

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

Yüksek Lisans Tezi

BETA-DİKARBONİL BİLEŞİKLERİNİN
MULTİKOMPOONENT-DOMİNO REAKSİYONLARI İLE
ÇEŞİTLİ PİRİMİDİN TÜREVLERİNE DÖNÜŞÜMLERİ

Merve ÖZTÜRK

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN

Yozgat 2017

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

Yüksek Lisans Tezi

BETA-DİKARBONİL BİLEŞİKLERİNİN
MULTİKOMPOONENT-DOMİNO REAKSİYONLARI İLE
ÇEŞİTLİ PİRİMİDİN TÜREVLERİNE DÖNÜŞÜMLERİ

Merve ÖZTÜRK

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Şevket Hakan ÜNGÖREN

**Bu tez çalışması TÜBİTAK'ın 115Z448'nolu proje desteği
ile yapılmıştır.**

Yozgat 2017

T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ ONAYI

Enstitümüzün Kimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans/Doktora Programı 70110114001 numaralı öğrencisi Merve ÖZTÜRK 'ün hazırladığı **“Beta-Dikarbonil Bileşiklerinin Multikomponent-Domino Reaksiyonları İle Çeşitli Pirimidin Türevlerine Dönüşümleri”** başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 25/08/2017 günü saat 10:00'da yapılmış, tezin onayına oy birliği ile karar verilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. İrfan KOCA



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



Jüri Üyesi : Doç. Dr. Şerife SAÇMACI



ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 25../09../2017 tarih ve .01.. sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

.25.10.9../2017



Doç. Dr. Fuat KÖKSAL
Müdür

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
GİRİŞ	1
1. LİTERATÜR ÖZETİ	2
1.1. Pirimidin Bileşikleriyle İlgili Genel Bilgiler	2
1.2. Kinazolin Bileşiklerinin Önemi	3
1.3. Kinazolin Türevi Bazı Alkaloidler	4
1.4. Kinazolin Halkası İçeren İlaçlar	4
1.5. Aminokinazolin Türevlerinin Sentezinde İçin Yaklaşımlar Ve Önemi	5
1.6. Tez Çalışmalarımızda Sentezlenen Kinazolin Türevlerine En Yakın Bileşik ve Sentez Yolu	9
2. MATERYAL VE METOD	11
2.1. Çalışmalarda Kullanılan Reaktifler ve Cihazlar	11
2.2. Amit Grupları İçeren Beta-Dikarbonil Bileşiklerinin Başlangıç Maddesi Olarak Hazırlanması	11
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	14
3.1. 2-Aminopirimidin-4-(3H)-on (2-Aminourasil) Bileşiklerinin Sentez Çalışmaları	14
3.1.1. N,N'-Difenilmalonamit'in DMF-DMA Ve Siyanamitle DBU Varlığında Tepkimesi	16
3.2. 1H-Pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on Bileşiklerinin Sentez Çalışmaları	19

3.2.1. 1 <i>H</i> -Pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on Bileşiklerinin Genel Sentezi Ve Reaksiyon Mekanizması	20
3.2.2. <i>N</i> -(2-Siyanofenil)-3-okso-3-fenilpropanamit'in (3g), DMFDMA ve Siyanamit İle Reaksiyonu.....	22
3.2.3. <i>N</i> -(2-Siyanofenil)-3-(4-metoksifenil)-3-oksopropanamit'in (3h), DMFDMA Ve Siyanamit İle Reaksiyonu	25
3.2.4. <i>N</i> -(2-Siyanofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanamit'in (3i), DMFDMA Ve Siyanamit İle Reaksiyonu	28
3.2.5. <i>N</i> -(2-Siyanofenil)-3-oksobütanamit'in (3j), DMFDMA ve Siyanamit İle Reaksiyonu	30
3.2.6. <i>N</i> -(4-Bromo-2-siyanofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanamit'in (3k), DMFDMA Ve Siyanamit İle Reaksiyonu	33
3.2.7. <i>N</i> -(4-Kloro-2-siyanofenil)-3-okso-3-fenilpropanamit'in (3l), DMFDMA Ve Siyanamit İle Reaksiyonu.....	36
3.2.8. <i>N</i> -(4-Kloro-2-siyanofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanamit'in (3m), DMFDMA Ve Siyanamit İle Reaksiyonu	39
3.2.9. <i>N</i> -(4-Bromo-2-siyanofenil)-3-oksobütanamit'in (3n), DMFDMA Ve Siyanamit İle Reaksiyonu.....	42
3.2.10. <i>N</i> -(4-Bromo-2-siyanofenil)-3-okso-3-fenilpropanamit'in (3o), DMFDMA Ve Siyanamit İle Reaksiyonu	45
4. BULGULAR	48
4.1. 2-Amino- <i>N</i> ,1-bis(4-metilfenil)-6-okso-1,6-dihidropirimidin-5-karboksamit (4f)	48
4.2. 6-Amino-2-Açıl-1 <i>H</i> -Pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on Türevlerinin Genel Sentezi (5g-o)	48
4.3. 6-Amino-2-benzoil-1 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on (5g)	48
4.4. 6-Amino-2-(4-metoksibenzoil)-1 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on (5h)	48
4.5. 6-Amino-2-(3,4-dimetoksibenzoil)-1 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on (5i)	49
4.6. 2-Asetil-6-amino-1 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on (5j)	49

4.7. 6-Amino-8-bromo-2-(3,4-dimetoksibenzoil)-1 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on (5k)	49
4.8. 6-Amino-2-benzoil-8-kloro-1 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on (5l)	50
4.9. 6-Amino-8-kloro-2-(3,4-dimetoksibenzoil)-1 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on (5m)	50
4.10. 2-Asetil-6-amino-8-bromo-1 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on (5n).....	50
4.11. 6-Amino-2-benzoil-8-bromo-1 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on (5o)	50
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	52
KAYNAKLAR	54
ÖZGEÇMİŞ	57

BETA-DİKARBONİL BİLEŞİKLERİNİN MULTİKOMPONENT-DOMİNO REAKSİYONLARI İLE ÇEŞİTLİ PİRİMİDİN TÜREVLERİNE DÖNÜŞÜMLERİ

Merve ÖZTÜRK

Bozok Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

2017; Sayfa: 57

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ş. Hakan ÜNGÖREN

ÖZET

Pirimidin ve pirimidinlerin kaynaşmış türevleri olan kinazolin bileşikleri bazı ilaçların ve alkaloidlerin yapısında yaygın bir şekilde bulunur. Bu nedenle, bu tip heterohalkalılarının yeni sentez metotları sentetik kimya alanında önemli bir araştırma konusudur.

Bu tez çalışması ile literatürde sentez yöntemi bulunmayan bazı pirimidin ve kinazolin türevlerinin genel sentezi için orijinal metotların keşfi amaçlanmıştır.

Yeni yöntem için başlangıç bileşiği olarak amit grubu ihtiva eden beta-dikarbonil bileşikleri kullanılmıştır. Bu türevlerin siyanamit ve dimetilformamit dimetilasetali ile çok-bileşenli domino tepkimesinden 5-açıl-2-aminopirimidin-4-on ve 1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on türevleri elde edilmiştir. Reaksiyonlar için katalizör DBU kullanılmıştır.

Yeni geliştirilen metot ile bir 5-açıl-2-aminopirimidin-4-on türevi ve dokuz adet 1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on türevi hazırlanmıştır.

Sentezlenen tüm yeni maddelerin moleküler yapıları, ¹H ve ¹³C-NMR, IR, elementel analiz ve HRMS cihazları yardımı ile belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Beta-dikarbonil bileşikleri, domino tepkimesi, siyanamit, 1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on, 5-Açıl-2-aminopirimidin-4-on.

CONVERSION OF BETA-DICARBONYL COMPOUNDS TO VARIOUS PYRIMIDINE DERIVATIVE VIA MULTICOMPONENT-DOMINO REACTION

Merve ÖZTÜRK

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

2017; Page: 57

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

ABSTRACT

Pyrimidine and its condensed derivatives, quinazolines, are found some of alkaloids and drugs, widely. Thus, investigation of new preparation methods of this type of heterocycles is an important research area.

We aimed to investigate original methodologies for the general synthesis of some pyrimidine and quinazoline derivatives which have no preparation methods in literature with this study.

β -dicarbonyl compounds containing an amide group were used as starting materials for new methodology. 5-Acyl-2-aminopyrimidin-4-one and the 1*H*-pyrimido[1,2-*a*]quinazoline-1-ones were obtained from the these starting compounds with cyanamide and *N,N*-dimethylformamid dimethylacetal *via* multi-component domino reaction. DBU were used in this reactions as catalyst.

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

All the synthesized new products were characterized by means of ¹H and ¹³C NMR, IR, elemental analysis and HRMS.

Keywords: Beta-dicarbonyl compound, domino reaction, cyanamide, 1*H*-pyrimido[1,2-*a*]quinazolin-1-on, 5-Acyl-2-aminopyrimidin-4-one.

TEŞEKKÜR

Tez akışmalarımda bana yardımcı olan danışmanım Doç. Dr. ř. Hakan ÜNGÖREN'e ve tecrübelerinden yararlandığım çalışma arkadaşım şerife BOZ'a ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmalarımıza deşeğinden dolayı TUBİTAK'a teşekkür ederim.



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Bazı nükleobazlar	2
Şekil 1.2. Ürik asit ve yükseltgenmiş türevi olan alloksan.....	3
Şekil 1.3. Bir kinazolin halkasının ilk sentez yolu	3
Şekil 1.4. Bazı kinazolinon alkaloidler	4
Şekil 1.5. Raltitrexed, kinazolinon iskeleti içeren antikanser ilacı	5
Şekil 1.6. Kinazolinon ve 4-aminokinazolin tipi ilaçlar	5
Şekil 1.7. Biyo-aktif kinazolinler ile tez çalışmalarımızda sentezlenen kinazolinlerin şekilsel benzerliği	6
Şekil 1.8. 4-Amino kinazolinlerin 4-klorokinazolinlerden sentezi	6
Şekil 1.9. 4-Arilaminokinazolinlerin 2-aminobenzonitril’den hazırlanması	7
Şekil 1.10. 4-Arilaminokinazolinlerin 2-aminobenzonitril bileşiklerinden sentez yolu	7
Şekil 1.11. 4-Arilaminokinazolinlerin, 2-Amino- <i>N</i> -arilbenzamidinler’den elde edilişi	7
Şekil 1.12. Antranonitril türevleri ile siyano-aromatik bileşiklerden, 2- aminokinazolin sentezi.....	7
Şekil 1.13. Fenilizosiyanatdan 2,4-diaminokinazolin sentezi	8
Şekil 1.14. 2,4-Aminokinazolin yapılarının, 2-bromobenzonitrillerden itibaren sentezi.....	8
Şekil 1.15. 4-Aminokinazolinlerin, 2-bromobenzonitrillerden sentezi.....	8
Şekil 1.16. 4-Aminokinazolinlerin, <i>N</i> -arilamidin ve izonitril türevlerinden sentez yolu.....	9
Şekil 1.17. Kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on türevlerinin 2-aril-4-aminokinazolinlere dönüşüm metodu.....	9
Şekil 1.18. Siyanoimidat türevlerinin 2,4-aminokinazolinlere dönüşümleri	9
Şekil 1.19. Tez çalışmamızda sentezlenen kinazolin halka sistemine en yakın bileşik ve sentez yolu	10
Şekil 2.1. Amit grubu içeren beta-dikarbonil türevlerinin substrat olarak kullanılmak üzere sentezleri	12
Şekil 2.2. Kapsam dâhilinde olan ve fakat başlangıç bileşiği olarak sentezlenemeyen beta-dikarbonil bileşikleri.	12

Şekil 2.3. İleri sentezler için alternatif olarak kullanılacak beta-dikarbonil bileşikleri	13
Şekil 3.1. 4f bileşiğinin sentezi.....	16
Şekil 3.2. 4f bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	18
Şekil 3.3. 4f bileşiğinin HRMS spektrumu.....	19
Şekil 3.4. Tez kapsamındaki 3l ve 3o'bileşiklerinin yerine sentezlenen β-dikarbonil bileşikleri.	19
Şekil 3.5. Çalışma kapsamındaki 3k ve 3m'bileşiklerinin yerine sentezlenen muadil β-dikarbonil bileşikleri.....	20
Şekil 3.6. β-dikarbonil bileşiklerinden (3g-o), 1 <i>H</i> -pirimido[1,2- <i>a</i>]kinazolin-1-on türevlerinin (5g-o) oluşumu.....	21
Şekil 3.7. 4g'nin sentezi.....	22
Şekil 3.7. 5g bileşiğinin HR-MS spektrumu.....	23
Şekil 3.9. 5g bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	24
Şekil 3.10. 5h'nin sentezi.....	25
Şekil 3.11. 5h bileşiğinin HR-MS spektrumu.....	26
Şekil 3.12. 5h bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	27
Şekil 3.13. 5i bileşiğinin sentezi.....	28
Şekil 3.14. 5i bileşiğinin HR-MS spektrumu.....	29
Şekil 3.15. 5i bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	30
Şekil 3.16. 5j bileşiğinin sentezi.....	30
Şekil 3.17. 5j bileşiğinin HR-MS spektrumu.....	31
Şekil 3.18. 5j bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	32
Şekil 3.19. 5k bileşiğinin sentezi.....	33
Şekil 3.20. 5k bileşiğinin HR-MS spektrumu.....	34
Şekil 3.21. 5k bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	35
Şekil 3.22. 5l bileşiğinin sentezi.....	36
Şekil 3.23. 5l bileşiğinin HR-MS spektrumu.....	37
Şekil 3.24. 5l bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	38
Şekil 3.25. 5m bileşiğinin sentezi.....	39
Şekil 3.26. 5m bileşiğinin HR-MS spektrumu.....	40
Şekil 3.27. 5m bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	41
Şekil 3.28. 5n bileşiğinin sentezi.....	42

Şekil 3.29. 5n bileşiğinin HR-MS spektrumu.....	43
Şekil 3.30. 5n bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.	44
Şekil 3.31. 5o bileşiğinin sentezi.	45
Şekil 3.32. 5o bileşiğinin HR-MS spektrumu.	46
Şekil 3.33. 5o bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.	47
Şekil 5.1 3-Konumunda süstitüe pirimidin-4-on bileşiklerinin sentezi için bir yaklaşım.	52
Şekil 5.2. Keton grubu içeren β-dikarbonil bileşiğinin beklenenden farklı tepkimesi.	53



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Beta-dikarbonil bileşiklerinin 2-aminourasil ve 2-aminourasil kaynaşmış kinazolinlere dönüşümleri ve hedef bileşikler.....	15
---	----



GİRİŞ

Pirimidin türevlerinin sentezinde yeni mekanizmalar ortaya koymak ve mevcut pirimidin türevlerinin sentez metotlarına yeni açılımlar getirmek amacıyla yapılan tez çalışmamızda; beta-dikarbonil bileşiklerinden başlanarak organik baz katalizörlüğünde 2-aminourasil türevleri ve 2-aminourasil türevlerinin kinazolin halka sistemi ile kaynaşmış yapıları sentezlenmiştir. Geliştirilen sentez yöntemleri için iki yeni reaksiyon mekanizması önerilmiştir. Tepkime basamakları çok bileşenli domino tipi reaksiyonları içerir.

Tez çalışması için teorisini ortaya koyduğumuz reaksiyon mekanizmalarından ilki ile (2-aminourasil sentezlerini içeren) bir bileşik sentezi ve ikinci mekanizma ile de (kinazolin sentezlerini içeren) dokuz bileşik sentezi yapılmıştır.

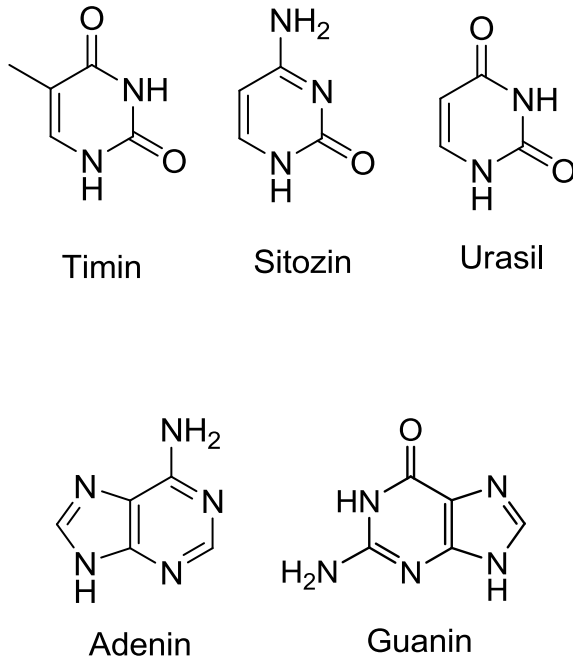
Projemizde sentezlenen yapılara yakın benzerliği olan pirimidin türevleri ile ilgili literatür bilgisi aşağıda tasnif edilmiştir. Bu kapsamda literatüre giren, 2-aminopirimidinonların önemi ve sentezinden ve de kinazolin türevlerinin önemi ve sentezinden bahsedilecektir.

1. LİTERATÜR ÖZETİ

Literatür bilgileri araştırıldığında kinazolin pirimidin ve halkasına sahip bileşiklerin biyolojik açıdan önemli olduğu görülmektedir. Kinazolin türevleri pirimidin türevlerinin benzen halkası ile kaynaşmış yapılarıdır. Tezimizin literatür bilgisi kısmında kinazolin bileşikleri ile beraber kısaca pirimidin yapıları hakkında da önemli kaynaklar bahsedildi.

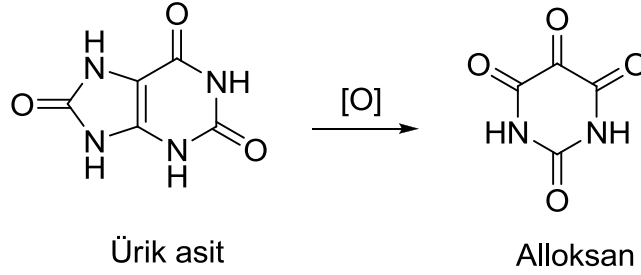
1.1. Pirimidin Bileşikleriyle İlgili Genel Bilgiler

DNA'nın fonksiyonel yapısına bulunan ve genetik bilginin yeni jenerasyonlara aktarılmasını sağlayan nükleik asitler, Şekil 1.1; Timin, Urasil, Sitozin olarak adlandırılan nükleobazları içerirler ve bu bazlar pirimidin olarak adlandırılan bileşiklerin birer türevidir [1, 2]. Bununla birlikte Adenin ve Guanin olarak adlandırılan nükleobazlar, pirimidinlerin imidazol halkası ile kaynaşmış özel yapılarıdır [1, 2]. Canlıların hayati fonksiyonları için çok önemli rol oynayan pirimidin bileşiklerinin doğal kaynaklardan ekstraksiyonu ve sentezi çok eski tarihli kaynaklarda bile karşımıza çıkmaktadır [3].



Şekil 1.1. Bazı nükleobazlar

Bir örnek verecek olursak alloksan (Şekil 1.2) adlı bir pirimidin türevidir, 1818’de ürik asitin izole edilmesinden sonra yükseltgenmesi ile Brugnatelli tarafından sentezlenmiş ilk heterohalkalı bir pirimidin türevidir [3].



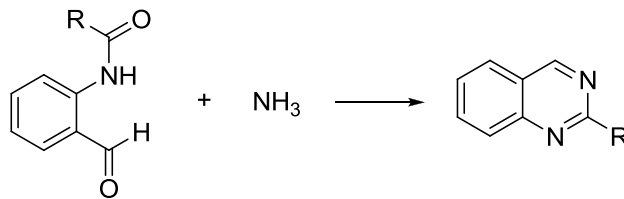
Şekil 1.2. Ürik asit ve yükseltgenmiş türevidir olan alloksan

Pirimidin halka yapıları ile alakalı ilk sistemli çalışmalar Pinner tarafından başlatılmıştır, [4]. Bir nükleobaz olan timin’in 1893 yılında sığır dalağında elde edildiği bildirilmiştir [5]. Sitozin ise 1894 tarihinde sığır iliğinin hidrolizden eldesi rapor edilmiştir [5]. Urasil ise, ilk kez ringa sperminin ekstraksiyonundan 1900 yılında tanımlanmış bir pirimidin türevidir [6]. Pirimidin türevlerinin sistematik sentezi için, sonraki tarihlerde çok daha yoğun çalışmalar yapılmış ve potansiyel biyo-aktif türevlerinin sentezleri için farklı ve pratik yaklaşımlar içeren çeşitli metotlar geliştirilmiştir.

1.2. Kinazolin Bileşiklerinin Önemi

Şekil 1.3’de görüldüğü gibi, o-Amidobenzaldehit ile amonyakın tepkimesinden sentetik bir kinazolin türevinin eldesi ilk kez 1895 yılında Bischler tarafından bildirilmiştir [7].

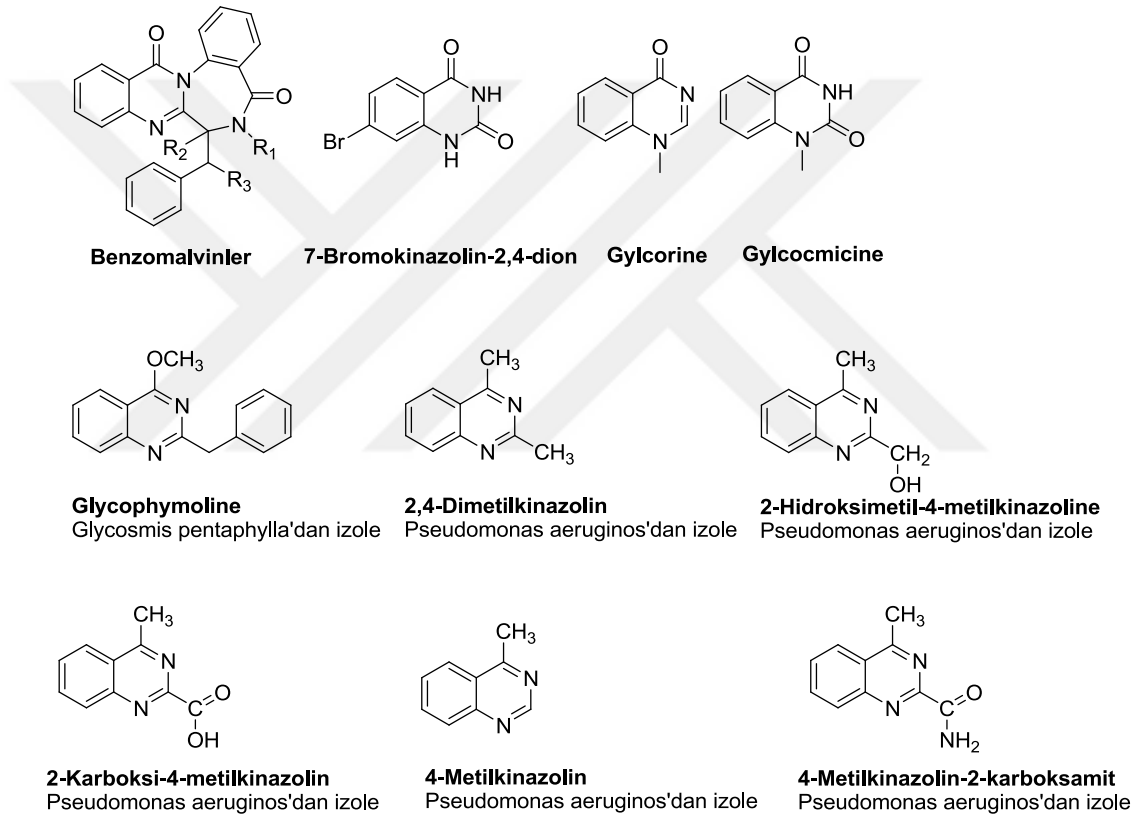
Daha sonraları sentezlenen kinazolin türevi bileşiklerin dikkat çekici bir şekilde biyolojik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Günümüze kadar bu heterohalkalı bileşiklerin bazı türlerinin antikanser, diüretik, anti-inflamator, antikonvulsant ve antihipertansiv etkiler gösterdiği çeşitli makalelerde ortaya konmuştur [8].



