k





T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI 2-FENİL-KİNAZOLİN-4-(3H)-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

RABİA DAŞBADEM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA Anabilim Dalı

Ocak-2015
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI 2-FENİL- KİNAZOLİN-4(3H)-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Rabia DAŞBADEM

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
KİMYA Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. AYDAN YILMAZ

2015, 71 Sayfa

Jüri
Doç. Dr. Aydan YILMAZ
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Doç. Dr. Mustafa TABAKCI

Azot içeren heterosiklik yapıların geniş ölçüde biyolojik aktivite göstermeleri, onların sentezinin organik kimya alanında her zaman ilgi çekici olmasını sağlamıştır.

Doğada yaygın olarak bulunan heterohalkalı bileşikler; canlı organizmalarda ve biyokimyada önemli rol oynar. Heterohalkalı bileşikler ve onların türevleri, kimyanın oldukça hızlı gelişme gösteren ve gün geçtikçe önemini arttıran bir bölümünü oluşturmaktadırlar. Birçok doğal oluşan pigmentler, antibiyotikler ve alkaloidler halka üyesi olarak azot, kükürt ve oksijen gibi element atomlarını içeren heterohalkalı bileşiklerdir.

Bu araştırmada antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi amacıyla antranilik asitten çıkılarak 2-Fenil-kinazolin-4(3H)-on türevleri (1-11) sentezlenmiştir.

Yapılan literatür incelemeleri doğrultusunda, bu çalışmada biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinen önemli gruplar içeren ve yararlı olabilecek bazı yeni kinazolinon türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Hedeflenen bileşikler literatür araştırmaları doğrultusunda tek aşama metodu ile sentezlenmiş, sentezlenen bileşiklerin saflık dereceleri ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek karakteristik yapıları erime derecesi, UV, IR, ^{1}H NMR ve kütle spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Daha sonra sentezlenen bileşiklerin bazı gram negatif ve gram pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: 2-Fenil-kinazolin-4(3H)-on, antranilik asit, antimikrobiyal aktivite

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESİS OF SOME 2-PHENYL-QUİNAZOLİN-4(3H)-ONE DERİVATİVES AND İNVESTİGATİON OF THEİR BİOLOGİCAL PROPERTİES

Rabia DAŞBADEM

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN CHEMISTRY

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Aydan YILMAZ

2015, 71 Pages

Jury
Assoc. Prof. Dr. Aydan YILMAZ
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Assoc. Prof. Dr. Mustafa TABAKCI

Nitrogen containing heterocyclic compounds show wide range of biological activities so their syntheses have always been attractive area in organic chemistry.

Heterocyclic compounds are extensively distributed in nature; many play crucial roles in the biochemistry of living organisms. Heterocyclic compounds and their derivatives constitute a branch of chemistry developing quite rapidly and becoming more important day by day. Many naturally occurring pigments, antibiotics, and alkaloids are heterocyclic compounds that containing ring member such as nitrogen, sulfur and oxygen.

In this research, 2-pheny-quinazolin-4(3H)-on derivatives (1-11) were synthesized by the way of starting from anthranilic acid, in order to screening of their antimicrobial activities.

Target compounds have been synthesized by using one-pot method. Purity of the synthesized compounds were controlled by thin layer chromatographic method. The structures of the synthesized compounds were confirmed by UV, IR, ^{1}H NMR and mass spectroscopic methods. Then the antimicrobial activity against some gram-negative and gram-positive bacteria of the synthesized compounds were analyzed.

Keywords: 2-Phenyl-quinazolin-4(3H)-one, anthranilic acid, antimicrobial activity

ÖNSÖZ

Bu çalışma Fen Fakültesi Kimya bölümü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Aydan YILMAZ'ın danışmanlığında hazırlanarak Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne yüksek lisans tezi olarak sunulmuştur. Bu çalışma aynı zamanda S. Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından FBE 14201018 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

Tez konumun seçiminde, hazırlanmasında ve yürütülmesinde bana destek veren, beni yönlendiren ve yardımlarını hiç eksik etmeyen saygı değer hocam Doç. Dr. Aydan YILMAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmalarım boyunca benden maddi-manevi desteklerini esirgemeyen çok değerli eşim, ailem ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Rabia DAŞBADEM

KONYA-2015

İÇİNDEKİLER

ÖZET……iv

ABSTRACT…… v

ÖNSÖZ……vi

İÇİNDEKİLER ……..vii

SİMGELER VE KISALTMALAR……ix

1. GİRİŞ 1

1.1. Heterosiklik Bileşikler 1
1.1.1. Fiziksel özellikleri 2
1.1.1.1. Erime ve kaynama noktası 2
1.1.1.2. Ultraviyole, ınfrared, nükleermanyetik rezonans ……... ... 3
1.1.1.3. Tautomerizm……... 3
1.1.1.4. Konformasyon…… 4
1.1.2. Kimyasal özellikleri…… 4
1.1.2.1. Kimyasal tepkime…… 4
1.1.2.2. Nükleofilik saldırı……..... 4
1.1.2.3. Elektrofilik saldırı…… 5
1.1.2.4. Radikal reaksiyonları…….. 5
1.1.2.5. Elektrosiklik reaksiyonları…….. 6
1.2. Alkaloidler……. 6
1.3. Antranilik Asit…… .8
1.3.1. Antranilik asit reaksiyonları…… 10
1.3.2. Antranilik asit sentezi…….. 13
1.4. Kinazolinonlar…… 14
1.4.1. Genel yapı ve özellikleri…… 14
1.4.2. Kinazolinonların genel sentez metodları…… 15
1.4.2.1. 2-Sübstitüe-4-(3H)-kinazolinonların sentezi…… 16
1.4.2.2. 3-Sübstitüe kinazolinonların sentezi…… 17
1.4.2.3. 4-Sübstitüe kinazolinonların sentezi…… 18
1.4.2.4. 2,3-Disübstitüe-4(3H)-kinazolinonların sentezi…….. 19
1.4.2.5. 2,4- Disübstitüe-4-(3H)-kinazolinonların sentezi…… 20
1.4.3. Kinazolin-4(3H)-on' ların kimyasal reaksiyonları ve halka sisteminin kararlılığı…… 21
1.4.3.1. Halojenizasyon…… 21
1.4.3.2. Alkilasyon…… 21
1.4.3.3. Nitrolama…… 21
1.4.3.4. Redüksiyon…….. 22
1.4.4. Kinazolin-4(3H)-on' ların biyolojik önemi…… 22
1.5. Canlılar ……..24
1.5.1. Canlı hücrelerinin yapısı ve özellikleri…… ..…. 24
1.5.2. Ökaryot hücreler…… ……..24

