazin halka sistemini belirtmek için kullanılmaktadır. İlk olarak Weddige tarafından belirlenen bu bileşik, sinnolin (II) ve kinoksalin (III) olarak bilinen maddelerin izomeridir. Doğada basit kinazolin türevlerine rastlanılmamaktadır. Buna karşılık çeşitli alkaloidler yapılarında kinazolin iskeletini içermektedirler. Bunlardan kinazolinon (IV) çoğunluğu bitki ailesi olmak üzere hayvanlardan ve mikroorganizmlardan izole edilmiş yaklaşık 150 doğal alkaloidin yapısındadır [51].

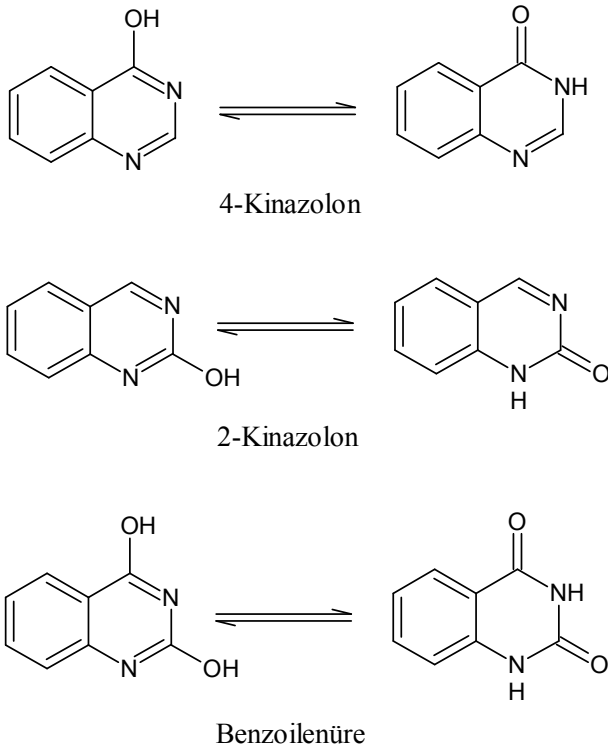


Şekil 5.1 Kinazolin, sinnolin, kinoksalin, kinazolinon ve 2-siyanokinazolinon'un yapısı

İlk kinazolinon türevi olan 2-siyanokinazolinon (V) 1860'ların sonlarında antranilik asid ve siyanojen'den elde edilmiştir. Kinazolinon çekirdeği içeren alkaloidler biyolojik aktivitelere sahip olmalarından dolayı 1950'lerin başlarından itibaren tedavide kullanılmaktadırlar [51].

5.2 Fiziksel Özellikleri ve Yapısı

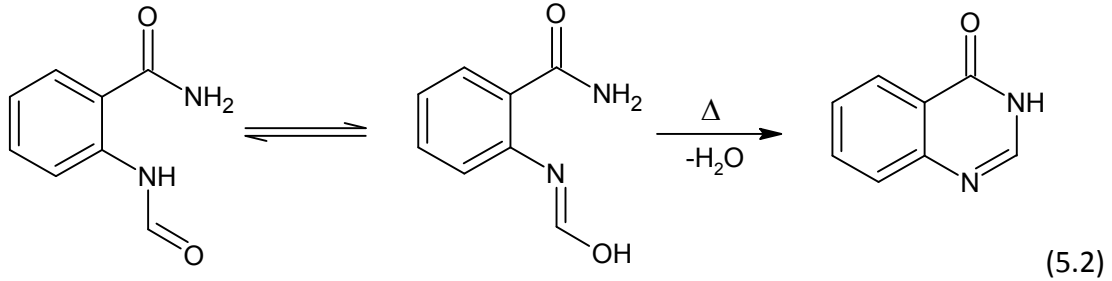
Kinazolin, katı halde iken erime noktası 48-49 °C olan renksiz bir sıvı olup kinolininkine benzeyen hafif güzel kokusu ve acı bir tadı vardır. 2- ya da 4-konumunda hidroksil grubu içeren kinazolinler kendilerine karşılık gelen ketodihidrokinazolinler ile tautomerdirler. 4-keto-3,4-dihidrokinazolinin tautomeri olan 4-hidroksikinazolin, tautomerizasyon nedeniyle basitçe 4-kinazolon veya 4(3*H*)-kinazolinon olarak adlandırılmaktadır. Aynı şekilde 2-hidroksikinazolin bileşiği 2-kinazolon veya 2(1*H*)-kinazolon olarak, 2,4-diketo-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin ile tautomeri olan 2,4-dihidroksikinazolin de yaygın bir şekilde benzoilenüre olarak adlandırılmaktadır. Bu tautomeri nedeniyle kinazolonlar yüksek erime noktalı çözünmeyen katılar olup, ısıya, ışığa, havaya karşı oldukça kararlı ve kimyasal yükseltgenmeye, indirgenmeye, hidrolize, benzen halkasındaki substitusyona dirençlidirler [51]:



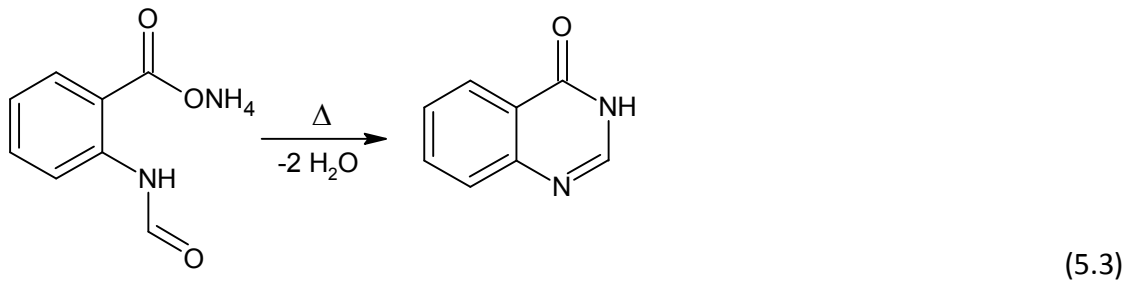
(5.1)

5.3 Sentez Yöntemleri

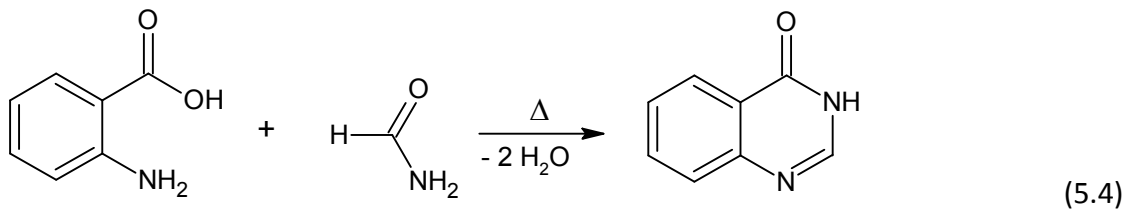
Çalışmamızın çekirdek maddesini oluşturan kinazolinon, ilk kez Weddige [52] tarafından N-formilantranilik asid amidinin ısıtılmasıyla sentezlenmiştir:



Daha sonra Weddige'nin sentezlediği bu bileşiğin aynısını Bischler ve Burkart [53] N-formilantranilik asidin amonyum tuzunu yağ banyosunda ısıtarak elde etmişler ve bu bileşiği fenoksimiazin olarak adlandırmışlardır:

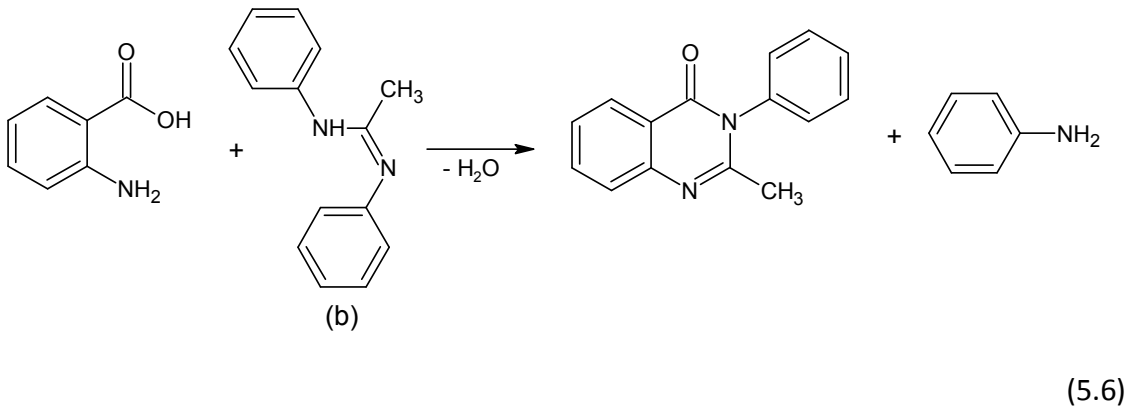
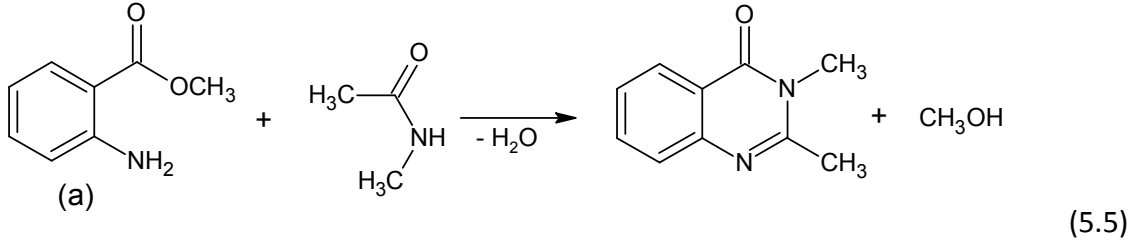


Kinazolinon sentezinde Niementowski [54], antranilik asid ile aşırı miktardaki formamidi kullanarak 4(3H)kinazolinon'u elde etmiştir:



Baker ve çalışma arkadaşları [55], 2-alkilsubstitue-4(3H)-kinazolinon türevlerini formamid yerine alifatik amid kullanarak sentezlemişlerdir. Antranilik asid veya substitue antranilik asidlerin amidler ile etkileştirilmesiyle substitüe 4-okso-3,4-dihidrokinazolinlerin oluşturulduğu bu reaksiyon, Niementowski reaksiyonu olarak bilinir. Bu yöntemde, ancak her antranilik asid molekülüne karşı dört molekülden fazla formamid alınır ve ısıtmanın ilk iki saati 120-30 °C, son iki saati 170-80 °C arasında yapılırsa maddenin iyi verimle sentezleneceği belirtilmektedir. Daha sonraki yıllarda bu

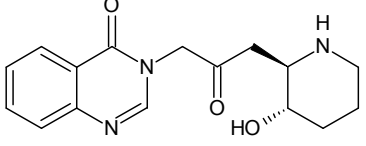
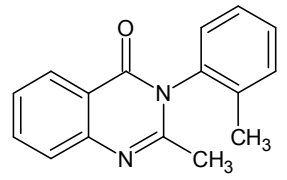
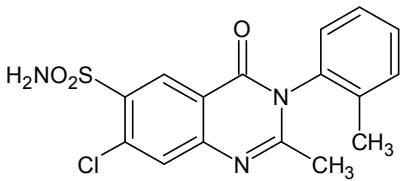
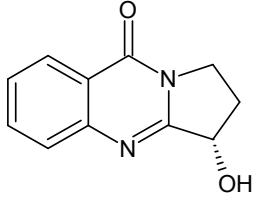
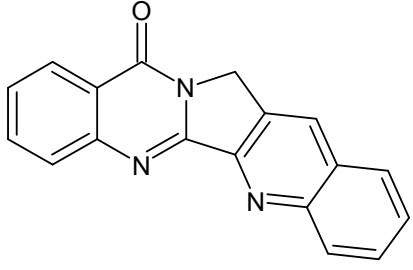
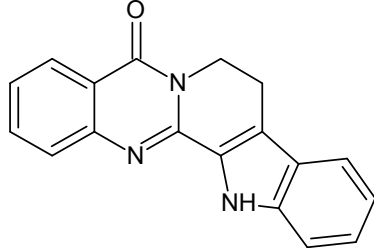
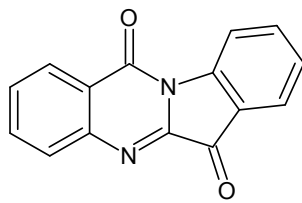
yöntem birçok değişikliğe uğramış, antranilik asid yerine metal antranilatın (a), daha yüksek sıcaklıkta çalışma olanağı sağlayan substitue amidlerin yerine substitue amidinlerin (b) kullanımı 4-okso-3,4-dihidrokinazolinlerin daha yüksek verimle elde edilmesine imkân sağlamıştır [55-56]:



5.4 Biyolojik Aktivite

Literatür kaynakları kinazolinon halka yapısını taşıyan bileşiklerin substituentlere bağlı olarak değişik farmakolojik etkilere sahip bulunduğunu, bu bileşiklerden bazılarının günümüzde ilâç maddesi olarak da kullanıldığını göstermektedir. Kinazolinon çekirdeği içeren bileşiklerin göstermiş oldukları farmakolojik aktivitelerden bazıları; antimalaryal, kuvvetli sedatif ve hipnotik etki, diüretik, antitümör, hipotansif, antienflamatuar, antikonvülsan, antimikrobiyal, sakinleştirici, antialerji, analjezik, antidiyabetik, antibakteriyel, antibiyotik, antiviral ve kanser aktiviteleri olup, bu tür bileşikler yaygın bir şekilde tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadırlar. Kinazolinon türevlerinin biyolojik etkiye sahip olmaları nedeniyle, bunların sentezine olan ilgi daha da artmaktadır. Aşağıdaki tabloda, kinazolinon türevlerinden biyolojik önemi olan bazı örnekler sunulmuştur [51].

Çizelge 5.1 Biyolojik aktivite gösteren bazı kinazolinon türevleri

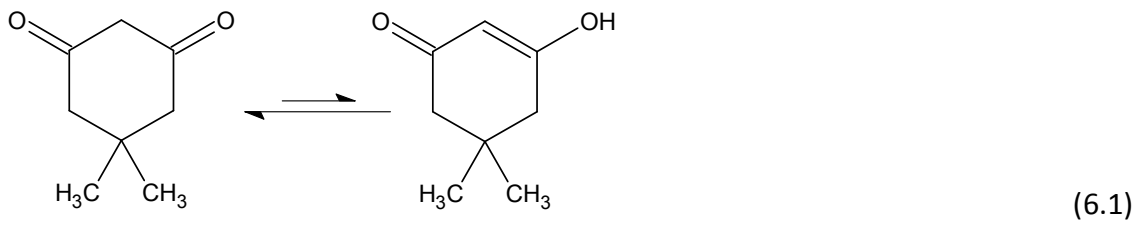
Bileşik yapısı, adı ve Aktivitesi	
 Febrifugin (Antimalaryal)	 Metakualon (sedatif ve hipnotik)
 Metolazon (diüretik)	 (-)-Vazisinon (antitümör, antihelmintik, broşit, astım ve romatizma)
 Luotonin (antitümör)	 Rutaekarpin (analjezik, antihipertansif ve antienflamatuar)
 Triptanthrin (antibiyotik)	

BÖLÜM 6

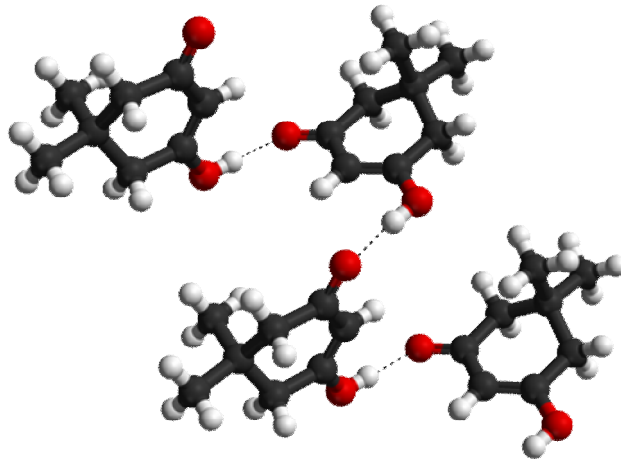
DİMEDON

Halkalı yapıda bir keton olan dimedon (5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion), organik kimyada aldehid gruplarının tanınmasında kullanılır. Bunun yanında geçiş-metal kompleksleri oluşturmada, kolorimetrik ve spektrofotometrik analiz uygulamalarında da yaygın olarak kullanılır.

Dimedon'un CHCl_3 içinde 2:1 oranında keto-enol tautomer dengesi mevcuttur [57]:

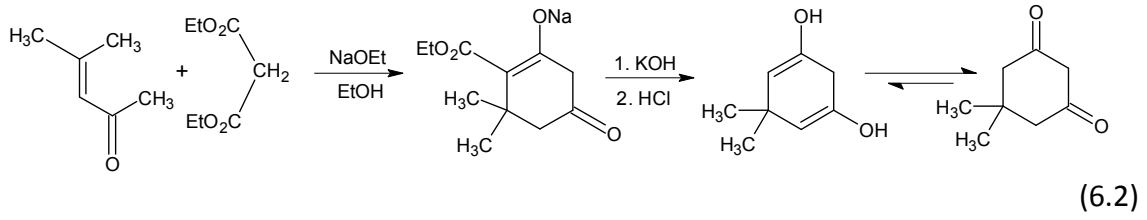


Kristal dimedon ise enol formunda, hidrojen bağlarıyla zincir moleküller içerirler [58].

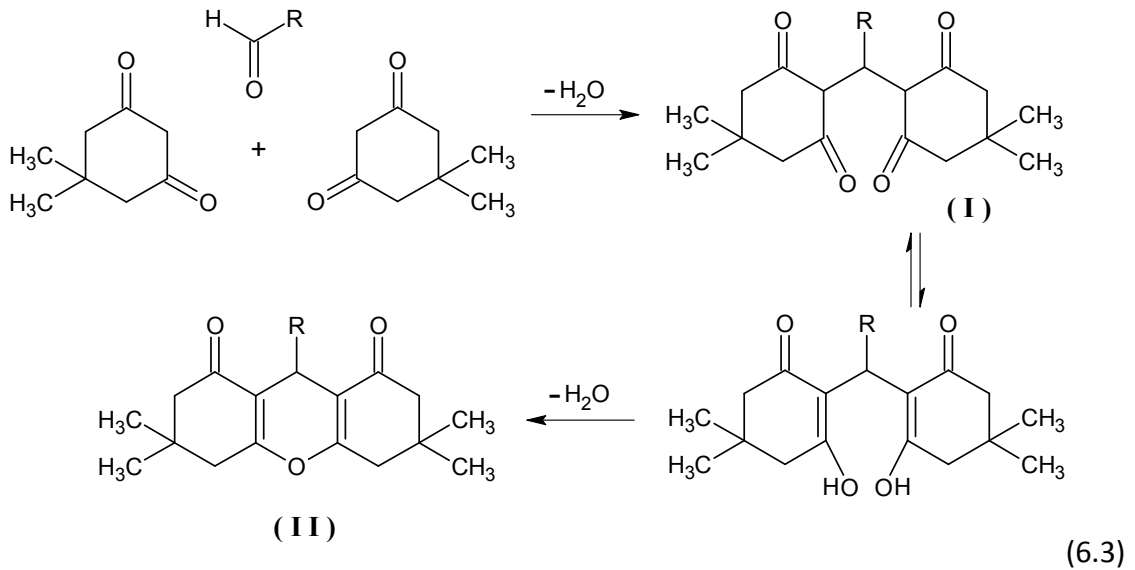


Şekil 6.1 Kristal dimedon molekülleri arasındaki hidrojen köprü bağları

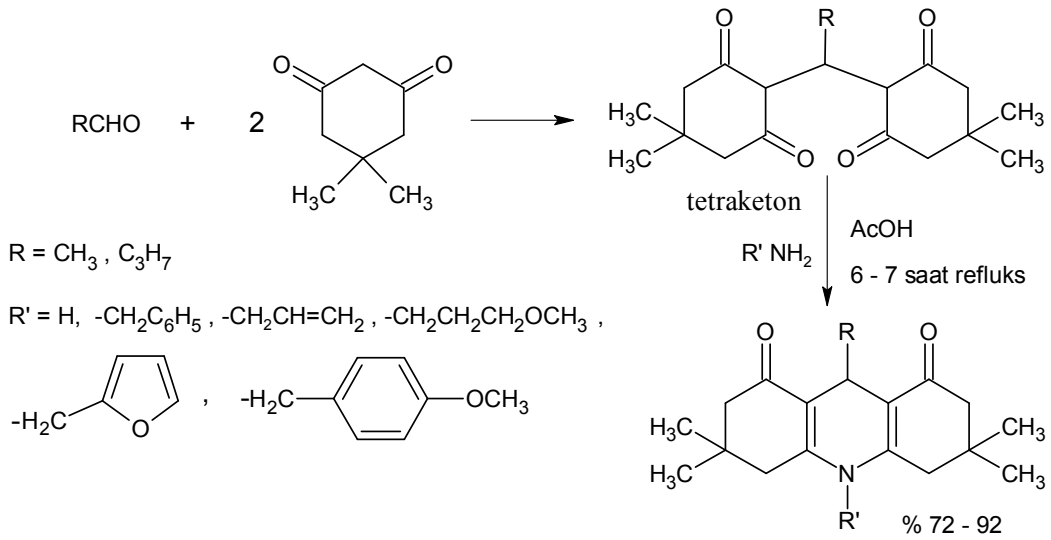
Dimedon mesitil oksid ve dietil malonat'tan sentezlenebilir [59]:



Dimedon, doymuş sulu çözeltilerde veya %10'luk alkol solusyonlarında, aldehidler ile kondenzasyona girerek kristalize alkiliden dimeton türevlerini (I) vermektedir. Ketonların gerçekleştiremediği bu reaksiyon, aldehidlerin karakterizasyonunda kullanılmaktadır. Alkiliden dimeton bileşiklerinin glasiyal asetik asid, asetik anhidrid ve hidroklorik asid gibi asidik reaktiflerle kaynatılması sonucunda dimeton anhidrid (II substitue oktahidroksanten) türevleri meydana gelmektedir. Dimeton anhidridlerin sulu alkalilerde çözünmemesine karşın; alkiliden dimetonların alkali çözeltilerine FeCl_3 solusyonunun ilâvesi ile renklenmenin oluşması, iki türevin birbirinden ayırt edilmesine olanak sağlamaktadır [59]:



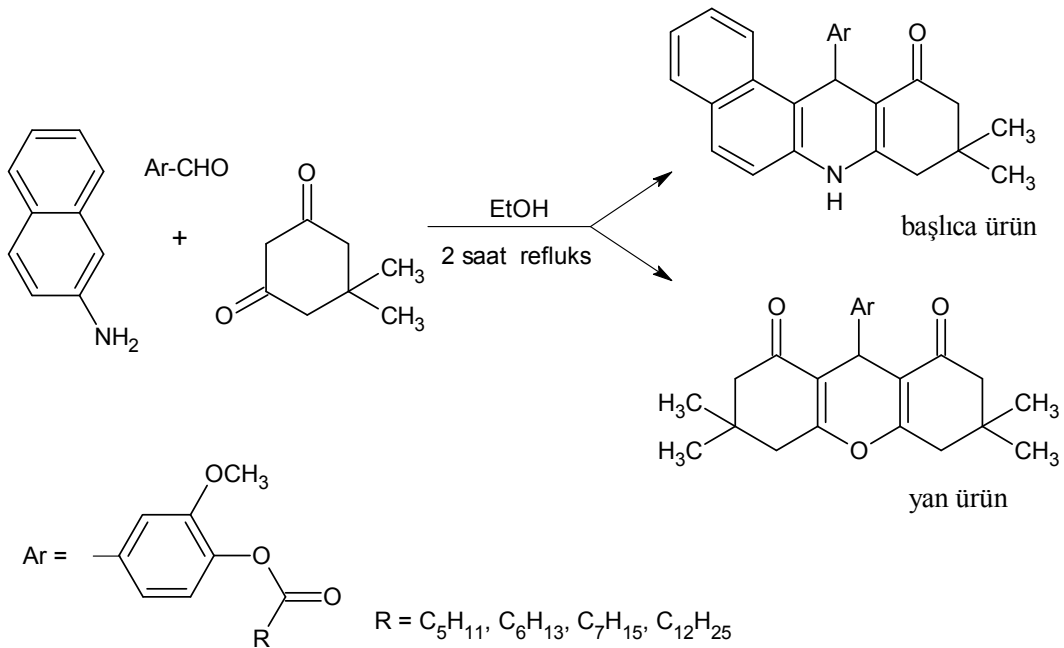
Dimedonun asetaldehid veya butiraldehid ile kondenzasyonu, tetraketon ara ürünlerini vermekte ve bu bileşiklerin asetik asidli ortamda çeşitli aminler ile kaynatılması sonucunda 9-alkil-3,3,6,6-tetrametil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-dekahidroakridin-1,8-dion türevleri elde edilmektedir [60]:



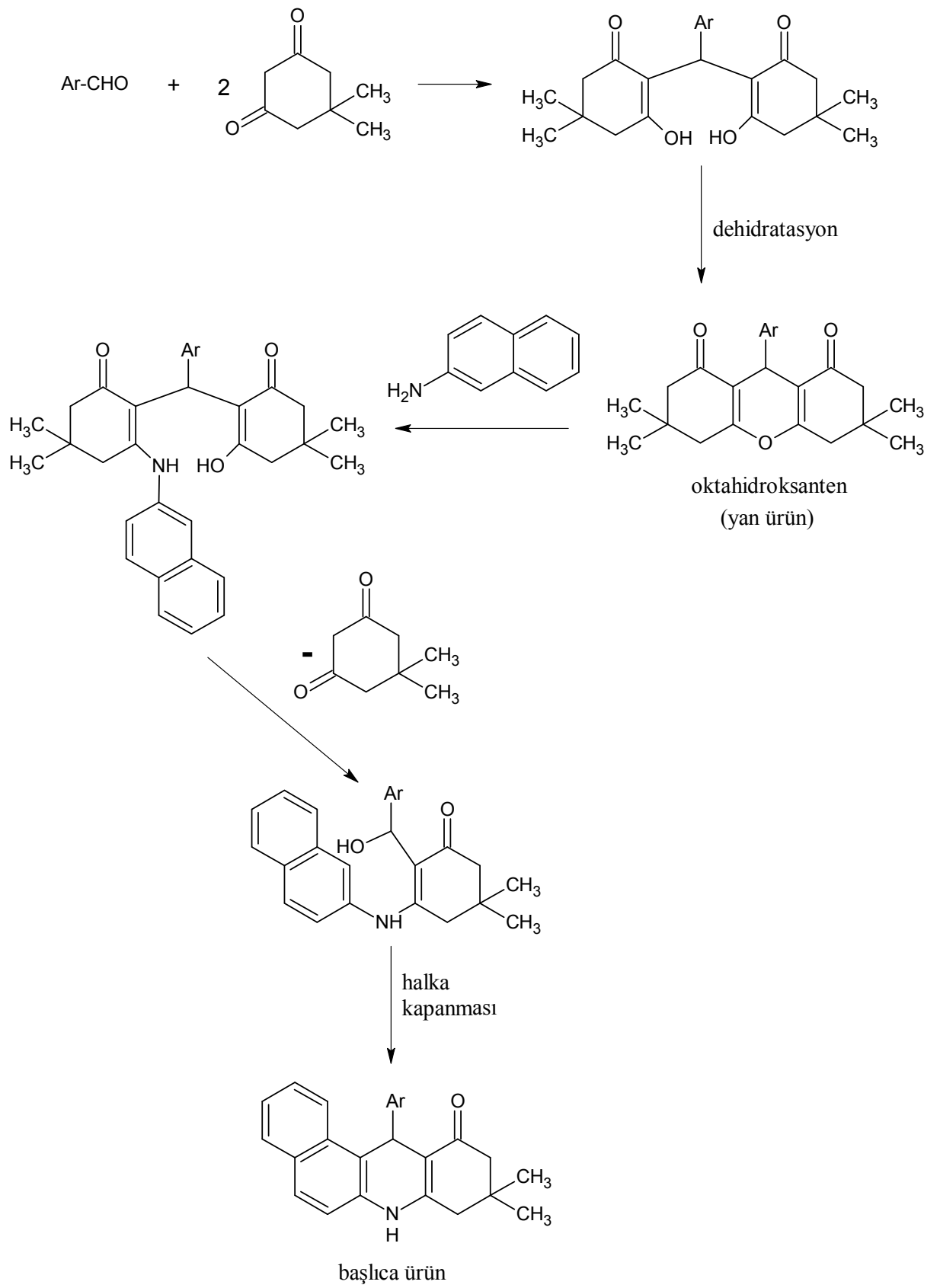
(6.4)

6.1 Dimedon'un Multikomponent Reaksiyonları

Kozlov ve ekibinin [61] yapmış olduğu bir çalışmada, dimedon, 2-naftilamin ve çeşitli karboksilat gruplarını içeren aromatik aldehydlerle kondenzasyona uğratarak 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:

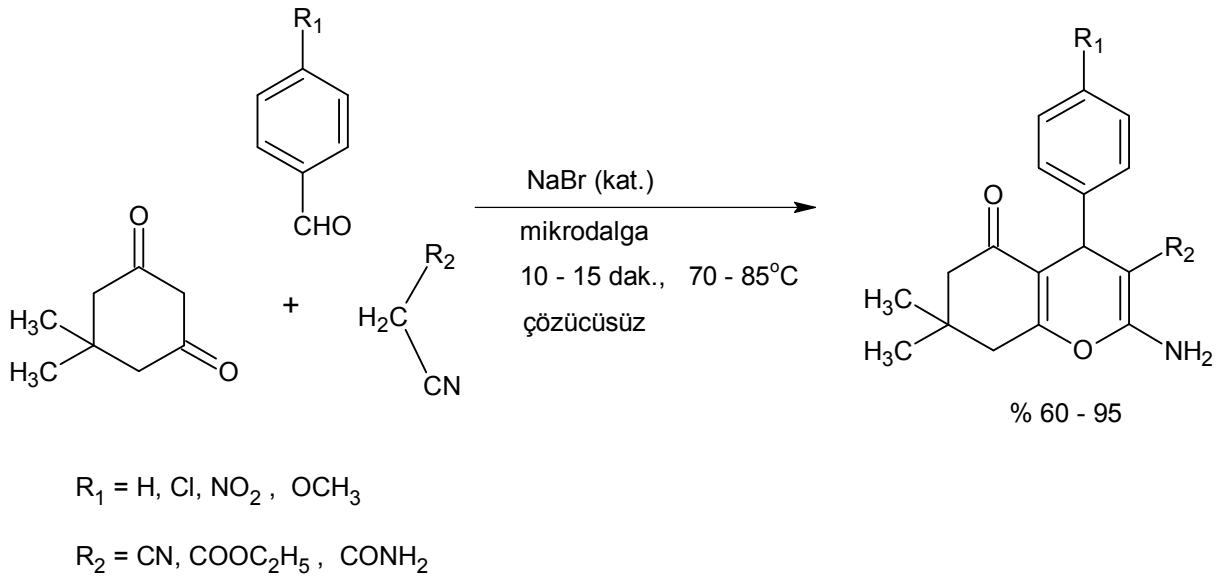


(6.5)



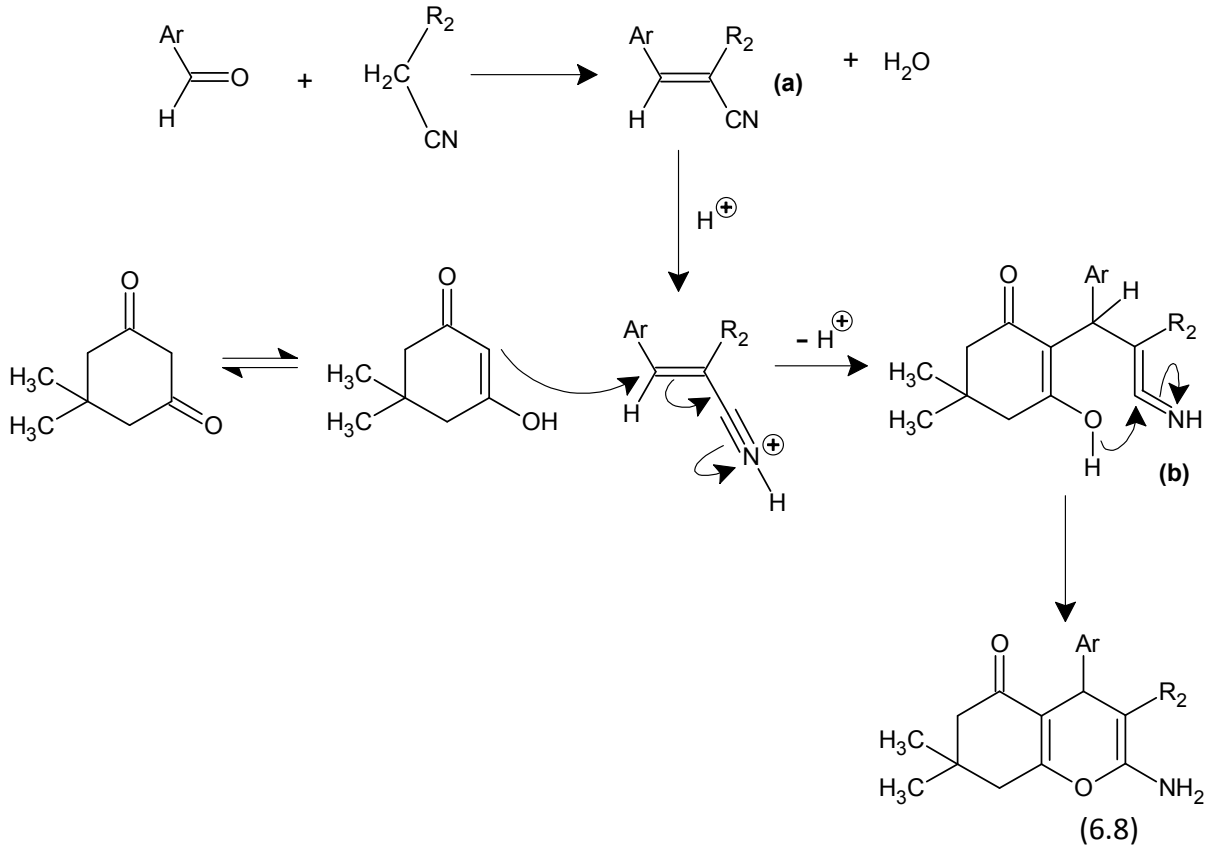
(6.6)

Dimedon, aromatik aldehydler ve alkil nitrillerin üç komponentli çiklokondenzasyonlarından tetrahidrobenzo[*b*]piran türevleri elde edilmektedir. Bu tür reaksiyonlarda DMF ve asetik asid gibi organik çözücüler kullanıldığında, ürünlerin düşük verimlerle oluştuğu belirtilmektedir. Devi'nin [62] rapor ettiği basit ve yüksek etkinlikteki metoda göre 4*H*-benzo[*b*]piranlar, sodyum bromür katalizörlüğünde çözücü kullanılmayan mikrodalga yöntemiyle kolaylıkla sentezlenebilmektedir:

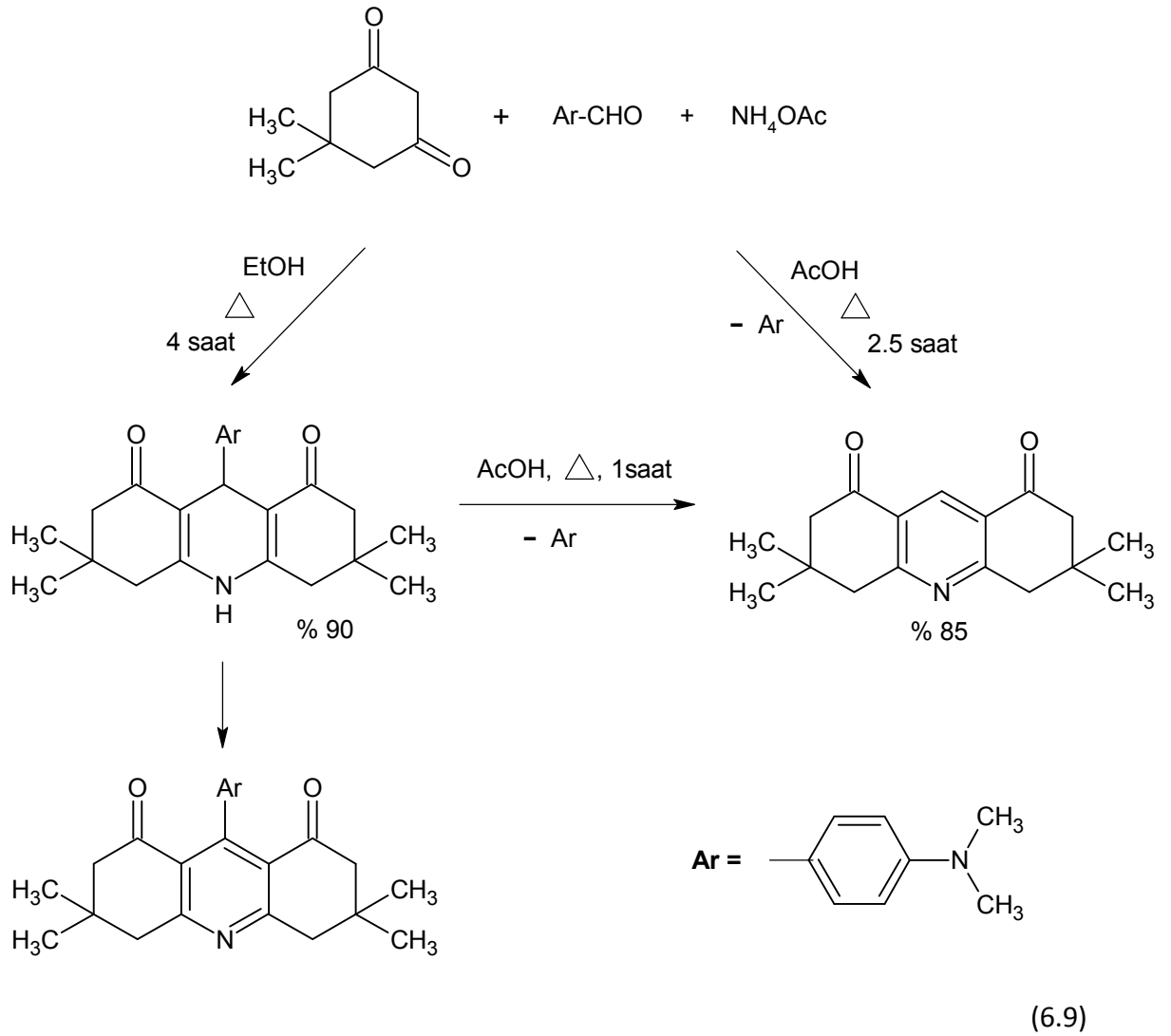


(6.7)

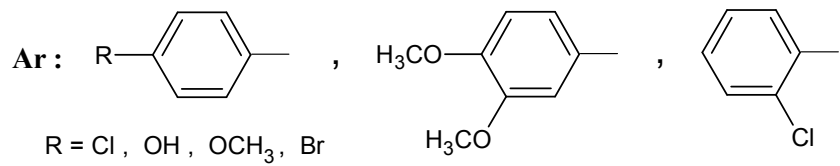
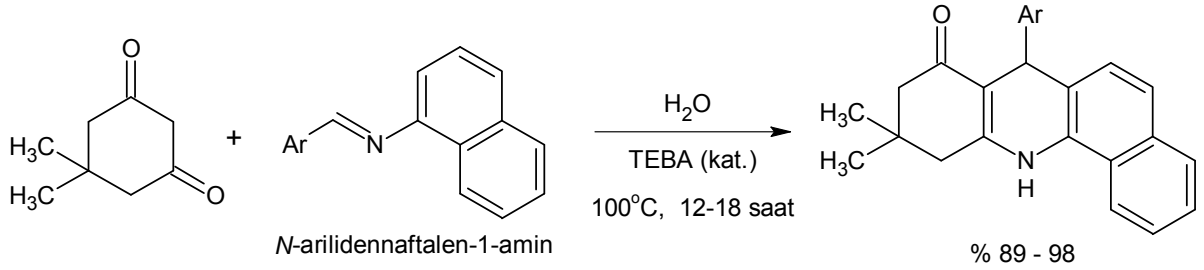
Denklem 6.8’de önerilen mekanizmaya göre, öncelikle aromatik aldehid ve alkil nitriln Knoevenagel kondenzasyonuyla siyanoolefin (a) oluşmakta ve dimedonun bu ara ürüne katılmasını takiben halkalanma meydana gelmektedir. Reaksiyonun ilk adımında açığa çıkan su, halkalanma sırasında önemli rol oynamaktadır. Knoevenagel kondenzasyonu ile hazırlanan siyanoolefinlerin, susuz ortamda dimedonla reaksiyon vermediği ve birkaç damla suyun reaksiyon karışımına ilâvesiyle arzulanan halkalanma ürünlerinin oluştuğu belirtilmektedir. NaBr katalizörü kullanılmadığı zaman, birkaç damla suyun ilâve 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 [62]:



Dzvinchuk ve Tolmacheva [63] tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada; dimedon, *p*-dimetilaminobenzaldehid 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, aldehitten ileri gelen fenil parçacığının ayrılmadan da aromatikleşmenin olabileceğini ileri sürmüşlerdir:

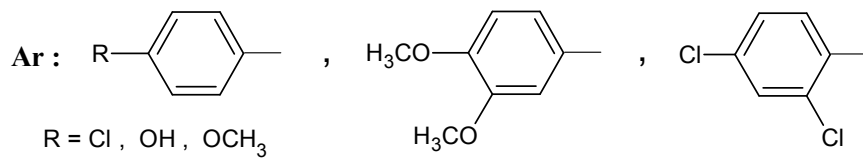
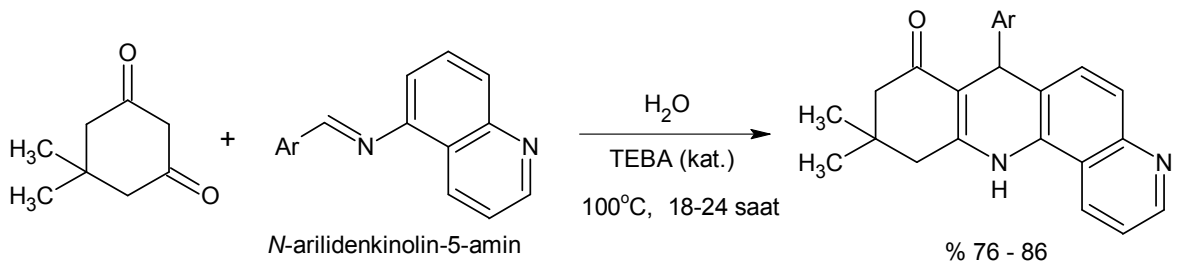


Wang ve arkadaşları [64], polihidroakridin ve kinolin türevlerinin sentezlerine yönelik yüksek etkinlikte bir metod rapor etmişlerdir. Sulu ortamda ve TEBA (triethylbenzylamonyum klorür) katalizörlüğünde gerçekleştirilen bu yöntemde, 1,3-dikarbonil bileşikleri Schiff bazlarıyla reaksiyona sokulmuştur. 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:



(6.10)

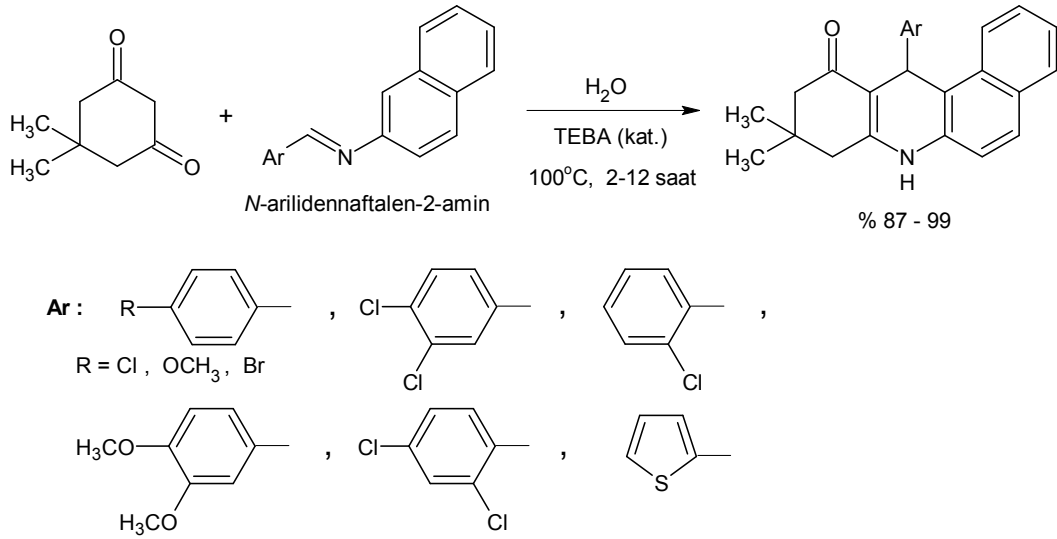
Dimedon'un *N*-arilidenkinolin-5-amin ile reaksiyonundan, 3,3-dimetil-9-aril-1,2,3,4,9,10-hekzahidropirido[2,3-*c*]akridin-1-on türevleri sentezlenmiştir [64]:



(6.11)

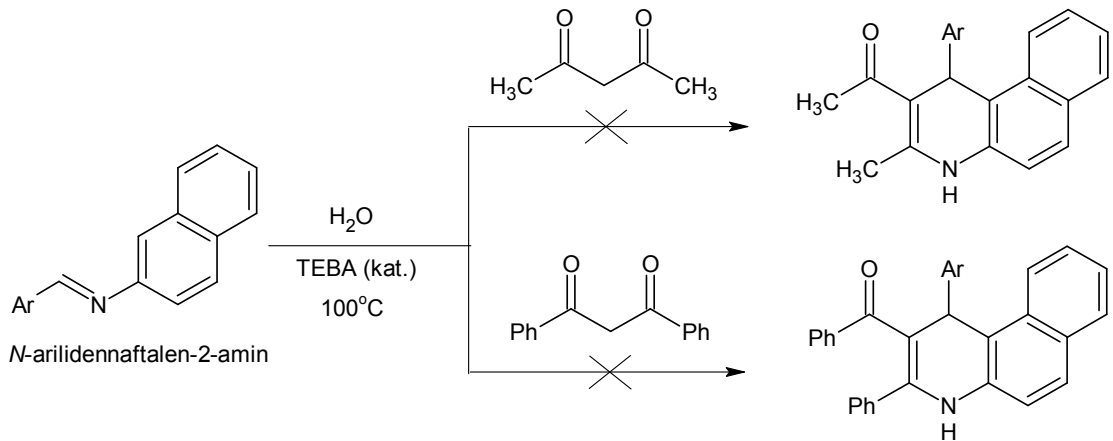
Bu yöntemin etkinliğini ve uygulanabilirliğini test etmek için, çeşitli N-arilidennaftalen-1-amin ve N-arilidenkinolin-5-amin türevleri kullanılarak reaksiyonlar tekrarlanmış ve substituentlerin verimler üzerinde anlamlı bir etki göstermediği bulunmuştur.

N-Arilidennaftalen-1-amin yerine, çeşitli aromatik aldehydlerin naftalen-2-amin ile kondenzasyonundan elde edilen N-arilidennaftalen-2-amin bileşiklerinin kullanıldığı durumlarda, aynı reaksiyon koşulları altında 3,3-dimetil-9-aril-1,2,3,4,9,10-hekzahidrobenzo[a]akridin-1-on türevleri meydana gelmektedir [64]:



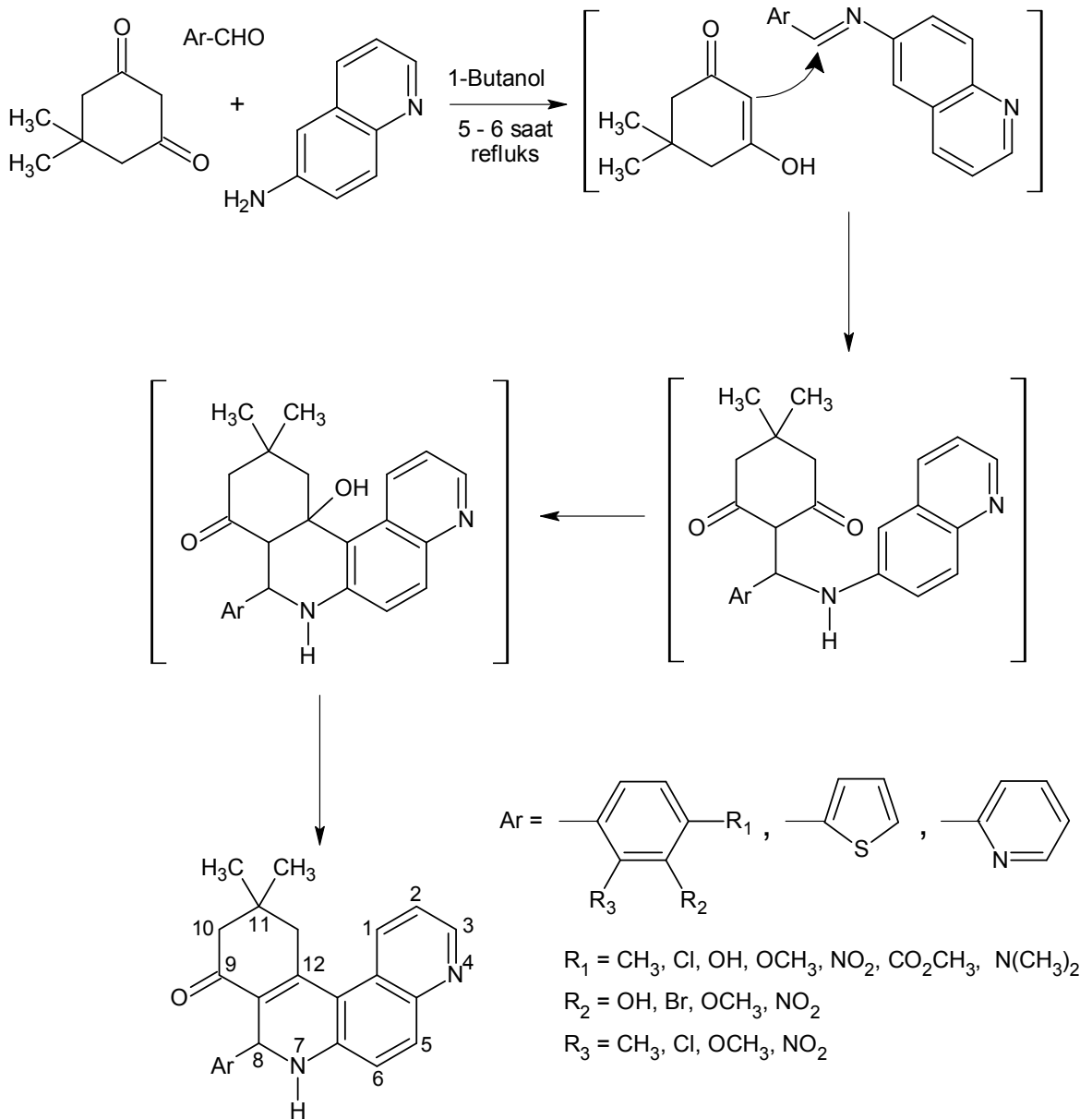
(6.12)

1,3-Dikarbonil bileşikleri açısından reaksiyonun uygulanabilirliğini açıklamak için, aynı koşullar altında dimedon'dan ($pK_a = 5.2$) daha yüksek pK_a 'ya sahip 2,4-pentandion ($pK_a = 9.0$) ve dibenzoilmetan ($pK_a = 9.0$) kullanılmış ve beklenen benzo[f]kinolin türevlerinin oluşmadığı görülmüştür. Bu nedenle reaksiyonun ilerleyişinde aktif metilen bileşiğinin pK_a 'sının önemli rol oynadığı düşünülmektedir [64]:



(6.13)

Gusak [65] tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 6-aminokinolin, dimedon ve aromatik aldehydler 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 aldehydlerin veya hidroksi-, halo-, alkoksi- ve alkoksikarbonil- substitue aromatik aldehydlerin, alkil ve alkilamino substitue olanlara göre daha yüksek verimlerle reaksiyonları gerçekleştirdikleri belirtilmektedir:



(6.14)

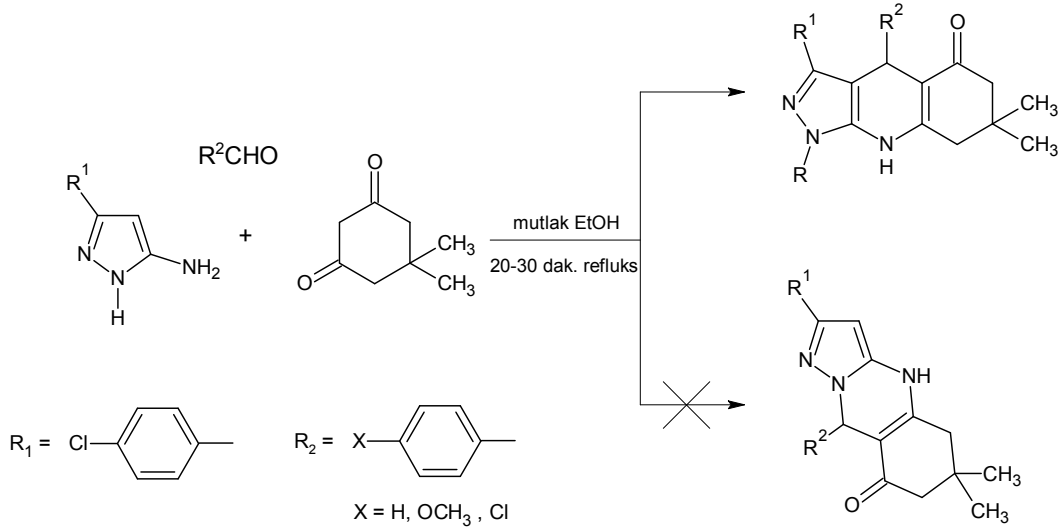
HİDROKİNOLİNONLAR VE HİDROKİNAZOLİNONLAR

7.1 Sentez Yöntemleri

Birleşmiş kinolinon ve kinazolinon halkalarının hazırlanması için yapılan literatür araştırmalarından elde edilen bilgiler ışığında; dimedon ve benzaldehid türevleri ile aminopirazol türevleri, aminopirimidin türevleri, aminobenzimidazol türevleri, aminotriazol türevleri kullanılarak bu bileşiklerin iyi verimlerle sentezlendikleri saptanmıştır.

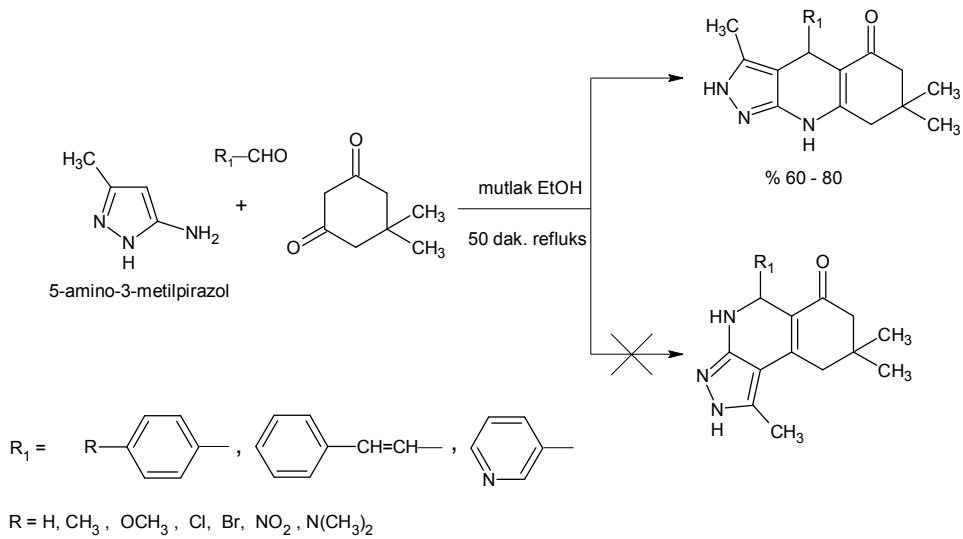
Özellikle 1998’li yıllardan itibaren yoğun bir şekilde yapılmakta olan bu tip reaksiyonların bir örneğinde; J. Quiroga ve çalışma arkadaşları [1], 6-aminopirimidin türevleri, dimedon ve çeşitli aromatik aldehydleri kullanarak üç bileşenli multikomponent reaksiyon yardımıyla lineer üç halkalı 5-aril-5,6,7,8,9,10-hekzahidro-pirimido[4,5-*b*]kinolin türevlerini regiospesifik olarak sentezlemişlerdir. Tek adımda gerçekleştirilen bu çiklokondenzasyonun teorik olarak lineer ve angular olmak üzere iki yolla gerçekleşme olanağı bulunmaktadır. Fakat yapılan ^1H NMR çalışmalarında sadece lineer yapıdaki ürünün oluştuğu gözlenmiştir:

Ayrıca halka kapanma reaksiyonunda, kullanılan aminin N-1 pozisyonunda substituent bulunmuyorsa reaksiyonun bu azot ya da 4-numaralı karbon üzerinden katılma yapma olasılığı da ortaya çıkmaktadır. Her iki halkalanma reaksiyonunun olabileceği daha önceki çalışmalarda bildirilmesine rağmen, yapılan ^1H NMR çalışmalarında katılmanın sadece 4-numaralı karbon üzerinden yürüdüğü gözlenmiştir [2]:



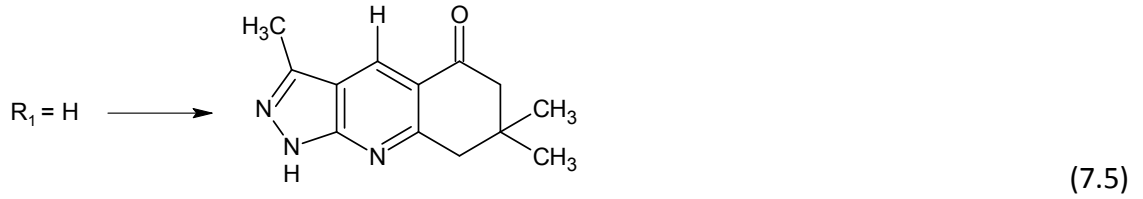
(7.3)

Daha sonraki yıllarda bu çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında J. Quiroga ve çalışma arkadaşları [3], 5-Amino-3-metil-1H-pirazol, dimedon ve çeşitli aromatik aldehydlerin kullanıldığı üç bileşenli multikomponent reaksiyonlardan, lineer üç halkalı 4-aril-3,7,7-trimetil-4,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-b]kinolin-5(6H)on türevlerini regioselektif olarak sentezlemişlerdir:

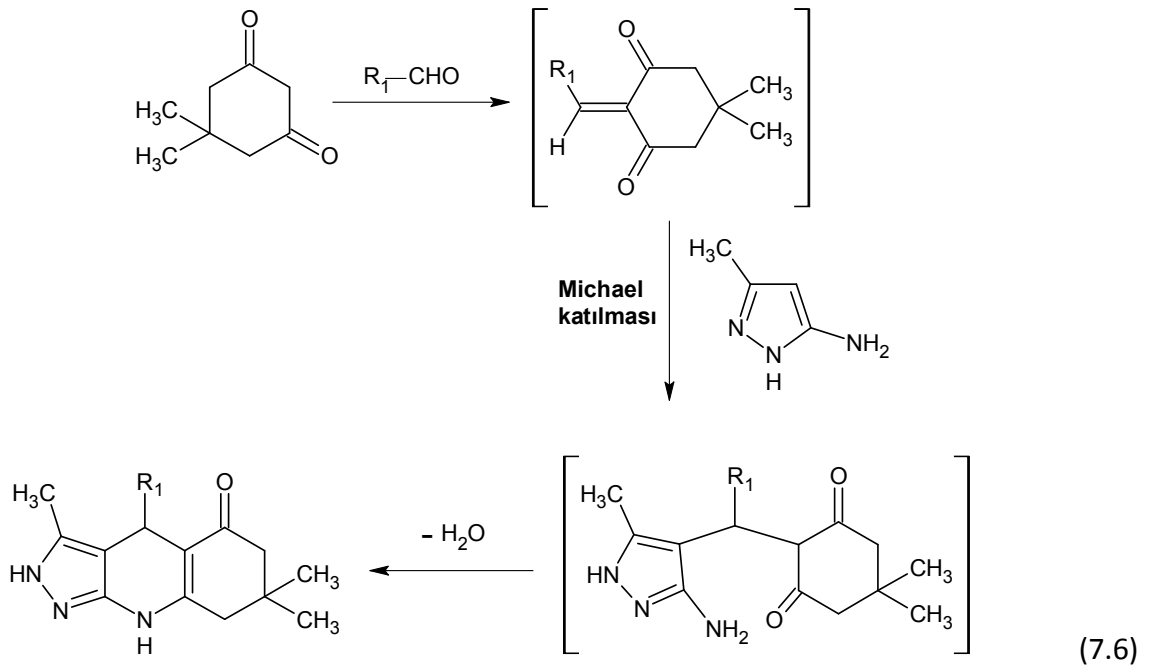


(7.4)

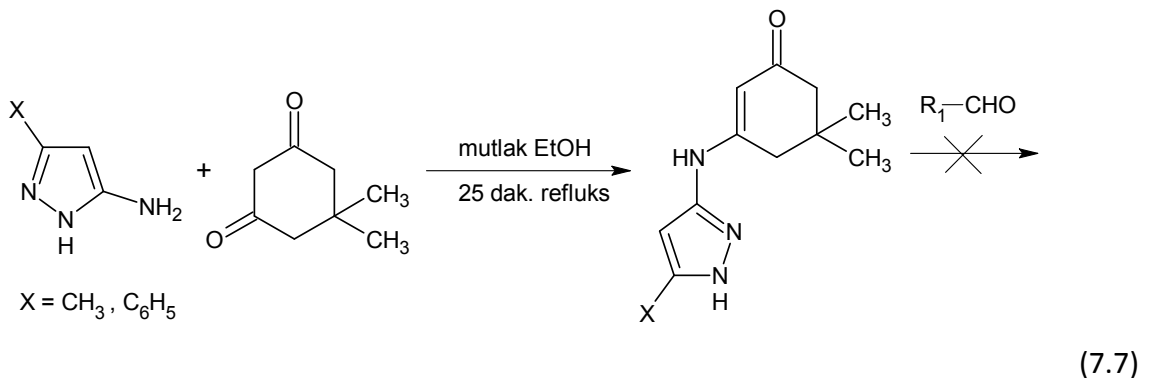
Aynı koşullar altında aromatik aldehydler yerine formaldehid kullanıldığı zaman, sadece merkezi halkanın aromatikleştiği ürün oluşmaktadır [3]:



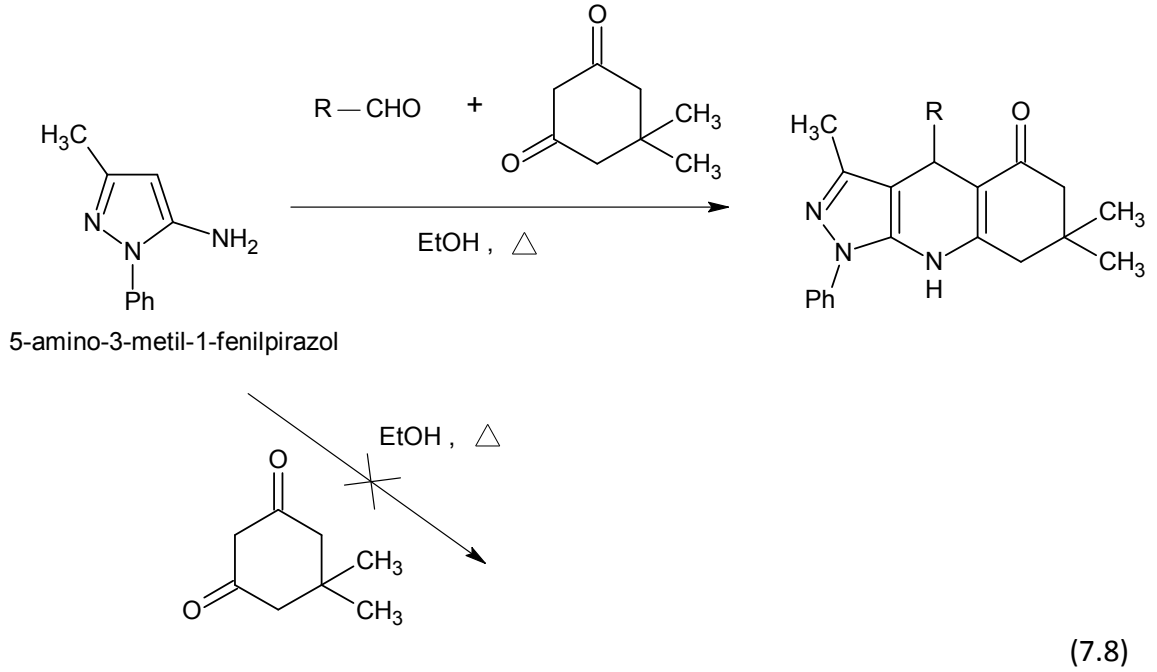
Araştırmacıların önerdiği mekanizmaya (7.6) göre; aminopirazol, dimedon ve aldehid arasındaki çiklokondenzasyonda, öncelikle dimedon ile aldehid arasında Knoevenagel kondenzasyonu meydana gelmekte ve bu α,β -doymamış araürüne aminopirazol'un Michael katılmasını takiben, su çıkışıyla halkalanma gerçekleşmektedir [3]:



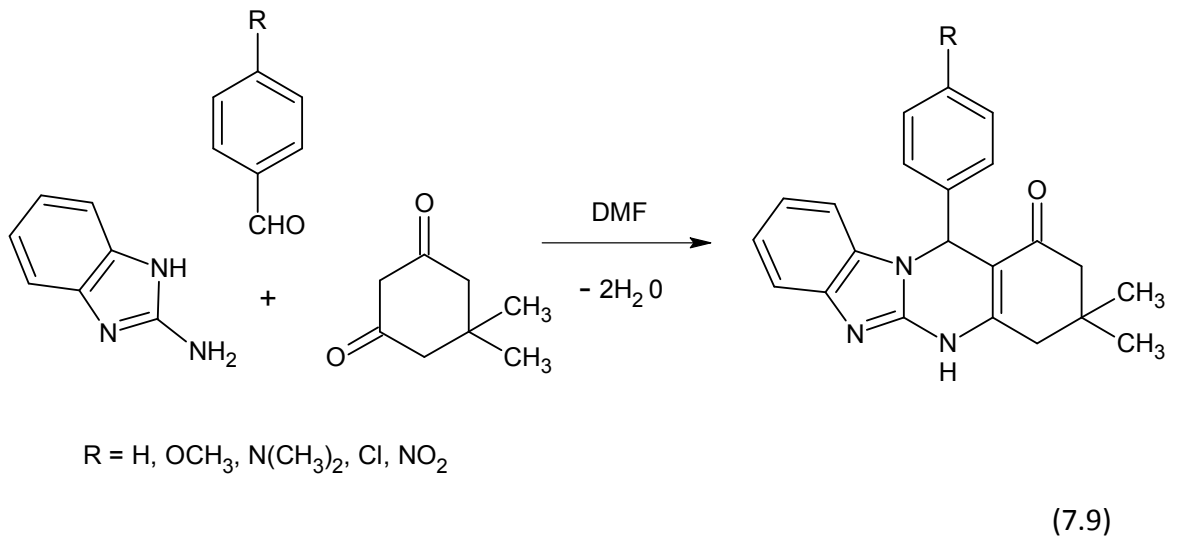
Sentezlenen enamin bileşiklerinin aynı koşullar altında aldehidler ile reaksiyonlara girmemiş olması, çiklokondenzasyonun enamin oluşumu üzerinden gerçekleşmediğini açıklamaktadır [3]:



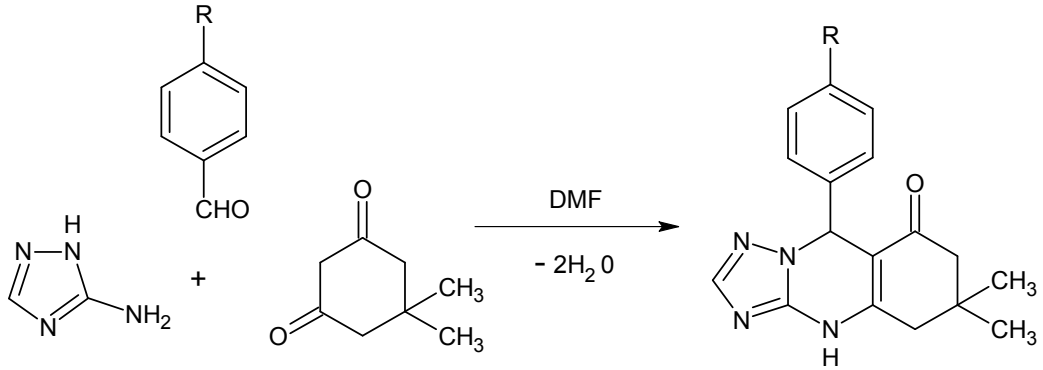
5-Amino-3-metil-1-fenilpirazol'un dimedon ile reaksiyona girmemesine karşın, üç komponentli kondenzasyon vermesi, Knoevenagel mekanizması üzerinden reaksiyonun gerçekleştiğini göstermektedir [3]:



Birleşmiş kinazolinon halkalarının hazırlanması için yapılan literatür araştırmalarından elde edilen veriler ışığında Lipson ve arkadaşları [4], 2-aminobenzimidazol, dimedon ve aromatik aldehydlerin üç komponentli reaksiyonlarından, 12-aril-3,3-dimetil-3,4,5,12-tetrahidrobenzimidazolo[1,2-*b*]kinazolin-1(2*H*)-on türevlerini sentezlemiştir:



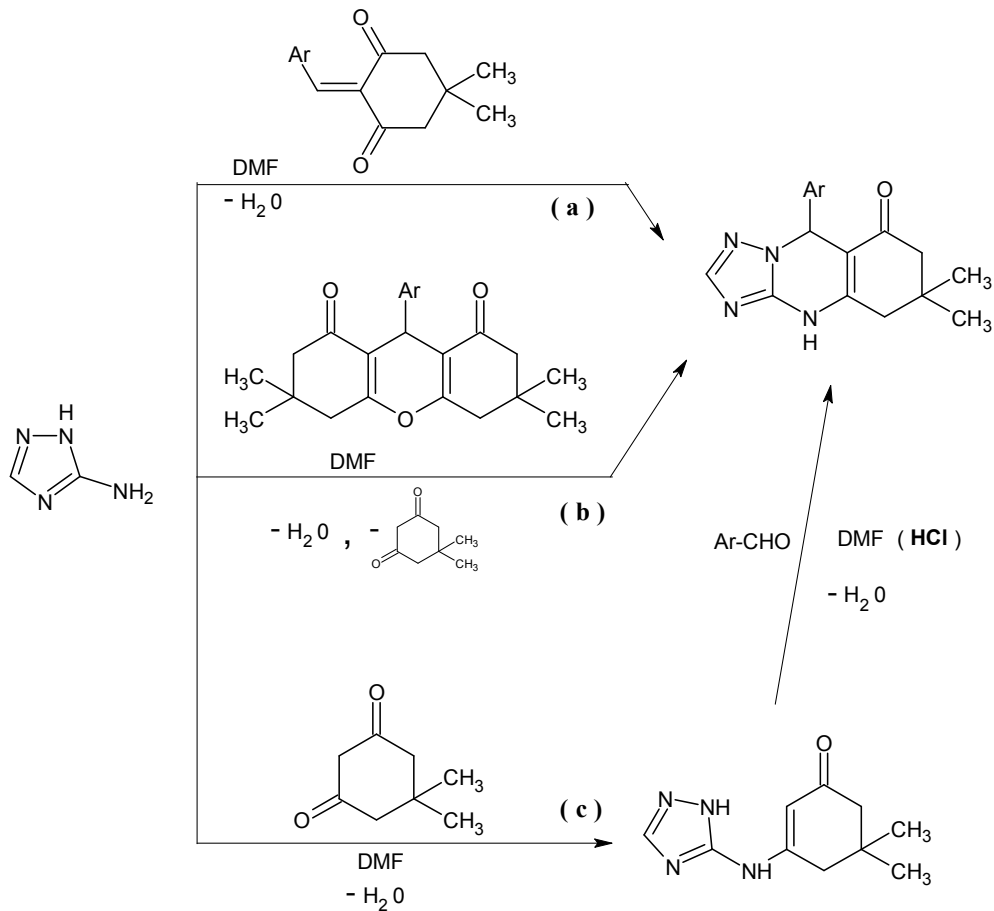
Lipson ve ekibinin [18] benzer bir çalışmada, 3-Amino-1,2,4-triazol, dimedon ve aromatik aldehydlerin üç komponentli reaksiyonlarından, 9-aril-6,6-dimetil-5,6,7,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin-8(4*H*)on türevlerini elde etmişlerdir:



R = H, OCH₃, N(CH₃)₂, Cl, NO₂

(7.10)

Araştırmacılar, merkezî çekirdeği pirimidin olan bu tip bileşiklerin oluşumuna dair üç farklı mekanizma (**a**, **b** ve **c**) açıklamakta ve bu reaksiyonların enamin mekanizması üzerinden gerçekleşebilmesi için asitle katalizlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır [18]:



(7.11)

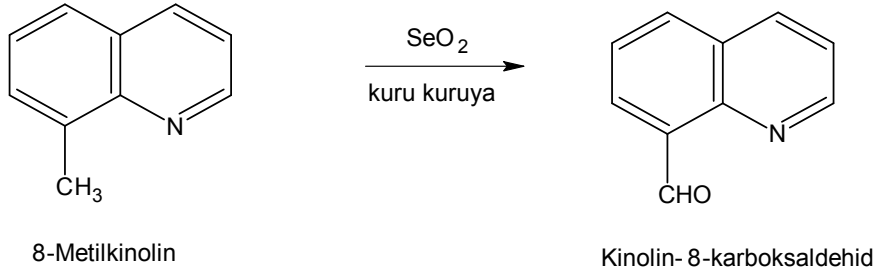
SELENYUM DİOKSİD

8.1 Genel Bilgi

Organik kimyada yükseltgen olarak metal ve ametal oksidleri, geçiş metallerinin asetatları, krom(VI) bileşikleri, hidrojen peroksid ve perasidler gibi bileşikler içeren bir çok reaktif kullanılmaktadır. Bunlar arasında selenyum dioksid organik bileşikler için seçimli bir yükseltgen olarak bilinmekte; geniş bir sıcaklık aralığında ılımlı bir yükseltgenme reaktifi olarak kullanılmaktadır.

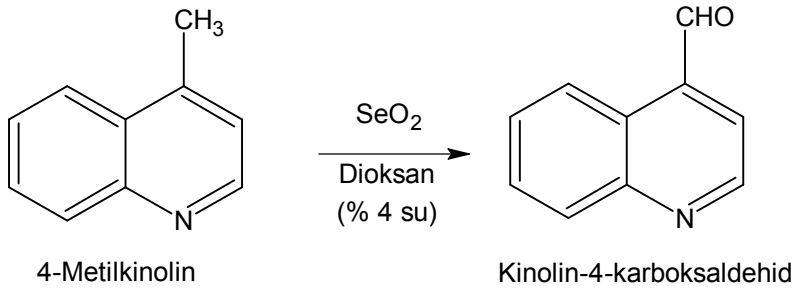
Metil-substitue heterohalkalı sistemler, çözücü sistemine veya kullanılan selenyum dioksid miktarına bağlı olarak aldehid ya da asidlere yükseltgenebilmektedirler. Bu tür yükseltgenme reaksiyonları, azot içeren heterohalkalı bileşiklerde karboçiklik bileşiklere oranla daha çok önem kazanmıştır. Çünkü halka azotu, genellikle bileşiğin heteroatoma göre o- ve p-konumlarındaki metil gruplarını aktive etmektedir. Bu nedenle saldırı, heteroatom içermeyen aromatik bileşiklerdekine oranla daha kolay olmaktadır. Piridin ve kinolinlerde 2- ve 4-konumlarındaki metil gruplarının aktif olmalarına karşılık, bu bileşiklerin 3-konumunda yer alan metil grupları selenyum dioksid tarafından etkilenmemektedir [66].

Metil substitue organik bileşikler, selenyum dioksid ile doğrudan doğruya ısıtarak yükseltgemek mümkün olabilmektedir, örneğin [67]:

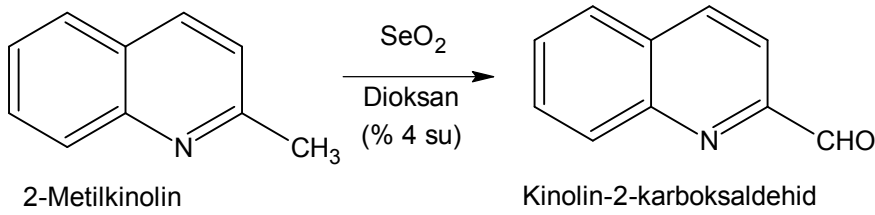


(8.1)

Ayrıca, 4-metilkinolinin selenyum dioksit ile oksidasyonundan kinolin-4-karboksaldehid, 2-metilkinolinden de kinolin-2-karboksaldehid sentezlenmiştir [19], [68]:

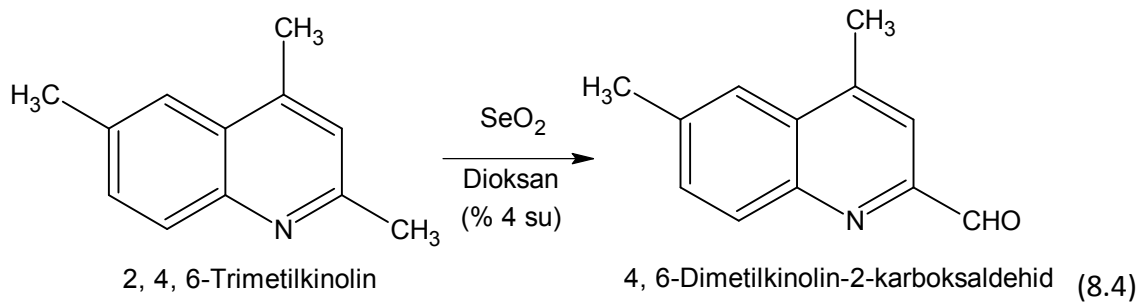


(8.2)

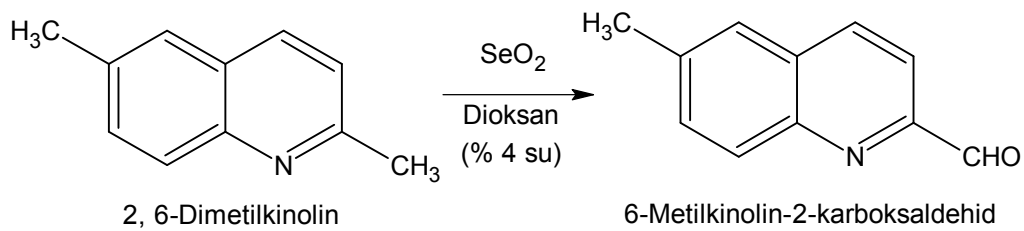


(8.3)

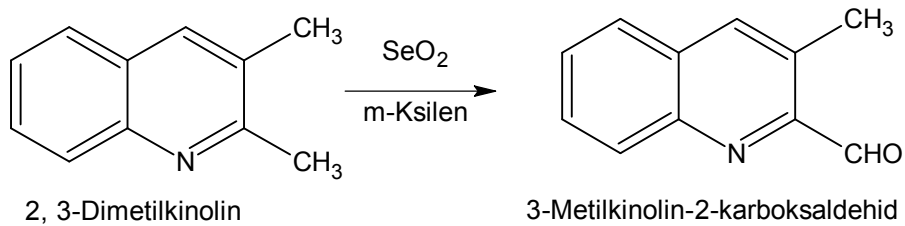
Di- ve trimetil-substitue kinolin bileşiklerinde, aşağıdaki reaksiyonlardan görüleceği üzere, 2-metil grupları 3- ve 4-konumundaki ya da homoaromatik halkadaki metil gruplarından; 4-metil grupları da 3-metil gruplarından daha aktiftirler. Dolayısıyla SeO_2 ile gerçekleştirilen yükseltgenme reaksiyonlarından metil-substitue kinolin-2-karboksaldehidler elde edilmiştir [20], [67], [69]:



(8.4)



(8.5)



(8.6)

8.1.1 Selenyum Dioksidin Özellikleri

Selenyum dioksid kapalı bir tüpte 317 °C'de eriyen ve 1 atm.de 340-350 °C'de süblime olan renksiz kristaller halinde bir maddedir. Suda selenöz asidi (H₂SeO₃) oluşturarak kolaylıkla çözünmektedir. Selenöz asidi, sulfuröz asid (H₂SO₃) den daha zayıf bir asiddir. Selenyum dioksid yaklaşık 1000 °C'de bozunmakta; sulfat asidi ve oleumda zayıf bir baz gibi davranmaktadır. Erimiş antimon(III) bromürde, selenyum oksiklorürde ve benzende çözünmektedir. Birçok organik çözücüdeki çözünürlüğü sınırlıdır:

Metil alkol	%10	118 °C
Etil alkol	%7	14 °C
Aseton	%4	15 °C
Asetik asid	%1	13 °C
Asetik anhidrid	hafifçe	12 °C

Selenyum dioksid 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 [19], [66].