Şekil 1.3. Bir kinazolin halkasının ilk sentez yolu

1.3. Kinazolin Türevi Bazı Alkaloidler

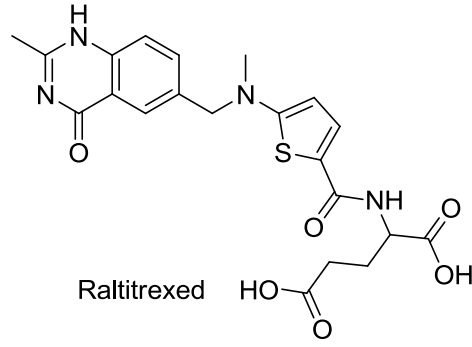
Kaynaklar incelendiğinde [9], kinazolin tipi alkaloidlerin çok sayıda olduğu görülmektedir. Bu konu başlığın ile hazırlanmış derlemelerden örnekler gösterecek olursak, *Pyura Sacciformis*'den izole 7-bromokuinazolin-2,4-dion, *Glycosmis arborea*'dan izole Gylcorine ve Glycosmicine, ascomycetous fungus'dan ekstrakte Benzomalvin türevleri kinazolin-4-on ve kinazolin-2,4-on tipindeki alkaloidlerdir, Şekil 1.4. Glycophymoline, 2,4-dimetilkinazolin, 2-hidroksimetil-4-metilkinazoline, 2-karboksi-4-metilkinazolin, 4-metilkinazolin, 4-metilkinazolin-2-karboksamit aromatik halka yapısındaki kinazolin tipi alkaloidlere örnek gösterilebilir [9].



Şekil 1.4. Bazı kinazolinon alkaloidler

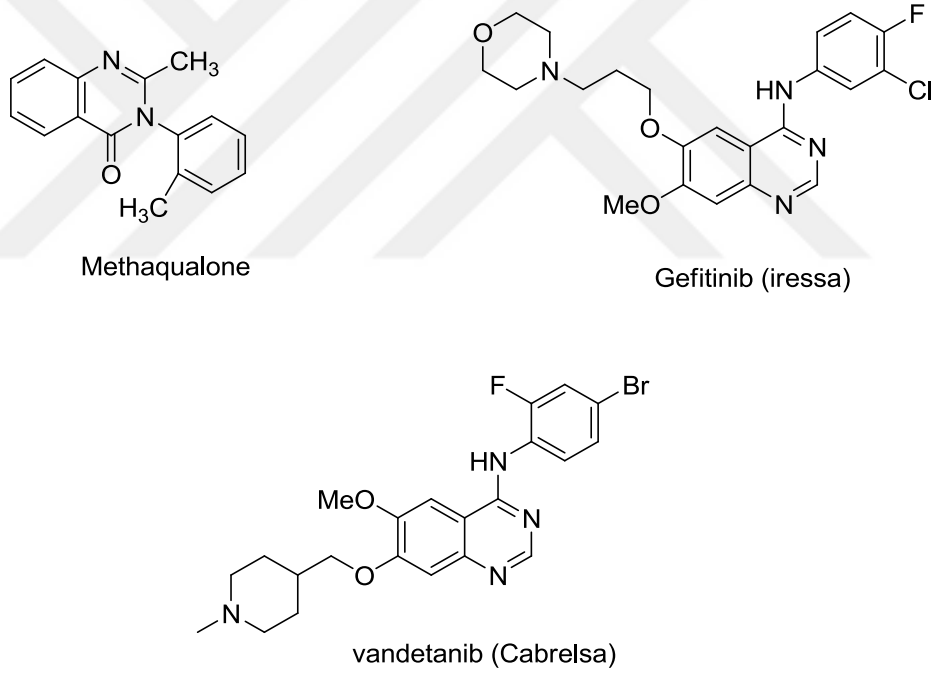
1.4. Kinazolin Halkası İçeren İlaçlar

Piyasa ilaçlarına dönüştürülmüş heterolar arasında kinazolin türevi yapıların iyi çekici bir oranı vardır. Sadece sayısal olarak değil özellikle geniş kapsamlı biyo-aktivite göstermesi dikkate değerdir. Örneğin Raltitrexed, Şekil 1.5; thymidylate synthase enzimini seçici olarak inhibe ederek kolorektal kanser hücrelerine karşı ilaç olarak kullanılabilir [10].



Şekil 1.5. Raltitrexed, kinazolinon iskeleti içeren antikanser ilacı

Methaqualone, sedatif ve hipnotik özelliğe sahip bir ilaç özelliğindedir, Şekil 1.6. Iressa, akciğer kanseri tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından 2003 yılında onaylanmış sentetik bir ilaçtır, Şekil 1.6. Cabrelsa (Vandetanib), tiroid kanseri tedavisinde kullanılan bir kinazolin türevi ilaçtır, Şekil 1.6, [11].

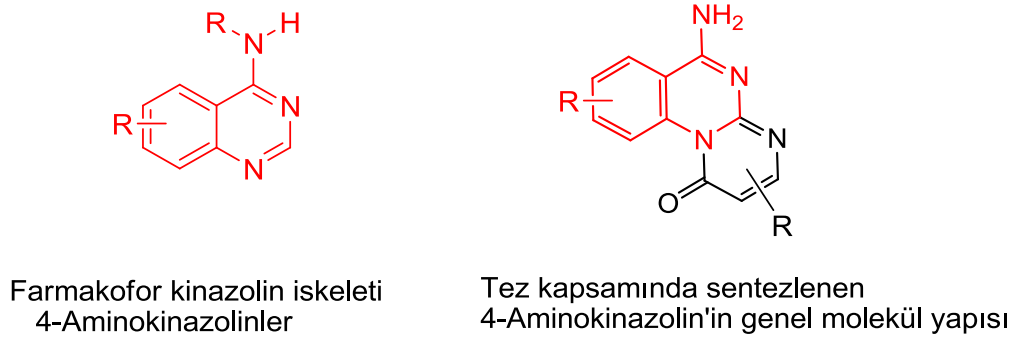


Şekil 1.6. Kinazolinon ve 4-aminokinazolin tipi ilaçlar

1.5. Aminokinazolin Türevlerinin Sentezinde İçin Yaklaşımlar Ve Önemi

Yukarıda verilen bilgilerden anlaşılağı gibi, amino grubu süstitüe olmuş kinazolin türevleri, ilaç ve alkaloitler olarak çok daha fazla karşımıza çıkmaktadır. 4-aminokinazolin bileşikleri de tüm kinazolin yapıları içerisinde daha önemli bir yer teşkil eder. Yüksek lisans tez çalışmamızın konusu da 4-aminokinazolin türevlerinin sentezi için yeni, kolay ve verimli bir metot geliştirmek olması nedeniyle,

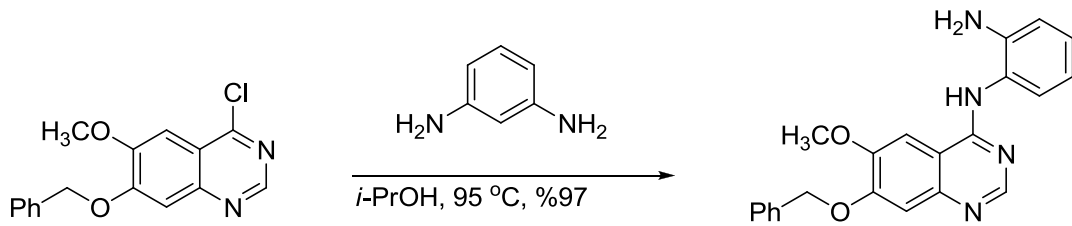
farmakolojik olarak önemli kinazolin yapılarını tez çalışmalarımızda elde ettiğimiz yapılarla şekilsel olarak Şekil 1.7’de ki gibi kıyasladık.



Şekil 1.7. Biyo-aktif kinazolinler ile tez çalışmalarımızda sentezlenen kinazolinlerin şekilsel benzerliği

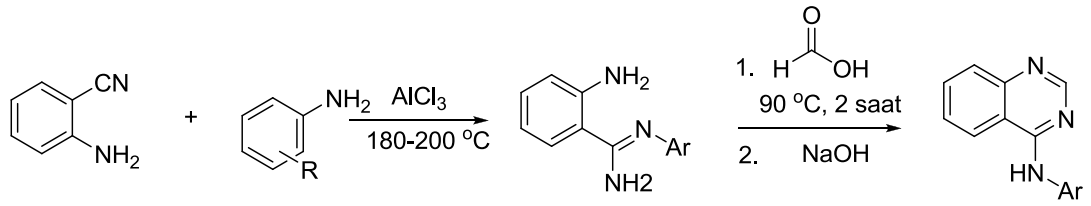
Literatürdeki kinazolin türevlerinin sentez metotları çok sayıda olmakla birlikte sentezlerini çalıştığımız kinazolin türevlerinin benzer yapılarının genel sentez yöntemleri üzerinde daha çok durulacaktır ve bu konudaki kaynaklardan bahsedilecektir.

4-Aminokinazolinler için 4-klorokinazolin yapıları, önemli ara bileşikler olarak tespit edilmiştir. 4-Klorokinazolinlerin C-4 pozisyonuna, aminlerin basitçe nükleofilik atağıyla 4-aminokinazolin yapıları oluşmaktadır, Şekil 1.8, [12]. Bu tepkimeler 2-propanolde, kaynama sıcaklığında meydana gelirken kantitatif verimler bildirilmiştir.



Şekil 1.8. 4-Amino kinazolinlerin 4-klorokinazolinlerden sentezi

4-Arilaminokinazolin türvlerinin, 2-aminobenzonitril’den sentezi çift basamaklı bir tepkimeden meydana gelmektedir, Şekil 1.9. Önce amin bileşikler benzonitril türevlerinin nitril grubu ile $AlCl_3$ katalizörlüğünde amidin türevlerine dönüştürülür. Oluşturulan amidin bileşikler ise formik asit ile 4-aminokinazolinlere dönüşmektedir, [13, 14].

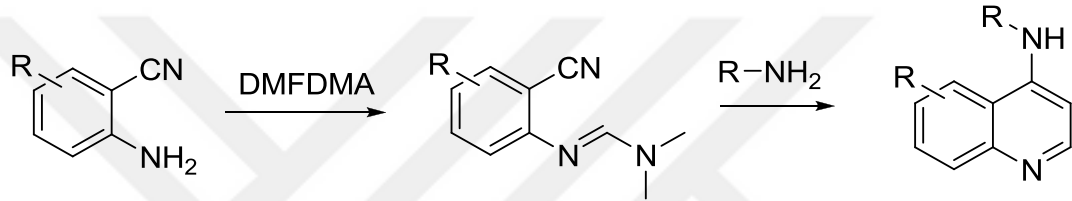


Szczepankiewicz vd. (2000)

Szczepankiewicz vd. (1998)

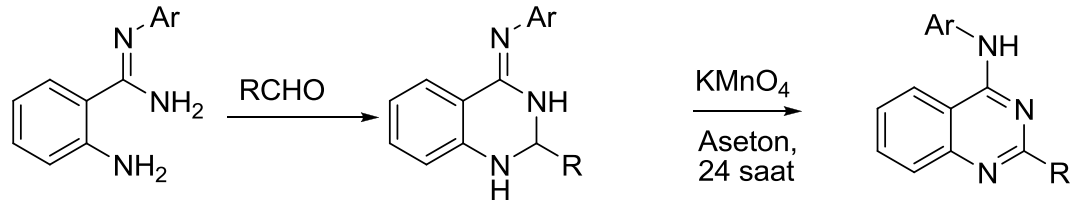
Şekil 1.9. 4-Arilaminokinazolinlerin 2-aminobenzonitril’den hazırlanması

Yoon, 2-aminobenzonitrili, DMF-DMA ile imino türevine dönüştürülerek çok çeşitli aminler bileşikleri ile etkileştirilmiş ve 4-aminokinazolin türevleri başarılı bir şekilde elde edilmiştir, Şekil 1.10, [15].



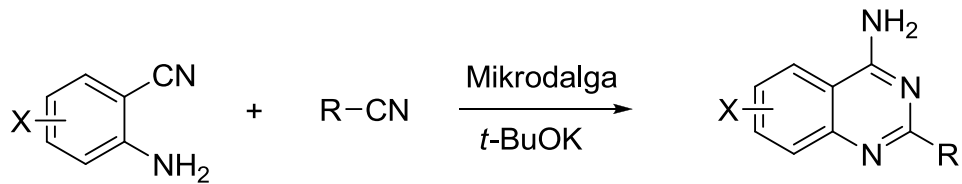
Şekil 1.10. 4-Arilaminokinazolinlerin 2-aminobenzonitril bileşiklerinden sentez yolu

2-Amino-*N*-arilbenzamidin türevleri, aldehit türevleriyle 2-aril-4-arilimino-(1*H*)-2,3-dihidrokinazolin bileşiklerini meydana getirmiştir. Daha sonra bu ara ürün, potasyum permanganat ile 4-aminokinazolin yapılarını meydana getirmiştir, [13], Şekil 1.11.



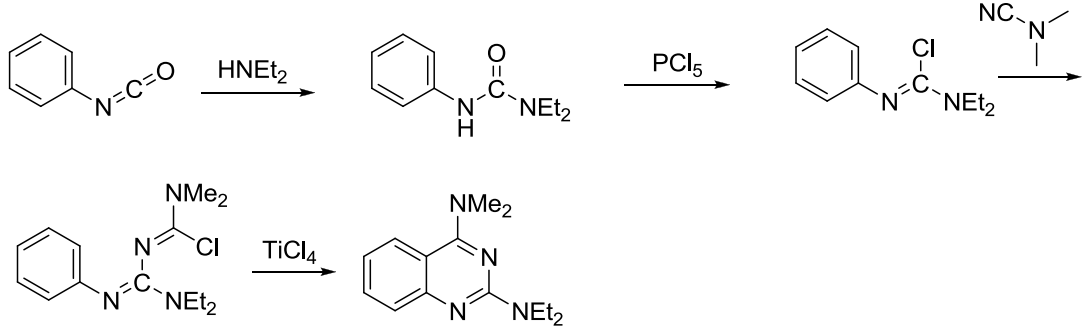
Şekil 1.11. 4-Arilaminokinazolinlerin, 2-Amino-*N*-arilbenzamidinler’den elde edişi

Seijas, antranonitril türevleri ile siyan grubu süstitüe aromatik yapıli bileşiklerden mikrodalga yardımıyla çeşitli 4-aminokinazolin yapıları sentezlemiştir [16], Şekil 1.12.



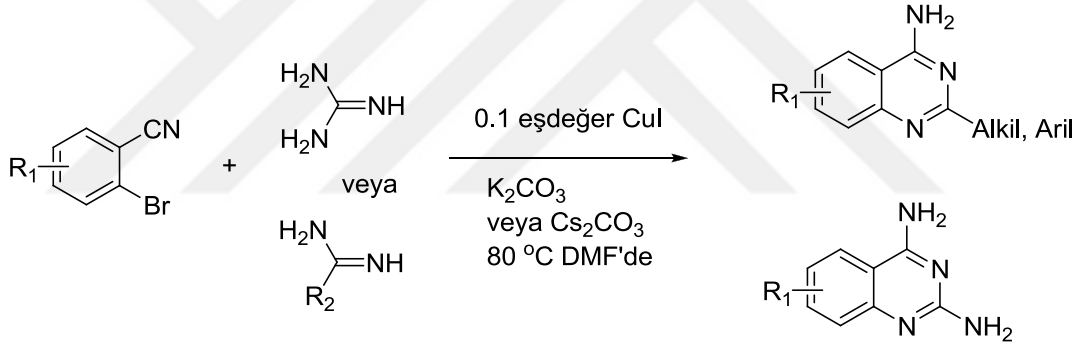
Şekil 1.12. Antranonitril türevleri ile siyano-aromatik bileşiklerden, 2-aminokinazolin sentezi

Zelinski ve çalışma grubu, fenilizosiyanat türevlerinden bir seri tepkimeler ile Şekil 1.13'de görülen 2,4-diaminokinazolin bileşiğini sentezlemiştir [17].



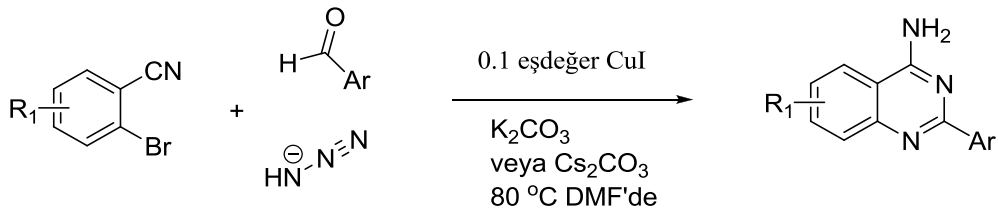
Şekil 1.13. Fenilizosiyanatdan 2,4-diaminokinazolin sentezi

2-Bromobenzonitril türevleri, amidin veya guanidin türevi reaktifler ile ve de CuI katalizörlüğünde 4-aminokinazolin yapılarını veya 2,4-diaminokinazolin yapılarını oluşturmuştur [18], Şekil 1.14.



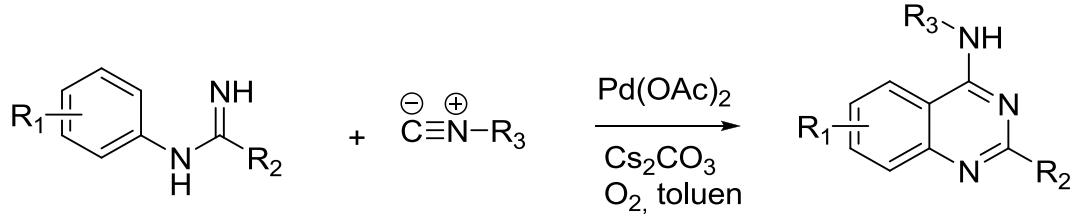
Şekil 1.14. 2,4-Aminokinazolin yapılarının, 2-bromobenzonitrillerden itibaren sentezi

2015 yılında Jia ve arkadaşları, 2-halojenür sübstitüe benzonitril bileşikleri, sodyumazit ve aldehit türevleri ile Fe-Cu alaşımı katalizörlüğünde 2-aril-4-aminokinazolin türevlerinin sentezlerini rapor etmiştir [19], Şekil 1.15.



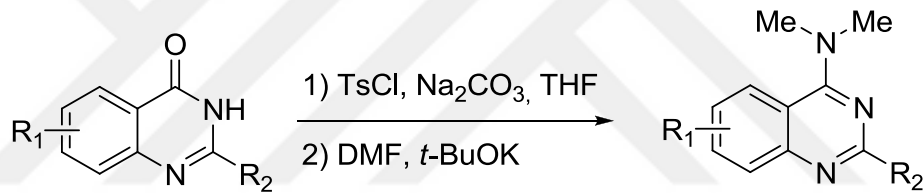
Şekil 1.15. 4-Aminokinazolinlerin, 2-bromobenzonitrillerden sentezi

Kısa bir zaman önce, *N*-arilamidinlerin, çeşitli izonitril türevleri ile palladyum katalizörlüğünde reaksiyonundan 4-aminokinazolin türevlerine dönüşü, Şekil 1.16, rapor edilmiştir [20].



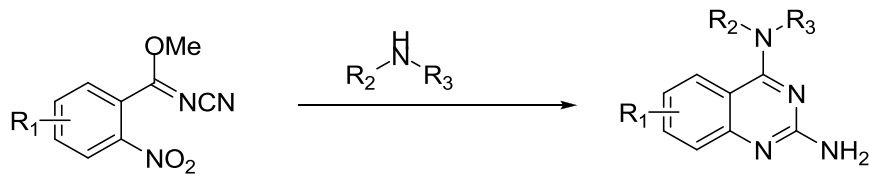
Şekil 1.16. 4-Aminokinazolinlerin, *N*-arilamidin ve izonitril türevlerinden sentez yolu

Chen ve arkadaşları, kinazolin-4(3*H*)-on türevlerinin 2-aril-4-aminokinazolinlere dönüştürme yöntemlerini yayınlamıştır, bu tepkimede halkadaki enol grubu kolay ayrılan bir türevine dönüştürülmüştür. Daha sonrada aminlerle süstitüsyon tepkimesi ile 4-aminokinazolinler elde edilmiştir, Şekil 1.17, [21].



Şekil 1.17. Kinazolin-4(3*H*)-on türevlerinin 2-aril-4-aminokinazolinlere dönüşüm metodu

Çeşitli siyanoimidat yapıları, aminler ile 2,4-diaminokinazolin türevlerine dönüşümleri Yin tarafından bildirilmiştir, Şekil 1.18, [22].