1.5.3. Prokaryot hücreler……24
1.5.3.1. Bakteriler……..25
1.5.3.1.1. Gram pozitif ve gram negatif bakterileri…… 25
1.6. Antimikrobiyaller……26

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI 29

3. MATERYAL VE YÖNTEM..... 40

3.1. Deneysel Kısım 40
3.1.1. Enstürümental teknikler 40
3.1.2. Sentez metodları…….. 40
3.1.2.1. 4(3H)-Kinazolinon sentezi…….....40
3.1.2.2. 2-Fenil-4(3H)-3,1-benzoksazinon sentezi……..... 41
3.1.2.3. 3-(4-metilpiperazin)-2-fenil-4(3H)-kinazolinon sentezi……..... 41
3.1.2.4. 3-(4-Hidroksifenil)-2-fenil-4(3H)-kinazolinon sentezi……..... 42
3.1.2.5. 3-(2-aminoetil)-2-fenil-4(3H)-kinazolinon sentezi…….. 42
3.1.2.6. 3-Amino-2-Fenil-4(3H)-kinazolinon sentezi……...…… 43
3.1.2.7. 2-Fenil-3-(benzalamino)-4(3H)-kinazolinon sentezi……..... 43
3.1.2.8. 2- Fenil-3-(4-hidroksibenzalamino)-4(3H)-kinazolinon sentezi..... 44
3.1.2.9. 2- Fenil-3-(4-metiltiyobenzalamino)-4(3H)-kinazolinon sentezi..... 44
3.1.2.10. 2-Fenil-3-(2-floro-6-klorobenzalamino)-4(3H)-kinazolinon sentezi..... 45
3.1.2.11. 2-Fenil-3-(krotonalamino)-4(3H)-kinazolinon sentezi…… 46
3.1.2.12. 2-Fenil-3-(1-metilpirol-2-karbalamino)-4(3H)- kinazolinon sentezi..... 47

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA..... 48

4.1. Kinazolinon Türevlerinin Sentezi……**……** 48

4.2. Biyolojik Özelliklerin İncelenmesi…… 51

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....
..... 522

5.1 Sonuçlar .....…. 53
5.2 Öneriler 53

KAYNAKLAR ..... ….. 53

EKLER……..….58

ÖZGEÇMİŞ 62

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltmalar

FT-IR : Fourier Transform Infrared Spektroscopy
^{1}H NMR : Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance
^{13}C NMR : Carbon Nuclear Magnetic Resonance
İTK : İnce Tabaka kromatografisi

1. GİRİŞ

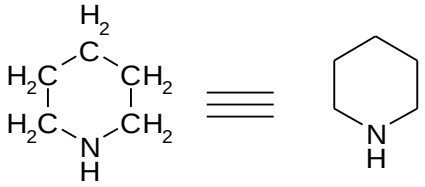
1.1. Heterosiklik Bileşikler

Halkalı yapıda olan heterosiklik bileşikler halkayı oluşturan karbon atomlarının yanında bir veya birden fazla heteroatom içerir, ki bu heteroatomlar başlıca, oksijen, kükürt, azot ve çok daha az olmak üzere, bor, arsenik, fosfor, silisyum, selen ve tellurdur. Heterohalkalı bileşiklerin bazıları özel adlarla adlandırılırlarsa da, genellikle bu bileşiklerin adlandırılmasında IUPAC(The International Union of Pure and Applied Chemistry) tarafından kabul edilen ve Chemical Abstract'larda kullanılan sistem uygulanır. Buna göre de adlandırmalarda bazı önek'ler ile bazı sonek'lerden faydalanılır (Tüzün, 2005).

Heterohalkalı bileşikler doğada yaygın olarak bulunur, canlı organizmalar da biyokimyada önemli rol oynar. Heterohalkalı bileşikler ve onların türevleri, kimyanın oldukça hızlı gelişme gösteren ve gün geçtikçe önemini arttıran bir bölümünü oluşturmaktadırlar. Organik sentezlerdeki büyük gelişmeler nedeniyle heterosiklikler içerin birçok boya, plastik, ilaç, pestisitler ve herbisitler laboratuarda sentezlenebilmektedir. Ayrıca birçok doğal pigmentler, antibiyotikler ve alkaloidler de heterohalkalı bileşiklerdir (Marson).

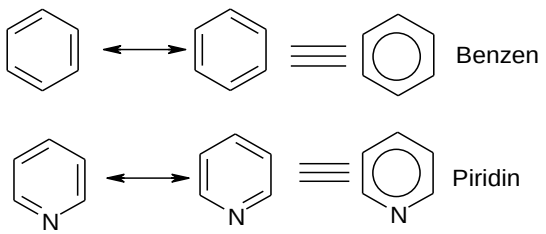
Karboksiklik bileşiklerle karşılaştırmak gerekirse;

Örneğin; siklohekzandaki CH grubu yerine NH grubunun değişmesi sonucu oluşan yapı heterosiklik yapıdaki piperidindir.