8.1.2 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 iltahabına neden olabilmektedir. Uzun süreli temasta cildde 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 [66].

8.1.3 Çözücüler

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

Selenyum dioksitin alkoller, asidler, asid anhidridleri 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, araürünlerle ya da işlem sırasında oluşan ilk ürünlerle reaksiyon verebilmektedir. Bu nedenle, yükseltgenme için çözücü seçiminde bu özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.

Özellikle heterohalkalı sistemlerden aldehid ya da asid elde etmek için çözücü olarak toluen, ksilen, dioksan, asetik asid ve büyük molekülü alkoller kullanılmaktadır [66].

8.1.4 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 [66].

BÖLÜM 9

MATERYAL

9.1 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) fluoresans indikatörlü “ Merck silika jel 60 F254 aliminyum tabaka” ile “Desega Min UVIS, 50 Hz UVP” ultraviyole lamba kullanıldı.

İzole edilen saf maddelerin erime noktaları “Gallenkamp” model erime noktası cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi; termometre düzeltmesi yapılmadı.

Ürünlerin ve başlangıç maddelerinin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları, ölçüme gereken saflıkta potasyum bromür ile tablet yapılarak “Perkin Elmer Spectrum One FT-IR” marka FT-IR spektrofotometresinde 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 400 MHz Gemini” ve “Bruker 500 MHz” spektrofotometrelerinde sağlandı.

Kütle (MS) spektrumları, 70 eV’ luk “Hewlett Packard GC/MS 6890/5973 ve Agilent GC/MS 6890/5973 spektrofotometrelerinde elde edildi.

Sentezlenen yeni bileşiklerin ve başlangıç maddelerinin FT-IR spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümental Analiz Laboratuvarı’nda; MS spektrumları Yıldız Teknik

Üniversitesi Enstrümental Analiz Laboratuvarı ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Metabolizma Laboratuvarı'nda; NMR spektrumları Atatürk Üniversitesi Enstrümental Analiz Laboratuvarı-Erzurum'da ve Yıldız Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümü NMR Laboratuvarı'nda alındı.

Elde edilen yeni bileşiklerin moleküler modelleri "ACD Labs 11.00 (Chem Sketch 11-3D)" bilgisayar programında (C: siyah, H: açık mavi, N: koyu mavi, O: kırmızı kullanılarak) çizildi.

9.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 9.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Madde adı	Firma adı	Katalog 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-5-metilpirazol	Aldrich	34,02-0	31230-17-8
Asetilaseton	Merck	8.00023	123-54-6
Aseton	Merck	1.00013	67-64-1
Dietil eter	Merck	1.00921	60-29-7
Dimedon	Merck	1.06013	126-81-8
2,6,Dimetilkinolin	Merck	8.20505	877-43-0
Dimetil sulfoksit	Merck	1.16743	67-68-5
1,4-Dioksan	Merck	1.03115	123-91-1
Etil alkol	Merck	1.00971	64-17-5
Etil asetat	Merck	1.00864	141-78-6
n-Hekzan	Merck	1.04368	110-54-3
Kloroform	Merck	1.02431	67-66-3
Kalsiyum sulfat	Merck	1.02162	7778-18-9
Metil alkol	Merck	1.06011	67-56-1
6-Metilpiridin-2-karboksaldehid	Aldrich	M78208	1122-72-1
2-Metilkinolin	Merck	8.05805	91-63-4
Nitrat asidi	Merck	1.00450	7697-37-2
Petrol eteri (40-60°C)	Merck	1.01769	2710-11-25
Piridin-2-karboksaldehid	Aldrich	P62003	1121-60-4
Sodyum hidrojen karbonat	Merck	1.06323	144-55-8
Sulfurik asid	Merck	1.00748	7664-93-9
m-Toluidin	Merck	8.08314	108-44-1
p-Toluidin	Merck	8.08315	106-49-0
Selenyum (metalik)	Merck	1.07714	7782-49-02

9.3 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 oksid katıldı. Geri soğutucu altında 6 saat kaynatılan karışım 12 saat bekletildikten sonra, alkol destillenerek alındı [70].

9.4 Karboksaldehidlerin Elde edilmesinde Yükseltgen Olarak Kullanılan Selenyum Dioksidin Hazırlanması

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

Selenyum dioksid 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, sublimleştirme yöntemiyle saflaştırıldı [70].

DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE YÖNTEMLER

10.1 Genel Bilgi

Organik kimyanın önemli bir alanını oluşturan heterohalkalı sistemler ve bunların substitue türevleri 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 kinolinil ve piridinil gruplarını substituent olarak içeren ve bu nedenle potansiyel olarak yararlı olabilecek bazı yeni hidrokinolinon ve hidrokinazolinon türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

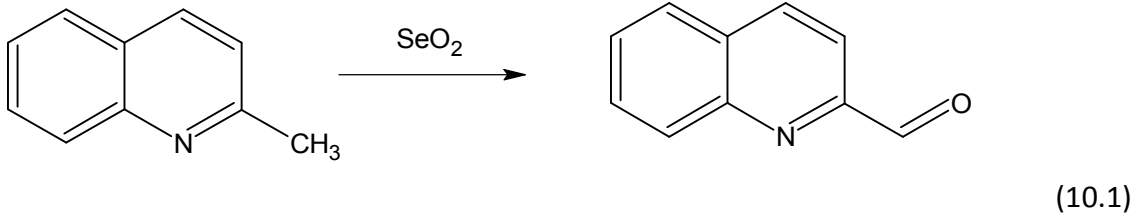
İki kısım halinde gerçekleştirilen çalışmanın ilk bölümünde; reaksiyonlarda kullanılacak olan heteroaromatik karboksaldehidler (kinolin-2-karboksaldehid, 6-metilkinolin-2-karboksaldehid, 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehid ve 4,7-dimetilkinolin-2-karboksaldehid), 2-metilkinolin, 2,6-dimetilkinolin, 2,4,6-trimetilkinolin ve 2,4,7-trimetilkinolinin ılımlı bir yükseltgen olan selenyum dioksit ile dioksanlı ortamda oksidasyona uğratılmasıyla hazırlanırken, piridin-2-karboksaldehid ve 6-metilpiridin-2-karboksaldehid ticarî olarak kullanılmıştır.

Çalışmanın asıl amacı olan ikinci bölümde ise; bu aldehidlerin her biri Multikomponent reaksiyonunundan yararlanılarak, uygun aminler yani 3(5)-amino-5(3)-metilpirazol, 3(5)-amino-5(3)-fenilpirazol, 2-aminobenzimidazol ve dimedonla susuz EtOH içerisinde kondenzasyona uğratılarak hetaril grubunu substituent olarak içeren 12 adet pirazolo[3,4-*b*]kinolinon ve 6 adet benzimidazolo[2,1-*b*]kinazolinon yapısında olduğu

düşünülen toplam 18 yeni bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen tüm bu bileşiklerin yapıları spektrofotometrik yöntemlerle kanıtlanmıştır.

10.2 Heteril Substitue Karboksaldehidlerin Hazırlanması ve Özellikleri

10.2.1 Kinolin-2-karboksaldehidin Hazırlanması (Bileşik 1)

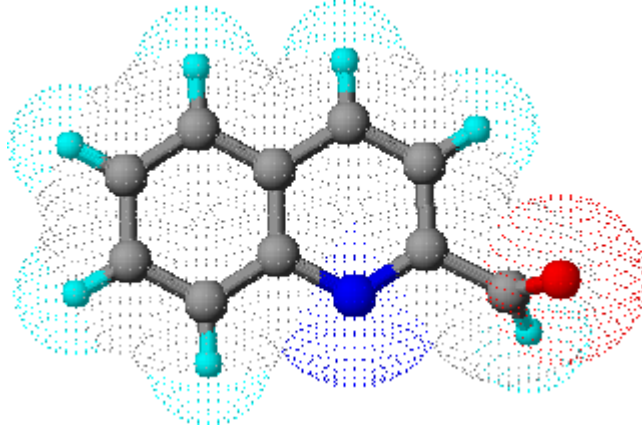


Selenyum dioksidin %4 su içeren dioksandaki çözeltisine 2-metilkinolinin dioksandaki çözeltisi katılarak, karışım geri soğutucu altında 105-110 °C'de iki saat kaynatıldı. Reaksiyon sırasında ayrılan selenyumdan sıcakken süzülerek kurtarılan karışıma su buharı destilasyonu uygulanarak ham ürün elde edildi. Kinolin-2-karboksaldehid petrol eterinden (40-60⁰) kristallendirildi [19].

10.2.2 Özellikleri

Erime noktası: 71 – 2 °C, renksiz tüyümsü kristaller

Çözünürlüğü:	Benzen	: çözünür
	Hekzan	: çözünür
	Etil alkol	: çözünür
	Su	: çözünür (sıcakta)

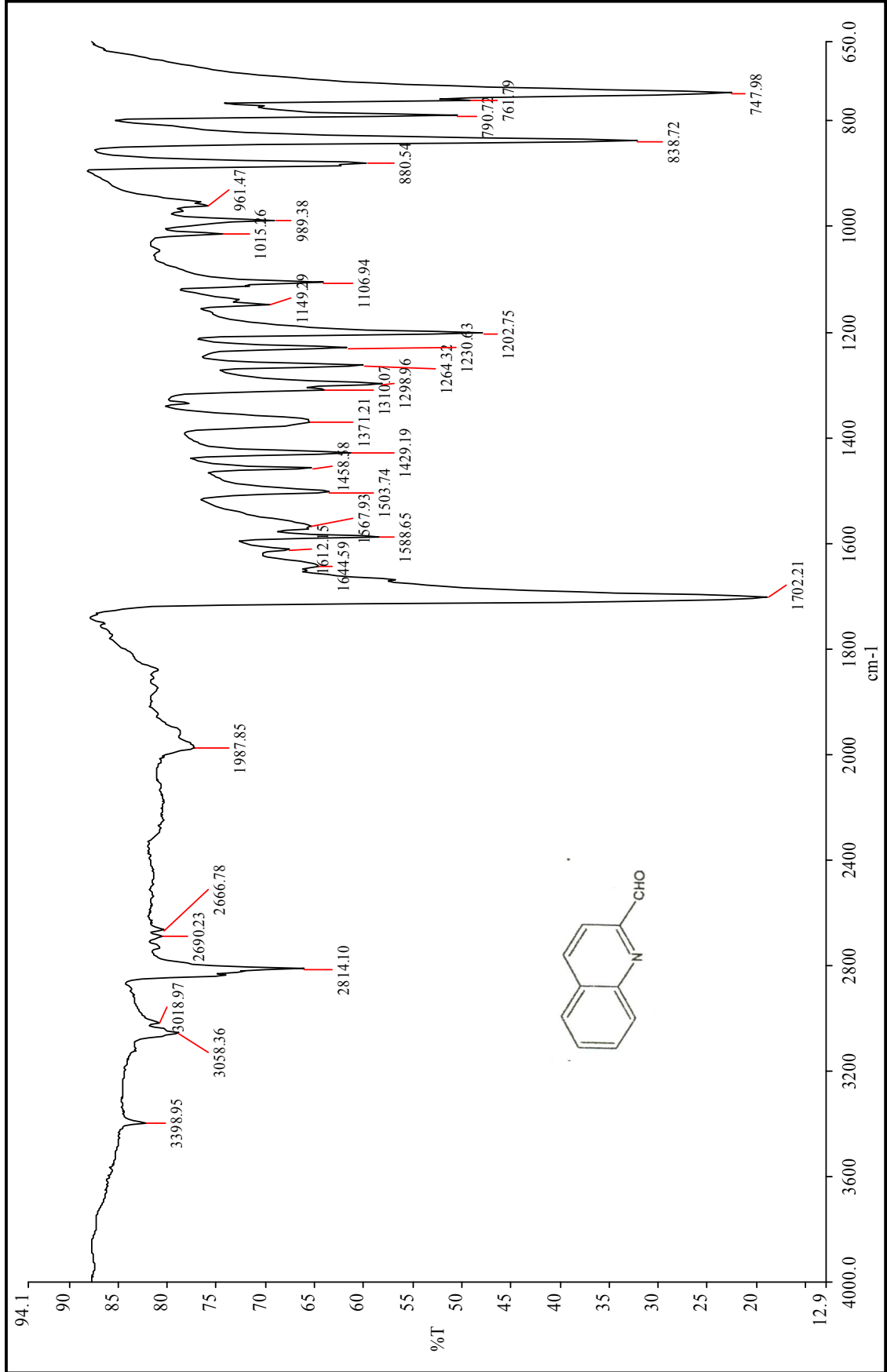


Şekil 10.1 Kinolin-2-karboksaldehidin moleküler modeli

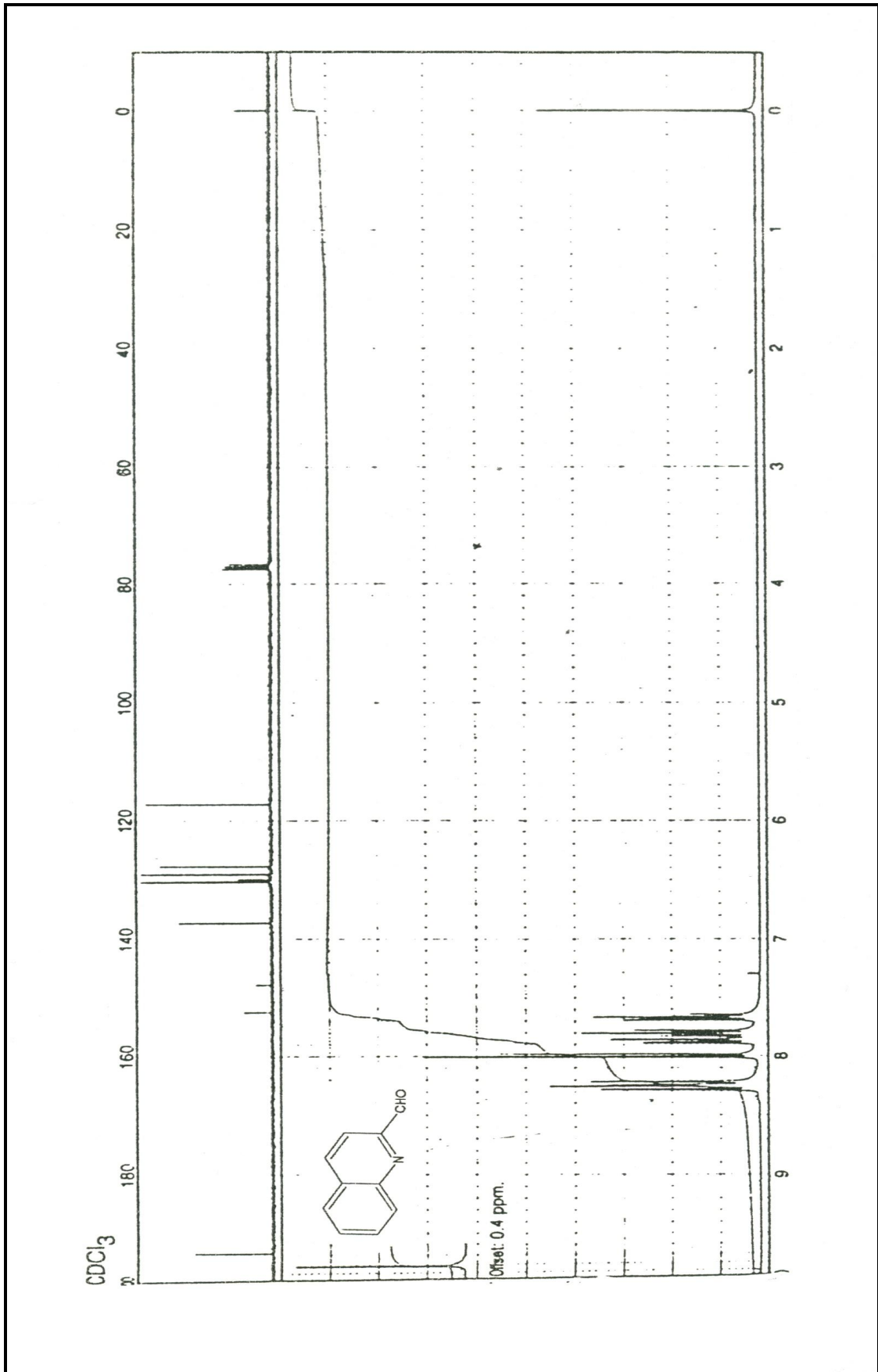
10.2.3 Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (KBr) : 3150–3000 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2800 (aldehid, C–H gerilimi), 1700 (aldehid, konjuge C=O gerilimi), 1580 ve 1490 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1198 ve 1100 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 870, 835 ve 745 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.47–8.23 (m, **aromatik**, 6H), 10.22 (s, CHO, 1H) [71].

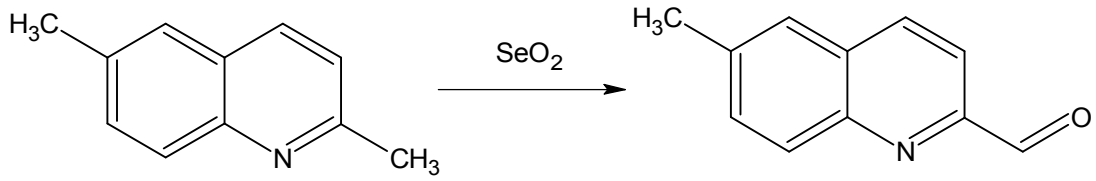


Şekil 10.2 Kinolin-2-karboksaldehidin FT-IR Spektrumu (ATR)



Şekil 10.3 Kinolin-2-karboksaldehidin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3) [71]

10.3 6-Metilkinolin-2-karboksaldehidin Hazırlanması (Bileşik 2)



(10.2)

Selenyum dioksidin %4 su içeren dioksiddeki çözeltisine 2,6-dimetilkinolinin dioksiddeki çözeltisi katılarak, karışım geri soğutucu altında 105-110 °C'de iki saat kaynatıldı. Reaksiyon sırasında ayrılan selenyumdan sıcakken süzülerek kurtarılan karışıma su buharı destilasyonu uygulanarak ham ürün elde edildi. 6-metilkinolin-2-karboksaldehid etil alkolden kristallendirildi [19].

10.3.1 Özellikleri

Erime noktası: 108 – 9 °C, renksiz kristaller

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40 – 60 °C) : çözünür (sıcakta)

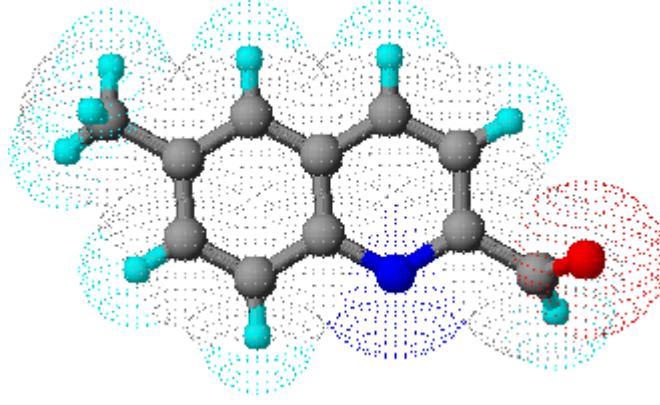
n-Hekzan : çözünür

Benzen : çözünür

Eter : çözünür

Aseton : çözünür

Etil alkol : çözünür

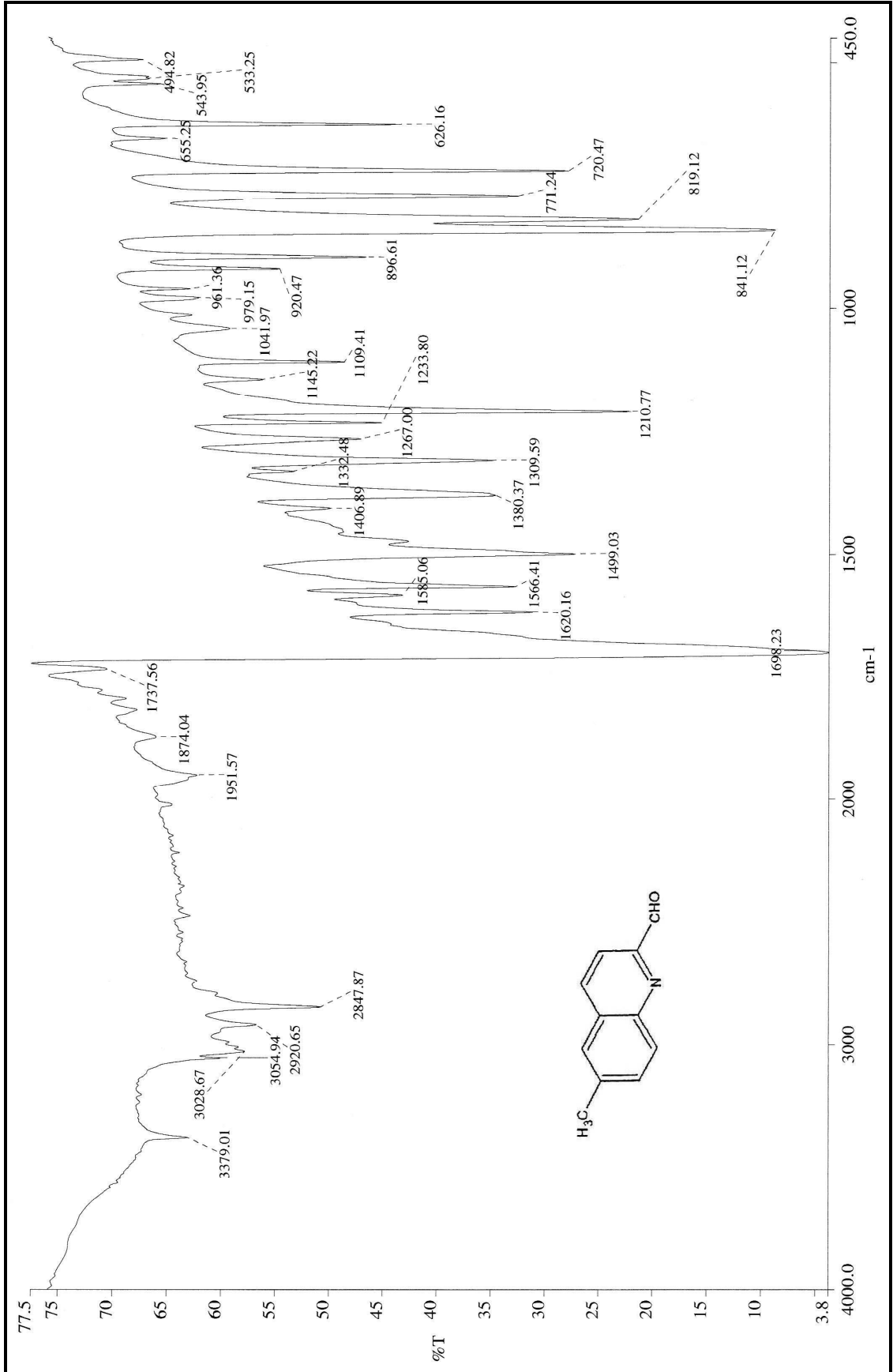


Şekil 10.4 6-Metilkinolin-2-karboksaldehid moleküler modeli

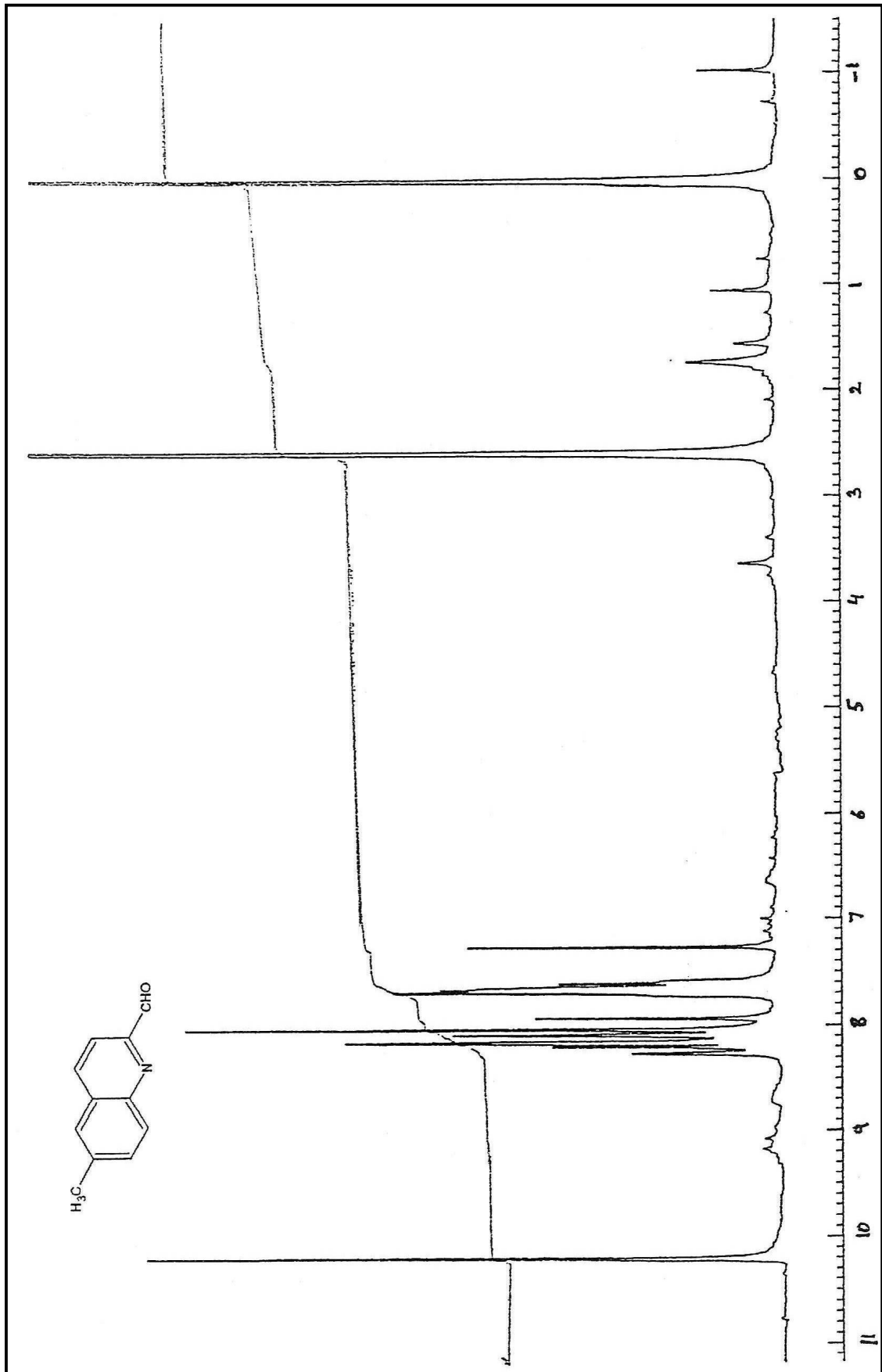
10.3.2 Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (KBr) : 3080–2960 (aromatik halka, =C–H gerilimi), 2950–2880 (metil, C–H gerilimi), 2850 (aldehid, C–H gerilimi), 1695 (aldehid, konjuge C=O gerilimi), 1610, 1550 ve 1490 (heteroaromatik halka, C=C ve C=N gerilimleri), 1380 ve 1310 (metil, asimetric ve simetric C–H eğilimleri), 1260, 1210 ve 1105 (substitue halka, düzlem içi C–H eğilimleri), 835, 815, 765 ve 715 (substitue halka, düzlem dışı C–H eğilimleri) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.57 (s, CH₃, 3H), 7.50 – 8.30 (m, **aromatik**, 5H), 10.21 (s, CHO, 1H) [19].



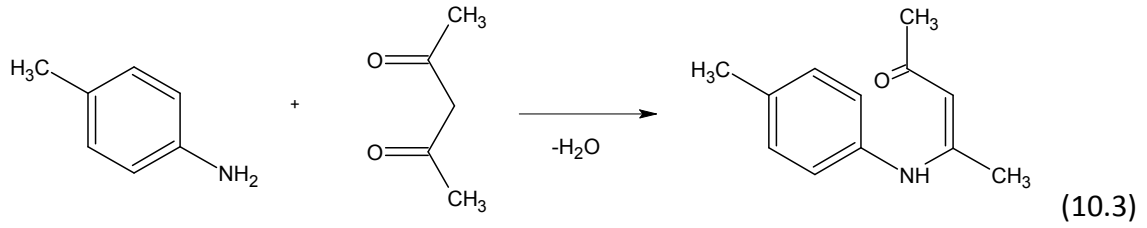
Şekil 10.5 6-Metilkinolin-2-karboksaldehidin FT-IR Spektrumu (KBr)



Şekil 10.6 6-Metilkinolin-2-karboksaldehidin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3) [19]

10.4 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin Hazırlanması (Bileşik 3)

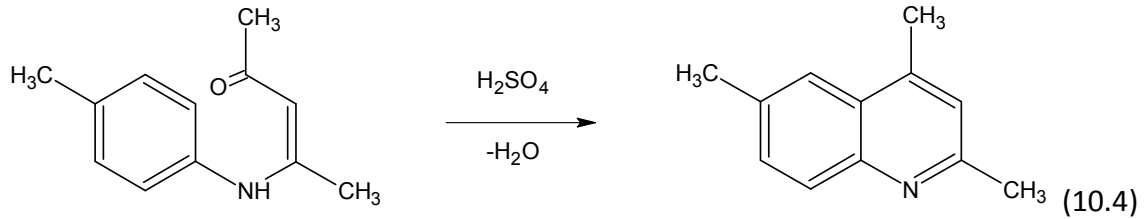
4-(p-Tollilamino)-3-penten-2-on (Enamin) :



Bir balon içinde bulunan p-toluidin, asetilaseton ve susuz kalsiyum sulfat karışımı geri soğutucu altında kısık bek alevinde sık sık kuvvetlice çalkalanarak bir saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra dietil eter ile çekilen enamin, n-hekzandan kristallendirildi [72].

Erime noktası: 65-7 °C (lit. 67-8 °C), saman rengi pul kristaller (%87)

2,4,6-Trimetilkinolin :



4-(p-Tollilamino)-3-penten-2-on, karıştırılmakta olan derişik sulfurik aside kısımlar halinde katılarak tamamen çözüldü. Bir saat su banyosu üzerinde ısıtılan karışım oda sıcaklığına soğutularak buzlu su içine döküldü ve ortam bazik olana kadar devamlı karıştırmak suretiyle katı sodyum karbonat ilâve edildi. Çöken ham 2,4,6-trimetilkinolin dihidrat süzülerek etil alkol/su (1:1) karışımından kristallendirildi [72].

Erime noktası: 61-3 °C (lit. 64-5 °C), renksiz, parlak, uzun iğne kristaller (%78)

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40-60 °C) : çözünür

n-Hekzan : çözünür

Aseton : çözünür

Benzen : çözünür

Metilen klorür : çözünür

Dietil eter : çözünür

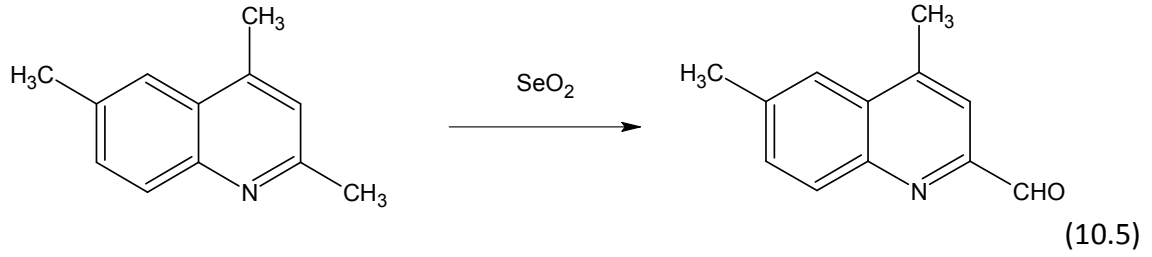
Etil asetat : çözünür

Kloroform : çözünür

Etil alkol : çözünür

Su : çözünür

4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehid :



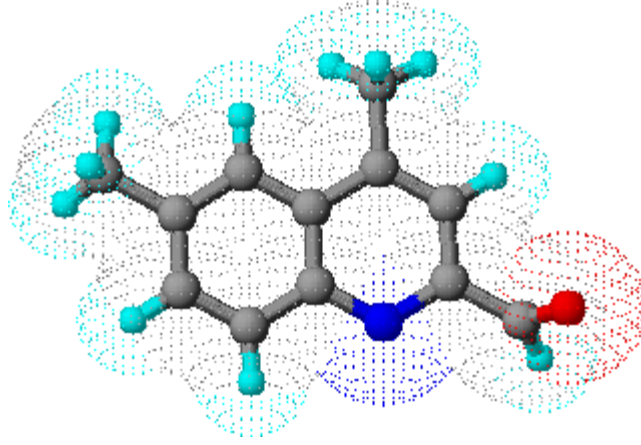
Yuvarlak dipli 150 mL'lik bir balon içine konulan 1.11 g (10 mmol) taze hazırlanmış selenyum dioksidin %4 su içeren dioksandaki çözeltisine kısımlar halinde 1.71 g (10 mmol) 2,4,6-trimetilkinolinin dioksandaki çözeltisi katıldı. Açık sarı renkli olan reaksiyon karışımı yağ banyosunda geri soğutucu altında 105-110 °C'de iki saat kaynatıldı. Kaynama sırasında rengi koyu kahverengine dönüşen karışım sıcakken süzülerek metalik selenyumdan kurtarıldı ve çözücünün aşırısı döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Karışıma su buharı destilasyonu uygulanarak ham ürün elde edildi. 4,6-dimetilkinolin-2-karboksaldehid, etil alkol/su (1:1) karışımından kristallendirildi [20].

10.4.1 Özellikleri

Erime noktası: 124-6 °C (lit. 124-5 °C), renksiz, parlak, iğnemsiz kristaller (%50)

Çözünürlüğü: Petrol eteri (40-60 °C) : sıcakta çözünür

n-Hekzan	: sıcakta çözünür
Metilen klorür	: çözünür
Kloroform	: çözünür
Dietil eter	: çözünür
Aseton	: çözünür
Etil alkol	: çözünür
Su	: sıcakta çözünür

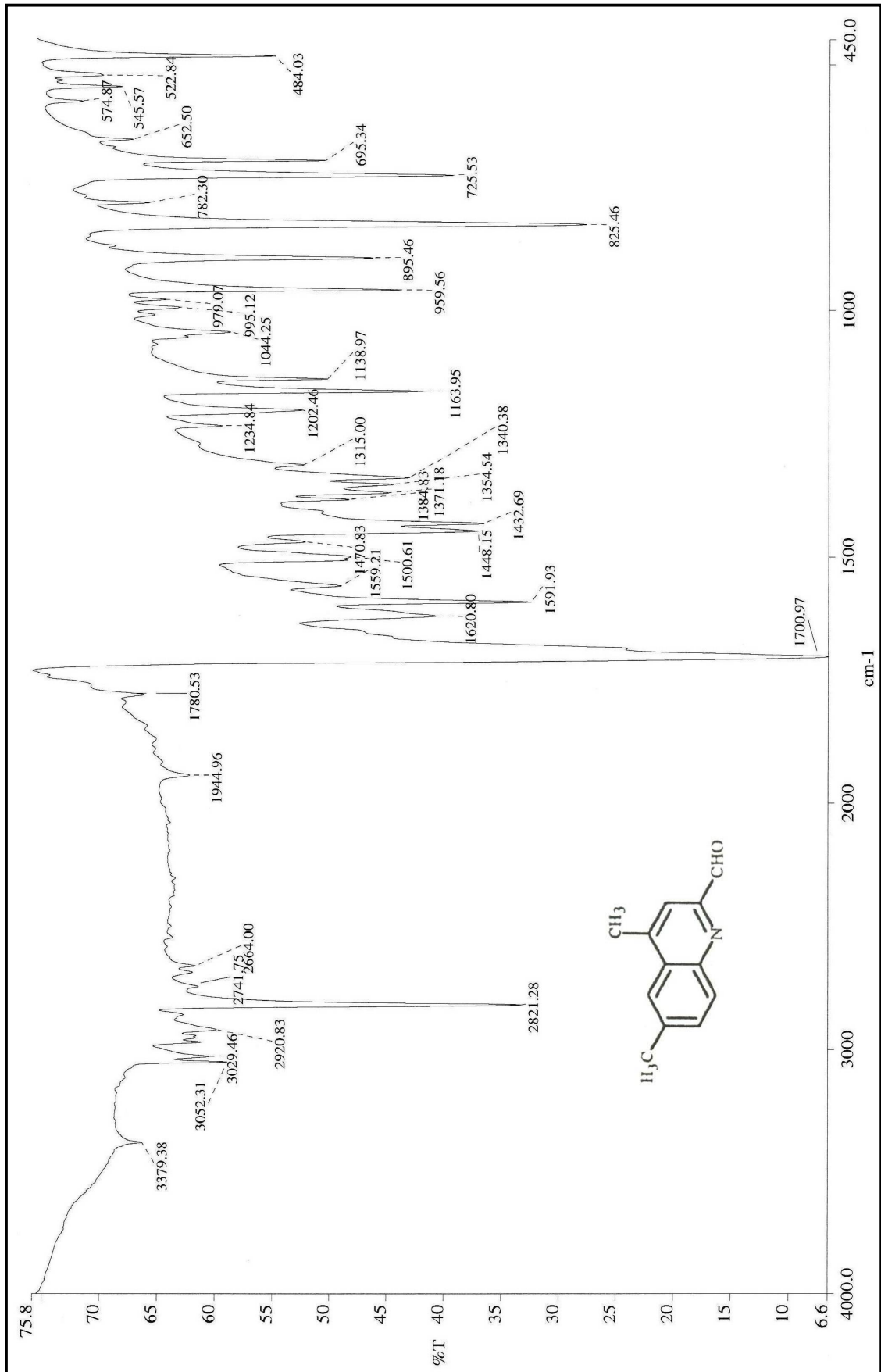


Şekil 10.7 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin moleküler modeli

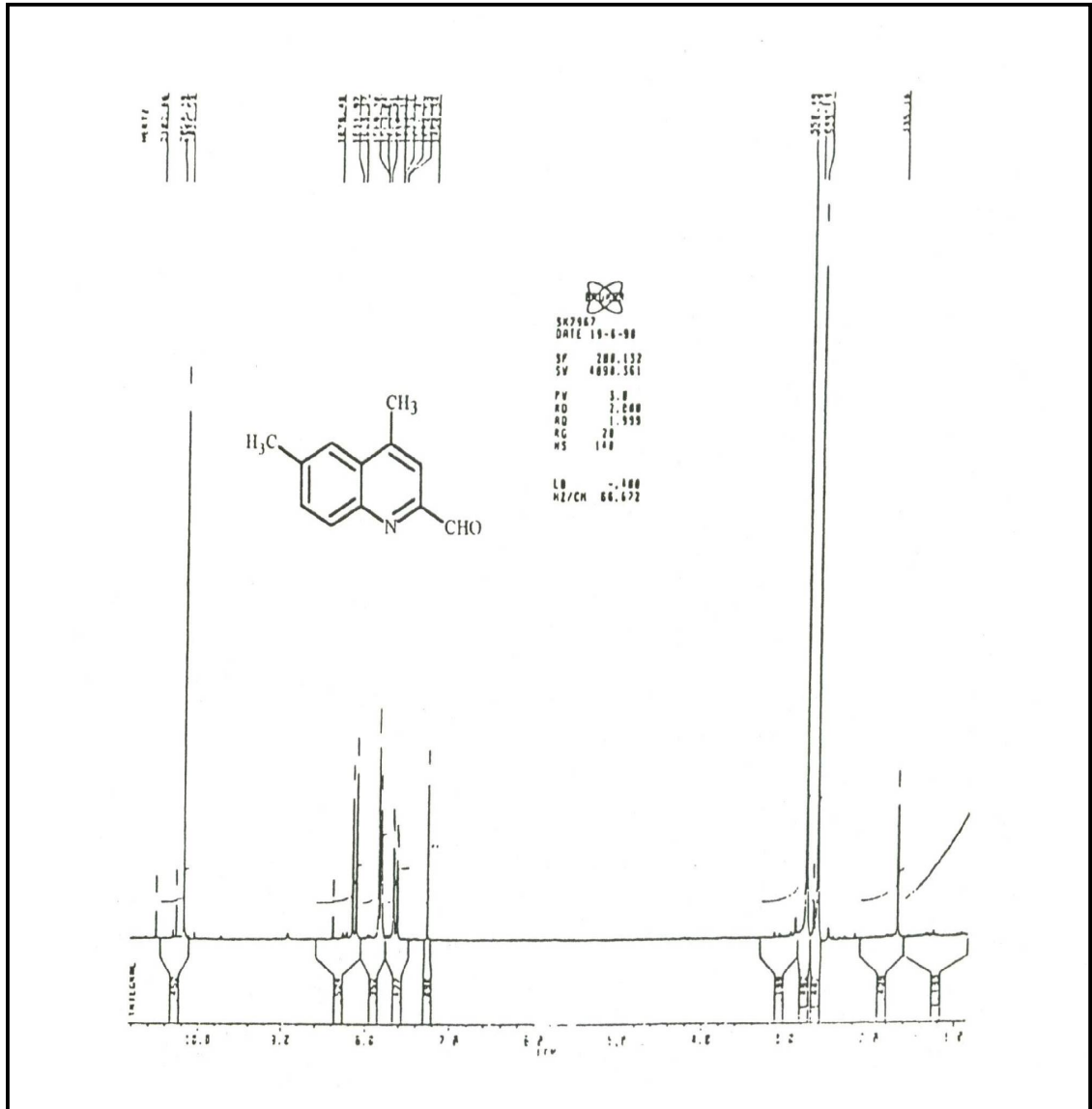
10.4.2 Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (KBr) : 3100-3000 (aromatik, =C-H gerilimi), 3000-2800 (alkan, C-H gerilimi), 2820 (aldehid, C-H gerilimi), 1680 (aldehid, konjuge C=O gerilimi), 1585 ve 1430 (azotlu heteroçiklik, C=C ve C=N gerilimi), 820 ve 720 (substitue halka, düzlemdışı =C-H eğilim salınımı) cm^{-1} [20].

^1H NMR (CDCl_3) : δ 2.61 (s, 6- CH_3 , 3H), 2.75 (s, 4- CH_3 , 3H), 7.61-8.15 (m **aromatik**, 4H), 10.18 (s, CHO, 1H) ppm [20].



Şekil 10.8 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin FT-IR Spektrumu (KBr)



Şekil 10.9 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin ^1H NMR Spektrumu [20]

10.5 4,7-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin Hazırlanması (Bileşik 4)

4-(m-Tolilamino)-3-penten-2-on (Enamin):

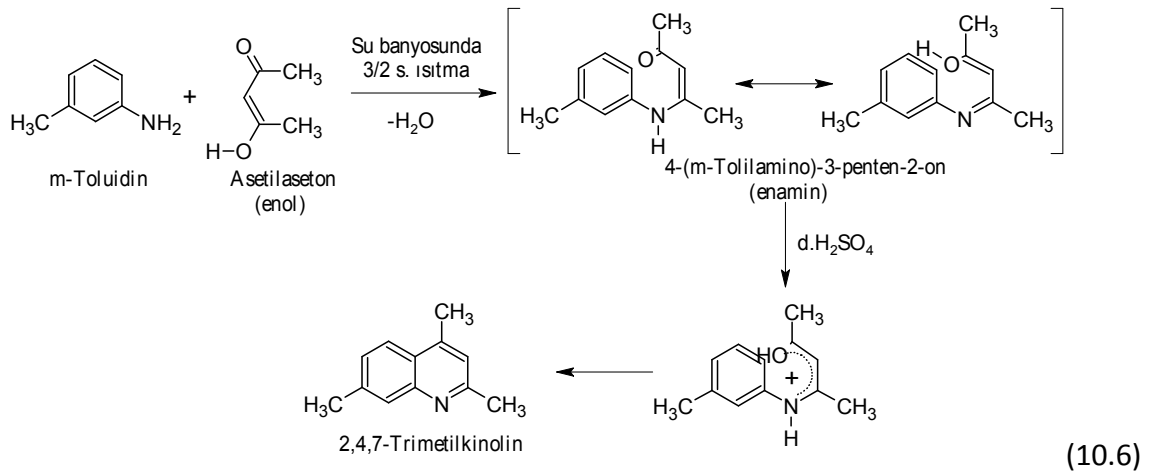
0.428 g (4.0 mmol) vakumda taze destillenmiş m-toluidin ile 0.500 g (5.0 mmol) asetilaseton karışımı, geri soğutucu altında su banyosunda ara sıra karıştırılarak bir buçuk saat ısıtıldı. Başlangıçta çok açık ve renksiz olan karışım on dakikada renklenmeye ve su damlacıkları oluşmaya başladı. Reaksiyon sonucunda oluşan sarı–turuncu renkteki karışım döner buharlaştırıcıda reaksiyona girmeyen asetilaseton ve oluşan sudan kurtarıldı [73-74].

Açık sarı renkte sıvı (2 mmHg'da 125–6 °C destillenerek), kırılma indisi (n_D^{20})1.6105, (% 95).

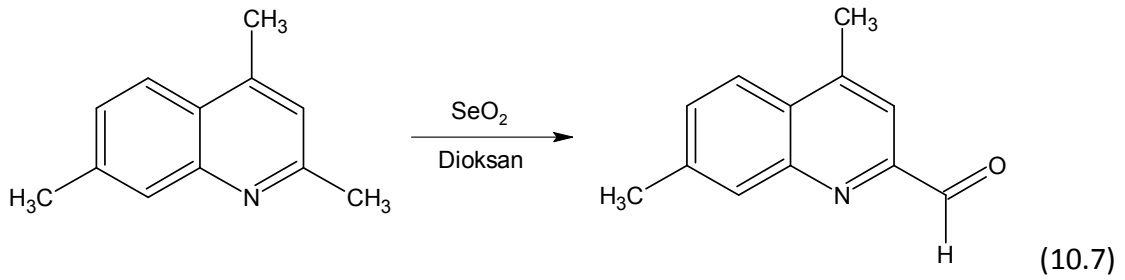
2,4,7-Trimetilkinolin:

Bir tuz/buz banyosunda soğutulmakta ve karıştırılmakta olan 2.94 g (30.0 mmol) derişik sulfurik aside, kısımlar halinde 0.567 g (3.0 mmol) 4-(m-tolilamino)-3-penten-2-on katılırken ekzotermik olan reaksiyon sıcaklığının 0 °C'nin üzerine çıkmamasına ve maddenin tamamen çözünmesine dikkat edildi. Bir miktar daha karıştırılan vizkoz haldeki karışım, su banyosunda yarım saat ısıtılarak buzlu su üzerine döküldü ve ortam nötr olana kadar seyreltik sodyum hidroksid çözeltisi ilâve edildi. Soğutulan çözeltide yüzeyde toplanan kahverengi yağimsı madde eter ile çekilerek potasyum hidroksid üzerinde kurutuldu. Eterin uzaklaştırılmasıyla ele geçen ham ürün düşük basınç altında destillenerek saflaştırıldı [73-74].

Renksiz sıvı (2 mmHg'da 103–4 °C destillenerek), kırılma indisi (n_D^{20})1.5972, 0.47 g (%92).



4,7-Dimetilkinolin-2-karboksaldehid:



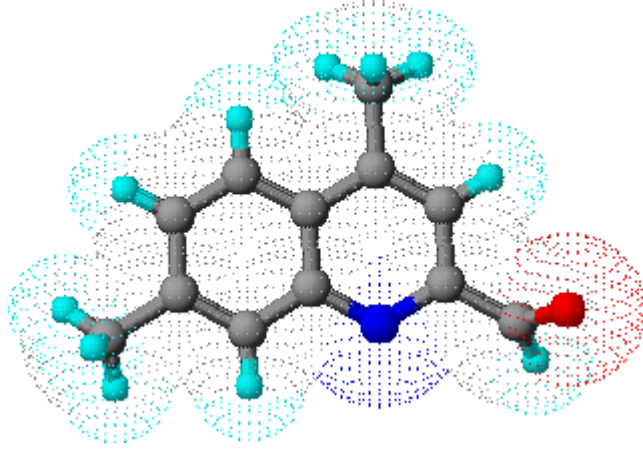
Yuvarlak dipli bir balonda bulunan 0.416 g (3.75 mmol) selenyum diokside 15 mL dioksan ilâve edildi ve hafifçe ısıtmak suretiyle mümkün olduğu kadar çözünmesi sağlandı. Karıştırılmakta olan çözeltiliye 0.514 g (3.0 mmol) 2,4,7–trimetilkinolin kısımlar halinde katıldı ve geri soğutucu altında yağ banyosunda 110 °C’de 3/2 saat kaynatıldı. Başlangıçta açık kahve rengine olan karışımdan on dakika sonra metalik selenyum ayrılmaya başladı ve çözeltilinin rengi giderek koyu kahverengine dönüştü. Reaksiyon tamamlanınca, sıcakken süzülerek metalik selenyumdan kurtarıldı. Çözücü, düşük basınçta uzaklaştırıldıktan sonra ortam bazik yapıldı (NaHCO₃) ve su buharı destilasyonu uygulandı. Birlikte geçen 4,7-dimetilkinolin-2-karboksaldehid süzülerek sudan ayrıldı. Başlangıç maddesi ile karşılaştırmalı olarak TLC kontrolü metilen klorürde çözülerek kloroformda yapıldı [21].

10.5.1 Özellikleri

Erime noktası: 79.5–80 °C, renksiz iğnemsî kristaller (vakumda süblimleştirerek), 280 mg (% 50.5)

Çözünürlüğü:

Aseton	: çözünür	Benzen	: çözünür
Dietil eter	: çözünür	Etil alkol	: sıcakta çözünür
Etil asetat	: çözünür	Kloroform	: çözünür
Metil alkol	: sıcakta çözünür	Metilen klorür	: çözünür
Petrol eteri (40-60)	: sıcakta çözünür		

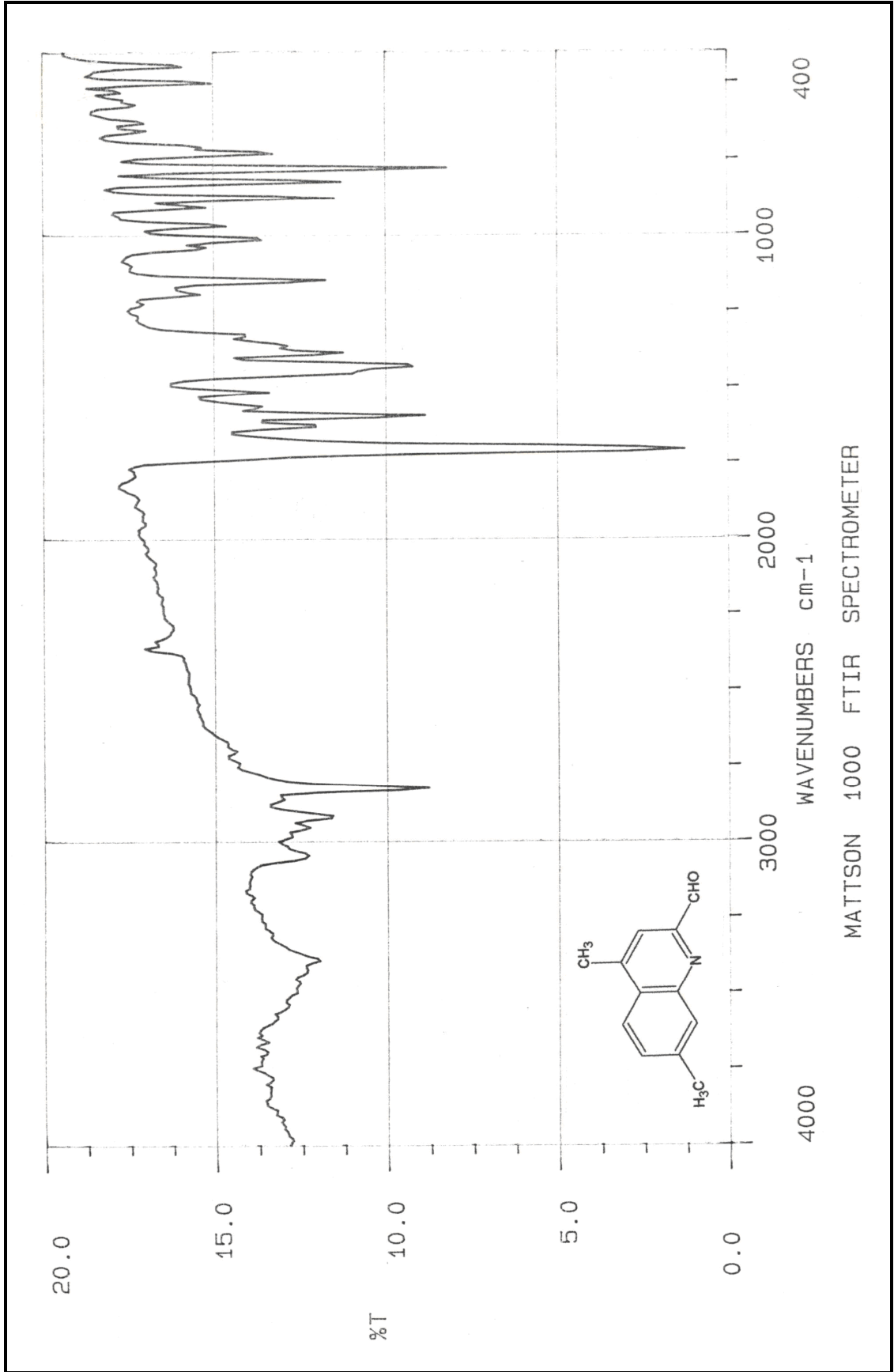


Şekil 10.10 4,7-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin moleküler modeli

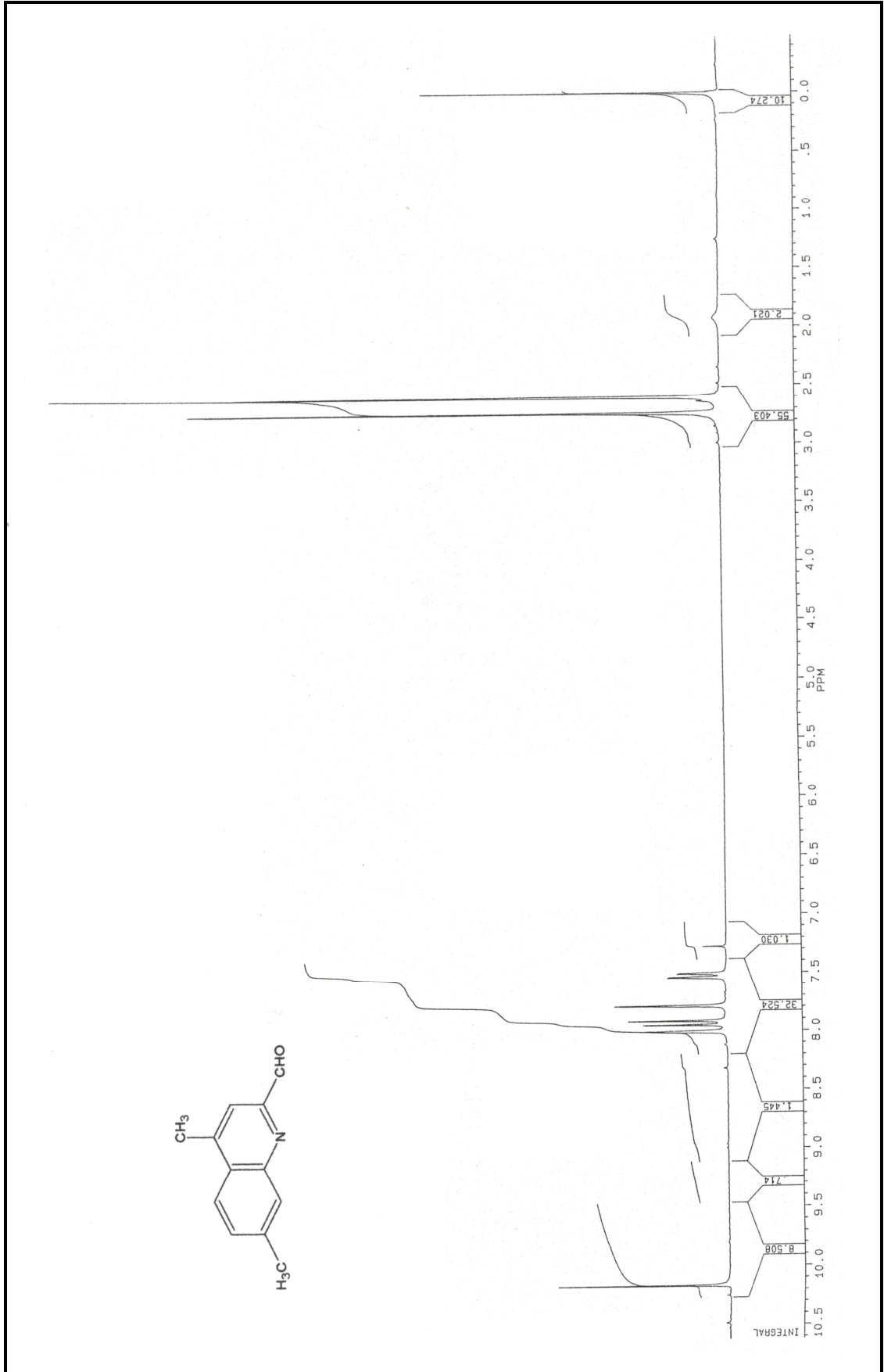
10.5.2 Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (KBr) : 3090–3000 (aromatik, =C–H gerilimi), 3000–2860 (alifatik, C–H gerilimi), 2826 (aldehid, C–H gerilimi), 1707 (aldehid, konjuge C=O gerilimi), 1590 ve 1427 (azotlu heterohalka C=C ve C=N gerilimi), 1377 (CH₃, düzlem içi C–H eğilimi), 872, 816 ve 773 (substitue halka, düzlem dışı =C–H eğilim salınımı) cm⁻¹ [21].

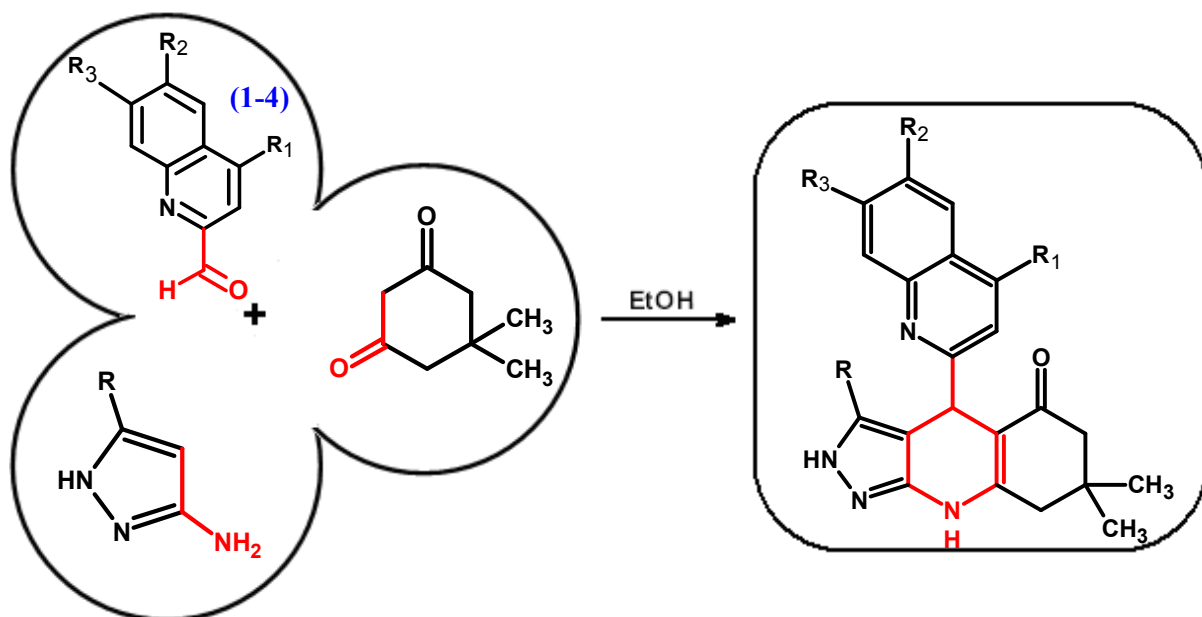
¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.52 (s, 7–CH₃, 3H), 2.55 (s, 4–CH₃, 3H), 7.51–7.54 (d, 6–H, 1H), 7.56 (s, 8–H, 1H), 7.58–7.59 (d, 5–H, 1H), 8.02 (s, 3–H, 1H), 10.17 (s, CHO, 1H) ppm [21].



Şekil 10.11 4,7-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin FT-IR Spektrumu (KBr) [21]



Şekil 10.12 4,7-Dimetilkinolin-2-karboksaldehidin ^1H NMR Spektrumu (CDCl₃) [21]



$R = \text{CH}_3$, $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$ (5)

$R = R_2 = \text{CH}_3$, $R_1 = R_3 = \text{H}$ (6)

$R = R_1 = R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$ (7)

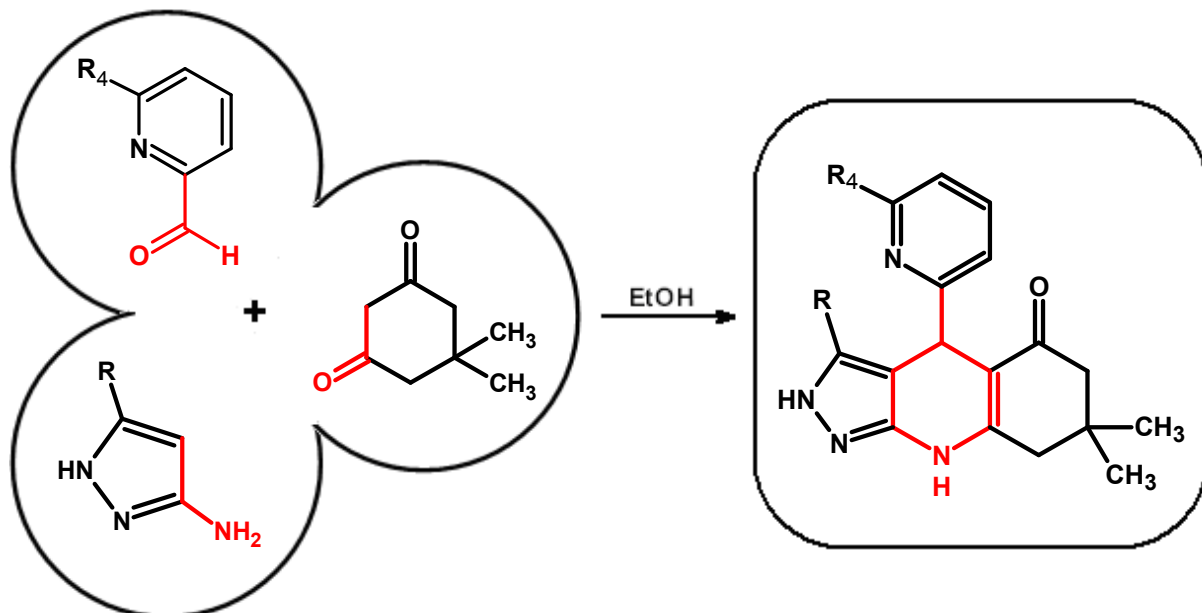
$R = R_1 = R_3 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$ (8)

$R = \text{Ph}$, $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$ (11)

$R = \text{Ph}$, $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$ (12)

$R = \text{Ph}$, $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$ (13)

$R = \text{Ph}$, $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$ (14)



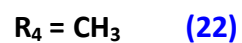
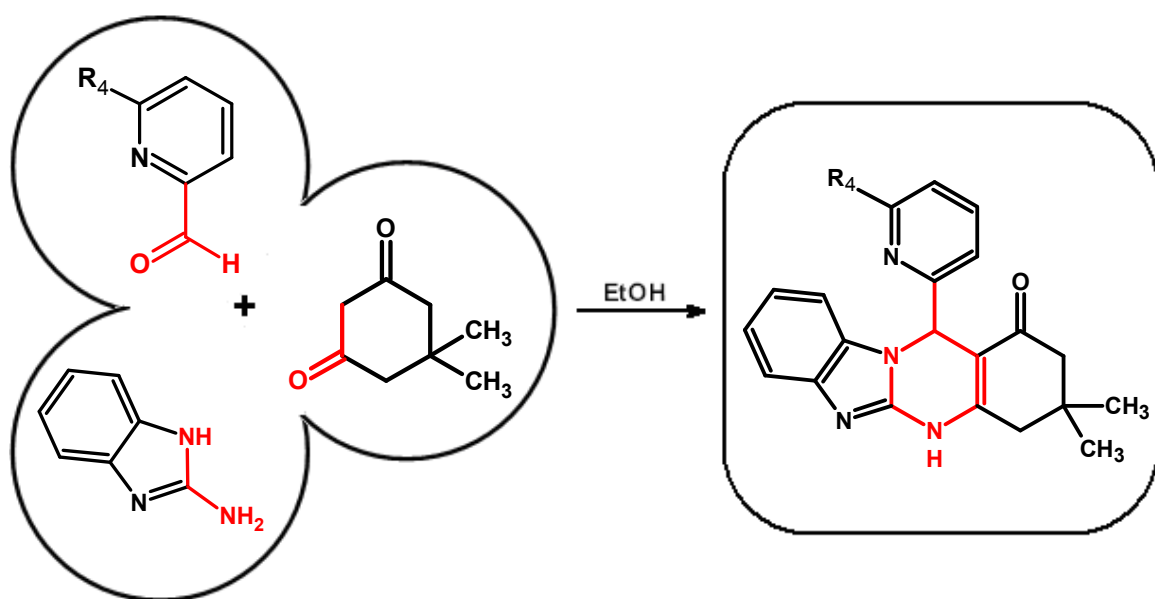
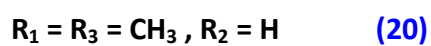
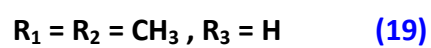
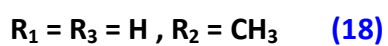
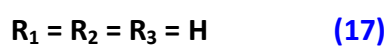
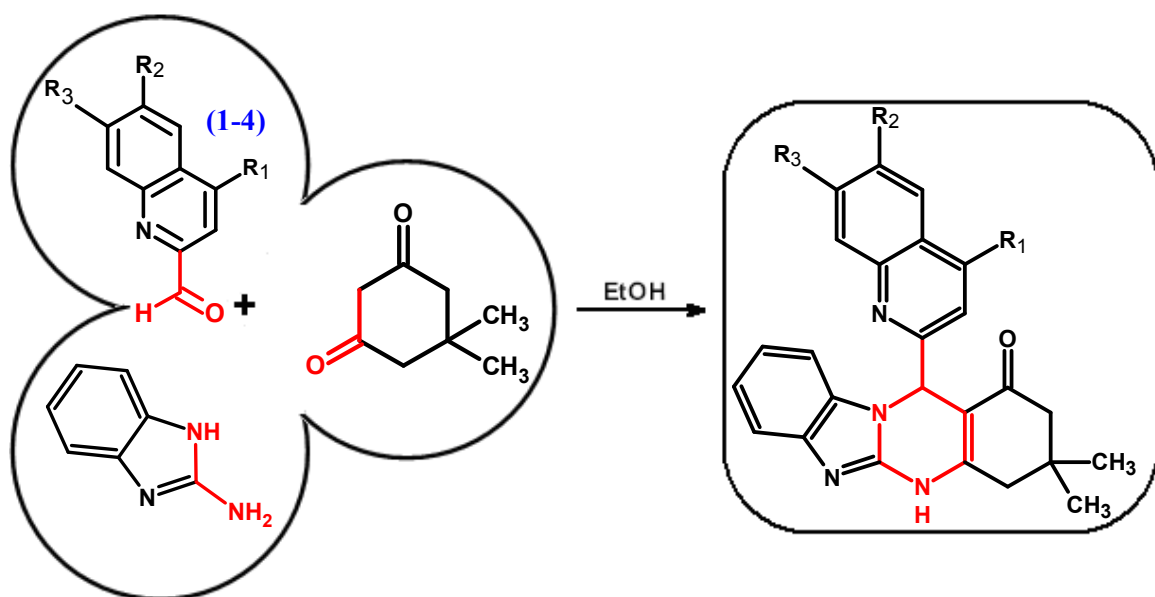
$R = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{H}$ (9)

$R = \text{CH}_3$, $R_4 = \text{CH}_3$ (10)

$R = \text{Ph}$, $R_4 = \text{H}$ (15)

$R = \text{Ph}$, $R_4 = \text{CH}_3$ (16)

Şekil 10.13 Hetaril-substitue hidrokinolinon sentezleri



Şekil 10.14 Hetaryil-substitue hidrokinazolinon sentezleri

HETARİL SUBSTİTUE HİDROKİNOLİNON VE HİDROKİNAZOLİNON SENTEZLERİ

Sentezlenmesi amaçlanan hidrokinolinon ve hidrokinazolinon türevleri, multi-komponent reaksiyonundan yararlanılarak, susuz EtOH kullanılmasıyla tekrarlanan denemeler sonucunda elde edilmişlerdir.

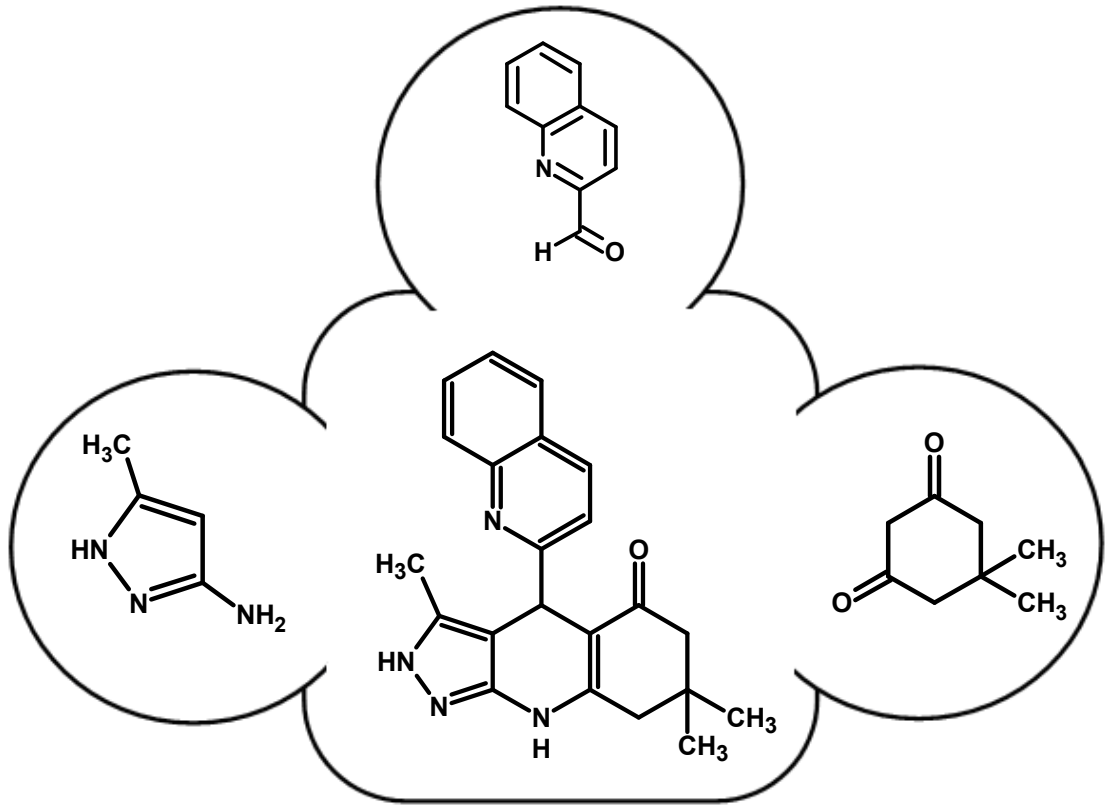
Elde edilen bileşiklerin sentezine ilişkin ayrıntılı bilgi “genel işlem” adı altında aşağıda verilmiştir. Sentezlenen her bir bileşik, ilgili bölümünde aksi bir işlem olmadıkça sadece renk dönüşümleri, saflaştırma yöntemleri ve fiziksel ölçümlerle belirtilmiştir.

Genel işlem:

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan (1.0 mmol) hetarilkarboksaldehid’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.

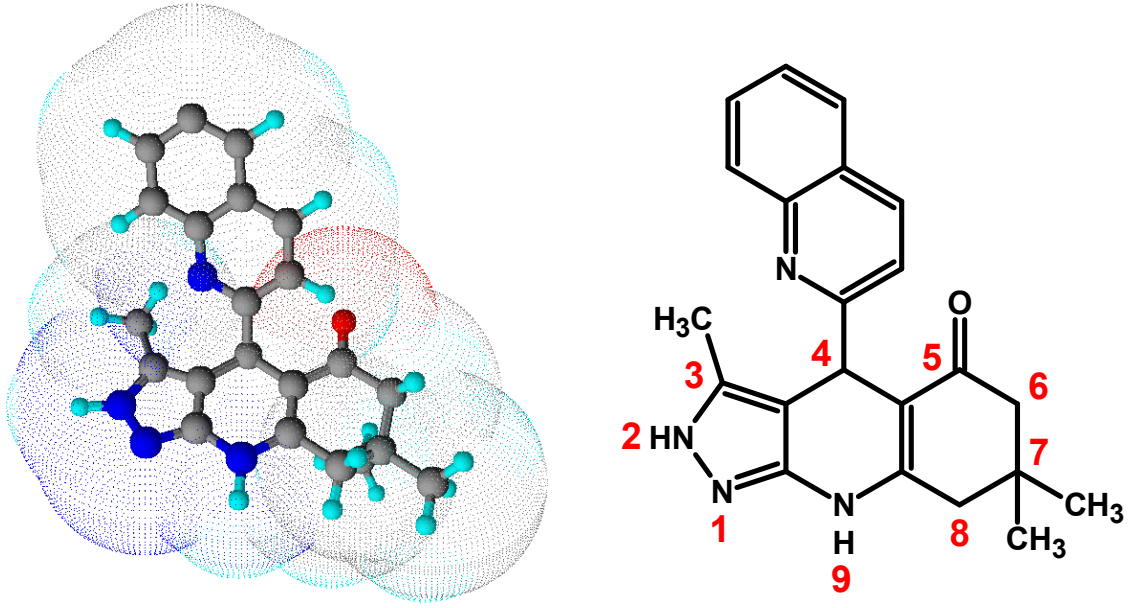
11.1 Bileşik 5

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



Çizelge 11.1 Bileşik 5'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	358.436
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	75
Erime noktası (°C)	299-301
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat-hekzan
Renk ve kristal yapısı	Beyaz toz
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.1 Bileşik 5'in moleküler modeli ve yapısal formülü

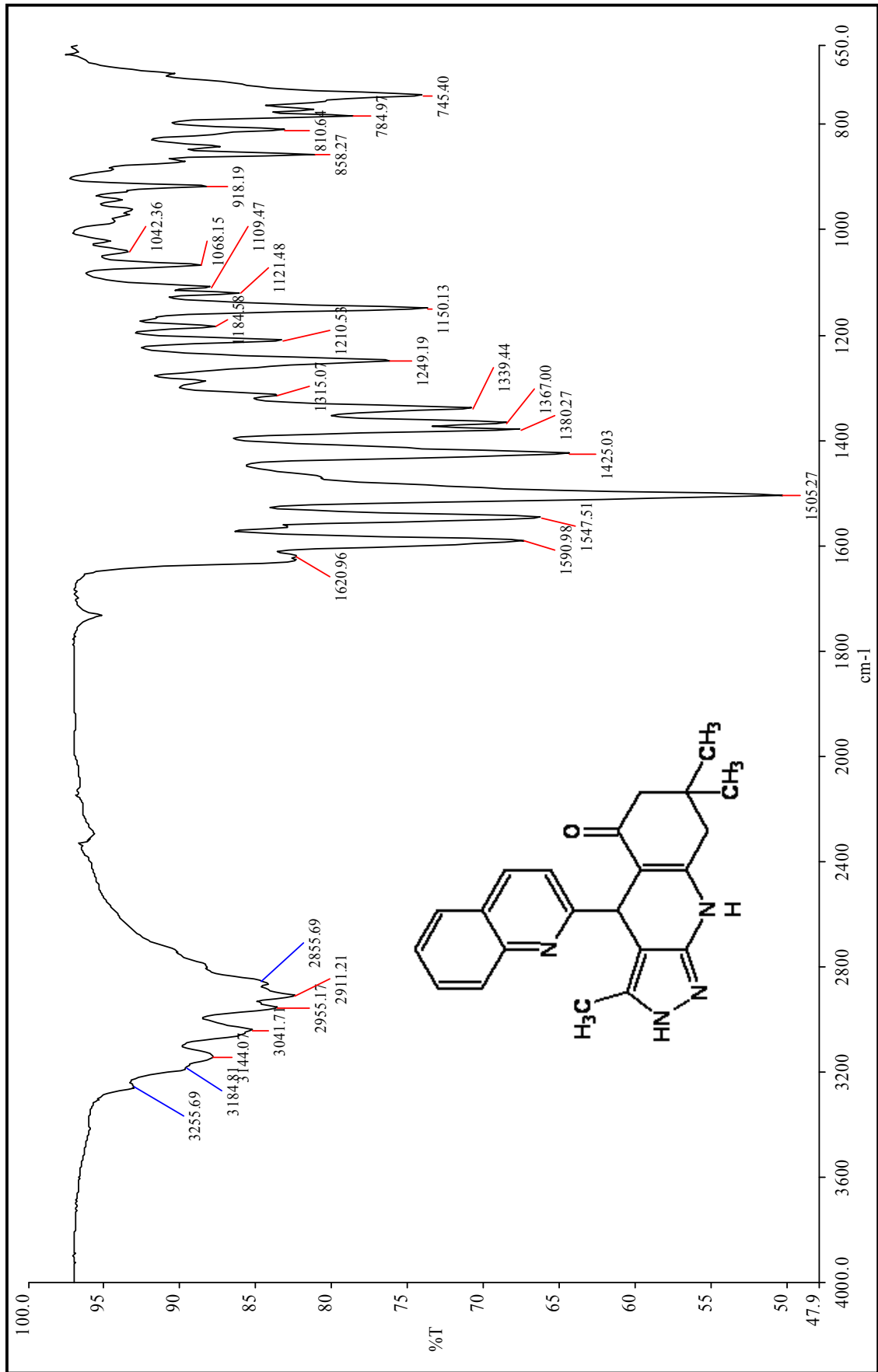
11.1.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (ATR) : 3255 ve 3184 (N-H gerilimleri), 3041 (heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2955 ve 2911 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1590 (C=O gerilimi), 1547, 1505 ve 1425 (heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 858, 784 ve 745 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

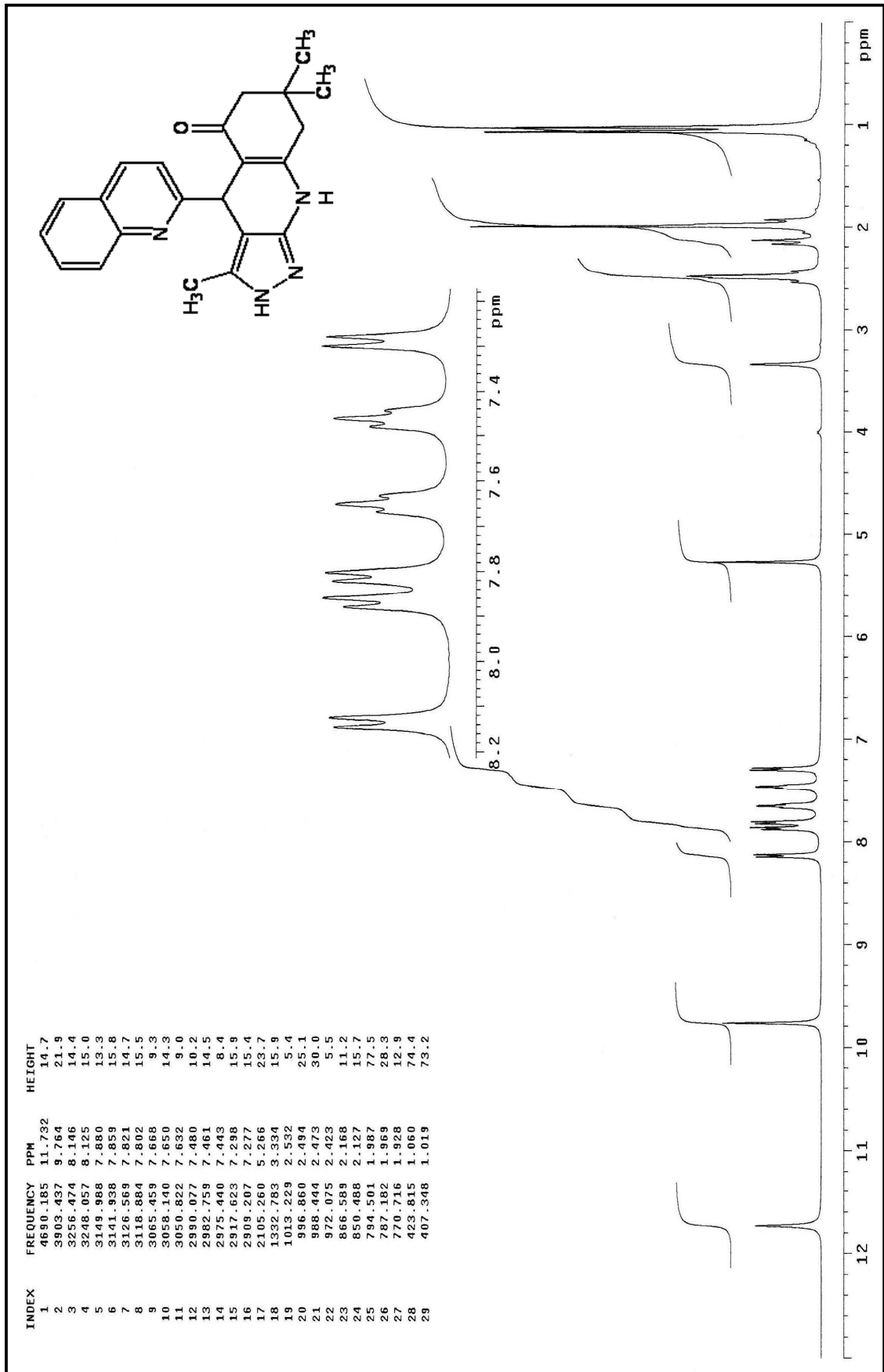
¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.02 ve 1.06 (3H, s, **7-CH₃**), 1.99 (3H, s, **3-CH₃**), 1.95 ve 2.15 (1H, d, J=16.3 Hz, **6-H_A**, **6-H_B**), 2.45 ve 2.51 (1H, d, J=16.4 Hz, **8-H_A**, **8-H_B**), 5.27 (1H, s, **4-H**), 7.28 (1H, d, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 7.46 (1H, t, J=7.3 Hz, **Ar-H**), 7.65 (1H, t, J=7.3 Hz, **Ar-H**), 7.81 (1H, brd, J=7.7 Hz, **Ar-H**), 7.87 (1H, d, J=8.1 Hz, **Ar-H**), 8.13 (1H, brd, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 9.76 (1H, s, **9-N-H**), 11.73 (1H, s, **2-N-H**) ppm.