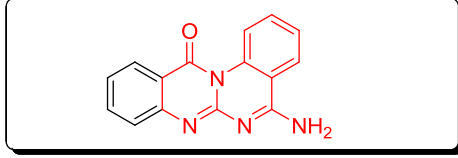
Şekil 1.18. Siyanoimidat türevlerinin 2,4-aminokinazolinlere dönüşümleri

1.6. Tez Çalışmalarımızda Sentezlenen Kinazolin Türevlerine En Yakın Bileşik ve Sentez Yolu

Tez çalışmalarımızda sentezini gerçekleştirdiğimiz çeşitli 4-aminokinazolin bileşiklerine en yakın bileşiği SciFinder veri tabanından aradığımızda Şekil 1.19'da sentez basamakları gösterilen bir bileşikle karşılaşıldı [23]. Tezimizde sentezlediğimiz bileşiğin yapısına ilaveten kaynaşmış bir aromatik halka daha içeren

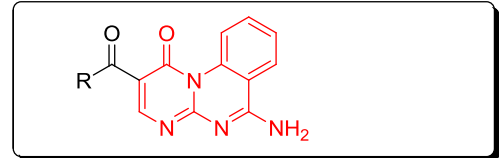
bu bileşiğin bizim sentezlediğimiz halka sisteminden belirgin farkları vardır. Bu gerekçeyle, sentezini gerçekleştirdiğimiz 6-amino-1*H*-primido[1,2-*a*]kinazolin-1-on halka sistemi bu tez çalışması ile literatüre ilk kez girecektir diyebilmekteyiz.

2009 yılında yayınlanmış
sentezlenen bileşiklere
en çok benzeyen halka sistemi

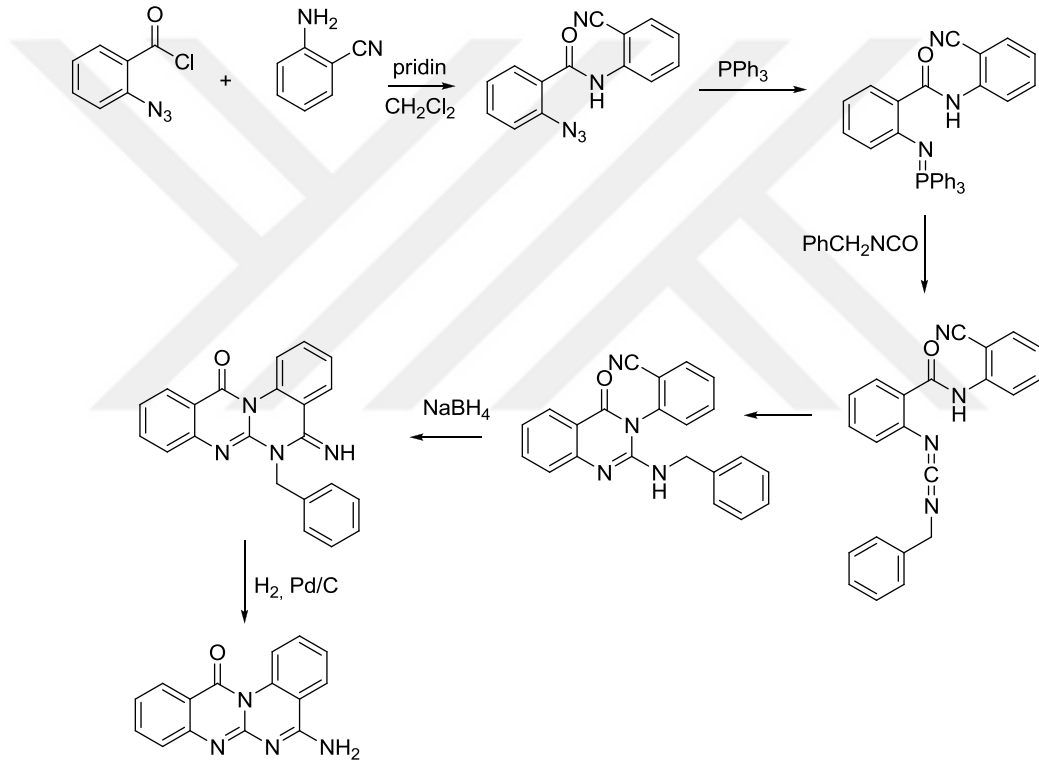


5-amino-12*H*-kinazolino[3,2-*a*]kinazolin-12-on

Bu çalışmada sentezlenen halka sistemi
literatüre ilk kez girecek



2-açıl-6-amino-1*H*-primido[1,2-*a*]kinazolin-1-on



Şekil 1.19. Tez çalışmamızda sentezlenen kinazolin halka sistemine en yakın bileşik ve sentez yolu

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Çalışmalarda Kullanılan Reaktifler ve Cihazlar

^1H (300.13 MHz) ve ^{13}C (75.47 MHz) NMR spektrumları için, Bruker Advance 400 cihazı (DMSO- d_6 'da çözülerek); HR-MS analizleri için, Agilent Technologies 6224 TOF LC/MS cihazı; bileşiklerin IR spektrumları için, Perkin Elmer Spectrum Two Model FT-IR spektrometresi (ATR yöntemiyle), elementel analiz için; LECO-932 CHNS-O elementel analiz cihazı; bileşiklerin erime noktaları için Electrothermal 9200 cihazı kullanılmıştır. Deneyler, Alufolien Kieselgel 60F 254 Merck marka TLC kartları ile takip edilmiştir ve spotlar Camag TLC lamb (254/366 nm) cihazı ile aydınlatılmıştır. Reaksiyonların ısıtılma-karıştırılma işlemleri Heidolph marka dijital manyetik karıştırıcı ile yapılmıştır. Deneyler bitikten sonra reaksiyon çözücülerini Heidolph marka döner buharlaştırıcı ile vakumlanarak ortamdan ayrılmıştır.

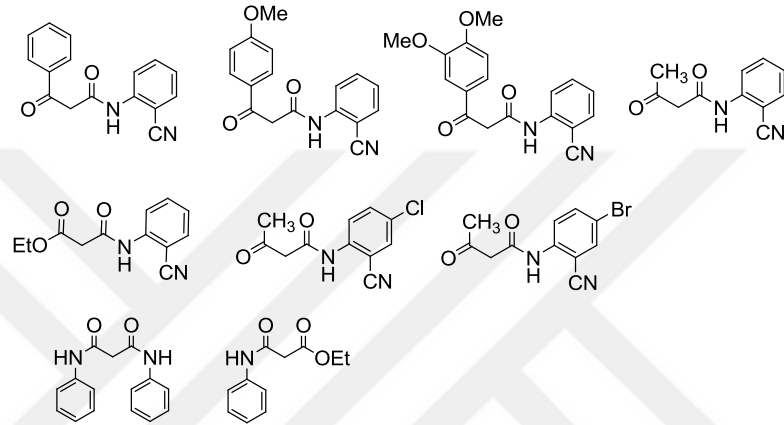
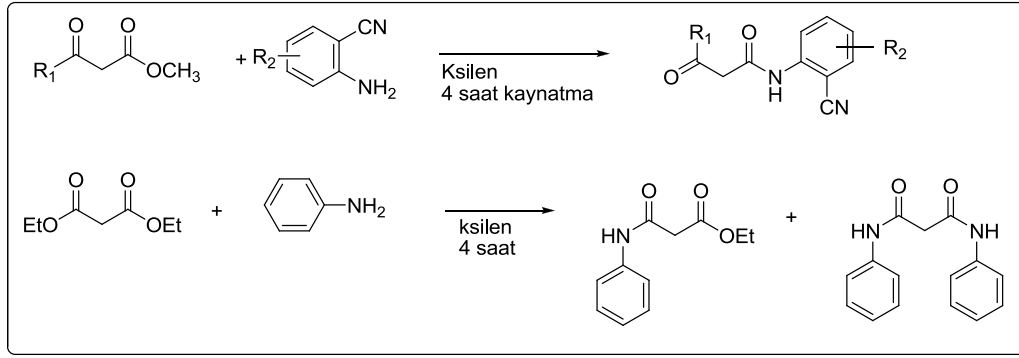
Elde edilen yeni ürünler kristallendirme metodu ile saflaştırılmıştır.

Ham ürünler saflaştırıldıktan sonra tartım yapılarak reaksiyon verimleri hesaplanmıştır.

Tez çalışmalarında kullanılacak bazı beta-dikarbonil bileşiklerini literatüre göre sentezledik. Bu literatür ve sentez yolu aşağıda verilmiştir.

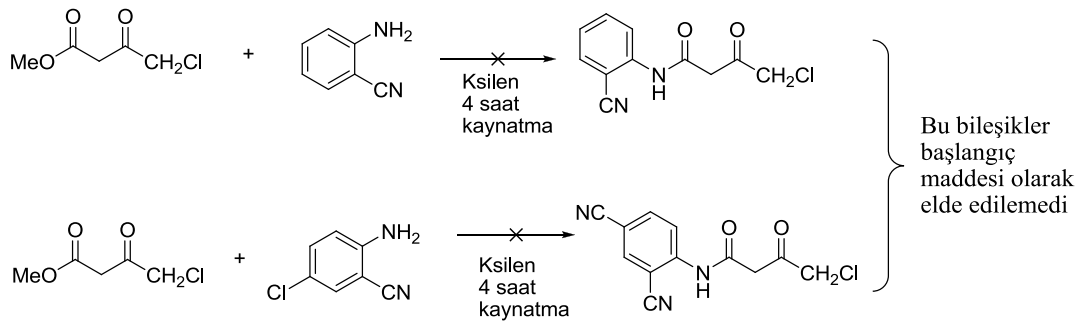
2.2. Amit Grupları İçeren Beta-Dikarbonil Bileşiklerinin Başlangıç Maddesi Olarak Hazırlanması

Çalışmalarda kullanılacak amit grupları içeren beta-dikarbonil bileşiklerini literatürdeki bilgiler ışığında Şekil 2.1'de görülen denklemlerle hazırlanmıştır [24]. Ester karboniline sahip beta-dikarbonil bileşiklerinin 10 mmolu 3-5 mL kadar ksilende, uygun miktarlardaki aminler ile 4 saat kaynatılması ile oluşturulmuştur. Ürünler, soğutulan reaksiyon ortamından (gerektiğinde bir miktar petrol eteri ilavesi ile) çöktürme ve sonrada süzme ile alınmıştır. Bu yöntemle hazırladığımız beta-dikarbonil bileşiklerini ve ilgili reaksiyon denklemi Şekil 2.1'de verilmiştir.



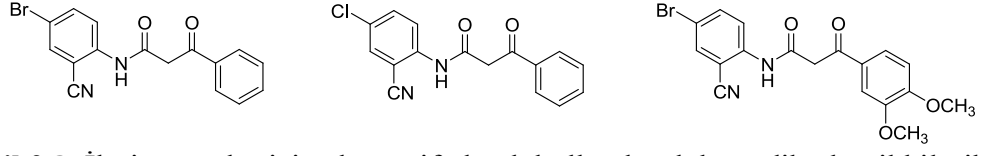
Şekil 2. 1. Amit grubu içeren beta-dikarbonil türevlerinin substrat olarak kullanılmak üzere sentezleri

Ancak tezimizin kapsamına dahil ettiğimiz bazı klor atomu içeren dikarbonil bileşiklerinden amit grubu süstitüe beta-dikarbonil bileşikleri elde edilememiştir. Bunun sebebinin dikarbonil bileşiklerinin klor bağlı karbon atomu üzerinden aminlerle tepkimeye girmesi olarak düşünülmüştür ve bu yorum ilgili literatür ile desteklenebilir [25]. Elde edemediğimiz dikarbonil bileşiği ve ilgili reaksiyon denklemi Şekil 2.2’de görülmektedir.



Şekil 2.2. Kapsam dâhilinde olan ve fakat başlangıç bileşiği olarak sentezlenemeyen beta-dikarbonil bileşikleri.

Bu durum karşısında alternatif başlangıç bileşikleri olarak Şekil 2.1’de görülen denklemle Şekil 2.3’de görülen bileşikler de yapılmıştır.



Şekil 2.3. İleri sentezler için alternatif olarak kullanılacak beta-dikarbonil bileşikleri

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

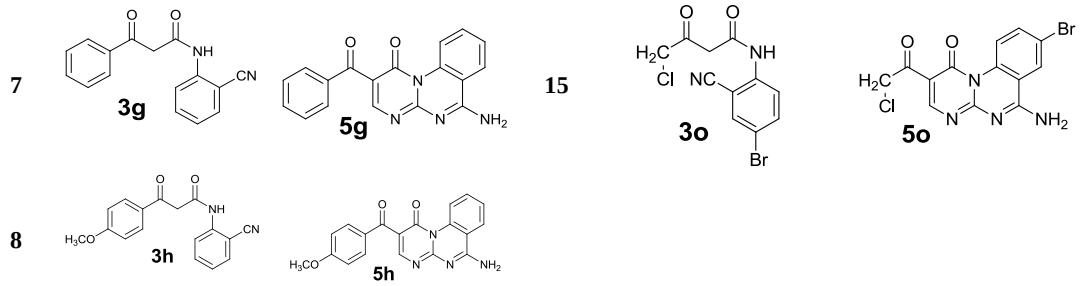
3.1. 2-Aminopirimidin-4-(3H)-on (2-Aminourasil) Bileşiklerinin Sentez Çalışmaları

En az bir tane amit grubu içeren β -dikarbonil bileşiğinin, reaksiyon ortamında β -enaminon türevlerine dönüştükten sonra eşdeğer miktarda siyanamid ile tepkimeye girmesi ve de halkalaşarak 2-aminourasil türevlerine dönüşmesi yoluyla sentezi hedeflenen bileşikler Tablo 3.1’de 1-6 numaralı ürünler olarak (**4a-f**) görülmektedir. Bu mekanizmayı takip ettikten sonra ihtiva ettiği nitril grubu sayesinde (**4g-o**) ikinci bir halkalaşma tepkimesi vererek kinazolin bileşiklerine dönüşecek ikincil hedef ürünler Tablo 3.1’de 7-15’olu bileşikler olarak görülmektedir (**5g-o**). 1-6 numaralı hedef ürünlerin sentez çalışmaları sonucunda sadece **4f** bileşiğini sentezleyerek analiz edebildik. **4a-e** bileşiklerinin elde edilmesi için yaptığımız çalışmalar sonucunda ya izole edilebilen bir ürün elde edilmemiş ya da farklı bir ürüne dönüşmüştür. Beklediğimizden farklı ürünler ise tez çalışmamızın kapsamı dışında kaldığı için bu tez içerisine dahil edilmemiştir.

Bu bilgiler ışığında **3f** bileşiğinin Tablo 3.1’de ki mekanizmadan **4f** ürününe dönüşümü aşağıda açıklanmaktadır.

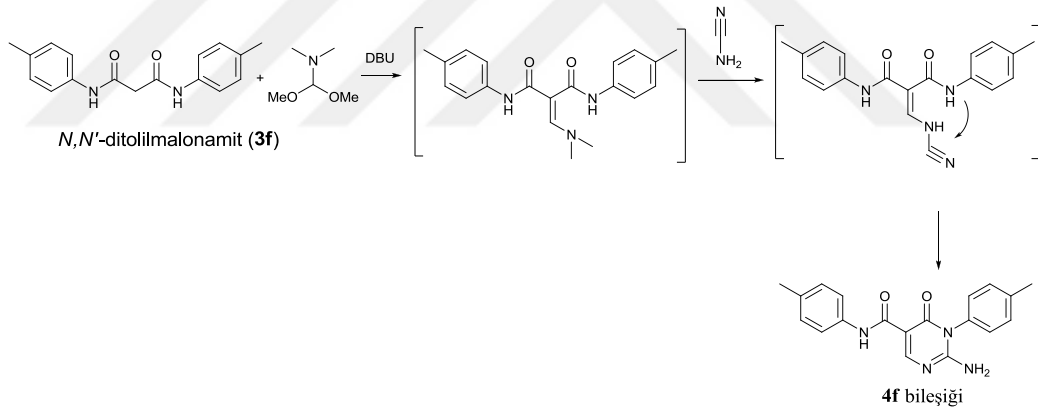
Tablo 3.1. Beta-dikarbonil bileşiklerinin 2-aminourasil ve 2-aminourasil kaynaşmış kinazolinlere dönüşümleri ve hedef bileşikler

Eğer Ar grubunun orto konumunda CN bağlıysa					
No	Substrat	Ürün	No	Substrat	Ürün
1			9		
2			10		
3			11		
4			12		
5			13		
6			14		



3.1.1. *N,N'*-Difenilmalonamit'in DMF-DMA Ve Siyanamitle DBU Varlığında Tepkimesi

Tablo 1’de görülen **4f** bileşiğinin sentezlenmesi için, *N,N'*-ditolilmalonamit’in (**3f**) 2 mL DMF de hazırlanmış 2 mmol’lük çözeltilerine 130 °C sıcaklığında 2 mmol DMFDMA ve 4 damla DBU ilave edildi. 30 dk sonra 2.1 mmol siyanamit ilave edilerek 2 saat yaklaşık 110 °C sıcaklıkta karıştırıldı. Tepkime sonunda çözücü buharlaştırılarak ayrıldı. Elde edilen ham ürün üzerine *n*-bütanol ilave edilerek kristallenmesi ve saflaşması sağlandı. Tepkime mekanizması Şekil 3.1’de görülmektedir.



Şekil 3.1. **4f** bileşiğinin sentezi

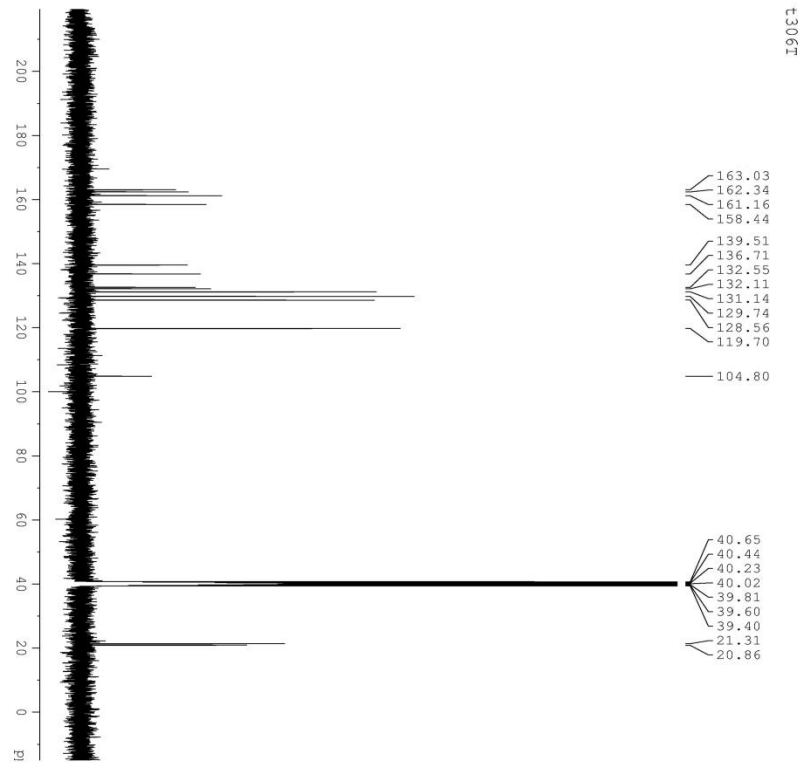
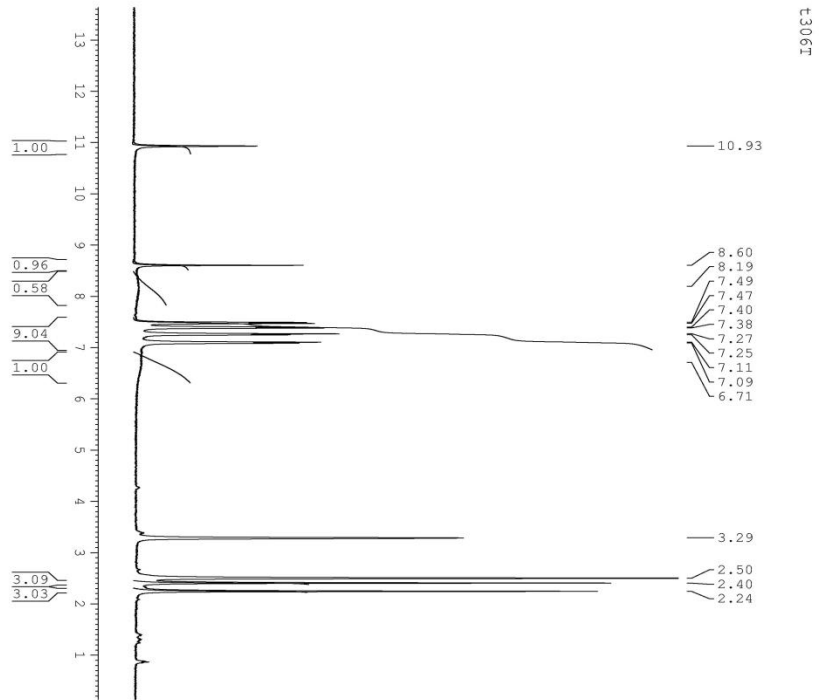
4f bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu Şekil 24’de görülmektedir. **4f** bileşiğinin ¹H NMR spektrumuna bakıldığında, 10.93 ppm’de görülen singlet sinyal amid grubunda bulunan 1 tane NH protonundan kaynaklanır. 8.19 ve 6.71 de görülen genişlemiş iki sinyal **4f** bileşiğindeki NH₂ protonlarına aittir. 8.60 ppm de ortaya çıkan singlet, pirimidinon halkasındaki CH protonun varlığını göstermektedir. 7.49-7.09 ppm aralığındaki çoklu sinyaller ise aromatik CH protonlarından kaynaklanmaktadır. 2.40 ve 2.24 ppm’deki iki singlet tolil gruplarının metil protonlarını işaret etmektedir.