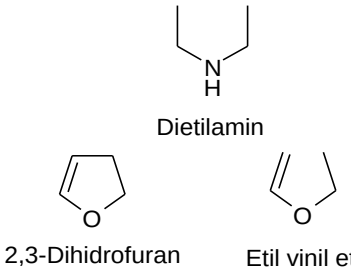
Şekil 1.1. Piperidin

Bir aromatik yapı; birbirini izleyen bir çift bir tek bağ içerir. Örnek olarak benzende bir CH yerine N değişmesi sonucu oluşan yapı heterosiklik yapıdaki piridindir.



Şekil 1.2. Benzen, Piridin

Genel olarak aromatik ve heteroaromatik bileşiklerin özellikleri onların doymuş benzerlerinden oldukça farklıdır. Bu özel kararlılıkları halkadaki elektron çiftleri (pi elektronları) ile ilişkilidir. Doymuş yada kısmen doymuş heterosikliklerin fiziksel ve kimyasal özellikleri asiklik analoglarına inceden inceye benzerlik gösterir. Bu nedenle piperidin asiklik amin olan dietilamin ile benzer özelliktedir. Aynı şekilde etil vinil eter ile 2,3-dihidrofuran benzerdir.



Şekil 1.3. Dietilamin, 2,3-dihidrofuran, etil vinil eter

1.1.1. Fiziksel özellikleri

1.1.1.1. Erime ve kaynama noktası

Birçok heterosiklik bileşiğin kaynama noktası sikloalkan analoglarından daha yüksektir. Birçok basit heterosiklik bileşik oda sıcaklığında keskin kokulu ve sıvı haldedir. Molekül ağırlıkları buhar yoğunluklarıyla ilişkilidir, daha küçük moleküller genel olarak büyük olanlardan daha uçucudur. Heteroaromatik halka ile ilişkili alkil grupları kaynama noktasını arttırır. Her bir metil grubu yaklaşık olarak 20-30 ^{o}C her bir etil grubu ise 50-60 ^{o}C artırır.

N-H grupları N-R sübstitüentleri haline geldiğinde kaynama noktası önemli ölçüde azalma gösterir ki, bunun nedeni hidrojen bağlarında meydana gelen zayıflamadır (Marson).

1.1.1.2. Ultraviyole, ınfrared, nükleermanyetik rezonans ve kütle spektrumu

Ultraviyole ve görünür alan moleküler absorpsiyon spektroskopisi, yapı tayininde, kalitatif ve kantitatif analizde çok kullanılan bir metottur (Gündüz 2007).

Aromatik ve birçok doymamış heterosiklikler için UV spektrumundaki absorpsiyon bantları karakteristiktir ve onların elektronik yapıları hakkında önemli bilgi sağlayabilir (Marson).

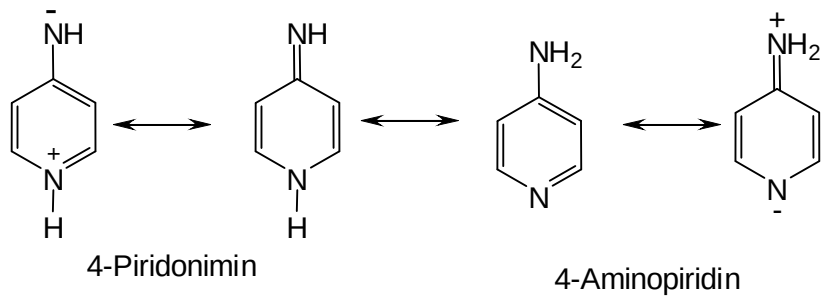
Infrared spektroskopisine titreşim spektroskopisi de denir. Her maddenin kendine has spektrumu vardır. Her iki maddenin spektrumu her bakımdan aynı olamaz (İnsanlardaki parmak izi gibi)(Gündüz 2007). Heterosikliklerin infrared spektrumları bir çok polar sübstitüentin C=O, N-H gibi grupların tanınmasına olanak sağlar (Marson).

Nükleer Manyetik Rezonans spektroskopisi ile bir bileşikte konstitüsyon (atomların birbirine bağlanışı) tayininin yanı sıra konfigürasyon ve konformasyon tayini yapmak da mümkündür(Balcı 2011). ^{1}H-NMR spektrumları mevcut moleküldeki protonların konumları ve sayıları üzerine bilgi edinmesini sağlar(Marson). Karbon rezonans manyetik spektrumları(^{13}C-NMR) tanımlanmış moleküldeki herbir C atomu ile ona bağlanmış hidrojen atomlarının sayısının belirlenmesine olanak sağlar(Marson).

Kütle spektrometreleri bir çok moleküler iyon ve heterosikliklerin parçalanmasyla oluşan iyonların saptanmasına imkan verir.

1.1.1.3. Tautomerizm

Tautomerleşme heterosiklik kimyada çok önemlidir ve pek çok farklı türleri bilinmektedir. Heteroolefinik bileşikler asiklik analogları ile benzer tautomerizm göstermektedir.



Şekil 1.4. 4- aminopridinin tautomerizasyonu

1.1.1.4. Konformasyon

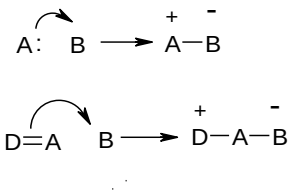
Genel olarak birçok doymamış halkalı yapılar düzlemseldir, bunların, tetrahedral koordine atomlar içeren doymuş veya kısmen doymuş analogları ise daha çok üç boyutlu olarak gösterilir.

1.1.2. Kimyasal özellikleri

1.1.2.1. Kimyasal tepkime

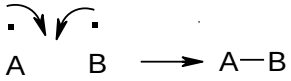
Tüm reaksiyonlar bağ veya bağların kopması ve yenilerinin oluşmasını kapsar. Bu oluşum iyonik, serbest radikal ya da elektrosiklik şeklindedir.

İyonik mekanizma; Atom üzerinde bulunan veya çoklu bağlardaki elektronların diğer atoma transferini kapsar (Marson).