¹³C NMR (DMSO-d₆) : δ 10.40 (**3-CH₃**), 27.63 ve 29.64 (**7-(CH₃)₂**), 32.75 (**C-7**), 39.80 (**C-4**), 41.88 (**C-8**), 51.14 (**C-6**), 102.74, 106.01, 120.82, 126.13, 127.02, 128.24, 129.18, 129.82, 136.56, 136.79, 146.82, 147.55, 154.67, 166.79 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 193.87 (C=O) ppm.

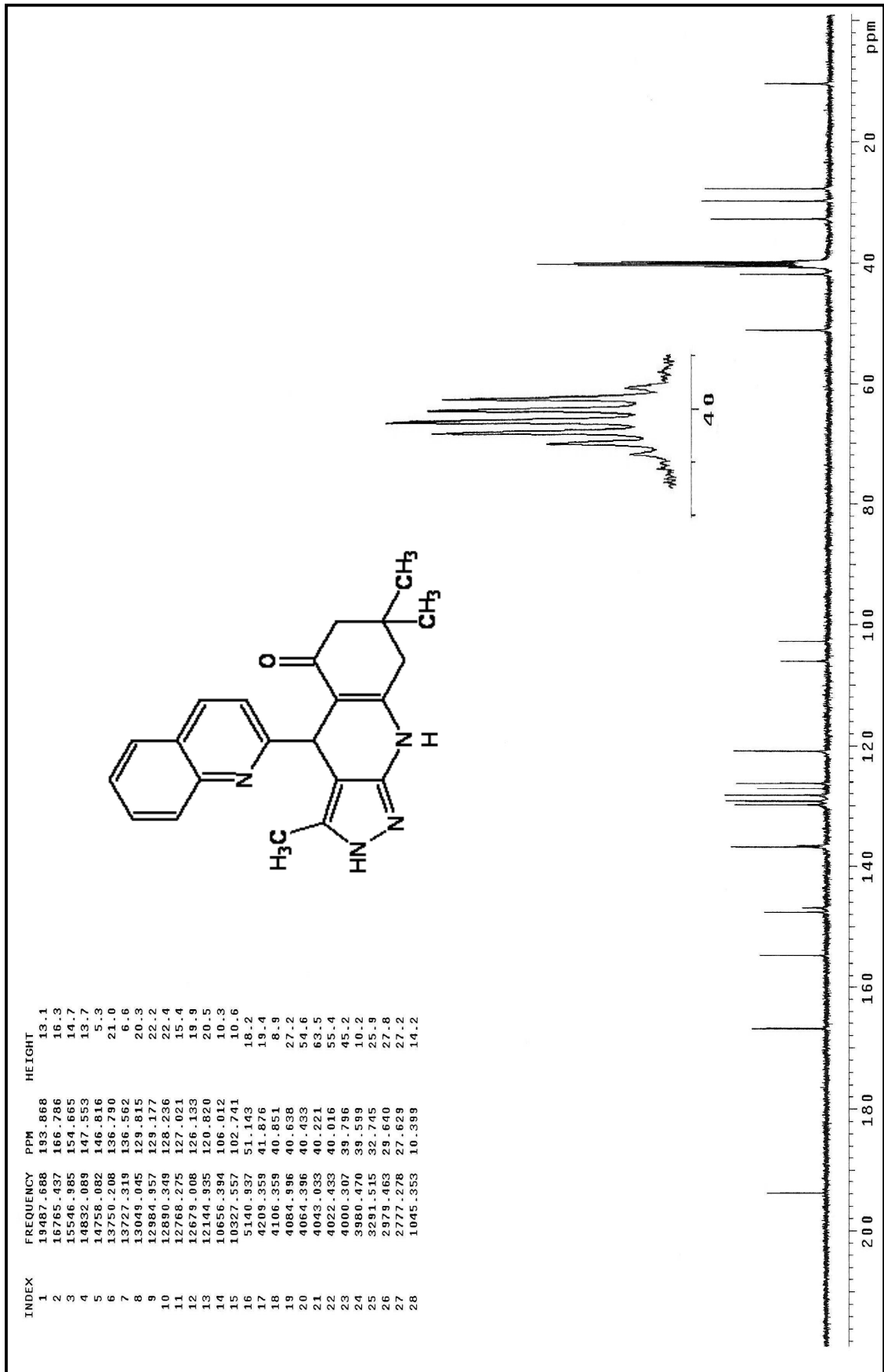
GC-MS m/z (%) : 358(M⁺, 4), 357(M-1, 21), 356(M-2, 100), 327(29), 300(25), 271(10), 178(7), 128(6).



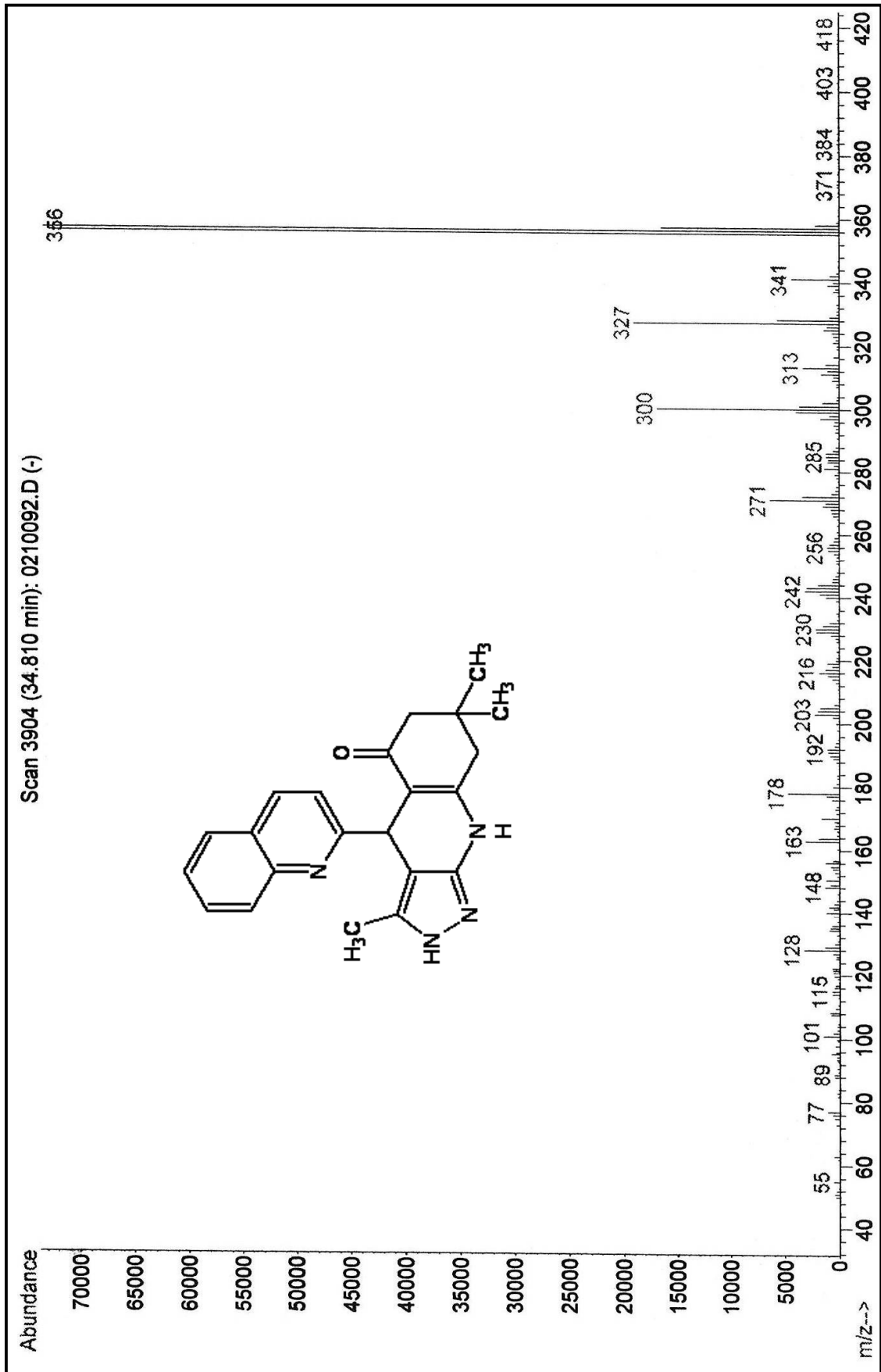
Şekil 11.2 Bileşik 5'in FT-IR Spektrumu (ATR)



Şekil 11.3 Bileşik 5'in ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)



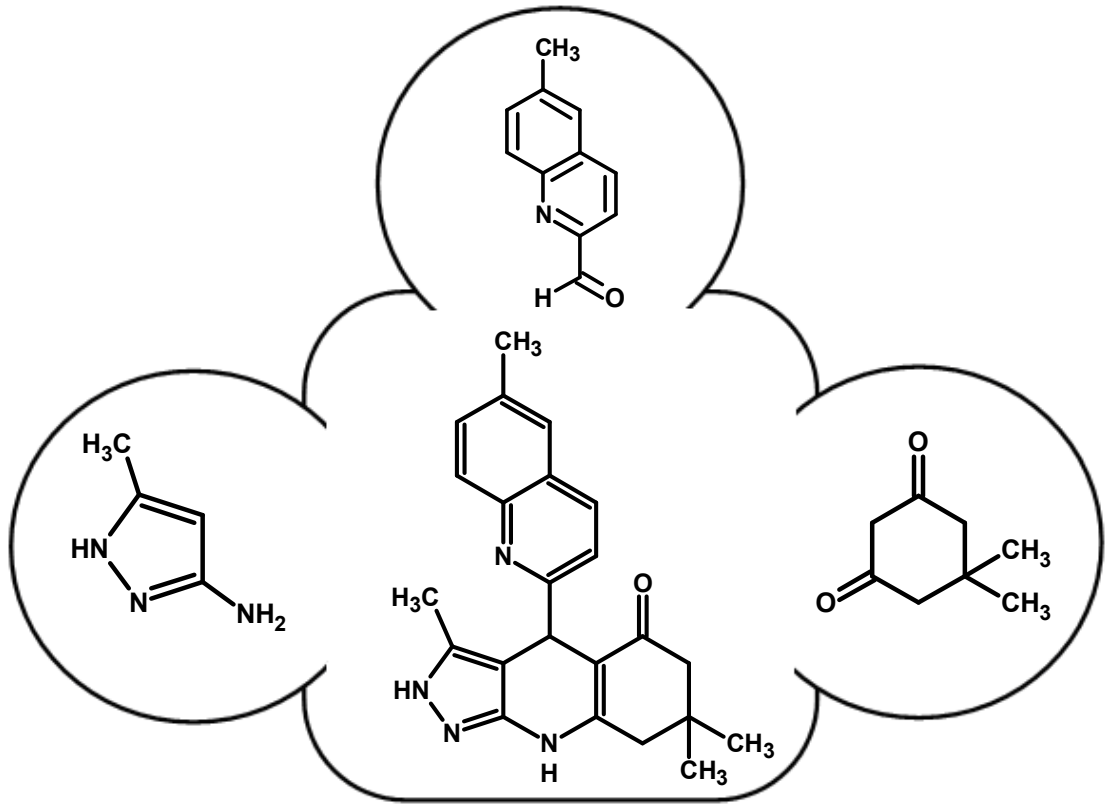
Şekil 11.4 Bileşik 5'in ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil 11.5 Bileşik 5'in GC-MS Spektrumu (MeOH)

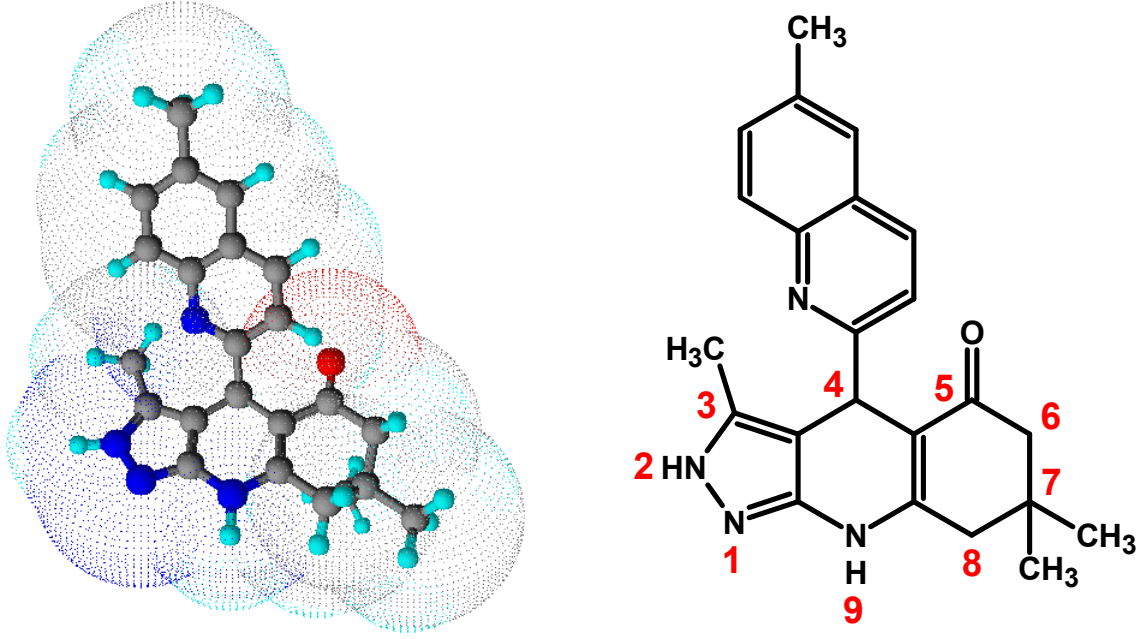
11.2 Bileşik 6

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



Çizelge 11.2 Bileşik 6'nın reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	372.463
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	73
Erime noktası (°C)	302-303
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat-hekzan
Renk ve kristal yapısı	Beyaz toz
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.6 Bileşik 6'nın moleküler modeli ve yapısal formülü

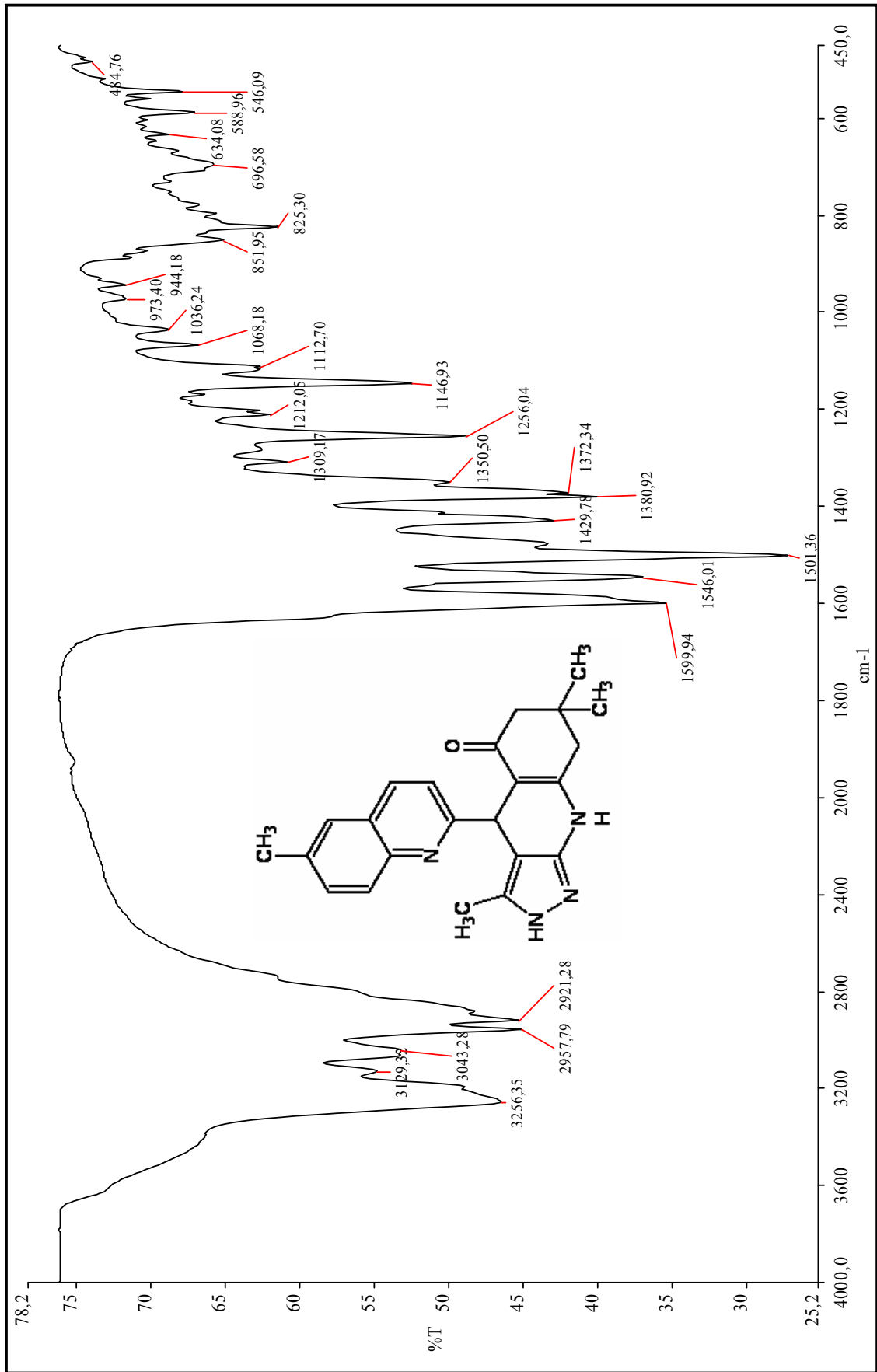
11.2.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (KBr) : 3256 ve 3190 (N-H gerilimleri), 3043 (heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2957 ve 2921 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1599 (C=O gerilimi), 1546, 1501 ve 1429 (heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 825, 696 ve 588 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

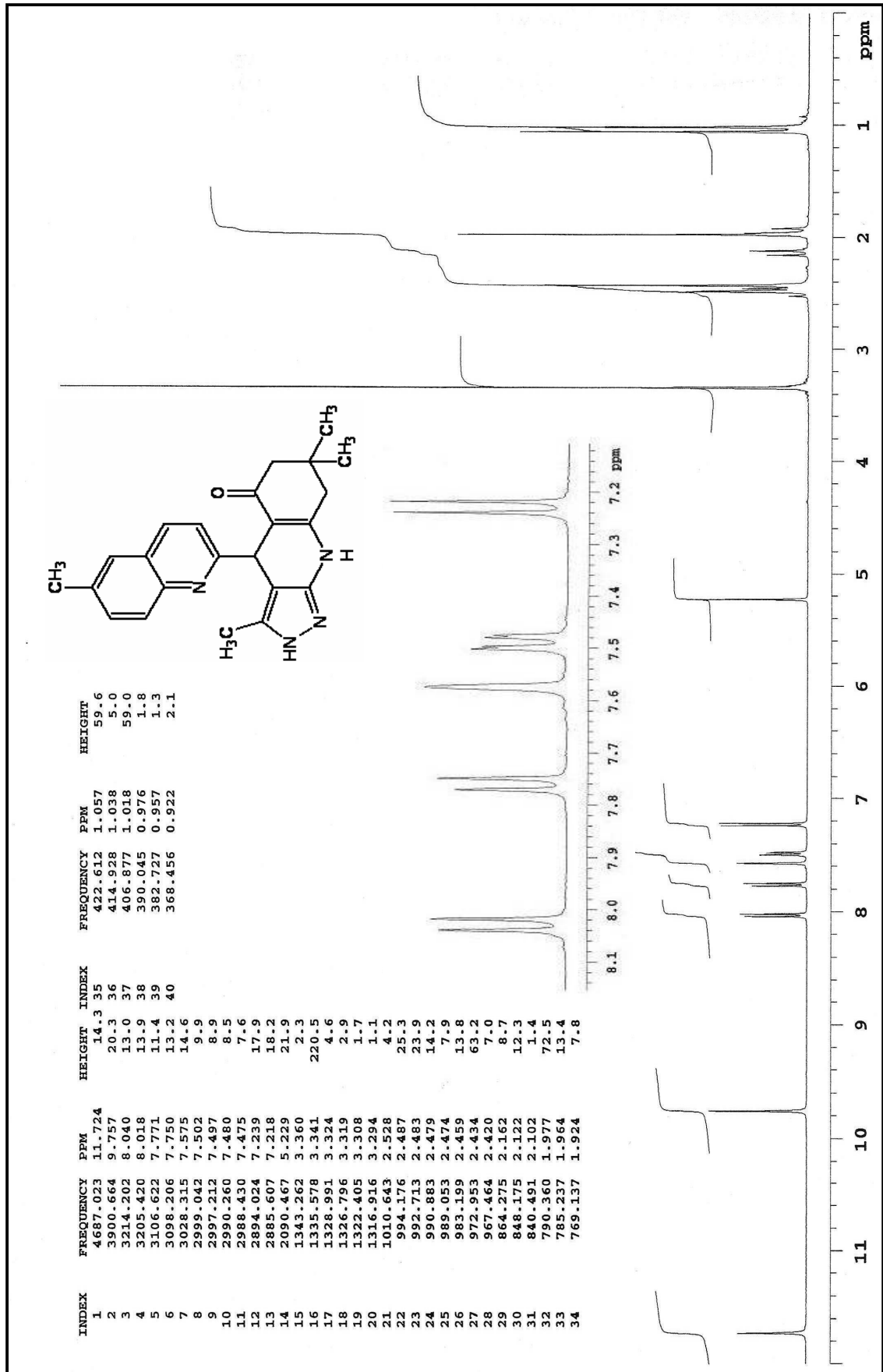
¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.02 ve 1.06 (3H, s, **7-CH₃**), 1.98 (3H, s, **3-CH₃**), 1.94 ve 2.14 (1H, d, J=16.1 Hz, **6-H_A**, **6-H_B**), 2.44 ve 2.51 (1H, d, J=16.1 Hz, **8-H_A**, **8-H_B**), 2.43 (3H, s, hetaril-**6-CH₃**), 5.23 (1H, s, **4-H**), 7.23 (1H, d, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 7.49 (1H, dd, J=8.8; 1.8 Hz, **Ar-H**), 7.58 (1H, brs, **Ar-H**), 7.73 (1H, d, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 8.03 (1H, d, J=8.8 Hz, **Ar-H**), 9.76 (1H, s, **9-N-H**), 11.72 (1H, s, **2-N-H**) ppm.

¹³C NMR (DMSO-d₆) : δ 10.39 (**3-CH₃**), 21.70 (hetaril-**6-CH₃**), 27.63 ve 29.65 (**7-(CH₃)₂**), 32.75 (**C-7**), 39.64 (**C-4**), 41.86 (**C-8**), 51.14 (**C-6**), 102.85, 106.02, 120.75, 126.97, 126.99, 128.96, 131.89, 135.40, 136.14, 136.50, 146.09, 146.81, 154.63, 165.91 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 193.87 (**C=O**) ppm.

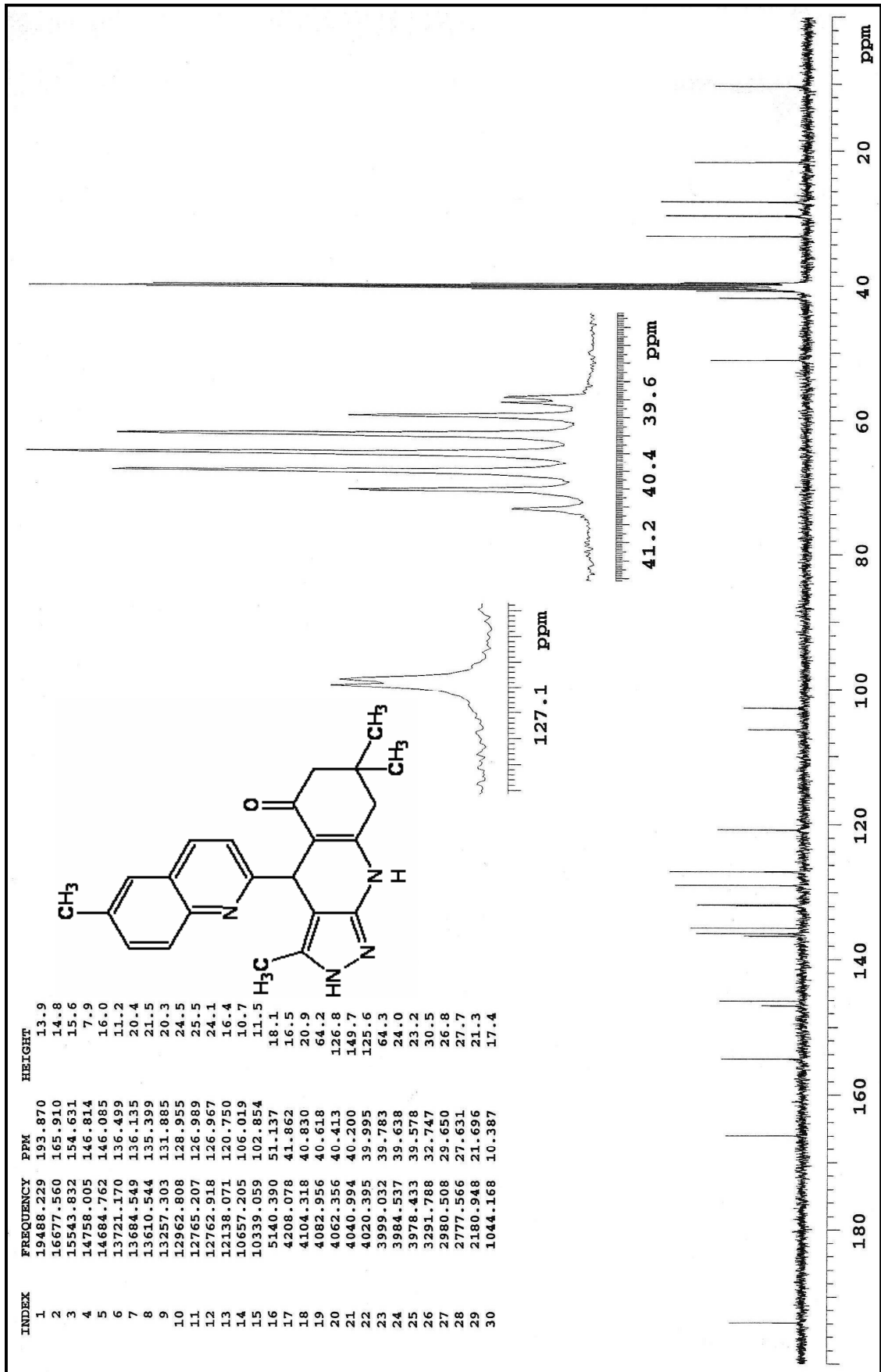
GC-MS m/z (%) : 372(M⁺, 3), 371(M-1, 26), 370(M-2, 100), 341(21), 314(23), 285(7), 185(7), 142(4).



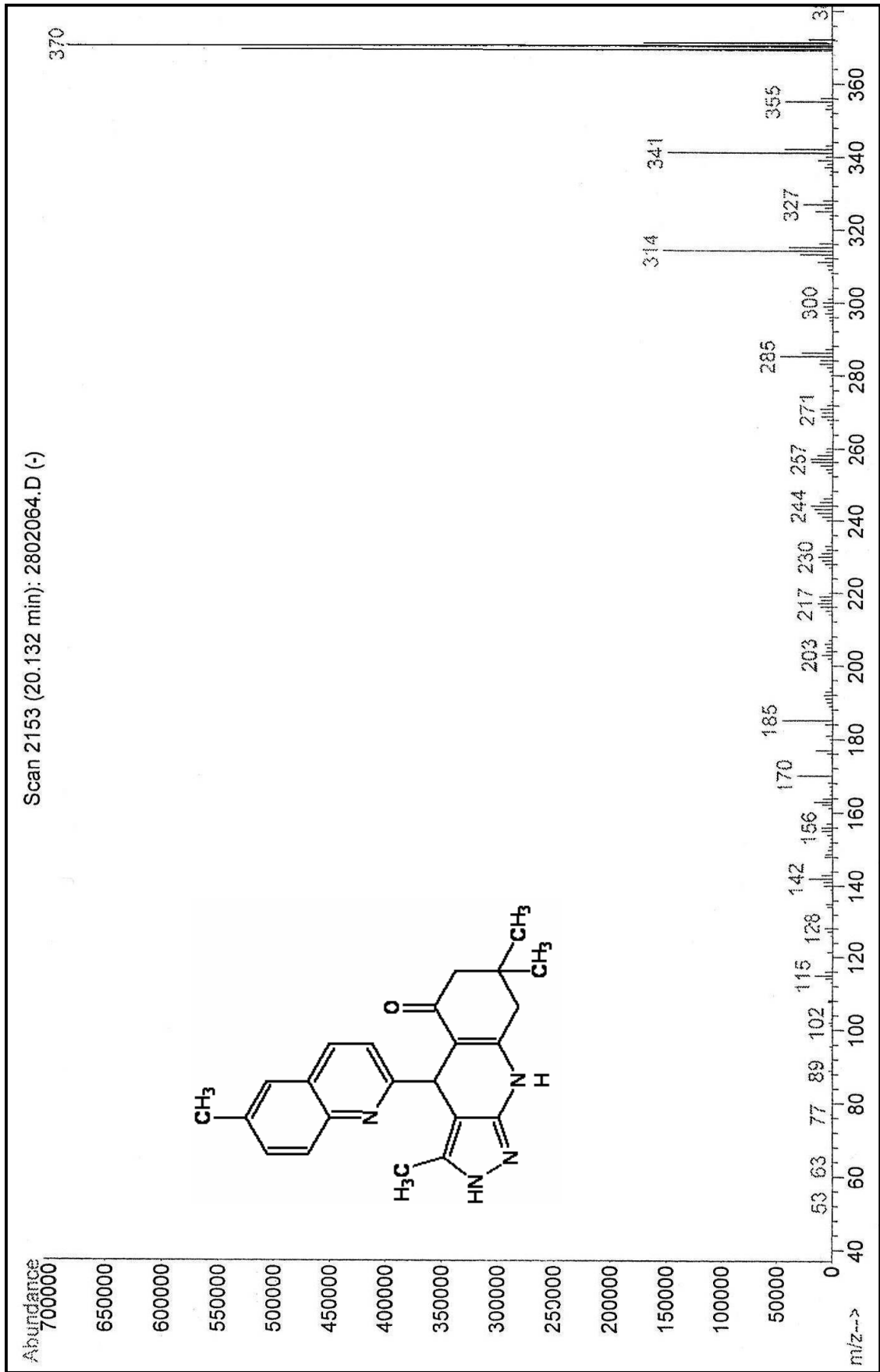
Şekil 11.7 Bileşik 6'nın FT-IR Spektrumu (KBr)



Şekil 11.8 Bileşik 6'nın ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)



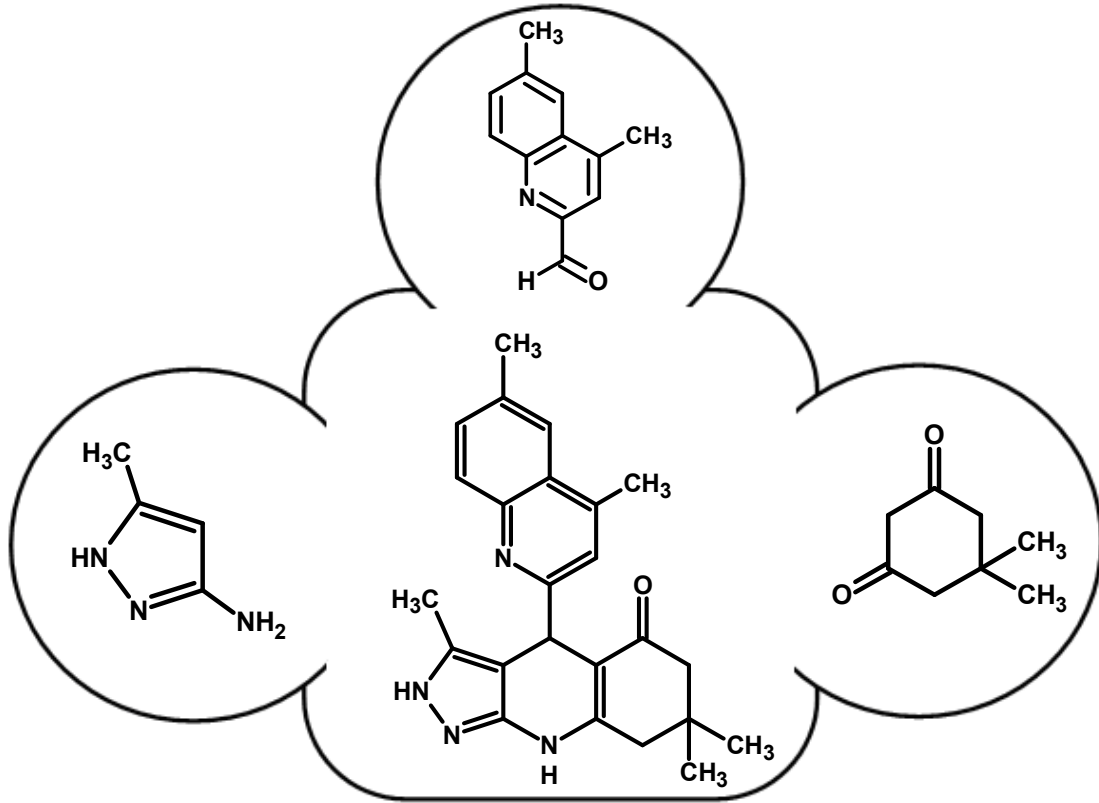
Şekil 11.9 Bileşik 6'nın ^{13}C NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 11.10 Bileşik 6'nın GC-MS Spektrumu (MeOH)

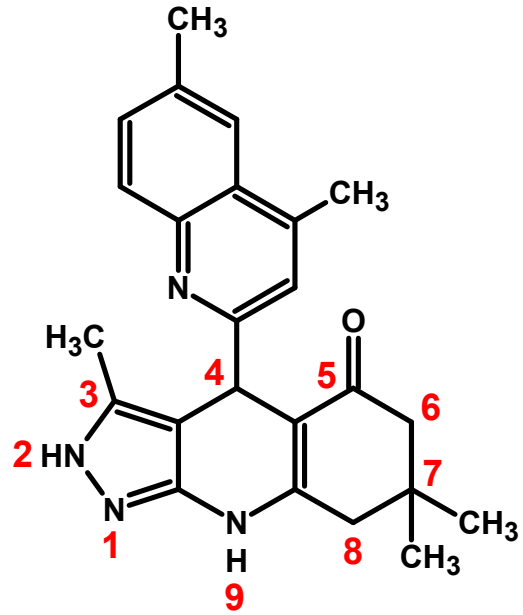
11.3 Bileşik 7

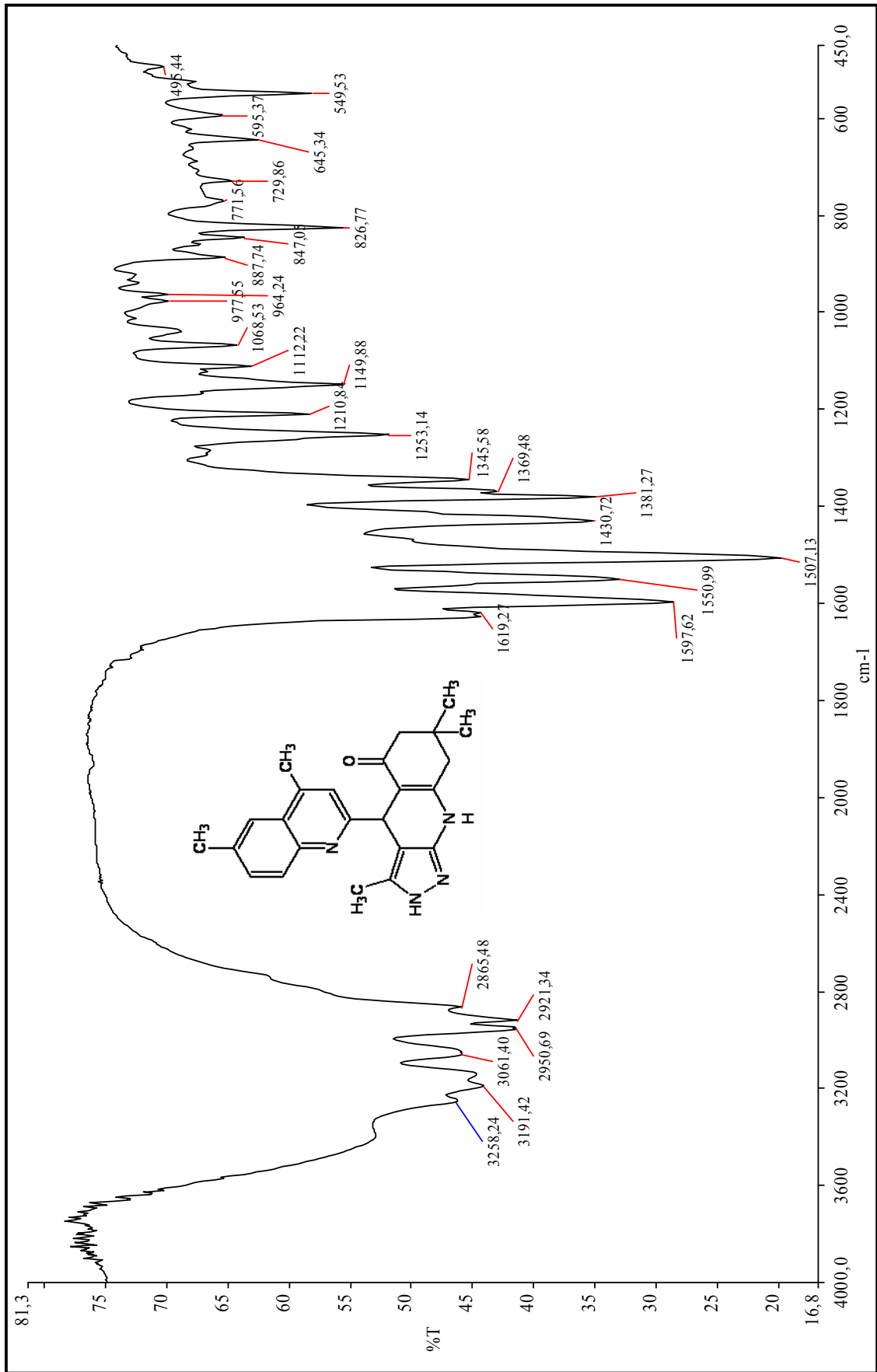
3,7,7-Trimetil-4-(4,6-dimetilkinolin-2-il)-2,4,6,7,8,9-hekzahidro-5H-pirazolo[3,4-b]kinolin-5-on



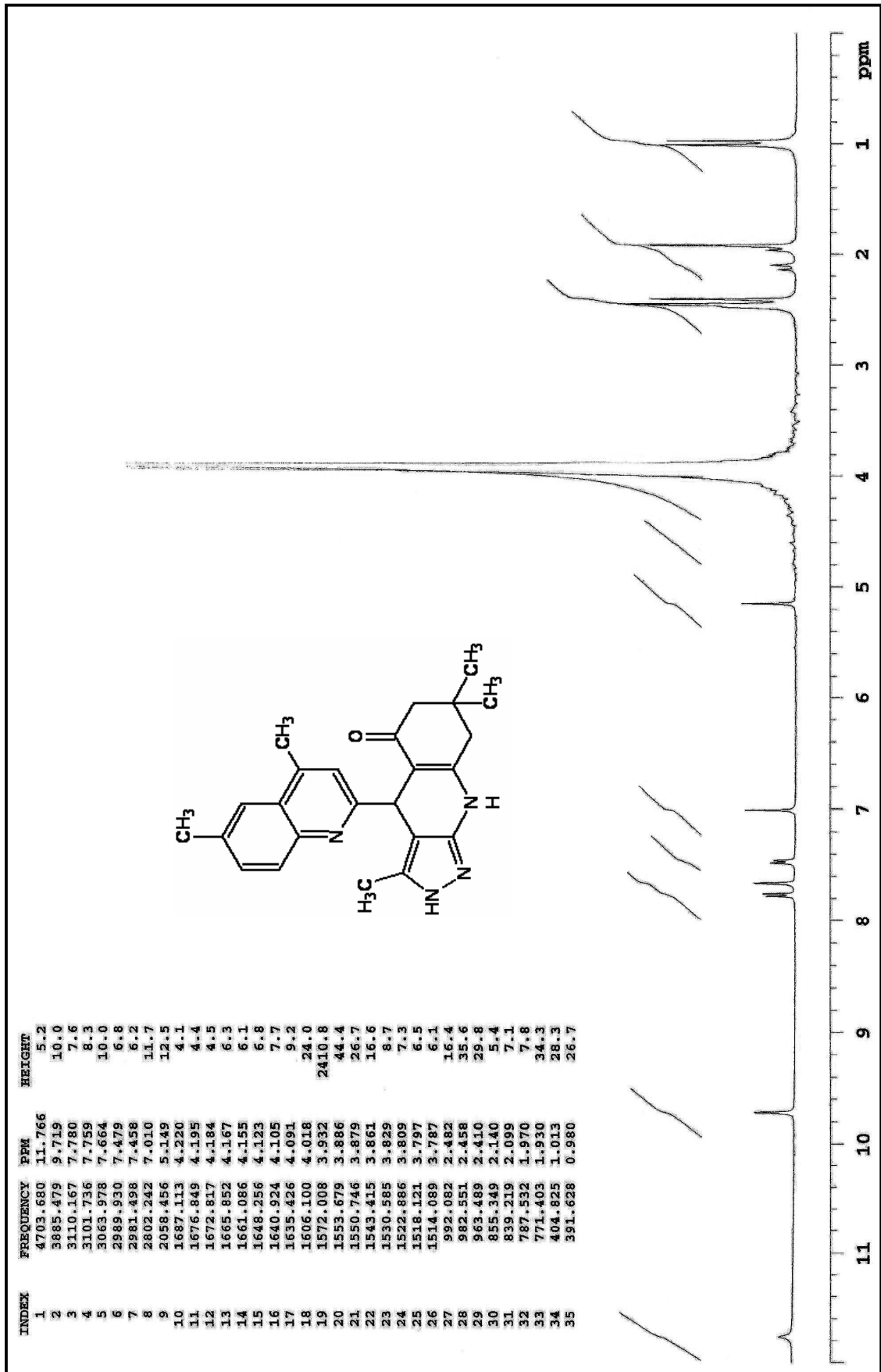
Çizelge 11.3 Bileşik 7'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	386.489
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	70
Erime noktası (°C)	335-337
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat-hekzan
Renk ve kristal yapısı	Beyaz toz
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.

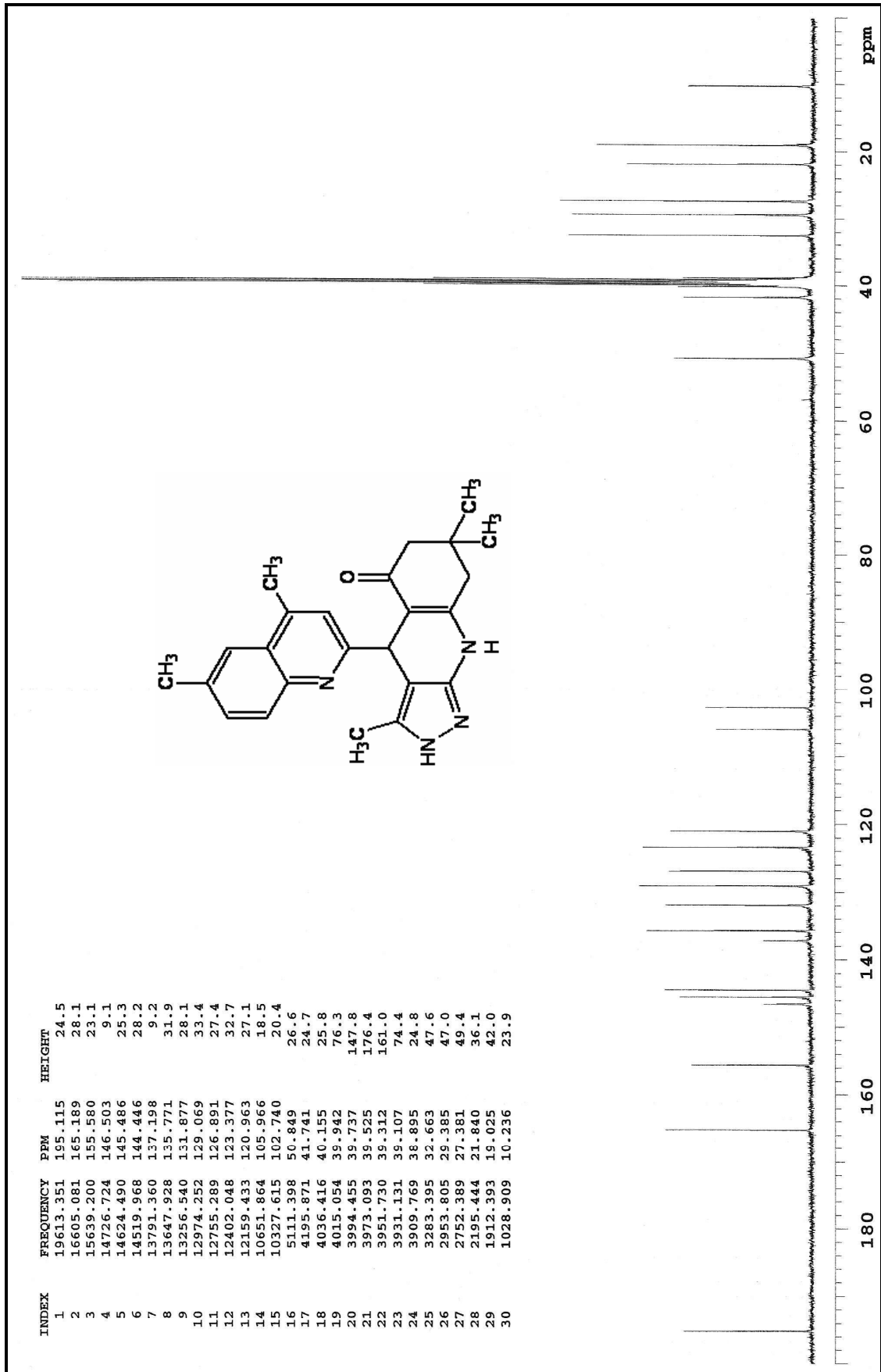




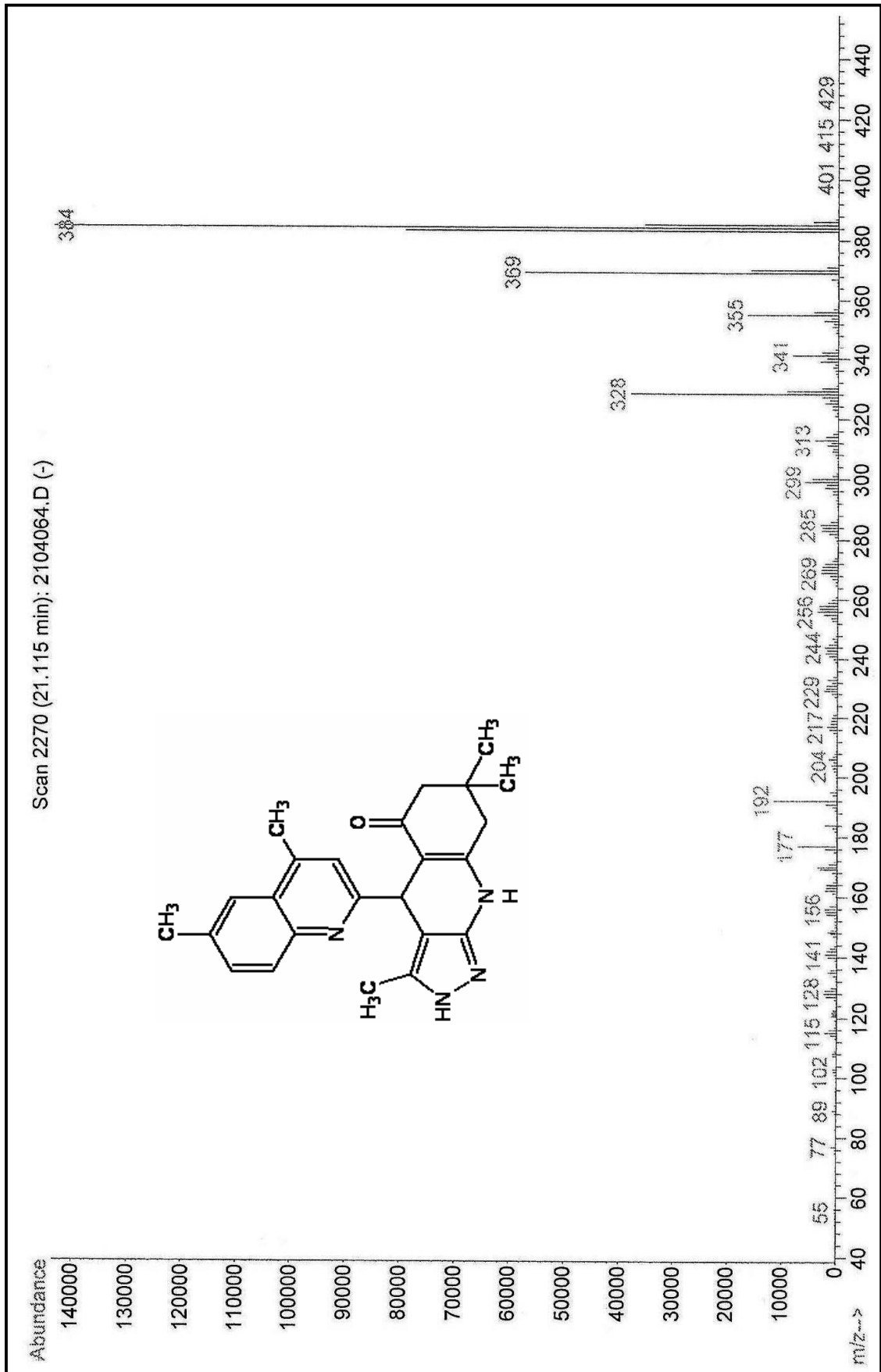
Şekil 11.12 Bileşik 7'nin FT-IR Spektrumu (KBr)



Şekil 11.13 Bileşik 7'nin ^1H NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

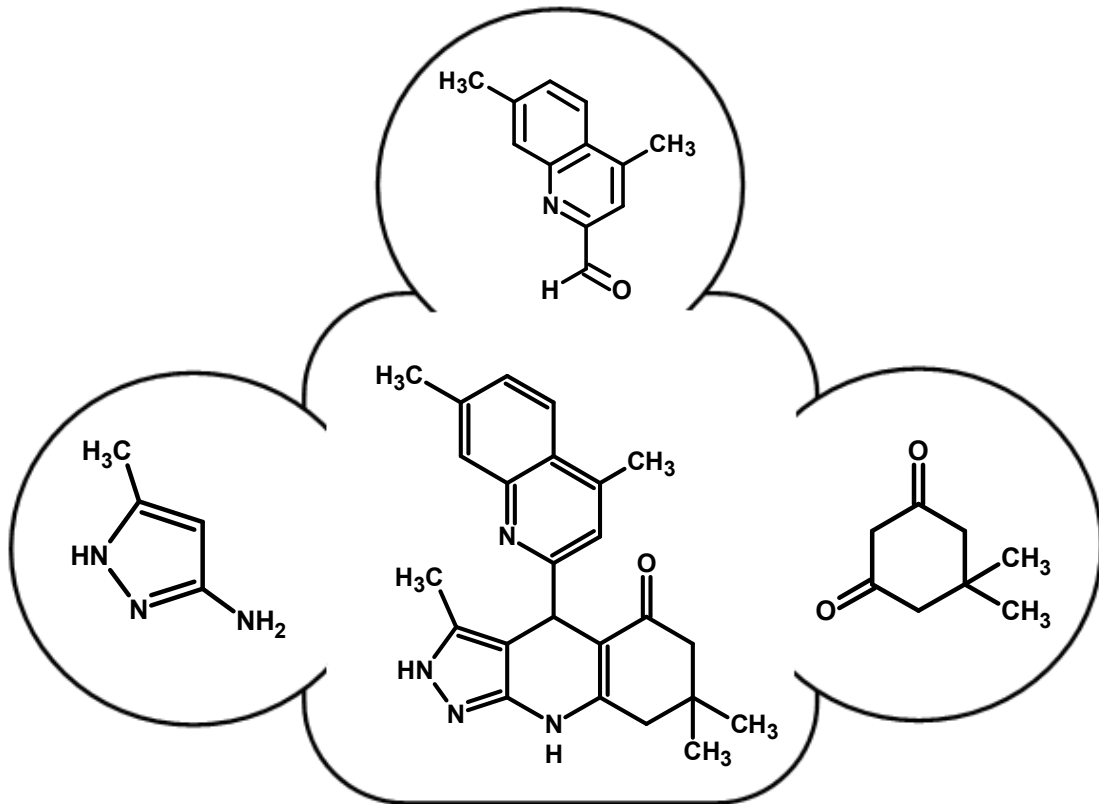


Şekil 11.14 Bileşik 7'nin ^{13}C NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)



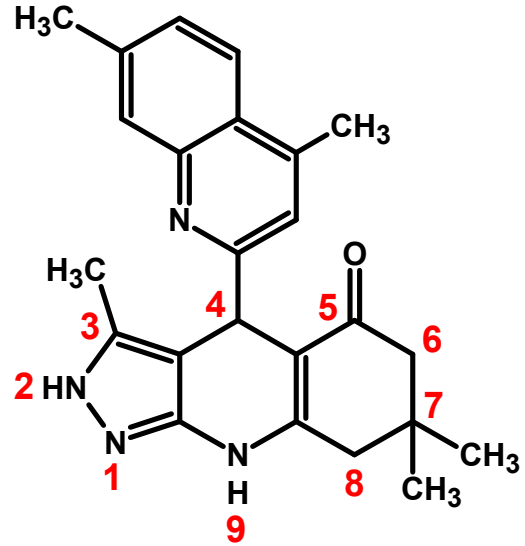
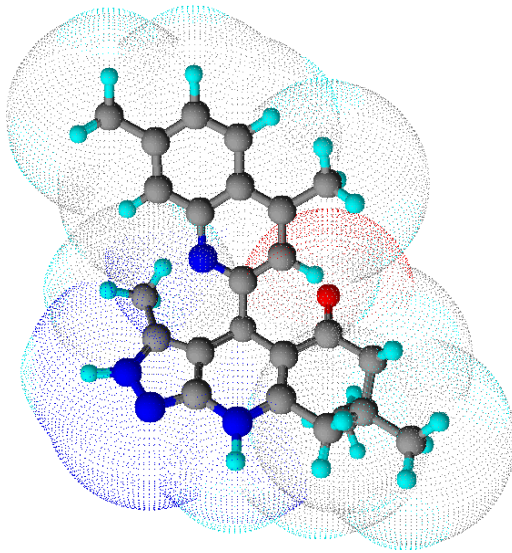
Şekil 11.15 Bileşik 7'nin GC-MS Spektrumu (MeOH)

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



Çizelge 11.4 Bileşik 8'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	386.489
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	70
Erime noktası (°C)	309-311
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat-hekzan
Renk ve kristal yapısı	Açık sarı toz
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.16 Bileşik 8'in moleküler modeli ve yapısal formülü

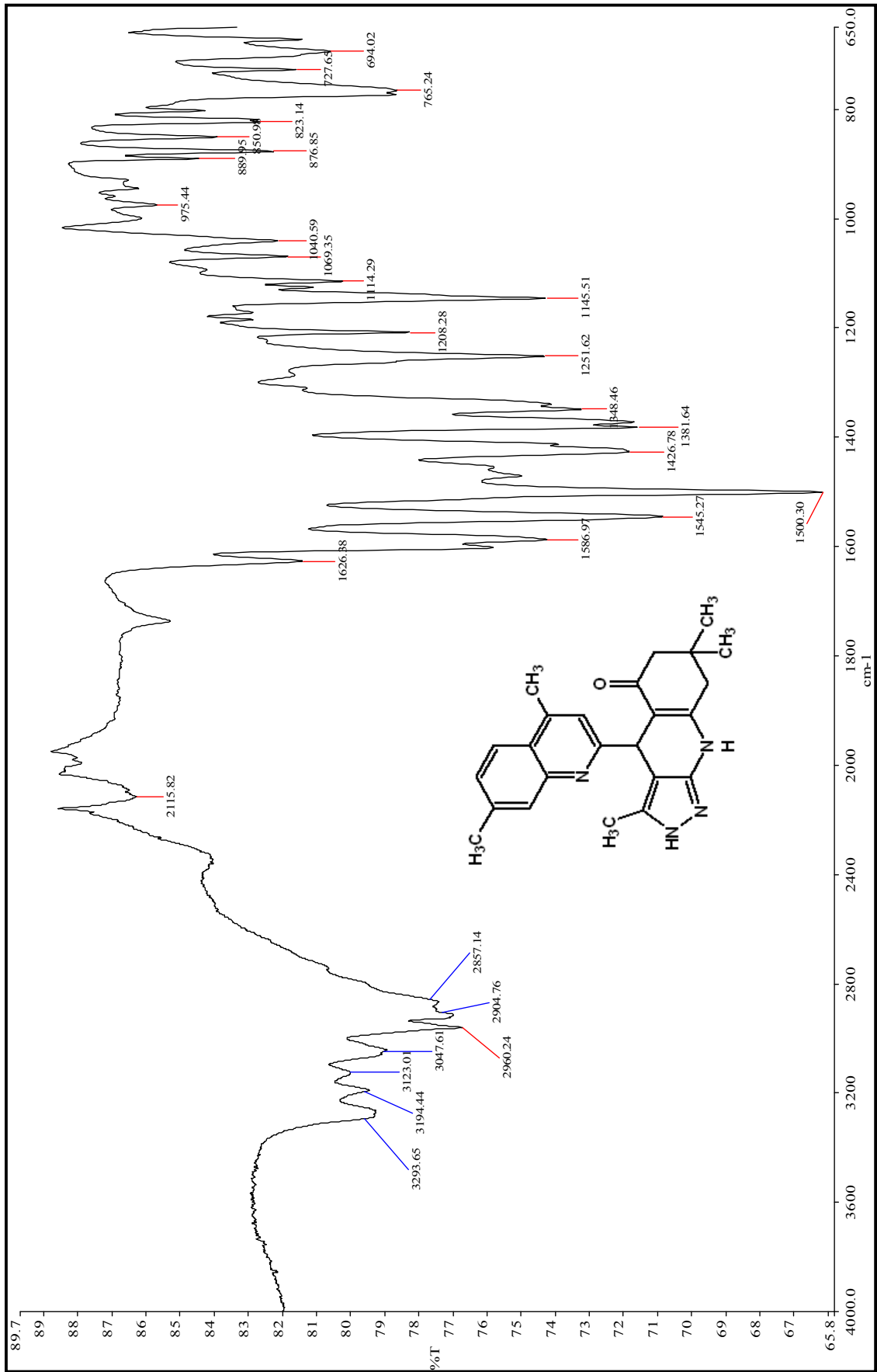
11.4.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (ATR) : 3293 ve 3194 (N-H gerilimleri), 3047 (heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2960 ve 2904 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1586 (C=O gerilimi), 1545, 1500 ve 1426 (heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 823, 765 ve 694 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

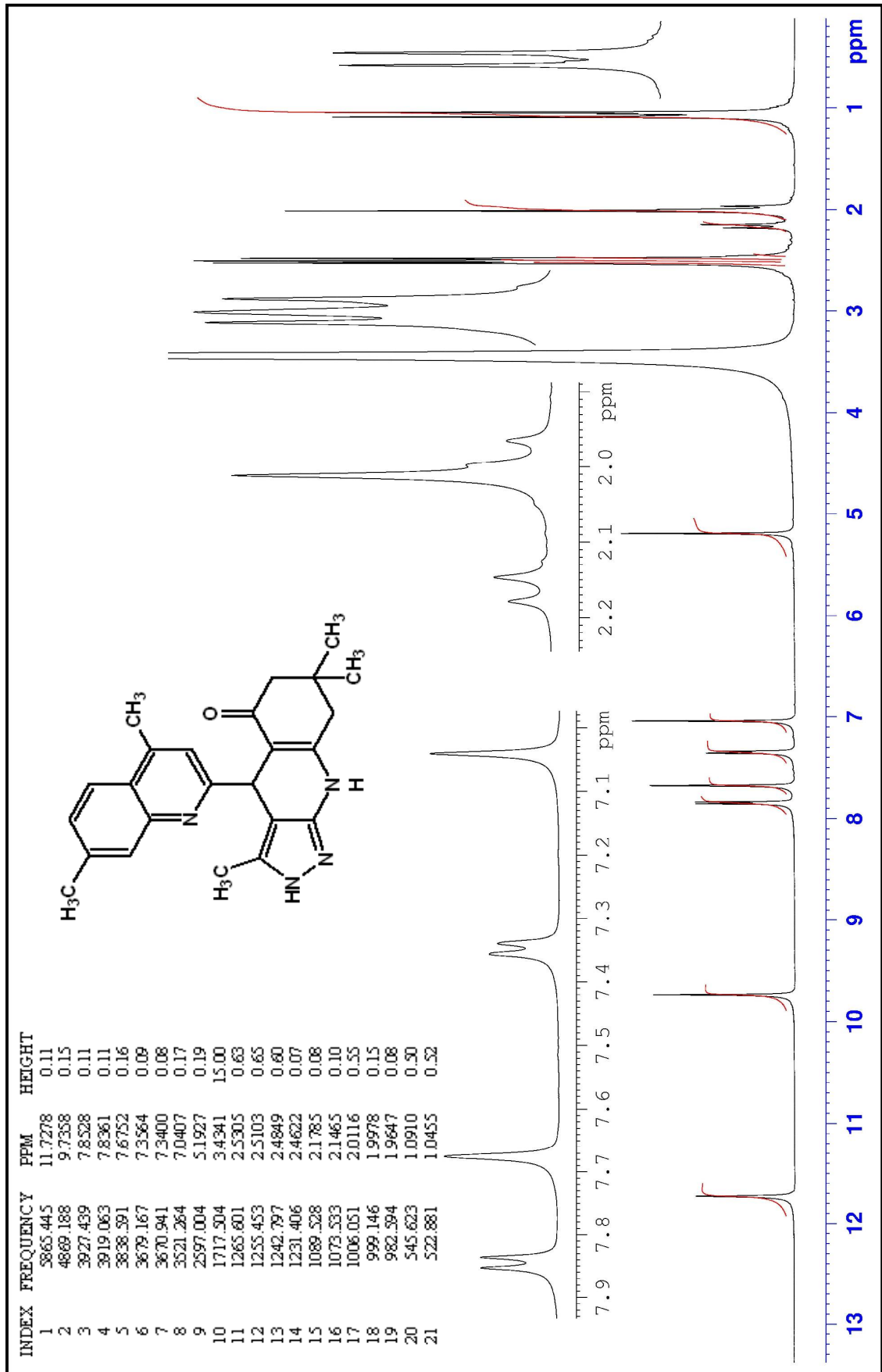
¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.05 ve 1.09 (3H, s, **7-CH₃**), 2.01 (3H, s, **3-CH₃**), 1.98 ve 2.16 (1H, d, J=16.3 Hz, **6-H_A**, **6-H_B**), 2.51 (3H, s, hetaril-**7-CH₃**), 2.53 (3H, s, hetaril-**4-CH₃**), 2.48 (2H, brs, **8-H_A**, **8-H_B**), 5.19 (1H, s, **4-H**), 7.04 (1H, s, **Ar-H**), 7.35 (1H, brd, J=8.2 Hz, **Ar-H**), 7.68 (1H, brs, **Ar-H**), 7.84 (1H, d, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 9.74 (1H, s, **9-N-H**), 11.73 (1H, s, **2-N-H**) ppm.

¹³C NMR (DMSO-d₆) : δ 9.70 (**3-CH₃**), 18.27 (hetaril-**7-CH₃**), 21.15 (hetaril-**4-CH₃**), 26.87 ve 28.91 (**7-(CH₃)₂**), 32.02 (**C-7**), 39.68 (**C-4**), 41.15 (**C-8**), 50.42 (**C-6**), 102.10, 105.28, 119.59, 123.54, 124.26, 127.28, 127.99, 135.87, 138.49, 143.48, 146.08, 146.99, 153.97, 165.65 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 193.27 (**C=O**) ppm.

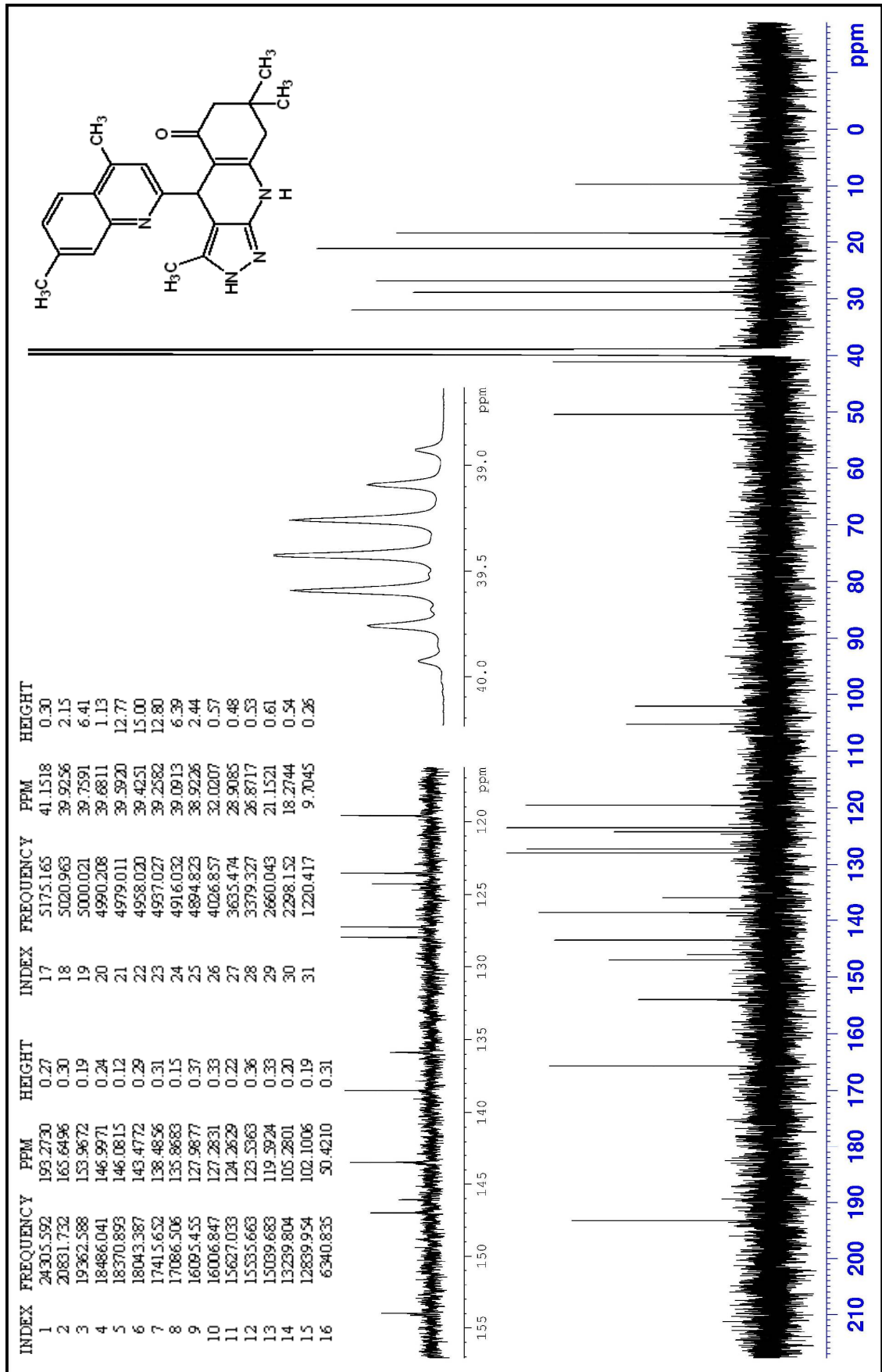
GC-MS m/z (%) : 386(M⁺, 4), 385(M-1, 28), 384(M-2, 100), 369(50), 328(28), 192(9), 177(6), 155(2).



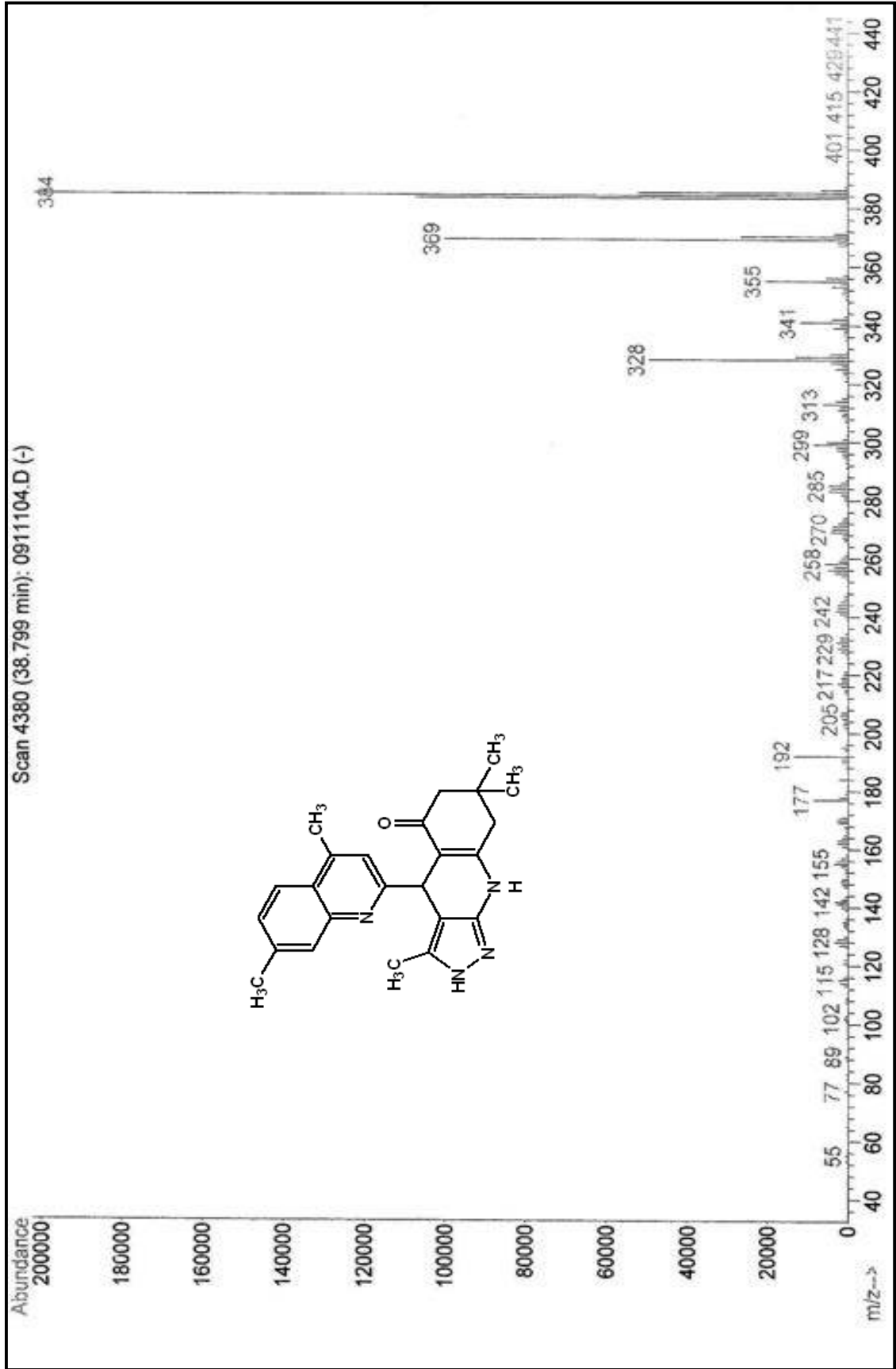
Şekil 11.17 Bileşik 8'in FT-IR Spektrumu (ATR)



Şekil 11.18 Bileşik 8'in ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



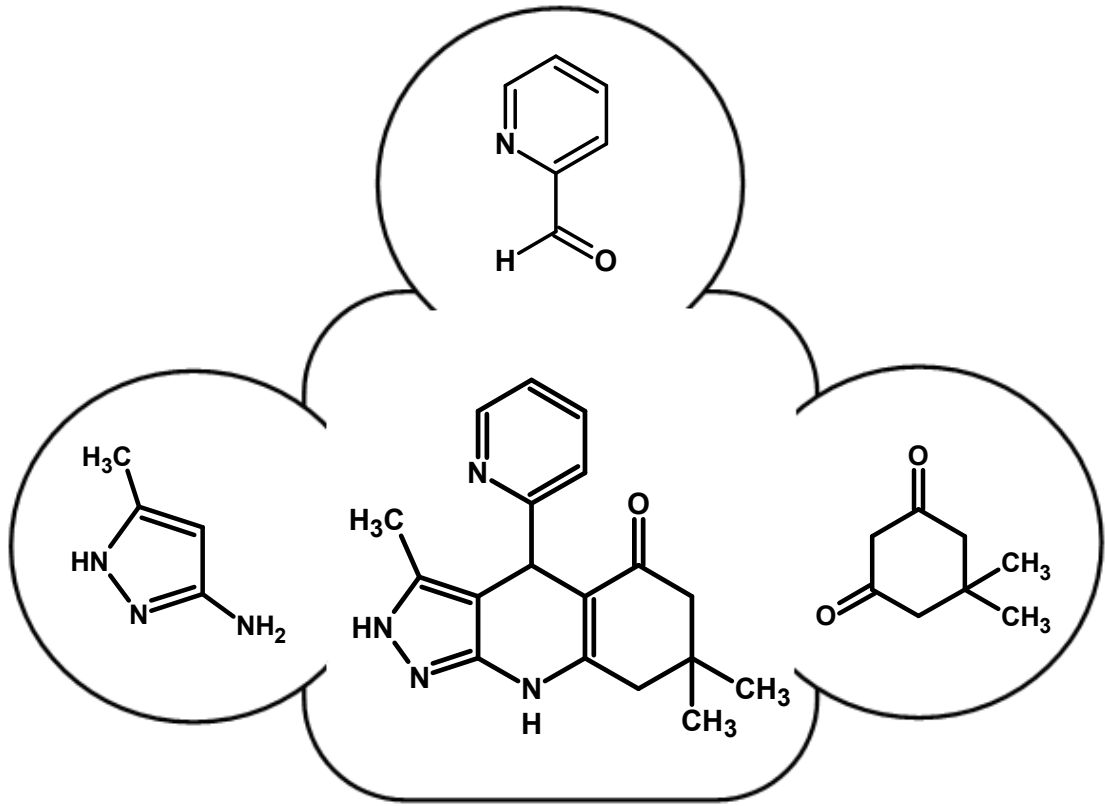
Şekil 11.19 Bileşik 8'in ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil 11.20 Bileşik 8'in GC-MS Spektrumu (MeOH)

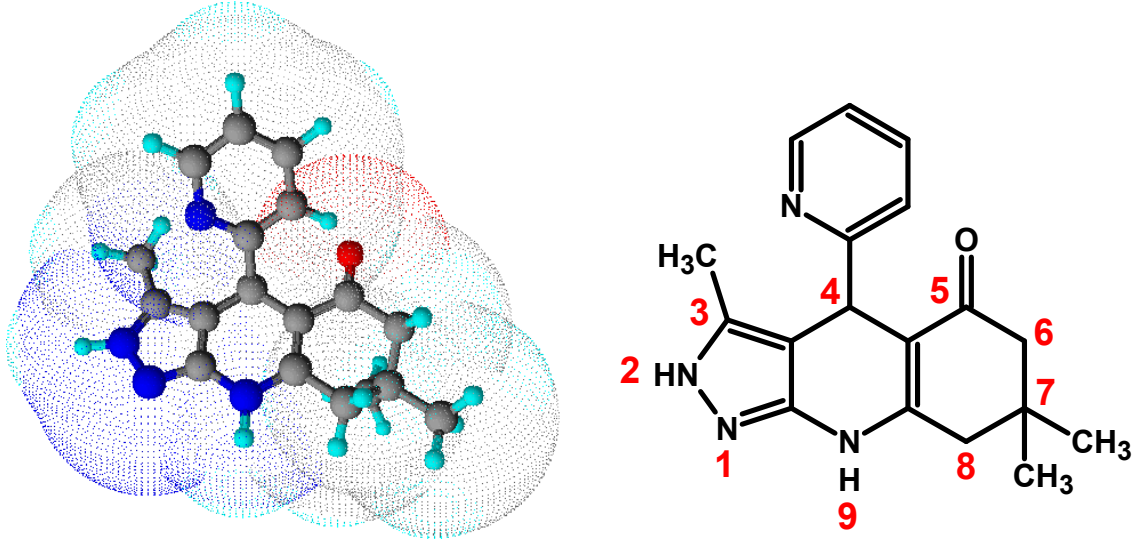
11.5 Bileşik 9

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



Çizelge 11.5 Bileşik 9'un reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	308.378
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	80
Erime noktası (°C)	298-300
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat-hekzan
Renk ve kristal yapısı	Beyaz toz
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.21 Bileşik 9'un moleküler modeli ve yapısal formülü

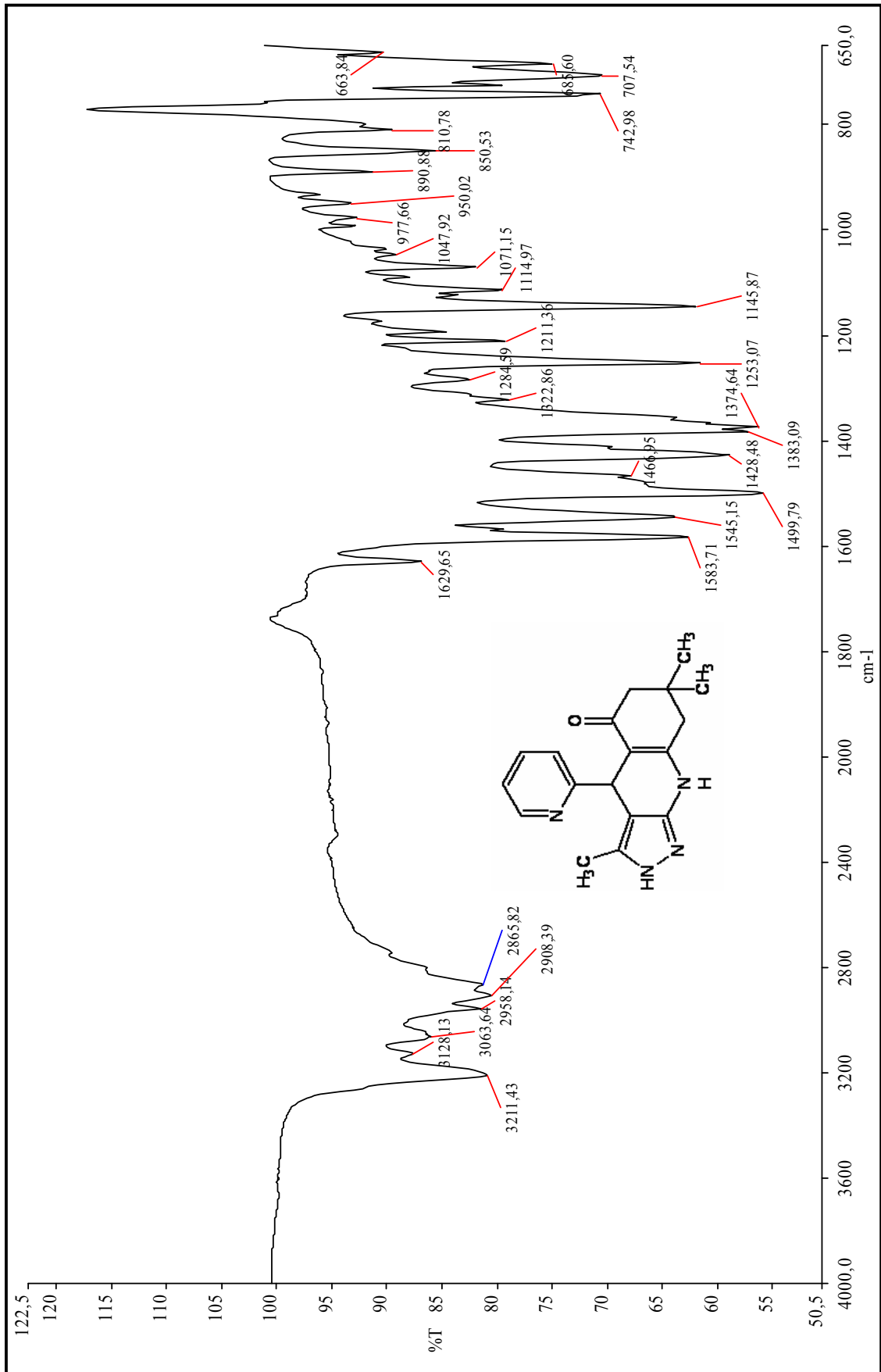
11.5.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (KBr) : 3211 ve 3128 (N-H gerilimleri), 3063 (heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2958 ve 2908 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1583 (C=O gerilimi), 1568, 1545 ve 1428 (heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 850, 742 ve 685 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

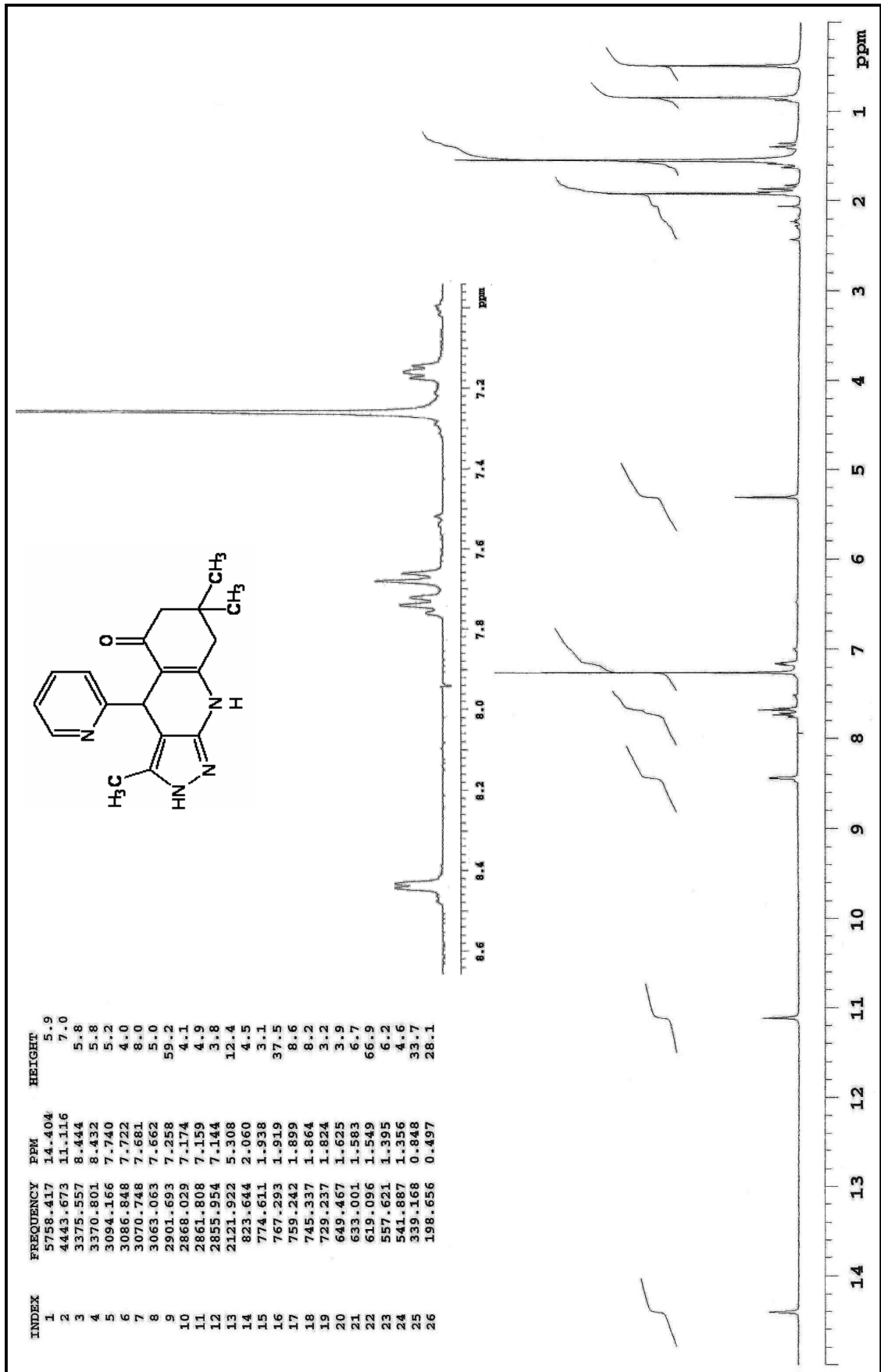
¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.50 ve 0.85 (3H, s, **7-CH₃**), 1.38 ve 1.60 (1H, d, J=16.1 Hz, **6-H_A**, **6-H_B**), 1.84 ve 1.91 (1H, d, J=15.7 Hz, **8-H_A**, **8-H_B**) 1.92 (3H, s, **3-CH₃**), 5.31 (1H, s, **4-H**), 7.16 (1H, t, J=6.0 Hz, **Ar-H**), 7.67 (1H, brd, J=7.7 Hz, **Ar-H**), 7.74 (1H, t, J=7.3 Hz, **Ar-H**), 8.44 (1H, brd, J=4.8 Hz, **Ar-H**), 11.12 (1H, s, **9-N-H**), 14.40 (1H, s, **2-N-H**), ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 10.33 (**3-CH₃**), 25.73 ve 29.92 (**7-(CH₃)₂**), 31.53 (**C-7**), 39.52 (**C-4**), 41.78 (**C-8**), 51.05 (**C-6**), 103.02, 105.75, 122.22, 124.80, 135.56, 137.03, 147.47, 147.86, 154.24, 165.77 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 194.21 (**C=O**) ppm.