Şekil 3.2’de görülen ¹³C NMR spektrumu, 15 sinyal ile önerdiğimiz yapıyla uyum içerisindedir. 163.03 de görülen kimyasal kayma değeri amit grubu karbonil

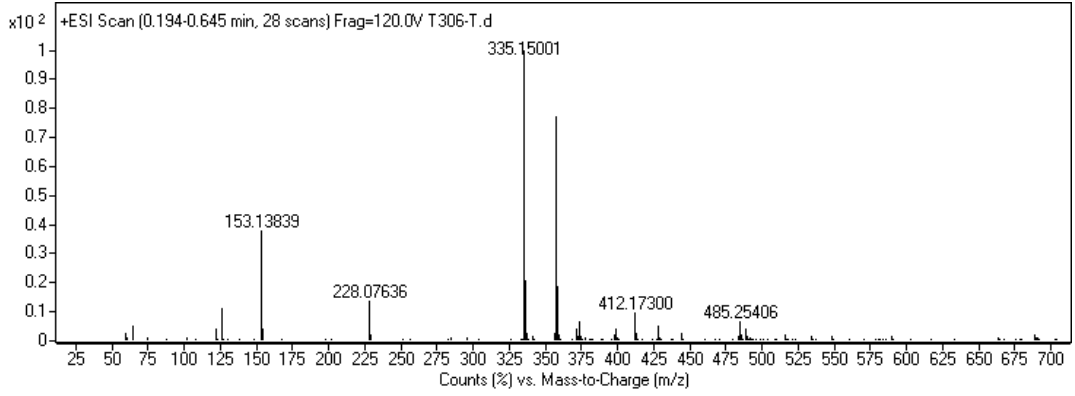
karbonuna aittir. Heterohalkada bulunan karbon atomları 162.34, 161.16, 158.44 ve 104.80 ppm deki sinyaller ile eşleşmektedir. Tolil gruplarının metil protonları 21.31 ve 20.86 ppm’de ortaya çıkarken, aromatik halkaya karbon atomları 139.51-128.56 ppm aralığında ortaya çıkan 8 sinyal ile belirlenmiştir. Böylece önerilen yapıyla tam bir uyum içerisinde NMR ile karakterizasyon yapılabilmektedir.

Bileşiğinin HRMS analizi (Şekil 3.3), molekül ağırlığına uygun bir M+H sinyali verir (bulunan: m/z 335.15001, hesaplanan m/z 335.15080).





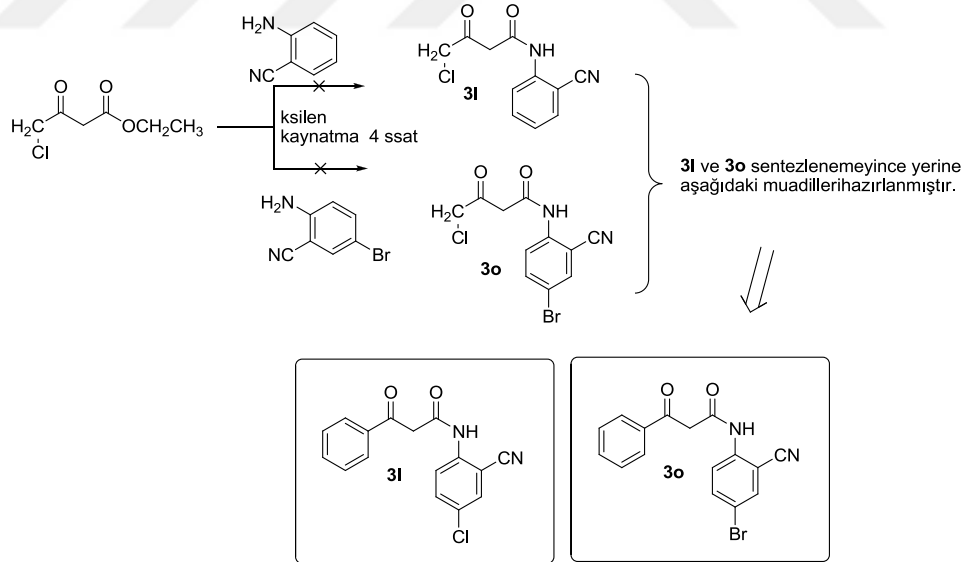
Şekil 3.2. 4f bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları



Şekil 3.3. 4f bileşiğinin HRMS spektrumu.

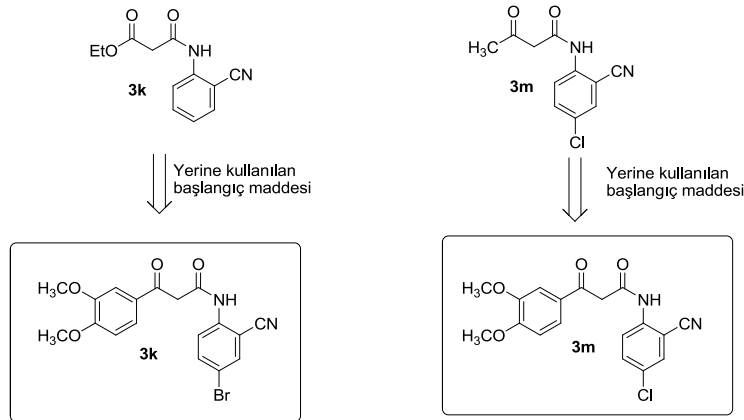
3.2. 1H-Pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on Bileşiklerinin Sentez Çalışmaları

Tablo 3.1’de verilen 7-15 numaralı başlangıç bileşiklerinden ürünler ile ilgili sentez çalışmalarımızdan olan **3l** ve **3o** sentezlenemediği için müteakip reaksiyonları yapılamamıştır. Bunların yerine muadil bileşiği olarak benzer yapıda iki β-dikarbonil bileşiği hazırlanmıştır. **3l** ve **3o**’nun sentezlenememesinin nedeni, Şekil 3.4’de görüldüğü üzere yapılarındaki alkil halojenürün, aminobenzonitril de bulunan amin grubu ile istenmeyen etkileşimlere girmesidir.



Şekil 3.4. Tez kapsamındaki **3l** ve **3o** bileşiklerinin yerine sentezlenen β-dikarbonil bileşikleri

3k ve **3m** bileşiklerinden elde edilen ham ürünlerin saflaştırılamamasından dolayı, **3k** ve **3m**’nin yerine yine benzer türevleri kullanılmıştır. Muadil olarak kullandığımız başlangıç bileşikleri Şekil 3.5’de görülmektedir.

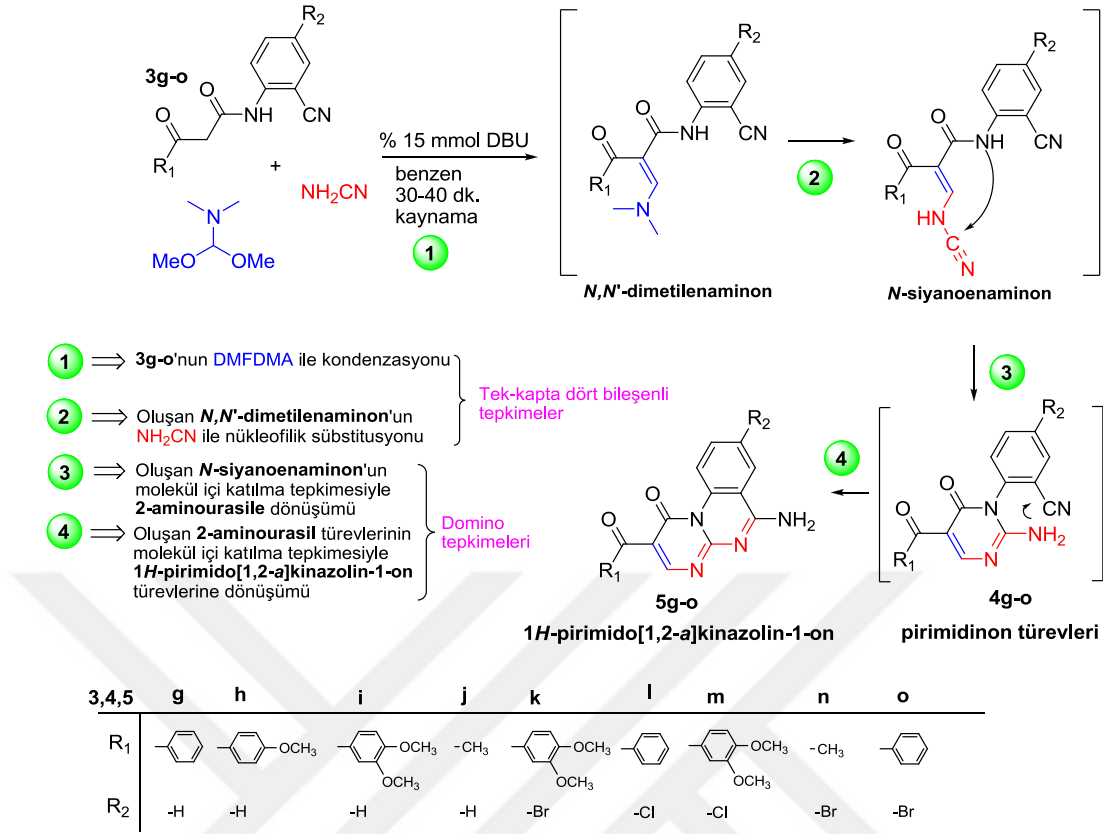


Şekil 3.5. Çalışma kapsamındaki **3k** ve **3m**'bileşiklerinin yerine sentezlenen muadil β -dikarbonil bileşikleri

Ön denemeler sonucunda tez kapsamındaki bu değişikliklerden sonra yapılan kinazolin sentez çalışmalarımızda aşağıda yazılan genel reçete ortaya çıkmıştır.

3.2.1. 1H-Pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on Bileşiklerinin Genel Sentezi Ve Reaksiyon Mekanizması

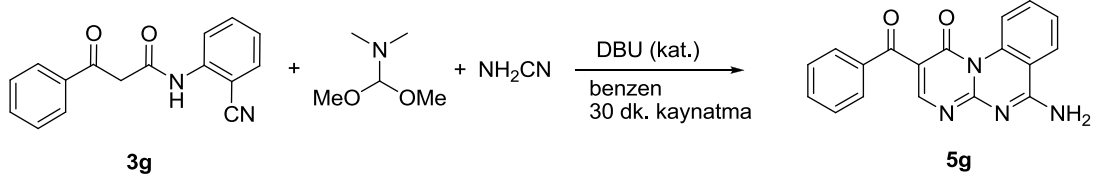
En az bir 2-siyanobenzamit grubu içeren β -dikarbonil bileşiklerinin 1 mmol'ü 30 mL benzende kaynatılarak çözülür. Sıcakta karıştırılırken üzerine 1 mmol DMF-DMA ve de % 15 mmol DBU (yaklaşık 2 damla) ilave edilir. 10 dk kaynatılmadan sonra 1.1 mmol siyanamit ilave edilir. 30 dakika daha karıştırarak kaynatmaya devam edilir. Tepkime bittiğinde (TLC ile kontrol edilerek karar verildi) çözücü buharlaştırılır ve bakiyeye 1 mL n-bütanol veya asetonitril ilave edilir. Kristallenen katı ürün süzülerek ayrılır (verim hesabı bu aşamada yapıldı), ve uygun bir çözücüde yeniden kristallendirilebilir. Spektroskopik analizleri sonucunda, moleküllerin açık formülü çözümlenen ürünlerin tek-kap çok bileşenli domino tepkimesi Şekil 3.6'da görülmektedir.



Şekil 3.6. β-dikarbonil bileşiklerinden (3g-o), 1H-pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on türevlerinin (5g-o) oluşumu

Yukarıda grafiksel olarak gösterilen tepkime mekanizmasında, başlangıç bileşiği olan 3g-o DMF-DMA ile kaynayan benzende organik bir baz olan DBU etkisi ile birkaç dakika içerisinde β-enaminon türevlerine dönüşmektedir. Reaksiyon ortamına sonradan ilave edilen siyanamid, nükleofilik substitüsyon ile β-enaminon türevine bağlanır. Bu esnada yapıdan *N,N*-dimetilamin ayrılmıştır. DBU'nun oluşan yapıdaki amit protonunu koparması ile siyanamid grubunun üzerinde bulunan nitril grubuna katılma meydana gelir ve yeni bir amin grubu teşekkül eder. 4g-o yapısına dönüşüm sonucu oluşan amino grubu ise tekrardan aromatik halkadaki nitril grubuna katılarak bir kez daha halkalaşma meydana getirir. Bu domino süreci sonucu son ürün olan dokuz adet 5g-o bileşikleri izole edilmiştir.

3.2.2. *N*-(2-Siyanofenil)-3-okso-3-fenilpropanamit'in (3g), DMFDMA ve Siyanamit İle Reaksiyonu

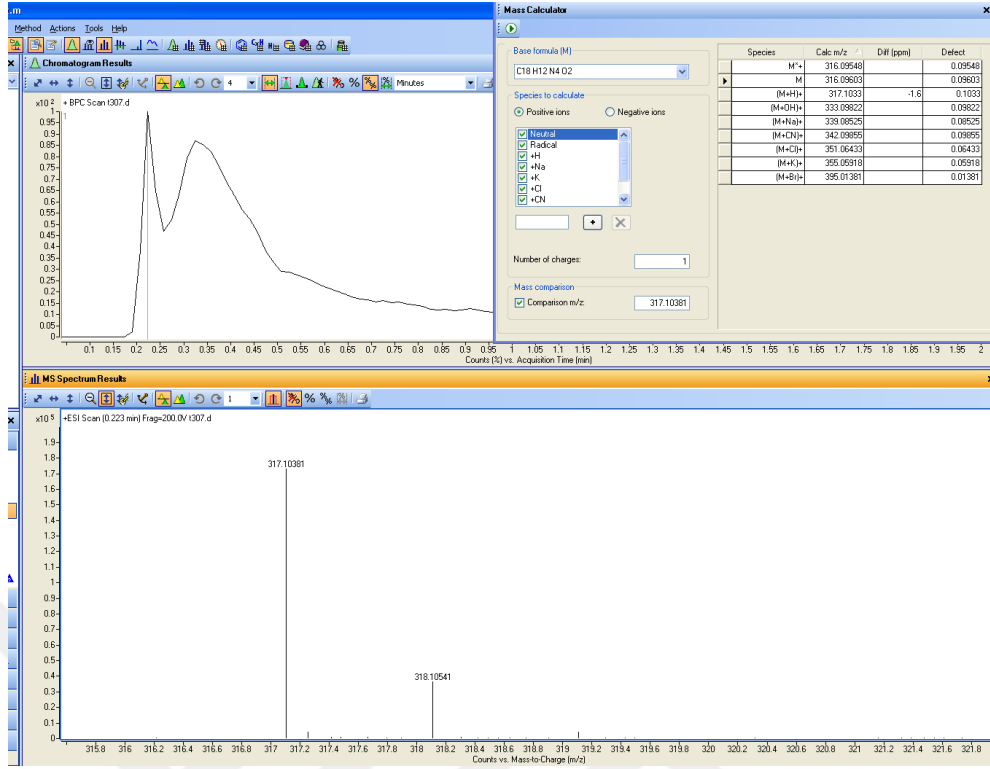


Şekil 3.7. 4g'nin sentezi

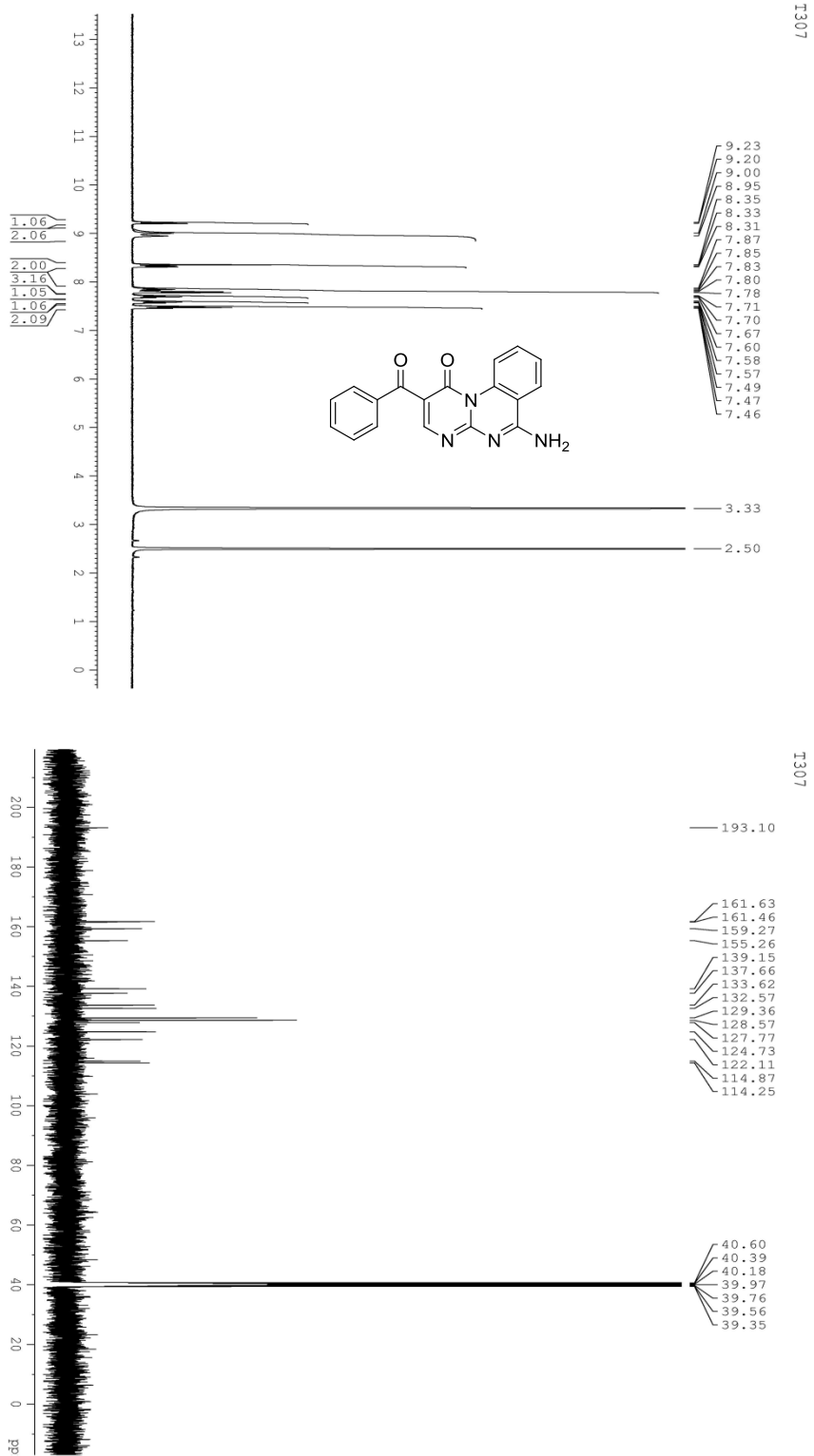
3g bileşiğinin 1 mmol'lük miktarından (0.262 g), genel sentez metoduna göre 0.209 g, 6-amino-2-benzoyl-1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on (5g) elde edilmiştir, Şekil 3.7. Açık sarı renkli katı madde *n*-bütanolde kristallendirilmiştir. Reaksiyon verimi % 66 olarak hesaplanan ürünün erime noktası 284–285 °C aralığındadır.

HR-MS spektrumu, Şekil 3.8, sentezlenen ürünün kapalı formülünü (M+H⁺ olarak) ortaya koymaktadır (HRMS (ESI) C₁₈H₁₃N₄O₂ için hesaplanan *m/z*: 317.10381 [M+H]⁺; bulunan: 317.10330).

Şekil 3.9'da ¹H ve ¹³C NMR spektrumu görülmektedir. ¹H NMR'da, primidinon halkasında bulunan bir adet CH protonu 9.23 ve 9.20 ppm de iki pik vermiştir. Yapıda bulunan NH₂ grubu 9.00, 8.95 ppm'de 2 proton integrasyonunda gözlenmiştir. CH ve NH₂ protonların yan yana ikişer singlet sinyal vermeleri bileşiğin çözücü içerisinde H-bağları ile etkileşimleri sonucu bu protonların kimyasal çevresinin eşdeğer olmadığını gösterir. ¹³C NMR spektrumunda, beklenen tam 16 kimyasal kayma aynen gözlenmiştir. Benzoil grubu C=O sinyali 193.1 ppm'de görülürken diğer sinyallerin hangi karbon atomlarından kaynaklana bileceğini ifade etmek güçtür. Ancak C-13 izotop sinyal sayısı yapıyla tam uyum içerisinde. 3g bileşiğinin IR spektrumunda 3490 cm⁻¹ de NH₂ grubu gerilme titreşimleri ortaya çıkmıştır. 1681 cm⁻¹ deki bant benzoil karbonilinin gerilme titreşimleridir. 1641 ve 1654 cm⁻¹ de görülen diğer bantlar yapıdaki C=N ve C=O gruplarından kaynaklanmaktadır. Bileşiğin IR spektrumunda CN grubuna ait bir bant gözlenmemiştir. Bu bize nitril gruplarının domino tepkimeleri sonucu ortadan kaybolduğunu ispatlar.

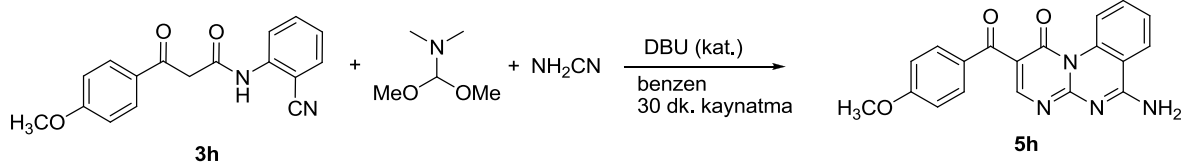


Şekil 3.8. 5g bileşiğinin HR-MS spektrumu.