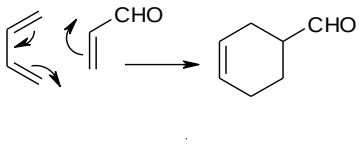
Şekil 1.5. İyonik mekanizma

Serbest radikal aşamasında yeni bir bağ oluşturmak için her bir atom bir elektron ile katkıda bulunur.



Şekil 1.6. Serbest radikal mekanizma

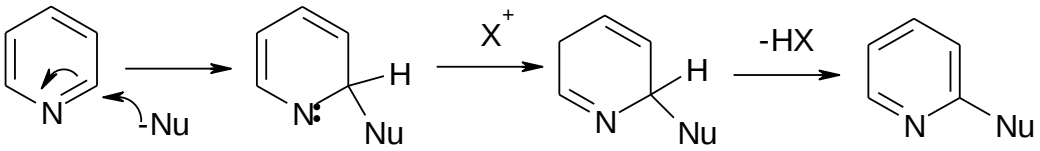
Elektrosiklik reaksiyonlarda bazı bağlar kırılarak halka oluşturmak üzere yeniden düzenlenir.



Şekil 1.7. Elektrosiklik mekanizma

1.1.2.2. Nükleofilik saldırı

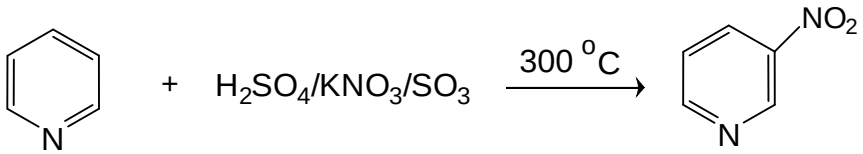
Heterosiklik bir bileşikte nükleofilik reaktiflerin alfa konumuna saldırısı genellikle azot atomuna doğru elektron değişmesiyle sağlanır. Örneğin Chichibabin reaksiyonunda olduğu gibi alkali metal amidler aminasyona neden olur(Marson).



Şekil 1.8. Piridinin α C'a nükleofilik ayrılma- katılma mekanizması

1.1.2.3. Elektrofilik saldırı

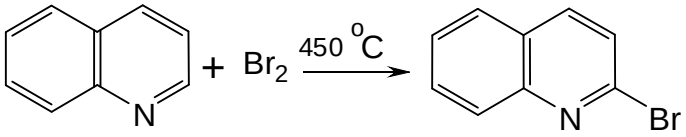
Piridin gibi heterosikliklere elektrofilik saldırı zor şartlar gerektirir. Piridinin 300 ^{o}C de nitrolanmasıyla düşük verimle 3-nitropiridin oluşur (Marson).



Şekil 1.9. Piridinin nitrolanma reaksiyonu

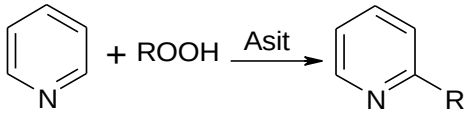
1.1.2.4. Radikal reaksiyonları

Yüksek sıcaklıkta heterosikliklerin halojenizasyonu sübstitüe ürünler verir. Bu reaksiyon serbest radikaller üzerinden gerçekleşir.



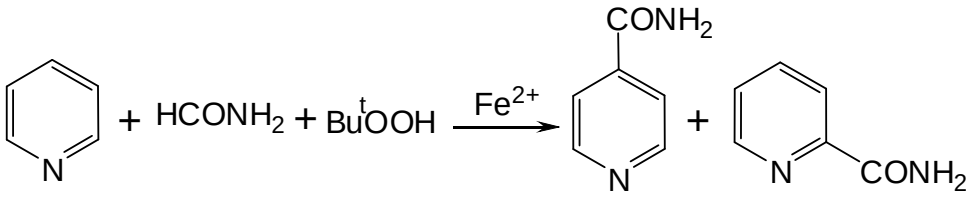
Şekil 1.10. Kinolinin bromlanması

Nötral heteroaromatiklerin alkilasyonu genellikle az verimle gerçekleşirken protonlanmış heterosiklik kullanıldığında iyi verimle gerçekleşir. Uygun koşullar altında piridinler, kinolinler ve izokinolinler 2-, 2-, ve 1- pozisyonlarından sırasıyla alkillenebilir.



Şekil 1.11. Piridinin alkilasyonu

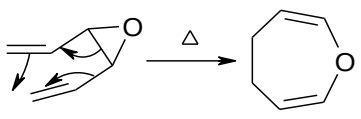
Serbest radikaller aracılığıyla protonlanmış piridinler, kinolinler, pirazin ve kinoksalinlerin açilasyonu iyi verimlilikte meydana gelir (Marson).



Şekil 1.12. Piridinin açilasyonu

1.1.2.5. Elektrosiklik reaksiyonları

Elektrosiklik reaksiyonlar heterosikliklerin sentezleri ve yeni siklik yapıların oluşumunda çok önemlidir. Zaman zaman molekül içi diels-alder reaksiyonları büyük heterosiklik halkalar için kullanılır (Marson).



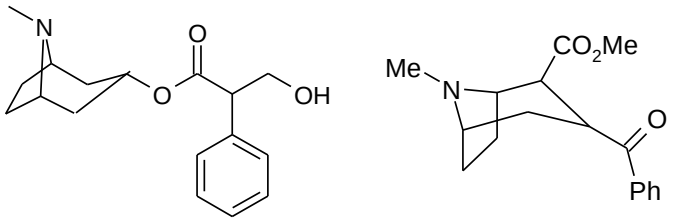
Şekil 1.13. Elektrosiklik reaksiyon

1.2. Alkaloidler

Doğal bileşiklerin önemli gruplarından biri olan alkaloid bileşikleri canlı organizmaların ikincil metabolizmalarında sentezlenir**.** Bu moleküller sentezlenen türler için önemli rol oynar fakat, birincil metabolizma ürünleri örneğin, nükleositler, amino asit, karbonhidrat veya lipidlerden farklı olarak yaşam için gerekli değildir.