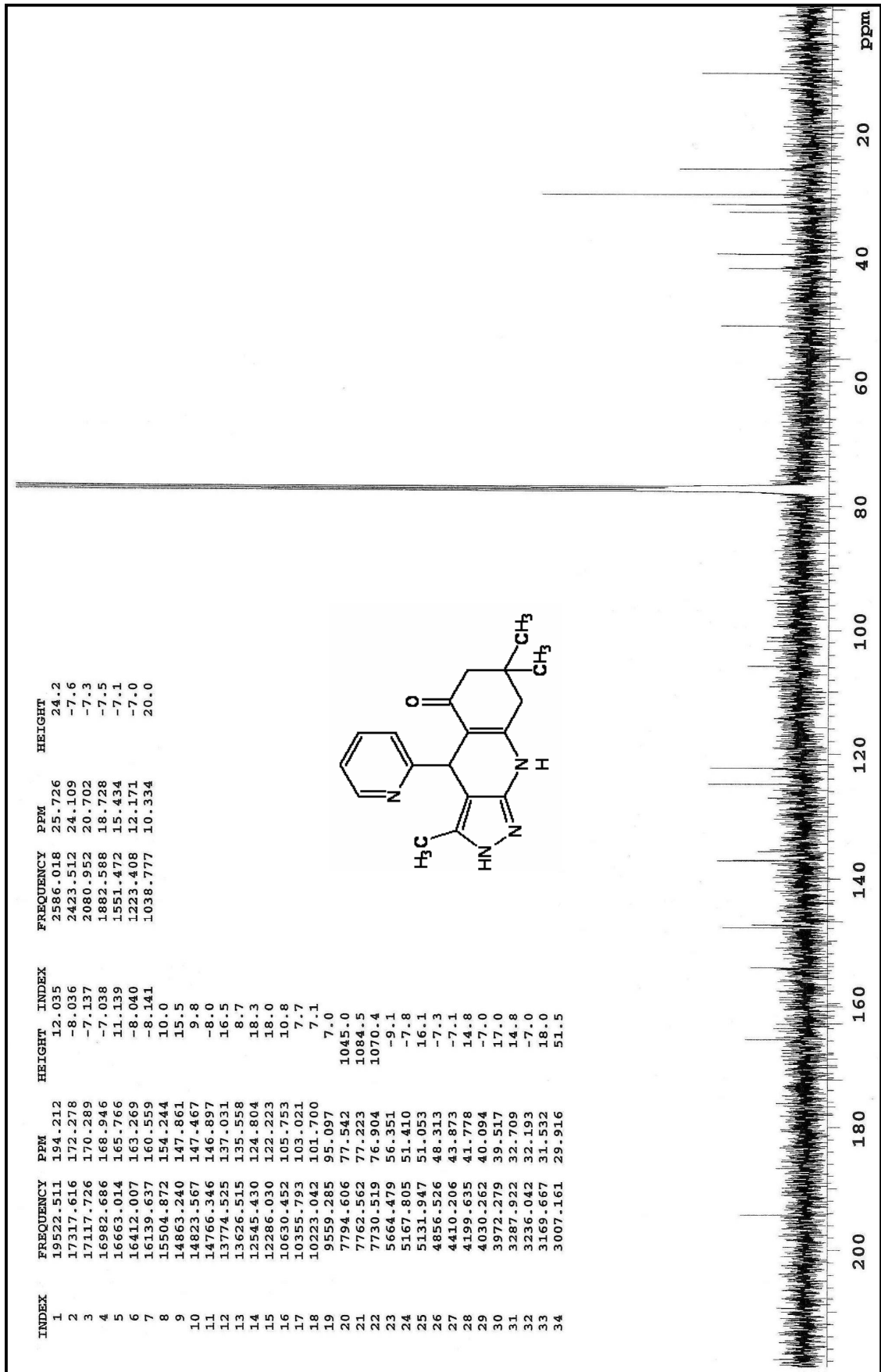
GC-MS m/z (%) : 308(M⁺, 3), 307(M-1, 22), 306(M-2, 100), 277(53), 250(53), 221(11), 192(5), 180(5), 154(3), 78(5).



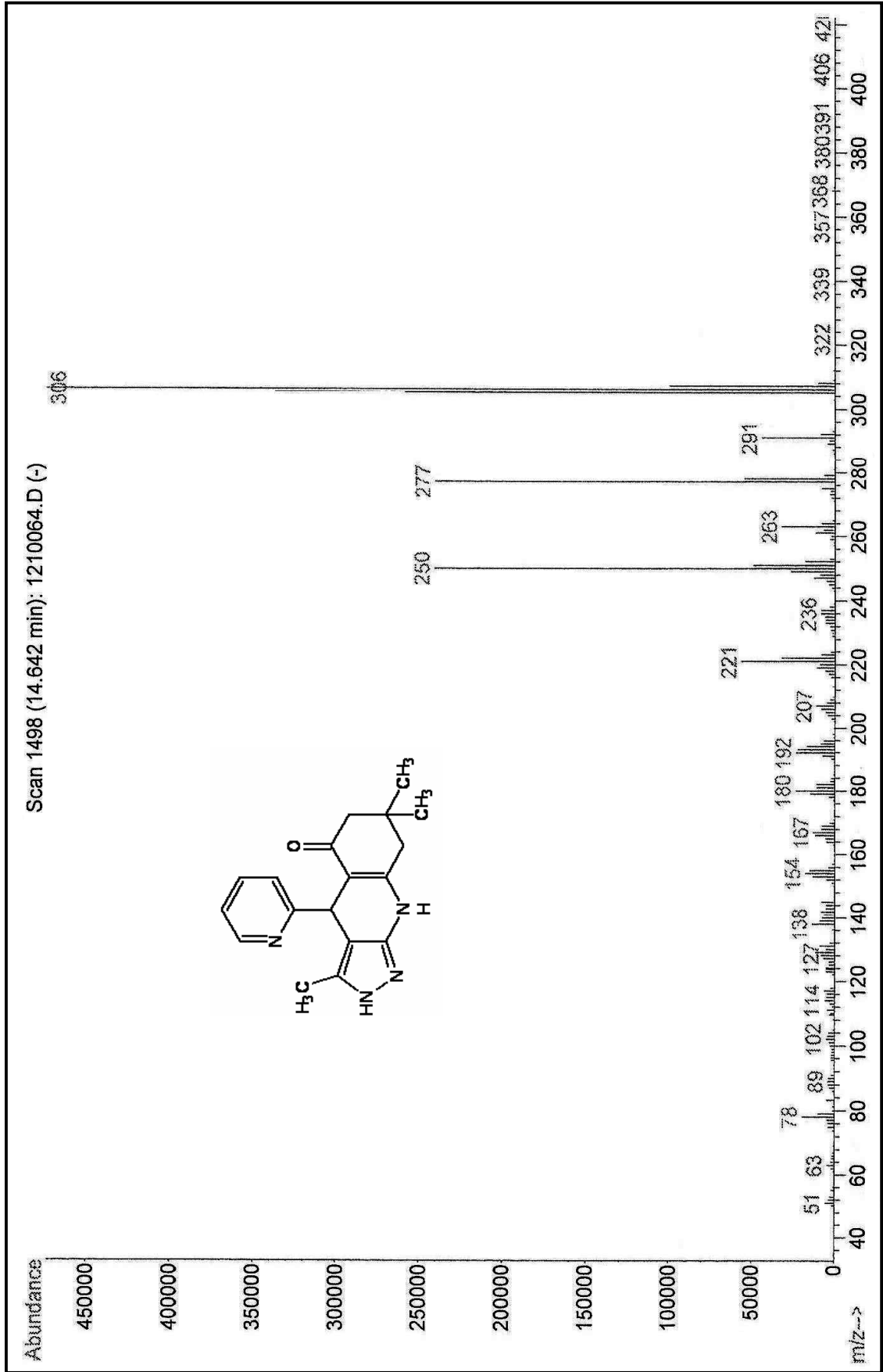
Şekil 11.22 Bileşik 9'un FT-IR Spektrumu (KBr)



Şekil 11.23 Bileşik 9'un ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



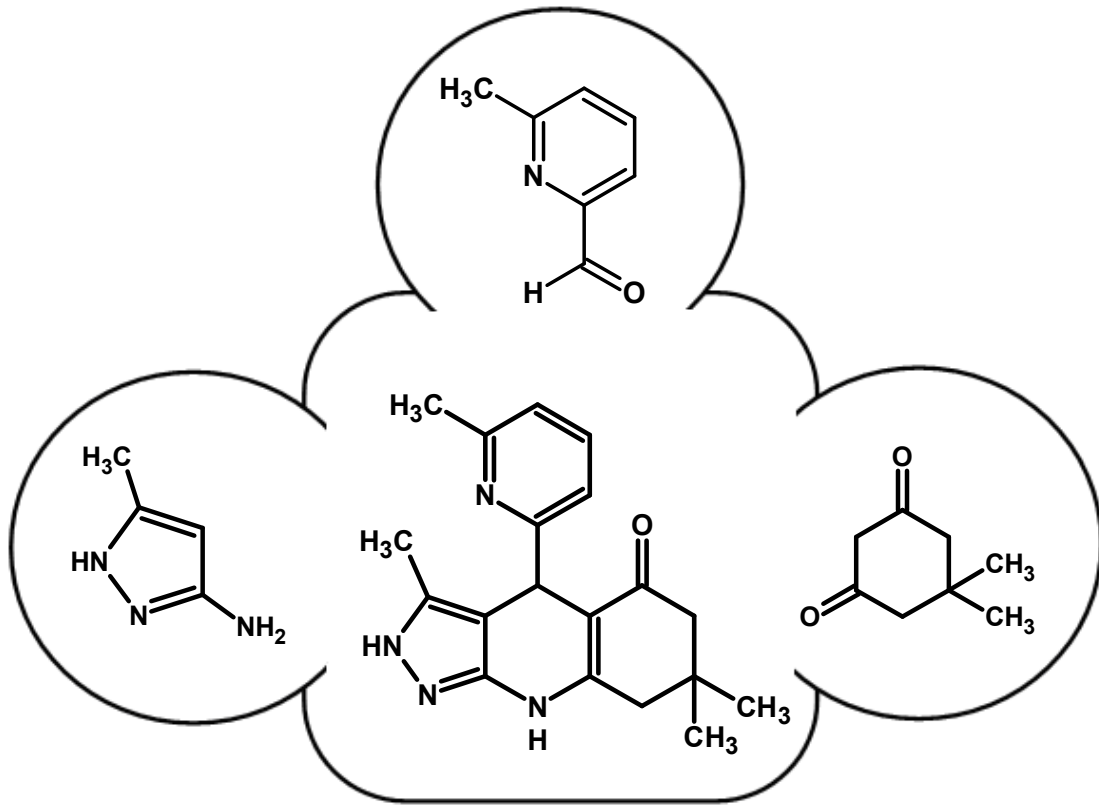
Şekil 11.24 Bileşik 9'un ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 11.25 Bileşik 9'un GC-MS Spektrumu (MeOH)

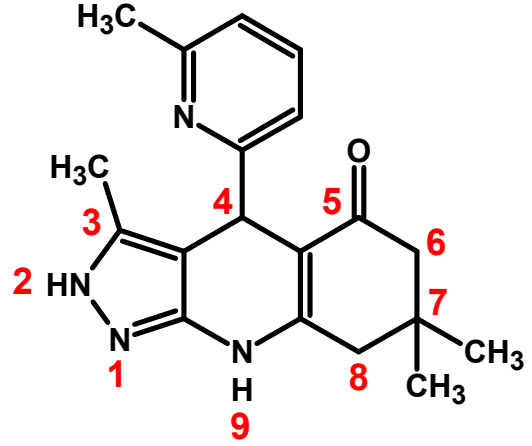
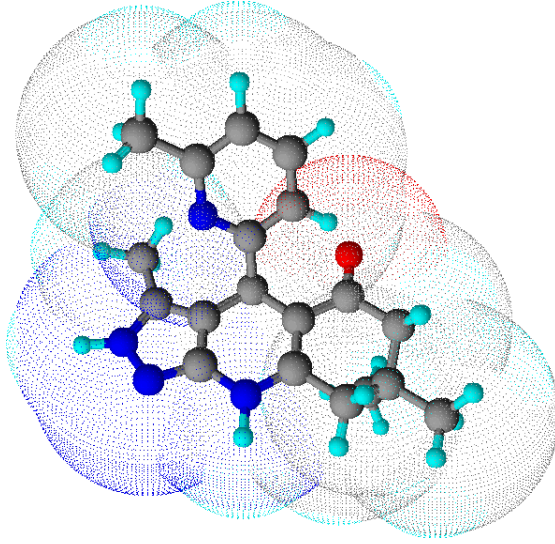
11.6 Bileşik 10

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



Çizelge 11.6 Bileşik 10'un reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	322.404
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	87
Erime noktası (°C)	288-290
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat-hekzan
Renk ve kristal yapısı	Beyaz toz
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.26 Bileşik 10'un moleküler modeli ve yapısal formülü

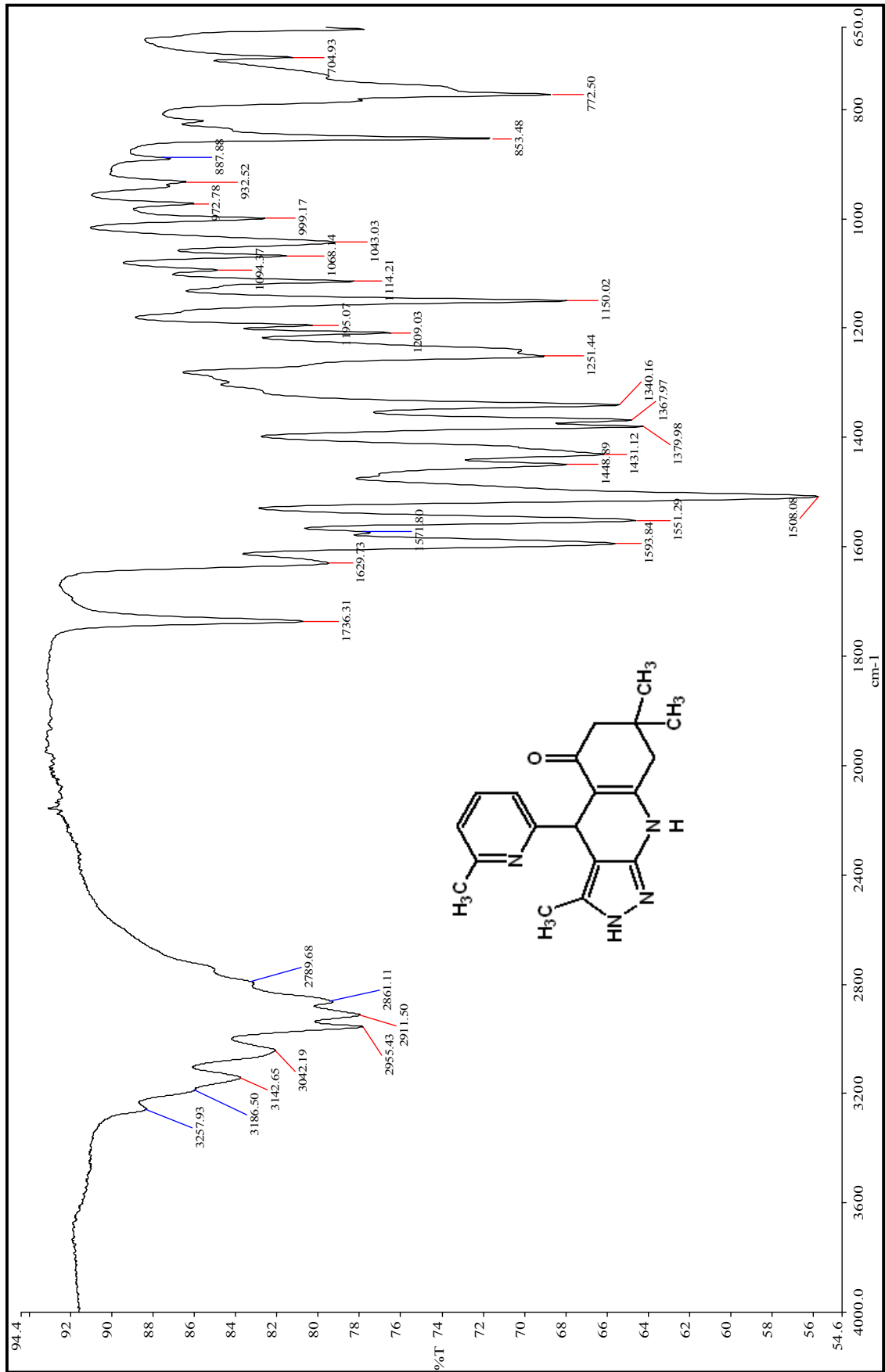
11.6.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (ATR) : 3257 ve 3142 (N-H gerilimleri), 3042 (heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2955 ve 2911 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1593 (C=O gerilimi), 1551, 1508 ve 1448 (heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 853, 772 ve 704 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

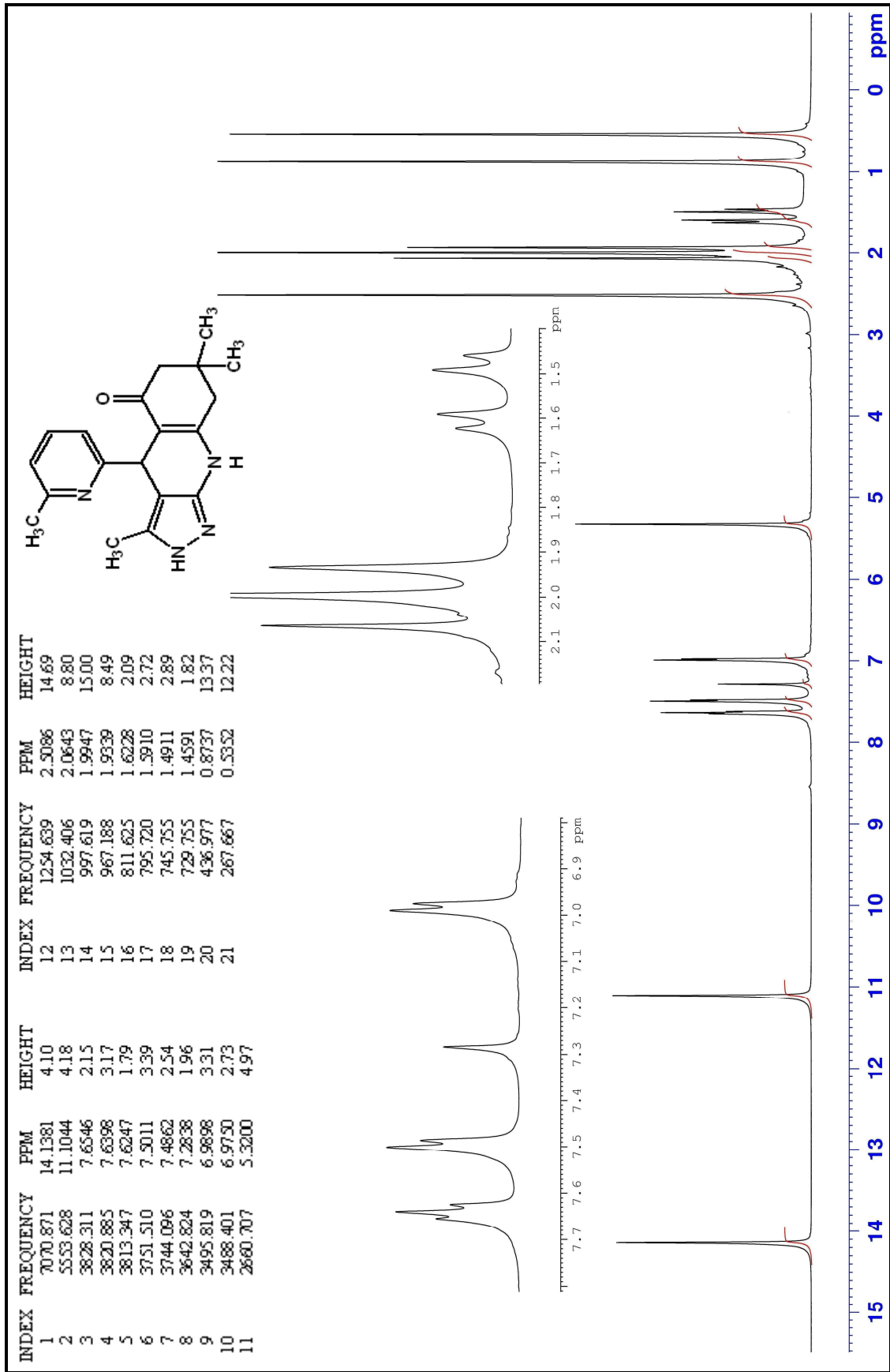
¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.54 ve 0.87 (3H, s, **7-CH₃**), 1.48 ve 1.61 (1H, d, J=16.0 Hz, **6-H_A**, **6-H_B**), 1.93 ve 2.06 (1H, brs, **8-H_A**, **8-H_B**), 1.99 (3H, s, **3-CH₃**), 2.51 (3H, s, Hetaril-**6-CH₃**), 5.32 (1H, s, **4-H**), 6.98 (1H, brd, J=7.4 Hz, **Ar-H**), 7.49 (1H, brd, J=7.4 Hz, **Ar-H**), 7.64 (1H, t, J=7.4 Hz, **Ar-H**), 11.10 (1H, s, **9-N-H**), 14.14 (1H, s, **2-N-H**), ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 10.54 (**3-CH₃**), 14.41 (hetaril-**6-CH₃**), 23.65 ve 25.70 (**7-(CH₃)₂**), 32.47 (**C-7**), 39.83 (**C-4**), 41.37 (**C-8**), 50.74 (**C-6**), 102.40, 105.43, 122.07, 122.47, 134.76, 136.74, 146.96, 154.14, 157.32, 164.91 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 194.13 (C=O) ppm.

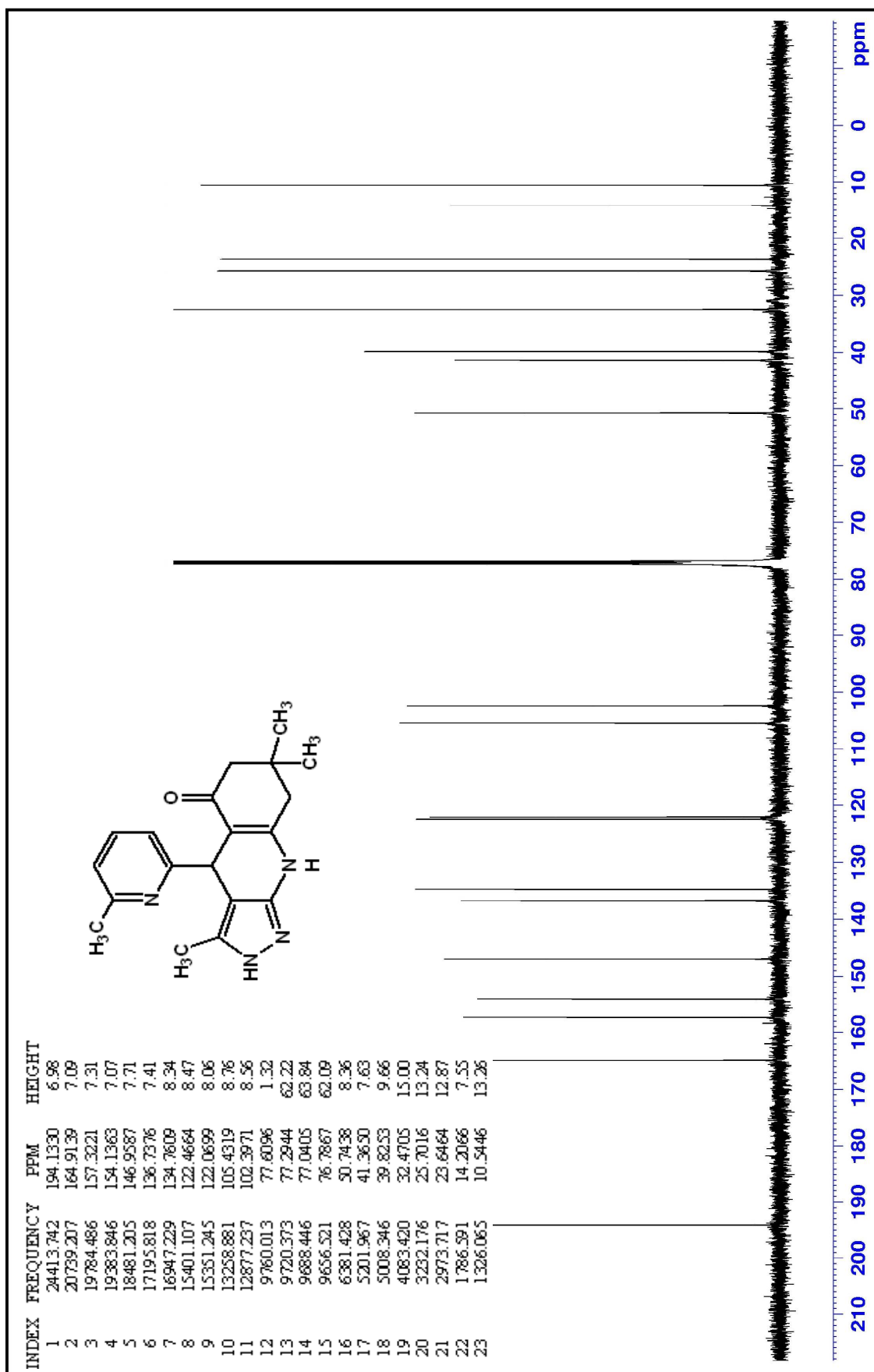
GC-MS m/z (%) : 322(M⁺, 2), 321(M-1, 19), 320(M-2, 89), 319(M-3, 100), 291(43), 264(42), 235(9), 207(5), 160(4), 92(4).



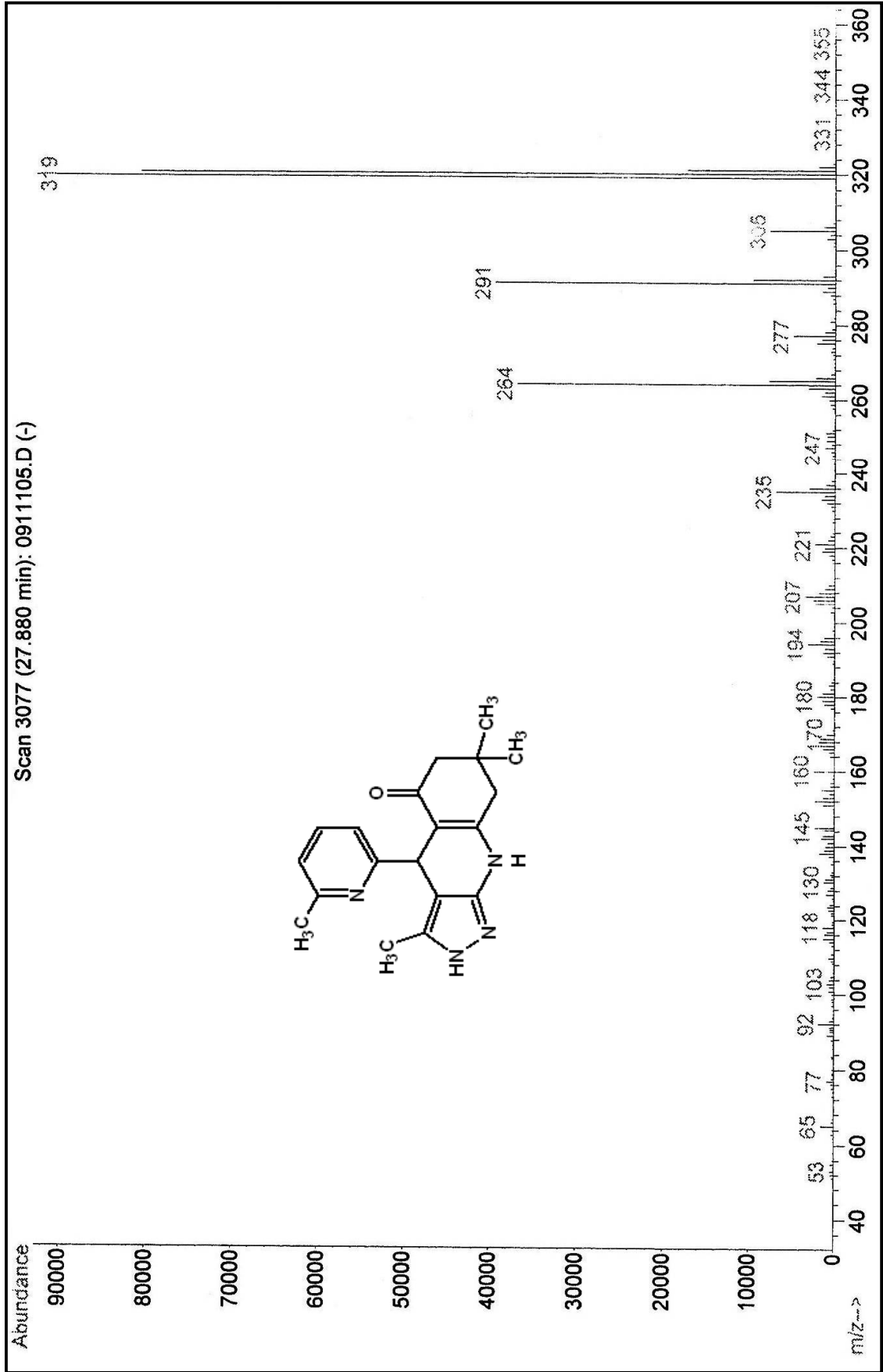
Şekil 11.27 Bileşik 10'un FT-IR Spektrumu (ATR)



Şekil 11.28 Bileşik 10'un ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



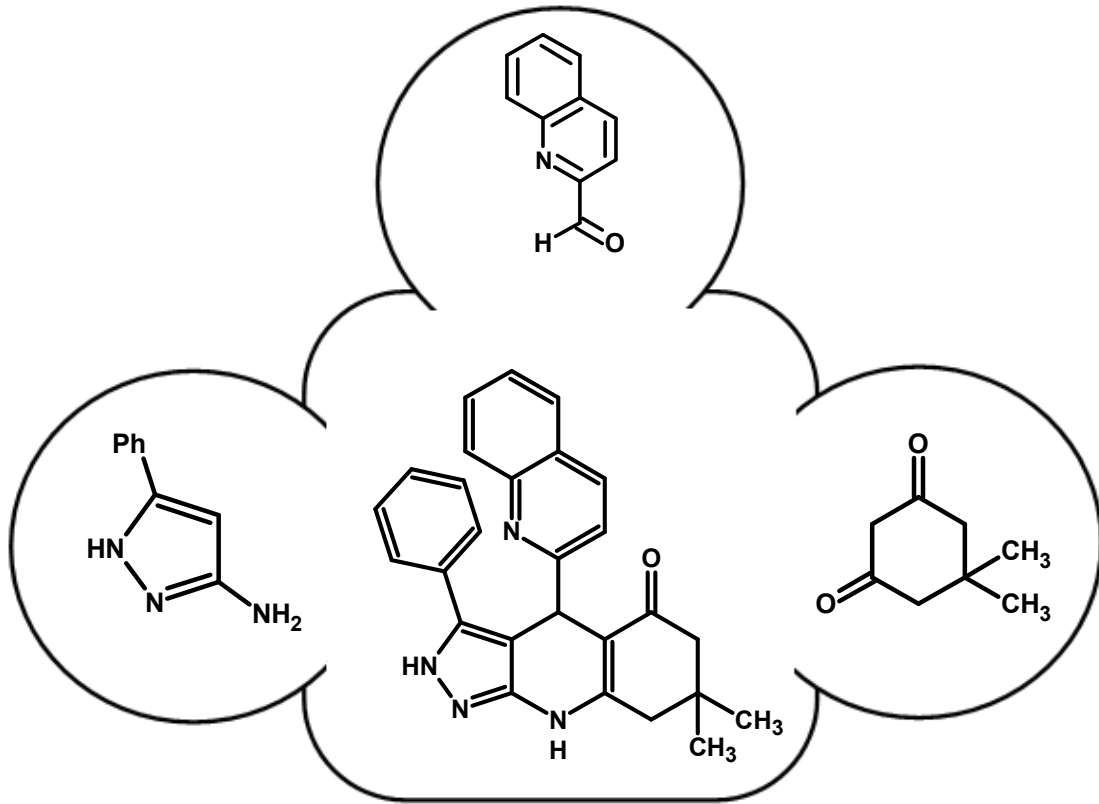
Şekil 11.29 Bileşik 10'un ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 11.30 Bileşik 10'un GC-MS Spektrumu (MeOH)

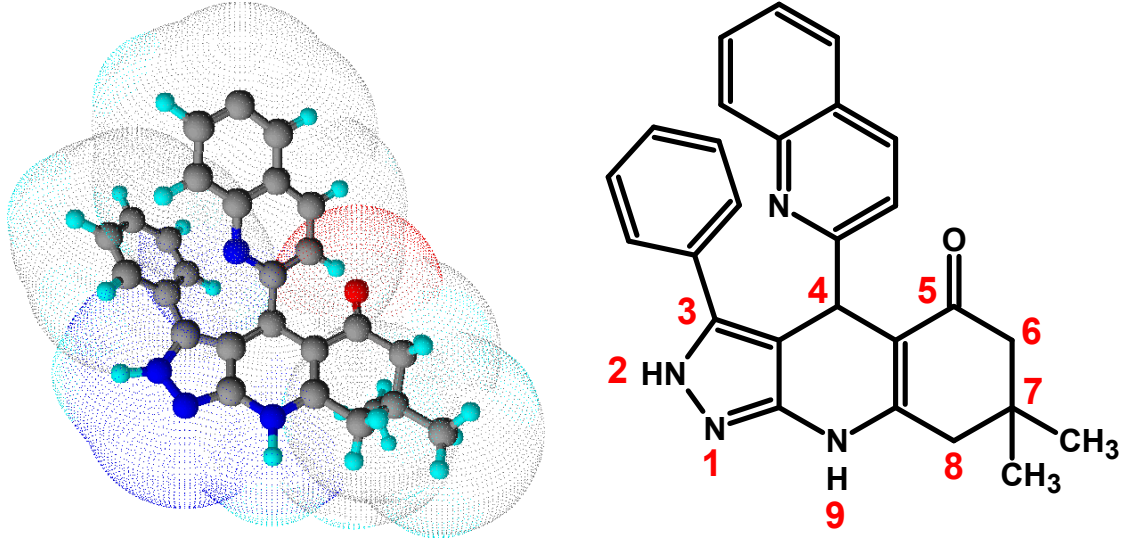
11.7 Bileşik 11

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



Çizelge 11.7 Bileşik 11'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	420.505
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	70
Erime noktası (°C)	286-288
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat-hekzan
Renk ve kristal yapısı	Beyaz toz
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.31 Bileşik 11'in moleküler modeli ve yapısal formülü

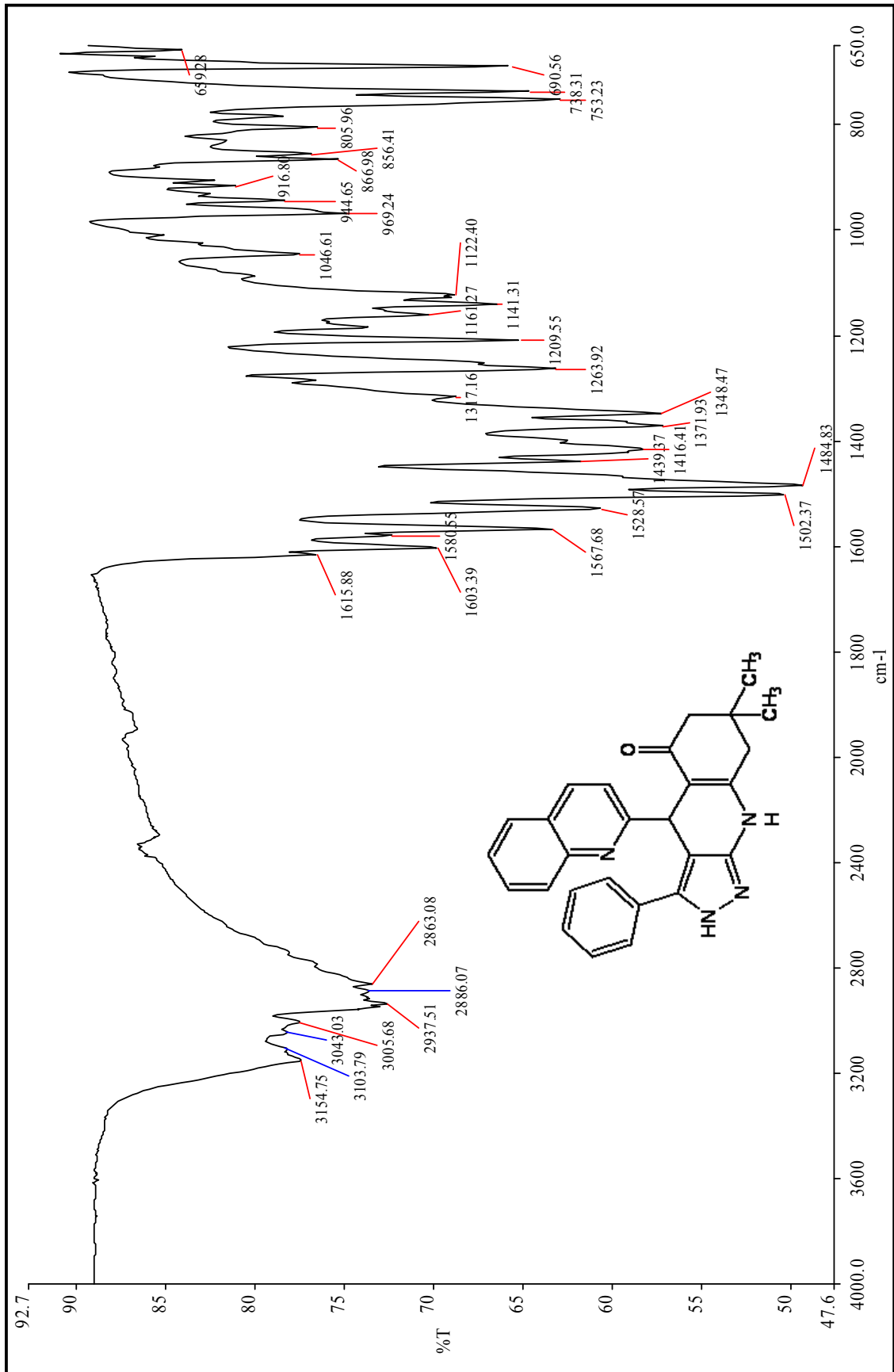
11.7.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (ATR) : 3154 ve 3103 (N-H gerilimleri), 3043 (aromatik ve heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2937 ve 2863 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1603 (C=O gerilimi), 1567, 1502 ve 1484 (aromatik ve heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 805, 753 ve 690 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

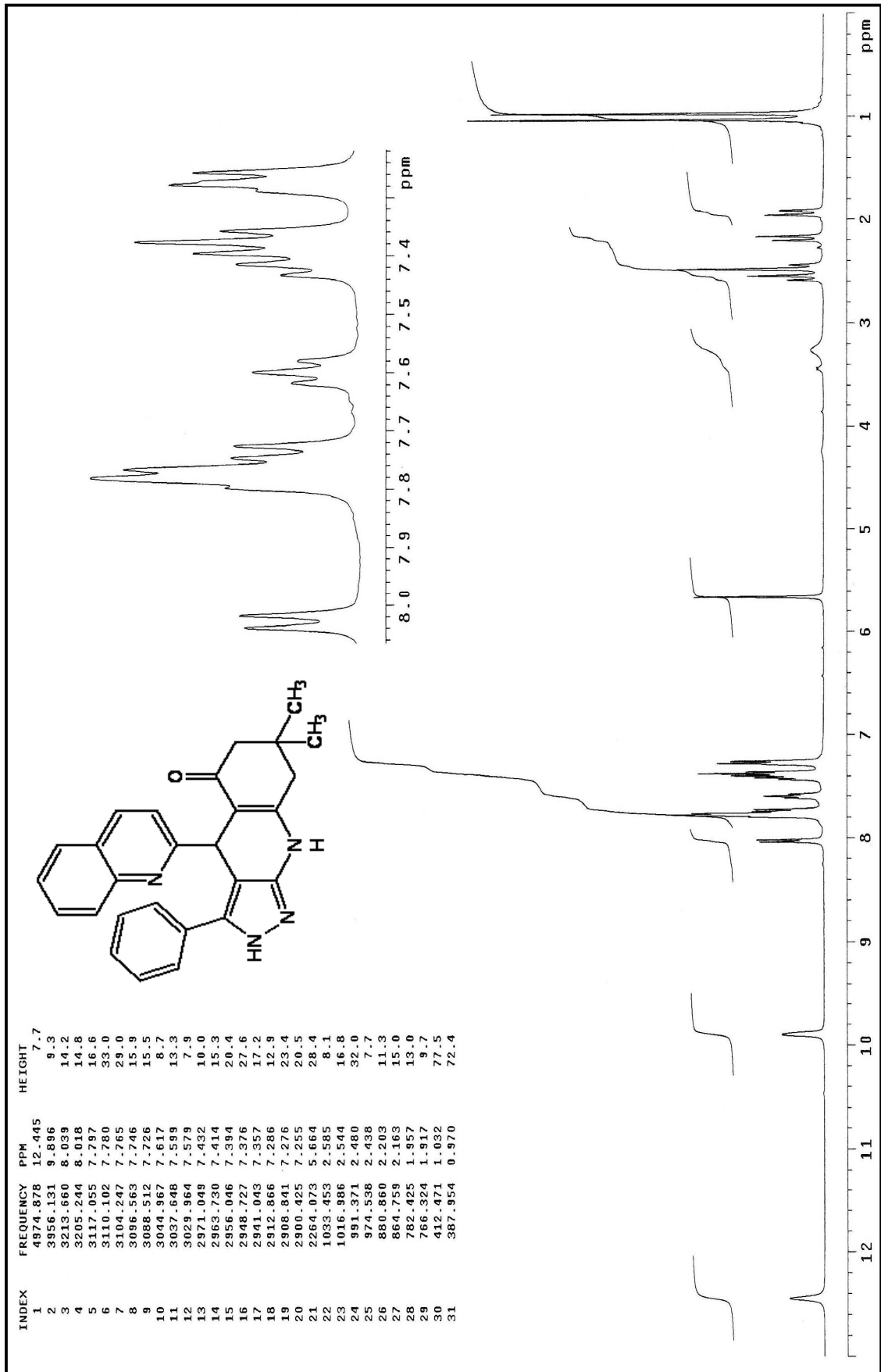
¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0.97 ve 1.03 (3H, s, **7-CH₃**), 1.94 ve 2.18 (1H, d, J=16.1 Hz, **6-H_A**, **6-H_B**), 2.46 ve 2.56 (1H, d, J=16.6 Hz, **8-H_A**, **8-H_B**), 5.66 (1H, s, **4-H**), 7.27 (2H, brd, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 7.40 (3H, m, **Ar-H**), 7.60 (1H, t, J=7.5 Hz, **Ar-H**), 7.74 (2H, d, J=8.1 Hz, **Ar-H**), 7.78 (2H, m, **Ar-H**), 8.03 (1H, brd, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 9.90 (1H, s, **9-N-H**), 12.45 (1H, s, **2-N-H**), ppm.

¹³C NMR (DMSO-d₆) : δ 27.13 ve 29.88 (**7-(CH₃)₂**), 32.75 (**C-7**), 39.81 (**C-4**), 41.72 (**C-8**), 51.11 (**C-6**), 102.83, 106.85, 121.54, 126.28, 126.97, 127.07, 128.11, 128.61, 129.18, 129.22, 129.77, 129.93, 136.49, 138.72, 147.19, 148.43, 154.19, 165.99 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 193.63 (**C=O**) ppm.

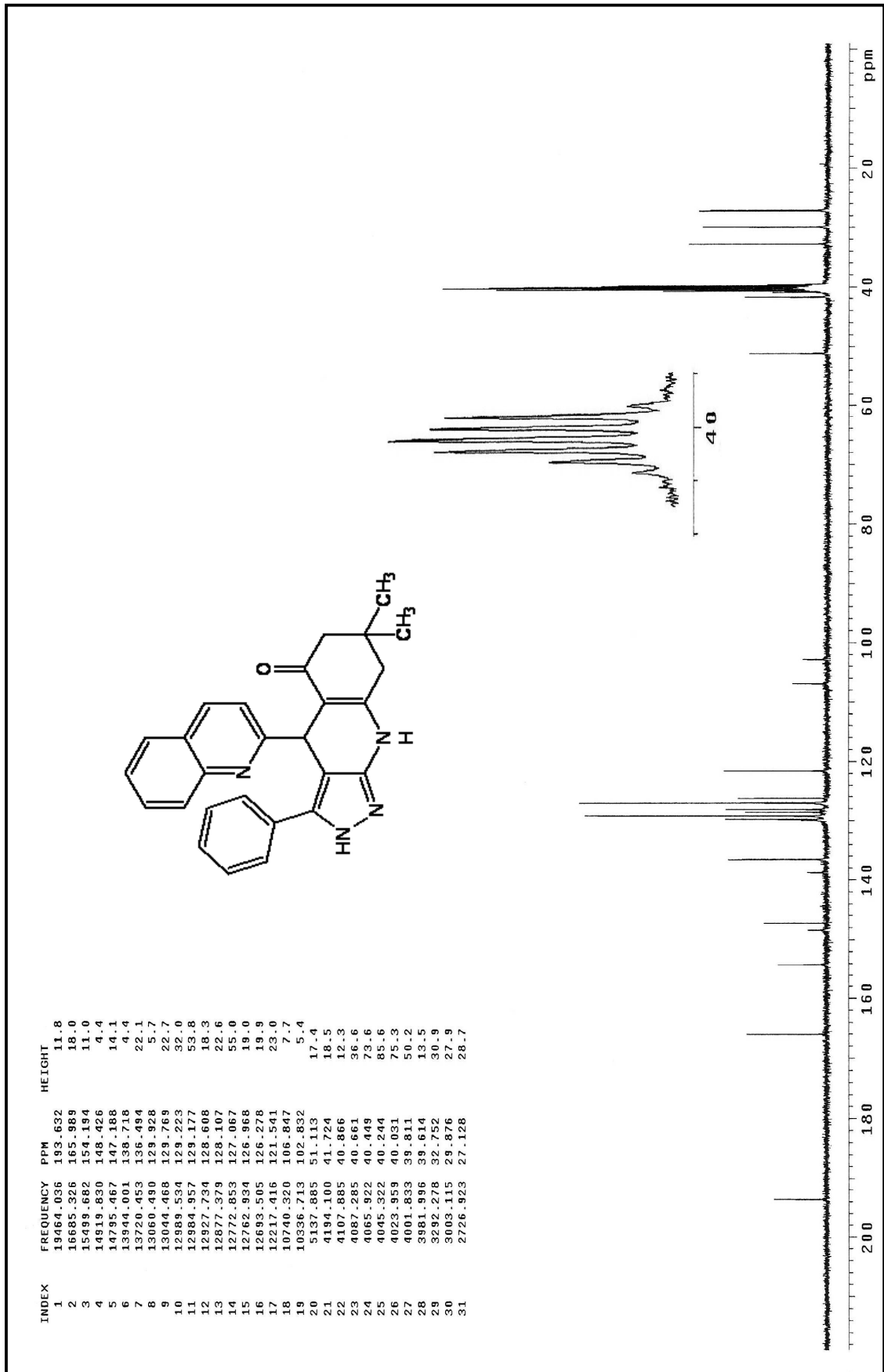
GC-MS m/z (%) : 420(M⁺, 5), 419(M-1, 32), 418(M-2, 100), 389(35), 362(36), 333(4), 305(5), 291(2), 230(2), 209(6), 194(3), 128(5), 77(3).



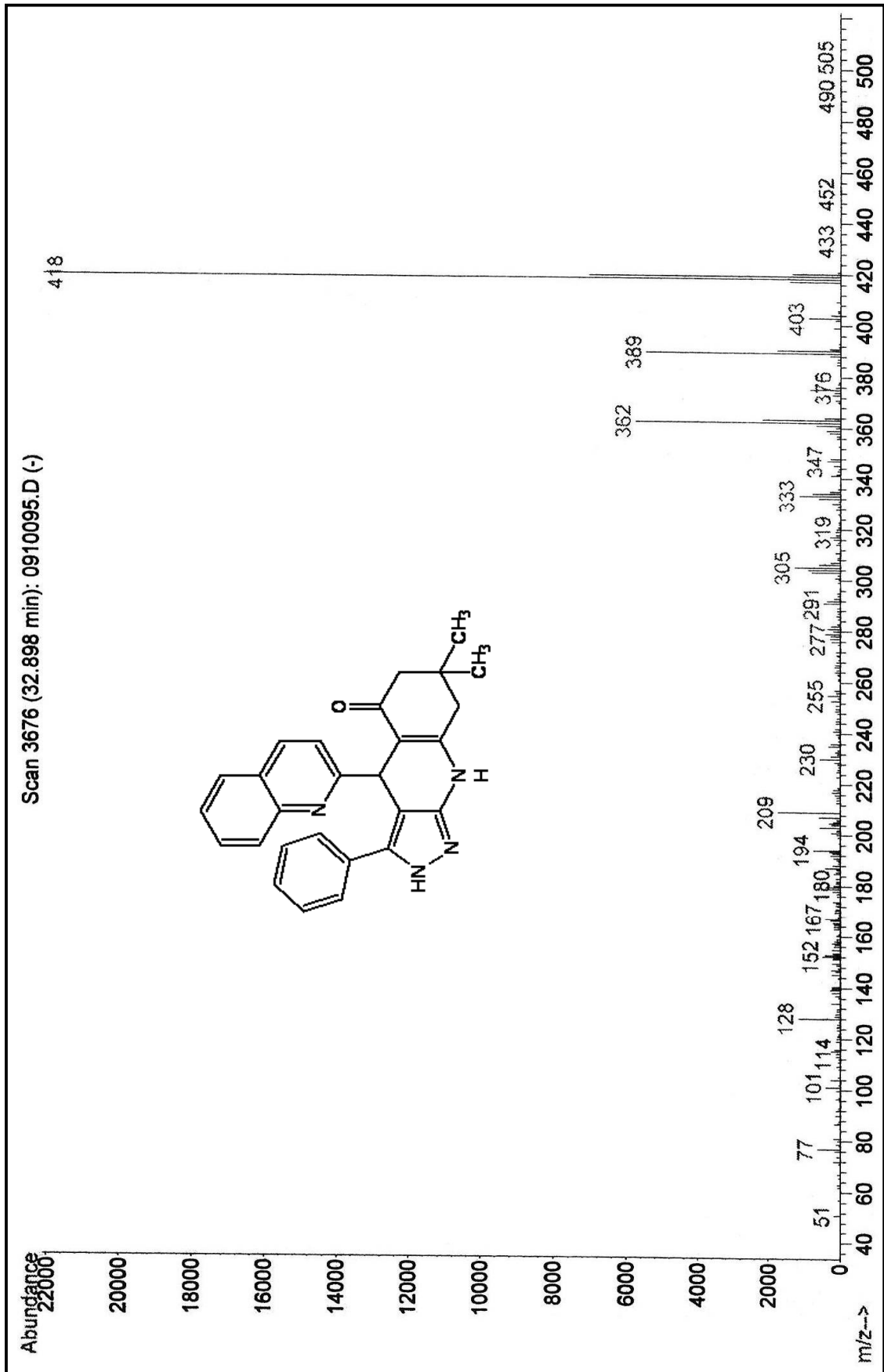
Şekil 11.32 Bileşik 11'in FT-IR Spektrumu (ATR)



Şekil 11.33 Bileşik 11'in ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



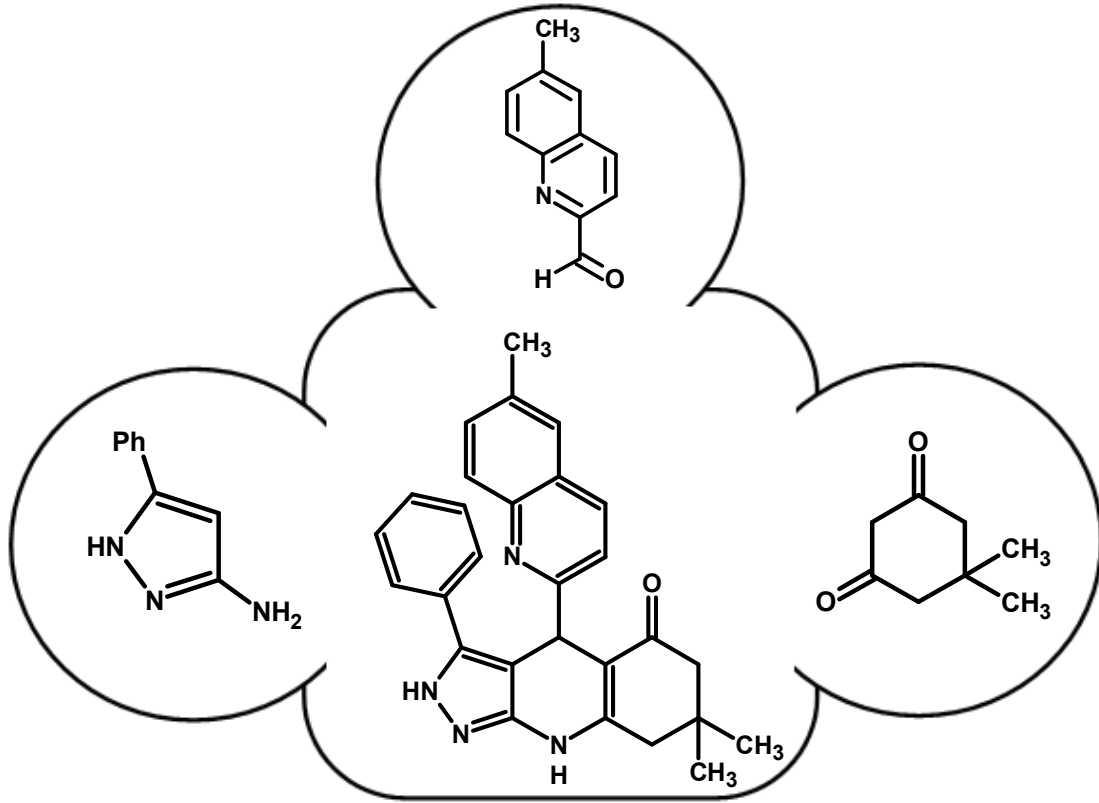
Şekil 11.34 Bileşik 11'in ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil 11.35 Bileşik 11'in GC-MS Spektrumu (MeOH)

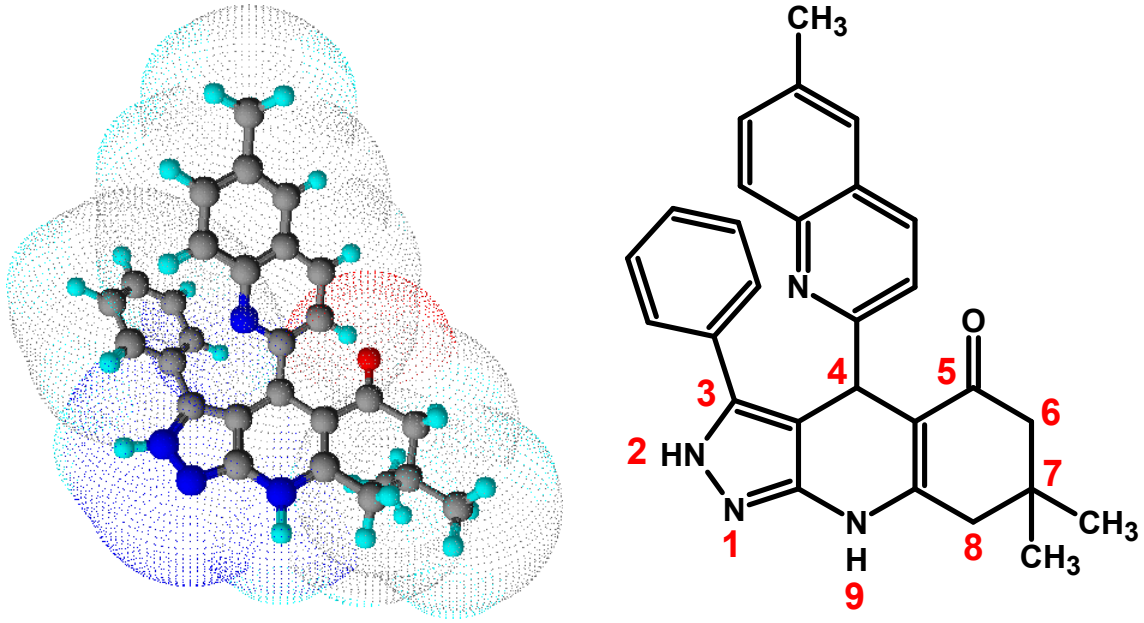
11.8 Bileşik 12

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



Çizelge 11.8 Bileşik 12'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	434.532
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	68
Erime noktası (°C)	268-270
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat-hekzan
Renk ve kristal yapısı	Beyaz toz
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.36 Bileşik 12'nin moleküler modeli ve yapısal formülü

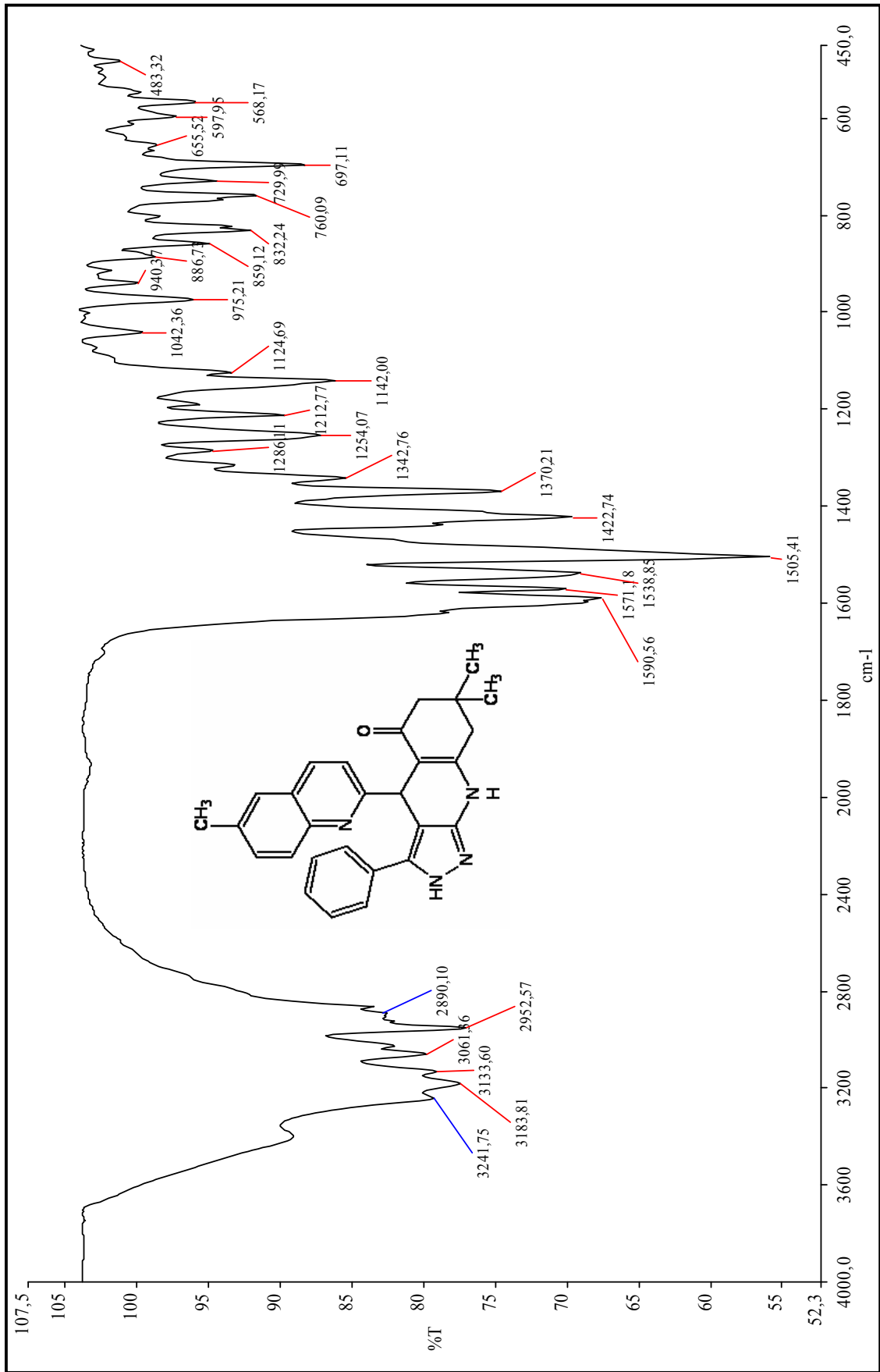
11.8.1 Bileşik 12'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (KBr) : 3241 ve 3183 (N-H gerilimleri), 3061 (aromatik ve heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2952 ve 2890 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1590 (C=O gerilimi), 1571, 1505 ve 1422 (aromatik ve heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 832, 697 ve 568 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

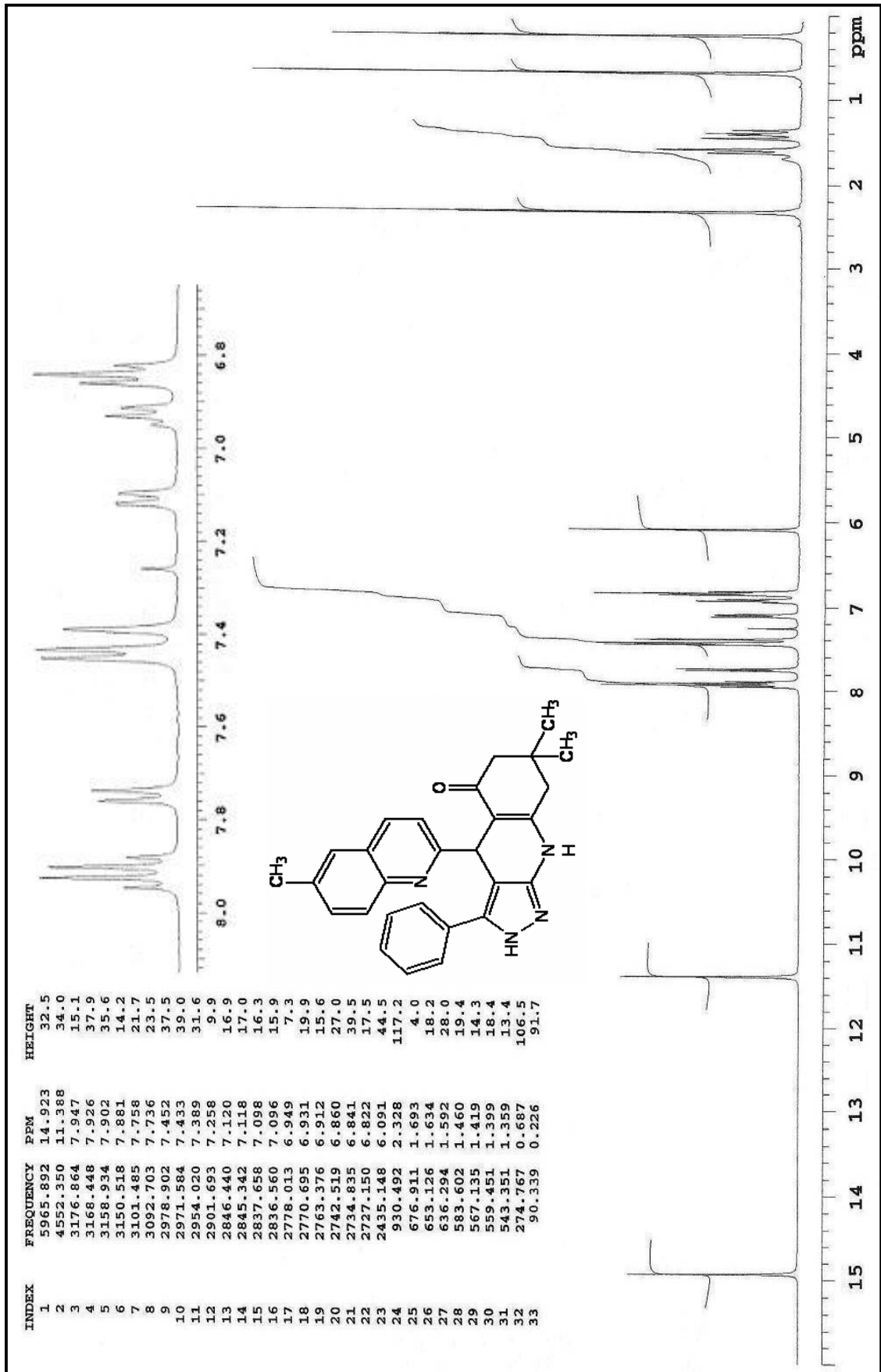
¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.23 ve 0.69 (3H, s, **7-CH₃**), 1.38 ve 1.44 (1H, d, J=16.3 Hz, **6-H_A**, **6-H_B**), 1.61 (2H, d, J=16.8 Hz, **8-H_A**, **8-H_B**), 2.33 (3H, s, hetaril-**6-CH₃**), 6.09 (1H, s, **4-H**), 6.84 (2H, t, J=7.7 Hz, **Ar-H**), 6.93 (1H, t, J=7.3 Hz, **Ar-H**), 7.11 (1H, dd, J=8.8 ; 1.1 Hz, **Ar-H**), 7.39 (1H, brs, **Ar-H**), 7.44 (2H, brd, J=7.3 Hz, **Ar-H**), 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz, **Ar-H**), 7.89 (1H, d, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 7.94 (1H, d, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 11.39 (1H, s, **9-N-H**), 14.92 (1H, s, **2-N-H**), ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 21.47 (hetaril-**6-CH₃**), 26.06 ve 28.51 (**7-(CH₃)₂**), 32.50 (**C-7**), 41.14 (**C-4**), 41.28 (**C-8**), 50.21 (**C-6**), 103.01, 106.48, 125.46, 126.31, 126.63, 127.07, 127.57, 128.20, 128.33, 129.20, 131.63, 135.17, 135.89, 138.91, 146.06, 148.61, 154.47, 165.86 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 194.77 (**C=O**) ppm.

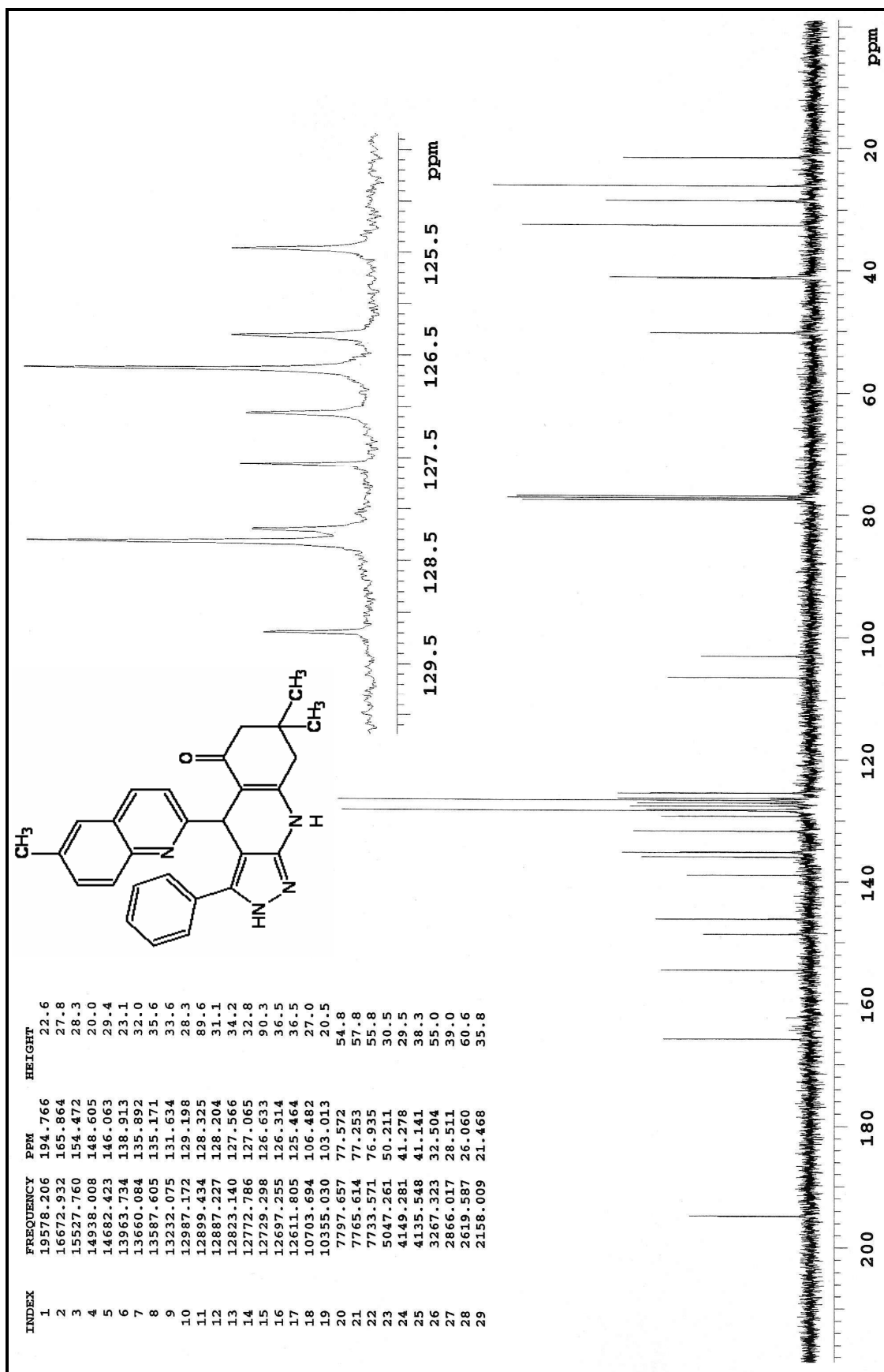
GC-MS m/z (%) : 434(M⁺, 6), 433(M-1, 31), 432(M-2, 100), 403(26), 376(28), 347(5), 303(3), 216(6), 201(6), 160(3), 77(3).