Şekil 3.9. 5g bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

3.2.3. *N*-(2-Siyanofenil)-3-(4-metoksifenil)-3-oksopropanamit'in (3h), DMFDMA Ve Siyanamit İle Reaksiyonu

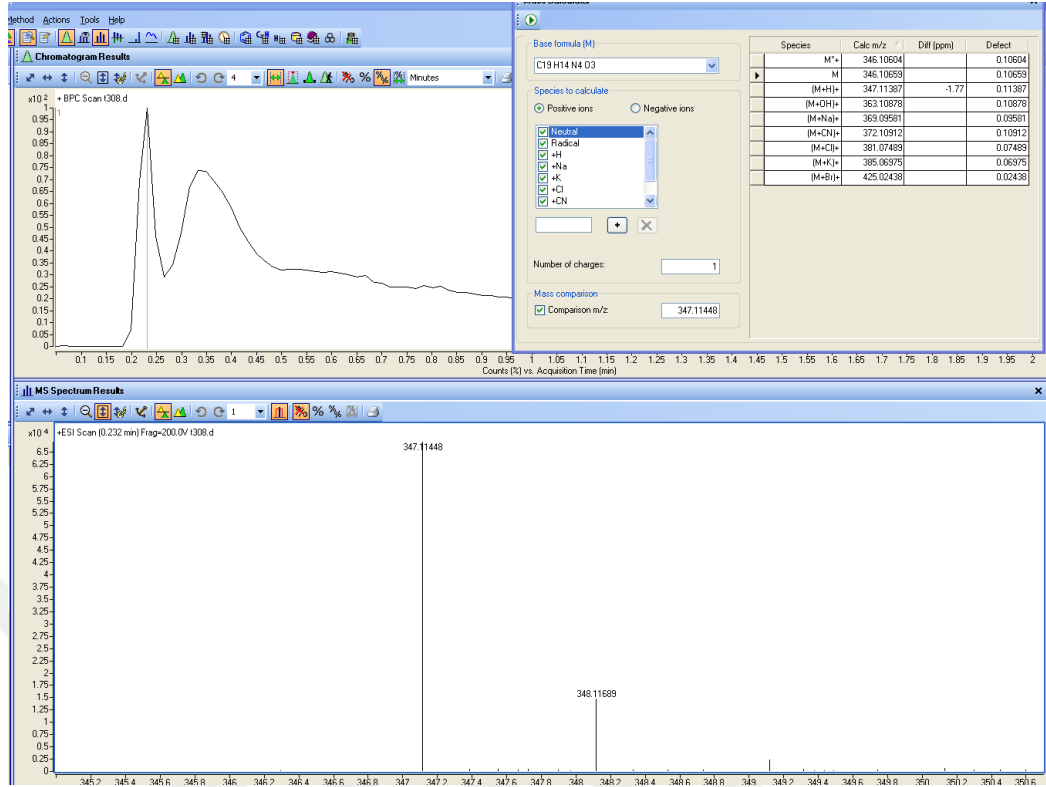


Şekil 3.10. **5h**'nin sentezi

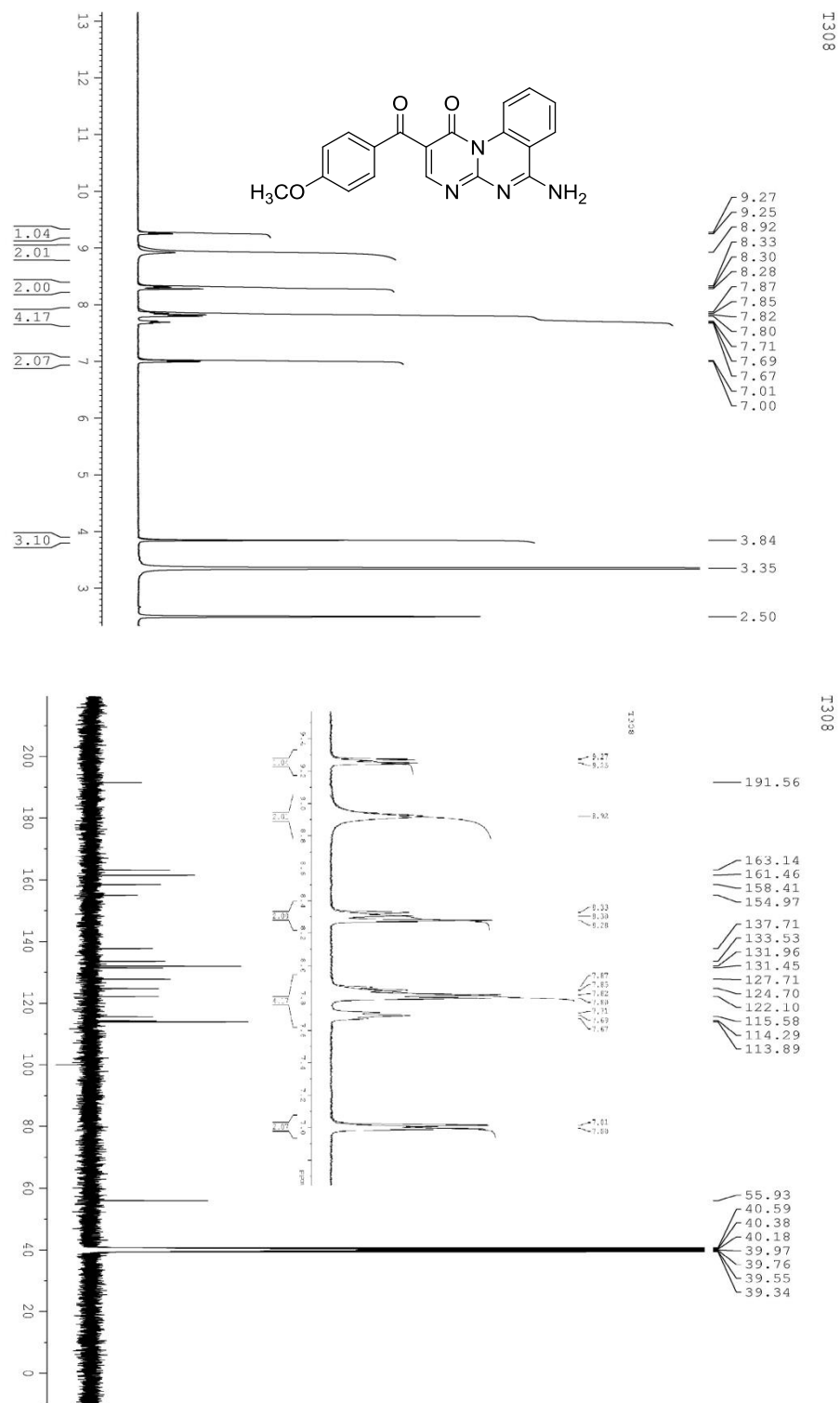
3h bileşiğinin 1 mmol'lük miktarından (0.294 g), genel sentez metoduna göre 0.294 g, 6-amino-2-(4-metoksibenzoil)-1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on (**5h**) elde edilmiştir, Şekil 3.10. Açık sarı renkli katı madde *n*-bütanolde kristallendirilmiştir. Reaksiyon verimi % 85 olarak hesaplanan ürünün erime noktası 280–281 °C aralığındadır.

HR-MS spektrumu, Şekil 3.11, sentezlenen ürünün 1.77 ppm'lik düşük bir hata payı ile kapalı formülünü (M+H⁺ olarak) ortaya koymaktadır (HRMS (ESI) C₁₉H₁₅N₄O₃ için hesaplanan *m/z*: 347.11448 [M+H]⁺; bulunan: 347.11387).

Şekil 3.12'de ¹H ve ¹³C NMR spektrumu görülmektedir. ¹H NMR'da, primidinon halkasında bulunan bir adet CH protonu 9.27 ve 9.25 ppm de iki pik vermiştir. Yapıda bulunan NH₂ grubu 8.92 ppm'de 2 proton integrasyonunda gözlenmiştir. ¹³C NMR spektrumunda, beklenen tam 17 kimyasal kayma yerine 16 kimyasal kayma gözlenmiştir. İki karbon atomu sinyalinin çakışık olması söz konusu olabilir. Aroil grubu C=O sinyali 191.6 ppm'de gözlenmiştir. Bu grubun OCH₃ karbonu ise 55.9 ppm'dedir. Bu bileşiğin NMR spektrumları diğer **5g** bileşiğinin verileriyle uyumludur. **5h** bileşiğinin IR spektrumunda 3337 cm⁻¹ de NH₂ grubu gerilme titreşimleri yayvan olarak ortaya çıkmıştır. 1681 cm⁻¹ deki bant benzoil karbonilinin gerilme titreşimleridir. 1680 cm⁻¹ de görülen diğer bant çakışmış olarak yapıdaki C=N ve C=O gruplarından kaynaklanmaktadır. Bileşiğin IR spektrumunda CN grubuna ait bir bant gözlenmemiştir. Bu bize nitril gruplarının domino tepkimeleri sonucu başka yapılara dönüştüğünü ispatlar.

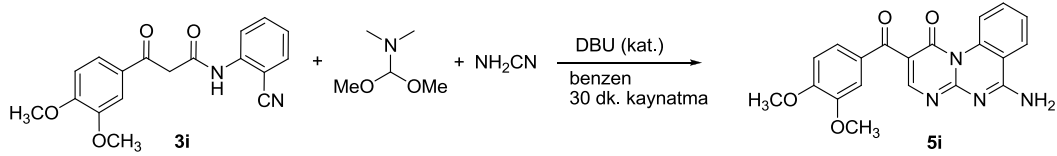


Şekil 3.11. 5h bileşiğinin HR-MS spektrumu.



Şekil 3.12. 5h bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

3.2.4. *N*-(2-Siyanofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanamit'in (3i), DMFDMA Ve Siyanamit İle Reaksiyonu



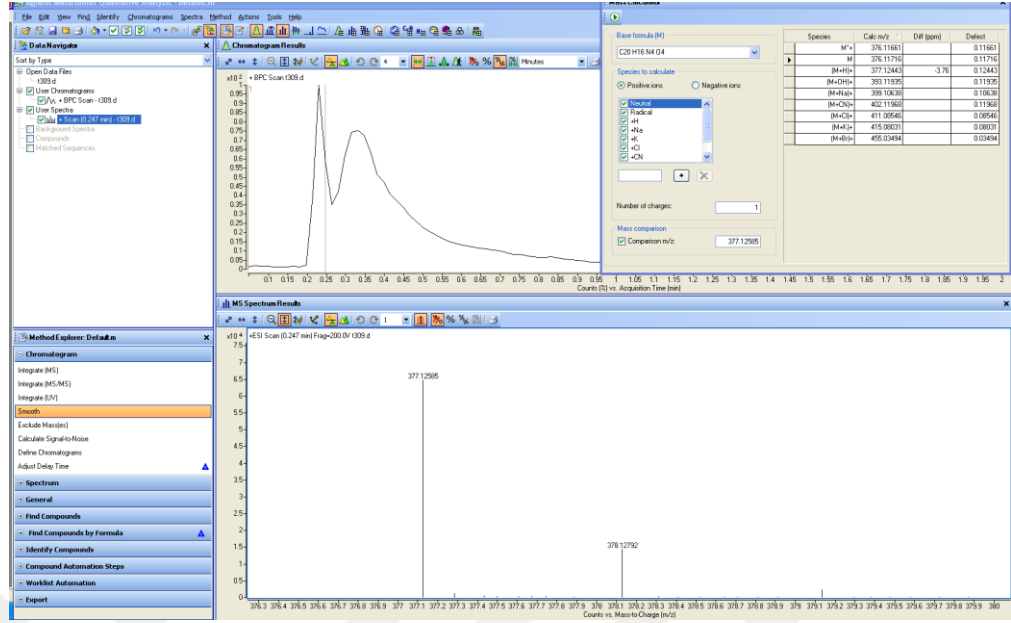
Şekil 3.13. **5i** bileşiğinin sentezi

3i bileşiğinin 1 mmol'lük miktarından (0.324 g), genel sentez metoduna göre 0.282 g, 6-amino-2-(3,4-dimetoksibenzoil)-1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on (**5i**) elde edilmiştir, Şekil 3.13. Açık sarı renkli katı madde DMF'de kristallendirilmiştir. Reaksiyon verimi % 75 olarak hesaplanan ürünün erime noktası 287–288 °C aralığındadır.

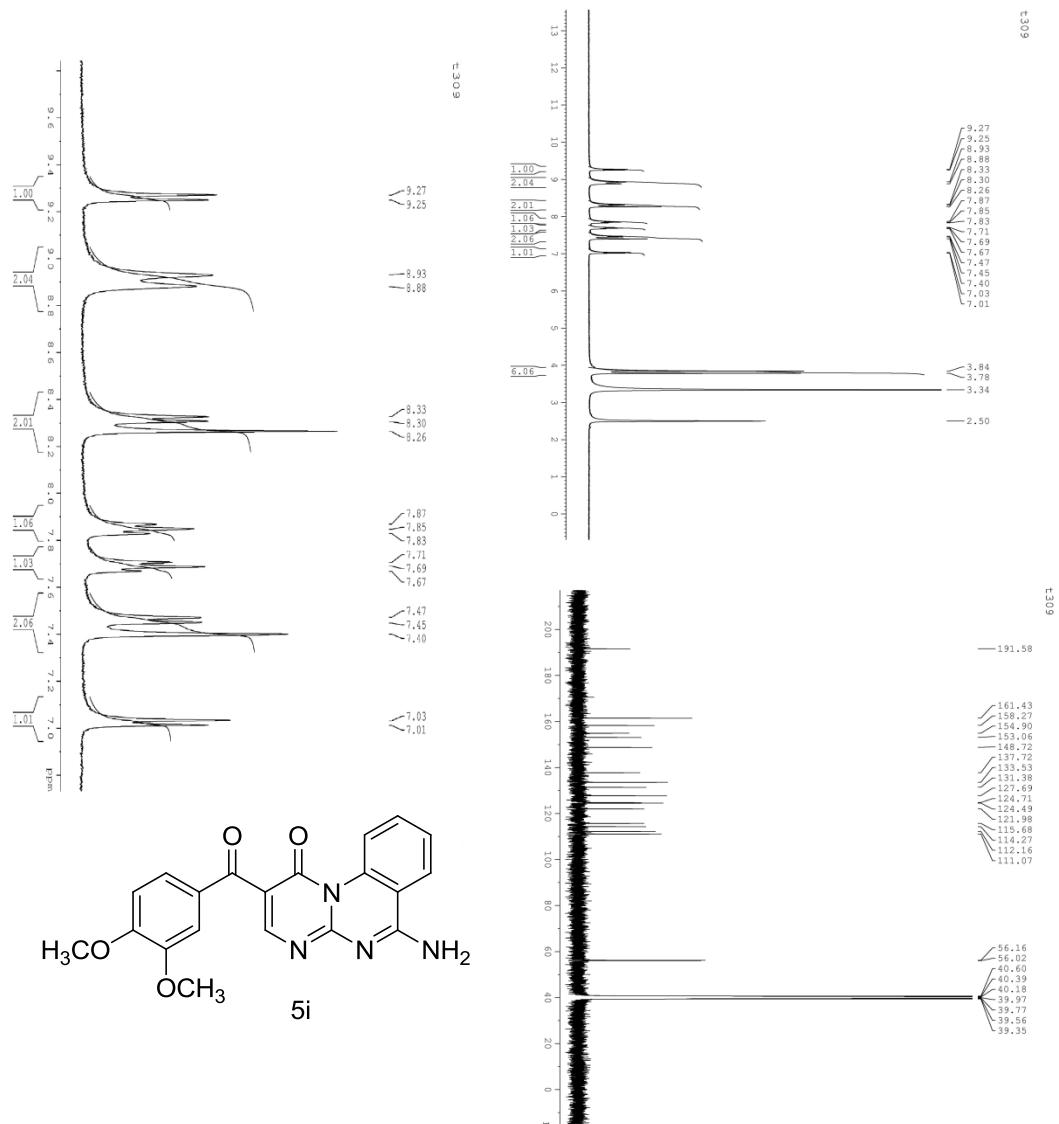
HR-MS spektrumu, Şekil 3.14, sentezlenen ürünün 3.76 ppm'lik düşük bir hata payı ile kapalı formülünü ($\text{M}+\text{H}^+$ olarak) ortaya koymaktadır (HRMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$ için hesaplanan m/z : 377.12585 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; bulunan: 377.12443).

Şekil 3.15'de ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu görülmektedir. **5i**'nin ^1H NMR spektrumunda, primidinon halkasında bulunan bir adet CH protonu 9.27 ve 9.25 ppm de iki singlet vermiştir ve integrasyonu tek protonu gösterir. Yapıda bulunan NH_2 grubu 8.93 ve 8.88 ppm'de 2 proton integrasyonunda gözlenmiştir. Yapıda bulunan iki OCH_3 grubu 3.84 ve 3.78 ppm'de iki singlet olarak belirlenmiştir.

^{13}C NMR spektrumunda, beklenen tam 20 kimyasal kayma değerinden bir eksik sinyal sayılmıştır. İki sinyal çakışık olabilir. Aroil grubu $\text{C}=\text{O}$ sinyali 191.6 ppm'de rezonans olmuştur. Bu grubun OCH_3 karbonları ise 56.2 ve 56.0 ppm'de ortaya çıkmıştır. Bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumları diğer **5g** ve **5h** bileşiklerinin verileriyle uyumludur. **5i** bileşiğinin IR spektrumunda 3350 cm^{-1} de NH_2 grubu gerilme titreşimleri yayvan olarak ortaya çıkmıştır. 1680 cm^{-1} deki bant aroil karbonilinin gerilme titreşimleridir. 1620 cm^{-1} de görülen diğer bant $\text{C}=\text{N}$ gruplarından kaynaklanmaktadır. Bileşiğin IR spektrumunda CN grubuna ait bir bant gözlenmemiştir. Bu bize nitril gruplarının domino tepkimeleri sonucu başka yapılara dönüştüğünü ispatlar.

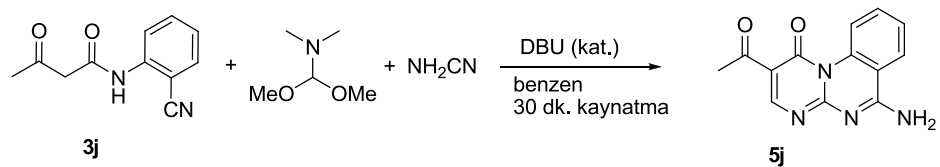


Şekil 3.14. 5i bileşiğinin HR-MS spektrumu.



Şekil 3.15. 5i bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

3.2.5. N-(2-Siyanofenil)-3-oksobütanamit'in (3j), DMFDMA ve Siyanamit İle Reaksiyonu

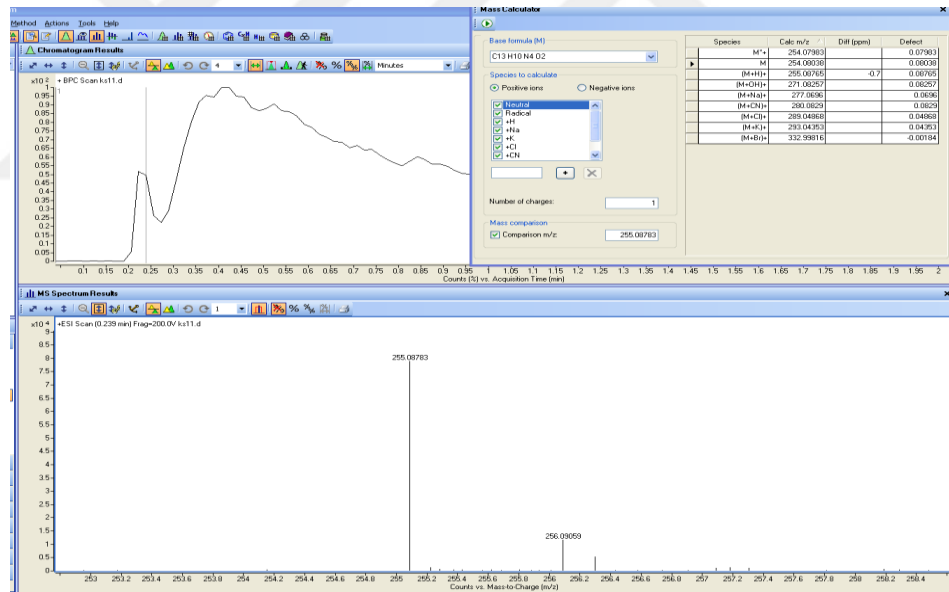


Şekil 3.16. 5j bileşiğinin sentezi.

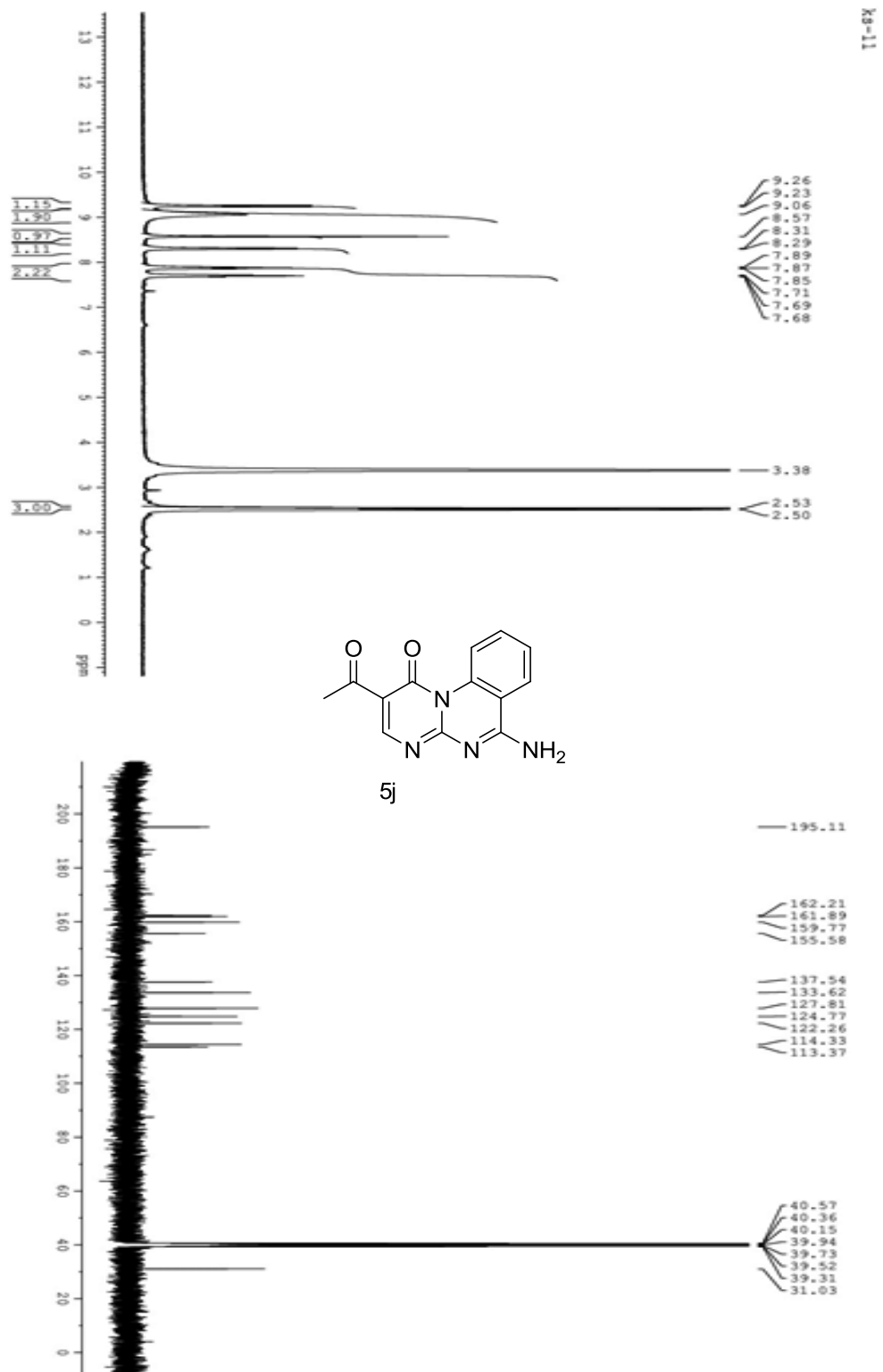
3j bileşiğinin 1 mmol'lük miktarından (0.202 g), genel sentez metoduna göre 0.175 g, 2-asetil-6-amino-1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on (5j) elde edilmiştir, Şekil 3.16. Açık sarı renkli katı madde asetonitril'de kristallendirilmiştir. Reaksiyon verimi % 69 olarak hesaplanan ürünün erime noktası 261–262 °C aralığındadır.