Alkaloidler nadir olarak memelilerde bulunurken yüksek bitkiler, böcekler, amfibiler ve mantarlarda bol miktardadır. Genellikle alkaloidler laboratuarda organik kimyada sentezlenebilir yada yukarıdaki türlerden izole edilebilir ve onların ilginç farmakolojik özellikleri sayesinde terapötik ajanlar olarak incelenir. Terapötik doğal bileşiklere örnekler; Alkaloid analjezikleri, enzim inhibitörleri, tümör önleyiciler, antibakteriyeller, antiparazitler (sıtma ilaçları), antispazmodik, hipertansiyon ve akıl hastalığına karşı etkili ajanlardır.

1819'un başlarından beri alkaloid; Eczacı Meissnerin tarafından zehirli tilki üzümü olarak bilinen bitkileri incelenmiş ve sulu asit ile nötralleştirilmesi sonucu toksik antropin çökelti halinde elde edilmiştir. Bu nedenle alkali olarak hareket eden bitki özleri alkaloidler olarak tarif edilir. Bu da doğal moleküllerin yapısında bulunan bazik amino gruplarının varlığında yatar (örneğin kokain). Aynı mantıkla düşünülürse onların adlandırılmasında tüm alkaloidler -ine ya da -in olarak sonek alır (McGeoch).



Şekil 1.14. Sırasıyla antropin, kokain

Birçok alkaloidin bazik özelliklerinden dolayı pka değerleri 6-12 arasında değer alır. Fakat genellikle 7-9 dur. Alkaloidler çok kararlı değildirler özellikle N-oksidasyon oldukça yaygındır. Kararlılıkları ısı, ışık ve çözücülerden etkilenir. Alkaloidler karakteristik olarak ilginç yapılardır, hayvanlar ve insanlarda çeşitli fizyolojik aktiviteye sahiptirler. Bir çok alkaloidin biyolojik aktiviteleri amin fonksiyonu üzerinden fizyolojik pH değerlerinde protonlanarak bir kuaterner sistemine dönüşmesine bağlıdır (İbrahim 2007).

Alkaloidler genellikle kokusuz, renksiz ve kristalize bileşiklerdir. Oksijen taşımayan alkaloidler (koniin, nikotin gibi) düşük sıcaklıkta sıvıdırlar. Pek az renkli alkaloid bilinmektedir (Bölük 2005).

Bazik halde alkaloidler suda çözünmez (efedrin, koniin ve nikotin gibi bazı alkaloidler dışında) ancak polar olmayan organik çözücülerde (eter, kloroform, benzen v.s.) kolaylıkla çözünürler. Buna karşılık alkaloid tuzları suda kolaylıkla çözünürler, polar olmayan organik çözücülerde çözünmezler. Çok az bazik haldeki alkaloidler suda, alkaloid tuzları da organik çözücülerde çözünürler. Alkaloidler daha çok bitkinin özel bir kısmında (kök, kabuk, meyve, yaprak v.s.) toplanmıştır. Alkaloidler bitkide genellikle çeşitli asitlerin tuzları halinde bulunur. Bu asitler inorganik (H_2SO_4 , H_3PO_4) veya organik (laktik asit, malik asit v.s.) olabilir. Bazen de çok özel asitler (akonitik asit, mekanik asit gibi) bulunmaktadır. Alkaloidlerdeki azot primer, sekonder veya tersiyer amin halindedir. Nadiren de kuarterner amonyum hidrat karakterine sahiptir. Daha çok heterosiklik bir halka içindedir (heterosiklik alkaloidler). Azotu yan zincirde taşıyan alkaloidler (heterosiklik olmayan alkaloidler) de vardır (Bölük 2005).

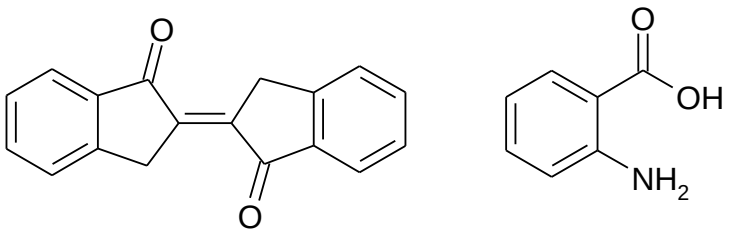
a) **Heterosiklik olmayan alkaloidler**: Azotu yan zincirde taşıyan alkaloidlerdir. Bitkiler âleminde seyrek olarak rastlanırlar (efedrin, meskalin, hardenin, colchicin) (Bölük 2005).

b)Heterosiklik alkaloidler: Azotu bir heterosiklik halka içinde taşıyan alkaloidlerdir. Molekülde bir veya birden fazla halka bulunur. Alkaloidlerin büyük çoğunluğu bu gruba girer. Alkaloidler kurutulmuş ve ince toz haline getirilmiş bitkisel materyalden etanol ile ekstrakte edilir (Bölük 2005)

1.3. Antranilik Asit

Bakterilerin, bitkilerin ve hayvanların temel biyokimyasal reaksiyonlarında ara ürün olarak ortaya çıkan antranilik asit, doğada yaygın olarak bulunan birçok bileşiğin de başlangıç maddesidir. Bu bileşikler arasında alkaloidler, DIMBOA gibi bitki sinyalizasyon bileşikleri ve indol-3-asetik asit bulunur. Aynı zamanda, antranilik asitin ester, tiyoester ve amit türevleri sentetik organik kimyada çeşitli heterosikliklerin sentezinde yaygın olarak kullanılırlar (Kökten 2013).

Antranilik asitin tarihi Karl Julius Fritzsche'nin (1808-1871) 1830'ların sonunda St. Petersburg'daki laboratuarında en eski boya olan indigoyu ayrıştırmasıyla başlar. Antranilik asidin moleküler yapısı 2001 yılında X-ışını spektroskopisi yardımıyla aydınlatılmıştır (Şen 2011).