Şekil 11.37 Bileşik 12'nin FT-IR Spektrumu (KBr)



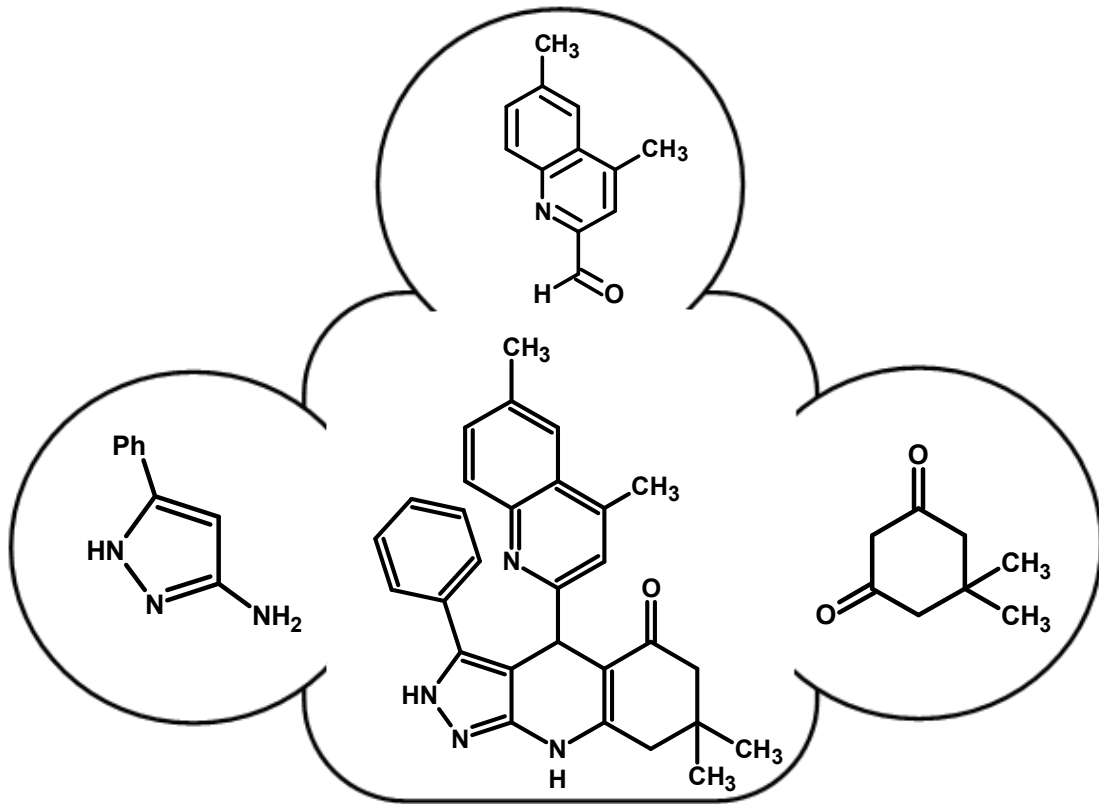
Şekil 11.38 Bileşik 12'nin ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 11.39 Bileşik 12'nin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)

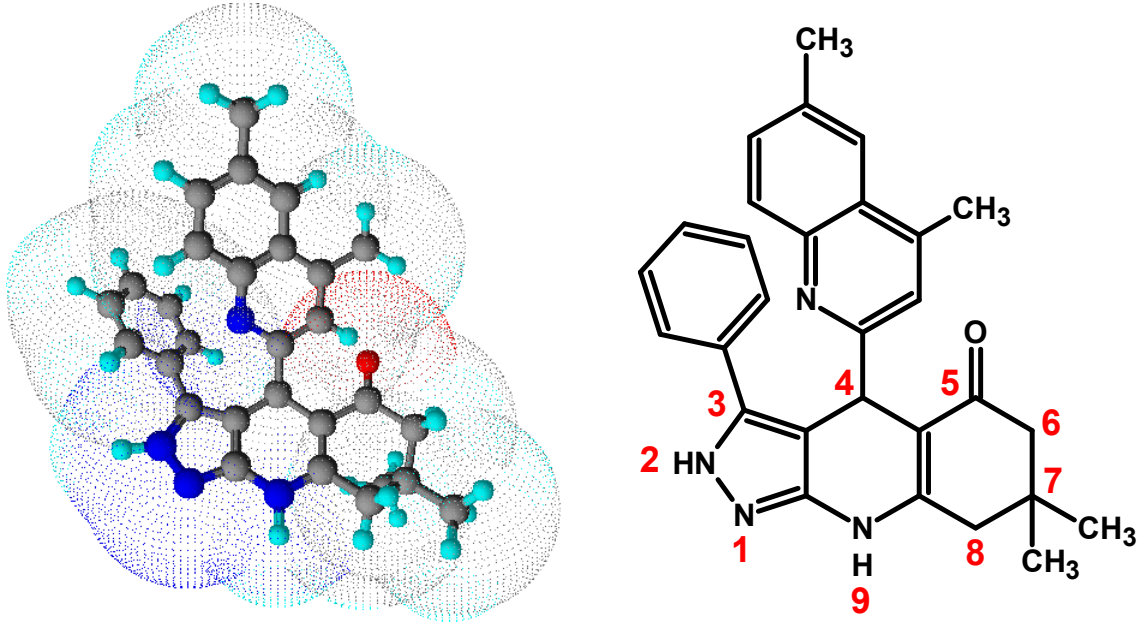
11.9 Bileşik 13

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



Çizelge 11.9 Bileşik 13'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	448.558
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	64
Erime noktası (°C)	300-301
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat-hekzan
Renk ve kristal yapısı	Beyaz toz
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.41 Bileşik 13'ün moleküler modeli ve yapısal formülü

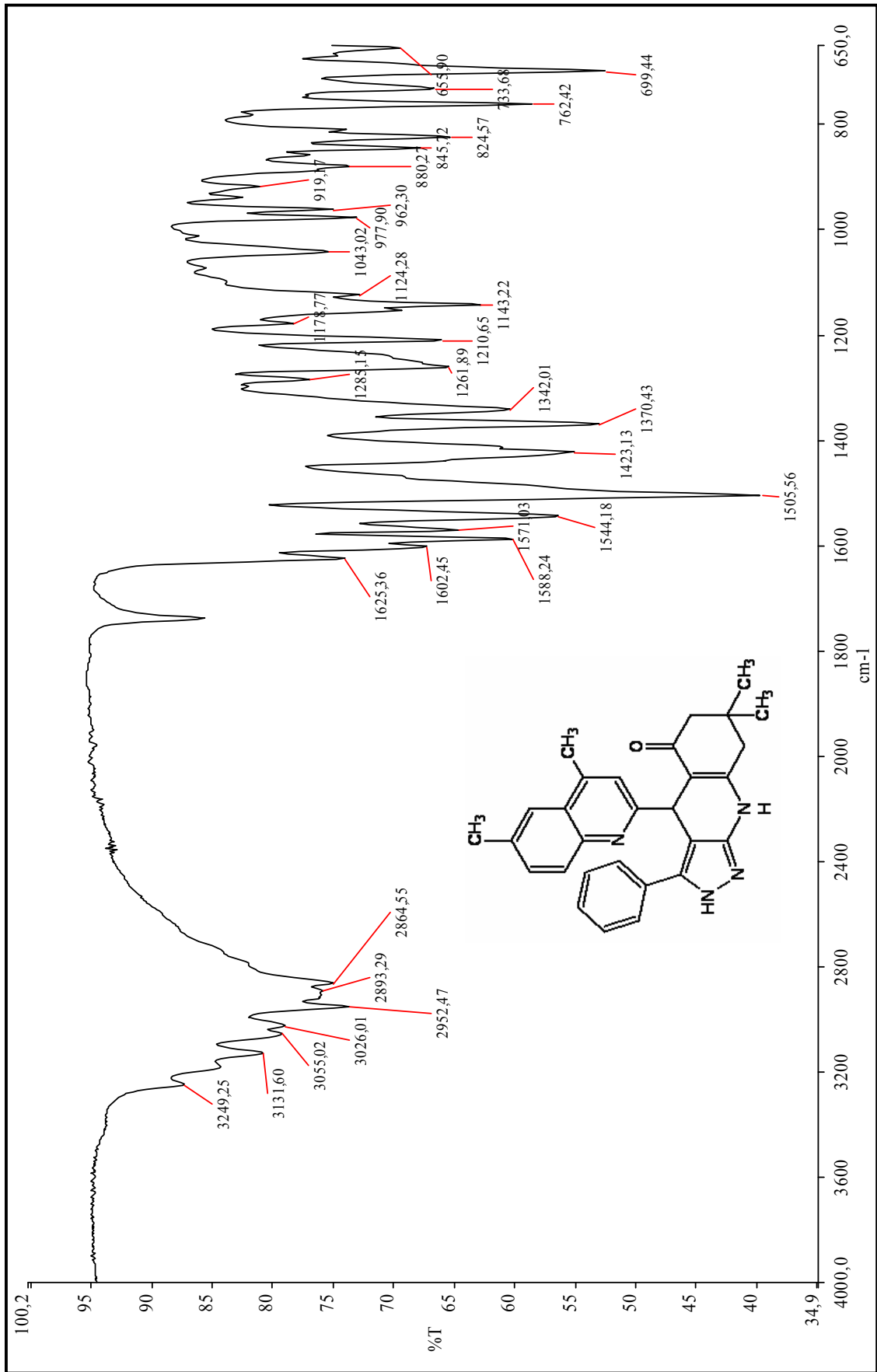
11.9.1 Bileşik 13'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (KBr) : 3249 ve 3179 (N-H gerilimleri), 3055 (aromatik ve heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2952 ve 2893 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1588 (C=O gerilimi), 1571, 1505 ve 1423 (aromatik ve heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 824, 762 ve 699 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

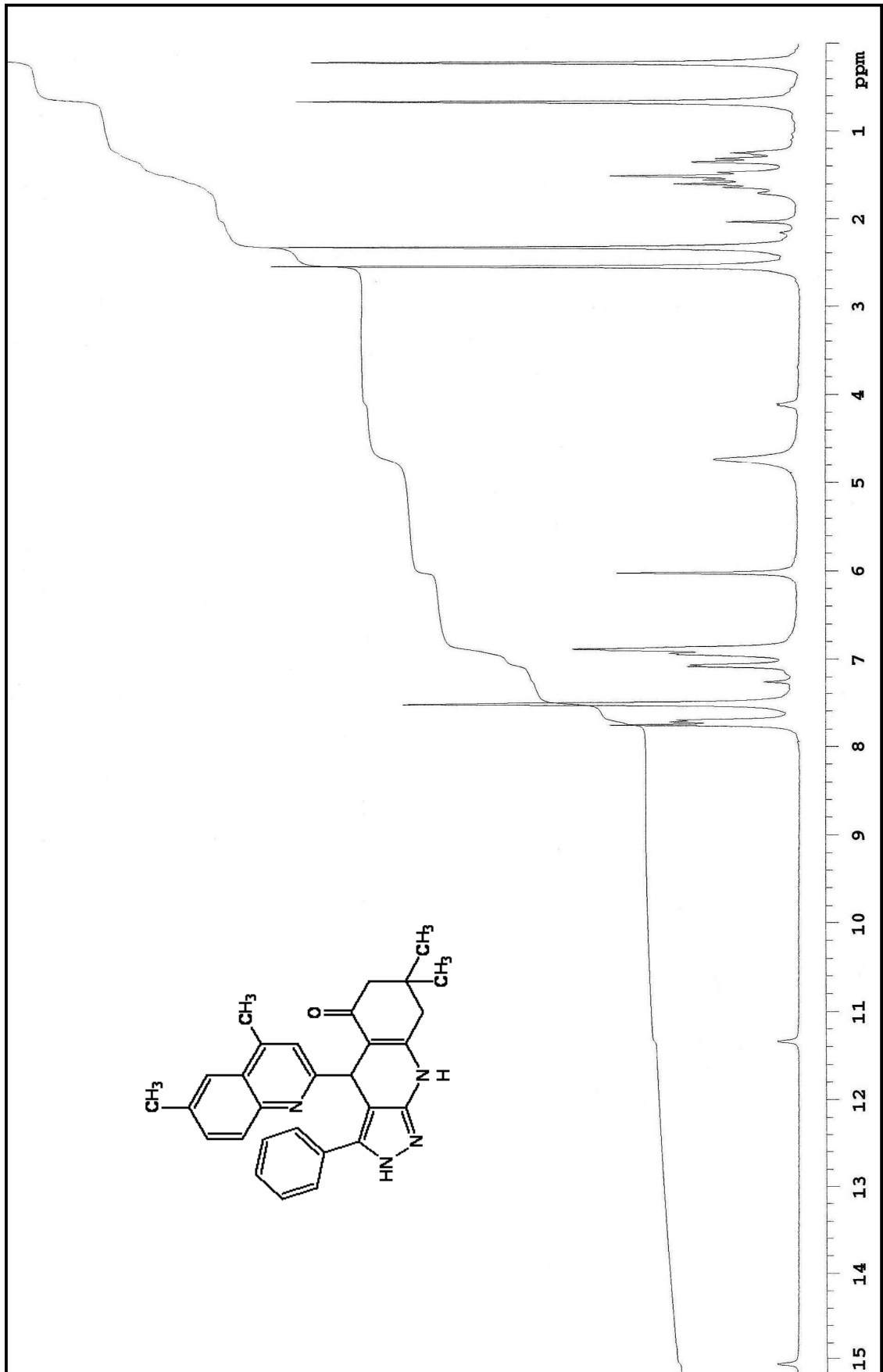
¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.23 ve 0.68 (3H, s, **7-CH₃**), 1.34 ve 1.49 (1H, d, J=16.7 Hz, **6-H_A**, **6-H_B**), 1.58 ve 1.62 (1H, d, J=16.1 Hz, **8-H_A**, **8-H_B**), 2.34 (3H, s, hetaril-**6-CH₃**), 2.56 (3H, s, hetaril-**4-CH₃**), 6.03 (1H, s, **4-H**), 6.88 (2H, t, J=7.1 Hz, **Ar-H**), 6.95 (1H, t, J=7.0 Hz, **Ar-H**), 7.07 (1H, brd, J=8.8 Hz, **Ar-H**), 7.51 (1H, brs, **Ar-H**), 7.52 (2H, brd, J=5.9 Hz, **Ar-H**), 7.72 (1H, d, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 7.76 (1H, s, **Ar-H**), 11.37 (1H, s, **9-N-H**), 15.04 (1H, s, **2-N-H**) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 18.77 (hetaril-**6-CH₃**), 21.71 (hetaril-**4-CH₃**), 26.02 ve 28.48 (**7-(CH₃)₂**), 32.53 (**C-7**), 40.94 (**C-4**), 41.20 (**C-8**), 50.27 (**C-6**), 103.09, 106.37, 123.21, 126.30, 126.83, 126.99, 127.55, 128.11, 128.16, 129.30, 131.12, 135.43, 138.93, 143.05, 145.91, 148.51, 154.59, 165.20 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 194.74 (C=O) ppm.

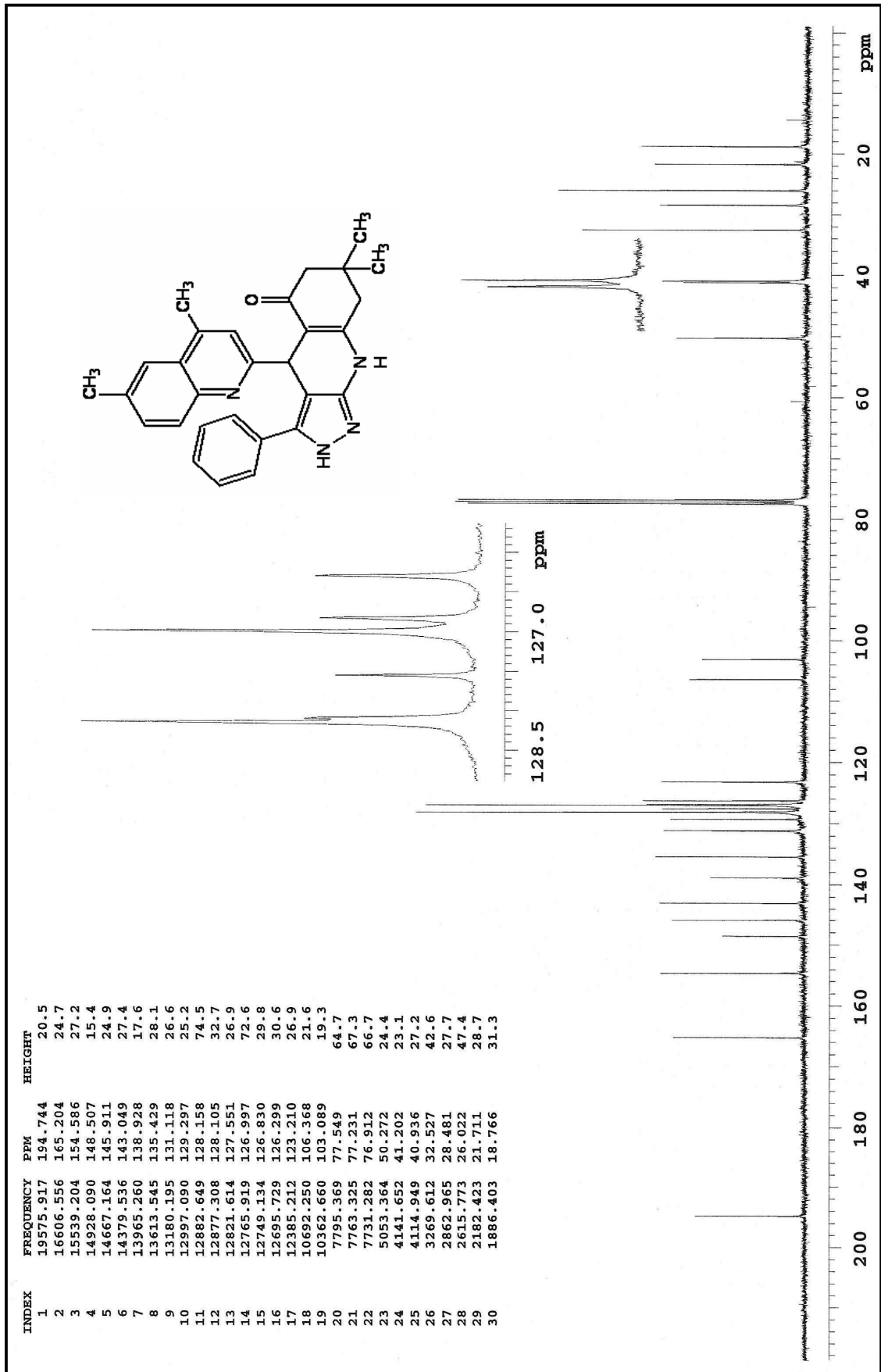
GC-MS m/z (%) : 448(M⁺, 4), 447(M-1, 34), 446(M-2, 100), 431(12), 417(11), 390(35), 361(3), 223(8), 208(6), 77(2).



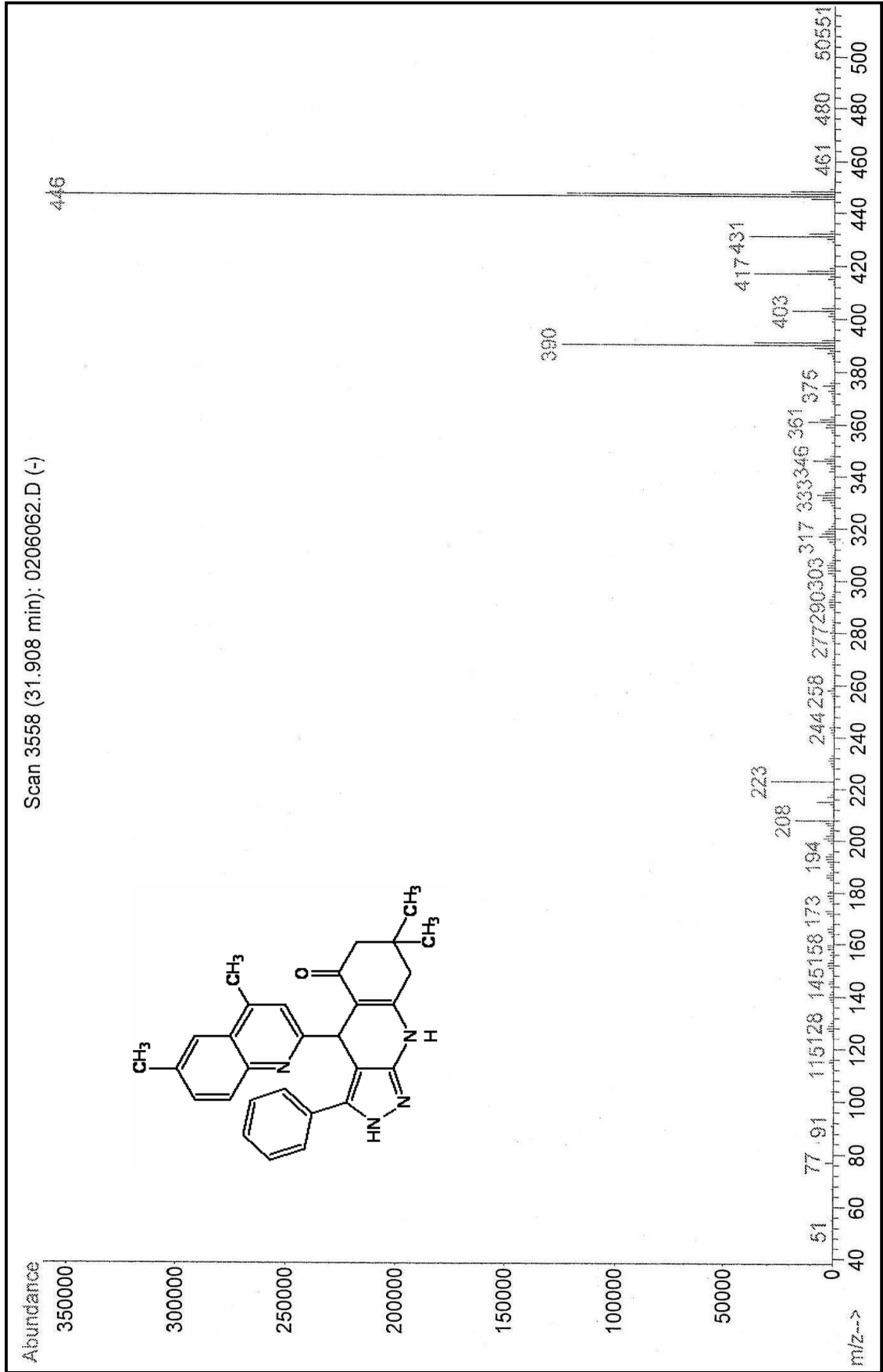
Şekil 11.42 Bileşik 13'ün FT-IR Spektrumu (KBr)



Şekil 11.44 Bileşik 13'ün D_2O Exchange ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



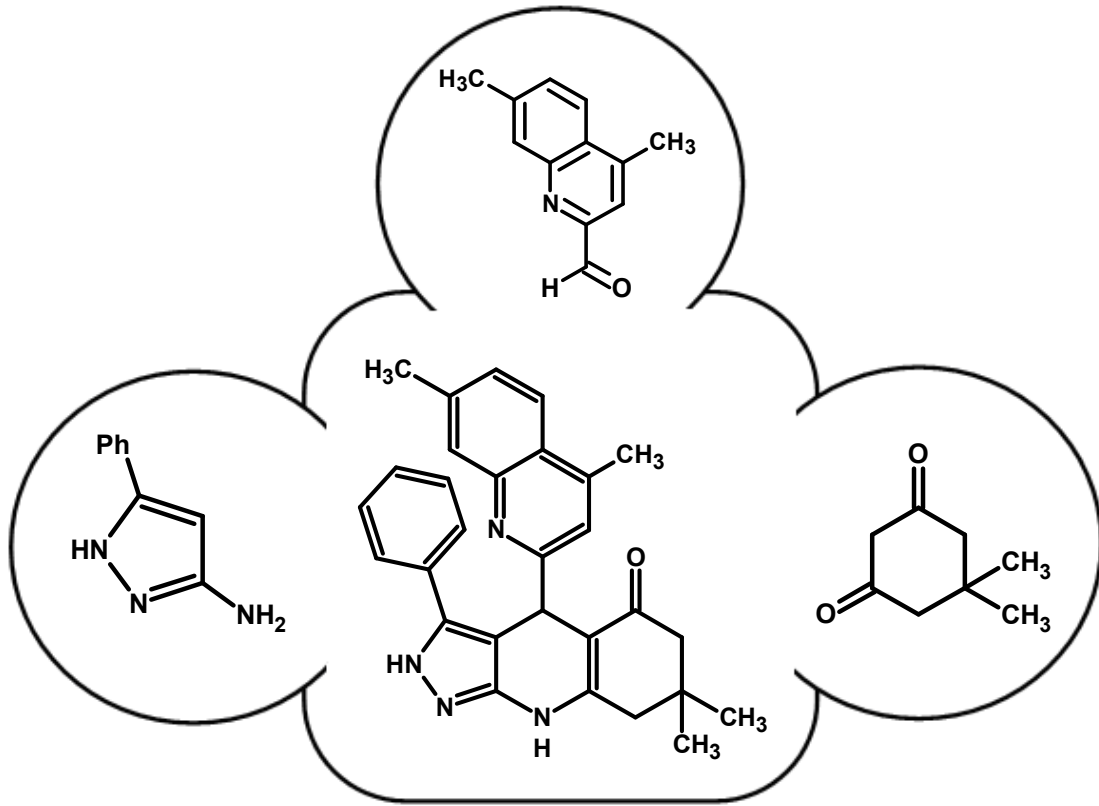
Şekil 11.45 Bileşik 13'ün ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 11.46 Bileşik 13'ün GC-MS Spektrumu (CHCl₃)

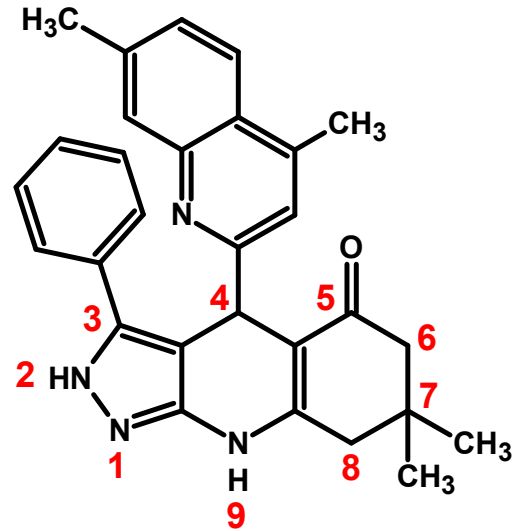
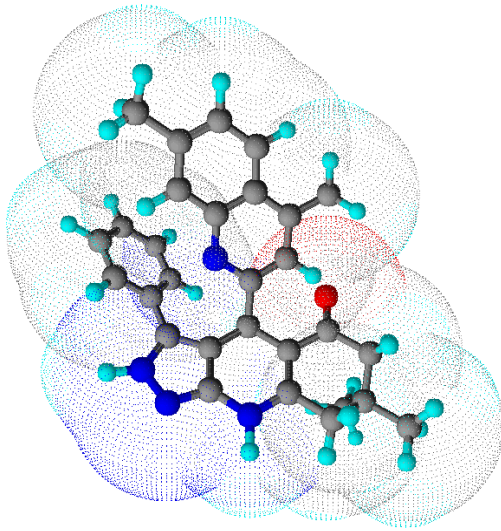
11.10 Bileşik 14

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



Çizelge 11.10 Bileşik 14'ün reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	448.558
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	56
Erime noktası (°C)	300-302
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat-hekzan
Renk ve kristal yapısı	Beyaz toz
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.47 Bileşik 14'ün moleküler modeli ve yapısal formülü

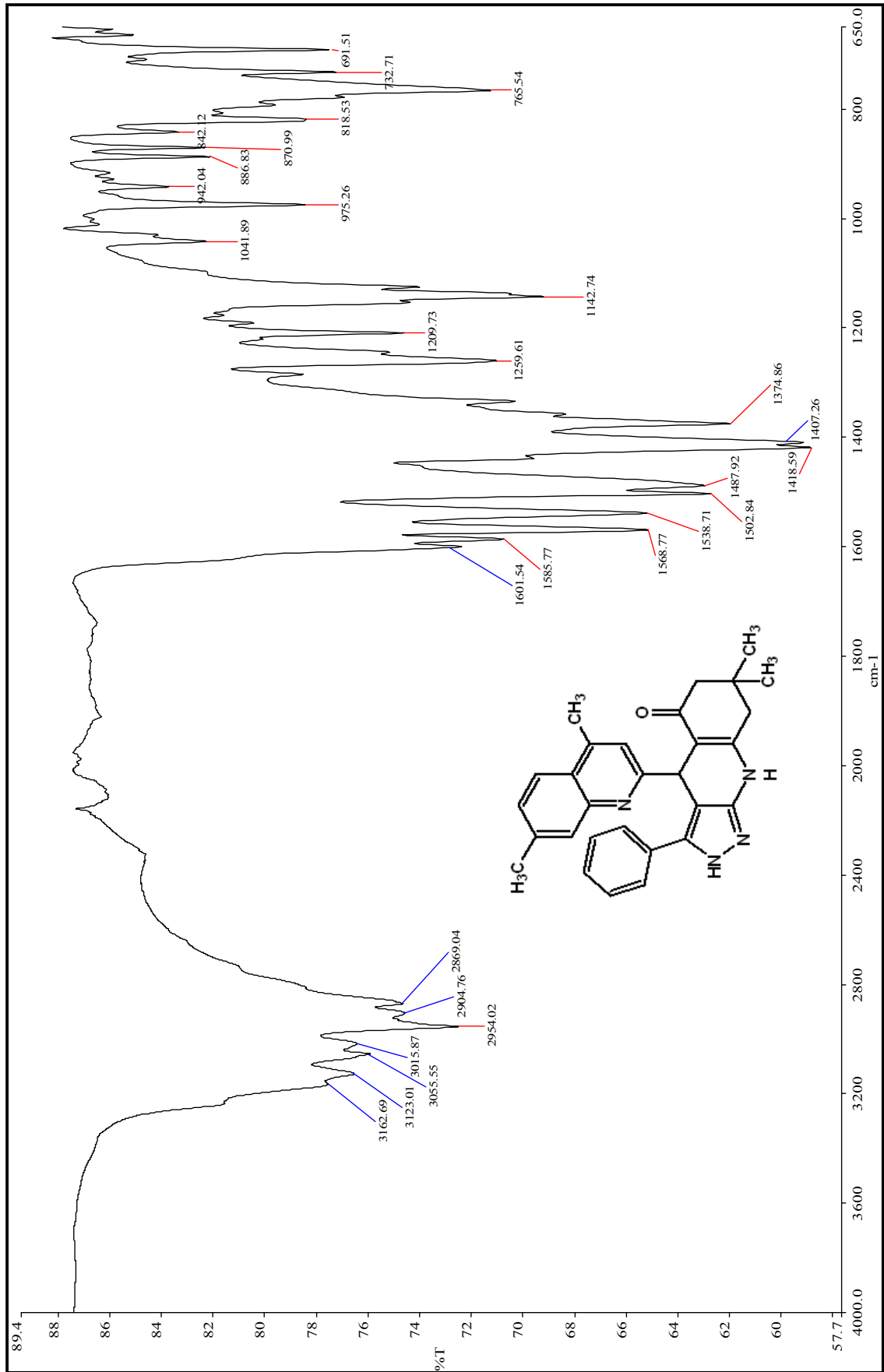
11.10.1 Bileşik 14'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (KBr) : 3162 ve 3123 (N-H gerilimleri), 3055 (aromatik ve heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2954 ve 2869 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1585 (C=O gerilimi), 1568, 1502 ve 1418 (aromatik ve heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 818, 766 ve 691 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

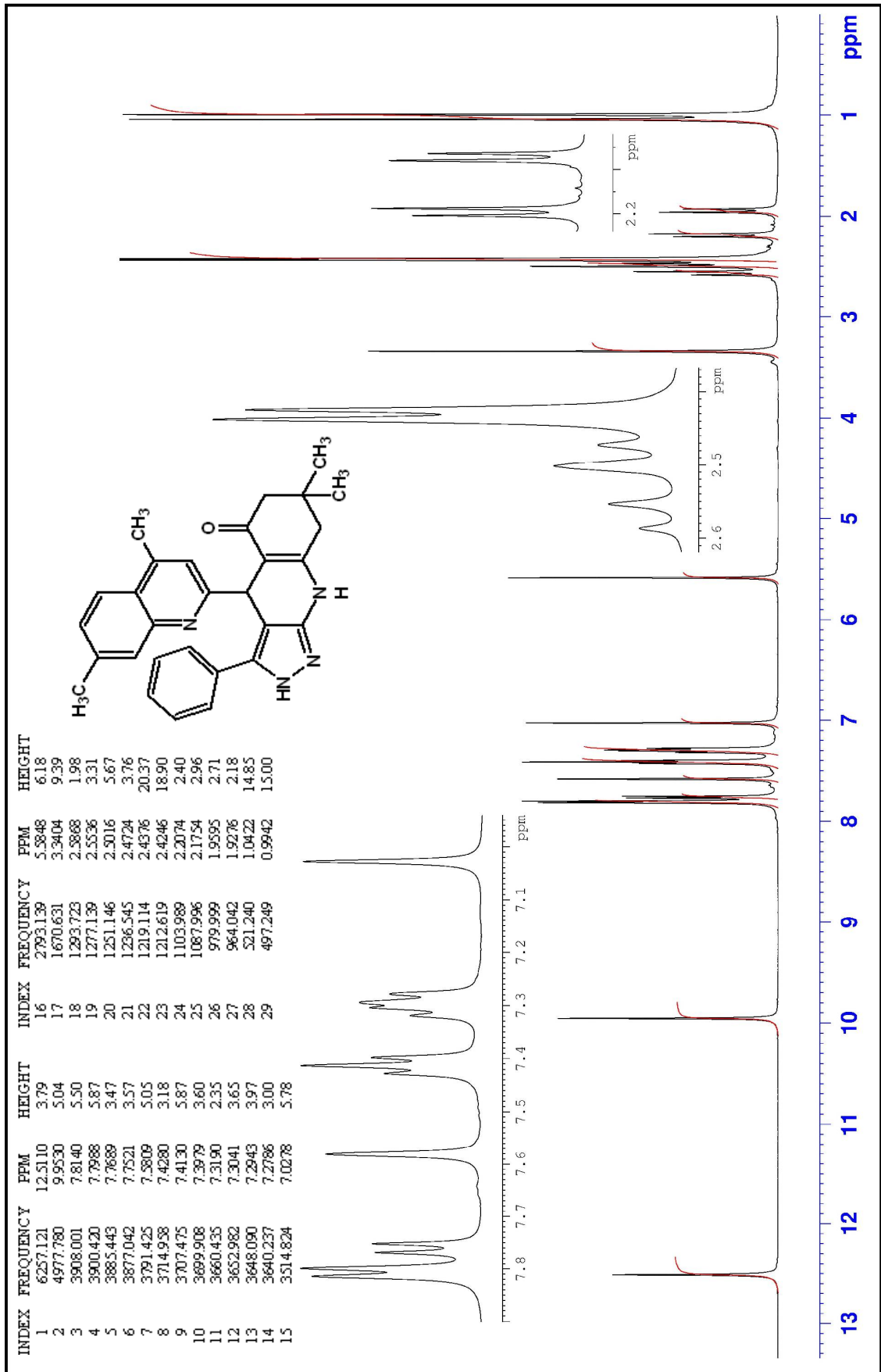
¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0.99 ve 1.04 (3H, s, **7-CH₃**), 1.94 ve 2.19 (1H, d, J=15.9 Hz, **6-H_A**, **6-H_B**), 2.49 ve 2.57 (1H, d, J=15.6 Hz, **8-H_A**, **8-H_B**), 2.42 (3H, s, hetaril-**7-CH₃**), 2.44 (3H, s, hetaril-**4-CH₃**), 5.58 (1H, s, **4-H**), 7.03 (1H, s, **Ar-H**), 7.27 (1H, brd, J=7.9 Hz, **Ar-H**), 7.29 (1H, d, J=7.5 Hz, **Ar-H**), 7.41 (1H, t, J=7.5 Hz, **Ar-H**), 7.42 (1H, brd, J=7.5 Hz, **Ar-H**), 7.58 (1H, brs, **Ar-H**), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 7.80 (2H, brd, J=7.6 Hz, **Ar-H**), 9.95 (1H, s, **9-N-H**), 12.51 (1H, s, **2-N-H**) ppm.

¹³C NMR (DMSO-d₆) : δ 18.15 (hetaril-**7-CH₃**), 21.12 (hetaril-**4-CH₃**), 26.37 ve 29.18 (**7-(CH₃)₂**), 32.07 (**C-7**), 38.86 (**C-4**), 41.02 (**C-8**), 50.42 (**C-6**), 102.28, 106.18, 120.60, 123.41, 124.22, 126.44, 127.36, 127.85, 128.07, 128.45, 129.32, 137.92, 138.36, 142.97, 146.76, 147.76, 153.38, 164.91 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 192.89 (**C=O**) ppm.

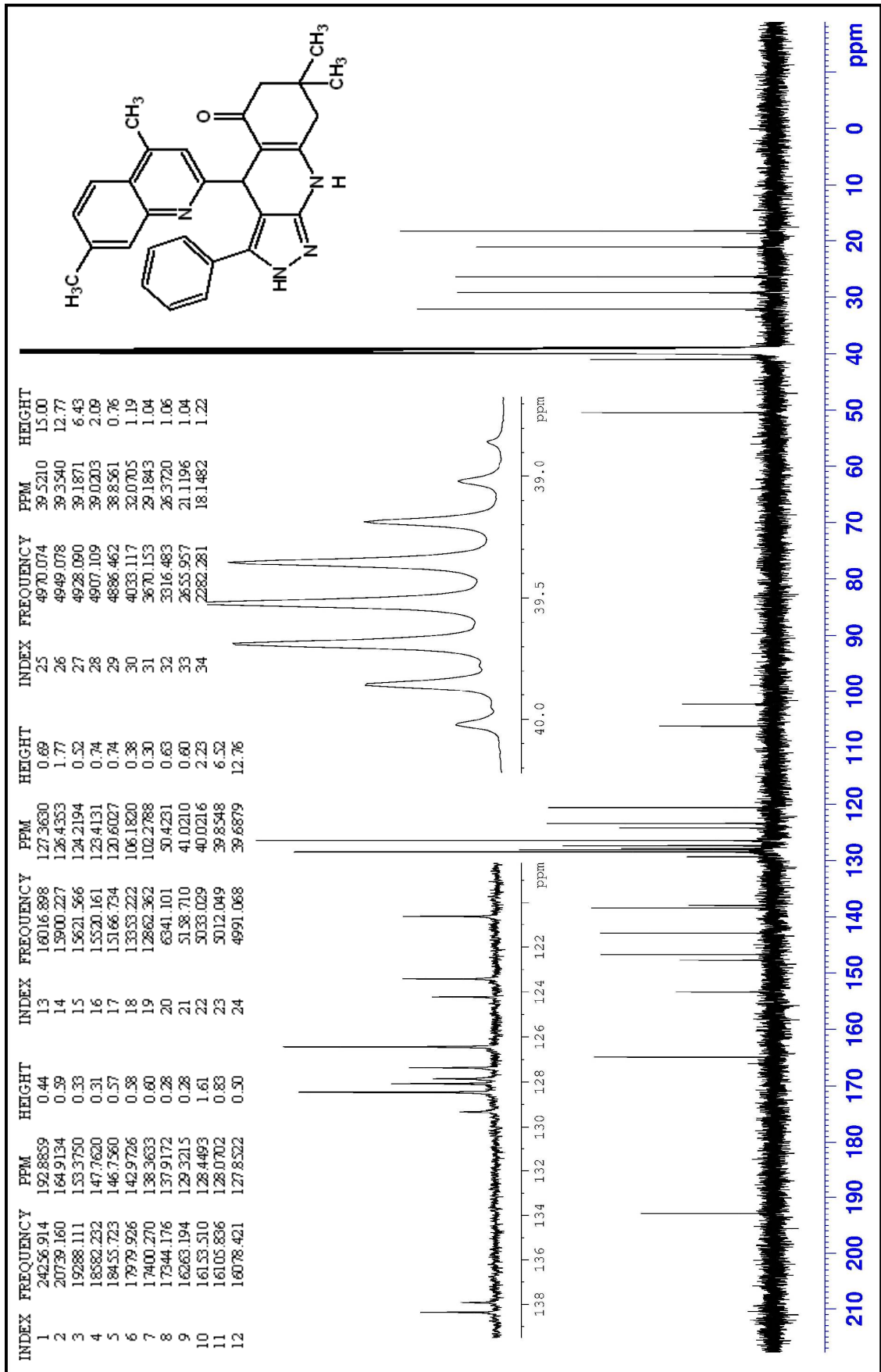
GC-MS m/z (%) : 448(M⁺, 6), 447(M-1, 40), 446(M-2, 100), 431(12), 417(13), 390(42), 361(5), 291(3), 223(6), 207(5), 165(2), 77(4).



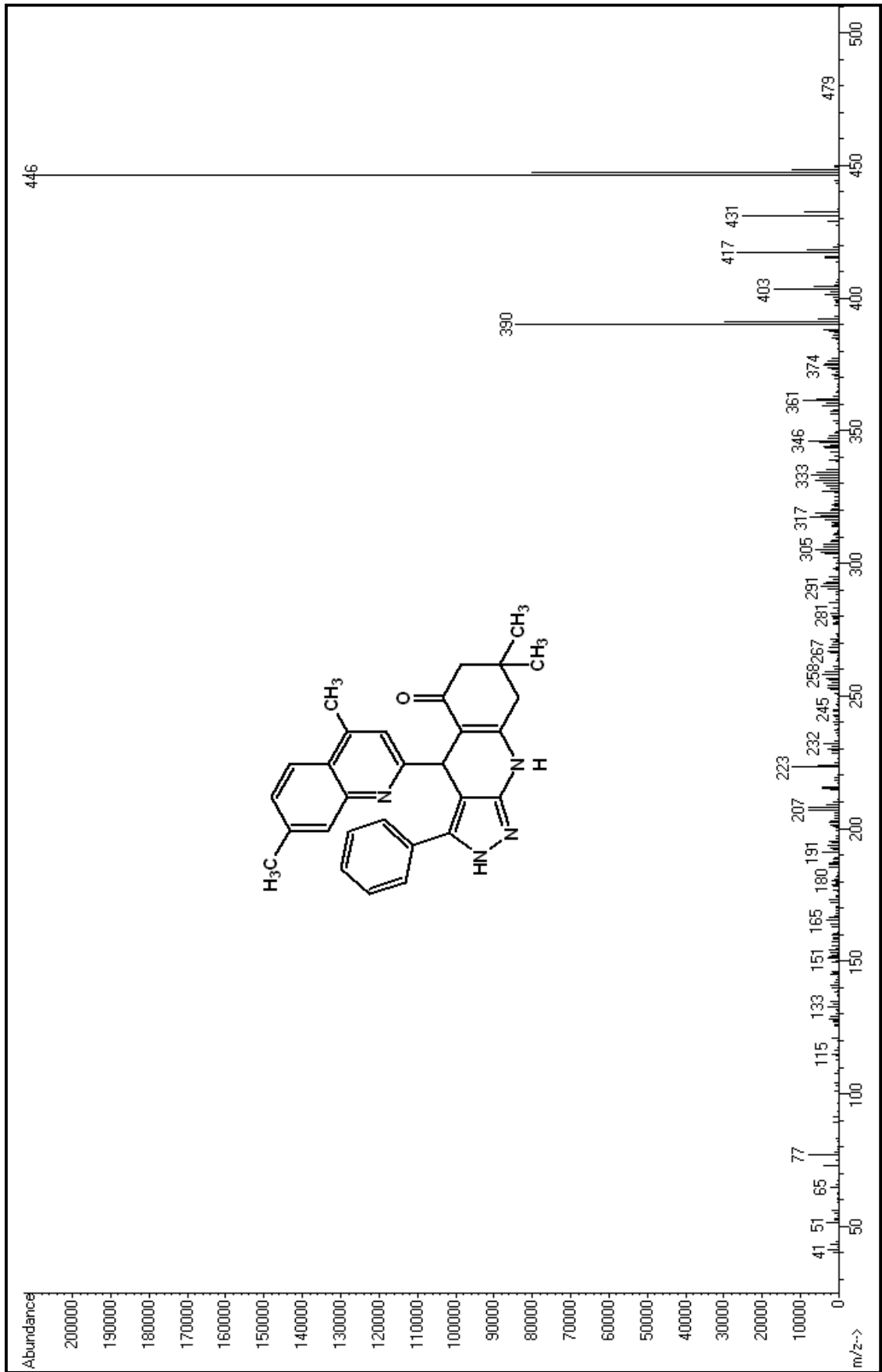
Şekil 11.48 Bileşik 14'ün FT-IR Spektrumu (ATR)



Şekil 11.49 Bileşik 14'ün ¹H NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆)



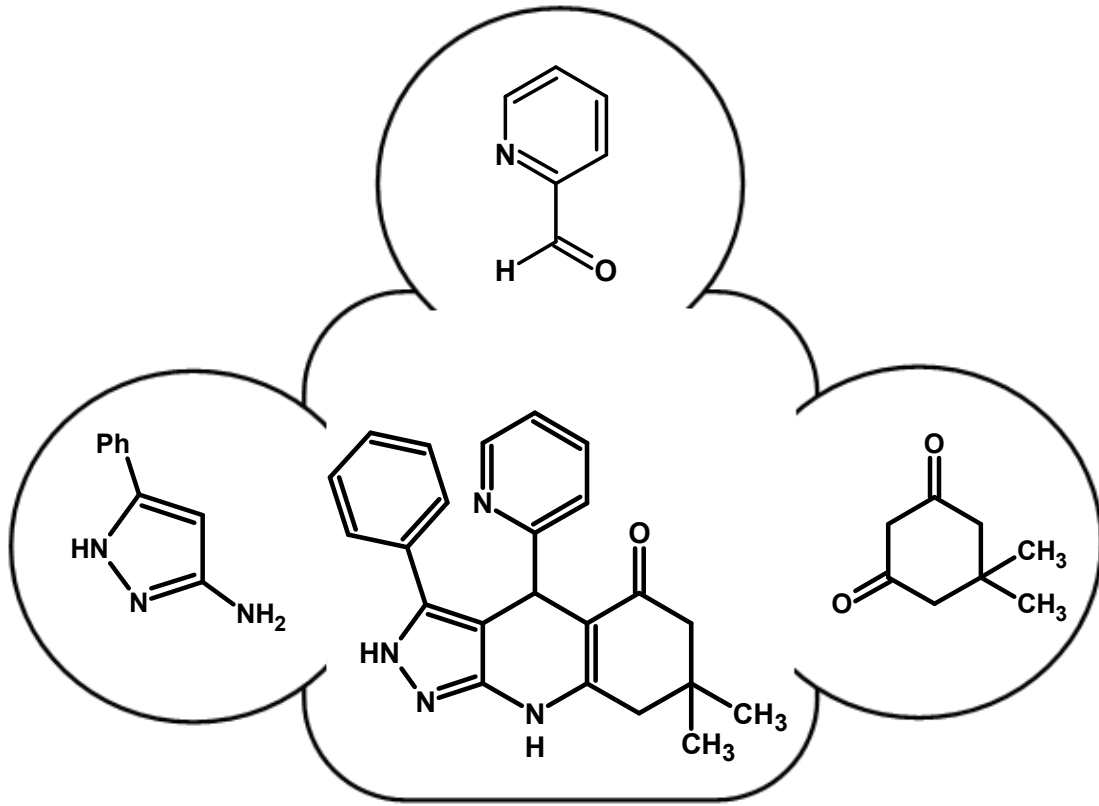
Şekil 11.50 Bileşik 14'ün ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil 11.51 Bileşik 14'ün GC-MS Spektrumu (CHCl₃)

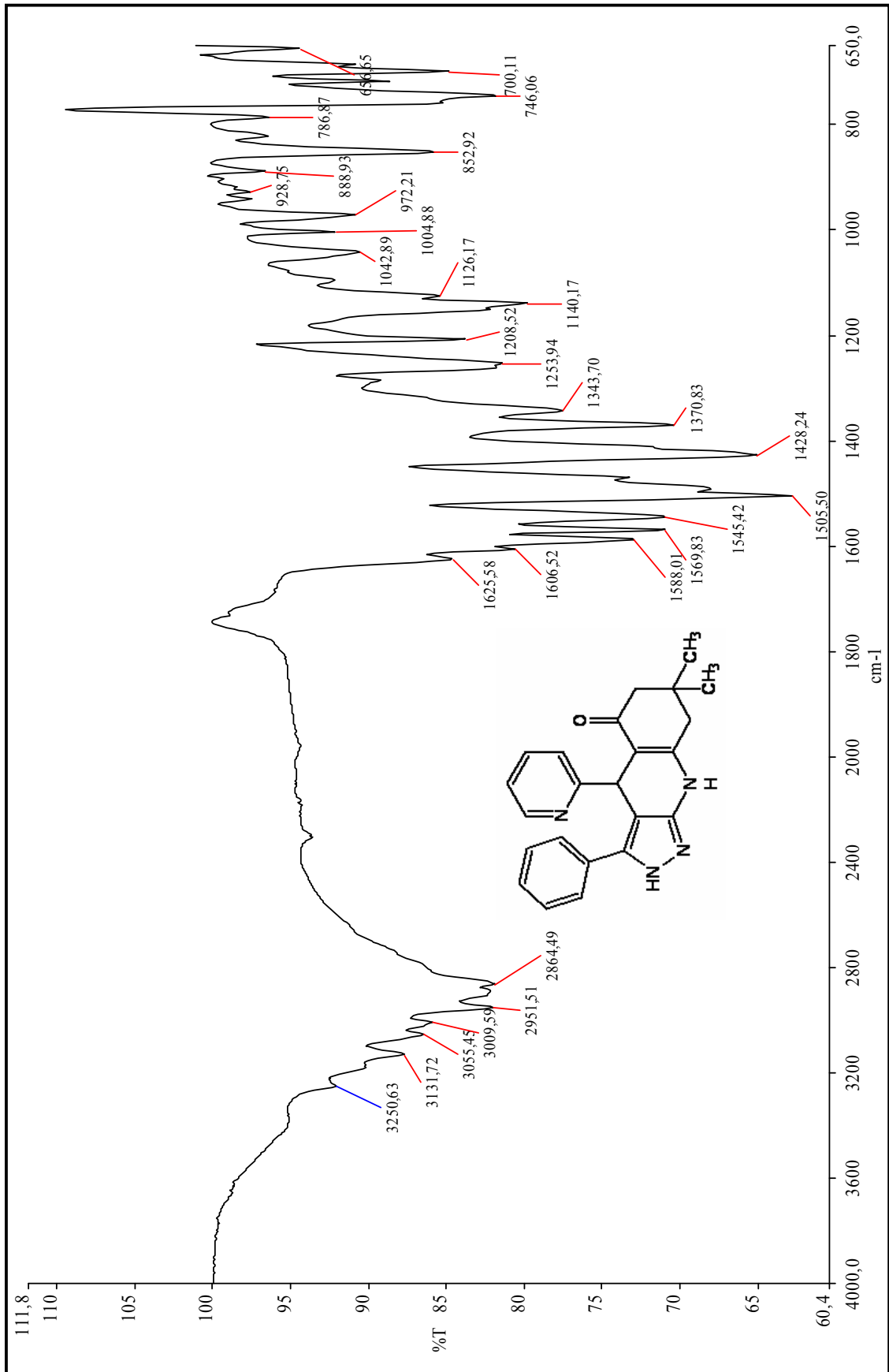
11.11 Bileşik 15

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

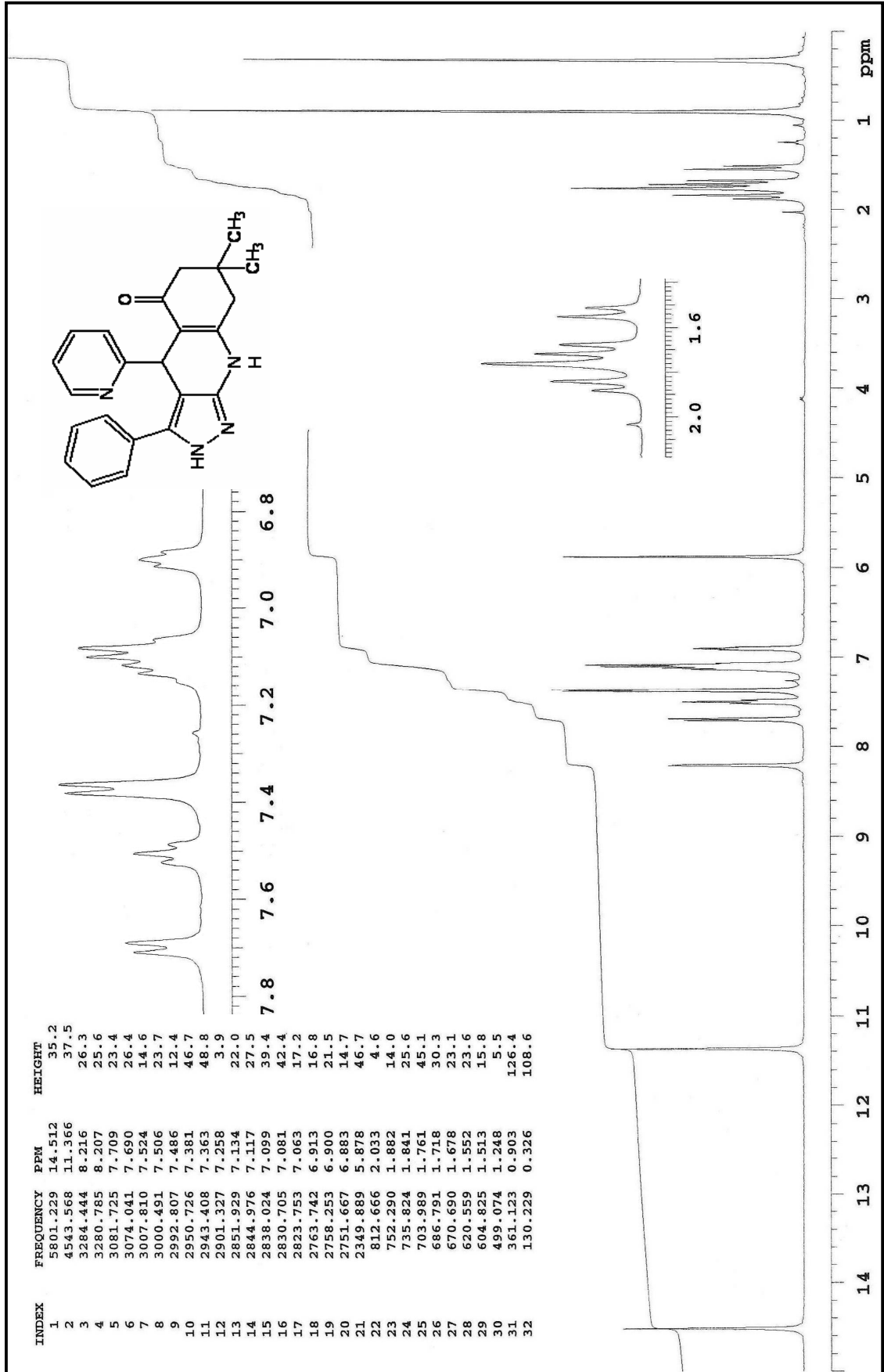


Çizelge 11.11 Bileşik 15'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

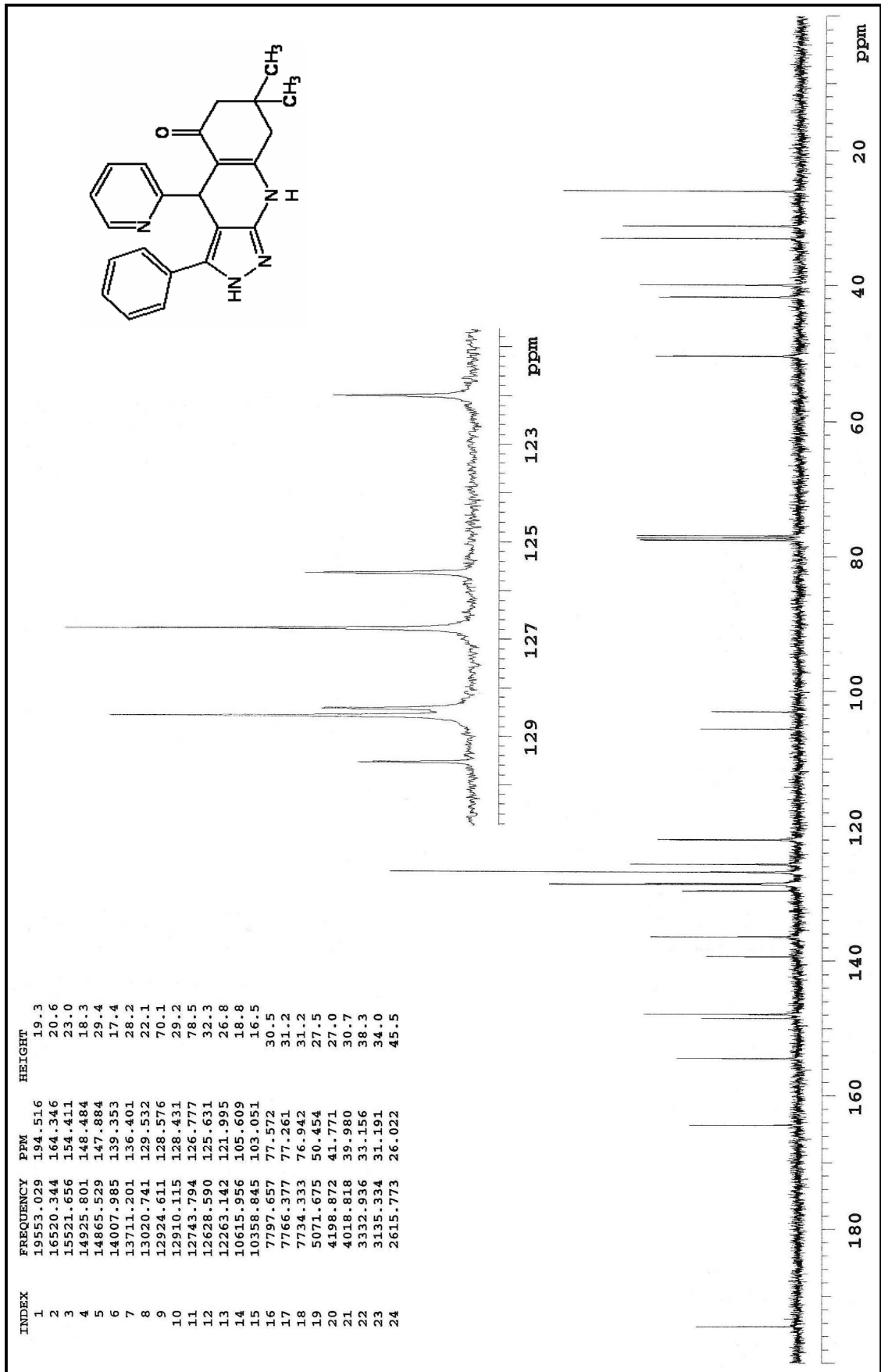
Molekül formülü	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	370.447
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	72
Erime noktası (°C)	309-310
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat-hekzan
Renk ve kristal yapısı	Beyaz toz
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



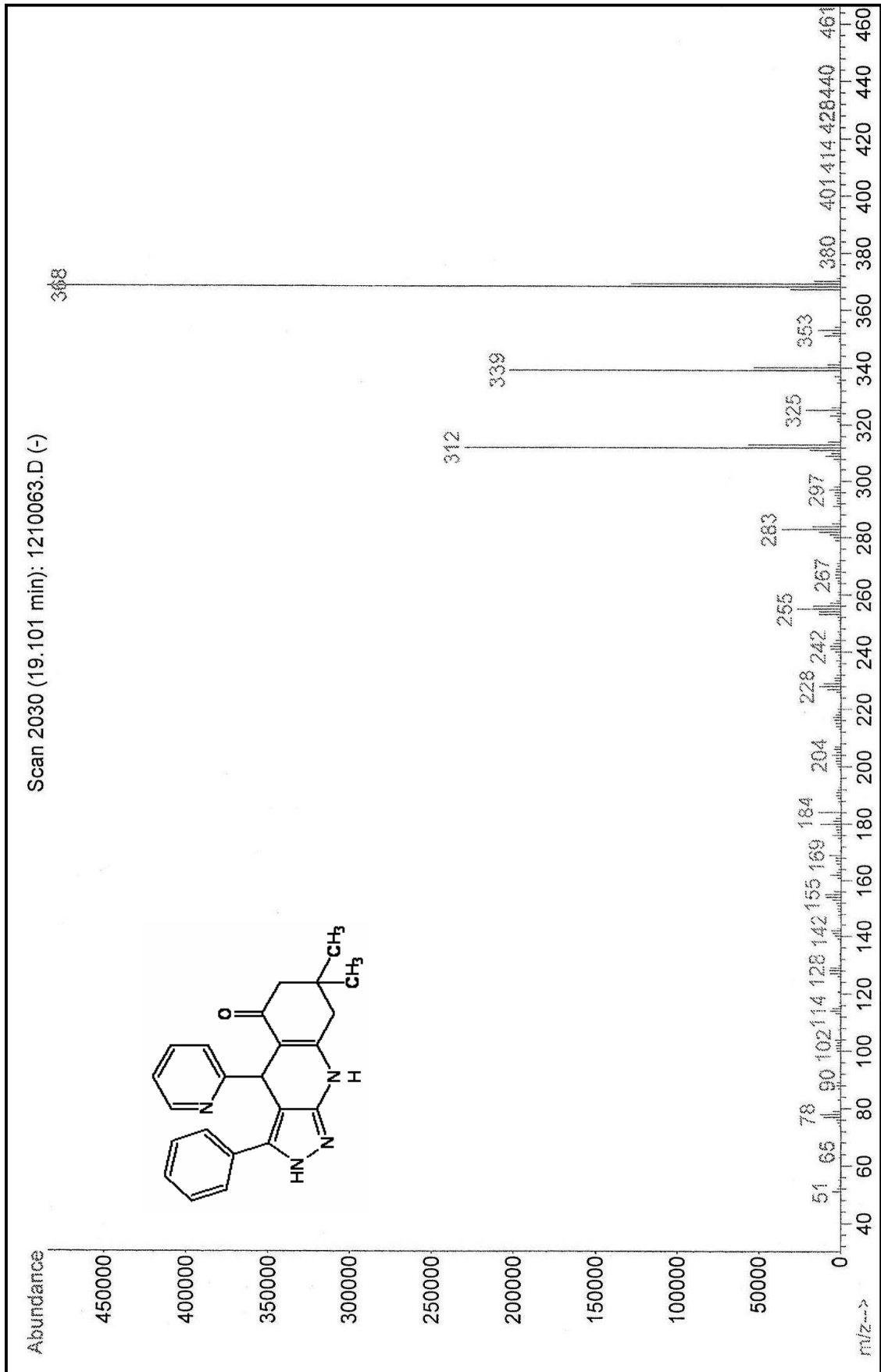
Şekil 11.53 Bileşik 15'in FT-IR Spektrumu (KBr)



Şekil 11.54 Bileşik 15'in ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



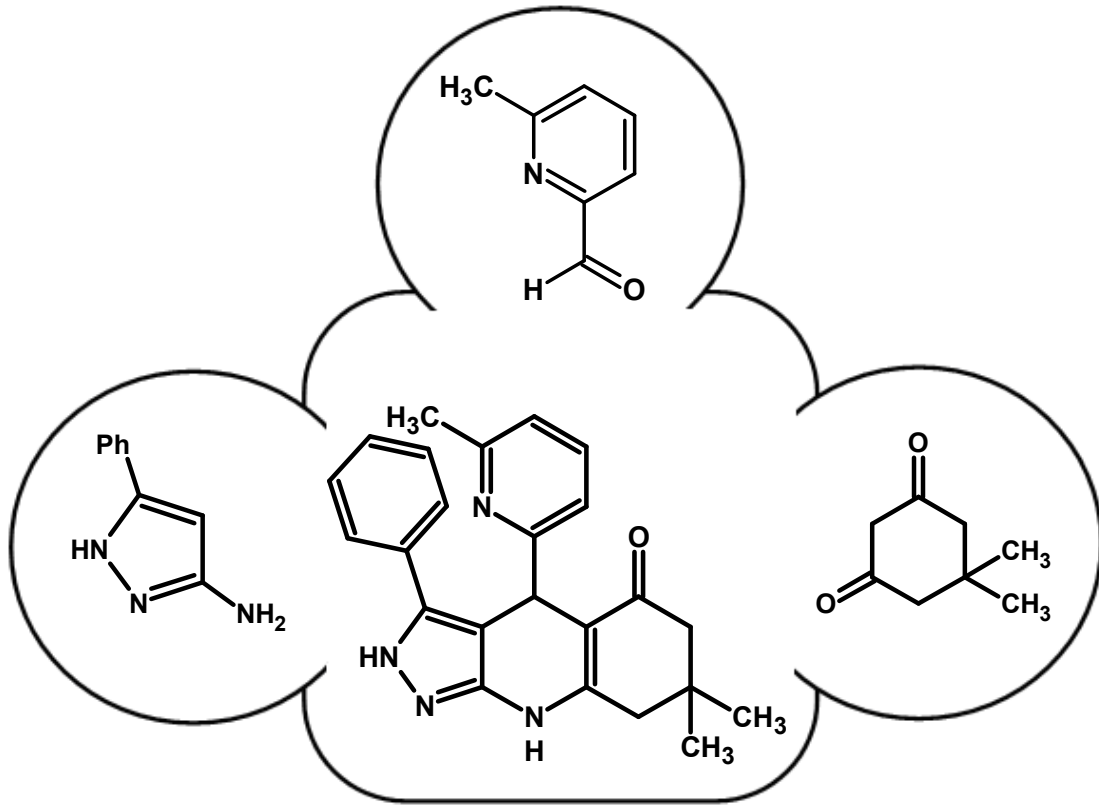
Şekil 11.55 Bileşik 15'in ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 11.56 Bileşik 15'in GC-MS Spektrumu (CHCl₃)

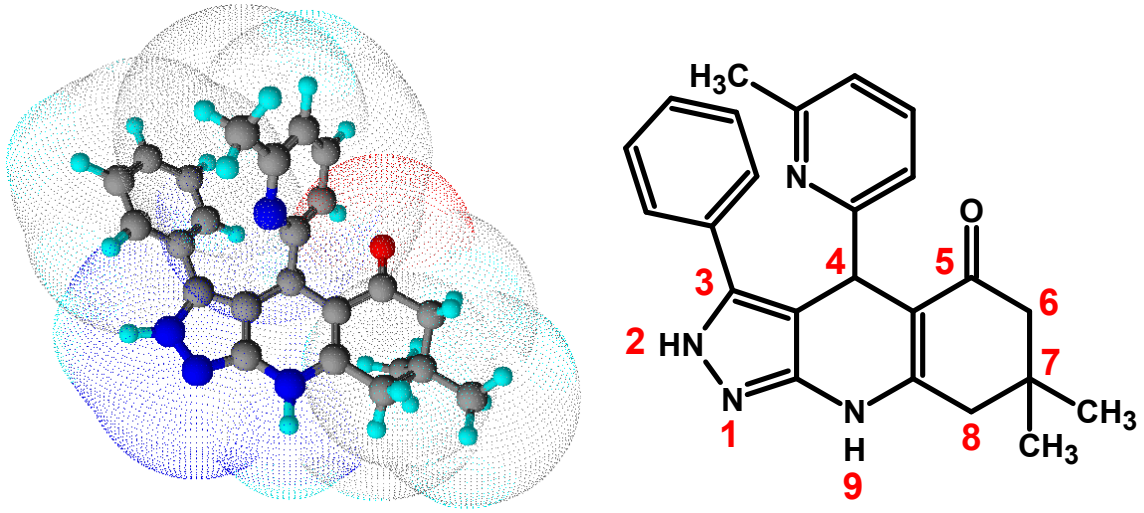
11.12 Bileşik 16

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



Çizelge 11.12 Bileşik 16'nın reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	384.473
Reaksiyon süresi (saat)	4
Verim (%)	66
Erime noktası (°C)	294-296
Kristallendirme çözücüsü	Etil asetat-hekzan
Renk ve kristal yapısı	Beyaz toz
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür



Şekil 11.57 Bileşik 16'nın moleküler modeli ve yapısal formülü

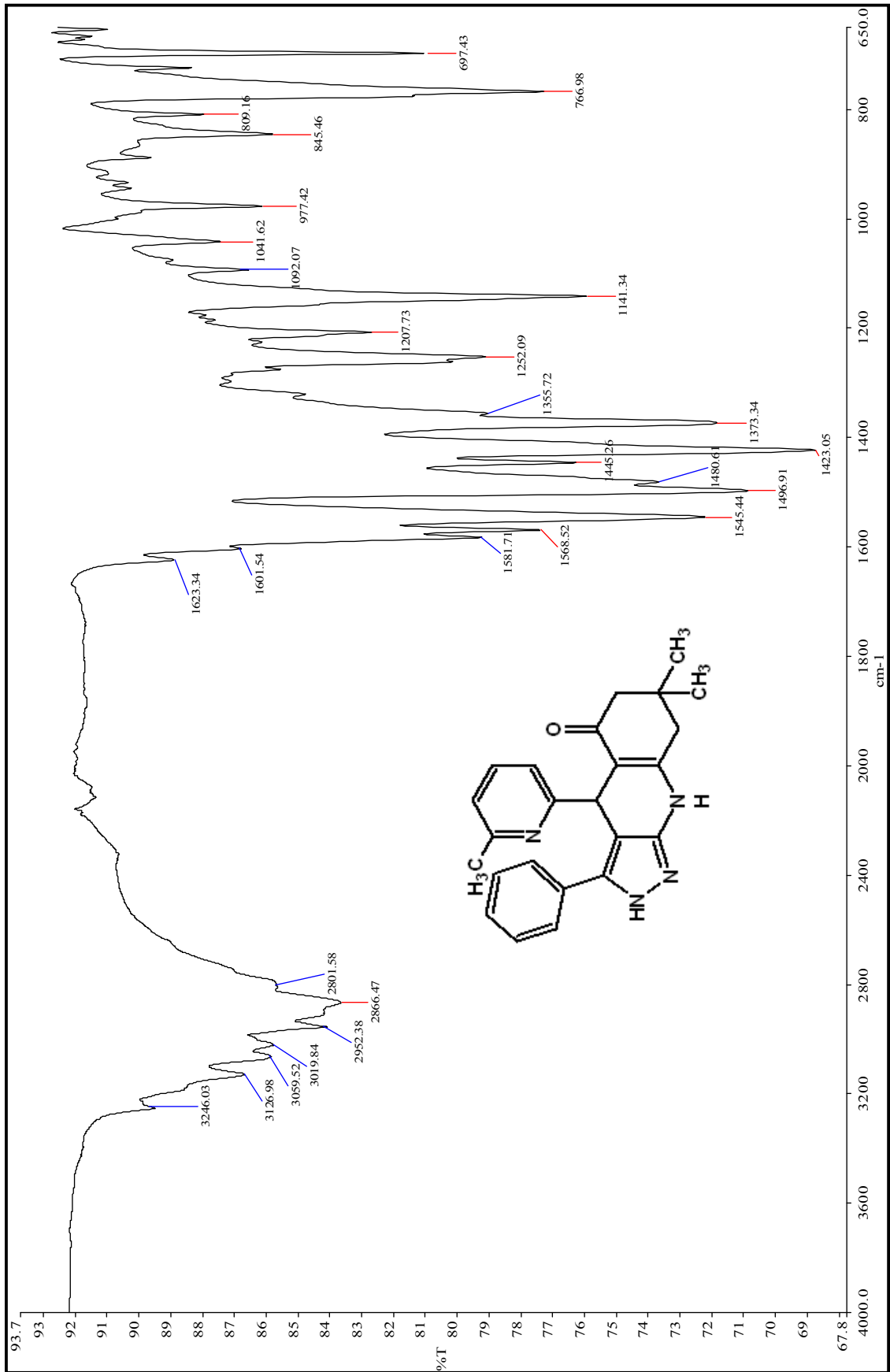
11.12.1 Bileşik 16'nın Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (ATR) : 3246 ve 3126 (N-H gerilimleri), 3059 (aromatik ve heteroaromatik, C-H gerilimi), 2952 ve 2866 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1581 (C=O gerilimi), 1568, 1545 ve 1496 (aromatik ve heteroaromatik, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 845, 766 ve 697 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

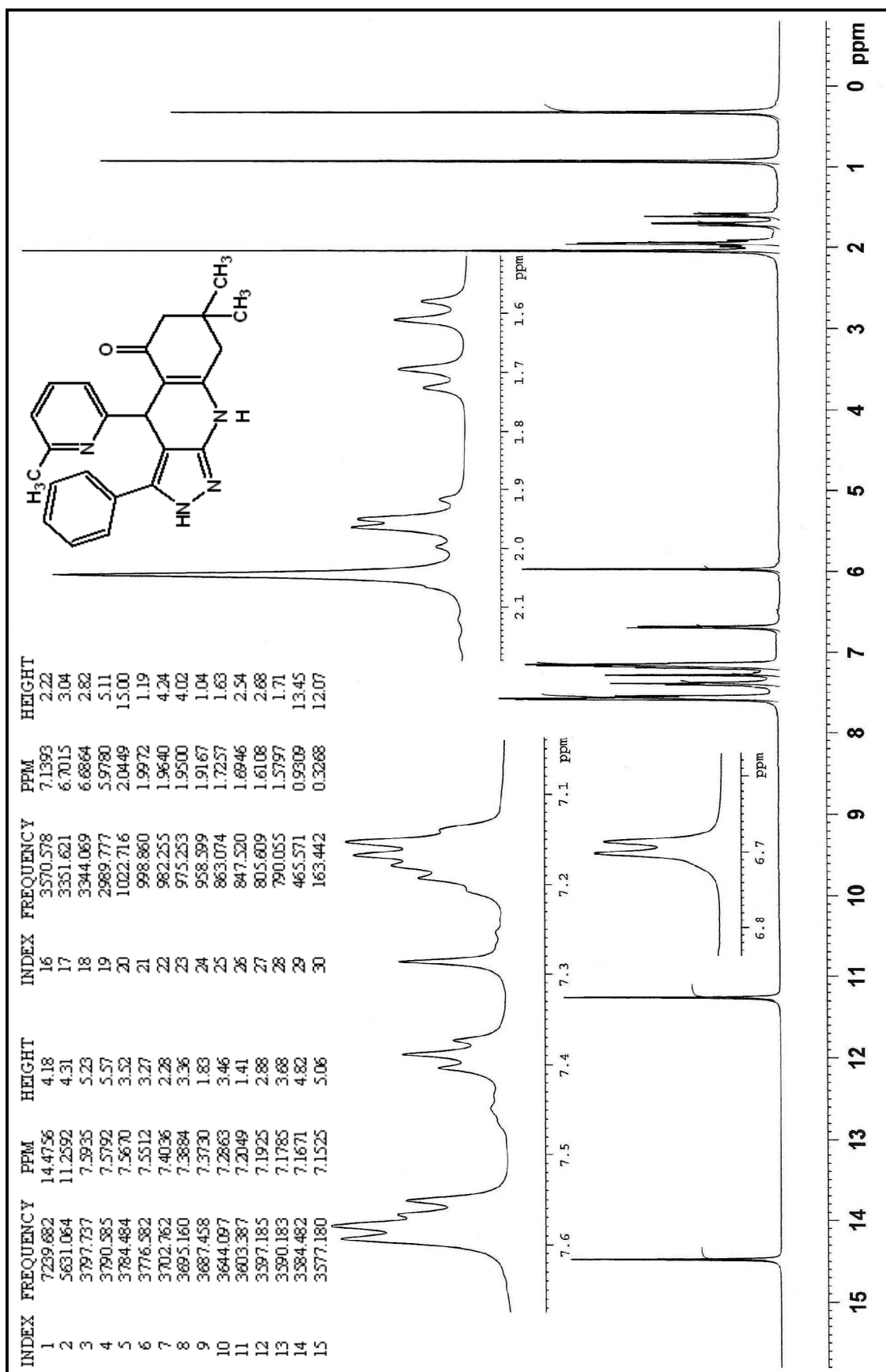
¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.33 ve 0.93 (3H, s, **7-CH₃**), 1.59 ve 1.71 (1H, d, J=15.6 Hz, **6-H_A**, **6-H_B**), 1.93 ve 1.98 (1H, d, J=16.6 Hz, **8-H_A**, **8-H_B**), 2.04 (3H, s, hetaril-**6-CH₃**), 5.98 (1H, s, **4-H**), 6.69 (1H, brd, J=7.6 Hz, **Ar-H**), 7.17 (3H, m, **Ar-H**), 7.39 (1H, t, J=7.7 Hz, **Ar-H**), 7.56 (1H, brd, J=7.9 Hz, **Ar-H**), 7.59 (2H, brd, J=7.2 Hz, **Ar-H**), 11.26 (1H, s, **9-N-H**), 14.48 (1H, s, **2-N-H**) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 23.45 (hetaril-**6-CH₃**), 26.10 ve 30.35 (**7-(CH₃)₂**), 32.85 (**C-7**), 40.20 (**C-4**), 41.29 (**C-8**), 50.43 (**C-6**), 102.43, 105.32, 121.98, 123.46, 126.60, 127.20, 128.27, 128.77, 129.43, 136.21, 138.40, 148.02, 154.24, 156.95, 163.06 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 194.28 (**C=O**) ppm.

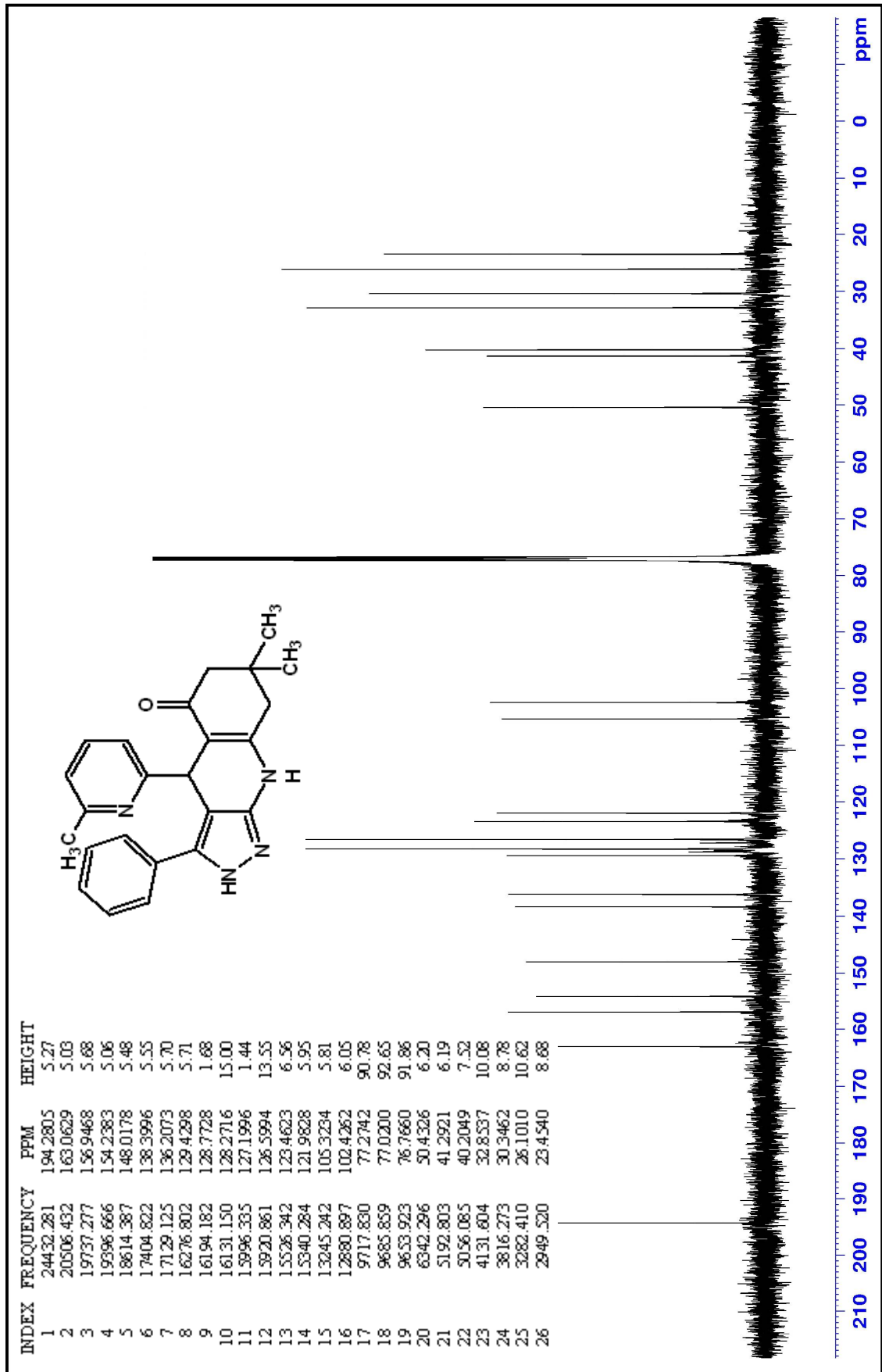
GC-MS m/z (%) : 384(M⁺, 5), 383(M-1, 29), 382(M-2, 100), 353(56), 326(63), 297(11), 281(6), 268(5), 241(5), 191(6), 176(5), 77(6).