HR-MS spektrumu, Şekil 3.17, sentezlenen ürünün 0.70 ppm'lik düşük bir hata payı ile kapalı formülünü ($M+H^+$ olarak) ortaya koymaktadır (HRMS (ESI) $C_{11}H_{11}N_2O_2$ için hesaplanan m/z: 255.08783 [$M+H$] $^+$; bulunan: 255.08765).

Şekil 3.18'de **5j** ürününün, 1H ve ^{13}C NMR spektrumu görülmektedir. 1H NMR spektrumunda, 9.26 ve 9.23 ppm de pirimidinon halkasına ait CH protonu gözlenmiştir. 9.06 ppm'de ki yayvan NH_2 proton sinyali iki protonluk alana sahiptir. 2.53'de singlet olarak metil grubunun protonları tespit edilmiştir. ^{13}C NMR spektrumunda beklenildiği gibi 13 rezonans ortaya çıkmıştır. Asetil grubu karbonili 195.1 ppm de gözlenirken, 162.2, 161.9, 159.8, 155.6, 137.5, 133.6, 127.8, 124.8, 122.3, 114.3, 113.4 ppm'de diğer $C=C$ ve $C=N$ grup karbonları rezonans olmuştur. Asetil grubu CH_3 karbonu 31.0 ppm'de ortaya çıkmıştır. **5j**'nin IR spekturumun da, nitril grubuna ait herhangi bir bandın gözlenmemesi önerdiğimiz tepkimede tüm nitril gruplarının farklı gruplara dönüşümünü gösterir.

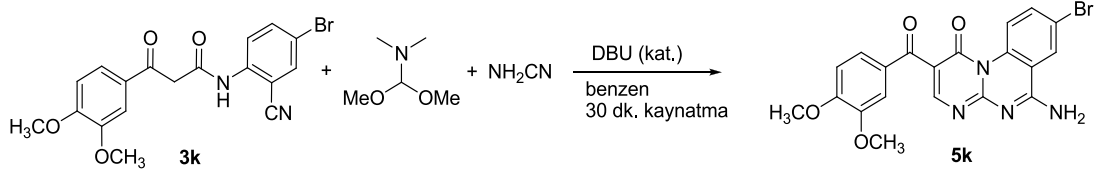


Şekil 3.17. **5j** bileşiğinin HR-MS spektrumu.



Şekil 3.18. **5j** bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

3.2.6. *N*-(4-Bromo-2-siyanofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanamit'in (3k), DMFDMA Ve Siyanamit İle Reaksiyonu

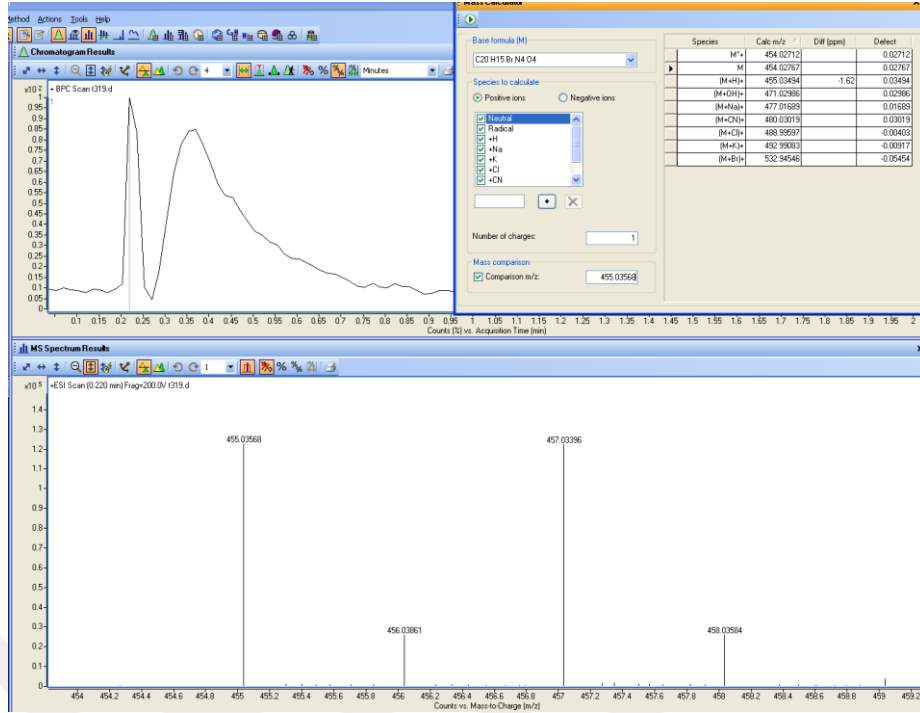


Şekil 3.19. **5k** bileşiğinin sentezi.

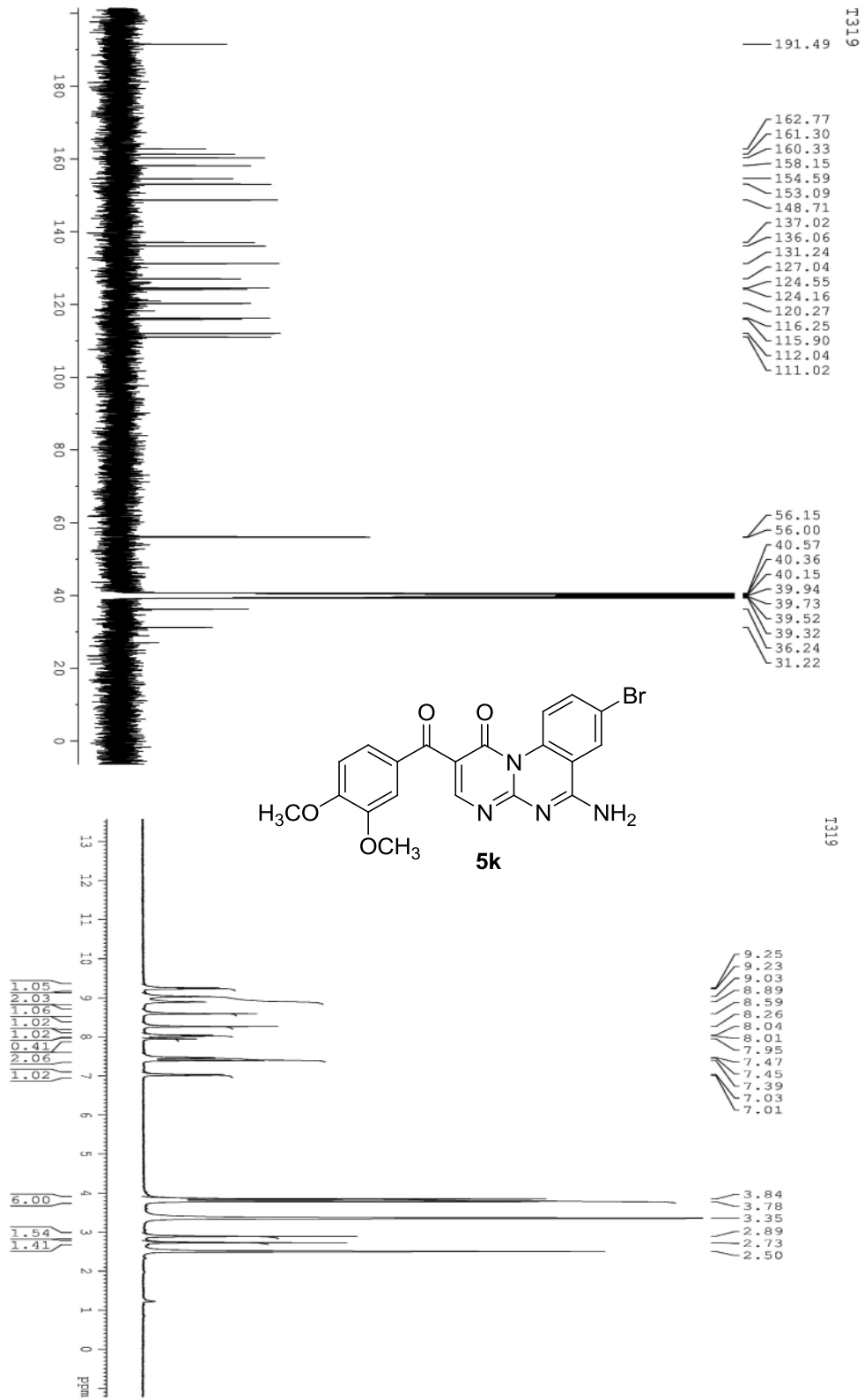
3k bileşiğinin 1 mmol'lük miktarından (0.403 g), genel sentez metoduna göre 0.219 g, 6-amino-8-bromo-2-(3,4-dimetoksibenzoil)-1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on (**5k**) elde edilmiştir, Şekil 3.19. Açık sarı renkli katı madde asetonitril'de kristallendirilmiştir. Reaksiyon verimi % 48 olarak hesaplanan ürünün erime noktası 242–244 °C aralığındadır.

HR-MS spektrumu, Şekil 3.20, sentezlenen ürünün 1.62 ppm'lik düşük bir hata payı ile kapalı formülünü ($\text{M}+\text{H}^+$ olarak) ortaya koymaktadır (HRMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{O}_4$ için hesaplanan m/z : 455.03568 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; bulunan: 455.03494).

Şekil 3.21'de **5k** ürününün, ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu görülmektedir. ^1H NMR spektrumunda, 9.25 ve 9.23 ppm de pirimidinon halkasına ait CH protonu gözlenmiştir. 9.03 ve 8.89 ppm'de ki iki singlet NH_2 proton sinyali, iki protonluk integrasyona sahiptir. 3.84, 3.78 ppm'de singlet olarak iki metoksi grubunun toplam altı protonu tespit edilir. Bunların dışında DMF ile kristallendirilen ürünün bu çözücüyü kristal yapısı içerisinde 1/2 eşdeğer oranda bulundurduğu da anlaşılır (2.89 ve 2.23 ppm'de $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ protonları). ^{13}C NMR spektrumunda beklenildiği gibi ürüne ait 20 rezonans ortaya çıkmıştır. Buna ilave olarak DMF karbonlarına ait sinyallerde (3 sinyal) gözlenmektedir. 191.5 ppm'de aroil grubu karbonil karbonu ortaya çıkmıştır. Yapıdaki iki metoksi grubu 3.84 ve 3.78 ppm'de ortaya çıkmıştır. IR spektrumun da, nitril grubuna ait herhangi bir bandın gözlenmemesi önerdiğimiz tepkimeye tüm nitril gruplarının dönüşümünü gösterir. 3364 cm^{-1} 'de NH_2 grubu hidrojen gerilme titreşimleri görülür. Buna ilave olarak 1666, 1655, 1644 cm^{-1} $\text{C}=\text{O}$ ve $\text{C}=\text{N}$ titreşimleri ortaya çıkmıştır.

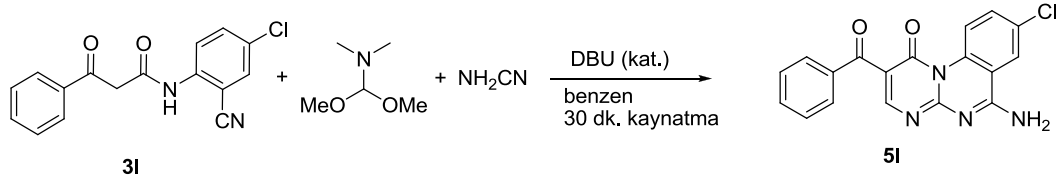


Şekil 3.20. 5k bileşiğinin HR-MS spektrumu.



Şekil 3.21. 5k bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

3.2.7. *N*-(4-Kloro-2-siyanofenil)-3-okso-3-fenilpropanamit'in (3I), DMFDMA Ve Siyanamid İle Reaksiyonu

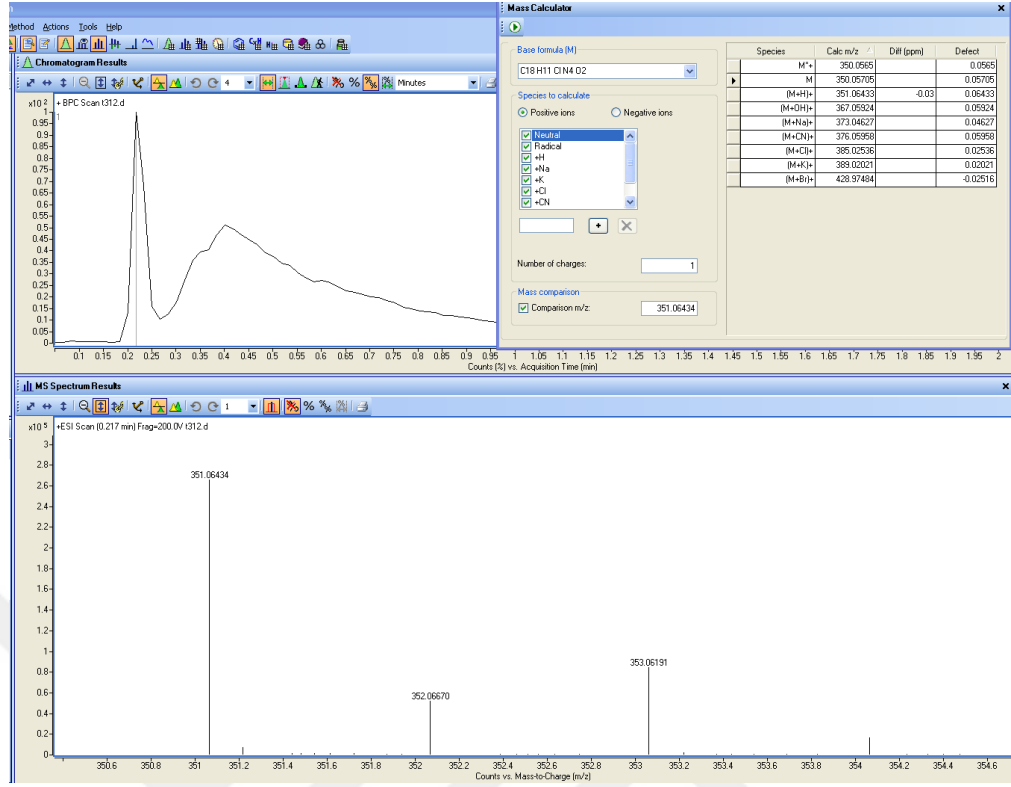


Şekil 3.22. 5I bileşiğinin sentezi.

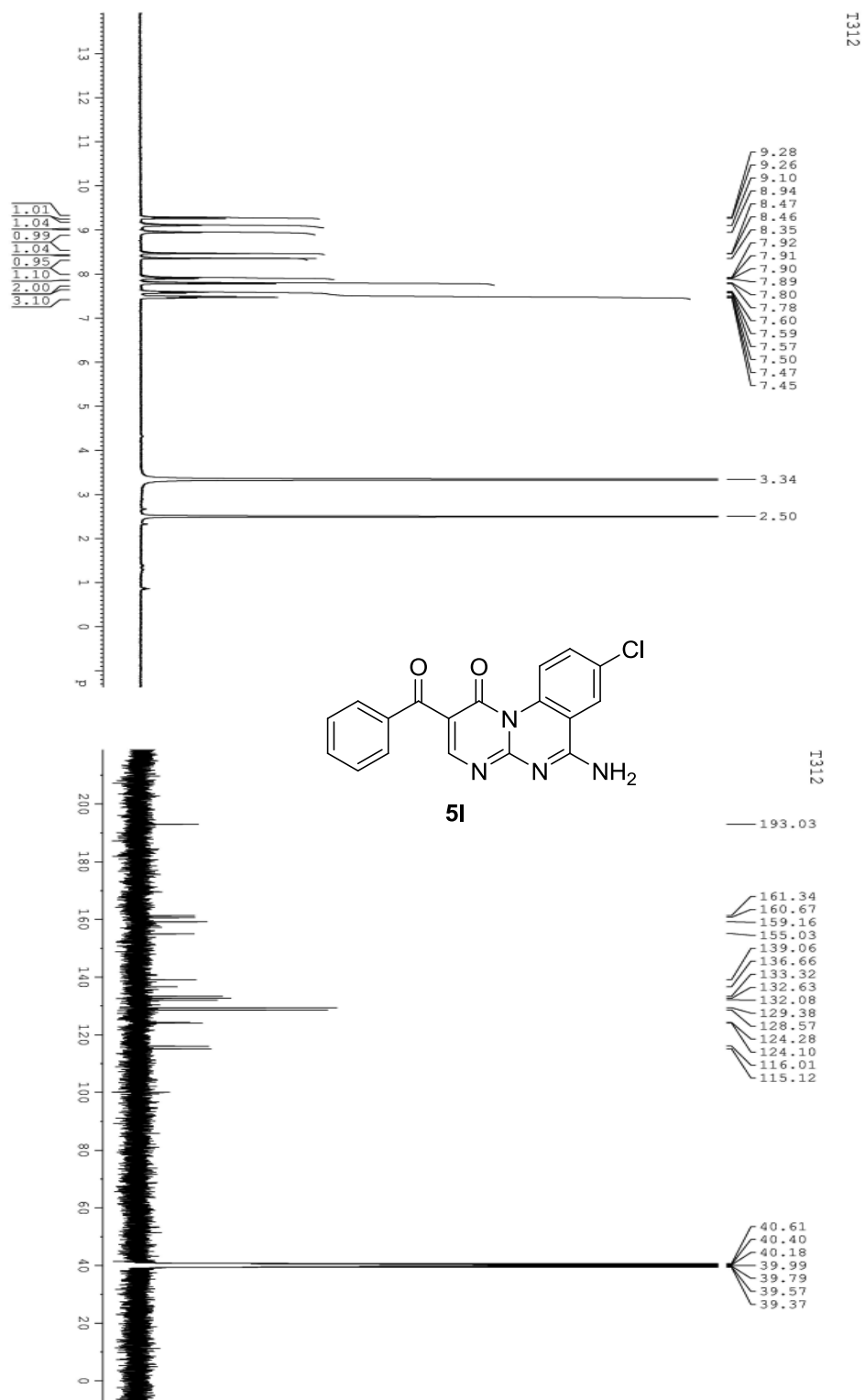
3I bileşiğinin 1 mmol'lük miktarından (0.298 g), genel sentez metoduna göre 0.185 g, 6-amino-2-benzoyl-8-kloro-1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on (5I) elde edilmiştir, Şekil 3.22. Turuncu renkli katı madde *n*-bütanol'de kristallendirilmiştir. Reaksiyon verimi % 53 olarak hesaplanan ürünün erime noktası 293–295 °C aralığındadır.

HR-MS spektrumu, Şekil 3.23, sentezlenen ürünün 0.03 ppm'lik düşük bir hata payı ile kapalı formülünü (M+H⁺ olarak) ortaya koymaktadır (HRMS (ESI) C₁₈H₁₂ClN₄O₂ için hesaplanan m/z: 351.06434 [M+H]⁺; bulunan: 351.06433).

Şekil 3.24'de 5I ürününün, ¹H ve ¹³C NMR spektrumu görülmektedir. ¹H NMR spektrumunda, 9.28 ve 9.26 ppm de pirimidinon halkasına ait CH protonu gözlenmiştir. 9.10 ve 8.94 ppm'de ki iki singlet NH₂ proton sinyali, iki protonluk integrasyona sahiptir. 8.47–7.45 ppm'aralığında ki çoklu sinyaller aromatik halkalardaki 8 protonluk sinyalle önerilen yapıyı destekler. ¹³C NMR spektrumunda beklenildiği gibi 5I ait 16 rezonans ortaya çıkmıştır. Yapıdaki benzoil grubu C=O sinyali 193.0 ppm'de ortaya çıkmıştır. IR spektrumun da, nitril grubuna ait herhangi bir bandın gözlenmemesi önerdiğimiz tepkimede tüm nitril gruplarının dönüşümünü gösterir. 1680 ve 1646 cm⁻¹'de yapıdaki iki karbonilin şiddetli gerilme titreşimleri görülür.

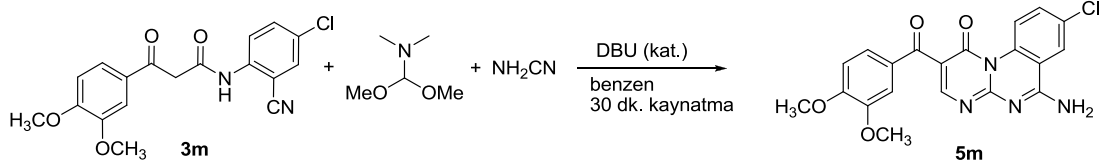


Şekil 3.23. 51 bileşiğinin HR-MS spektrumu.