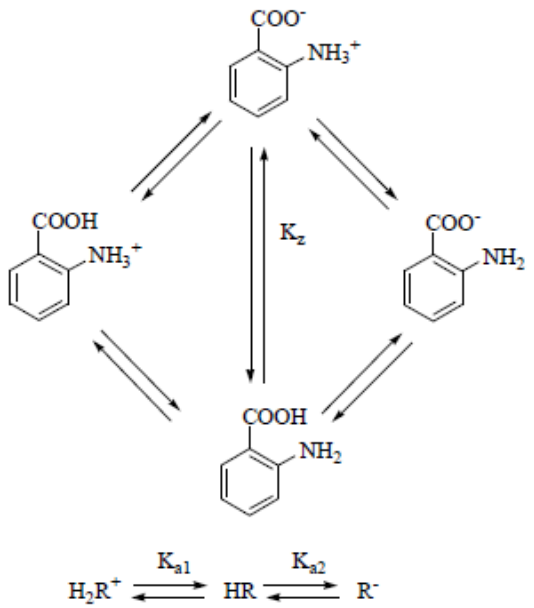
Şekil 1.15. Sırasıyla indigo, antranilik asit

Saf katı amino asit beyazdır fakat ticari olarak sarı renkte bulunur. Bu molekül bir benzen halkası ve iki fonksiyonel gruptan ibarettir. Fonksiyonel gruplar bir karboksilik asit ve bir de amindir. Birçok araştırmacı çeşitli ortamlarda antranilik asit boyalarının sentezleri üzerine çalışmalar yapmışlardır (Raza 2013).

Antranilik asit, amino asitler gibi amfoteriktir. Amino grubun verici etkisine bağlı olarak antranilik asit, benzoik asitten daha zayıf asittir (pKa= 4,2). Antranilik asit ayrıca konjuge olmuş hidrojen bağı alıcısını ve vericisini birlikte içerir. Bu sebeple farklı ortamlarda asit gücü değişir (Şen 2011).

Asit gücü madde polaritesi ile birlikte artar. Antranilik asit, karboksi fonksiyonunun elektron geri alma etkisinden dolayı anilinden daha zayıf bir bazdır.

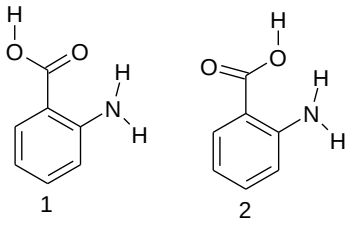
Antranilik asit zwitter iyonik bileşiklerin grubuna dâhil olsa da sıradan bir amfoterik madde değildir. Sulu çözeltilerinin pH değerleri göz önünde bulundurulduğunda bu bileşik dört farklı mikro şekilde bulunabilir.



Şekil 1.16. Antranilik asidin iyonizasyon eşitliği

Katyon (H_2R+), zwitter (HR+-), nötral (HR0) ve anyon (R-). Bu formlar arasındaki denge Şekil 1.16'da gösterilmiştir.

Antranilik asitte molekül içi proton değiş tokuşu meydana geldiği saptanmıştır. Antranilik asit molekülünün karakteristik özelliği, amino grubunun hidrojen atomuyla karboksil grubunun oksijen atomunu içeren molekül içi hidrojen bağıdır. Bu nedenle antranilik asit için 2 dönme izomeri vardır. Bu rotamer türlerde karbonil grubunun oksijen atomu amino grubunun hidrojen atomu ile etkileşmektedir. Antranilik asitin dönme izomerleri iki molekül içi hidrojen bağı içeren dimerler oluşturur. Yoğunlaştırılmış antranilik asidin fotofiziksel özellikleri çevrenin polarlığına ve çözücü molekülleri ile hidrojen bağı oluşturma olasılığına bağlıdır (Şen 2011). 1 numaralı yapı daha kararlıdır.



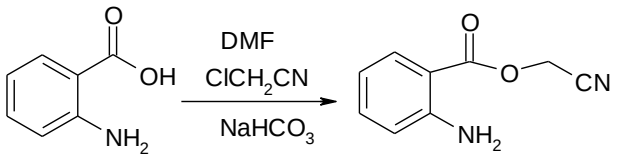
Şekil 1.17. Antranilik asidin moleküler yapısı

Antranilik asidin floresans araştırmalarında kullanımı ilgi çekicidir. Çünkü NH_2 ve CO grupları arasında kısmi hidrojen atomu transferi elektronik uyarılma sırasında molekül içi geometri değişimine neden olur. Floresansın dalga boyunun değişmesi bu durumun bir sonucudur. Uyarılmış durumda molekül içi proton transferi en çok araştırılan reaksiyonlardır. Çünkü foto uyarılma ile kolaylıkla başlatılabilir. Weller ilk olarak antranilik asidin kapalı analoğu olan metil salisilat gibi moleküllerde güçlü kırmızıya kaymış floresansın sebebi olarak proton transferini önermiştir. Deneysel ve teorik çalışmalar molekül içi hidrojen bağlı metil salisilat ve ilgili moleküllerin uyarılmış durumda hidrojen atom hareketine maruz kaldığını doğrulamaktadır. Ama bu işlem bir proton transferinden çok hidrojen atomu yer değiştirmesi olarak ifade edilmektedir. Antranilik asidin NH_2 grubundaki zayıf hidrojen bağı nedeniyle, uyarılmış durumda daha az şiddetli H atomu yer değişimine katılması beklenir. Southern ve ekibinin yaptığı bir çalışmada uyarılmış durumda serbest NH gerilmesi ve H bağı NH gerilmesi gözlenmiştir. H bağından dolayı NH gerilmesi 500 cm^{-1}'e kaymıştır. Ayrıca H bağı NH gerilimi uyarılmış durumda NH…O hidrojen bağından beklenmeyecek kadar

zayıftır. NH geriliminin bu iki özelliği p-p* durumunda H atomu yer değişiminin işareti olarak kabul edilmiştir (Şen 2011).