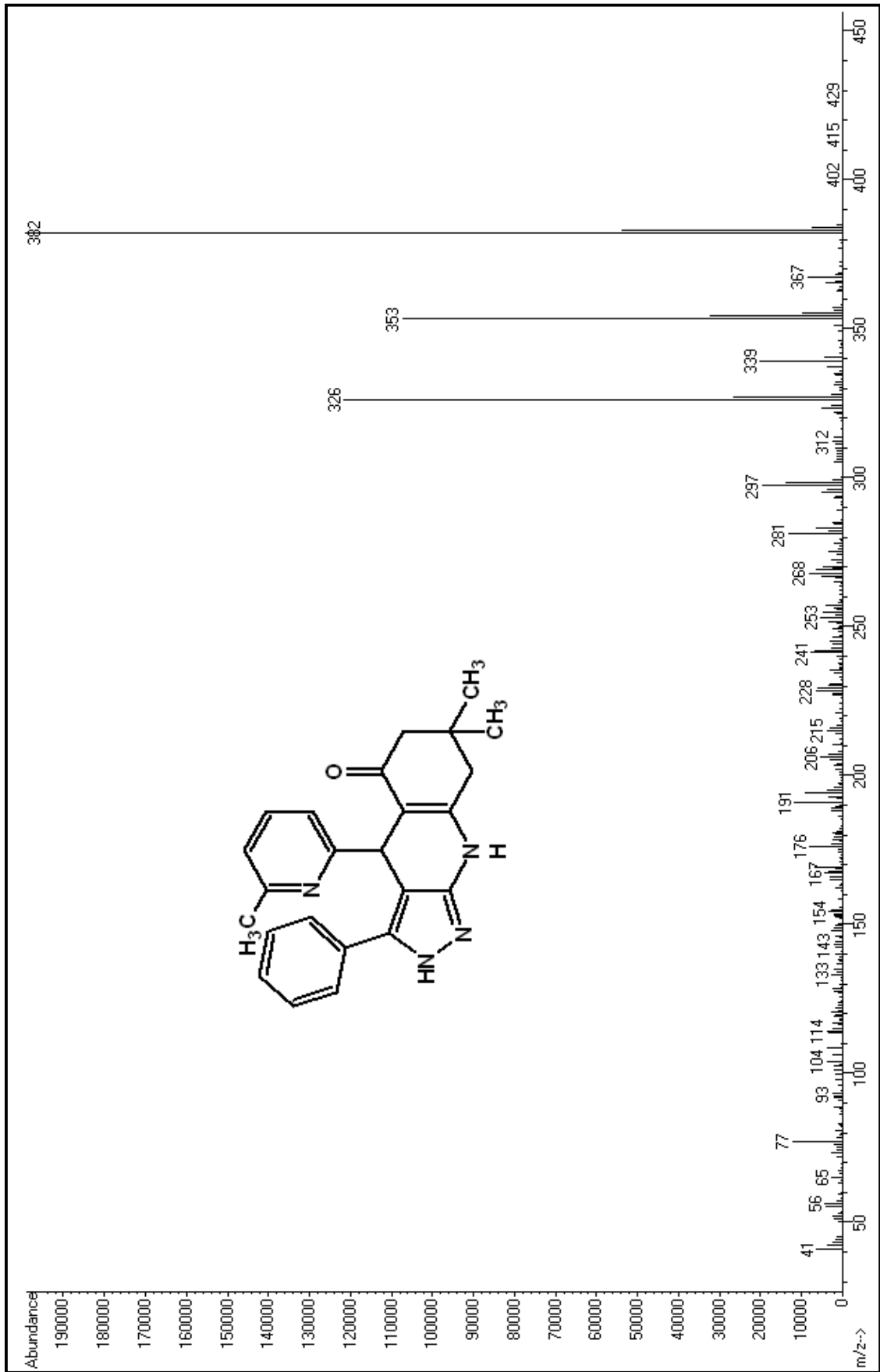
Şekil 11.58 Bileşik 16'nın FT-IR Spektrumu (ATR)



Şekil 11.59 Bileşik 16'nın ^1H NMR Spektrumu (CDCl₃)



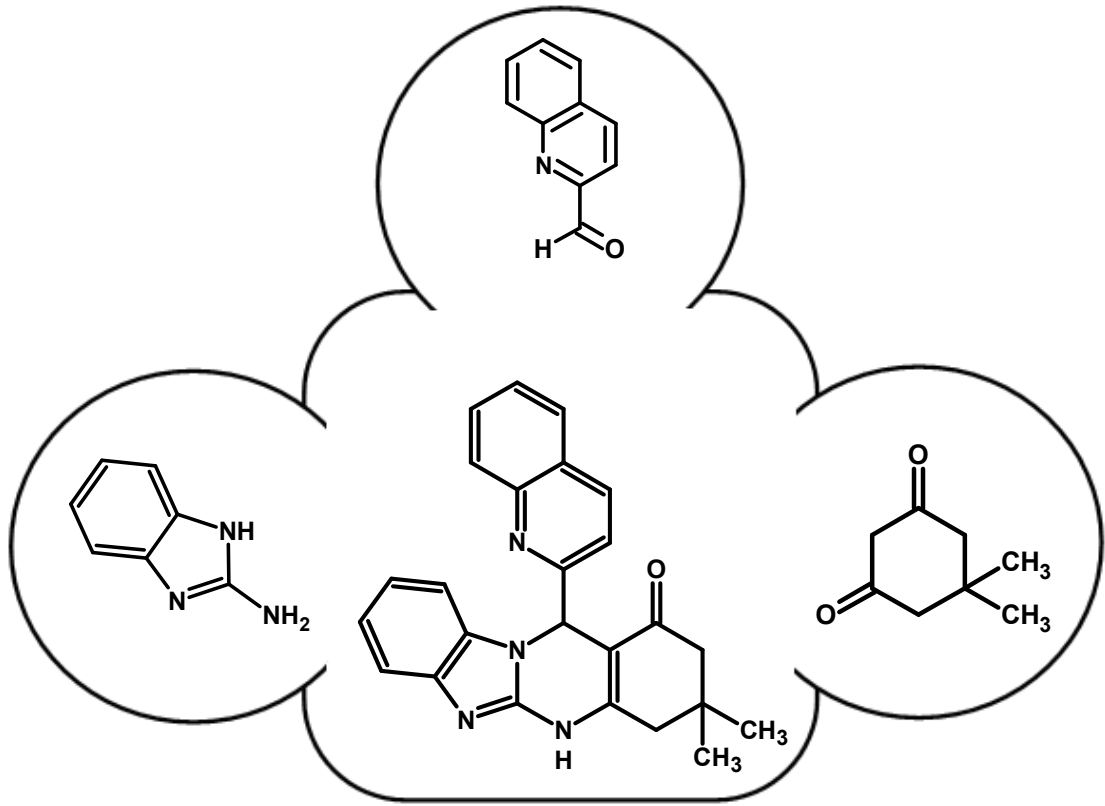
Şekil 11.60 Bileşik 16'nın ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 11.61 Bileşik 16'nın GC-MS Spektrumu (CHCl₃)

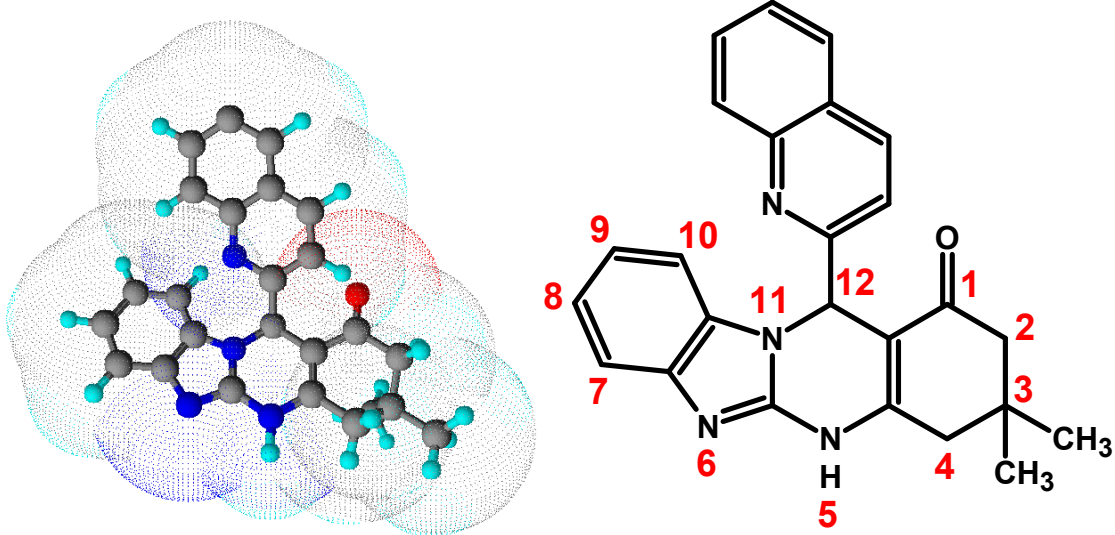
11.13 Bileşik 17

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



Çizelge 11.13 Bileşik 17'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	394.468
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	50
Erime noktası (°C)	322-324
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol
Renk ve kristal yapısı	Beyaz iğne
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.62 Bileşik 17'nin moleküler modeli ve yapısal formülü

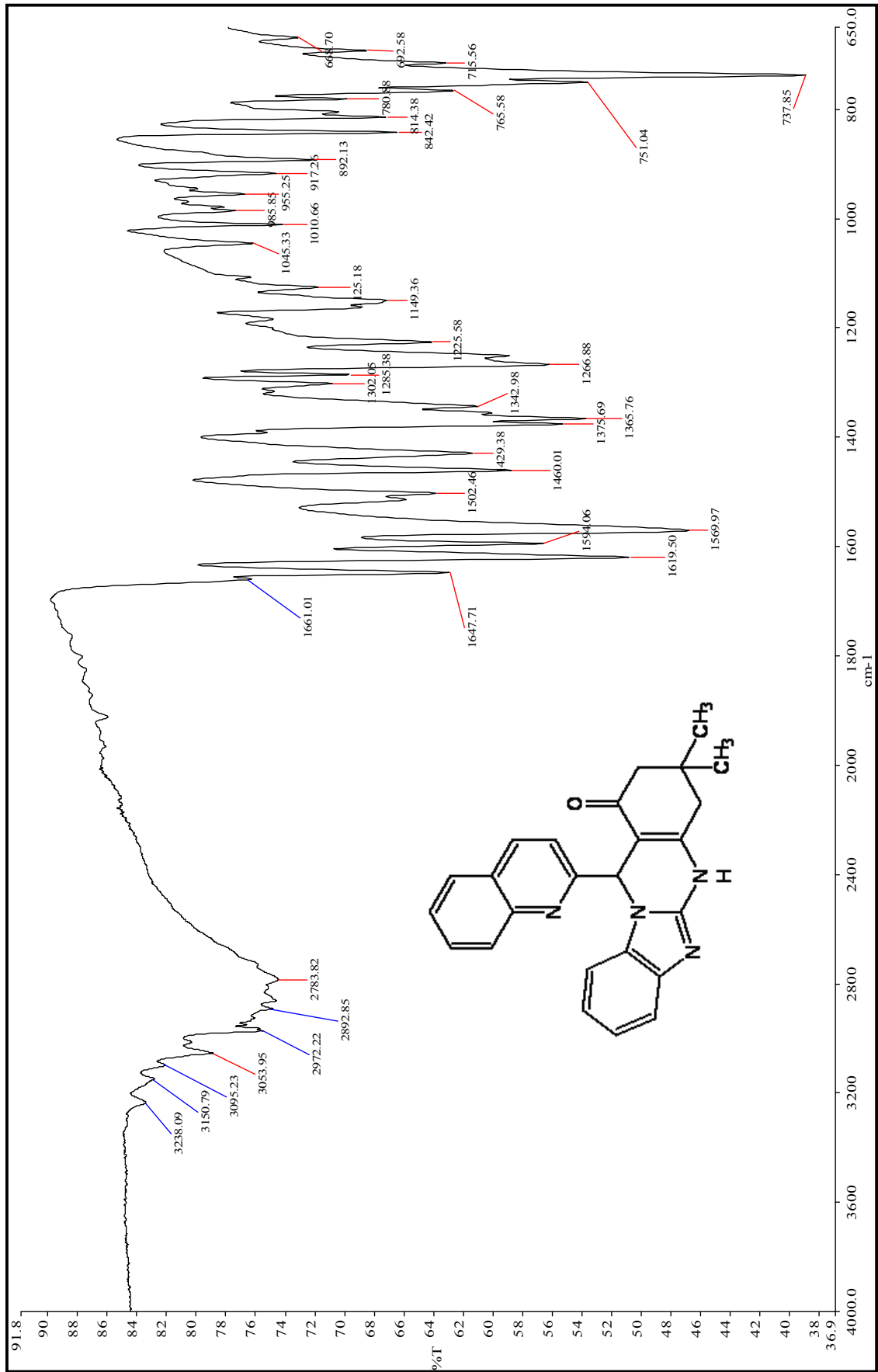
11.13.1 Bileşik 17'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (KBr) : 3238 (N-H gerilimi), 3053 (heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2972 ve 2892 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1647 (C=O gerilimi), 1594, 1502 ve 1460 (heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 842, 737 ve 668 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

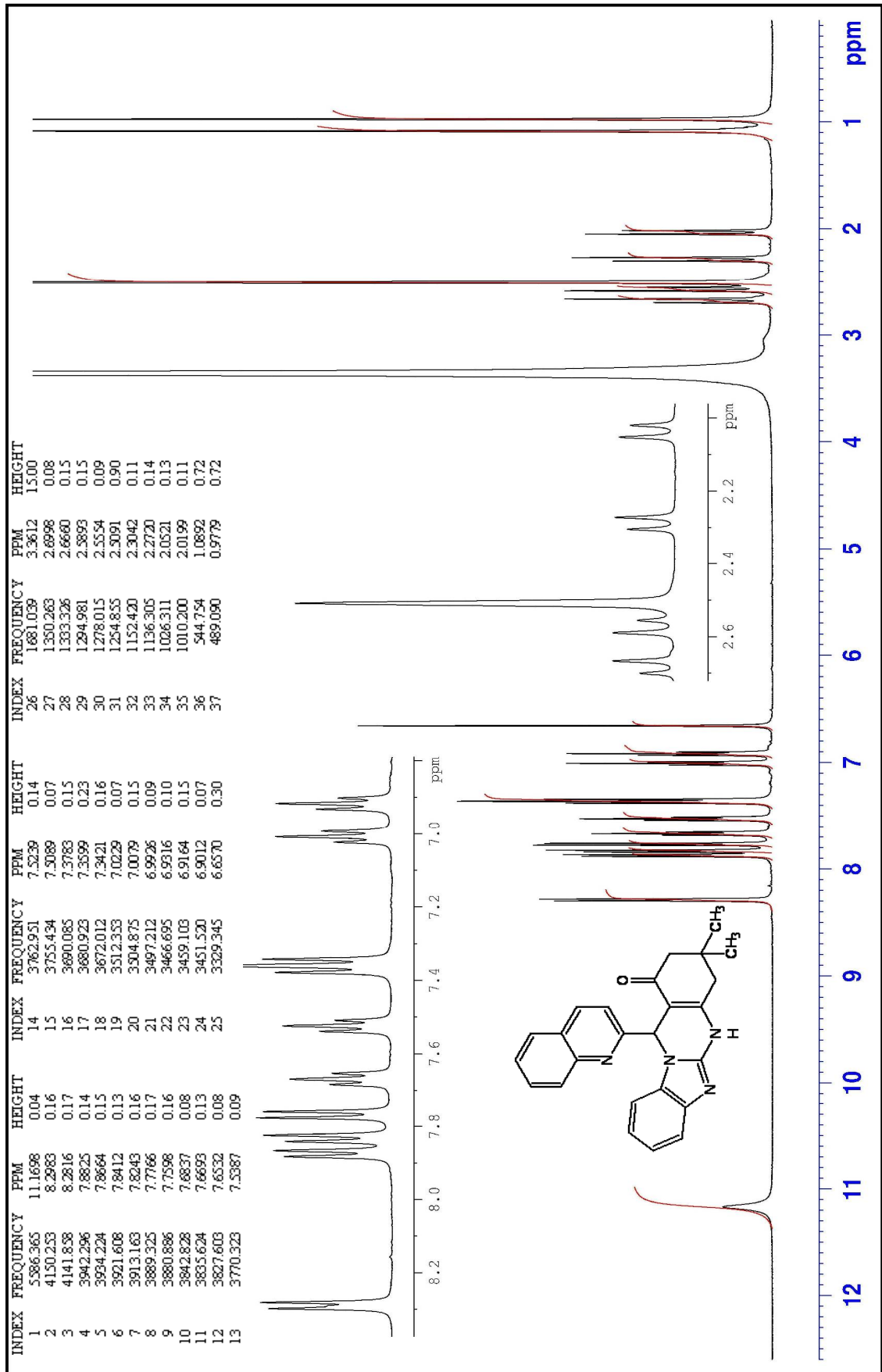
¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0.98 ve 1.09 (3H s, **3-CH₃**), 2.04 ve 2.29 (1H, d, J=16.1 Hz, **2-H_A**, **2-H_B**), 2.57 ve 2.68 (1H, d, J=16.9 Hz, **4-H_A**, **4-H_B**), 6.66 (1H, s, **12-H**), 6.92 (1H, t, J=7.6 Hz, **Ar-H**), 7.01 (1H, t, J=7.6 Hz, **Ar-H**), 7.35 (1H, brd, J=8.9 Hz, **Ar-H**), 7.37 (1H, brd, J=9.1 Hz, **Ar-H**), 7.52 (1H, t, J=7.5 Hz, **Ar-H**), 7.67 (1H, t, J=7.6 Hz, **Ar-H**), 7.77 (1H, d, J=8.5 Hz, **Ar-H**), 7.83 (1H, brd, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 7.87 (1H, brd, J=8.1 Hz, **Ar-H**), 8.29 (1H, brd, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 11.17 (1H, brs, **5-N-H**) ppm.

¹³C NMR (DMSO-d₆) : δ 26.47 ve 28.78 (**3-(CH₃)₂**), 32.41 (**C-3**), 40.01 (**C-4**), 49.87 (**C-12**), 56.49 (**C-2**), 104.98, 109.79, 116.88, 120.38, 120.56, 121.71, 126.49, 127.08, 127.66, 128.67, 129.59, 136.58, 159.63 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 192.75 (**C=O**) ppm.

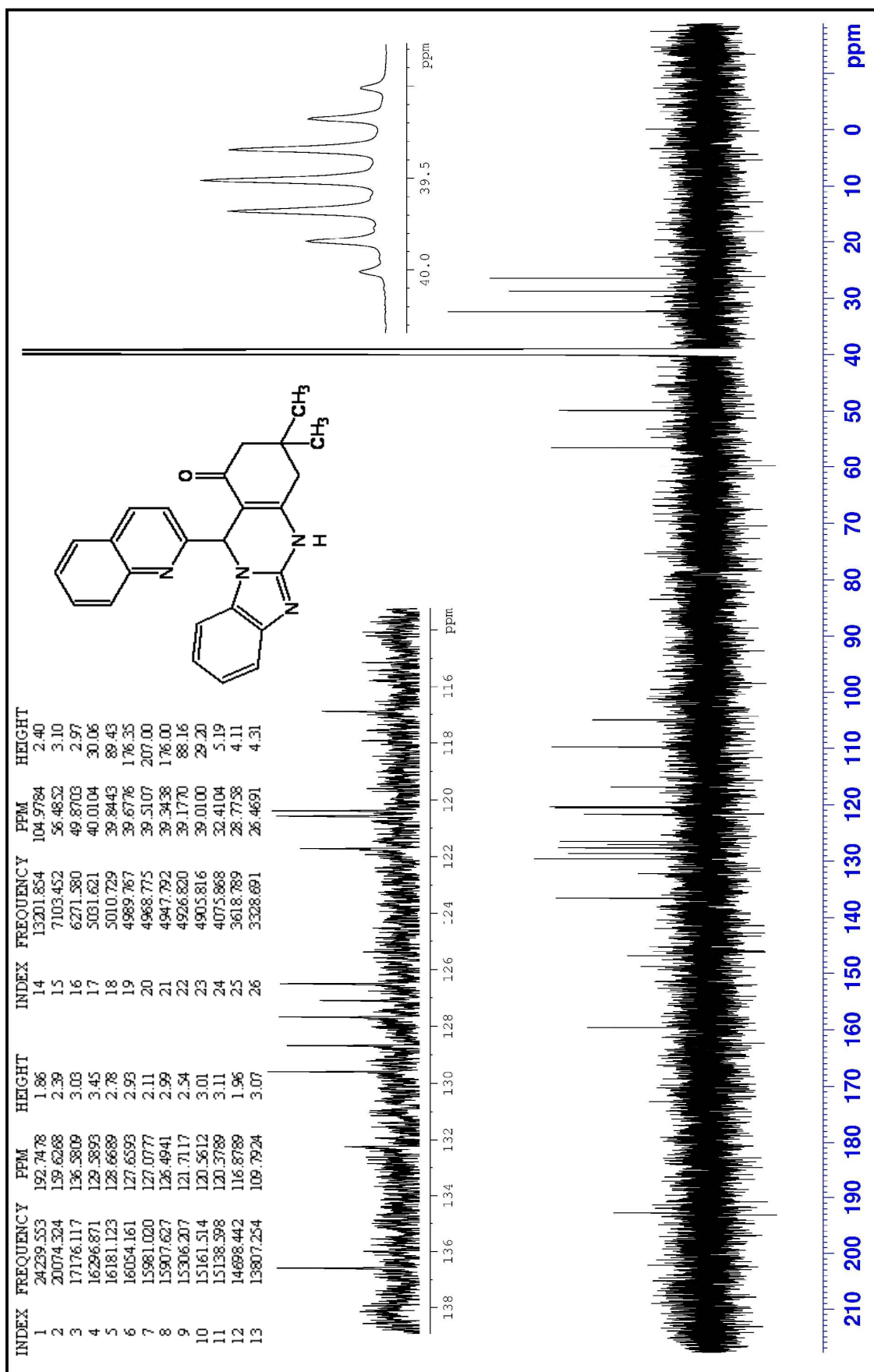
GC-MS m/z (%) : 396(M+2, 2), 395(M+1, 11), 394(M⁺, 20), 341(6), 327(7), 281(6), 266(100), 250(6), 207(8), 182(8), 128(8), 73(6).



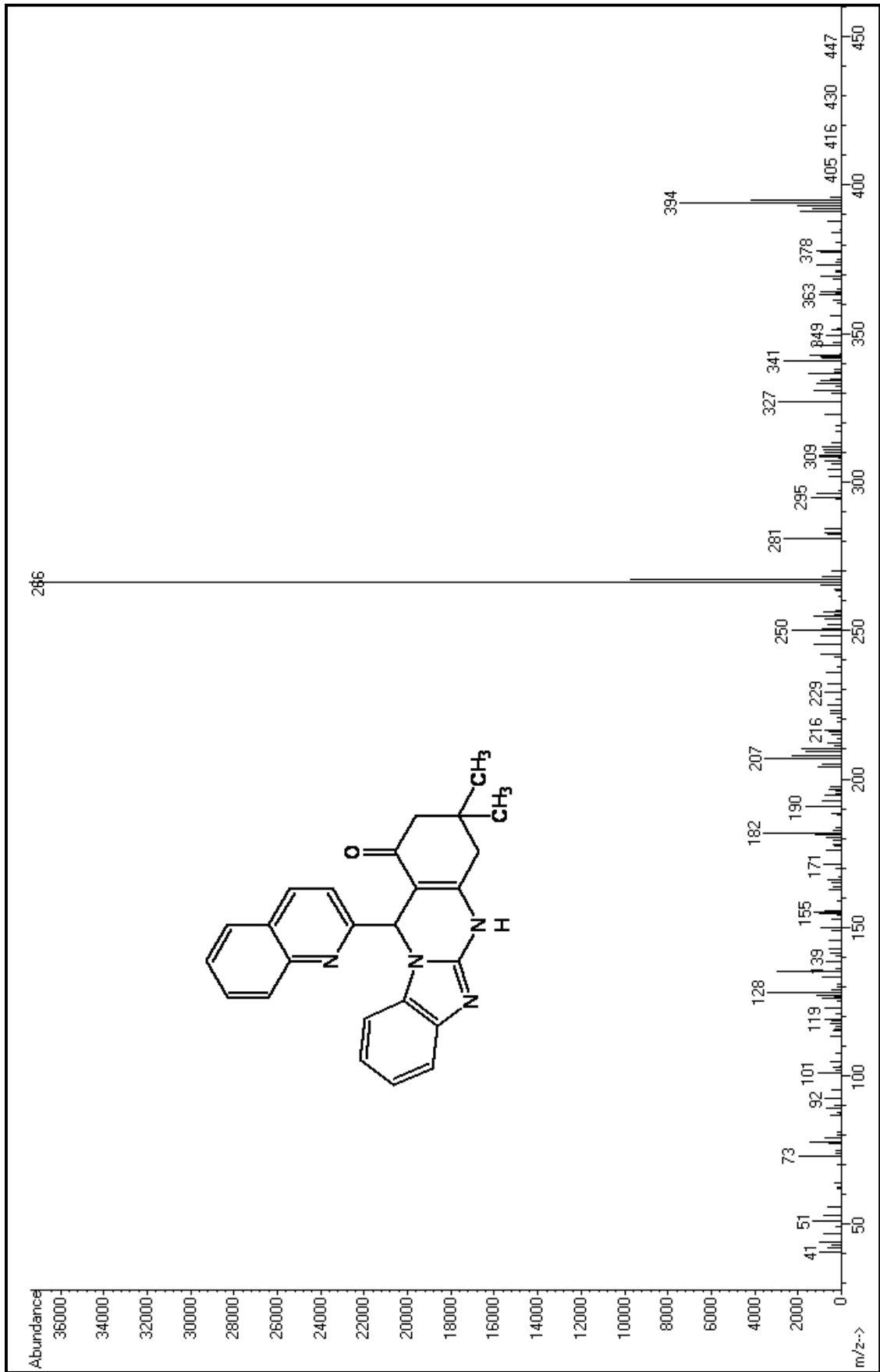
Şekil 11.63 Bileşik 17'nin FT-IR Spektrumu (ATR)



Şekil 11.64 Bileşik 17'nin ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



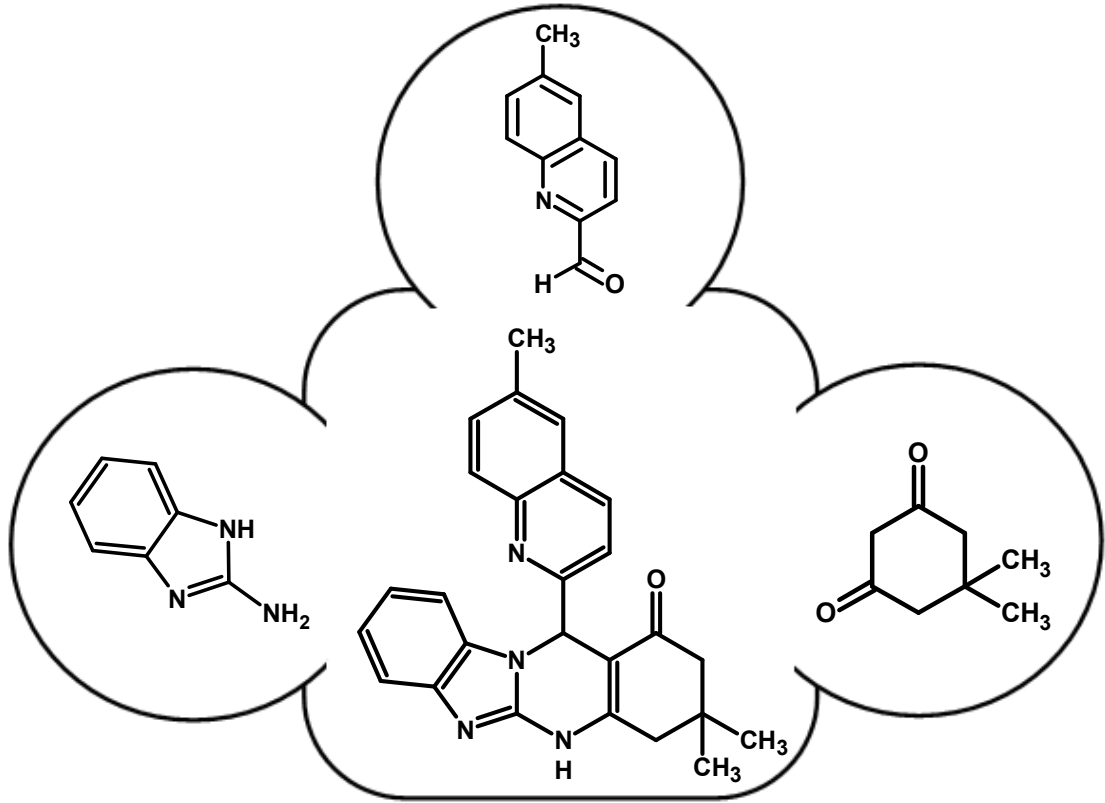
Şekil 11.65 Bileşik 17'nin ^{13}C NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 11.66 Bileşik 17'nin GC-MS Spektrumu (MeOH)

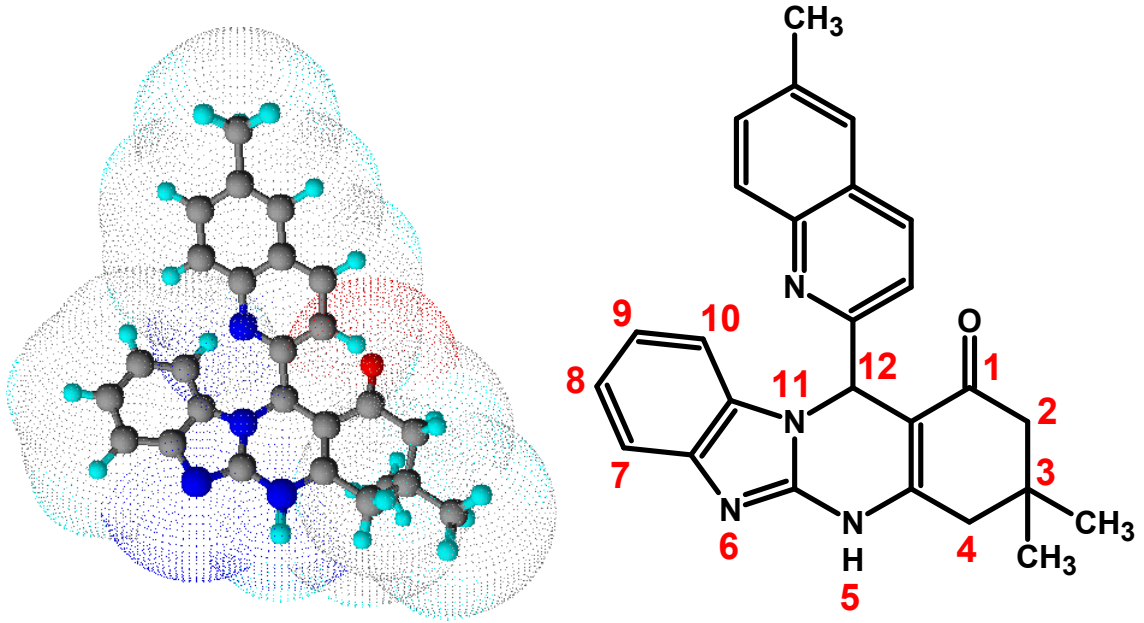
11.14 Bileşik 18

**3,3-Dimetil-12-(6-metilkinolin-2-il)-3,4,5,12-tetrahidrobenzimidazolo[2,1-b]
kinazolin-1(2H)-on**



Çizelge 11.14 Bileşik 18'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	408.495
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	77
Erime noktası (°C)	323-325
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol
Renk ve kristal yapısı	Beyaz iğne
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.67 Bileşik 18'in moleküler modeli ve yapısal formülü

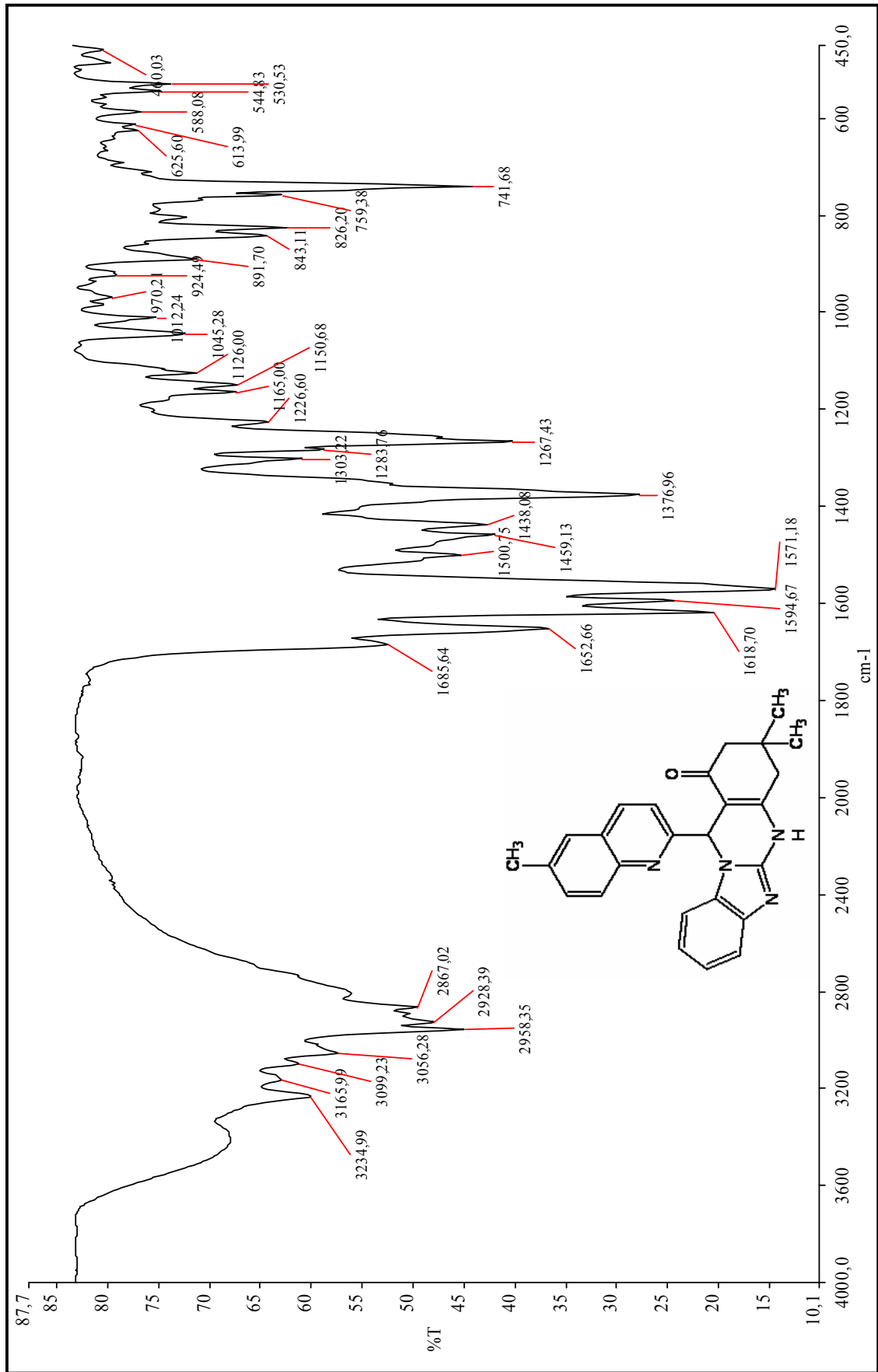
11.14.1 Bileşik 18'in Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (KBr) : 3234 (N-H gerilimi), 3056 (heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2958 ve 2928 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1652 (C=O gerilimi), 1571, 1500 ve 1459 (heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 826, 741 ve 544 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

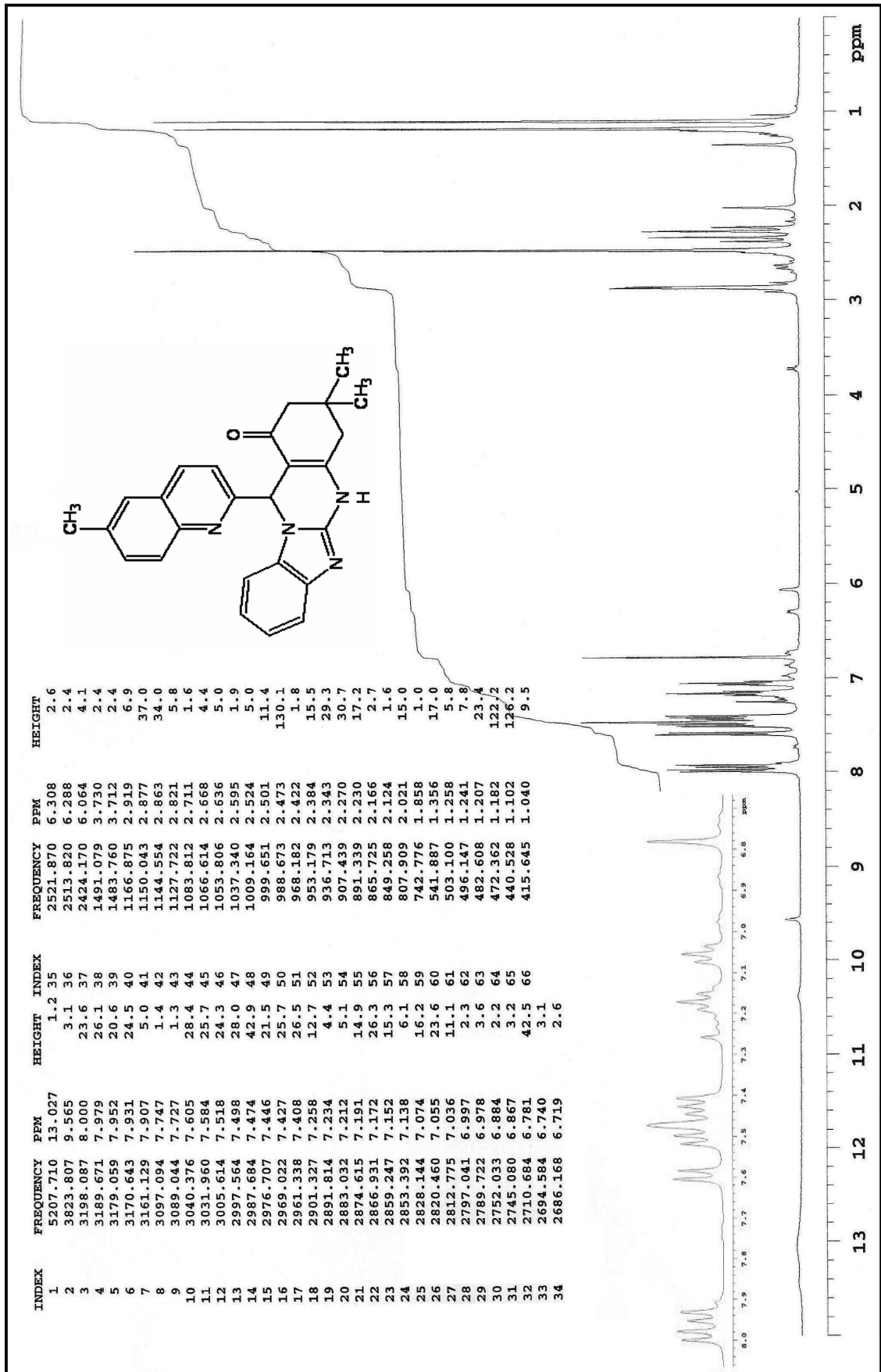
¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.10 ve 1.18 (3H s, **3-CH₃**), 2.25 ve 2.36 (1H, d, J=16.2 Hz, **2-H_A**, **2-H_B**), 2.47 (3H, s, hetaril-**6-CH₃**), 2.84 ve 2.90 (1H, d, J=16.8 Hz, **4-H_A**, **4-H_B**), 6.78 (1H, s, **12-H**), 7.06 (1H, t, J=7.7 Hz, **Ar-H**), 7.17 (1H, t, J=7.7 Hz, **Ar-H**), 7.43 (2H, m, **Ar-H**), 7.47 (1H, brs, **Ar-H**), 7.51 (1H, d, J=8.1 Hz, **Ar-H**), 7.59 (1H, d, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 7.94 (1H, d, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 7.99 (1H, d, J=8.4 Hz, **Ar-H**), 13.08 (1H, brs, **5-N-H**) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 21.76 (hetaril-**6-CH₃**), 27.86 ve 29.47 (**3-(CH₃)₂**), 33.15 (**C-3**), 41.44 (**C-4**), 50.70 (**C-12**), 57.68 (**C-2**), 106.38, 110.83, 116.27, 119.98, 121.68, 122.82, 126.41, 127.81, 129.74, 131.87, 132.71, 136.44, 136.67, 141.07, 146.52, 146.77, 151.16, 158.14 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 194.04 (C=O) ppm.

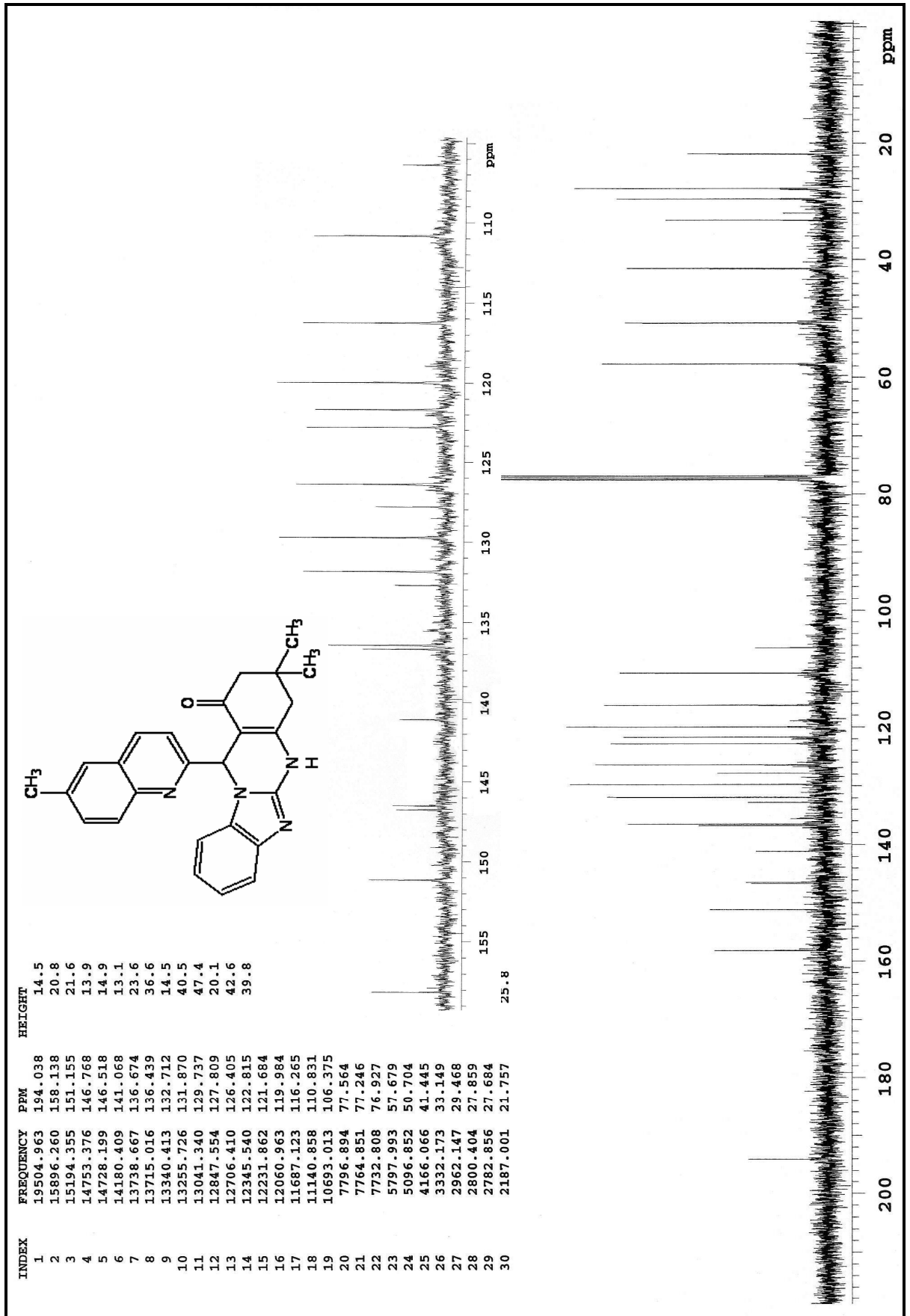
GC-MS m/z (%) : 410(M+2, 2), 409(M+1, 9), 408(M⁺, 28), 324(6), 266(100), 250(7), 210(7), 182(15), 155(4), 142(2).



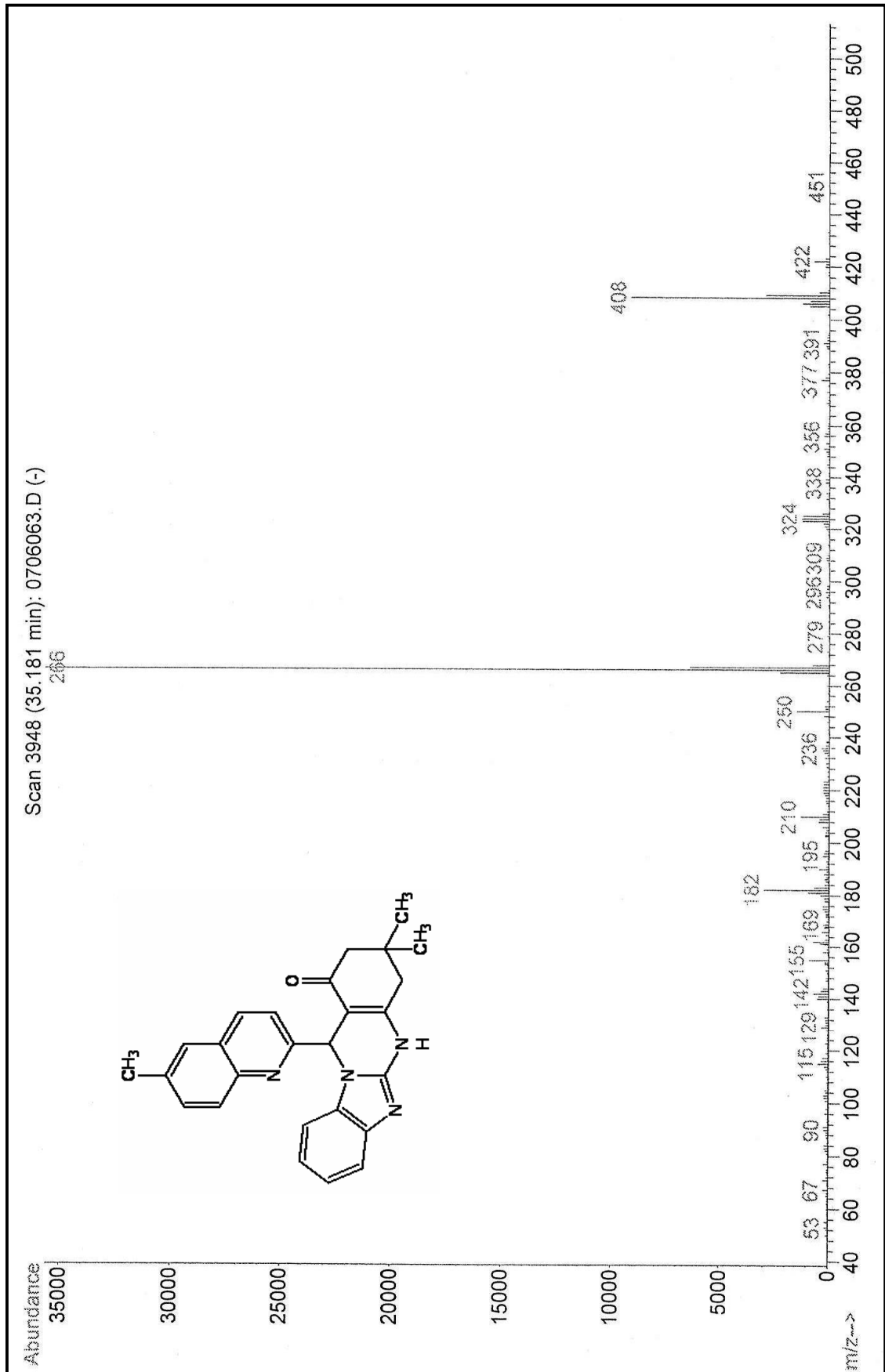
Şekil 11.68 Bileşik 18'in FT-IR Spektrumu (KBr)



Şekil 11.69 Bileşik 18'in ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



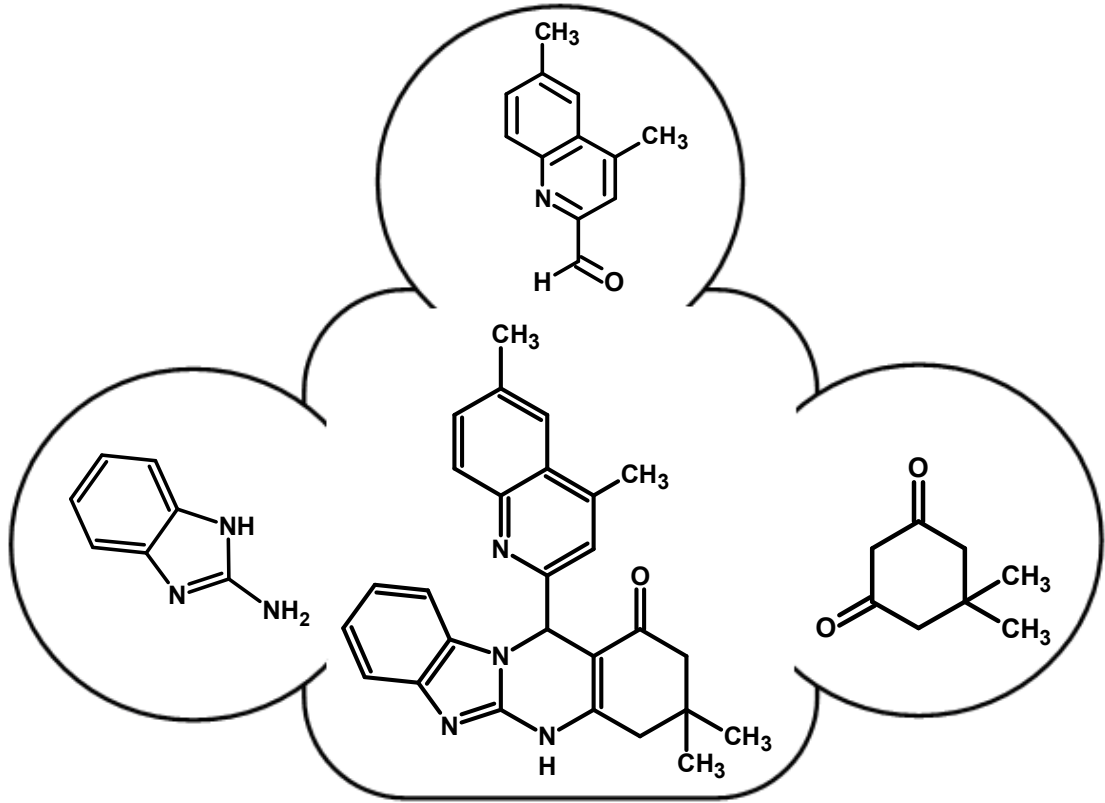
Şekil 11.70 Bileşik 18'in ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 11.71 Bileşik 18'in GC-MS Spektrumu (CHCl₃)

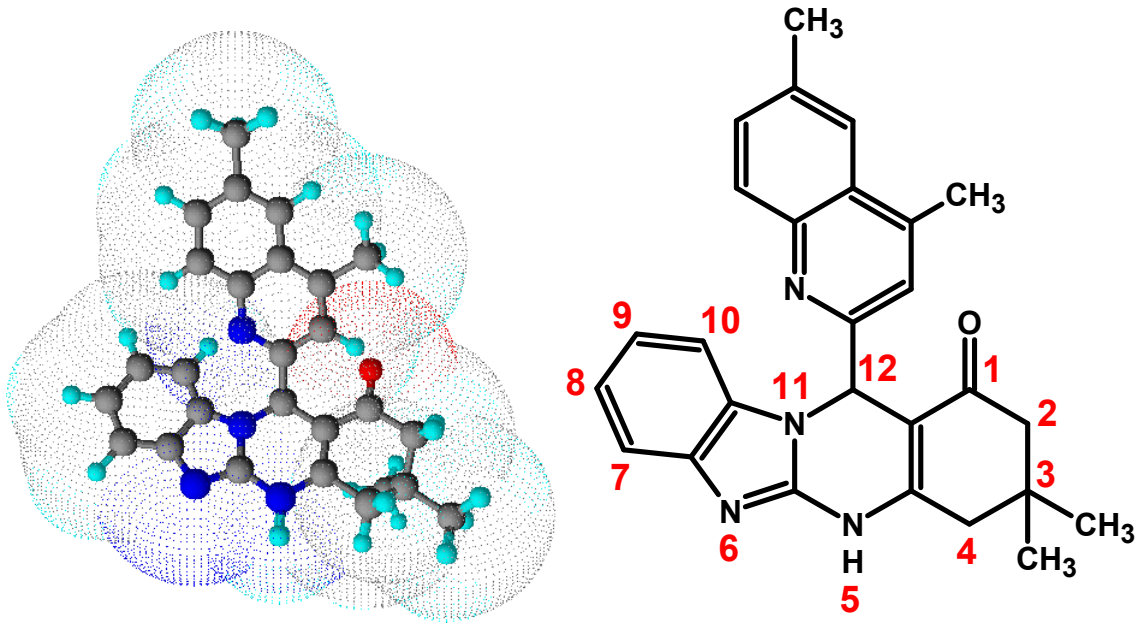
11.15 Bileşik 19

3,3-Dimetil-12-(4,6-dimetilkinolin-2-il)-3,4,5,12-tetrahidrobenzimidazolo[2,1-b]kinazolin-1(2H)-on



Çizelge 11.15 Bileşik 19'un reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	422.522
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	70
Erime noktası (°C)	318-320
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol
Renk ve kristal yapısı	Beyaz iğne
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.72 Bileşik 19'un moleküler modeli ve yapısal formülü

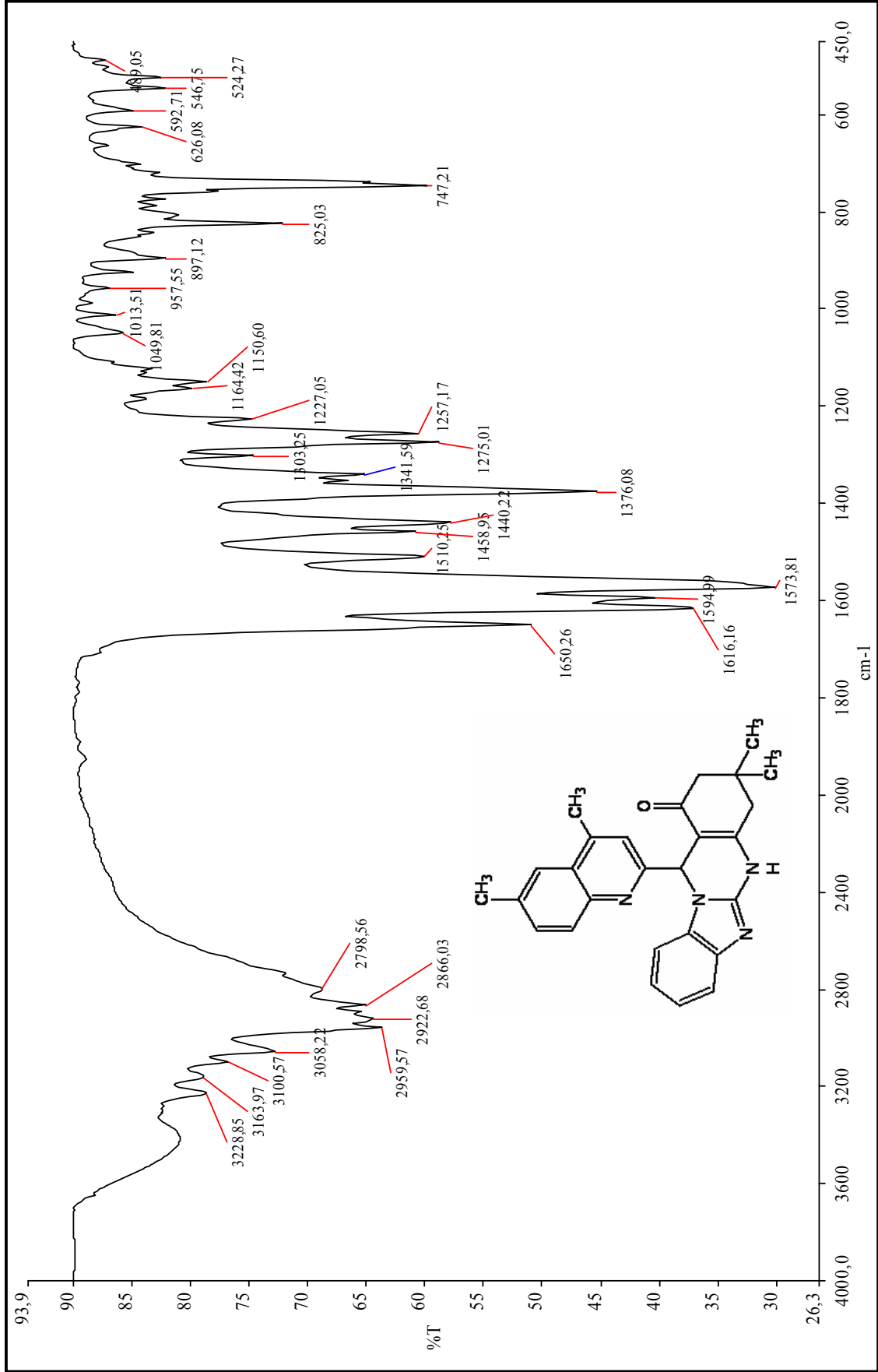
11.15.1 Bileşik 19'un Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (KBr) : 3228 (N-H gerilimi), 3058 (heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2959 ve 2922 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1650 (C=O gerilimi), 1573, 1510 ve 1458 (heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 825, 747 ve 546 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

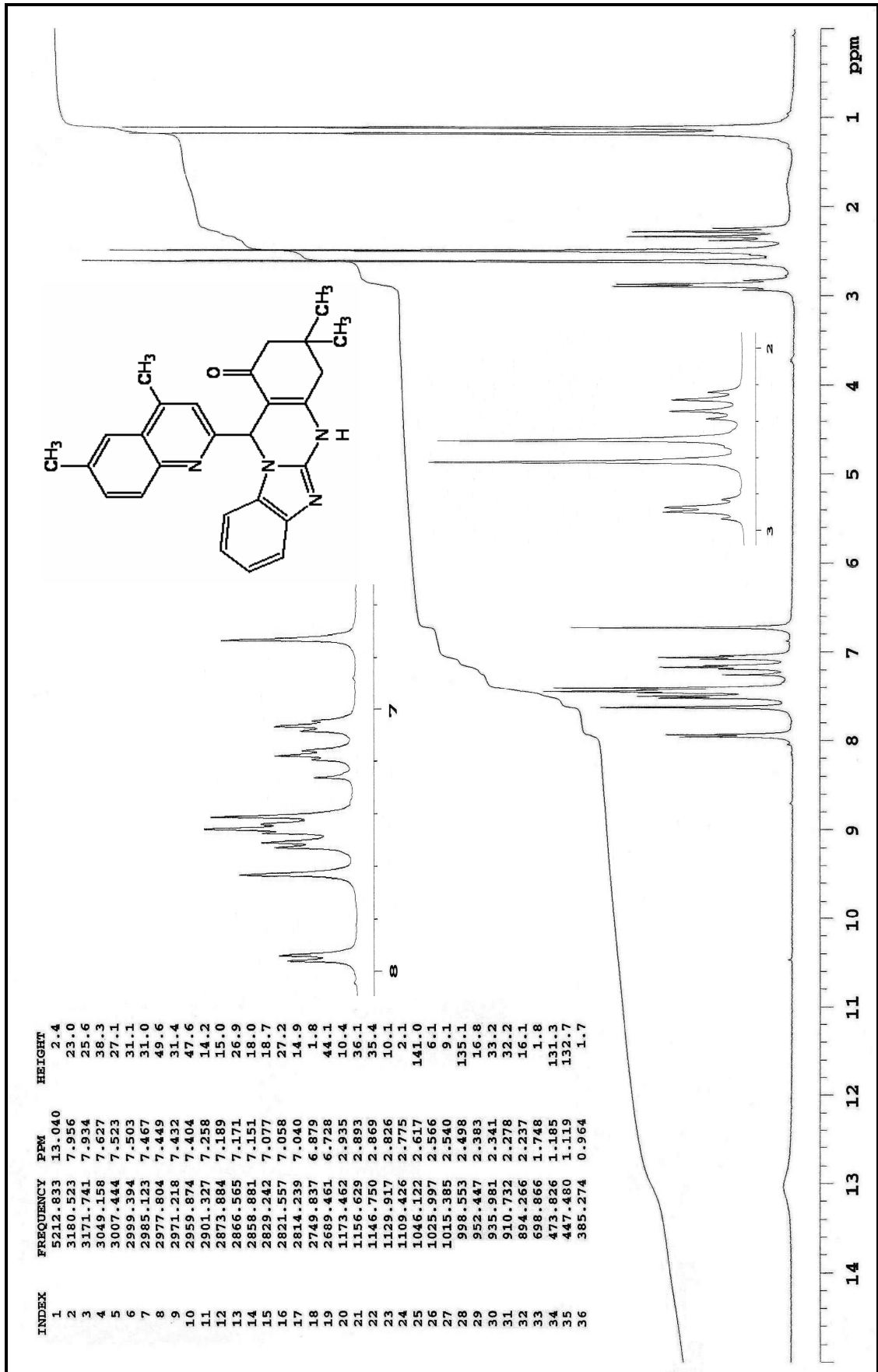
¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.12 ve 1.19 (3H s, **3-CH₃**), 2.26 ve 2.36 (1H, d, J=16.5 Hz, **2-H_A**, **2-H_B**), 2.50 (3H, s, hetaril-**6-CH₃**), 2.62 (3H, s, hetaril-**4-CH₃**), 2.85 ve 2.91 (1H, d, J=16.8 Hz, **4-H_A**, **4-H_B**), 6.73 (1H, s, **12-H**), 7.06 (1H, t, J=7.5 Hz, **Ar-H**), 7.17 (1H, t, J=7.5 Hz, **Ar-H**), 7.40 (1H, s, **Ar-H**), 7.45 (2H, m, **Ar-H**), 7.51 (1H, brd, J=8.1 Hz, **Ar-H**), 7.63 (1H, brs, **Ar-H**), 7.95 (1H, d, J=8.8 Hz, **Ar-H**), 13.04 (1H, brs, **5-N-H**) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 19.13 (hetaril-**6-CH₃**), 22.03 (hetaril-**4-CH₃**), 27.71 ve 29.42 (**3-(CH₃)₂**), 33.16 (**C-3**), 41.47 (**C-4**), 50.73 (**C-12**), 57.76 (**C-2**), 106.39, 110.98, 116.21, 120.56, 121.65, 122.69, 122.75, 127.82, 130.34, 131.40, 132.79, 136.35, 141.08, 144.57, 146.26, 146.76, 151.07, 157.77 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 194.02 (C=O) ppm.

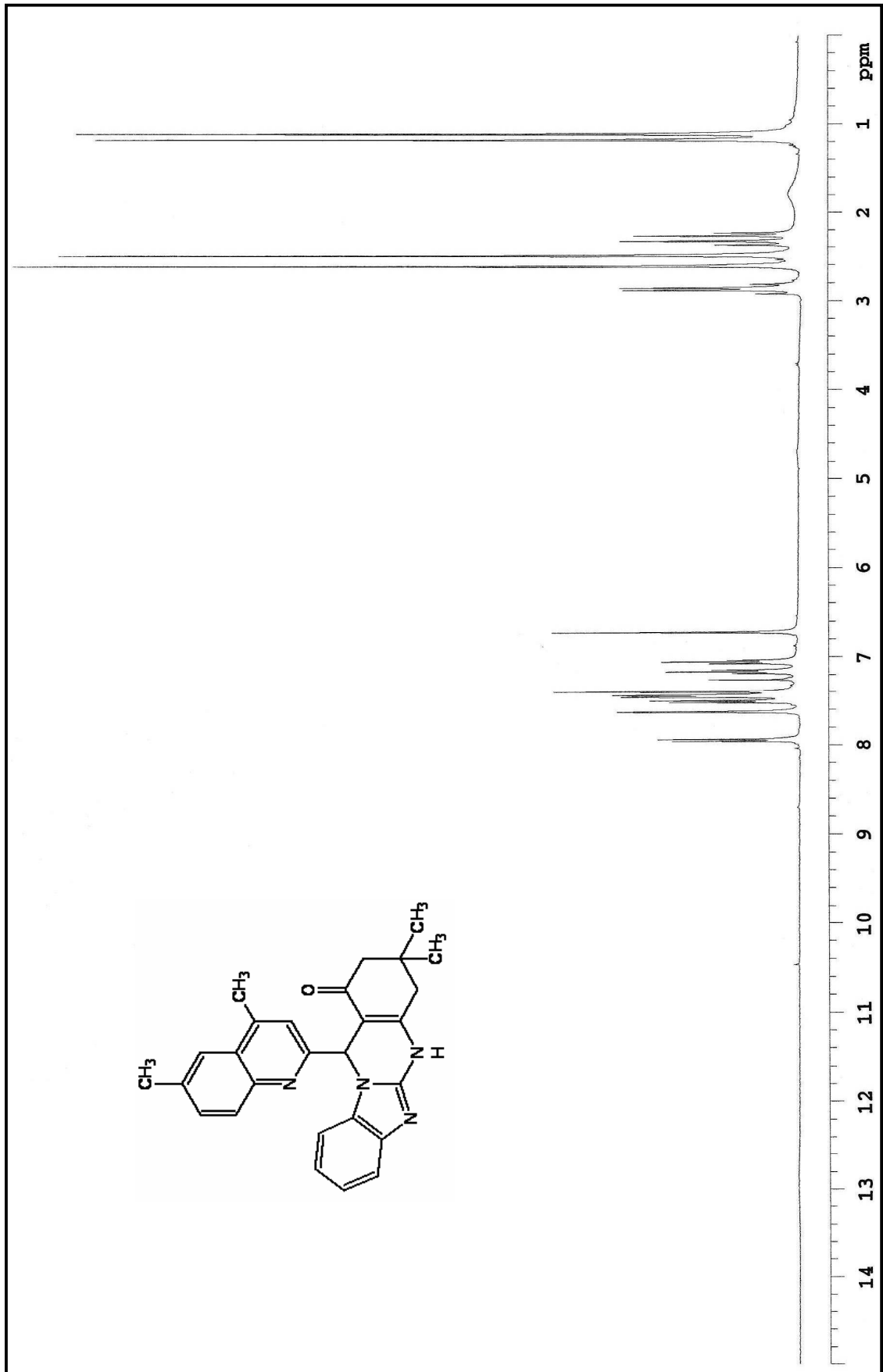
GC-MS m/z (%) : 424(M+2, 2), 423(M+1, 9), 422(M⁺, 28), 341(10), 281(5), 266(100), 250(10), 210(8), 182(11), 156(8), 128(8), 96(9).



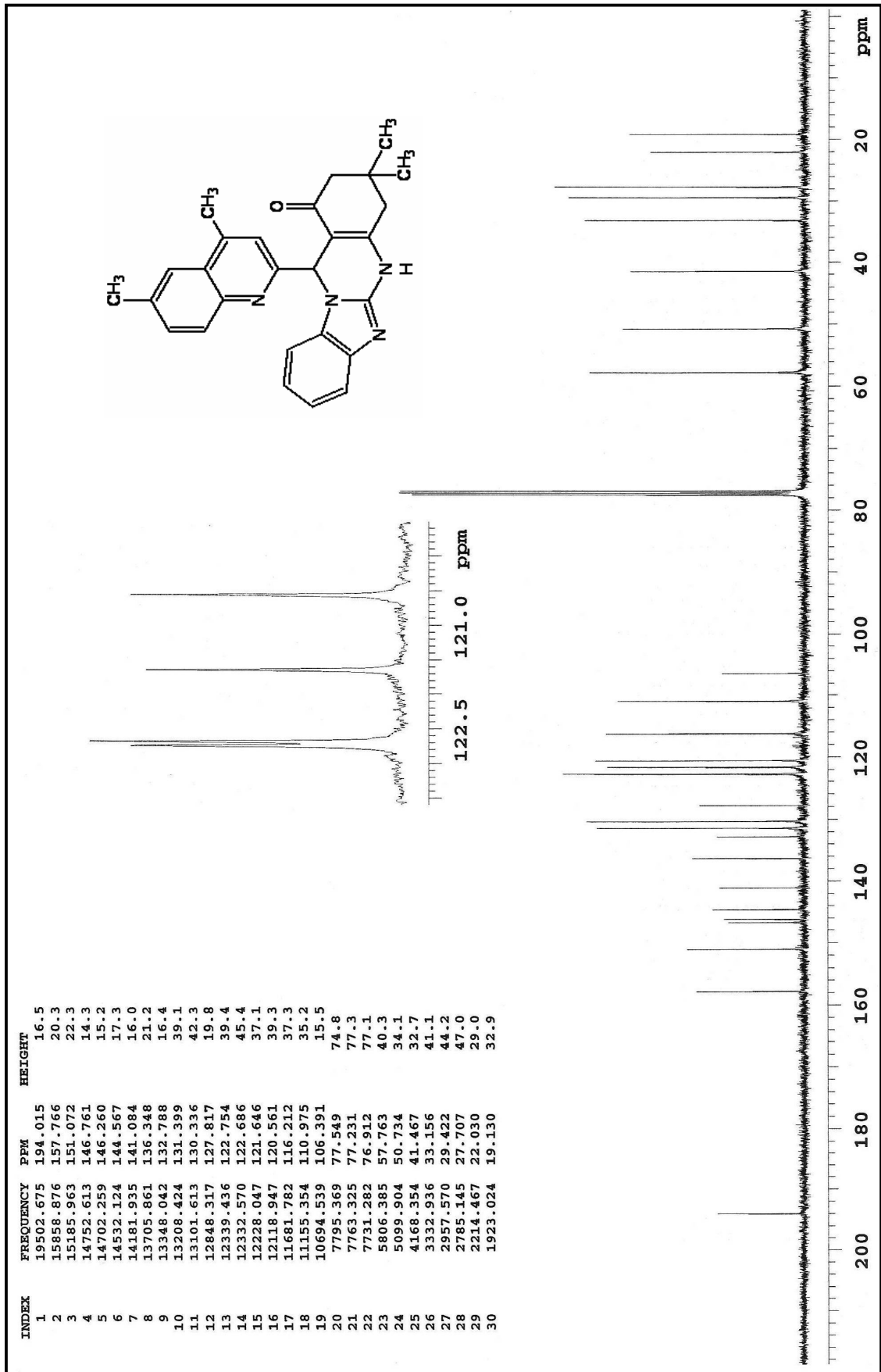
Şekil 11.73 Bileşik 19'un FT-IR Spektrumu (KBr)



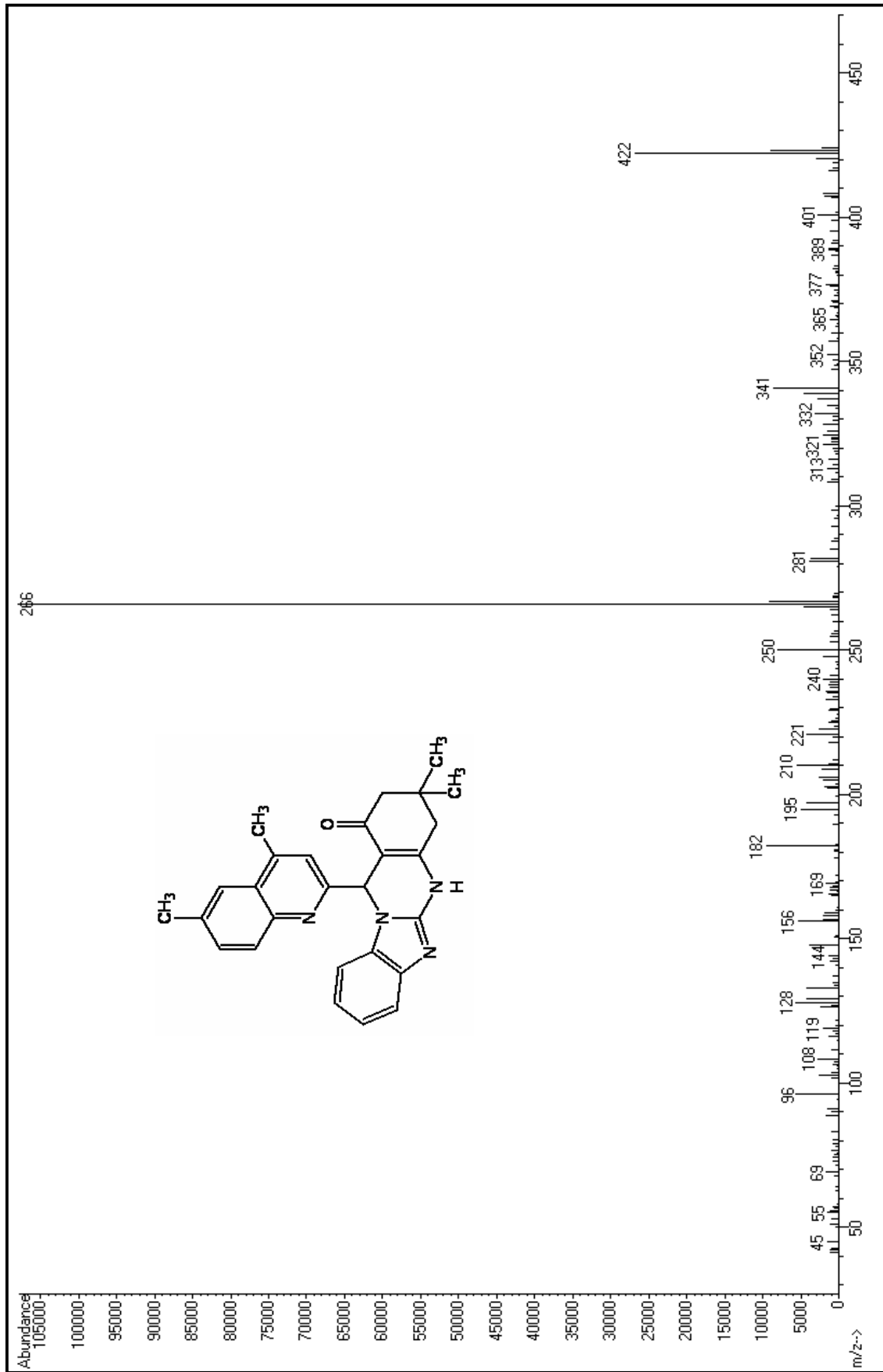
Şekil 11.74 Bileşik 19'un ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 11.75 Bileşik 19'un D_2O Exchange ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



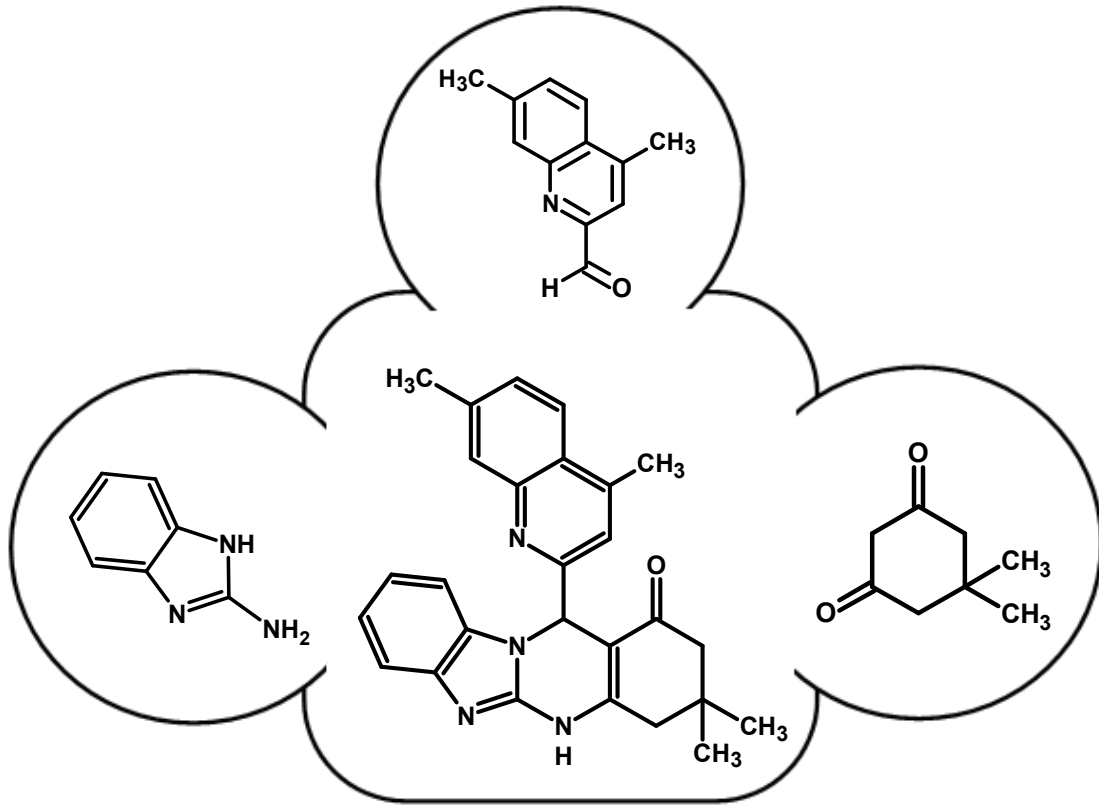
Şekil 11.76 Bileşik 19'un ¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 11.77 Bileşik 19'un GC-MS Spektrumu (CHCl₃)

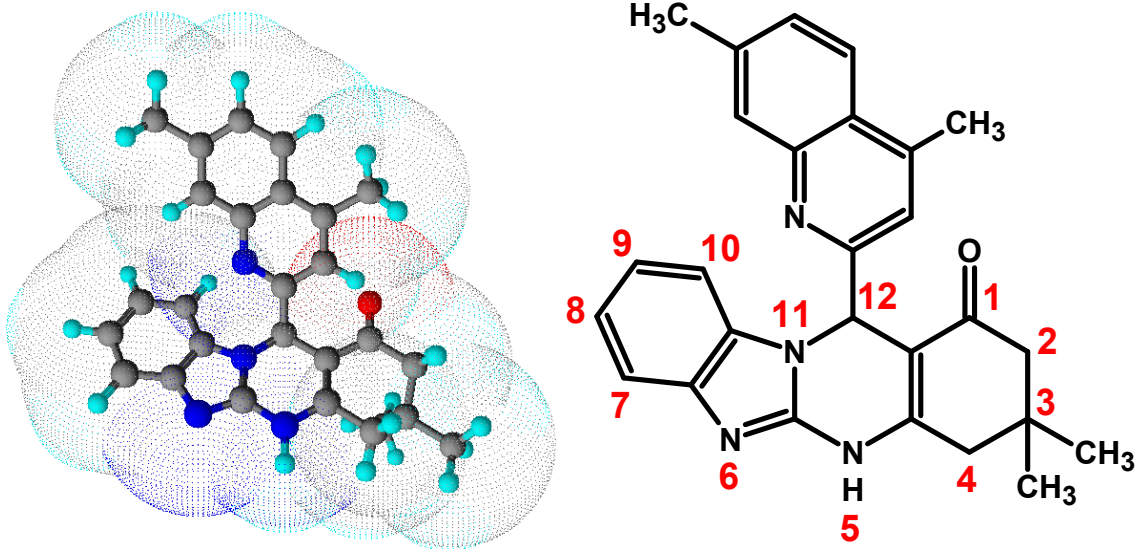
11.16 Bileşik 20

**3,3-Dimetil-12-(4,7-dimetilkinolin-2-il)-3,4,5,12-tetrahidrobenzimidazolo[2,1-*b*]
kinazolin-1(2*H*)-on**



Çizelge 11.16 Bileşik 20'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	422.522
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	50
Erime noktası (°C)	304-306
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol
Renk ve kristal yapısı	Beyaz iğne
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.78 Bileşik 20'nin moleküler modeli ve yapısal formülü

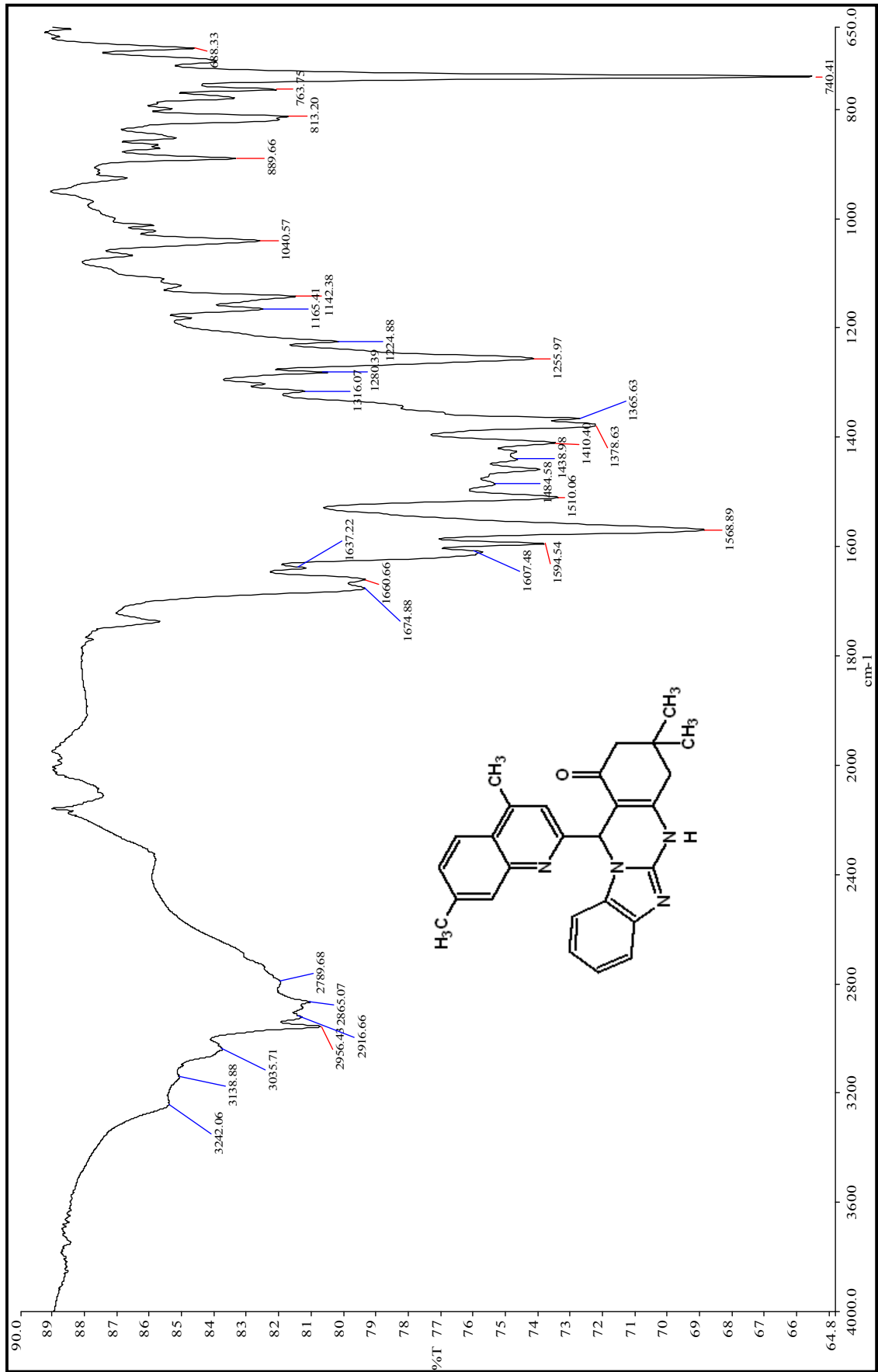
11.16.1 Bileşik 20'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (ATR) : 3242 (N-H gerilimi), 3035 (heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2956 ve 2916 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1660 (C=O gerilimi), 1594, 1510 ve 1484 (heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 813, 740 ve 688 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

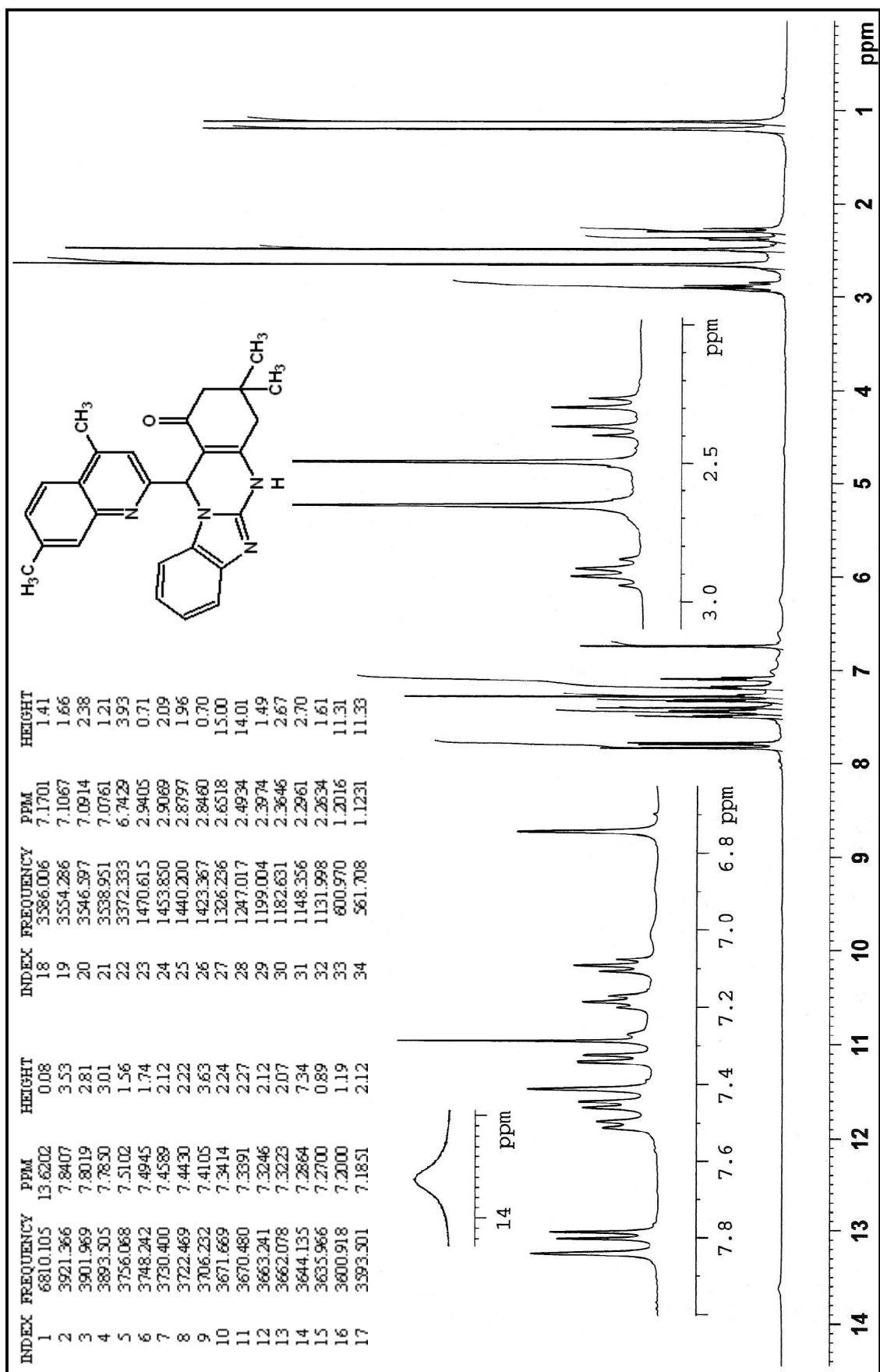
¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.12 ve 1.20 (3H s, **3-CH₃**), 2.28 ve 2.38 (1H, d, J=16.4 Hz, **2-H_A**, **2-H_B**), 2.49 (3H, s, hetaril-**7-CH₃**), 2.65 (3H, s, hetaril-**4-CH₃**), 2.86 ve 2.92 (1H, d, J=16.8 Hz, **4-H_A**, **4-H_B**), 6.74 (1H, s, **12-H**), 7.09 (1H, t, J=7.6 Hz, **Ar-H**), 7.18 (1H, t, J=7.5 Hz, **Ar-H**), 7.33 (1H, dd, J=1.2; 8.4 Hz, **Ar-H**), 7.41 (1H, s, **Ar-H**), 7.45 (1H, brd, J=7.9 Hz, **Ar-H**), 7.50 (1H, brd, J=7.8 Hz, **Ar-H**), 7.79 (1H, d, J=8.5 Hz, **Ar-H**), 7.84 (1H, brs, **Ar-H**) 13.62 (1H, brs, **5-N-H**) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 18.90 (hetaril-**7-CH₃**), 21.59 (hetaril-**4-CH₃**), 27.50 ve 29.16 (**3-(CH₃)₂**), 32.96 (**C-3**), 41.08 (**C-4**), 50.51 (**C-12**), 57.39 (**C-2**), 106.28, 110.72, 111.43, 115.86, 117.27, 119.62, 121.76, 122.82, 123.25, 125.68, 128.58, 129.30, 132.17, 139.38, 139.79, 145.12, 146.25, 147.66, 150.84, 158.22 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 193.99 (C=O) ppm.