Şekil 3.24. 5I bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

3.2.8. N-(4-Kloro-2-siyanofenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanamit'in (3m), DMFDMA Ve Siyanamid İle Reaksiyonu

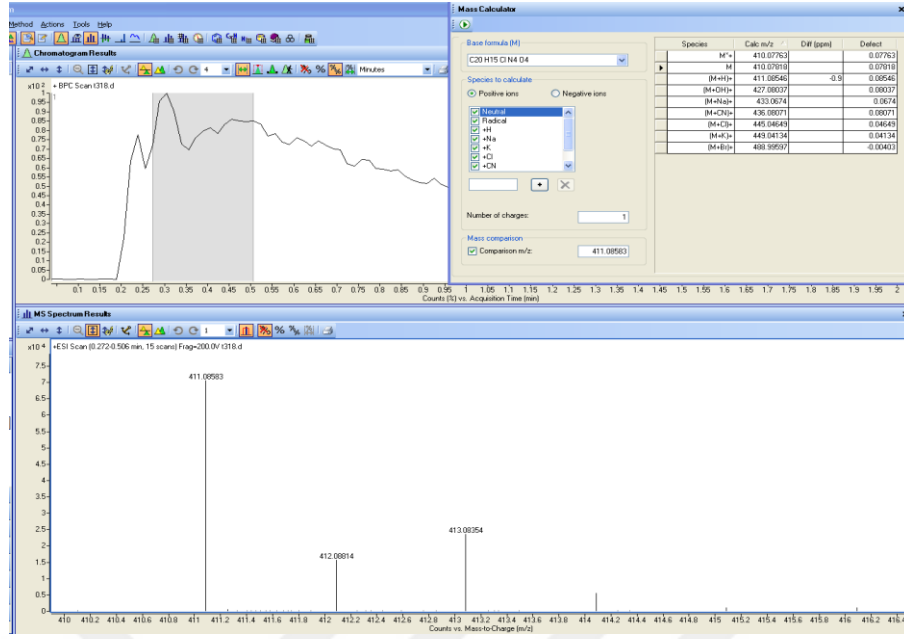


Şekil 3.25. **5m** bileşiğinin sentezi

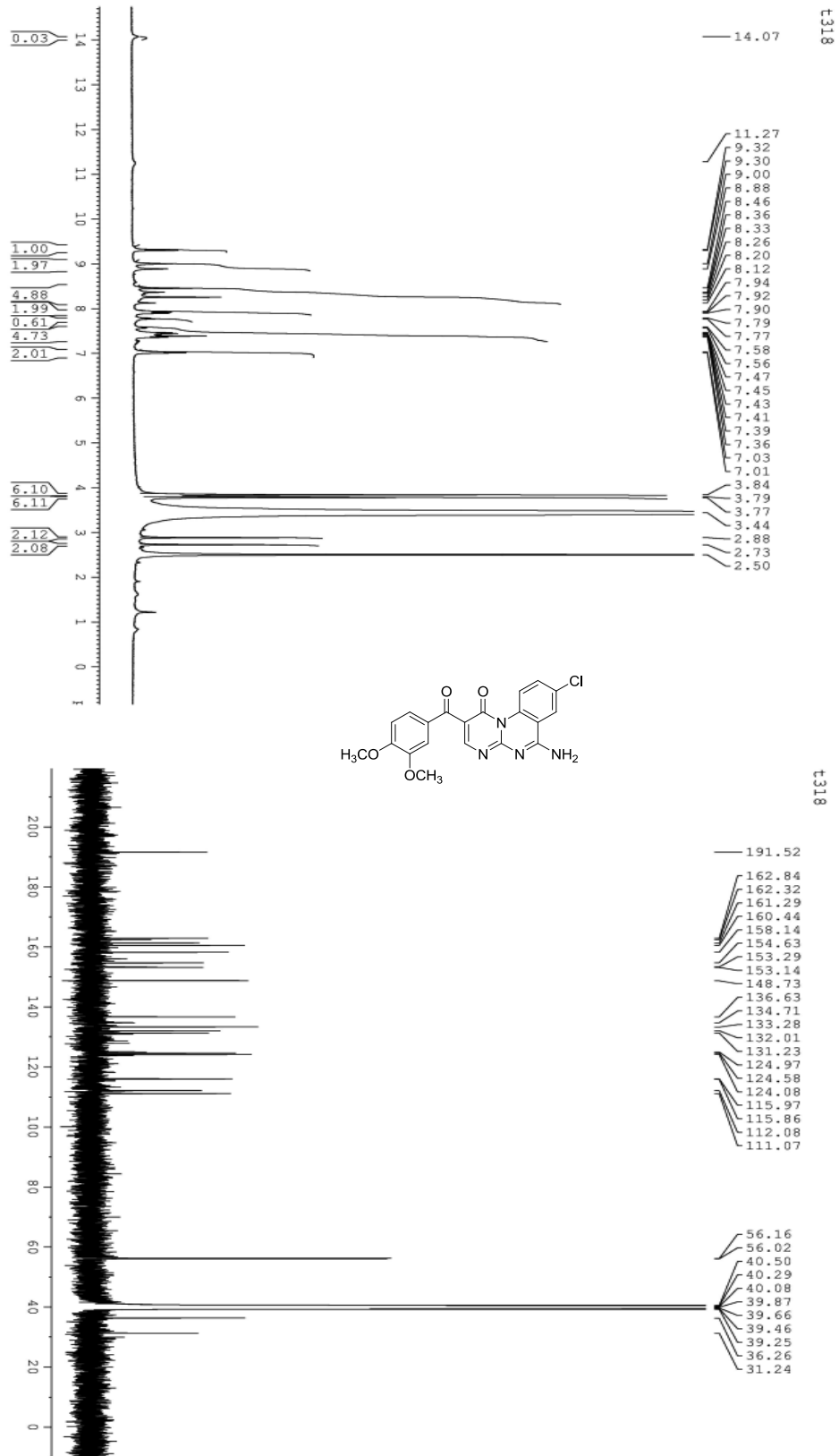
3m bileşiğinin 1 mmol'lük miktarından (0.358 g), genel sentez metoduna göre 0.251 g, 6-amino-8-kloro-2-(3,4-dimetoksibenzoil)-1H-pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on (**5m**) elde edilmiştir, Şekil 3.25. Sarı renkli katı madde DMF'de kristallendirilmiştir. Reaksiyon verimi % 61 olarak hesaplanan ürünün erime noktası 270–273 °C aralığındadır.

HR-MS spektrumu, Şekil 3.26, sentezlenen ürünün 0.9 ppm'lik düşük bir hata payı ile kapalı formülünü (M+H⁺ olarak) ortaya koymaktadır (HRMS (ESI) C₂₀H₁₆ClN₄O₄ için hesaplanan m/z: 411.08583 [M+H]⁺; bulunan: 411.08546).

Şekil 3.27'da **5m** ürününün, ¹H ve ¹³C NMR spektrumu görülmektedir. ¹H NMR spektrumunda, 9.32 ve 9.30 ppm'de pirimidinon halkasına ait CH protonu gözlenmiştir. 9.00 ve 8.88 ppm'de ki NH₂ proton sinyali, iki protonluk integrasyona sahiptir. 8.46-7.01 ppm aralığında ki çoklu sinyaller aromatik halkalardaki 6 protonluk sinyalle önerilen yapıyı destekler. Bu sinyallere ilave olarak, **5m** bileşiği DMF'de kristallenmesi sonucunda çözücü tuttuğu için DMF'nin metil sinyalleri de gözlenmiştir. 2.88 ve 2.23 ppm'de bu metil grupları ortaya çıkmıştır. ¹³C NMR spektrumunda DMF çözücüsüne ait sinyaller hariç, beklenildiği gibi ürüne ait 20 rezonans ortaya çıkmıştır. Yapıdaki aroil grubu C=O sinyali 191.5 ppm'de ortaya çıkmıştır. Metoksi grupları 56.2 ve 56.0 ppm'de gözlenmiştir. DMF'nin metil grupları da 36.3 ve 31.2 ppm'de gözlenir. IR spektrumun da, nitril grubuna ait herhangi bir bandın gözlenmemesi önerdiğimiz tepkimede tüm nitril gruplarının dönüşümünü gösterir. 3085 cm⁻¹ de görülen geniş bant amino grubunun hidrojen gerilme titreşiminden kaynaklanırken, 1665 ve 1644 cm⁻¹'de yapıdaki iki karbonilin şiddetli gerilme titreşimleri görülür.

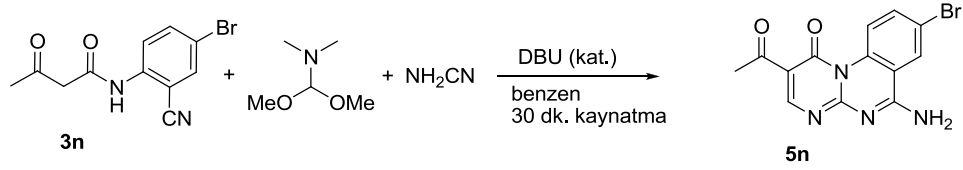


Şekil 3.26. 5m bileşiğinin HR-MS spektrumu.



Şekil 3.27. 5m bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

3.2.9. *N*-(4-Bromo-2-siyanofenil)-3-oksobütanamit'in (3n), DMFDMA Ve Siyanamid İle Reaksiyonu

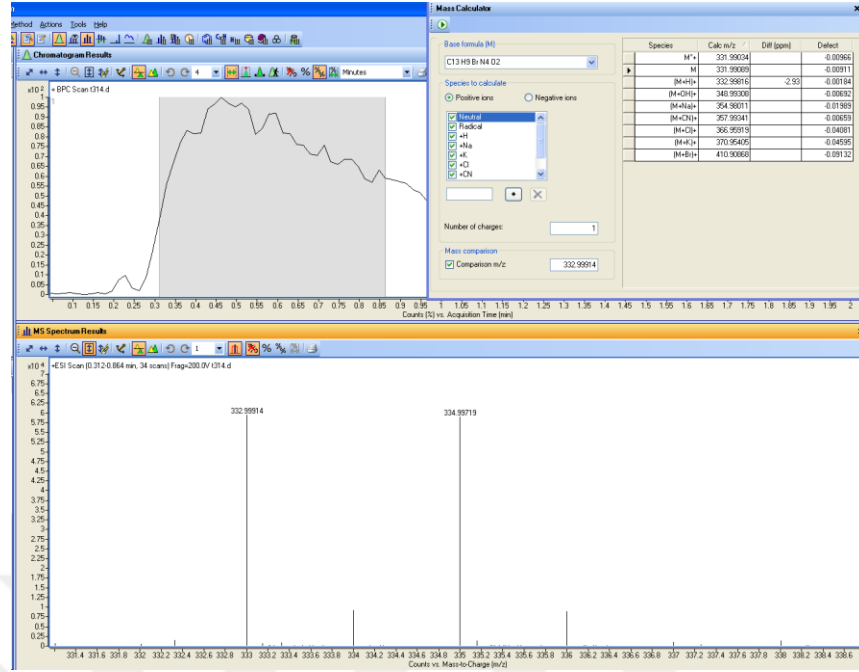


Şekil 3.28. **5n** bileşiğinin sentezi.

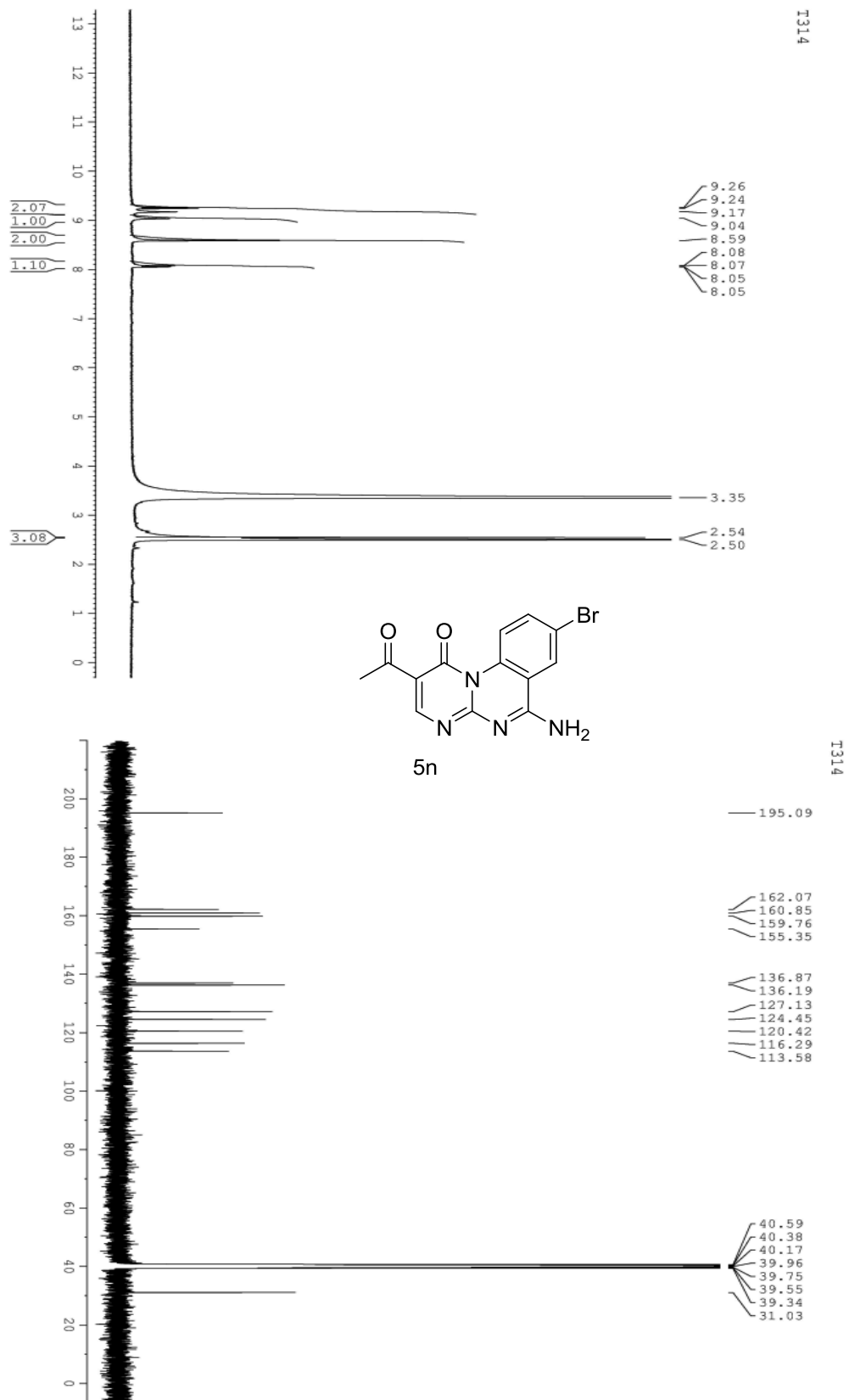
3n bileşiğinin 1 mmol'lük miktarından (0.281 g), genel sentez metoduna göre 0.284 g, 2-asetil-6-amino-8-bromo-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on (**5n**) elde edilmiştir, Şekil 3.28. Sarı renkli katı madde metanol'de kristallendirilmiştir. Reaksiyon verimi % 74 olarak hesaplanan ürünün erime noktası 266–268 °C aralığındadır.

HR-MS spektrumu, Şekil 3.29, sentezlenen ürünün 2.93 ppm'lik düşük bir hata payı ile kapalı formülünü ($\text{M}+\text{H}^+$ olarak) ortaya koymaktadır (HRMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrN}_4\text{O}_2$ için hesaplanan m/z : 332.99914 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; bulunan: 332.99816).

Şekil 3.30'de **5n** ürününün, ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu görülmektedir. ^1H NMR spektrumunda, 9.26 ve 9.24 ppm'de pirimidinon halkasına ait CH protonu gözlenmiştir. 9.17 ve 9.04 ppm'de ki NH_2 proton sinyali, iki protonluk integrasyona sahiptir. 8.59-8.05 ppm aralığında ki çoklu sinyaller aromatik halkadaki 3 protonluk integrasyon ile önerilen yapıyı destekler. 2.50 ppm'de metil grubu ortaya çıkmıştır. ^{13}C NMR spektrumunda beklenildiği gibi ürüne ait 13 rezonans ortaya çıkmıştır. Yapıdaki asetil grubu $\text{C}=\text{O}$ sinyali 195.1 ppm'de ortaya çıkmıştır. IR spektrumun da, nitril grubuna ait herhangi bir bandın gözlenmemesi önerdiğimiz tepkimede tüm nitril gruplarının dönüşümünü gösterir. 3384 cm^{-1} de görülen geniş bant amino grubunun hidrojen gerilme titreşiminden kaynaklanırken, 1683, 1656 ve 1646 cm^{-1} 'de yapıdaki iki karbonilin ve $\text{C}=\text{N}$ bağının şiddetli gerilme titreşimleri görülür.

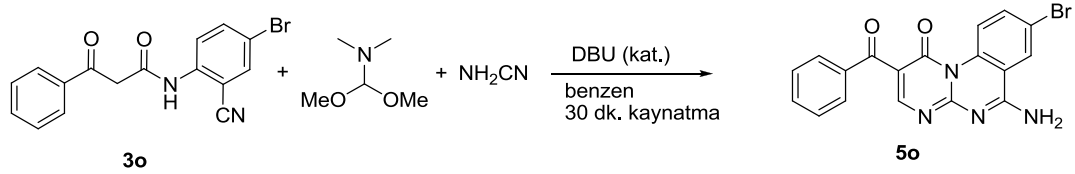


Şekil 3.29. 5n bileşiminin HR-MS spektrumu.



Şekil 3.30. 5n bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

3.2.10. *N*-(4-Bromo-2-siyanofenil)-3-okso-3-fenilpropanamit'in (3o), DMFDMA Ve Siyanamit İle Reaksiyonu

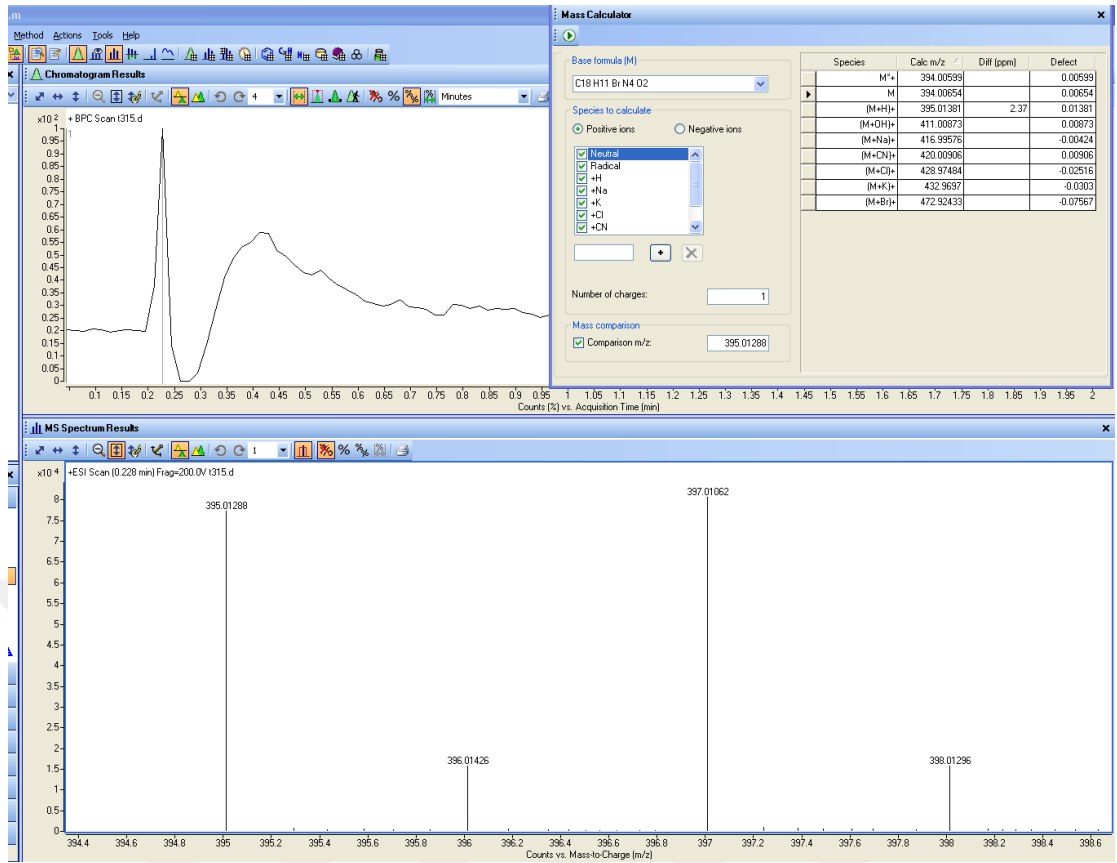


Şekil 3.31. **5o** bileşiğinin sentezi.

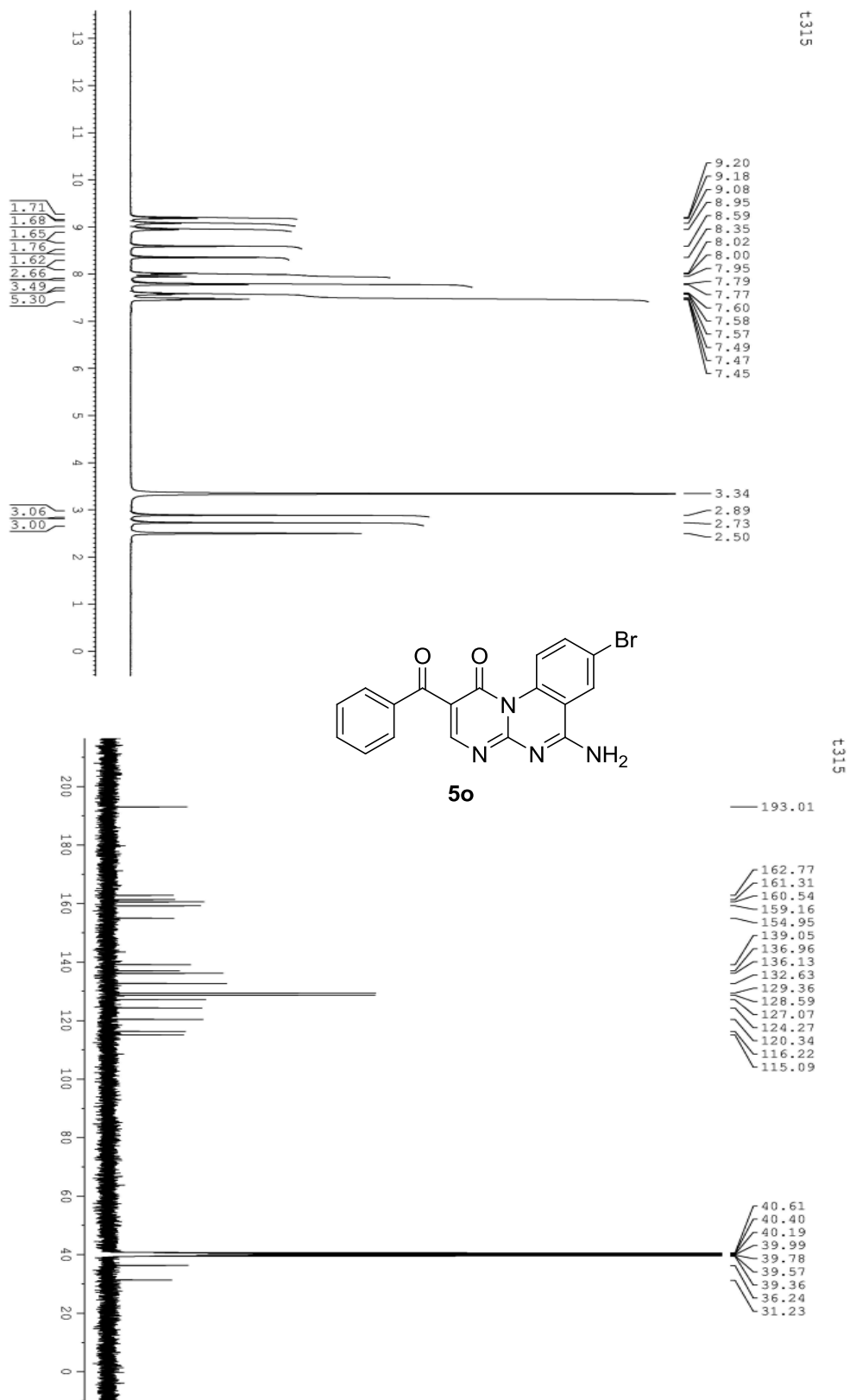
3o bileşiğinin 1 mmol'lük miktarından (0.343 g), genel sentez metoduna göre 0.285 g, 6-amino-2-benzoil-8-bromo-1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on (**5o**) elde edilmiştir, Şekil 3.31. Turuncu renkli katı madde DMF'de kristallendirilmiştir. Reaksiyon verimi % 72 olarak hesaplanan ürünün erime noktası 295–296 °C aralığındadır.