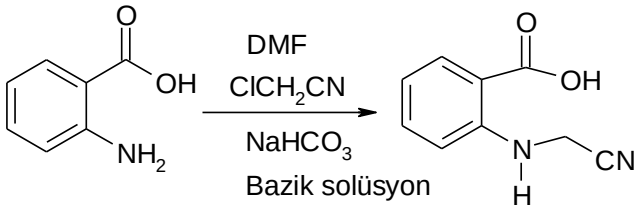
1.3.1. Antranilik asit reaksiyonları

Antranilik asit tuzları elektrofiller ile O-açilasyon ve O-alkilasyon reaksiyonları verir. Literatürde antranilik asit amino grubu üzerinde nükleofilik reaksiyonlar verir. Antranilik asit DMF içerisinde kloroasetonitril ile ve eşdeğer $NaHCO_3$ ile karıştırılırsa iyi verimlilikte aşağıda verilen O-alkilasyon bileşiği elde edilir (Wiklund 2004).



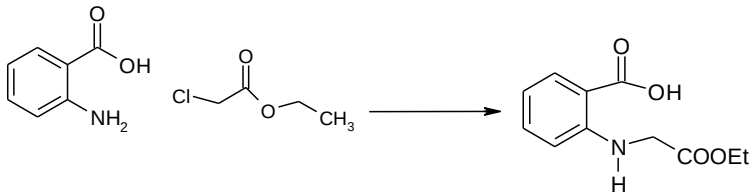
Şekil 1.18. Antranilik asitin alkillenme reaksiyonu

Aynı bileşenlerle sulu (bazik) solüsyonlarda aşağıdaki N-alkilasyon bileşiğini verir.



Şekil 1.19. Antranilik asitin alkillenme reaksiyonu

Antranilik asit susuz ortamlarda etil kloroasetat ile reaksiyonundan iyi verimliliklerde ester bileşiği elde edilir.

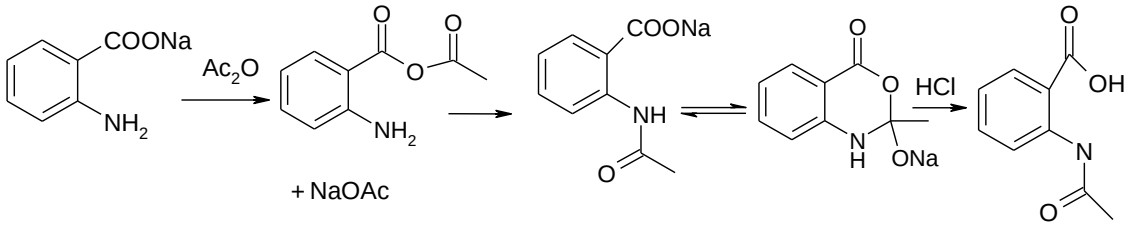


Şekil 1.20. Antranilik asitin etil kloroasetat ile reaksiyonu

N-monosübstitüe antranilik asitler sulu bazik çözücüler ile N-alkilasyon ve O-alkilasyon ürünlerin karışımını verir. Antranilik asitin temel tuzları ve onların N-sübstitüe türevleri alkile edici ajanlarla O-alkilasyon verir. Baz ve alkile edici ajanın

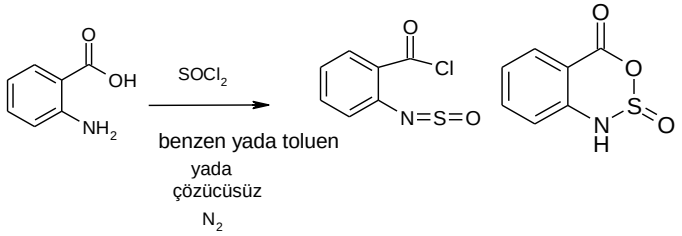
fazlası verildiğinde ester N-alkillenebilir. Esterler sulu ortam koşullarında hidroliz edilebilir. N-alkilasyon tuzu karboksilat çözeltide ayrılır.

Antranilik asitin temel tuzları ile açilasyon ajanlarının reaksiyonları daha karmaşıktır, fakat bu durumda karboksilik oksijen atomu en nükleofiliktir. Antranilik asitin sodyum hidroksitin hafif fazlasıyla muamele edilmesi ve asetik anhidritin ilavesiyle N-asetilantranilik asit sentezlenebilir (Wiklund 2004).



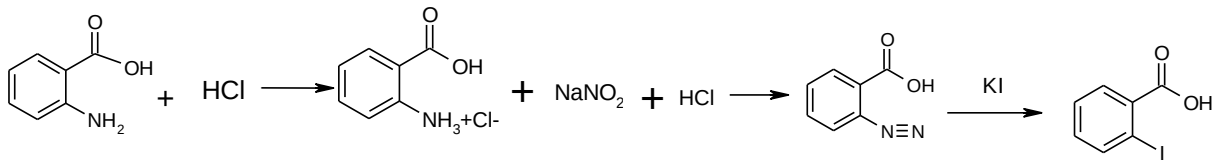
Şekil 1.21. Antranilik asitin açillenme reaksiyonu

Antranilik asit tiyonil klorür ile çözücülü veya çözücüsüz ortamlardaki reaksiyonundan 2-sülfinilaminobenzoilklorür daha sonrasında siklizasyon mekanizmasıyla 3,2,1-benzoksatiyazin-4-(1H)-on-2-oksit verir (Garin 1991).



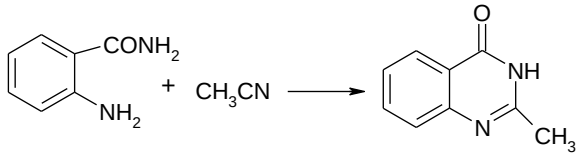
Şekil 1.22. Antranilik asitin tiyonilklorür ile reaksiyonu

Antranilik asit hidroklorik asit ile muamele edilerek bir seri reaksiyon ile iyodobenzoik asit elde edilmiştir (Williamson 1994).