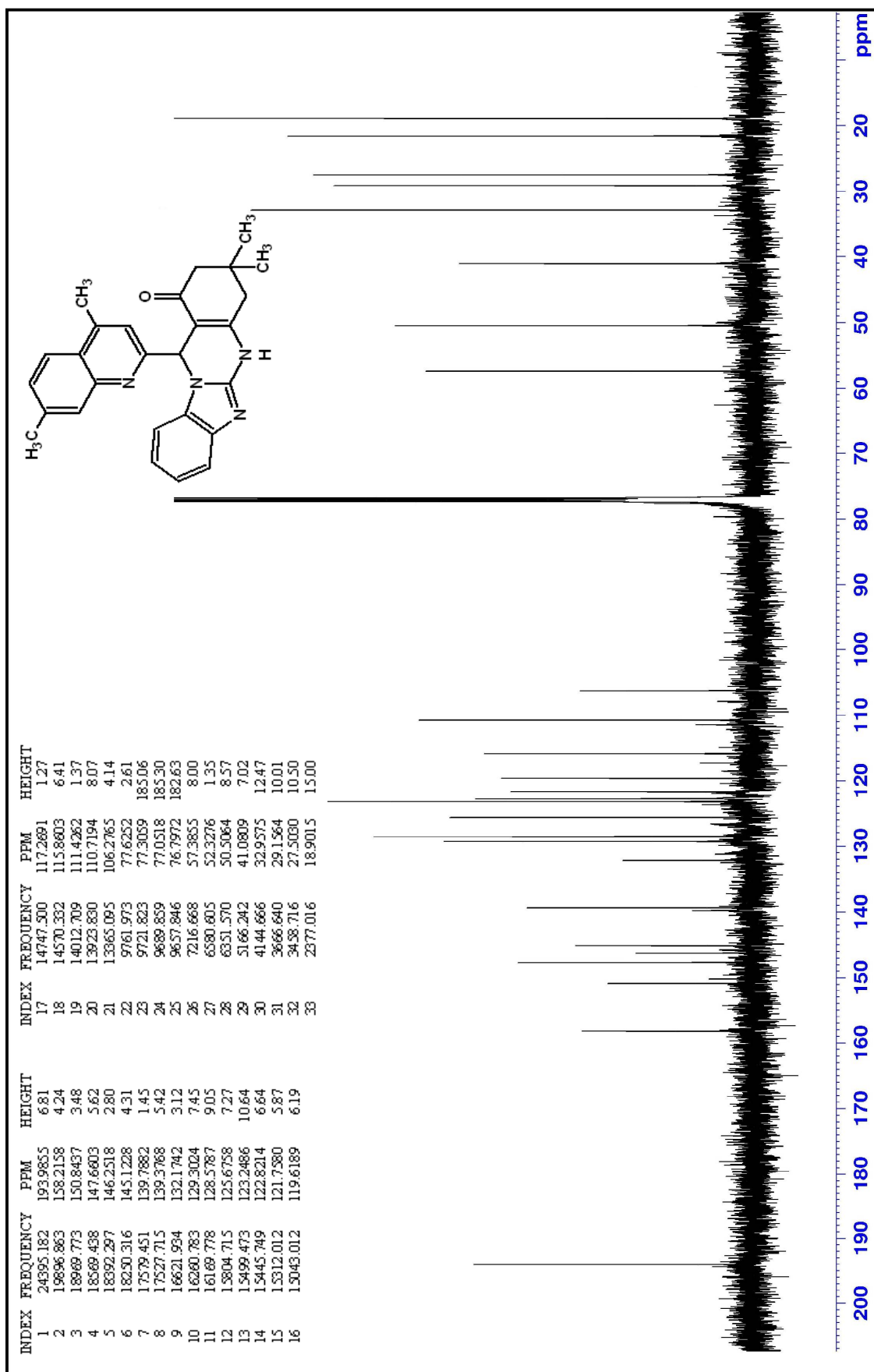
GC-MS m/z (%) : 424(M+2, 3), 423(M+1, 10), 422(M⁺, 22), 341(9), 281(5), 266(100), 250(9), 210(8), 182(11), 156(8), 128(8), 96(9).



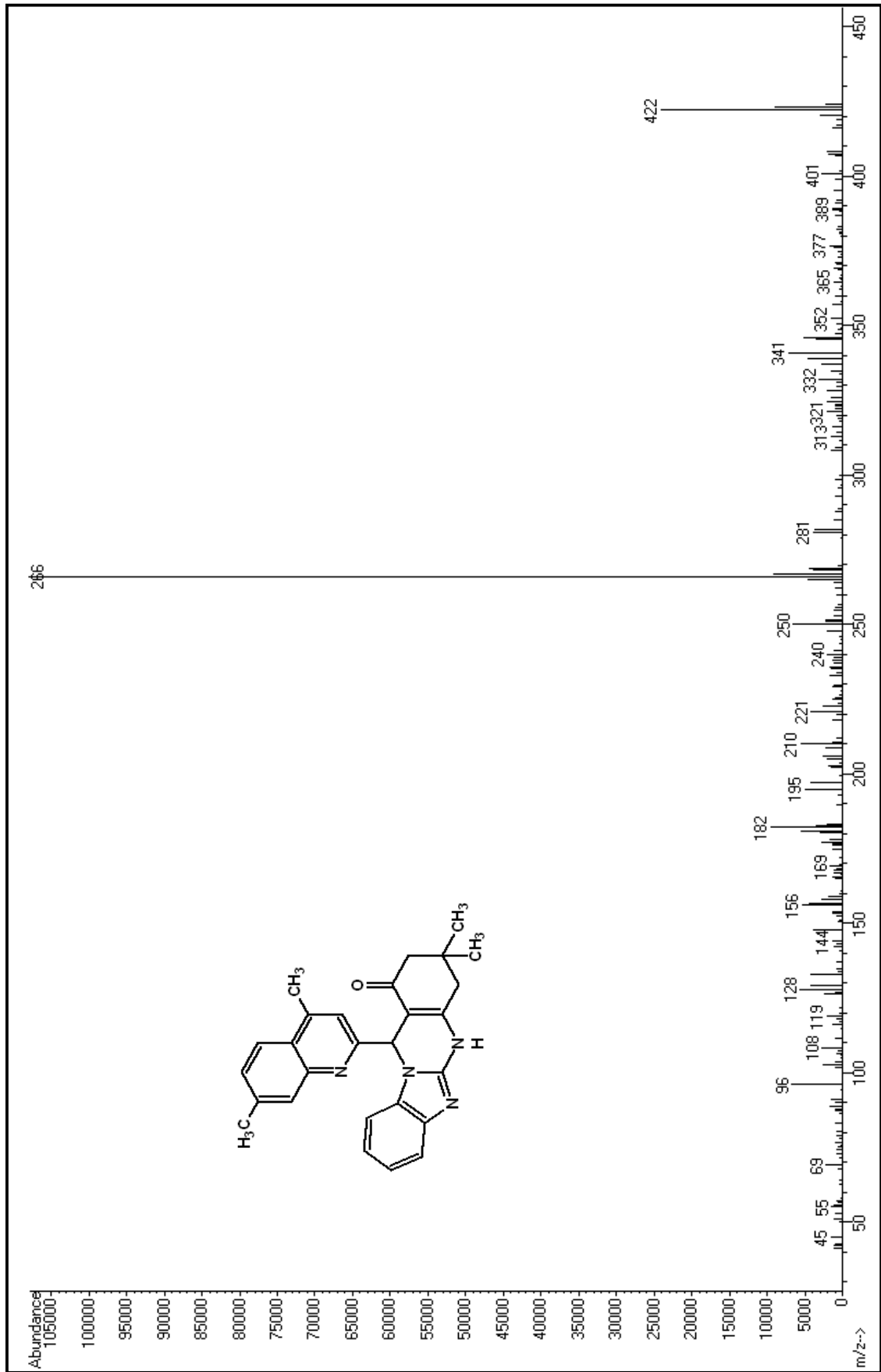
Şekil 11.79 Bileşik 20'nin FT-IR Spektrumu (ATR)



Şekil 11.80 Bileşik 20'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl₃)



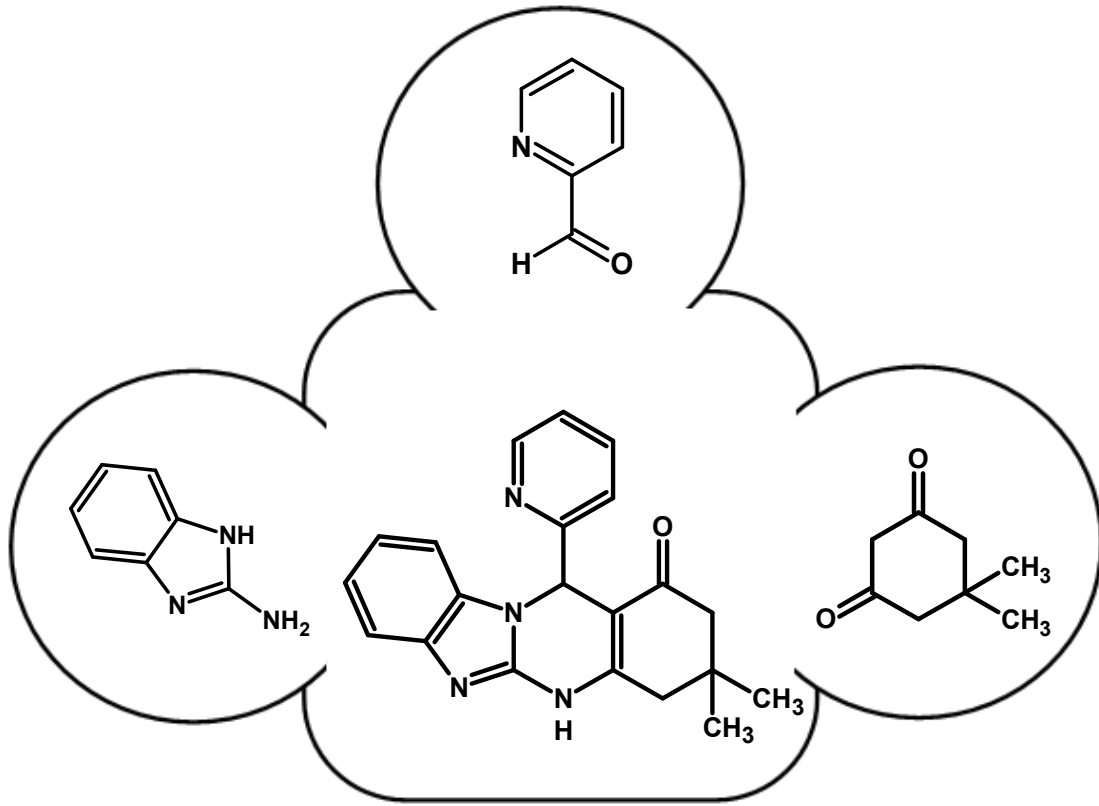
Şekil 11.81 Bileşik 20'nin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 11.82 Bileşik 20'nin GC-MS Spektrumu (CHCl₃)

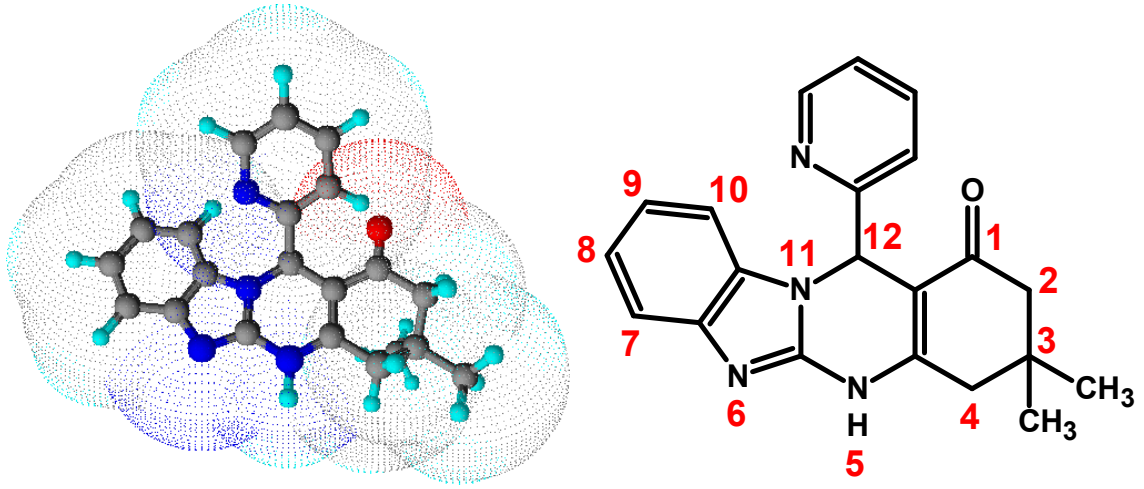
11.17 Bileşik 21

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



Çizelge 11.17 Bileşik 21'in reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	344.410
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	88
Erime noktası (°C)	330-332
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol
Renk ve kristal yapısı	Beyaz iğne
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.83 Bileşik 21'in moleküler modeli ve yapısal formülü

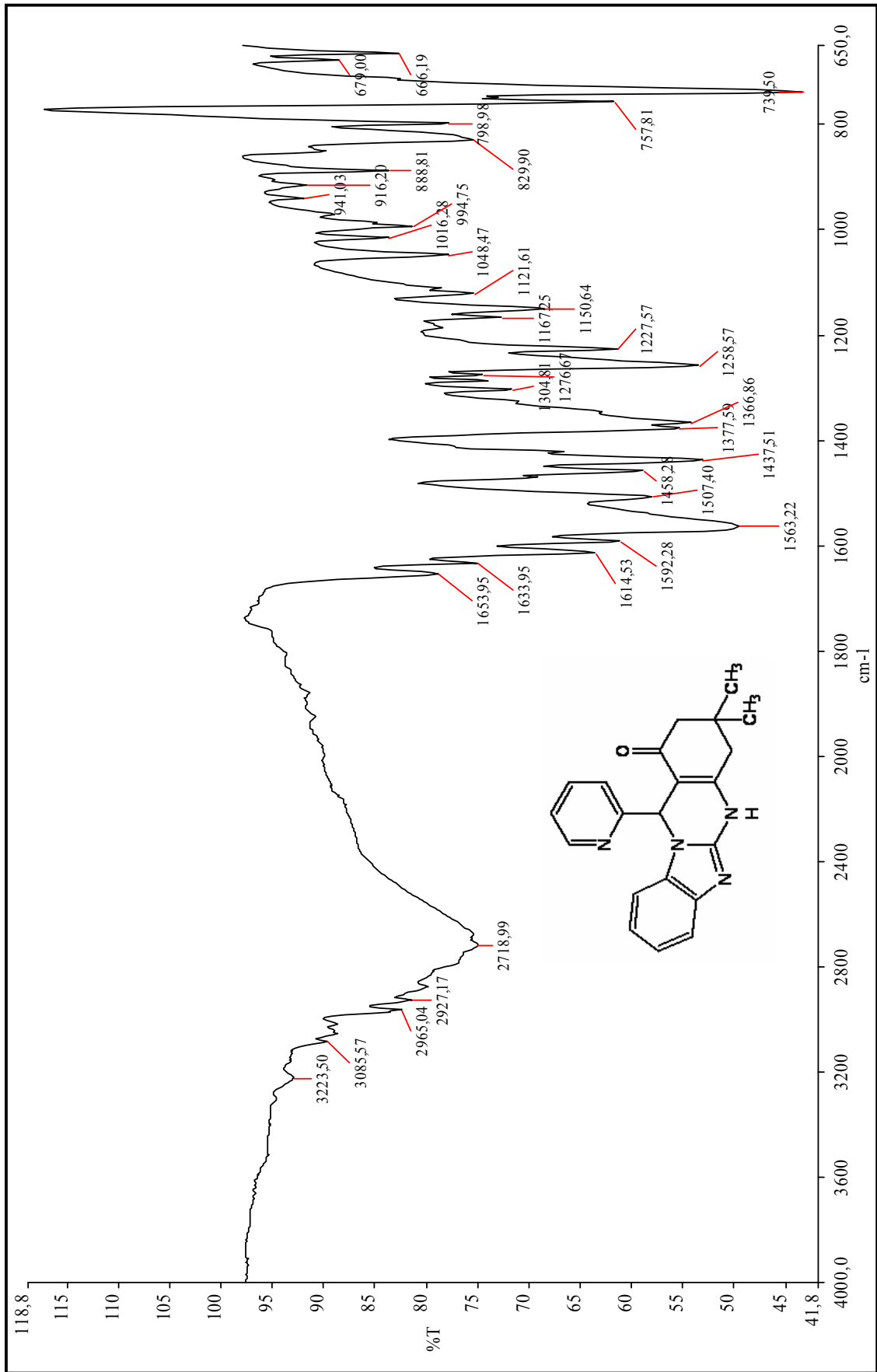
11.17.1 Bileşik 21'in Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (KBr) : 3223 (N-H gerilimi), 3085 (heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2965 ve 2927 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1653 (C=O gerilimi), 1563, 1507 ve 1482 (heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 829, 739 ve 666 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

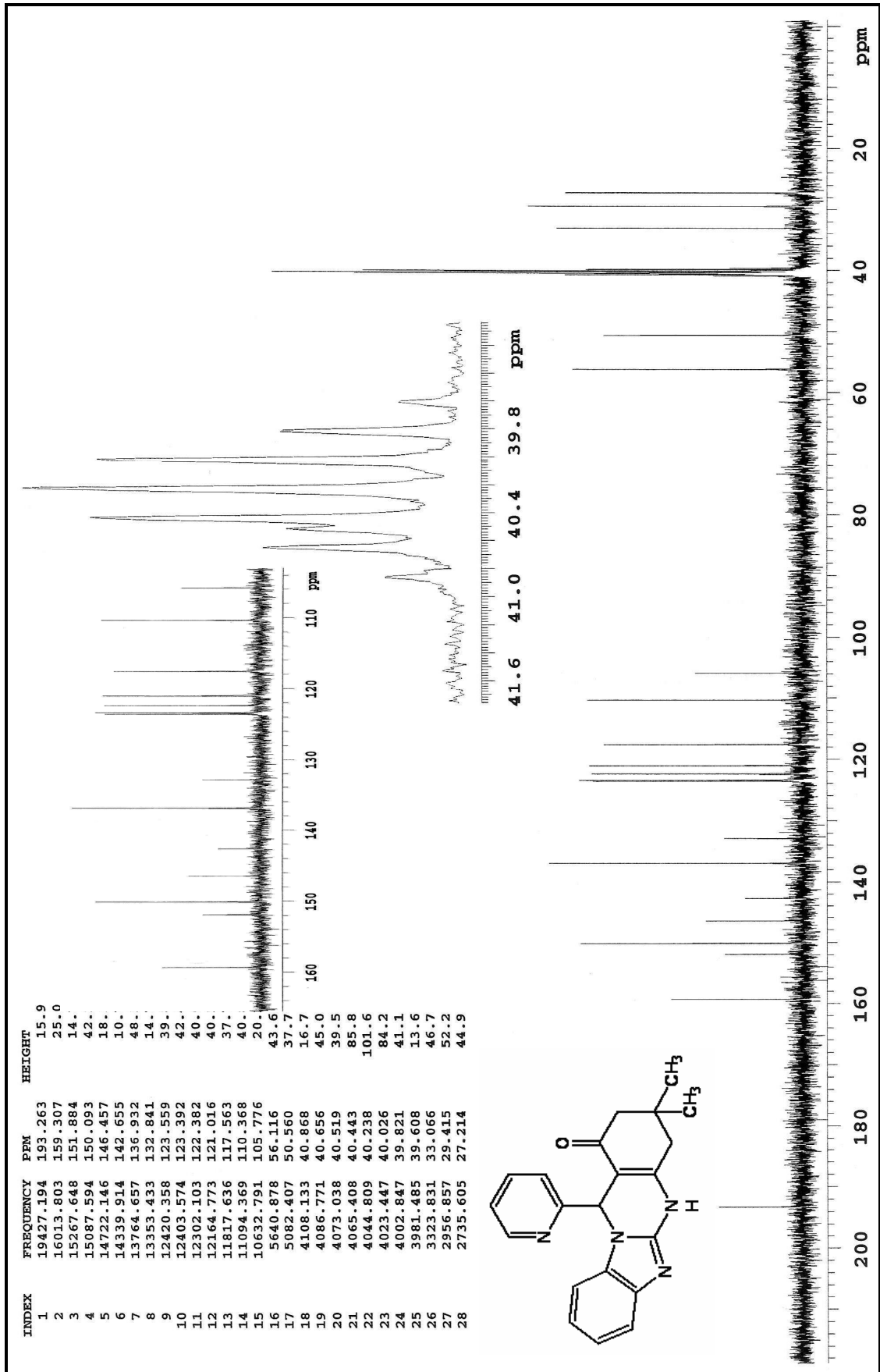
¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0.90 ve 1.04 (3H, s, **3-CH₃**), 2.02 ve 2.24 (1H, d, J=16.1 Hz, **2-H_A**, **2-H_B**), 2.48 ve 2.61 (1H, d, J=16.9 Hz, **4-H_A**, **4-H_B**), 6.48 (1H, s, **12-H**), 6.92 (1H, t, J=7.5 Hz, **Ar-H**), 7.01 (1H, t, J=7.5 Hz, **Ar-H**), 7.13 (1H, dd, J=6.6; 2.7 Hz, **Ar-H**), 7.25 (1H, brd, J=7.7 Hz, **Ar-H**), 7.32 (1H, brd, J=7.7 Hz, **Ar-H**), 7.70 (2H, m, **Ar-H**), 8.31 (1H, brd, J=4.8 Hz, **Ar-H**), 11.00 (1H, brs, **5-N-H**) ppm.

¹³C NMR (DMSO-d₆) : δ 27.21 ve 29.42 (**3-(CH₃)₂**), 33.06 (**C-3**), 40.52 (**C-4**), 50.56 (**C-12**), 56.12 (**C-2**), 105.78, 110.37, 117.56, 121.02, 122.38, 123.39, 123.56, 132.84, 136.93, 142.66, 146.46, 150.09, 151.88, 159.31 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 193.26 (**C=O**) ppm.

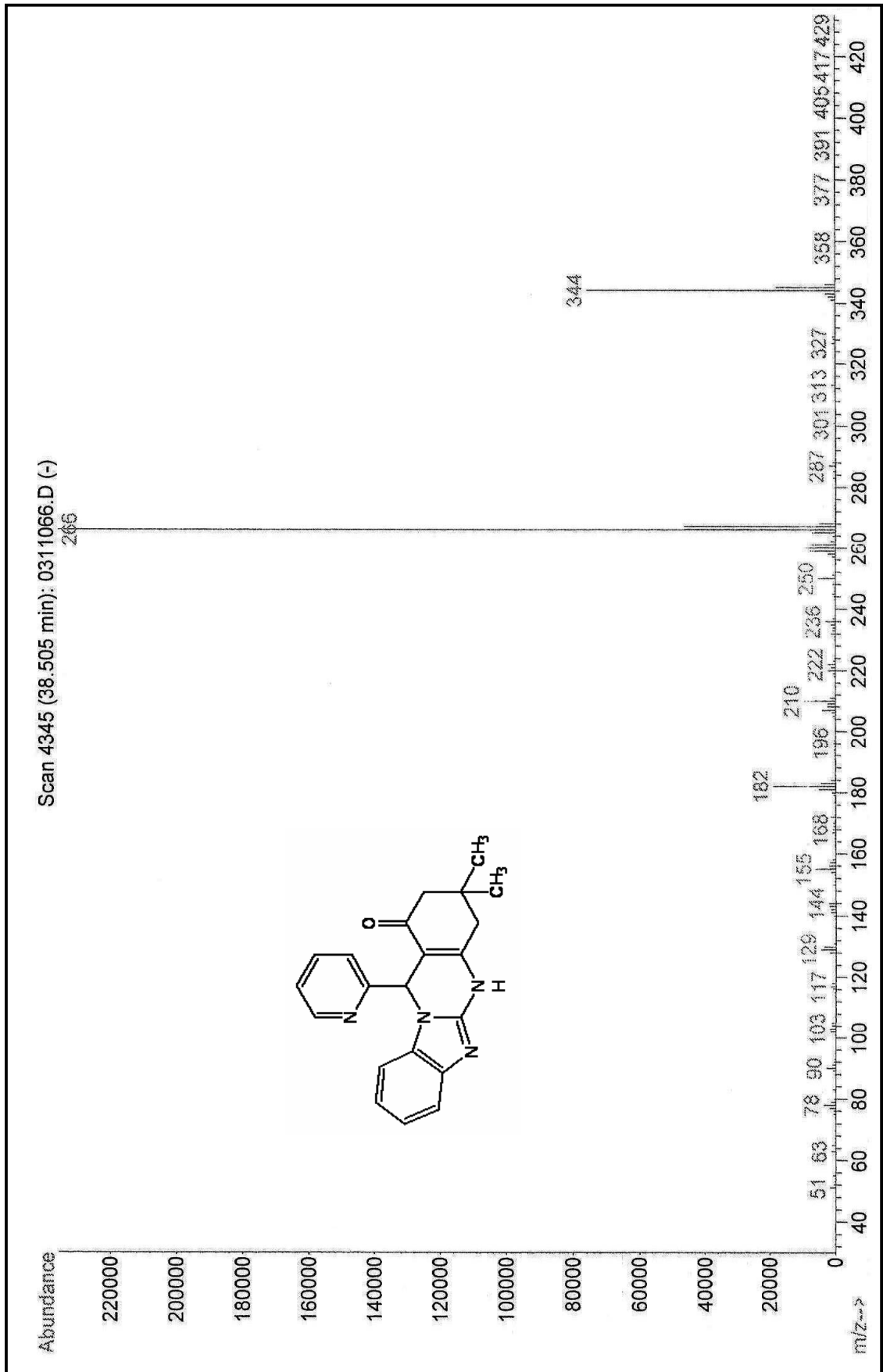
GC-MS m/z : (%) 346(M+2, 2), 345(M+1, 8), 344(M⁺, 36), 266(100), 250(2), 210(4), 182(8), 155(3), 129(2), 78(2).



Şekil 11.84 Bileşik 21'in FT-IR Spektrumu (KBr)



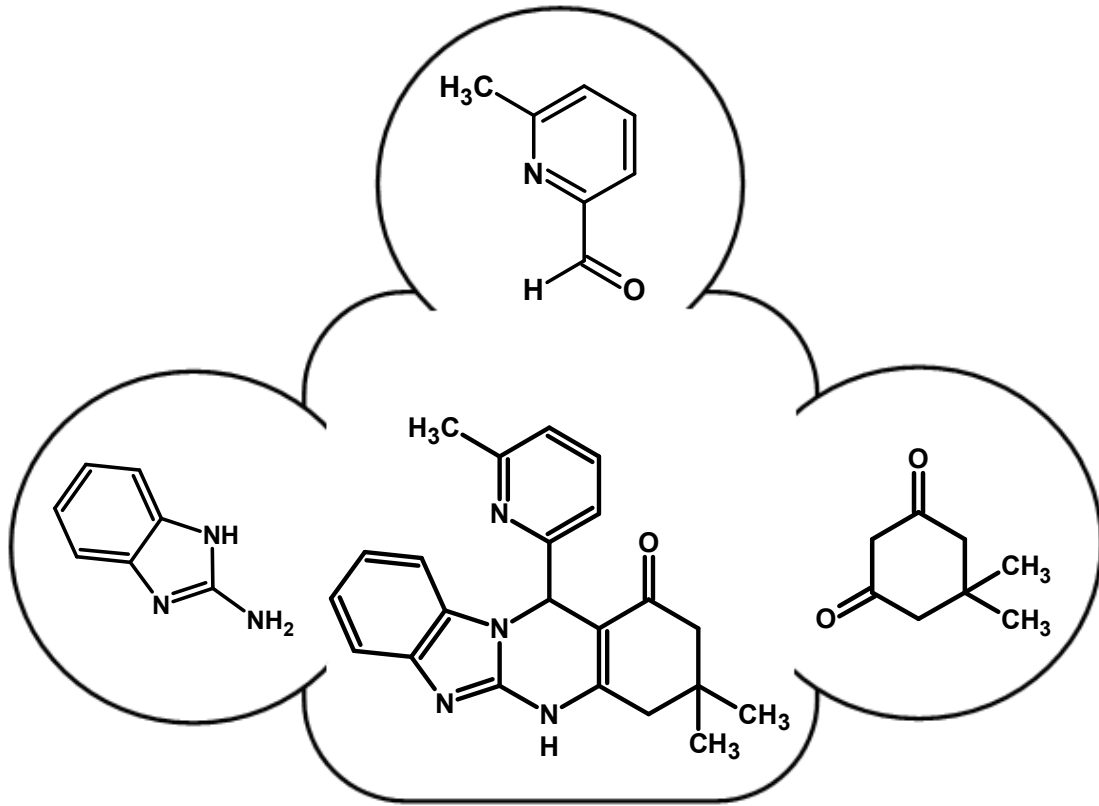
Şekil 11.86 Bileşik 21'in ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6)



Şekil 11.87 Bileşik 21'in GC-MS Spektrumu (MeOH)

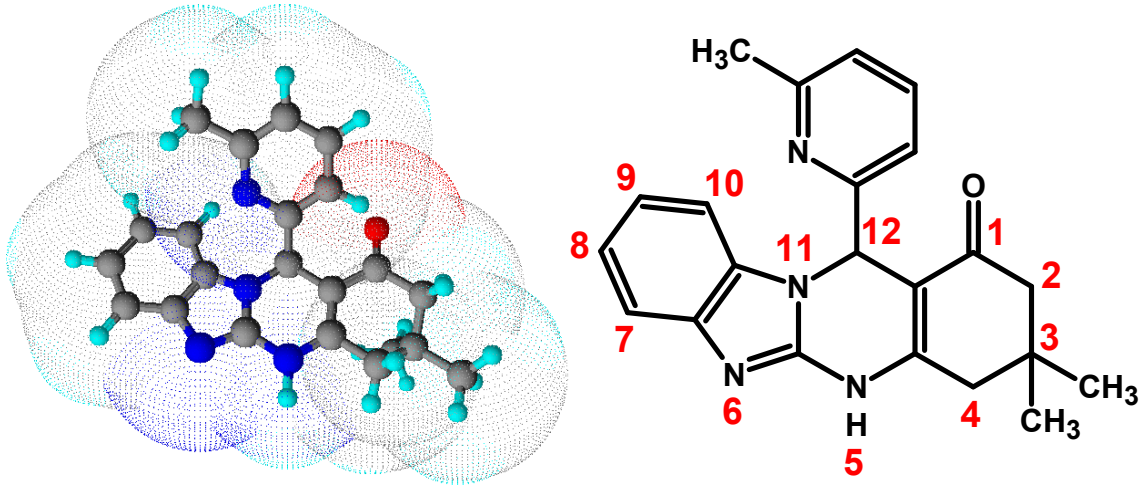
11.18 Bileşik 22

3,3-Dimetil-12-(6-metilpiridin-2-il)-3,4,5,12-tetrahidrobenzimidazolo[2,1-b]kinazolin-1(2H)-on



Çizelge 11.18 Bileşik 22'nin reaksiyon koşulları ve özellikleri

Molekül formülü	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O
Molekül ağırlığı (g/mol)	358.436
Reaksiyon süresi (saat)	3
Verim (%)	52
Erime noktası (°C)	305-307
Kristallendirme çözücüsü	Etil alkol
Renk ve kristal yapısı	Beyaz iğne
Çözünürlük	Etil asetat: sıcakta çözünür, kloroform: sıcakta çözünür, metil alkol: sıcakta çözünür, etil alkol: sıcakta çözünür, DMSO: çözünür.



Şekil 11.88 Bileşik 22'nin moleküler modeli ve yapısal formülü

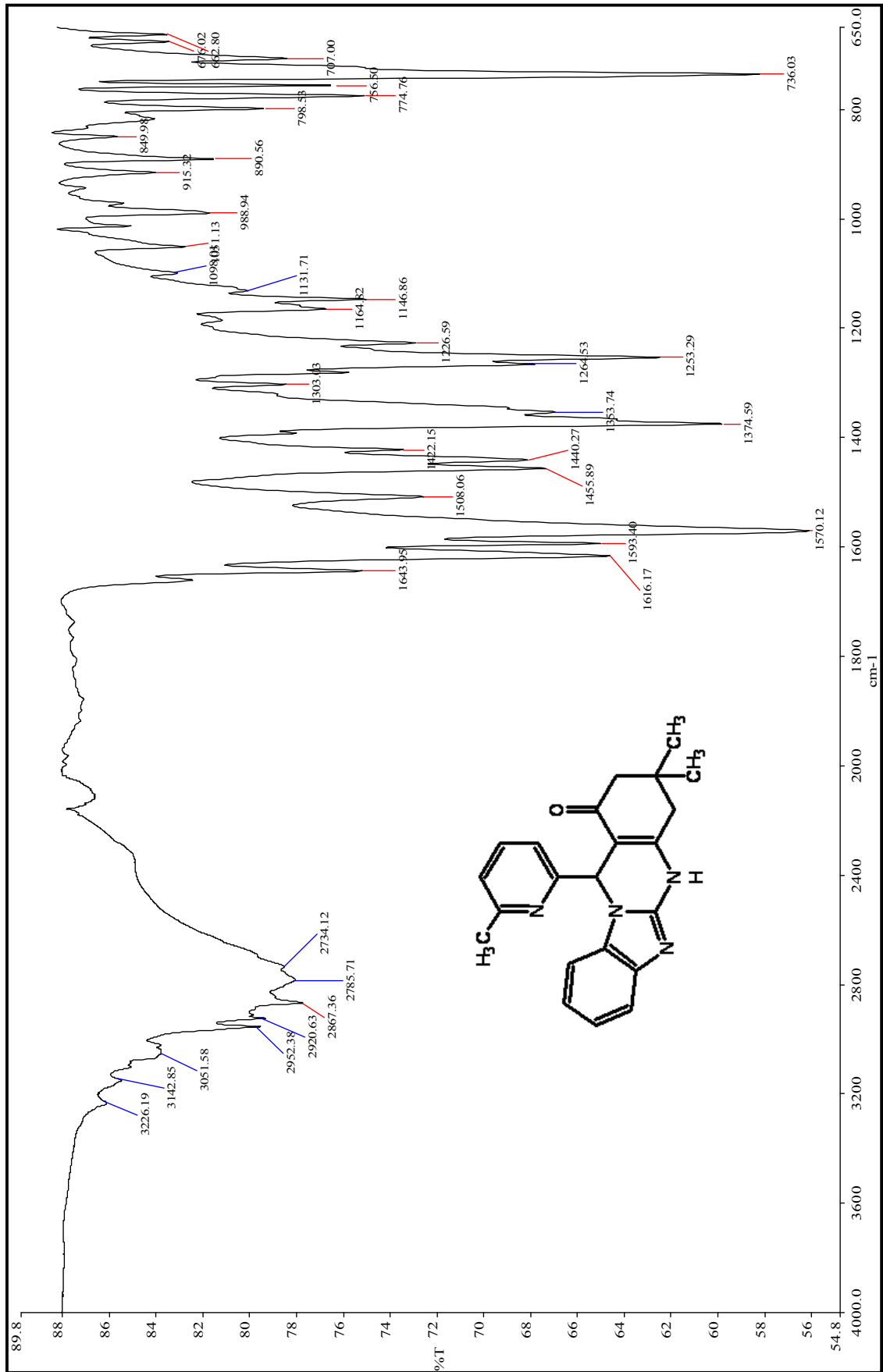
11.18.1 Bileşik 22'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FT-IR (ATR) : 3226 (N-H gerilimi), 3051 (heteroaromatik halka, C-H gerilimi), 2952 ve 2920 (alifatik, CH₃ ve C-H gerilimleri), 1643 (C=O gerilimi), 1593, 1570 ve 1508 (heteroaromatik halka, konjuge C=C ve C=N gerilimleri), 890, 774 ve 662 (substitue halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm⁻¹.

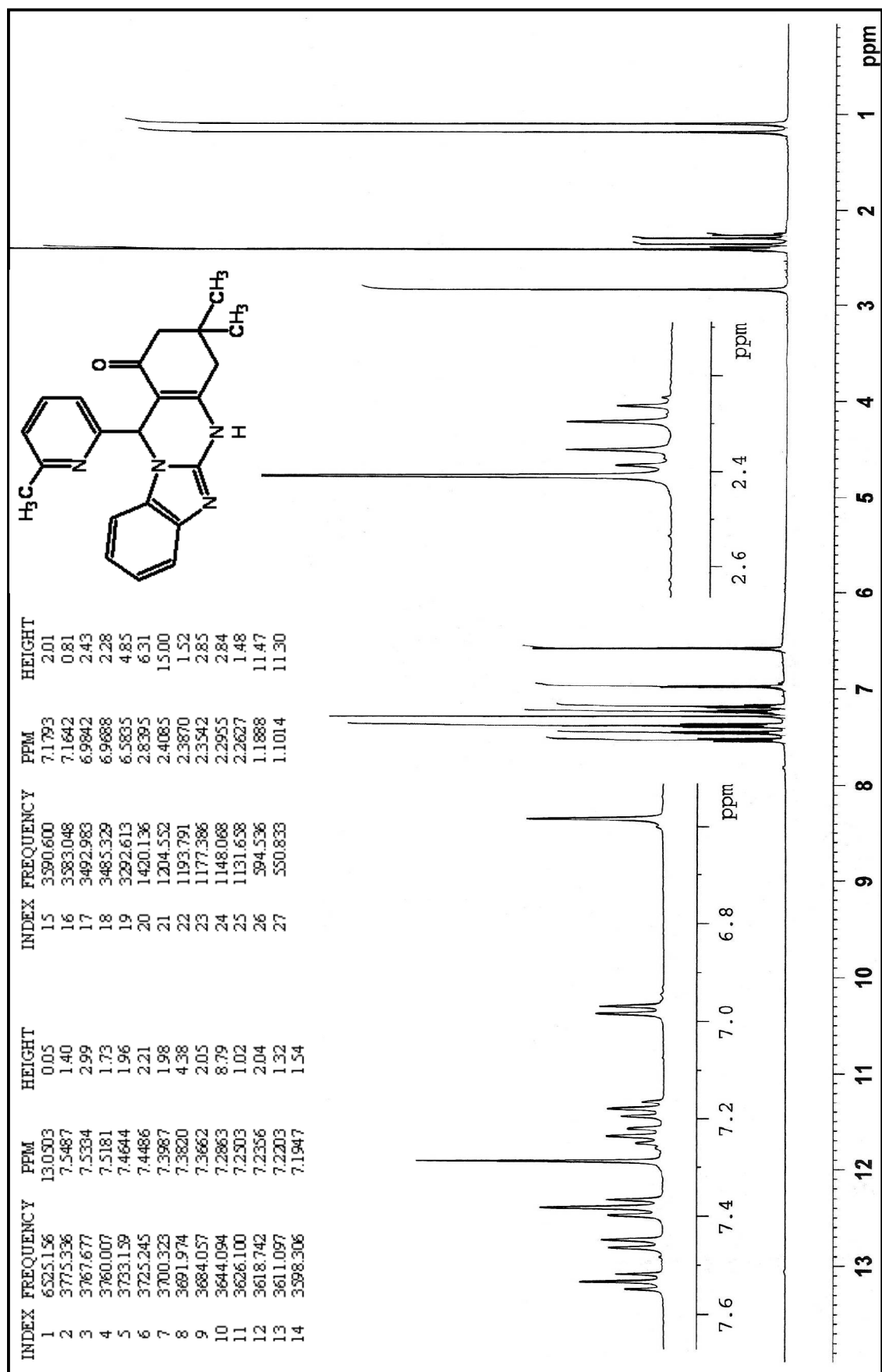
¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.10 ve 1.19 (3H, s, **3-CH₃**), 2.28 ve 2.37 (1H, d, J=16.4 Hz, **2-H_A**, **2-H_B**), 2.41 (3H, s, hetaril-**6-CH₃**), 2.84 (2H, brs, **4-H_A**, **4-H_B**), 6.58 (1H, s, **12-H**), 6.98 (1H, brd, J=7.7 Hz, **Ar-H**), 7.18 (1H, t, J=7.7 Hz, **Ar-H**), 7.24 (1H, t, J=7.7 Hz, **Ar-H**), 7.37 (1H, brd, J=7.9 Hz, **Ar-H**), 7.39 (1H, brd, J=8.3 Hz, **Ar-H**), 7.45 (1H, brd, J=7.9 Hz, **Ar-H**), 7.53 (1H, t, J=7.7 Hz, **Ar-H**), 13.05 (1H, brs, **5-N-H**) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) : δ 27.16 ve 29.09 (**3-(CH₃)₂**), 24.53 (hetaril-**6-CH₃**), 33.05 (**C-3**), 40.64 (**C-4**), 50.54 (**C-12**), 56.49 (**C-2**), 107.26, 110.86, 114.97, 119.12, 122.89, 122.98, 123.93, 130.61, 136.78, 145.15, 149.78, 156.49, 158.89 (aromatik halka ve alkenil karbonları), 194.11 (C=O) ppm.

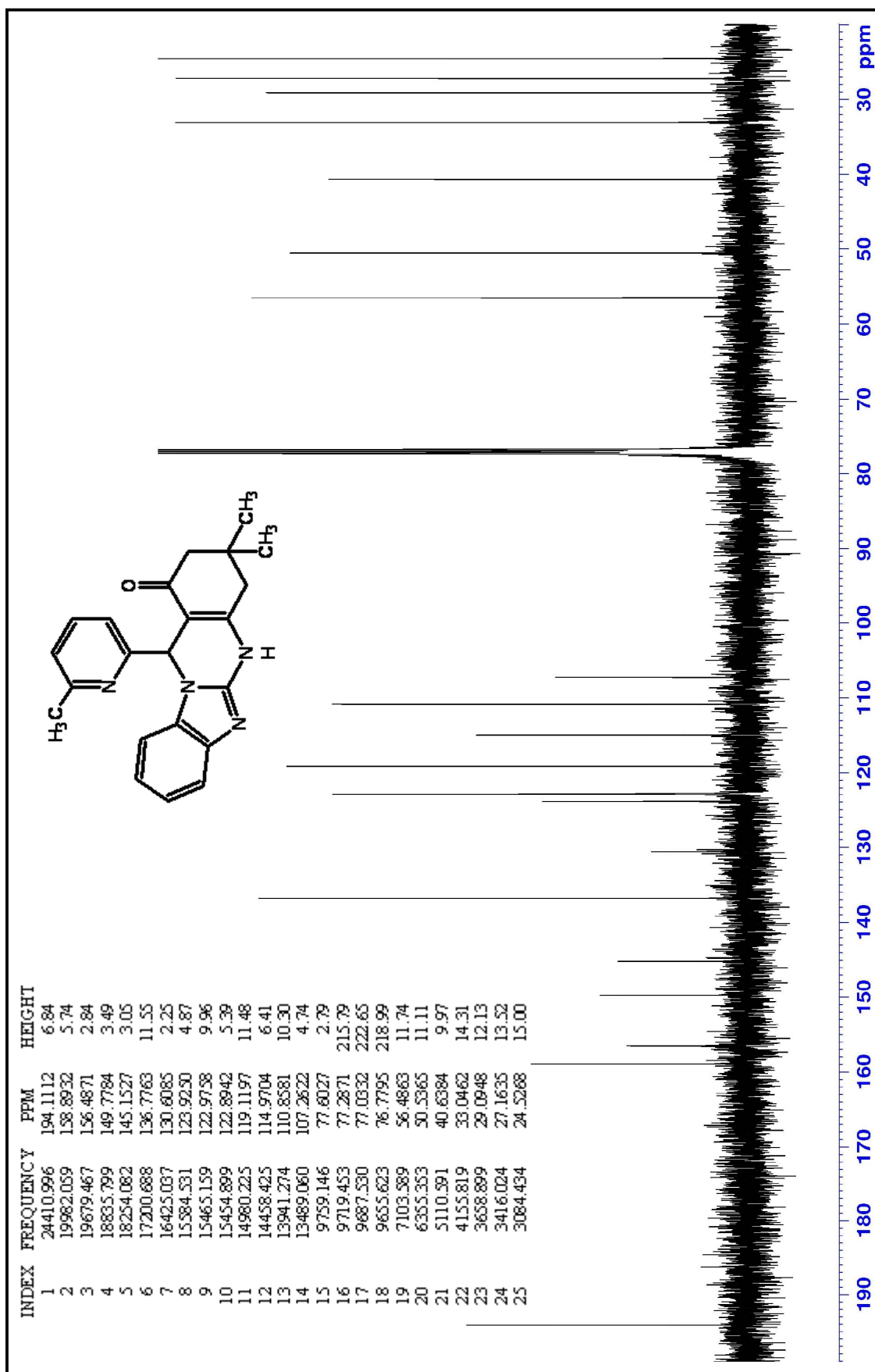
GC-MS m/z (%) : 360(M+2, 2), 359(M+1, 7), 358(M⁺, 29), 275(5), 266(100), 250(4), 210(5), 182(12), 155(4), 129(3), 92(5), 65(5).



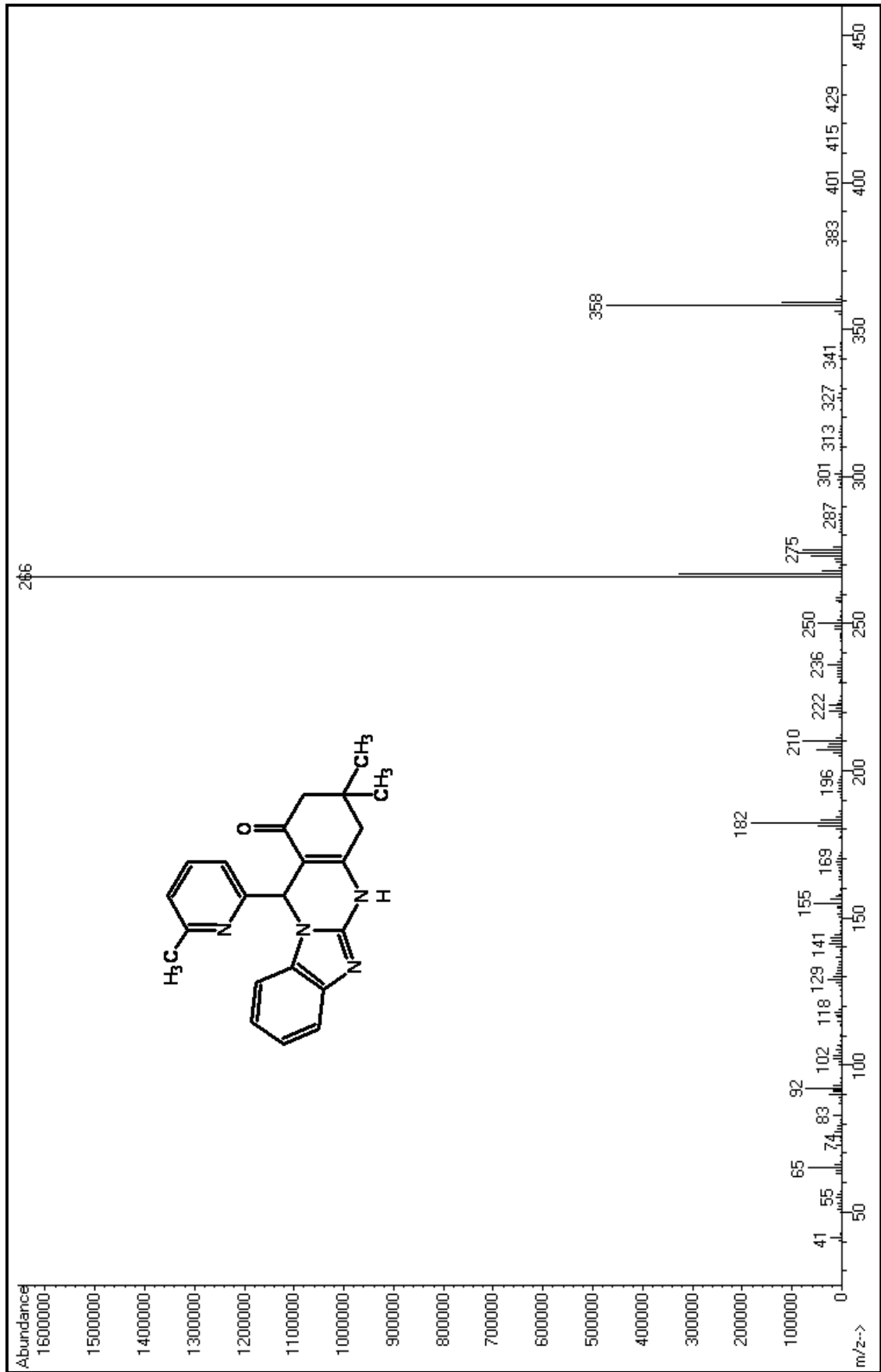
Şekil 11.89 Bileşik 22'nin FT-IR Spektrumu (ATR)



Şekil 11.90 Bileşik 22'nin ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 11.91 Bileşik 22'nin ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl₃)



Şekil 11.92 Bileşik 22'nin GC-MS Spektrumu (MeOH)

SONUÇ VE ÖNERİLER

Özellikle son yıllarda yapılmakta olan kimyasal araştırmaların birçoğu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin ölçülmesi yönünde yoğunlaşmaktadır. Nitekim, 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 araştırmada biyolojik aktiviteye sahip olabileceğini umduğumuz, kinolinil ve piridinil gruplarını içeren yeni hidrokinolinon ve hidrokinazolinon türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Heterohalkalı bileşikler sınıfından olan pirazolo-kinolinonlar antiviral ajan özelliğine sahiptirler. Bazı türevleri parazit ve bakteri öldürücü özellik sergilemekte ve potansiyel antimalarial ajan olarak kullanılmaktadır. Ayrıca vasodilatör olarak da yararlanılmakta olan bu tip bileşikler, enzimatik inhibitör aktivitesine de sahiptirler. Bütün bunların yanı sıra, birleşmiş heteroçiklik kinolinlerin sakinleştirici ve hafıza kuvvetlendirici aktiviteye sahip oldukları, ayrıca birleşik heterohalkalı kinazolinonların kısmen ya da tamamen indirgenmiş pirimidin halkası içermesinden dolayı kalsiyum kanal açıcı ve kronik sakinleştirici gibi önemli farmasotik aktivitelerinin de olduğu rapor edilmiştir [1-4].

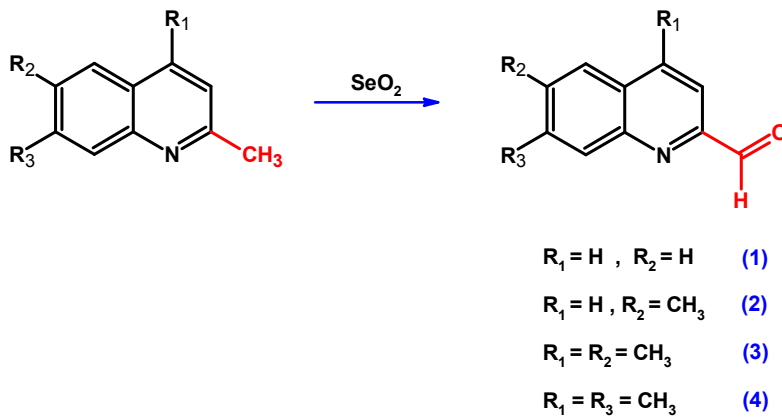
Sonuç olarak, sentezlenecek yeni kinolinon ve kinazolinon türevlerinin biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip olmaları durumunda canlı sistemlerdeki olayların aydınlatılmasına ve ilaç üretimine katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Ayrıca, elde edilen bileşiklerin hetaril substituentleri içermesi nedeniyle organik sentez açısından yararlı olması ve konjuge heterohalkalı bileşik sınıfına çok sayıda verinin kazandırılması hedeflenmektedir.

Bilindiği üzere heterohalkalı bileşikler, genellikle düz zincir yapısındaki maddelerin intramoleküler ya da intermoleküler halkalanma reaksiyonlarıyla meydana gelmektedirler. Bu çalışmada yeni hidrokinolinon ve hidrokinazolinon bileşiklerinin sentezlenmesi amacıyla tek-kap içerisinde üç-bileşenin aynı anda verdiği reaksiyonları içeren multikomponent reaksiyon tekniği kullanılmış; çeşitli hetaril aldehidler, uygun aminler ve dimedon aynı kap içerisinde kondenzasyon reaksiyonuna uğratılmış ve hedeflenen ürünler başarılı bir şekilde elde edilmiştir.

Multikomponent reaksiyonlar, üç ya da daha fazla sayıda başlangıç maddesinin bir reaksiyon kabı içerisinde tüm başlangıç maddelerinin kısımlarını içeren hedef ürünü meydana getirmek üzere oluşturdukları reaksiyonlara verilen addır [75]. Multikomponent reaksiyonlar, organik bileşikler sınıfına yeni katkıların kolay ve hızlı yapılabilmesi nedeniyle oldukça fazla ilgi görmektedirler. Bu reaksiyonlar tek basamaklı olup çok basamaklı sentez reaksiyonlarından daha kolay gerçekleşmektedirler. Tüm bu kolaylıklar, multikomponent reaksiyonların ilâç endüstrisinde biyolojik olarak aktif bileşiklerin tanınması ve optimizasyonunu sağladığı için son derece önemlidir.

Yapılan bu tez çalışması iki aşamada gerçekleştirilmiştir:

Birinci aşamada, daha sonraki reaksiyonlarda substrat olarak kullanılacak olan heteroaromatik karboksaldehidlerden, 2-metilkinolin, 2,6-dimetilkinolin, 2,4,6-trimetilkinolin, 2,4,7-trimetilkinolin, ılımlı bir yükseltgen olan selenyum dioksit ile dioksanlı ortamda oksidasyona uğratılmasıyla hazırlanırken [19-21], piridin-2-karboksaldehid ve 6-metilpiridin-2-karboksaldehid ticarî olarak kullanılmıştır:

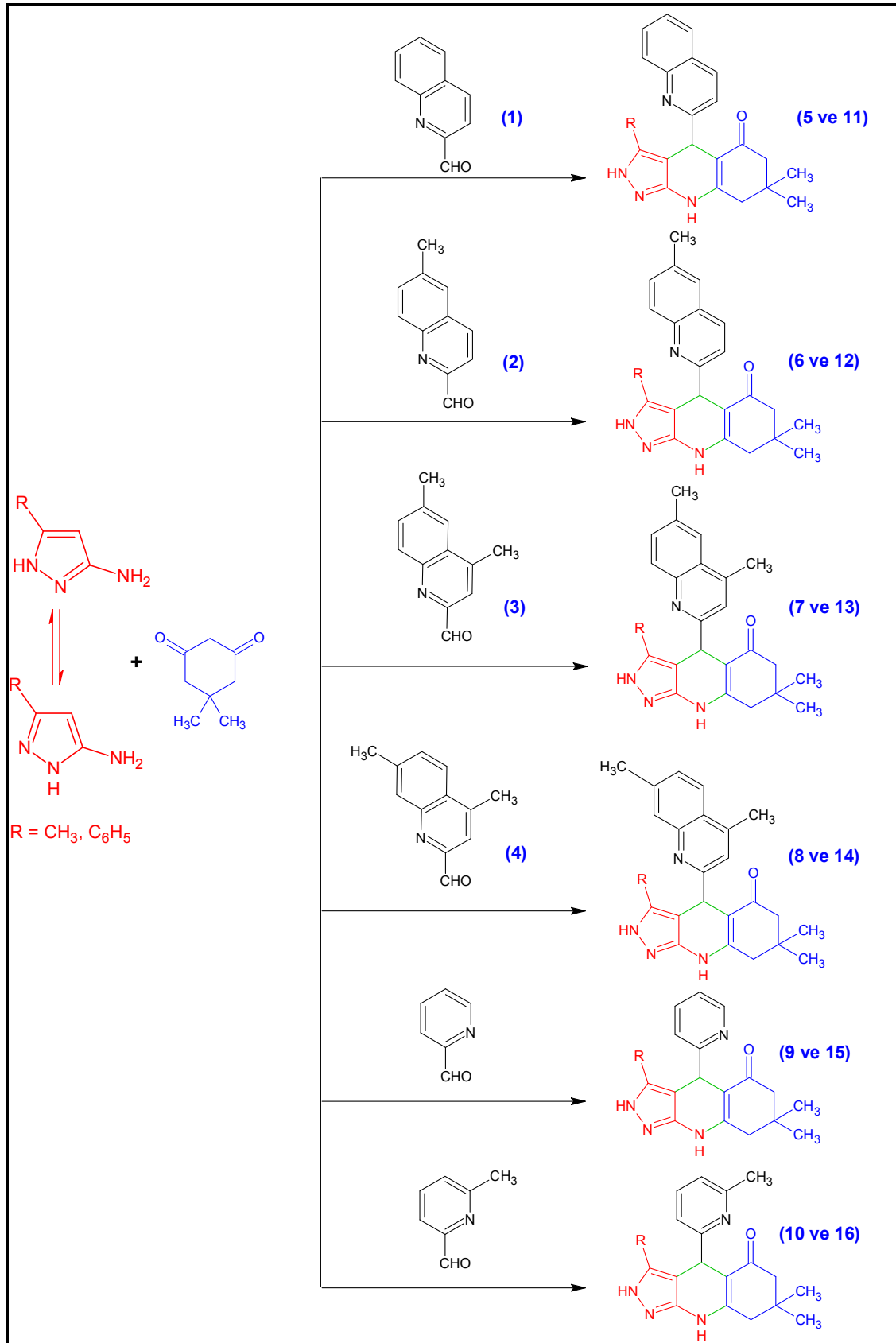


(12.1)

Çalışmanın esas hedefi olan ikinci aşamada ise, başlangıç maddelerinin tek-kap ve bir basamakta reaksiyona sokulduğu multikomponent reaksiyon tekniğinden yararlanılarak, bu hetaril aldehydlerin her biri, uygun aminler olan 3(5)-amino-5(3)-metilpirazol, 3(5)-amino-5(3)-fenilpirazol ve 2-aminobenzimidazol ile dimedon kullanılarak; susuz etanollü ortamda tek kap içerisinde üç bileşenli (3-MCR) kondenzasyona uğratarak hetaril grubunu substituent olarak içeren 12 adet pirazolo[3,4-*b*]kinolinon (**Bileşik 5-16**), 6 adet benzimidazolo[2,1-*b*]kinazolinon (**Bileşik 17-22**) yapısında olduğu düşünülen toplam 18 yeni hidrohidrokinolinon ve hidrokinazolinon türevi bileşik sentezlenmiştir.

Ham ürünler, iyi verimlerle elde edilmiş ve kristallendirme yöntemi ile saflaştırılmışlardır. Kromatografik çalışmalar sonucunda tamamıyla saf olduğu gözlenen bileşiklerin yapıları, infrared, ¹H ve ¹³C nükleer magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Elde edilen sonuçlar, kaynaklarda belirtilen değerlerle de desteklenmektedir [76-80].

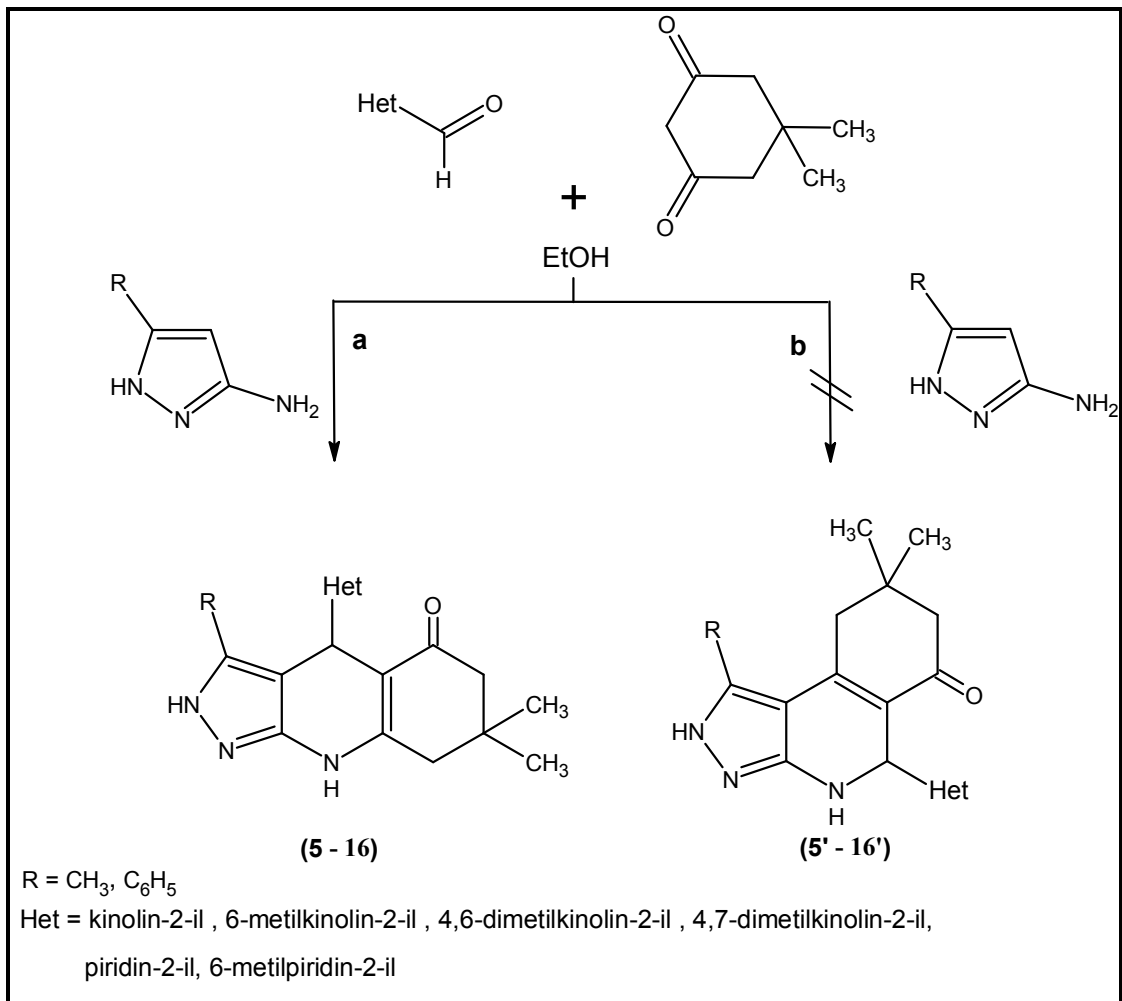
12.1 Pirazolo[3,4-*b*]kinolinon Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 5-16)



Şekil 12.1 Sentezlenen 12 adet yeni hetaryl substitue pirazolo[3,4-*b*]kinolinon bileşiği

Yapılan literatür çalışmalarında, tek-kap üç-bileşenli multikomponent reaksiyon yöntemiyle hidrokinolinon ve hidrokinazolinon türevlerinin sentezi için 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 belirtilmektedir [1-4], [18].

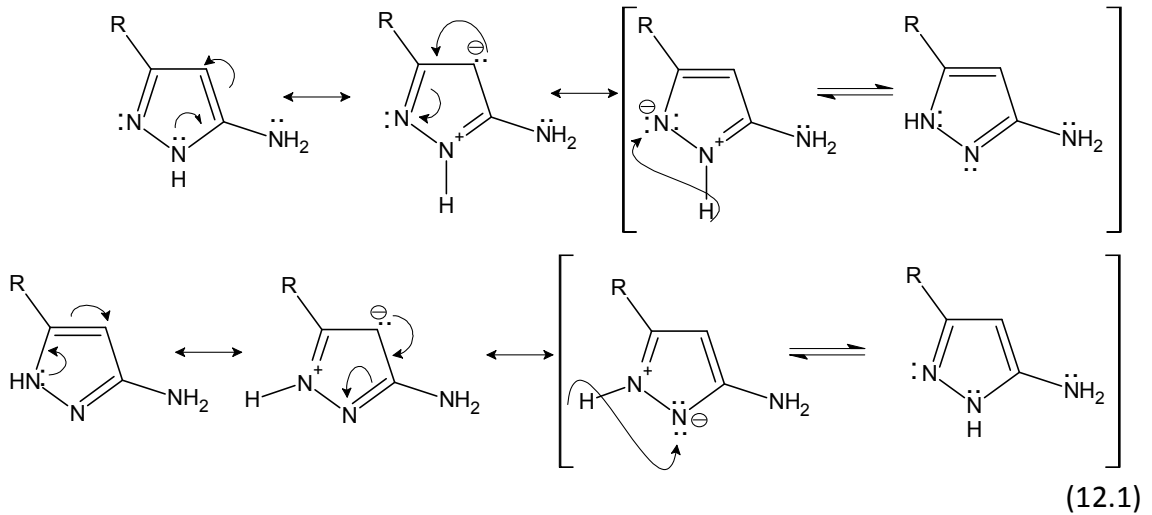
Aşağıdaki şekilde görüldüğü üzere; 3(5)-amino-5(3)-substituepirazol, dimedon ve hetaril aldehidlerle yapılan çiklokondenzasyon reaksiyonunda “b” yolunun izlenmediği ve sadece “a” yolu üzerinden ürünlerin oluştuğu görülmektedir:



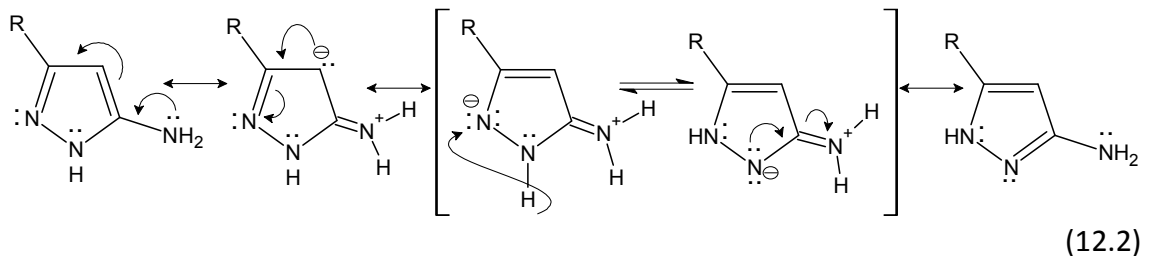
Şekil 12.2 Çiklokondenzasyon reaksiyonunun teorik olarak gerçekleşme olanakları

Çiklokondenzasyon sonunda “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 “a” yolu ile oluşan bu bileşiklerin (**5 - 16**), ^1H NMR spektrumlarında, **4-H** ile **9-NH** arasında integrasyon oranları 1:1 olarak singlet pikler vermişlerdir. Bu durum “b” yolu ile oluşacak olan angular yapıdaki ürün ile uyum göstermez. Çünkü angular yapıda **4-H** ile **NH** yan yanadır ve bunlar arasında spin-spin etkileşimleri beklenmektedir. Böyle bir etkileşme ^1H NMR spektrumlarında gözlenmediğine göre oluşan ürün lineer yapıdadır.

Buna göre 3(5)-amino-5(3)-substituepirazol’ün rezonans ve tautomeri yapıları incelendiğinde; görüldüğü gibi 4. karbon üzerindeki elektron yoğunluğu rezonans yapılar da belirtildiği gibi oldukça yüksektir, dolayısıyla nükleofil olarak atak yapabilme özelliğine sahiptir.

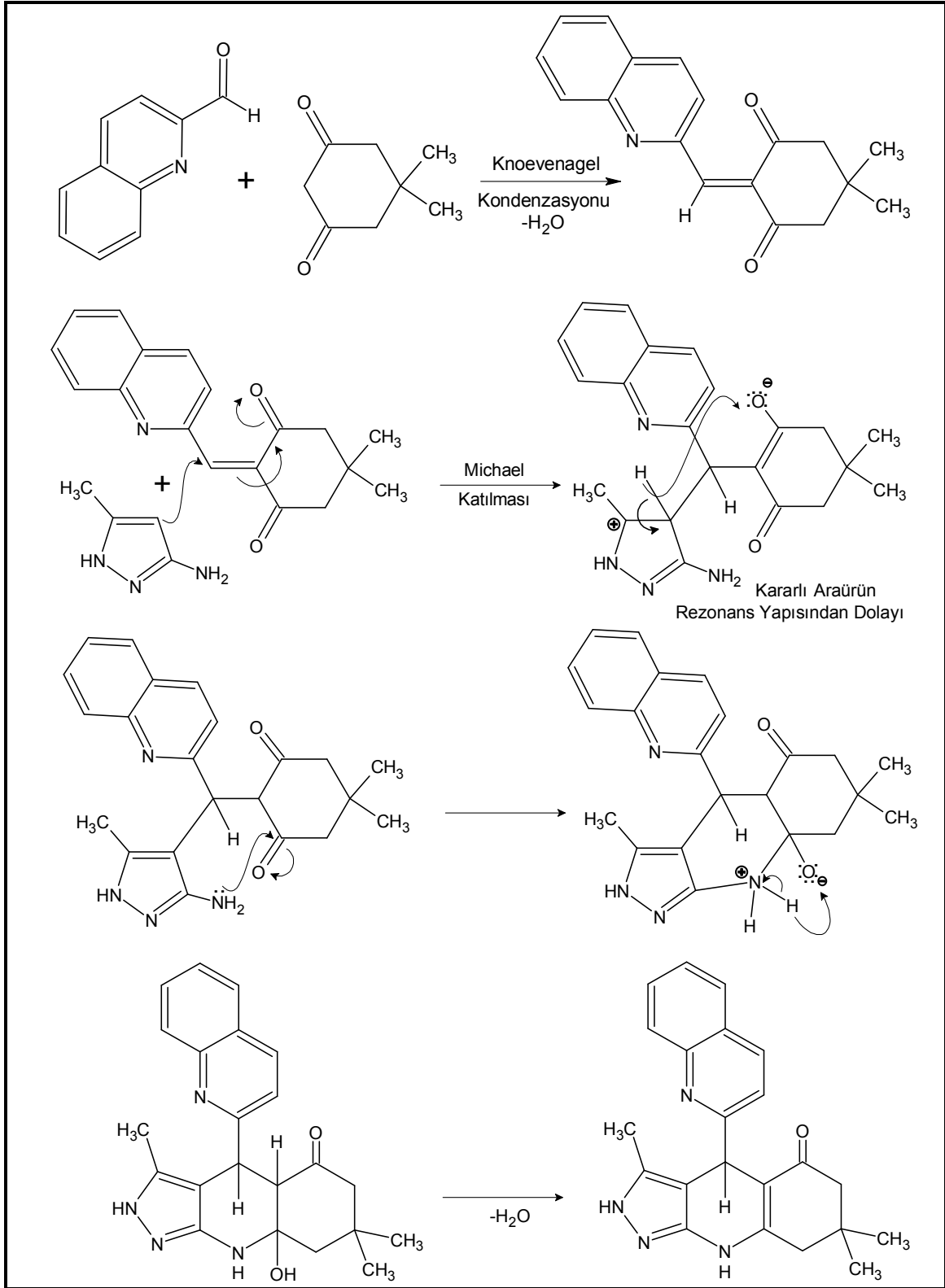


Ayrıca pirazole substitue olan amino grubunun halkaya elektron vererek halkayı aktive etmesiyle yine 4. karbon üzerinde elektron yoğunluğu artmaktadır:



Kromotografik çalışmalar sonucunda tamamıyla saf olduğu gözlenen bileşiklerin yapıları, infrared, nükleer manyetik rezonans ve kütle spektroskopisi verileri, kaynaklarda belirtilen bazı değerlerle de karşılaştırılarak aydınlatılmıştır.

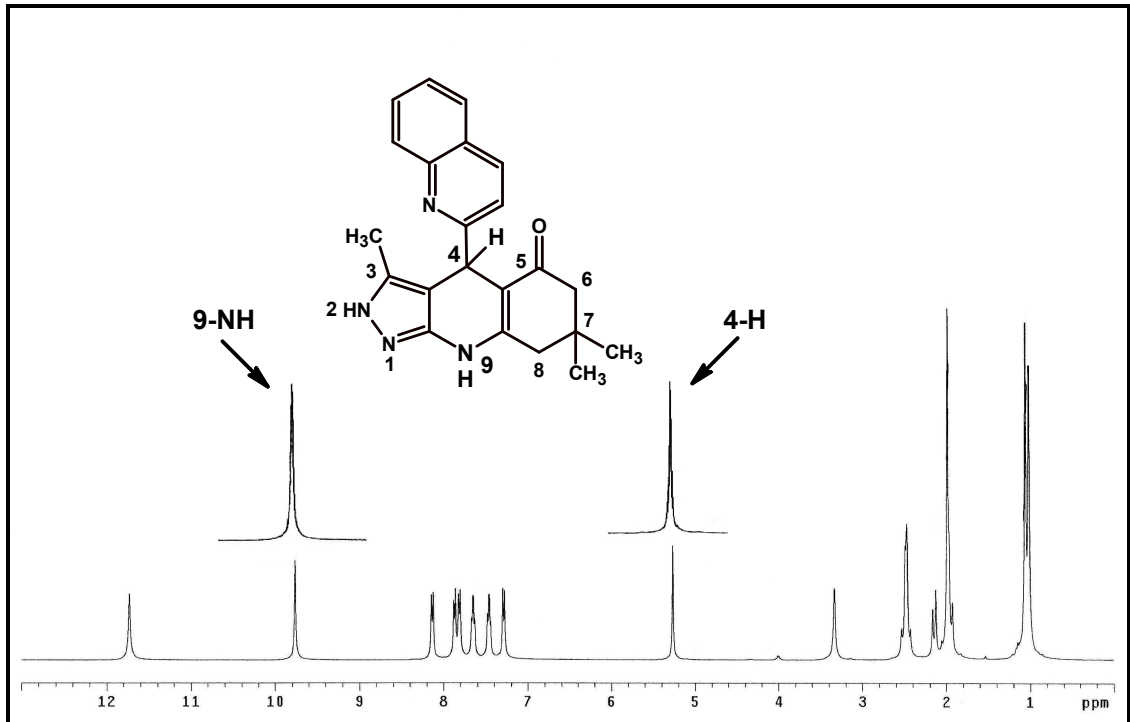
Bu bilgilere dayanarak örneğin; **Bileşik 5**'in reaksiyon yürüyüşü ile ilgili aşağıda açıklanan mekanizmalar düşünülebilir:



Şekil 12.3 “a” yoluyla oluşan ürünün oluşum mekanizması

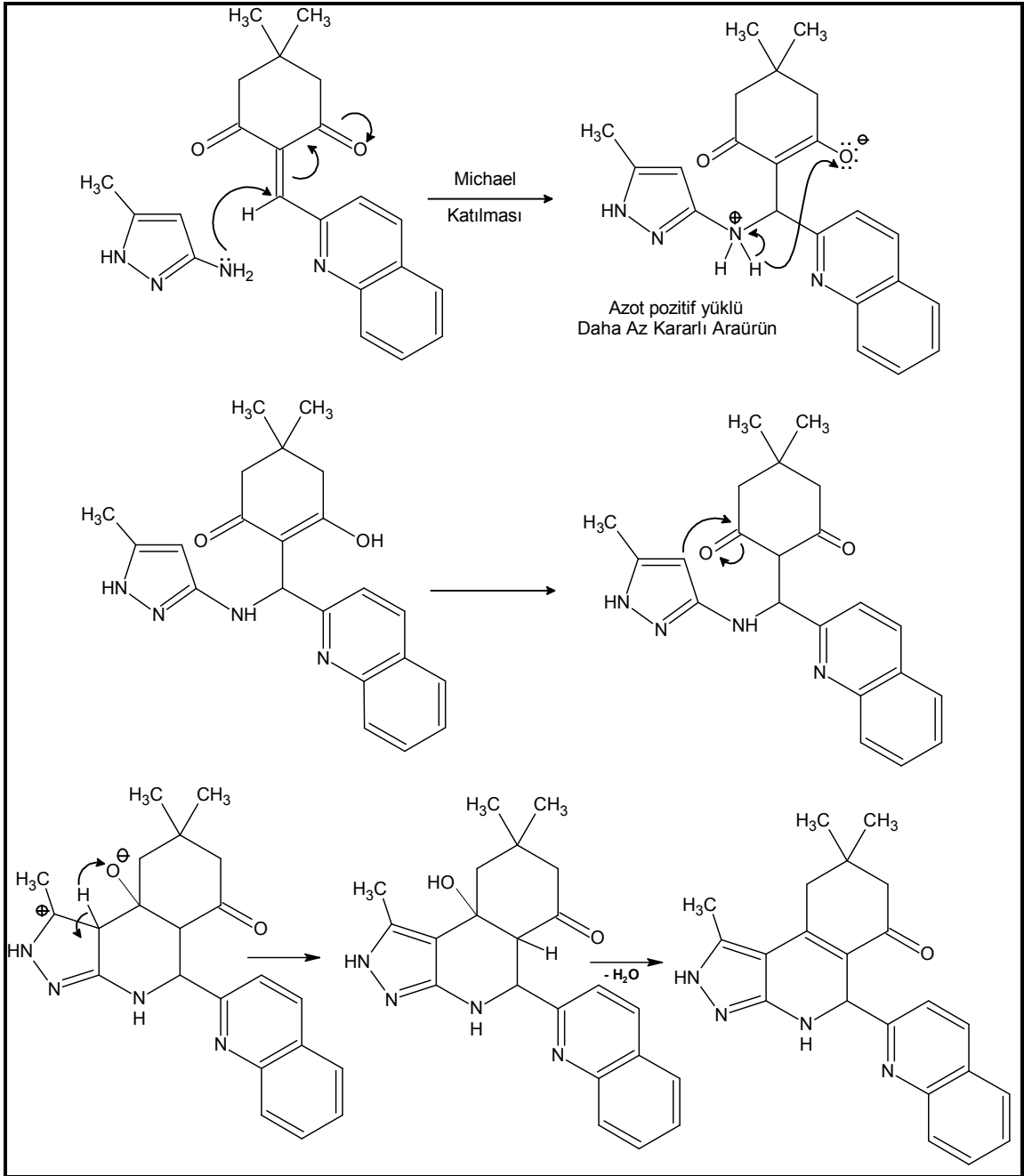
İlk önce “a” yolunda aldehid ile dimedon arasında bir Knoevenagel ürünü oluşmakta, sonra bu α,β -doymamış ara ürüne pirazol’ün 4. karbonundaki elektronların atak yapması ile Michael Katılması sonucu diğer ara ürün oluşmaktadır. Bu araürün rezonans kararlılığı nedeniyle, daha sonra değineceğimiz “b” yolunda oluşan ara ürüne göre çok daha kararlı bir yapı oluşturmaktadır 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 ana ürün oluşmaktadır. Substitue-pirazolün rezonans ve tautomeri yapıları da denklem 12.1 ve 12.2’de görüldüğü üzere bu katılma reaksiyonlarını desteklemektedir.