HR-MS spektrumu, Şekil 3.32, sentezlenen ürünün 2.37 ppm'lik düşük bir hata payı ile kapalı formülünü (M+H⁺ olarak) ortaya koymaktadır (HRMS (ESI) C₁₈H₁₂BrN₄O₂ için hesaplanan m/z: 395.01288 [M+H]⁺; bulunan: 395.01381).

Şekil 3.33'de **5o** ürününün, ¹H ve ¹³C NMR spektrumu görülmektedir. Bu spektrumlar ürünün yapısında kristallendirme çözücüsü olan DMF'yi tuttuğunu göstermektedir. ¹H NMR spektrumunda, 9.20 ve 9.18 ppm'de pirimidinon halkasına ait CH protonu gözlenmiştir. 9.08 ve 8.95 ppm'de ki NH₂ proton sinyali, iki protonluk integrasyonla ortaya çıkmıştır. 8.59-7.45 ppm aralığında ki çoklu sinyaller aromatik halkalardaki 8 protonluk integrasyon ile önerilen yapıyı destekler. 2.89 ve 2.73 ppm'de çözücünün (DMF) metil grupları belirlenmiştir. ¹³C NMR spektrumunda beklenildiği gibi ürüne ait 16 ve tuttuğu çözücüye ait 3 rezonans ortaya çıkmıştır. Yapıdaki benzoil grubu C=O sinyali 193.0 ppm'de ortaya çıkmıştır. IR spektrumun da, nitril grubuna ait herhangi bir bandın gözlenmemesi önerdiğimiz tepkimede tüm nitril gruplarının dönüşümünü gösterir. 1667 ve 1634 cm⁻¹'de yapıdaki iki karbonilin şiddetli gerilme titreşimleri görülür.



Şekil 3.32. 5o bileşiminin HR-MS spektrumu.



Şekil 3.33. 5o bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

4. BULGULAR

4.1. 2-Amino-*N*,1-bis(4-metilfenil)-6-okso-1,6-dihidropirimidin-5-karboksamit (4f)

Beyaz katı, *n*-bütanol, verim 0.141 g, % 42; EN: 329–330 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 10.93 (s, 1H, NH), 8.60 (s, 1H, Pr–CH), 8.19-6.71 (yayvan, s, 2H, NH₂), 7.49–7.09 (m, 4H, Ar–CH), 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.24 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 163.0 (Ar-NHC=O), 162.3 (C=O, halkada), 161,2 (C-NH₂), 158,4, 104.8.7 (Pirimidon halkası-C), 139.5, 136.7, 132.6, 132.1, 131.1, 129.7, 128,6, 119.7 (Ar–C), 21.3, 20.9 (2xCH₃) ppm; IR (ATR): $\nu_{\max}$ = 3482, 3036, 1686, 1659, 1625 cm⁻¹; Elementel analiz, C₁₉H₁₈N₄O₂ (334.2 g/mol) için hesaplanan: C, 68.25; H, 5.43; N, 16.76; bulunan: C, 68.11; H, 5.40; N, 16.99.16. HRMS [M + H]⁺ için hesaplanan *m/z*: 335.15080, bulunan: 335.15001.

4.2. 6-Amino-2-Açıl-1*H*-Pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on Türevlerinin Genel Sentezi (5g-o)

En az bir 2-siyanobenzamit grubu içeren beta-dikarbonil bileşiklerinin 1 mmol'ü 30 mL benzende kaynatılarak çözülür. Sıcakta karıştırılırken üzerine 1 mmol DMFDMA ve % 15 mmol DBU ilave edilir. 10 dk sonra 1.1 mmol siyanamit bölümler halinde ilave edilir. Daha sonra 30 dakika kaynatmaya devam edilir. Tepkime sonunda çözücü buharlaştırılır ve kalıntıya *n*-bütanol veya asetonitril ilave edilir. Kristallenen katı süzülerek alınır (verim hesabı bu aşamada yapıldı), ve uygun bir çözücüde yeniden kristallendirilir. Desikatörde kurutulur.

4.3. 6-Amino-2-benzoil-1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on (5g)

Sarı katı, *n*-BuOH, verim 0.209 g, % 66; EN: 284–285 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 9.23, 9.20 (d, 1H, Pr–CH), 9.00, 8.95 (d, 2H, NH₂), 8.35-7.46 (m, 9H, Ar-H); ¹³C NMR (100 MHz DMSO-*d*₆): 193.1 (PhC=O), 161.6, 161.4, 159.3, 155.3, 139.2, 137.7, 133.6, 132.6, 129.4, 128.6, 127.8, 124.7, 122.1, 114.9, 114.3 ppm; IR (ATR): $\nu_{\max}$ = 3489 (NH₂), 1681, 1654, 1642 cm⁻¹. HRMS (ESI) C₁₈H₁₃N₄O₂ için hesaplanan *m/z*: 317.10381 [M+H]⁺; bulunan: 317.10330.

4.4. 6-Amino-2-(4-metoksibenzoil)-1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on (5h)

Sarı katı, *n*-BuOH, verim 0.294 g, % 85; EN: 280–281 °C; ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆): 9.27, 9.25 (d, 1H, Pr–CH), 8.92 (d, 2H, NH₂, geniş), 8.33-7.00 (m, 8H,

Ar-H); ^{13}C NMR (100 MHz DMSO- d_6): 191.6 (ArC=O), 163.1 (C-OMe), 161.4, 158.4, 155.0, 137.7, 133.5, 132.0, 131.4, 127.7, 124.7, 122.1, 115.6, 114.3, 113.9 (C=O, C=N, C=C alif), 55.9 (OCH₃) ppm; IR (ATR): ν_{max} = 3337 (NH₂, genişlemiş), 1680 (ArC=O) cm^{-1} . HRMS (ESI) C₁₉H₁₅N₄O₃ için hesaplanan m/z : 347.11448 [M+H]⁺; bulunan: 317.11387.

4.5. 6-Amino-2-(3,4-dimetoksibenzoil)-1H-pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on (5i)

Sarı katı, DMF, verim 0.282 g, % 75; EN: 287–288 °C; ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6): 9.27, 9.25 (d, 1H, Pr-CH), 8.93, 8.83 (s, 2H, NH₂), 8.33-7.01 (m, 7H, Ar-H) 3.84, 3.78 (s, 6H, 2xOCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz DMSO- d_6): 191.6 (ArC=O), 161.4, 158.3, 154.9, 153.1, 148.7, 137.7, 133.5, 131.4, 127.7, 124.7, 124.4, 122.0, 115.7, 114.3, 112.2, 111.1 (C=O, C=N, C=C alif), 56.2, 56.0 (2 × OCH₃) ppm; IR (ATR): ν_{max} = 3337 (NH₂, genişlemiş), 1680 cm^{-1} (ArC=O). HRMS (ESI) C₂₀H₁₇N₄O₄ için hesaplanan m/z : 377.12585 [M+H]⁺; bulunan: 377.12443.

4.6. 2-Asetil-6-amino-1H-pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on (5j)

Turuncu kristaller, 0.175 g % 69, EN: 261-262 °C, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9.26–7.68 (m, 4H, Ar-H ve 1H, Pr-CH), 9.06 (s, 2H, NH₂, genişlemiş bant), 2.53 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ (ppm) 195.6 (MeC=O), 162.2, 161.9, 159.8, 155.6, 137.5, 133.6, 127.8, 124.8, 122.3, 114.3, 113.4 (C=C ve C=N), 31.0 (Me); IR (ATR): ν_{max} = 3369, 3313 (NH₂), 1685, 1655, 1637 cm^{-1} (C=O); Elementel analiz C₁₃H₁₀N₄O₂ (254.2 g/mol): Hesaplanan C, 61.41; H, 3.96; N, 22.04. Bulunan: C, 61.31; H, 3.96; N, 22.26%, HRMS (ESI) C₁₁H₁₁N₂O₂ için hesaplanan m/z : 255.08783 [M+H]⁺; bulunan: 255.08765.

4.7. 6-Amino-8-bromo-2-(3,4-dimetoksibenzoil)-1H-pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on (5k)

Sarı kristaller, DMF, verim 0.219 g, % 48; EN: 242–244 °C; ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6): 9.25, 9.23 (d, 1H, Pr-CH), 9.03, 8.89 (s, 2H, NH₂), 8.89-7.01 (m, 6H, Ar-H), 3.84, 3.78 (s, 6H, 2xOCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz DMSO- d_6): 191.5 (ArC=O), 162.8, 161.3, 160.3, 158.2, 154.6, 153.1, 148.7, 137.0, 136.6, 131.2, 127.0, 125.0, 124.2, 120.3, 116.3, 115.9, 112.0, 111.0 (C=O, C=N, C=C), 56.2, 56.0 (2 × OCH₃), 36.2, 31.2 (N(CH₃)₂) ppm; IR (ATR): ν_{max} = 3364 (NH₂, genişlemiş), 1666,

1655, 1644 cm^{-1} (C=O, C=N); HRMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{O}_4$ için hesaplanan m/z : 455.03568 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan: 455.03494.

4.8. 6-Amino-2-benzoil-8-kloro-1H-pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on (5l)

Turuncu kristaller, n-bütanol, verim 0.185 g, % 53; EN: 293–295 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9.28-9.26 (d, 1H, CH), 8.47–7.45 (m, 8H, Ar–H), 9.10, 8.94 (s, 2H, NH_2), 2.53 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz): δ (ppm) 193.0 (PhC=O), 161.3, 160.7, 159.2, 155.0, 139.1, 136.7, 133.3, 132.6, 132.1, 129.4, 128.6, 124.3, 124.1, 116.6, 115.1 (C=C ve C=N); IR (ATR): ν_{max} = 3490, 3144, 1680, 1646 cm^{-1} (C=O); HRMS (ESI) $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_4\text{O}_2$ için hesaplanan m/z : 351.06434 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan: 351.06433.

4.9. 6-Amino-8-kloro-2-(3,4-dimetoksibenzoil)-1H-pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on (5m)

Sarı kristaller, DMF, verim 0.251 g, % 61; EN: 270–273 °C; ^1H NMR (400 MHz $\text{DMSO}-d_6$): 9.32, 9.30 (d, 1H, Pr–CH), 9.00, 8.88 (s, 2H, NH_2), 8.46-7.01 (m, 6H, Ar–H), 3.84, 3.77 (s, 6H, 2xOCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz $\text{DMSO}-d_6$): 191.5 (ArC=O), 162.8, 162.3, 161.3, 160.4, 158.1, 154.6, 153.1, 148.7, 136.6, 133.3, 132.0, 131.2, 125.0, 124.6, 116.0, 115.9, 112.1, 111.1 (C=O, C=N, C=C), 56.2, 56.0 (2 × OCH₃), 36.3, 31.2 (N(CH₃)₂) ppm; IR (ATR): ν_{max} = 3085 (NH_2 , genişlemiş), 1665, 1644 cm^{-1} (C=O), HRMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_4$ için hesaplanan m/z : 411.08583 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan: 411.08546.

4.10. 2-Asetil-6-amino-8-bromo-1H-pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on (5n)

Sarı kristaller, MeOH, verim 0.248 g, % 74; EN: 266–268 °C; ^1H NMR (400 MHz $\text{DMSO}-d_6$): 9.26, 9.24 (d, 1H, Pr–CH), 9.17, 9.04 (s, 2H, NH_2), 8.59-8.05 (m, 3H, Ar–H), 2.50 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz $\text{DMSO}-d_6$): 195.1 (MeC=O), 162.1, 160.9, 159.8, 155.4, (C=O, C=N), 136.9, 136.2, 127.1, 124.4, 120.4, 116.3, 113.6 (C=C), 31.0 (CH_3) ppm; IR (ATR): ν_{max} = 3384 (NH_2 , genişlemiş), 1683, 1656, 1646 cm^{-1} (C=O, C=N); HRMS (ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrN}_4\text{O}_2$ için hesaplanan m/z : 332.99914 $[\text{M}+\text{H}]^+$; bulunan: 332.99816.

4.11. 6-Amino-2-benzoil-8-bromo-1H-pirimido[1,2-a]kinazolin-1-on (5o)

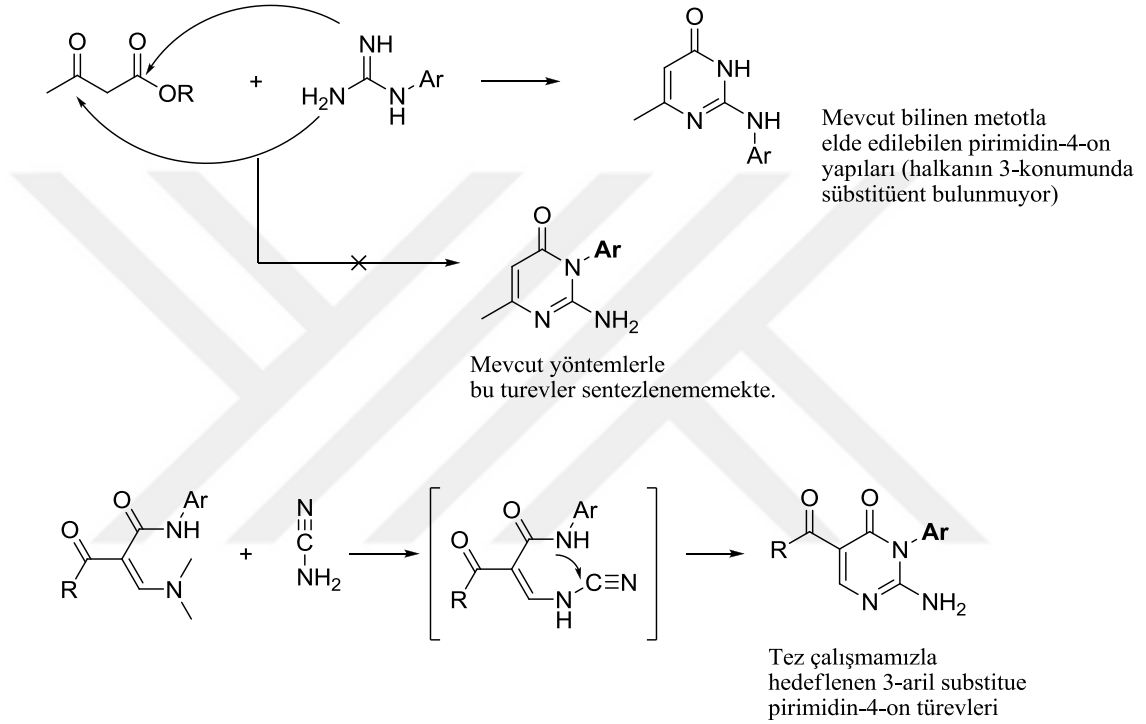
Turuncu kristaller, DMF, verim 0.285 g, % 72; EN: 295–296 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9.20-9.18 (d, 1H, CH), 9.08, 8.95 (s, 2H, NH_2), 8.59–7.45

(m, 8H, Ar-H), 2.89, 2.73 (s, 6H, N(CH₃)₂); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ (ppm) 193.0 (PhC=O), 162.8, 161.3, 160.5, 159.2, 155.0, 139.1, 137.0, 136.1, 132.6, 129.4, 128.6, 127.1, 124.3, 120.3, 116.2, 115.1 (C=C ve C=N), 36.2, 31.2 (s, 6H, N(CH₃)₂); IR (ATR): ν_{max} = 3476, 3251 (NH₂, genişlemiş), 1667, 1634 cm⁻¹ (C=O); HRMS (ESI) C₁₈H₁₂BrN₄O₂ için hesaplanan m/z : 395.01288 [M+H]⁺; bulunan: 395.01381.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

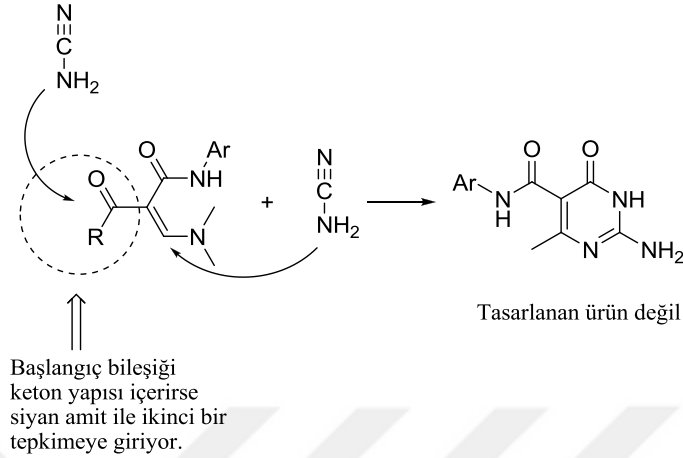
Tezimizin giriş kısmında açıklandığı gibi pirimidin-4-on bileşiklerinin 3-konumundan sübstitüe yapılarının günümüze kadar regioseçici sentezi mümkün olmamıştır. Mevcut yöntemlerin bu türevlerin eldesin de yetersiz kalması üzerine tez çalışmalarımızı 3-aril sübstitüe pirimidin-4-on bileşikleri üzerine bina ettik. Mevcut yöntem ile sentezler ve de bizim yaklaşımımız Şekil 5.1’de özetlenmiştir.



Şekil 5.1. 3-Konumunda sübstitüe pirimidin-4-on bileşiklerinin sentezi için bir yaklaşım

Tablo 3.1’de görülen 1-6 numaralı başlangıç bileşiklerine (**3a-f**) yöntemimiz uygulanmıştır. Uygulanan yöntem, çok bileşenli bir tepkime olup çözücü ortamında kaynatma yapılarak ve de organik bir baz eşliğinde ürünler elde etme temeline dayanmaktadır. Ancak metodumuzda, çeşitli reaksiyon parametrelerini değiştirsek bile sadece bir tane 3-konumunda sübstitüelenmiş pirimidin-4-on türevi (**4f**) elde edilebildi. Diğer başlangıç maddeleri ya izole edilebilir bir ürün vermemiş ya da farklı bir mekanizma takip etmiştir. Bu yöntemin çok çeşitli başlangıç materyaline (β -dikarbonil türevlerine) uygulanamama sebebi; reaksiyon ortamında siyanamit reaktifinin 2 eşdeğer miktarda reaksiyona girmesi yüzündendir. Bu durumda istenen

ürün gelmemektedir. Siyanamitin başlangıç bileşiğine sadece bir eşdeğer oranda girmesini sağlamak için keton yapısı içermeyen β -dikarbonil türevleri kullanıldığında ise bir ürün elde edilmiştir. Bu durum Şekil 5.2’de özetlenmiştir.



Şekil 5.2. Keton grubu içeren β -dikarbonil bileşiğinin beklenenden farklı tepkimesi.

Diğer yandan sadece bir amit karbonili içeren ve bu amit grubunda uygun pozisyonda nitril grubu olan başlangıç bileşiklerimiz (**3g-o**) istediğimiz mekanizma üzerinden tepkime vermiştir (**4g-o**). Bununla birlikte oluşan **4g-o** türevleri domino süreci ile 1*H*-pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on türevlerine dönüşmektedir. Bu tepkime sonucu elde edilen ürünler, iskelet yapısı da dahil orijinal olup literatüre göre ilk kez sentezlenmiştir.

Reaksiyon benzen ortamında 30-40 dk kadar bir sürede tamamlanmış ve DBU varlığında başarılıdır.

Tepkimede, dikarbonil bileşiğinin DMF-DMA ile beta-enaminon yapısına dönüştükten sonra bir eşdeğer oranda siyanamid ile kondenzasyona girmesi sonucu iki nitril grubu içeren bir ara ürün oluşur. Daha sonra bazın da etkisi ile nükleofilik özellikteki azot atomlarının sırayla nitril gruplarına katılması söz konusudur. Nitril gruplarının tepkime sonucu tamamen amin gruplarına dönüşümü IR spektrumunda yaklaşık 2200 cm^{-1} bölgesinde bandın olmaması ile ispatlanmıştır.

Çok çeşitli substratlara uygulanabilen yöntem ile toplam 9 adet pirimido[1,2-*a*]kinazolin-1-on türevi (**5g-o**) sentezlenmiştir.

KAYNAKLAR

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

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

- [22] Yin, P., et al., Synthesis of 2,4-diaminoquinazolines and tricyclic quinazolines by cascade reductive cyclization of methyl N-cyano-2-nitrobenzimidates, *J. Org. Chem.*, 77(6), 2649-2658, 2012.
- [23] Bleda, J. A., et al., Preparation of fused tetracyclic quinazolinones by combinations of Aza-Wittig methodologies and CuI-catalysed heteroarylation processes, *Eur. J. Org. Chem.*, 15, 2490-2504, 2009.
- [24] Kailas, S. A., Subra, S. G., Environmentally benign synthesis of 4-aminoquinoline-2-ones using recyclable choline hydroxide, *New J. Chem.*, 39(1), 206-212, 2015.
- [25] Perumal, P. T., et al., An unexpected product during the reaction of ethyl γ -chloroacetoacetate, *Indian J. Chem. B.*, (3), 235-236, 1978.

ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Niğde’de doğan Merve ÖZTÜRK ilk orta ve lise öğrenimini Niğde’de tamamlamıştır. 2009 yılında Bozok Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesinde Kimya eğitimine başlamıştır. 2014 yılında aynı üniversitenin Fen Bilimleri Enstitüsünde Yüksek Lisansa başlamıştır. İş güvenliği uzmanı olarak çalışmaktadır.

İletişim Bilgileri:

Adres: Selçuk M. Yeşil Sok. Yaşam Sit. A Blk.

Merkez-NİĞDE

E-mail: merveozturk51@hotmail.com