Multikomponent halkalanma reaksiyonu sonucunda, **Bileşik 5**’in ^1H NMR spektrumu incelendiğinde **4-H** ile **9-NH** arasında etkileşim olmadığının için integrasyonu 1:1 olan singlet pikler vermektedir. Bu veriler “a” yolu ile oluşan lineer yapıdaki ürünü göstermektedir. Diğer taraftan “b” yolu ile oluşacak olan angular yapıdaki üründe **4-H** ile **NH** yan yanadır ve aralarında spin-spin etkileşimleri beklenmektedir. Böyle bir etkileşimin ^1H NMR spektrumunda gözlenmemesi oluşan ürünün “a” yolu ile meydana gelen lineer yapıdaki ürün olduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 12.4 “a” yoluyla oluşan Bileşik 5’in ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6)

“b” yolu için de şu mekanizmayı önerebiliriz:



Şekil 12.5 “b” yoluyla oluşan ürünün oluşum mekanizması

α,β -Doymamış Knoevenagel araürüne pirazole substitue amino grubundaki bağ yapmamış elektron çiftinin atak yapması ile Michael Katılması sonucu bir araürün oluşmaktadır. Daha sonra pirazol'ün 4. konumu ile dimedona ait keto-grubu arasında bir intramoleküler halkalanma kondenzasyonu gerçekleşerek ana ürün oluşmaktadır. Oluşan araürün incelendiğinde, azot atomunun pozitif yüklü olduğu ve elektronegatif bir atom olması nedeniyle de bunu pek tercih etmeyeceği ve dolayısıyla reaksiyonun "b" yolunu izlemeyerek "a" yolu üzerinden gerçekleşeceği düşünülmektedir. Nitekim reaksiyon sonucunda oluşan ürünlerin ^1H NMR verileri bu görüşleri desteklemektedir.

Multikomponent olarak gerçekleştirilen bu tek-kap üç-bileşen kondenzasyon reaksiyonları sonucunda sentezlediğimiz 12 tane hidrokinolinon (**5 - 16**) yapıları infrared, ^1H ve ^{13}C magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle kaynaklarda gösterilen değerlerle de karşılaştırılarak aydınlatılmıştır [76-80].

Bileşiklerin infrared spektrumları (sayfa 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 126, 132 ve 138) incelendiğinde, aromatik $=\text{C-H}$ gerilimi ile substitue halka düzlem dışı $=\text{C-H}$ eğilim salınımlarının yanı sıra azot içeren heterohalkalı bileşikler için karakteristik olan $\text{C}=\text{C}$ ve $\text{C}=\text{N}$ gerilim bandları kendileri için belirgin olan bölgelerde ve kaynaklarda belirtilen değerlerde gözlemlenmektedir [76-77], [80]. Reaksiyonlarda reaktif olarak kullanılmış olan substitue aminlerin infrared spektrumlarında $3400\text{--}3284\text{ cm}^{-1}$ aralıklarında ortaya çıkan primer aminlere özgü şiddetli ikili bant, bileşiklerin infrared spektrumlarında 3293 ile 3103 cm^{-1} arasındaki serbest N-H gerilimlerine ait absorpsiyon bandlarına dönüşmektedir. Özellikle hetarilkarboksaldehidlerin $2847\text{--}2821\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gözlenen aldehid C-H gerilim titreşimlerinin, ürünlerin spektrumlarında ortaya çıkmaması, karboksaldehidlerin 1700 cm^{-1} civarında görünen şiddetli $\text{C}=\text{O}$ bandının kaybolması ve dimedonun 1616 cm^{-1} de gözlenen $\text{C}=\text{O}$ bandının $1603\text{--}1581\text{ cm}^{-1}$ aralığına kayması kondenzasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.

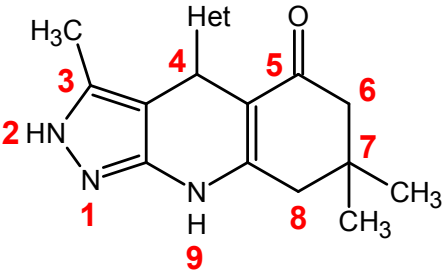
Sentezlenen ürünlerin ^1H nükleer magnetik rezonans spektrumları CDCl_3 ve $\text{DMSO}-d_6$ da çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. ^1H NMR spektrumlarının (sayfa 72, 78, 84, 90, 96, 102, 108, 114, 120, 127, 133 ve 139) toplu halde genel bir sistematik incelemesi yapıldığında, bileşiklerin yapısında bulunan heteroaromatik ve aromatik halkalara ait proton rezonansları kendilerine özgü bölgede çoklu pikler halinde gözlenilmektedir [77], [79-80]. Ayrıca, bileşiklerin yapılarındaki dimedon- CH_3 gruplarına ait olan ve integrasyonu üç hidrojene karşı gelen singletlerin 0.23–1.09 ppm aralığında; **Bileşik 5-10**'daki pirazol sisteminde bulunan metil gruplarına ait singletlerin 1.92–2.01 ppm aralığında; bileşiklerin kinolinil halkasında bulunan 6-konumundaki metil grubunun 2.33–2.43 ppm aralığında, 4-konumundaki metil grubunun 2.44–2.56 ppm aralığında ve 7-konumundaki metil grubu ise 2.42–2.48 ppm aralığında; piridinil halkasında bulunan 6-konumundaki metil grubunun 2.04 ve 2.50 ppm'de ortaya çıkması önerilen yapıları doğrulamaktadır.

Elde edilen bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında; dimedonun 3.61 ppm'de gözlenen aktif metilen protonuna ait dublete ve substitue hetarilkarboksaldehidlerin 10.20 ppm civarında gözlenen aldehid protonuna özgü singletine rastlanılmaması, hetarilaminlerin 4.47–6.26 ppm civarında görülen NH_2 protonlarına ait singletin NH piki olarak belirmesi halkalanmanın meydana geldiğini doğrulayan önemli birer kanıttır.

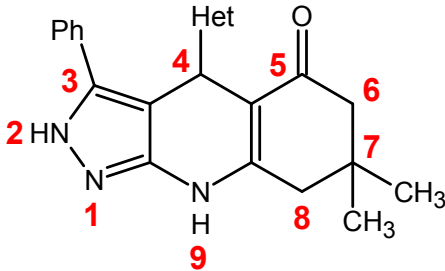
Yapı aydınlatılmasının en önemli sonucu ise **4-H** ile **9-NH** arasında etkileşim olmayacağı için rezonans olduklarında singlet şeklinde pik vermeleridir. Nitekim daha önce bahsettiğimiz “a” yolu ile oluşan bu bileşiklerin (**5 - 16**) ^1H NMR spektrumlarında (sayfa 72, 78, 84, 90, 96, 102, 108, 114, 120, 127, 133 ve 139) **4-H** 5.15–6.09 ppm arasında, **9-NH** 9.72–11.39 ppm arasında integrasyon oranları 1:1 olarak singlet pikler vermişlerdir.

Buna ilâveten yapı aydınlatılması için **Bileşik 13** ve **Bileşik 19**'un D_2O ile değişim ^1H NMR spektrumları (sayfa 121 ve 158) aldırılmış olup bunun sonucunda NH protonlarının kaybolduğu görülmüştür.

Çizelge 12.1 Bileşik 5-10'un ^1H NMR değerleri δ (ppm)

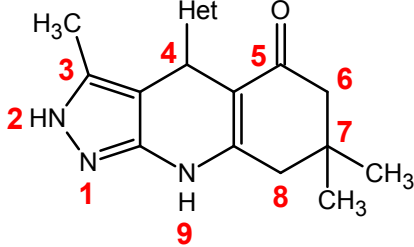
 Het : kinolin-2-il, (Bileşik 5, DMSO-d_6) 6-metilkinolin-2-il, (Bileşik 6, DMSO-d_6) 4,6-dimetilkinolin-2-il, (Bileşik 7, DMSO-d_6) 4,7-dimetilkinolin-2-il, (Bileşik 8, DMSO-d_6) piridin-2-il, (Bileşik 9, CDCl$_3$) 6-metilpiridin-2-il, (Bileşik 10, CDCl$_3$)									
Bileşik	7-(CH $_3$) $_2$	3-CH $_3$	Het-CH $_3$	6-H $_A$,6-H $_B$	8-H $_A$,8-H $_B$	4-H	9-H	2-H	Ar-H
5	1.02 ve 1.06 (3H, s)	1.99 (3H, s)	—	1.95 ve 2.15 (1H, d) J=16.3 Hz	2.45 ve 2.51 (1H, d) J=16.4 Hz	5.27 (1H, s)	9.76 (1H, s)	11.73 (1H, s)	7.28 (1H, d, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.46 (1H, t, J=7.3 Hz, Ar-H), 7.65 (1H, t, J=7.3 Hz, Ar-H), 7.81 (1H, brd, J=7.7 Hz, Ar-H), 7.87 (1H, d, J=8.1 Hz, Ar-H), 8.13 (1H, brd, J=8.4 Hz, Ar-H).
6	1.02 ve 1.06 (3H, s)	1.98 (3H, s)	2.43 (3H, s, het-6)	1.94 ve 2.14 (1H, d) J=16.1 Hz	2.44 ve 2.51 (1H, d) J=16.1 Hz	5.23 (1H, s)	9.76 (1H, s)	11.72 (1H, s)	7.23 (1H, d, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.49 (1H, dd, J=8.8; 1.8 Hz, Ar-H), 7.58 (1H, brs, Ar-H), 7.73 (1H, d, J=8.4 Hz, Ar-H), 8.03 (1H, d, J=8.8 Hz, Ar-H).
7	0.98 ve 1.01 (3H, s)	1.93 (3H, s)	2.41 (3H, s, het-6) 2.46 (3H, s, het-4)	1.95 ve 2.12 (1H, d) J=16.1 Hz	2.48 (2H, brs)	5.15 (1H, s)	9.72 (1H, s)	11.76 (1H, s)	7.01 (1H, s, Ar-H), 7.47 (1H, brd, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.66 (1H, brs, Ar-H), 7.77 (1H, d, J=8.4 Hz, Ar-H).
8	1.05 ve 1.09 (3H, s)	2.01 (3H, s)	2.51 (3H, s, het-7) 2.53 (3H, s, het-4)	1.98 ve 2.16 (1H, d) J=16.3 Hz	2.48 (2H, brs)	5.19 (1H, s)	9.74 (1H, s)	11.73 (1H, s)	7.04 (1H, s, Ar-H), 7.35 (1H, brd, J=8.2 Hz, Ar-H), 7.68 (1H, brs, Ar-H), 7.84 (1H, d, J=8.4 Hz, Ar-H).
9	0.50 ve 0.85 (3H, s)	1.92 (3H, s)	—	1.38 ve 1.60 (1H, d) J=16.1 Hz	1.84 ve 1.91 (1H, d) J=15.7 Hz	5.31 (1H, s)	11.12 (1H, s)	14.40 (1H, s)	7.16 (1H, t, J=6.0 Hz, Ar-H), 7.67 (1H, brd, J=7.7 Hz, Ar-H), 7.74 (1H, t, J=7.3 Hz, Ar-H), 8.44 (1H, brd, J=4.8 Hz, Ar-H).
10	0.54 ve 0.87 (3H, s)	1.99 (3H, s)	2.51 (3H, s, het-6)	1.48 ve 1.61 (1H, d) J=16.0 Hz	1.93 ve 2.06 (1H, brs)	5.32 (1H, s)	11.10 (1H, s)	14.14 (1H, s)	6.98 (1H, brd, J=7.4 Hz, Ar-H), 7.49 (1H, brd, J=7.4 Hz, Ar-H), 7.64 (1H, t, J=7.4 Hz, Ar-H).

Çizelge 12.2 Bileşik 11-16'nın ¹H NMR değerleri δ (ppm)

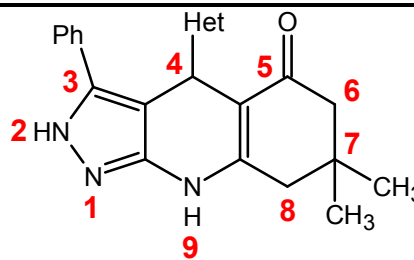
 Het : kinolin-2-il, (Bileşik 11 , DMSO-<i>d</i>₆) 6-metilkinolin-2-il, (Bileşik 12 , CDCl₃) 4,6-dimetilkinolin-2-il, (Bileşik 13 , CDCl₃) 4,7-dimetilkinolin-2-il, (Bileşik 14 , DMSO-<i>d</i>₆) piridin-2-il, (Bileşik 15 , CDCl₃) 6-metilpiridin-2-il, (Bileşik 16 , CDCl₃)								
Bileşik	7-(CH ₃) ₂	Het-CH ₃	6-H _A , 6-H _B	8-H _A , 8-H _B	4-H	9-H	2-H	Ar-H
11	0.97 ve 1.03 (3H, s)	—	1.94 ve 2.18 (1H, d) J=16.1 Hz	2.46 ve 2.56 (1H, d) J=16.1 Hz	5.66 (1H, s)	9.90 (1H, s)	12.45 (1H, s)	7.27 (2H, brd, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.40 (3H, m, Ar-H), 7.60 (1H, t, J=7.5 Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.78 (2H, m, Ar-H), 8.03 (1H, brd, J=8.4 Hz, Ar-H).
12	0.23 ve 0.69 (3H, s)	2.33 (3H, s, het-6)	1.38 ve 1.44 (1H, d) J=16.3 Hz	1.61 (2H, d) J=16.8 Hz	6.09 (1H, s)	11.39 (1H, s)	14.92 (1H, s)	6.84 (2H, t, J=7.7 Hz, Ar-H), 6.93 (1H, t, J=7.3 Hz, Ar-H), 7.11 (1H, dd, J=8.8 ; 1.1 Hz, Ar-H) 7.39 (1H, brs, Ar-H), 7.44 (2H, brd, J=7.3 Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz, Ar-H), 7.89 (1H, d, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.94 (1H, d, J=8.4 Hz, Ar-H).
13	0.23 ve 0.68 (3H, s)	2.43 (3H, s, het-6) 2.56 (3H, s, het-4)	1.34 ve 1.49 (1H, d) J=16.7 Hz	1.58 ve 1.62 (1H, d) J=16.1 Hz	6.03 (1H, s)	11.37 (1H, s)	15.04 (1H, s)	6.88 (2H, t, J=7.1 Hz, Ar-H), 6.95 (1H, t, J=7.0 Hz, Ar-H), 7.07 (1H, brd, J=8.8, Ar-H), 7.51 (1H, brs, Ar-H), 7.52 (2H, brd, J=5.9 Hz, Ar-H), 7.72 (1H, d, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.76 (1H, s, Ar-H).
14	0.99 ve 1.04 (3H, s)	2.42 (3H, s, het-7) 2.44 (3H, s, het-4)	1.94 ve 2.19 (1H, d) J=15.9 Hz	2.49 ve 2.57 (1H, d) J=15.6 Hz	5.58 (1H, s)	9.95 (1H, s)	12.51 (1H, s)	7.03 (1H, s, Ar-H), 7.27 (1H, brd, J=7.9 Hz, Ar-H), 7.29 (1H, d, J=7.5 Hz, Ar-H), 7.41 (1H, t, J=7.5 Hz, Ar-H), 7.42 (1H, brd, J=7.5 Hz, Ar-H), 7.58 (1H, brs, Ar-H), 7.76 (1H, d, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.80 (2H, brd, J=7.6 Hz, Ar-H).
15	0.33 ve 0.90 (3H, s)	—	1.53 ve 1.70 (1H, d) J=15.9 Hz	1.74 ve 1.86 (1H, d) J=16.9 Hz	5.88 (1H, s)	11.37 (1H, s)	14.51 (1H, s)	6.90 (1H, t, J=6.1 Hz, Ar-H), 7.10 (3H, m, Ar-H), 7.37 (2H, brd, J=7.3 Hz, Ar-H), 7.51 (1H, t, J=7.5 Hz, Ar-H), 7.70 (1H, brd, J=7.7 Hz, Ar-H), 8.21 (1H, brd, J=3.7 Hz, Ar-H).
16	0.33 ve 0.93 (3H, s)	2.04 (3H, s, het-6)	1.59 ve 1.71 (1H, d) J=15.6 Hz	1.93 ve 1.98 (1H, d) J=16.6 Hz	5.98 (1H, s)	11.26 (1H, s)	14.48 (1H, s)	6.69 (1H, brd, J=7.6 Hz, Ar-H), 7.17 (3H, m, Ar-H), 7.39 (1H, t, J=7.7 Hz, Ar-H), 7.56 (1H, brd, J=7.9 Hz, Ar-H), 7.59 (2H, brd, J=7.2 Hz, Ar-H).

Yapı aydınlatılmasının diğer bir aşamasında sentezlenen bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları CDCl_3 ve $\text{DMSO}-d_6$ da çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. **Bileşik 5 - 16'nın** ^{13}C NMR spektrumlarında (sayfa 73, 79, 85, 91, 97, 103, 109, 115, 122, 128, 134 ve 140); aromatik, heteroaromatik ve alkenil karbonları aynı bölgede (102.10–166.79 ppm) pikler vermektedir. Bileşiklerin kinolinil halkasında bulunan 7-konumundaki metil grubu 18.15 ve 18.27 ppm'de, 6-konumundaki metil grubu 18.77–21.70 ppm aralığında, 4-konumundaki metil grubu ise 21.12–21.84 ppm aralığında; piridinil halkasında bulunan 6-konumundaki metil grubu 14.41 ve 23.45 ppm'de; dimedondan ileri gelen metil grupları da 23.65–31.19 ppm aralıklarında belirlemektedir. **Bileşik 5-10'daki** pirazol sisteminde bulunan metil gruplarına ait pikler ise 9.70–10.54 ppm aralıklarında gözlenmektedir. Ayrıca, dimedon karbonil karbonuna ait 203.00 ppm'deki pik, ürünlerde 194.00 ppm civarına kaymaktadır. Sonuç olarak tüm karbon atomlarının kimyasal kaymalarının kaynaklarda belirtilen genel değerlerle uyum sağladığı görülmektedir [77], [79-80].

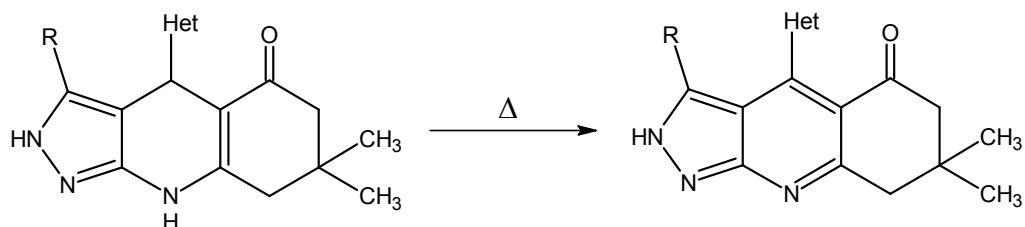
Çizelge 12.3 Bileşik 5-10'un ^{13}C NMR değerleri δ (ppm)

 Het : kinolin-2-il, (Bileşik 5, $\text{DMSO}-d_6$) 6-metilkinolin-2-il, (Bileşik 6, $\text{DMSO}-d_6$) 4,6-dimetilkinolin-2-il, (Bileşik 7, $\text{DMSO}-d_6$) 4,7-dimetilkinolin-2-il, (Bileşik 8, $\text{DMSO}-d_6$) piridin-2-il, (Bileşik 9, CDCl_3) 6-metilpiridin-2-il, (Bileşik 10, CDCl_3)								
Bileşik	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	3-Me	Het-Me	7-C(Me) ₂
5	39.80	193.87	51.14	32.75	41.88	10.40	—	27.63 29.64
6	39.64	193.87	51.14	32.75	41.86	10.39	21.70 Het-6	27.63 29.65
7	38.90	195.16	50.85	32.66	41.74	10.24	19.03 Het-6 21.84 Het-4	27.38 29.37
8	39.68	193.27	50.42	32.02	41.15	9.70	18.27 Het-7 21.15 Het-4	26.87 28.91
9	39.52	194.21	51.05	31.53	41.78	10.33	—	25.73 29.92
10	39.83	194.13	50.74	32.47	41.37	10.54	14.41 Het-6	23.65 25.70

Çizelge 12.4 Bileşik 11-16'nın ^{13}C NMR değerleri δ (ppm)

 Het : kinolin-2-il, (Bileşik 11 , $\text{DMSO}-d_6$) 6-metilkinolin-2-il, (Bileşik 12 , CDCl_3) 4,6-dimetilkinolin-2-il, (Bileşik 13 , CDCl_3) 4,7-dimetilkinolin-2-il, (Bileşik 14 , $\text{DMSO}-d_6$) piridin-2-il, (Bileşik 15 , CDCl_3) 6-metilpiridin-2-il, (Bileşik 16 , CDCl_3)							
Bileşik	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	Het-Me	7-C(Me) ₂
11	39.81	193.63	51.11	32.75	41.72	—	27.13 29.88
12	41.14	194.77	50.21	32.50	41.28	21.47 Het-6	26.06 28.51
13	40.94	194.74	50.27	32.53	41.20	18.77 Het-6 21.71 Het-4	26.02 28.48
14	38.86	192.89	50.42	32.07	41.02	18.15 Het-7 21.12 Het-4	26.37 29.18
15	39.98	194.52	50.45	33.16	41.77	—	26.02 31.19
16	40.20	194.28	50.43	32.85	41.29	23.45 Het-6	26.10 30.35

Belirlenen bu yapılar kesinlik kazandırmak amacıyla bileşiklerin kütle spektral analizleri yaptırılmıştır. **Bileşik 5 - 16'nın** kütle spektrumları (sayfa 74, 80, 86, 92, 98, 104, 110, 116, 123, 129, 135 ve 141) incelendiğinde, gözlenen moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranları sırasıyla 358, 372, 386, 386, 308, 322, 420, 434, 448, 448, 370 ve 384 olup bu değerler sentezlenen ürünlerin molekül ağırlıklarını belirlemektedir. Diğer taraftan bu pirazolaminlerle (**5 - 16**) ile yapılmış olan reaksiyonların GC-MS analizleri sonucunda, moleküler iyon pikini [M-2] olarak verdiği görülmüştür. Bu durum büyük bir olasılıkla maddenin yüksek sıcaklıkta cihaz içerisinde aromatikleşme göstermesinden kaynaklanmaktadır.

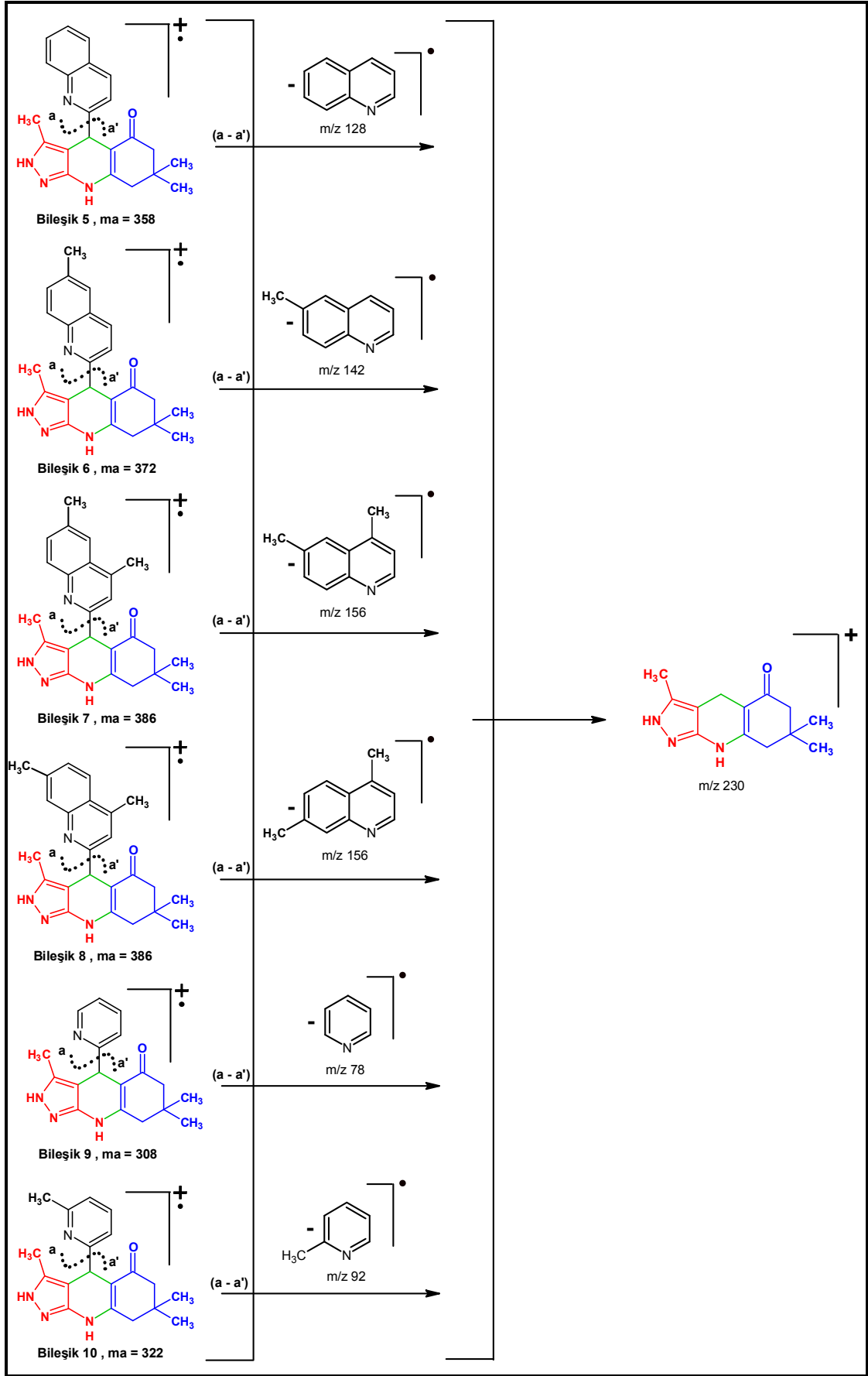


R = CH_3 , C_6H_5

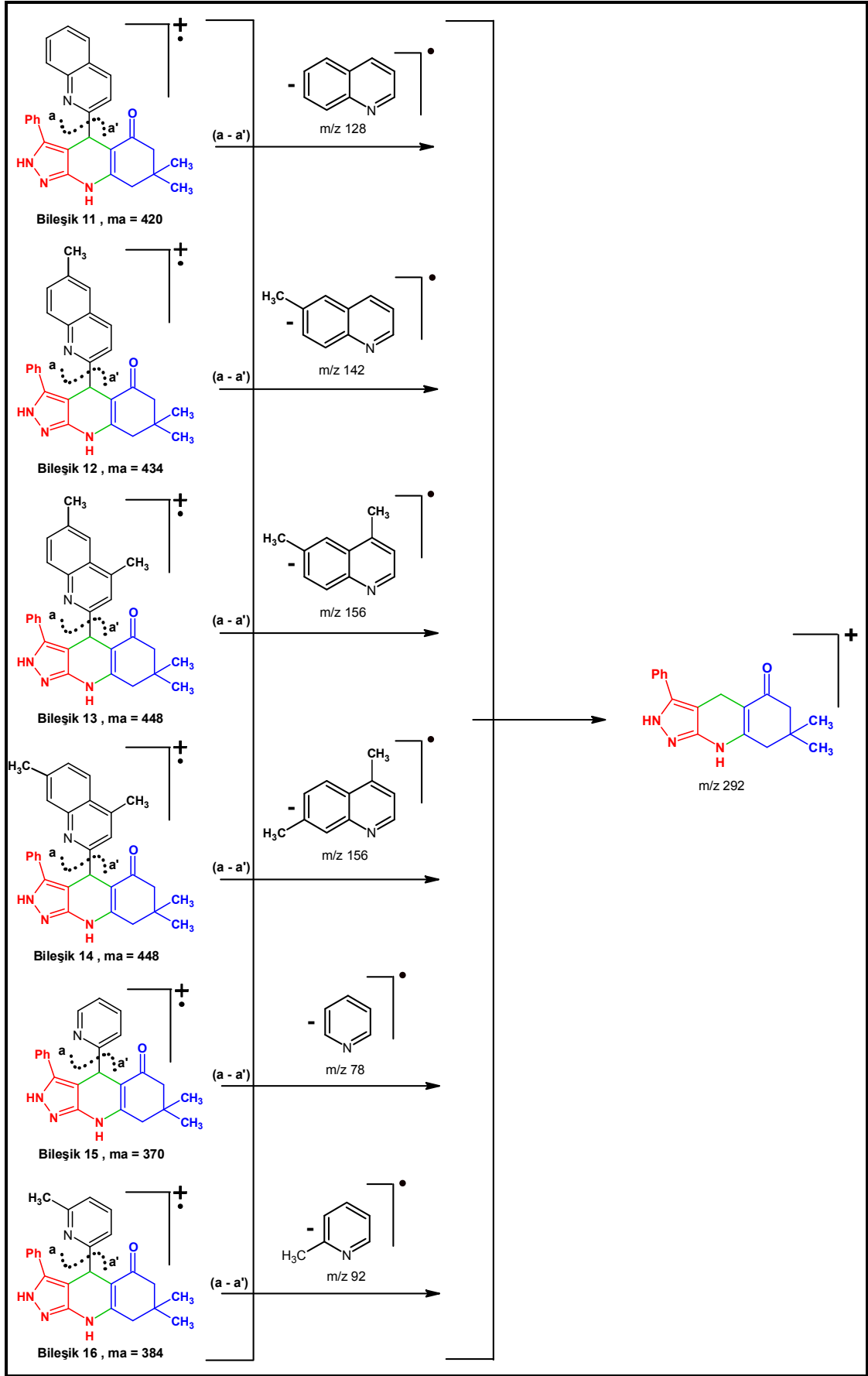
Het = kinolin-2-il; 6-metil-kinolin-2-il; 4,6-dimetil-kinolin-2-il; 4,7-dimetil-kinolin-2-il; piridin-2-il; 6-metilpiridin-2-il

(12.3)

Gerek elde edilen bileşiklerin moleküler iyon pikleri ve gerekse bunların kaynaklarca da desteklenen aşağıdaki genel fragmentasyonu bileşiklerin önerilen yapılarını kanıtlamaktadır [77-78], [80]:

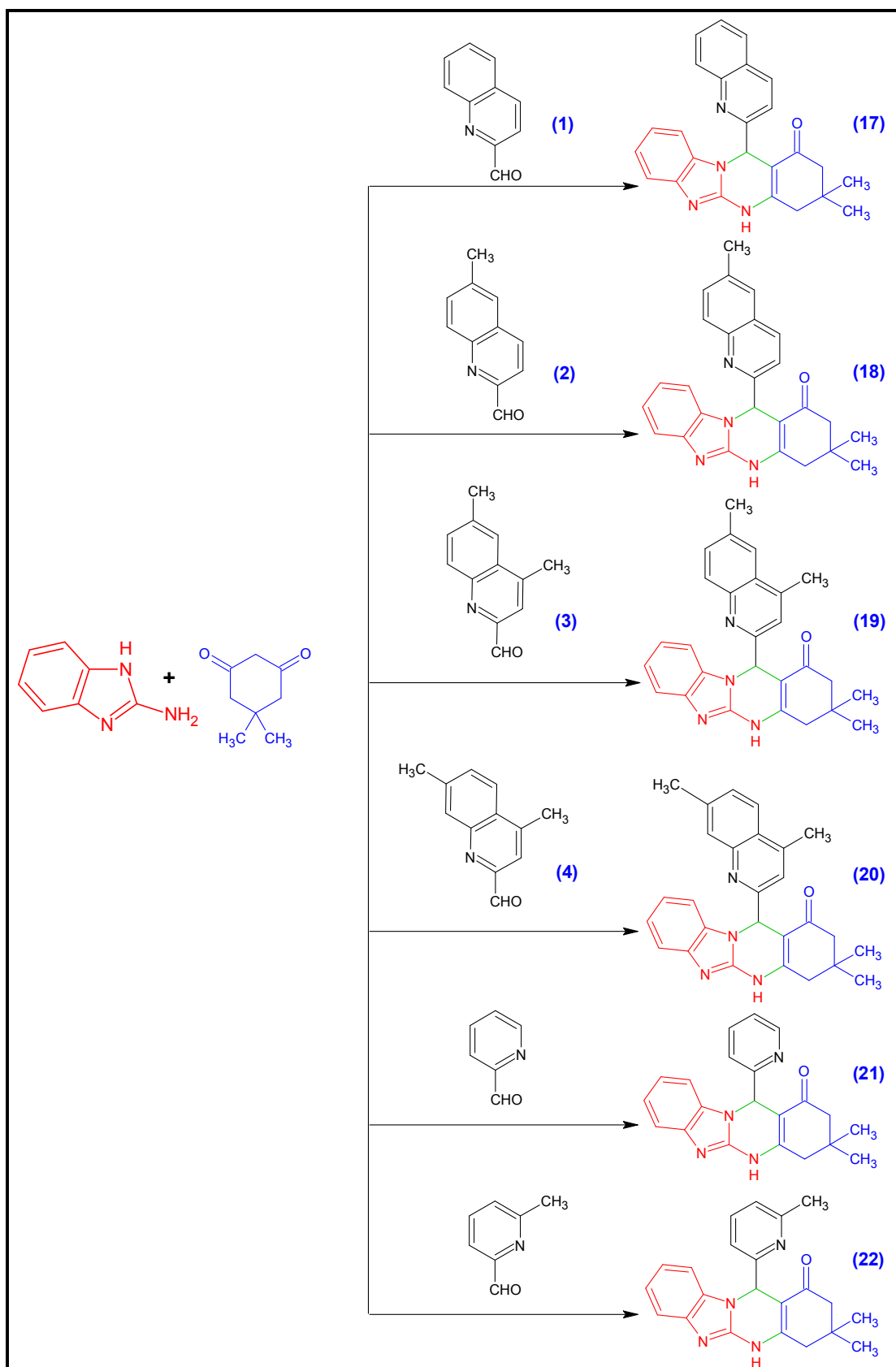


Şekil 12.6 Bileşik 5-10'nun fragmantasyon değerlerinin karşılaştırılması



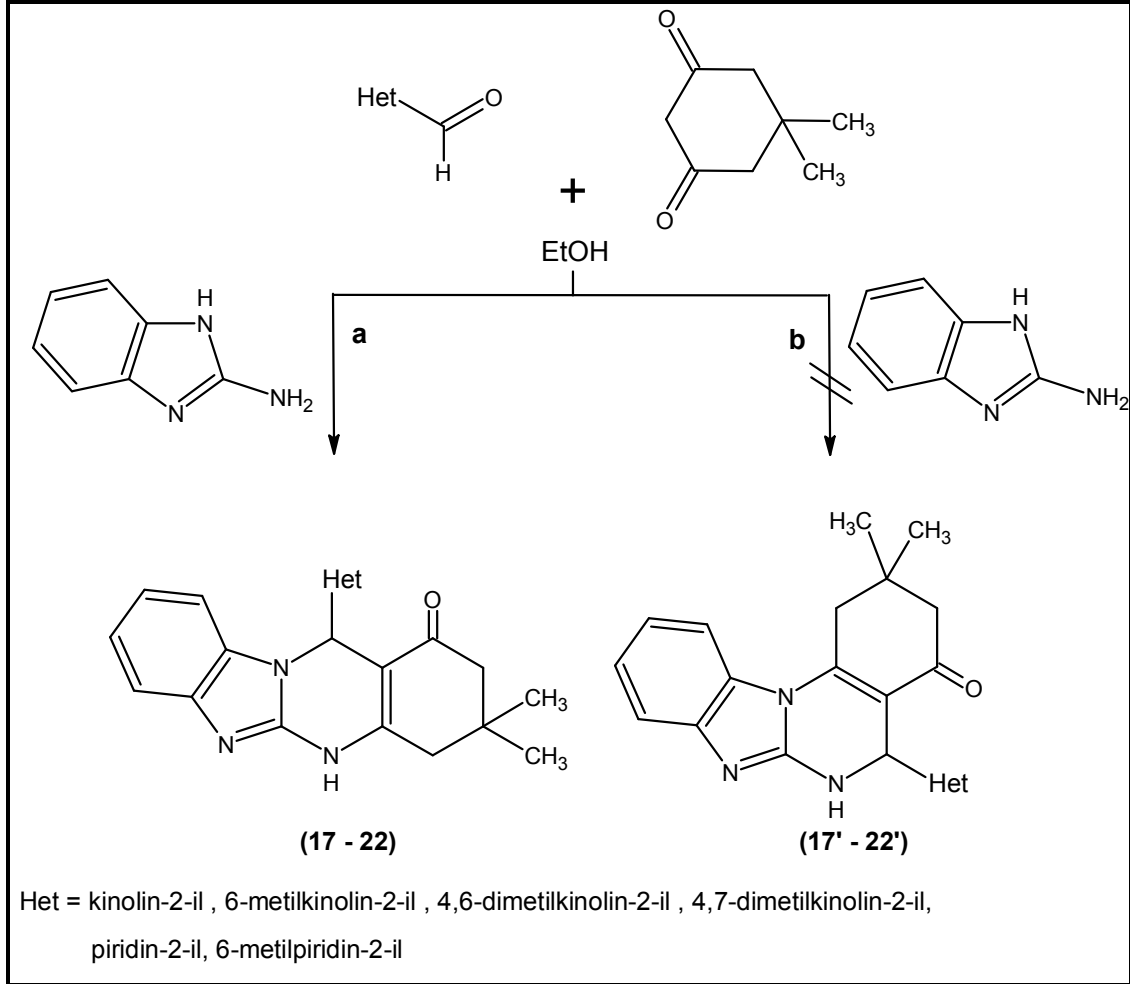
Şekil 12.7 Bileşik 11-16'nın fragmantasyon değerlerinin karşılaştırılması

12.2 Benzimidazolo[2,1-*b*]kinazolinon Bileşiklerinin Sentezi (Bileşik 17-22)



Şekil 12.8 Sentezlenen 6 adet yeni benzimidazolo[2,1-*b*]kinazolinon bileşiği

Multikomponentet çiklokondenzasyon reaksiyonunun, teorik olarak iki yol üzerinden gerçekleşme olanağı bulunduğu (Şekil 12.9), ancak bu güne kadar yapılan çalışmalarda, reaksiyonun yürüyüşü sırasında “b” yolunun izlenmediği ve sadece “a” yolu üzerinden ürünlerin oluştuğunu bölüm 12.1 de açıklamıştık.



Şekil 12.9 Çiklokondenzasyon reaksiyonunun teorik olarak gerçekleşme olanakları

Çiklokondenzasyon sonunda “a” yolu ile oluşan lineer yapıdaki ürünlerin ^1H NMR verilerinde **12-H** ile **5-NH** arasında etkileşim olmayacağı için rezonans olduklarında singlet şeklinde pik vereceklerdir. Nitekim “a” yolu ile oluşan bu bileşiklerin (17 - 22), ^1H NMR spektrumlarında, **12-H** ile **5-NH** arasında integrasyon oranları 1:1 olarak singlet pikler vermişlerdir. Bu durum “b” yolu ile oluşacak olan angular yapıdaki ürün ile uyum göstermez. Çünkü angular yapıda **12-H** ile **NH** yan yanadır ve bunlar arasında spin-spin etkileşimleri beklenmektedir. Böyle bir etkileşme ^1H NMR spektrumlarında

gözlenmediğine göre oluşan ürün lineer yapıdaki üründür. Nitekim reaksiyon sonucunda oluşan ürünlerin ^1H NMR verileri bu görüşleri desteklemektedir.

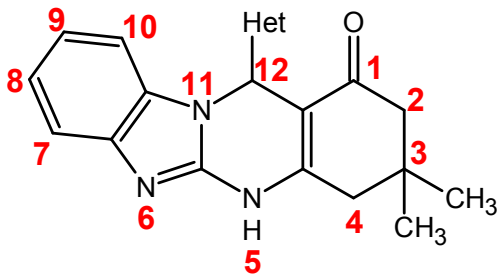
Tek-kap multikomponent kondenzasyon reaksiyonları sonucunda sentezlediğimiz 6 adet hidrokinazolinon bileşiklerinin (**17 - 22**) yapıları, infrared, ^1H ve ^{13}C magnetik rezonans ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Elde edilen sonuçlar, kaynaklarda belirtilen değerlerle de desteklenmektedir [76-80].

Bileşiklerin infrared spektrumları (sayfa 144, 150, 156, 163, 169 ve 175) incelendiğinde, azot içeren heterohalkalı bileşikler için karakteristik olan C=C ve C=N gerilim bandlarının yanı sıra aromatik =C-H gerilimi, alifatik C-H gerilim ve eğilimleri ile substitue halka düzlem dışı =C-H eğilim salınımlarının kendileri için belirgin olan bölgelerde gözlemlenmekte ve kaynaklarda belirtilen değerlerle de desteklenmektedirler [76-77], [80]. Reaksiyonlarda reaktif olarak kullanılmış olan 2-aminobenzimidazol'ün infrared spektrumunda gözlenen şiddetli primer aminlere özgü ikili bant, bileşiklerin infrared spektrumlarında 3258 ile 3242 cm^{-1} arasındaki serbest N-H gerilimlerine ait absorpsiyon bandlarına dönüşmektedir. Özellikle heterilkarboksaldehidlerin spektrumlarında 2847–2821 cm^{-1} bölgesinde gözlenen aldehid C-H gerilim titreşimlerinin, ürünlerin spektrumlarında ortaya çıkmaması, karboksaldehidlerin 1700 cm^{-1} civarında görünen şiddetli C=O bandının kaybolması ve dimedonun 1616 cm^{-1} de gözlenen C=O bandının 1660–1643 cm^{-1} aralığına kayması kondenzasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.

Sentezlenen ürünlerin ^1H nükleer magnetik rezonans spektrumları CDCl_3 ve $\text{DMSO}-d_6$ da çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. ^1H NMR spektrumlarının (sayfa 145, 151, 157, 164, 170 ve 176) toplu halde genel bir sistematik incelemesi yapıldığında, bileşiklerin yapısında bulunan heteroaromatik ve aromatik halkalara ait proton rezonansları kendilerine özgü bölgede çoklu pikler halinde gözlenilmektedir [77], [79-80]. Ayrıca, bileşiklerin yapılarındaki dimedon- CH_3 gruplarına ait olan ve integrasyonu üç hidrojene karşı gelen singletlerin 0.90–1.20 ppm aralığında; bileşiklerin kinolinil halkasında bulunan, 6-konumundaki metil gruplarının 2.47 ve 2.50 ppm'de, 7-konumundaki metil grubunun 2.49 ppm'de 4-konumundaki metil gruplarının 2.62 ve 2.65 ppm'de ve piridinil halkasında bulunan 6-konumundaki metil grubunun ise 2.41 ppm'de ortaya çıkması önerilen yapıları doğrulamaktadır.

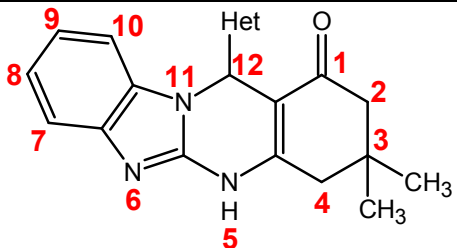
Elde edilen bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında; dimedonun 3.61 ppm'de gözlenen aktif metilen protonuna ait dublete ve substitue hetarilkarboksaldehidlerin 10.20 ppm civarında gözlenen aldehid protonuna özgü singletine rastlanılmaması, hetarilaminin 4.47–6.26 ppm civarında görülen NH_2 protonlarına ait singletin gözlenmemesi ve NH piki olarak belirmesi halkalanmanın meydana geldiğini doğrulayan önemli birer kanıttır. Yapı aydınlatılmasının en önemli sonucu olarak 12-H ile 5-NH arasında etkileşim olmayacağı için rezonans olduklarında singlet şeklinde pik vermeleridir. Nitekim daha önce bahsettiğimiz “a” yolu ile oluşan bu bileşiklerin (**17** - **22**) ^1H NMR spektrumlarında (sayfa 145, 151, 157, 164, 170 ve 176) **12-H** (6.48 – 6.78) ppm arasında, **5-NH** (11.00 – 13.62) ppm arasında integrasyon oranları 1:1 olarak singlet pikler vermişlerdir.

Çizelge 12.5 Bileşik 17-22'nin ^1H NMR değerleri δ (ppm)

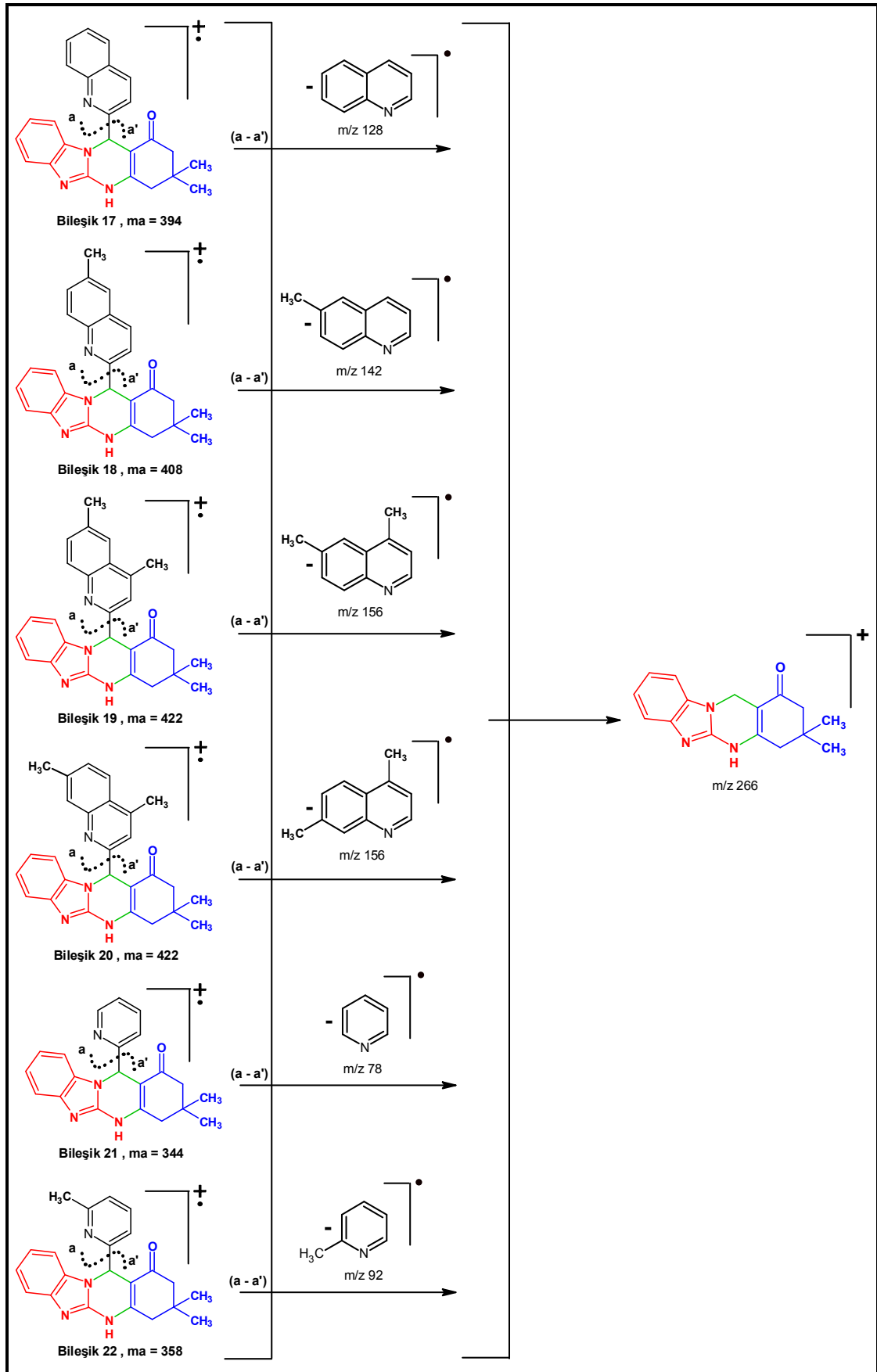
 Het : kinolin-2-il, (Bileşik 17 , DMSO-d_6) 6-metilkinolin-2-il, (Bileşik 18 , CDCl_3) 4,6-dimetilkinolin-2-il, (Bileşik 19 , CDCl_3) 4,7-dimetilkinolin-2-il, (Bileşik 20 , CDCl_3) piridin-2-il, (Bileşik 21 , DMSO-d_6) 6-metilpiridin-2-il, (Bileşik 22 , CDCl_3)							
Bileşik	3-(CH_3) ₂	Het- CH_3	2- H_A , 2- H_B	4- H_A , 4- H_B	12-H	5-H	Ar-H
17	0.98 ve 1.09 (3H, s)	—	2.04 ve 2.29 (1H, d) J=16.1 Hz	2.57 ve 2.68 (1H, d) J=16.9 Hz	6.66 (1H, s)	11.17 (1H, brs)	6.92 (1H, t, J=7.6 Hz, Ar-H), 7.01 (1H, t, J=7.6 Hz, Ar-H), 7.35 (1H, brd, J=8.9 Hz, Ar-H), 7.37 (1H, brd, J=9.1 Hz, Ar-H), 7.52 (1H, t, J=7.5 Hz, Ar-H), 7.67 (1H, t, J=7.6 Hz, Ar-H), 7.77 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.83 (1H, brd, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.87 (1H, brd, J=8.1 Hz, Ar-H), 8.29 (1H, brd, J=8.4 Hz, Ar-H).
18	1.10 ve 1.18 (3H, s)	2.47 (3H, s)	2.25 ve 2.36 (1H, d) J=16.2 Hz	2.84 ve 2.90 (1H, d) J=16.8 Hz	6.78 (1H, s)	13.08 (1H, brs)	7.06 (1H, t, J=7.7 Hz, Ar-H), 7.17 (1H, t, J=7.7 Hz, Ar-H), 7.43 (2H, m, Ar-H), 7.47 (1H, brs, Ar-H), 7.51 (1H, d, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.59 (1H, d, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.94 (1H, d, J=8.4 Hz, Ar-H), 7.99 (1H, d, J=8.4 Hz, Ar-H).
19	1.12 ve 1.19 (3H, s)	2.50 (3H, s, het-6) 2.62 (3H, s, het-4)	2.26 ve 2.36 (1H, d) J=16.5 Hz	2.85 ve 2.91 (1H, d) J=16.8 Hz	6.73 (1H, s)	13.04 (1H, brs)	7.06 (1H, t, J=7.5 Hz, Ar-H), 7.17 (1H, t, J=7.5 Hz, Ar-H), 7.40 (1H, s, Ar-H), 7.45 (2H, m, Ar-H), 7.51 (1H, brd, J=8.1 Hz, Ar-H), 7.63 (1H, brs, Ar-H), 7.95 (1H, d, J=8.8 Hz, Ar-H).
20	1.12 ve 1.20 (3H, s)	2.49 (3H, s, het-7) 2.65 (3H, s, het-4)	2.28 ve 2.38 (1H, d) J=16.4 Hz	2.86 ve 2.92 (1H, d) J=16.8 Hz	6.74 (1H, s)	13.62 (1H, brs)	7.09 (1H, t, J=7.6 Hz, Ar-H), 7.18 (1H, t, J=7.5 Hz, Ar-H), 7.33 (1H, dd, J=1.2; 8.4 Hz, Ar-H), 7.41 (1H, s, Ar-H), 7.45 (1H, brd, J=7.9 Hz, Ar-H), 7.50 (1H, brd, J= 7.8 Hz, Ar-H), 7.79 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.84 (1H, brs, Ar-H).
21	0.90 ve 1.04 (3H, s)	—	2.02 ve 2.24 (1H, d) J=16.1 Hz	2.48 ve 2.61 (1H, d) J=16.9 Hz	6.48 (1H, s)	11.00 (1H, brs)	6.92 (1H, t, J=7.5 Hz, Ar-H), 7.01 (1H, t, J=7.5 Hz, Ar-H), 7.13 (1H, dd, J=6.6; 2.7 Hz, Ar-H), 7.25 (1H, brd, J=7.7 Hz, Ar-H), 7.32 (1H, brd, J=7.7 Hz, Ar-H), 7.70 (2H, m, Ar-H), 8.31 (1H, brd, J=4.8 Hz, Ar-H).
22	1.10 ve 1.19 (3H, s)	2.41 (3H, s, het-6)	2.28 ve 2.37 (1H, d) J=16.4 Hz	2.84 (2H, brs)	6.58 (1H, s)	13.05 (1H, brs)	6.98 (1H, brd, J=7.7 Hz, Ar-H), 7.18 (1H, t, J=7.7 Hz, Ar-H), 7.24 (1H, t, J=7.7 Hz, Ar-H), 7.37 (1H, brd, J=7.9 Hz, Ar-H), 7.39 (1H, brd, J=8.3 Hz, Ar-H), 7.45 (1H, brd, J=7.9 Hz, Ar-H), 7.53 (1H, t, J=7.7 Hz, Ar-H).

Yapı aydınlatılmasının diğer bir aşamasında sentezlenen bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları CDCl_3 ve $\text{DMSO}-d_6$ da çözülerek TMS standardına göre alınmıştır. ^{13}C NMR spektrumlarında (sayfa 146, 152, 159, 165, 171 ve 177); aromatik, heteroaromatik ve alkenil karbonları aynı bölgede (104.98–159.63 ppm) pikler vermektedir. Bileşiklerin kinolinil halkasında bulunan 7-konumundaki metil grubu 18.90 ppm’de, 6-konumundaki metil grupları 19.13 ve 21.76 ppm’de, 4-konumundaki metil grubu ise 22.00 ppm civarında; piridinil halkasında bulunan 6-konumundaki metil grubu 24.53 ppm’de; dimedondan ileri gelen metil grupları da 26.47–27.86 ve 28.78–29.47 ppm aralıklarında belirlemektedir. Ayrıca 203.00 ppm’deki dimedon karbonil karbonuna ait pik, ürünlerde 194.00 ppm civarına kaymaktadır. Sonuç olarak tüm karbon atomlarının kimyasal kaymalarının kaynaklarda belirtilen genel değerlerle uyum sağladığı görülmektedir [77], [79-80].

Çizelge 12.6 Bileşik 17-22’nin ^{13}C NMR değerleri δ (ppm)

 Het : kinolin-2-il, (Bileşik 17, $\text{DMSO}-d_6$) 6-metilkinolin-2-il, (Bileşik 18, CDCl_3) 4,6-dimetilkinolin-2-il, (Bileşik 19, CDCl_3) 4,7-dimetilkinolin-2-il, (Bileşik 20, CDCl_3) piridin-2-il, (Bileşik 21, $\text{DMSO}-d_6$) 6-metilpiridin-2-il, (Bileşik 22, CDCl_3)							
Bileşik	C-1	C-2	C-3	C-4	C-12	Het-Me	3-C(Me) ₂
17	192.75	56.49	32.41	40.01	49.87	—	26.47 28.78
18	194.04	57.68	33.15	41.44	50.70	21.76 (Het-6)	27.86 29.47
19	194.02	57.76	33.16	41.47	50.73	19.13 (Het-6) 22.03 (Het-4)	27.71 29.42
20	193.99	57.39	32.96	41.08	50.51	18.90 (Het-7) 21.59 (Het-4)	27.50 29.16
21	193.26	56.12	33.06	40.52	50.56	—	27.21 29.42
22	194.11	56.49	33.05	40.64	50.54	24.53 (Het-6)	27.16 29.09

Bileşik 17 - 22’nin GC-MS spektrumlarına (sayfa 147, 153, 160, 166, 172 ve 178) bakıldığında, gözlenen moleküler iyon piklerinden sağlanan m/z oranları sırasıyla 394, 408, 422, 422, 344 ve 358 olup bu değerler sentezlenen ürünlerin molekül ağırlıklarını belirlemektedir. Gerek bu moleküler pikler ve gerekse bunların aşağıdaki genel (a-a') fragmantasyonu bileşiklerin önerilen yapılarını kanıtlamaktadır [77-78], [80]:



Şekil 12.10 Bileşik 17-22'nin fragmantasyon değerlerinin karşılaştırılması

Sonuç olarak; Multikomponent çiklokondenzasyon reaksiyonundan faydalanılarak 18 adet yeni hidrokinolinon ve hidrokinazolinon türevinin **(Bileşik 5 – 22)** sentezi gerçekleştirilmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda çoğunlukla aromatik aldehydler kullanılmış, ve dolayısıyla aril-substitue hidrokinolinon ve hidrokinazolinon türevi bileşikler sentezlenmiştir. Yapılan bu çalışmada ise hetaril-substitue hidrokinolinon ve hidrokinazolinon türevi bileşikler multikomponent sentez yönteminden yararlanılarak ilk defa tarafımızdan gerçekleştirilmiştir. Ham ürünler iyi verimlerle elde edilmiş ve kristallendirme yöntemi ile saflaştırılmışlardır. Kromotografik çalışmalar sonucunda tamamıyla saf olduğu gözlenen bileşiklerin yapıları, spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

KAYNAKLAR

- [1] Quiroga, J., Hormazo, A., Insuasty, B., Ortiz, A.J., Sanchez, A. ve Nogureas, M., (1998). "Synthesis of Pyrimido[4,5-*b*]quinolines in the Reaction of 6-Aminopyrimidines with Dimedone and Benzaldehydes", J. Heterocyclic Chem., 35: 231-233.
- [2] Quiroga, J., Insuasty, B., Hormazo, A., Saitz, C. ve Jullian, C.J., (1998). "Synthesis of 4-Aryl-4,7,8,9-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5-ones", J. Heterocyclic Chem., 35: 575-578.
- [3] Quiroga, J., Mejia, D., Insuasty, B., Abonia, R., Nogureas, M., Sanchez, A., Cobo, J. ve Low, J.N., (2001). "Regioselective synthesis of 4,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5(6*H*)-ones. Mechanism and structural analysis", Tetrahedron, 57: 6947-6953.
- [4] Lipson, V.V., Desenko, S.M., Shishkina, S.V., Shirobokova, M.G., Shishkin, O.V. ve Orlov, V.D., (2003). "Cyclocondensation of 2-Aminobenzimidazole with Dimedone and Its Arylidene Derivates", Chemistry of Heterocyclic Compounds, 39(8): 1041-1047.
- [5] Crenshaw, R.R., Luke, G.M. ve Smirnoff, P., (1976). "Interferon inducing activities of derivatives of 1,3-dimethyl-4-(3-dimethylaminopropylamino)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinoline and related compounds", J. Med. Chem., 19(2): 262-275.
- [6] Crenshaw, R.R., Luke, G.M. ve Smirnoff, P., (1978). Canadian Patent 10,32,538.
- [7] Crenshaw, R.R., Luke, G.M. ve Smirnoff, P., (1978). Chem. Abstr., 89: 179995r.
- [8] Smirnoff, P. ve Crenshaw, R.R., (1977). "Stimulation of Interferon Production in Mice and in Mouse Spleen Leukocytes by Analogues of BL-20803", Antimicrob. Agents Chemothe., 11(3): 571-573.
- [9] Smirnoff, P. ve Crenshaw, R.R., (1977). Chem. Abstr., 85: 153844d.
- [10] Demande, F., Bristol-Meyers Co., (1973). Patent 2,149,275; Chem. Abstr., 79: 78784n.
- [11] Gein Stein, R., Biel, J. H. ve Singh, T., (1970). "Antimalarials: 4-Substituted 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinolines", J. Med. Chem., 13(1): 153-155.

- [12] Farghaly, A.M., Habib, N.S., Khalil, M.A. ve El-Sayed, O.A., (1989). "Synthesis of 1H-pyrazolo[3,4-b]quinoline derivatives of possible therapeutic interest", Alexandria J. Pharm. Sci., 3(1): 90-94.
- [13] Farghaly, A.M., Habib, N.S., Khalil, M.A. ve El-Sayed, O.A., (1990). Chem. Abstr., 112:7420b.
- [14] Bell, M.R. ve Ackerman, J.H., (1990). US Patent 4,920,128; Chem. Abstr., 113: 178015b.
- [15] Gatta, F., Pomponi, M. ve Marta, M., (1991). "Synthesis of 7,8-dihydro-6H-pyrazolo[3,4-b]quinolin-5-ones and related derivatives", J. Heterocycl. Chem., 28(5): 1301-1307.
- [16] Campbell, J.B. ve Bare, T.M., (1985). European Patent Appl. EP 141,608; Chem. Abstr., 103: 215280x
- [17] Shutske, G.M. ve Kapples, K.J., (1988). US Patent 4,753,950; Chem. Abstr., 109: 128990j.
- [18] Lipson, V.V., Desenko, S.M., Shishkina, S.V., Shirobokova, M.G., Shishkin, O.V. ve Borodina, V.V., (2003). "Synthesis of 9-Aryl-6,6-dimethyl-5,6,7,9-tetrahydro-1,2,4-triazolo-[5,1b]quinazolin-8(4H)ones" , Chemistry of Heterocyclic Compounds, 39(9): 1213-1217.
- [19] Kaplan, H., (1941). "The Use of Selenium Dioxide in the Preparation of Quinoline Aldehydes", J. Am. Chem. Soc., 63: 2654.
- [20] Şırlağancı, M., (1993). 4,6-Dimetilkinolin-2-karboksaldehid Sentezi, Kondenzasyon Reaksiyonları ve Formazan Sentezleri, 69.
- [21] Aydemir, E., (1998). 2,4,7-Trimetilkinolinin Selenyum Dioksit ile Yükseltgenmesi, Oluşan karbaldehidin Amonyak Türevleri ile Verdiği Nükleofilik Katılma Reaksiyonları; ve Formazan Sentezleri, Doktora Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [22] Eicher, T. ve Hauptmann, S., (2003). The Chemistry of Heterocycles, Second Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA.
- [23] İkizler, A., (1985). Heterohalkalı Bileşikler, Karadeniz Üniversitesi Basımevi, Trabzon.
- [24] Puella, J.Q. ve Obando, B.I., (1997). "Structure and Tautomerism of 3(5)-Amino-5(3)-arylpyrazoles in the Solid State and in Solution: an X-Ray and NMR Study", Tetrahedron, 53(31): 10783-10802.
- [25] Nishi, H., Watanabe, T., Yuki S., Morinaka, Y., Iseki, K. ve Sakurai, H., (2005). Eur. Pat. Appl., 25 pp, STN Easy.
- [26] Meyer, C., (2004). Fluoreszenzfarbstoffe als Proteinaffinitäts- und Potentialsonden in HTS-Verfahren, Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Doktora tezi, Düsseldorf, Sayfa: 39-40.

- [27] Abdel-Hafes, S.K., Movchan, I.A. ve Chmutova, G.A., (2001), "Tautomeric 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.
- [28] Knorr L., (1883). "Einwirkung von acetessiger", Ber., 16: 2597.
- [29] Knorr L., (1884). "Über die Constitution der Chinizinderivate", Ber., 17: 2032.
- [30] Li, J.J., (2005). Name Reactions in Heterocyclic Chemistry, Wiley-Interscience.
- [31] Beyer, H., (1967). Lehrbuch der Organischen Chemie, S. Hirzel Verlag, Leipzig, 635-640.
- [32] Ryckmans, T., Viehe, H.G., Feneau-Dupont, J., Tinant, B. ve Declercq, J.P., (1997). "5-Aminopyrazoles from Enolisable Ketones and 1-Cyano-1-Alkylhydrazines", Tetrahedron, 53(5): 1729-1734.
- [33] Orth R.E., (1968). "Biologically active pyrazoles", J. Pharm. Sci., 57(4): 537-555.
- [34] Soliman R., (1979). "Preparation and antidiabetic activity of some sulfonylurea derivatives of 3,5-disubstituted pyrazoles", J. Med. Chem., 22(3): 321-325.
- [35] Menozzi G., Mosti L. ve 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.
- [36] Bruno O., Schenone S., Ranise A., Bondavalli F., Falcone G., Flipelli W., Marabese I. ve Motula G., (1997). "N-Arylsubstituted-1-aryl-3,4-diphenyl-5-pyrazole amines with analgesic and antiarhythmic properties", IL Farmaco Ed. Sci., 52(10): 615-618.
- [37] 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.
- [38] Hobrecker, F., (1872). "Benzimidazole derivatives", Dtsch. Chem. Ges., Berlin 5:920-924.
- [39] Dandegaonker, S.H. ve Revnakar, G.R., (1968). "Antibacterial effect of halogen benzimidazoles", Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges., 301(3): 177-178.
- [40] Phillips, M.A., (1928), "The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles", J. Chem. Soc., 2393-2399.
- [41] Roeder, C.H. ve Day, A.R., (1941). "Imidazole and Its Derivatives", J. Org. Chem., 6:25-29.
- [42] Kanaoka, V., Yonemitsu, O., Tanizawa, K. ve Ban, Y., (1964). "Polyphosphate Esters as Synthetic Reagent. I. Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles", Chem. Pharm. Bull., 12: 773-778.
- [43] Roger, R. ve Neilson, D.G., (1961). "The Chemistry of Imidates", Chem. Rev., 61: 179-211.
- [44] Stephens, F.F. ve Bower, J.D., (1949). "The Preparation of Benzimidazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases. Part I", J. Chem. Soc., 2971-2972.

- [45] Grenda, V.J., Jones, R.E., Gal, G. ve Sletzinger, M., (1965). "Nowel Preparation of Benzimidazoles from N-Arylamidines. New Synthesis of Thiabendazole", J. Org. Chem., 30(1): 259-261.
- [46] Bielawski, K., Wolczynski, S. ve Bielawska, A., (2004). "Inhibition of DNA Topoisomerase I and II and Growth _nhibition of MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells by Bis-Benzimidazole Derivatives with Alkylating Moiety", Polish Journal of Pharmacology, 56: 373- 378.
- [47] Arjmand, F., Mohani, B. ve Ahmad, S., (2005). "Synthesis, Antibacterial, Antifungal Activity and Interaction of CT-DNA with a New Benzimidazole Derived Cu(II) Complex" , European Journal of Medicinal Chemistry, 40: 1103-1110.
- [48] Velik, J., Baliharova, V., Fink- Gremmels, J., Bull, S., Lamka, J. ve Skalova, L., (2004). "Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes", Research in Veterinary Science, 76: 95-108.
- [49] Schaumann, R. ve Rodloff, A.C., (2007). "Activities of Quinolinones Aganist Obligately Anaerobic Bacteria", Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry, 6: 49-56.
- [50] Sainsbury, M., (2001). Heterocyclic Chemistery, Tutorial Chemistry Texts, Published by The Royal Society of Chemistry, Thomas Graham House, Science Park Milton Road, Cambridge CB40WF, UK, 8: 48-49.
- [51] Mhaske, B.S. ve Argade, P.N., (2006). "The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids", Tetrahedron, 62: 9787-9826.
- [52] Weddige, J., (1885). J. Prat. Chem., 31(2): 124.
- [53] Bischler, A. ve Burkart, E., (1893). "Zur Kenntnis der Phenmiazinderitave", Ber., 26: 1349.
- [54] Niementowski, S., (1895). "Synthesen von Chinazolinverbindungen", J. Prakt. Chem. 51: 564.
- [55] Baker, B.R., Schaub, R.E., Joseph, J.P., McEvoy, F.J. ve Williams, J.H., (1952). "Antimalarial alkaloid from hydrangea (XIV) syntehis of 5-, 6-, 7-, and 8-monosubstituted derivs., (XV) synthesis of 5-, 6-, 7-, and 8- derivs. with two identical substituents", J. Org. Chem., 17: 141.
- [56] Meyer, J.F. ve Wagner, E.C., (1943). "The Niementowski reaction. The use of methyl antranilate or isatoic anhydride with substituted amides or amidines in the formation of 3-substituted-4-keto-3,4-dihydroquinazolines. The course of the reaction", Ibid., 8: 239.
- [57] Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. ve Wothers, P., (2001). Organic Chemistry, Oxford University Press., "Formation and reactions of enols and enolates", p. 532.
- [58] Bolte, M. ve Scholtyssik, M., (October 1997). "Dimedone at 133K", Acta Cryst. C53(10): IUC9700013.

- [59] Furniss, B. S., Hannaford, A.J., Smith, P.W.G. ve Tatchell, A.R., (2005). Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 50th Edition, John Wiley & Sons, New York.
- [60] Murugan, P., Shanmugasundaram, P., Ramakrishnan, V.T., Venkatachalapathy, B., Srividya, N., Ramamurthy, P., Gunasekaran, K. ve 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.
- [61] Kozlov, N.G., Basalaeva, L.I. ve Dikuser, E.A., (2004). "Reaction of Long-Chain Vanillyl Esters with CH-Acids and 2-Naphthylamine", Chemistry of Natural Compounds, 40: 79–82.
- [62] Devi, I. ve 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.
- [63] Dzvinchuk, I.B. ve Tolmacheva, N.A., (2001). "Cyclocondensation and Aromatization During Reaction of Dimedone, *p*-Dimethylaminobenzaldehyde, and Ammonium Acetate", Chemistry of Heterocyclic Compounds, 37: 506–508.
- [64] Wang, X.S., Zhang, M.M., Zeng, Z.S., Shi, D.Q., Tu, S.J., Wei, X.Y. ve 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.
- [65] Gusak, K.N., Tereshko, A.B. ve Kozlow, 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.
- [66] Rabjohn, N., (1976). Organic Reactions, 24: 261
- [67] Seyhan, M. ve Fernelius, W.C., (1957). "Formazyl Complexes of the Quinoline Series", J. Org. Chem., 22: 217.
- [68] Achremowicz, L., (1996). "A new Approach to the Oxidation of Methylquinolines with Selenium Dioxide", Synthetic Communications, 26(9): 1681.
- [69] Seyhan, M., (1957). "Notiz über die Oxydation einiger Dimethyl-Chinoline mit Selendioxyd", Chem. Ber., 90: 1386-1388.
- [70] Blatt, A. H., (1986). Organic Syntheses, 2: 914, Longman Group Ltd., London.
- [71] Brügel, W., (1967). NMR Spektra and Chemical Structure, Academic Press, New York.
- [72] Furniss, B.S., Hannaford, A.J., Smith, P.W.G. ve Tatchell, A.R., (1978). Vogel's Texbook of Practical Organic Chemistry, 5th Ed., Longmann Group Ltd., London, 864.
- [73] Adams, P. ve Campel., (1950). "Orientation effects in the synthesis of quinoline derivatives", J. Am. Chem. Soc., 72: 1021.

- [74] Moore, J.A., Dalrymple, D.L. ve Roding, R., (1982). Experimental Methods in Organic Chemistry, 3rd ed., 265.
- [75] Zhu, J. ve Bienayme, H., (2005). Multicomponent Reactions, WILEY-VCH, Weinheim.
- [76] Colthup, N.B., Daly, L.H. ve Wiberley, S.E., (1975). Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, Academic Press, New York.
- [77] Silverstein, R. M., Bassler, G. C. ve Morrill, T. C., (1981). Spectrometric Identification of Organic Compounds, 4th Ed., John Wiley and Sons Inc., New York.
- [78] Porter, Q.N., (1985). Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, John Wiley and Sons Inc., New York.
- [79] Balcı, M., (1986). Nükleer Magnetik Rezonans, Tur Yayın Ltd.Şti., İstanbul.
- [80] Erdik, E, (1998). Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Kitabevi, Ankara.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Hüseyin Kerim BEKER
Doğum Tarihi ve Yeri : 05.03.1976 - Üsküdar
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : kerimbeker@hotmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Doktora	Organik Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2012
Y. Lisans	Organik Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2004
Lisans	Kimya	Kocaeli Üniversitesi	1999
Lise	Matematik	Üsküdar Cumhuriyet Lisesi	1993

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2003-	Yıldız Teknik Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

YAYINLARI

Makale

1. Canlıca, M., **Beker, H.K.**, Akıncı, A., Kaban, Şeniz., "Investigation of the Effects of Substituents and Various Solvents on UV-Visible Spectra of 5-(Quinolinylmethylene)barbituric Acid Derivatives", Asian Journal of Chemistry, 21, No.5, 3969-3975, 2009.
2. Canlıca, M., **Beker, H.K.**, Özyiğit, İ.E., Akıncı, A., Kaban, Şeniz., "Investigation of Spectrophotometrical and Fluorescent Behavior of 1,3-Diethyl-5-(Quinoline-2-Ylmethylene)-2-Thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-Dione in Various Solvents", Innovations in Chemical Biology, Chapter 49, 411-419, 2009.

Bildiri

1. Şeniz KABAN, **H. Kerim Beker**, "One-Pot Synthesis of 4-Hetaryl-substituted 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines", 10th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, September 3rd-6th, 2003 Vienna / Austria, PO-84.
2. **H. Kerim Beker** ve Şeniz Kaban, "4-Hetaryl-substitue Tetrahidropirimidinkarboksilatların Sentezi, Biginelli Reaksiyonu", XVIII. Ulusal Kimya Kongresi Kars, Temmuz 5-9, 2004. Sözlü: OK-852.
3. Fatma Tülay Tuğcu, **H. Kerim Beker**, Erdoğan Kirpi ve Şeniz Kaban, "Terminal Formazan Sistemlerini İçeren Yeni Podandlar", XVIII. Ulusal Kimya Kongresi Kars, Temmuz 5-9, 2004. OK-942.
4. **H. K. Beker**, M. K. Gümüş, E. Kirpi, S. Kaban, "Cyclocondensation of 2-Aminobenzimidazole or 3-Amino-1,2,4-Triazole With Dimedone And Various Hetaryl Carboxaldehydes", 8th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-8), Ankara, June 13-16, 2006. P-199.
5. M. K. Gümüş, E. Kirpi, **H. K. Beker**, S. Kaban, "Hetaryl Substituted Pyrazolo [3,4-*b*]quinolinones by One-Step Cyclocondensation Reactions", 8th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-8), Ankara, June 13-16, 2006. P-198.
6. M. K. Gümüş, E. Kirpi, **H. K. Beker**, S. Kaban, "Synthesis of New 3,3'-Bis-1,3-Thiazolidin-4-one Derivatives by One-Pot Three-Component Condensation", 8th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-8), Ankara, June 13-16, 2006. P-200.
7. Mevlüde Canlıca, **Kerim Beker**, Alper Akıncı, Şeniz Kaban, "1,3-Dimetil-5-[(6-Metilkinolin-2-*il*)Metilen]Pirimidin-2,4,6(1*h*,3*h*,5*h*)-Trion Bileşiğinin Çeşitli Çözücülerdeki Davranışlarının Spektrofotometrik Olarak İncelenmesi", III. Ulusal Analitik Kimya Kongresi Çanakkale, 5-7 Temmuz 2006, PO-186.
8. Mevlüde Canlıca, **Kerim Beker**, Alper Akıncı, Şeniz Kaban, "1,3-Dietil-5-[(6-Metilkinolin-2-*il*)Metilen]-2-Tiyoksodihidropirimidin-4,6(1*h*,5*h*)-Dion Bileşiğinin Çeşitli Çözücülerdeki Davranışlarının Spektrofotometrik Olarak İncelenmesi", III. Ulusal Analitik Kimya Kongresi Çanakkale, 5-7 Temmuz 2006, PO-185.
9. **Hüseyin Kerim Beker**, Mustafa Kemal GÜMÜŞ, Erdoğan KİRPİ, ve Şeniz KABAN, "Hetaryl-Substitue Tetrahidropirazolo[3,4-*b*]Kinolinon Bileşiklerinin Sentezi", XX. Ulusal Kimya Kongresi Kayseri, Eylül 4-8, 2006. OKP-130.
10. Erdoğan KİRPİ, M. K. GÜMÜŞ, **Kerim Beker**, Şeniz KABAN, "Tek-Kap Üç-Bileşen Kondenzasyonu Yöntemi İle Yeni 2,3-Dihetaryl-1,3-Tiyazolidin-4-on Bileşiklerinin Sentezi", XX. Ulusal Kimya Kongresi Kayseri, Eylül 4-8, 2006. OKP-90.
11. Ş. KABAN, A. AKINCI, **H. K. Beker**, "Kinolinil Substitue Barbiturik Asid Türevlerinin Sentezi", XX. Ulusal Kimya Kongresi Kayseri, Eylül 4-8, 2006. OKP-178.
12. Mustafa Kemal GÜMÜŞ, Erdoğan KİRPİ, **Hüseyin Kerim Beker** ve Şeniz KABAN, "Kinolinilsubstitue Triazolo- ve Benzimidazolokinazolinonların Multikomponent Sentezi", XX. Ulusal Kimya Kongresi Kayseri, Eylül 4-8, 2006. OKP-129.
13. Canlıca, M., **Beker, K.**, Özyiğit, İ., Akıncı, A. ve Kaban, Ş., "Investigation of Fluorescent Behavior of 1,3-Diethyl-5-(quinoline-2-Ylmethylene)-2-Hydroxodihydro Pyrimidine-4,6(1*h*,5*h*)-dione in Various Solvents", 9th Eurasia Conference on Chemical Sciences (EuAs C₂S-9), September 09-13, Antalya, Turkey 2006, PP-131.

14. Canlıca, M., **Beker, K.**, Akıncı, A. ve Kaban, Ş., “Investigation of Spectrophotometrical Behavior of 1,3-Diethyl-5-(quinoline-2-Ylmethylene)-2-Thioxodihydropyrimidine-4,6(1*h*,5*h*)-dione in Various Solvents”, 9th Eurasia Conference on Chemical Sciences (EuAs C₂S-9), September 09-13, Antalya, Turkey 2006, PP-132.
15. **Hüseyin Kerim BEKER**, ve Şeniz KABAN, “Piridinil Substitue Benzimidazolo- ve Triazolo- Kinazolinonların Multikomponent Sentezi”, 21. Ulusal Kimya Kongresi Malatya, 23-27 Ağustos, 2007. ORG015P.
16. Güvendi, H.M., **Beker, H.K.**, Kaban, Şeniz., “Hetaril Substitue Tetrahidro-4*H*-kromenler ve Hekzahidrokinolinlerin Sentezi”, XXII. Ulusal Kimya Kongresi, Mağusa-K.K.T.C, 6-10 Ekim, 2008.
17. **Hüseyin Kerim BEKER** ve Şeniz KABAN, “Kinolin-2-il Substitue Tetrahidropirazolo[3,4-*b*]Kinolinonların Multikomponent Sentezi”, 24. Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak, 29 Haziran-02 Temmuz, 2010.
18. **Hüseyin Kerim BEKER** ve Şeniz KABAN “Hetaril Substitue Tetrahidrobenzimidazolo[2,1-*b*]kinazolinonların Tek-kap Halkalanma Reaksiyonları”, Uluslararası Katılımlı 25. Ulusal Kimya Kongresi, Erzurum, 27 Haziran-02 Temmuz, 2011.
19. F.Tülay TUĞCU , **H. Kerim BEKER** ve Şeniz KABAN “Substitue Fenilimino(tiyofenilmetiliden)tiyazolidinon Bileşiklerinin Tek-kap Yöntemi ile Yeşil Sentezi”, Uluslararası Katılımlı 25. Ulusal Kimya Kongresi, Erzurum, 27 Haziran-02 Temmuz, 2011.
20. Arslan, D., Canlıca, M., Koyuncu, İ., **Beker, H.K.**, “Magnezyum(II)Hippürat Kompleksinin Sentezi, Karakterizasyonu, Floresans Özellikleri ile Kararlılık Sabiti, Koşullu Oluşum Sabiti ve pH Aralığının Potansiyometrik Tayini”, Uluslararası Katılımlı XII. Ulusal Spektroskopi Kongresi, Antalya, 18-22 Mayıs, 2011, P-147.

Proje

1. PROJENİN TÜRÜ: GEP
PROJE ADI: “Yeni Hetaril Substitue Tiyazolidinon Türevlerinin Tek-kap Multikomponent Yöntemiyle Sentezi”, BAP Proje no: 2010-01-02-01, Araştırmacı, **H. Kerim BEKER**.