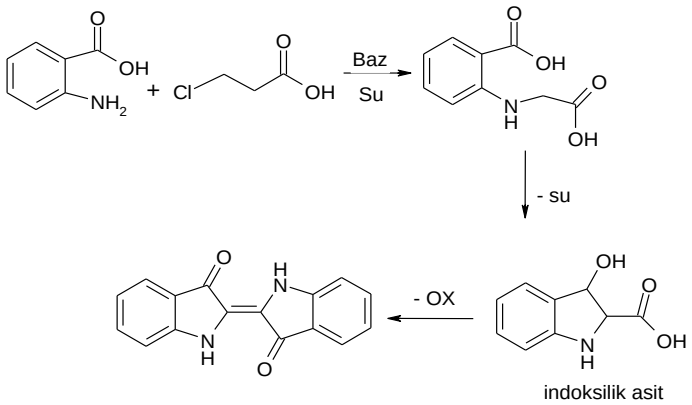
Şekil 1.23. Antranilik asitten 2-iyodobenzoik asit sentezi

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



Şekil 1.24. Antranilik asit ve asetonitrilin reaksiyonu

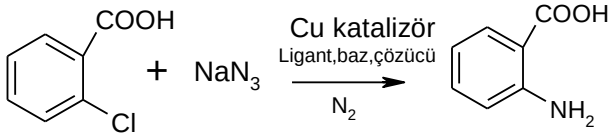
Antranilik asitin kloroasetik asit ile reaksiyonu ve devamında bir kaç adımla indigo boyası elde edilmiştir (Heumann 1890).



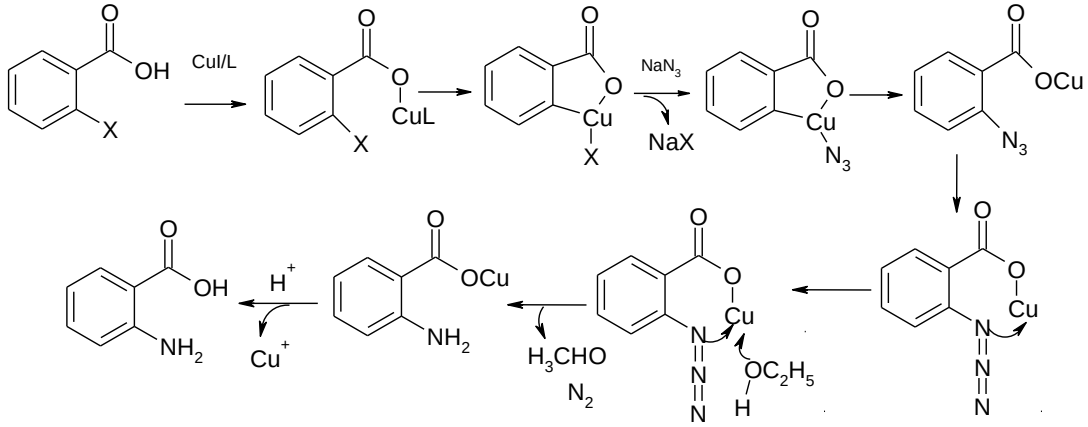
Şekil 1.25. Antranilik asitten indigo sentezi

1.3.2. Antranilik asit sentezi

2-Klorobenzoik asit ile amino kaynaklı NaN_3 bakır katalizli aminasyonundan kısa sürede ve yüksek verimliliklerde antranilik asit elde edilmiştir (Zhao 2010).

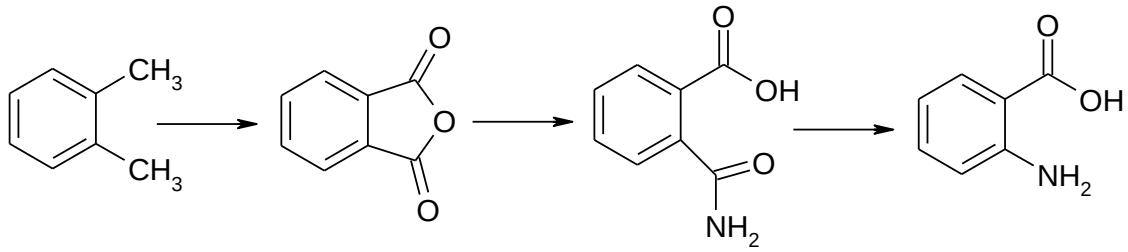


Şekil 1.26. Bakır katalizli 2-halobenzoikasitten antranilik asit eldesi



Şekil 1.27. Bakır katalizli 2-halobenzoik asitten antranilik asit eldesi mekanizması

Endüstride antranilik asit, o-ksilenin oksidasyonu ve sonra ftalik anhidritin senteziyle gerçekleşir. Sentezlenen anhidrit amonyak ile açılarak ftalamit oluşturulur. Sonrasında sodyumhipoklorit ile muamele edilir ve Hoffman çevrilmesiyle antranilik asit elde edilir (Kutyanin 2002), (DE55988 BASF), (Chapman 1925). Ftalamitin yanı sıra ftalimit de aynı şekilde tepkime verir (Demirel 2012).

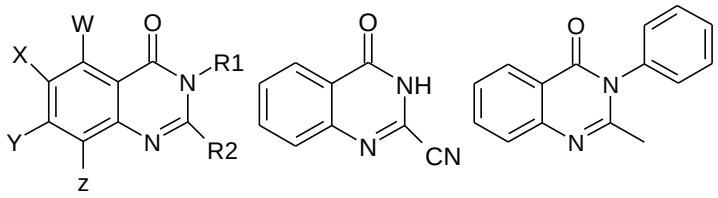


Şekil 1.28. o-Ksilen, ftalik anhidrit, ftalamit, antranilik asit

1.4. Kinazolinonlar

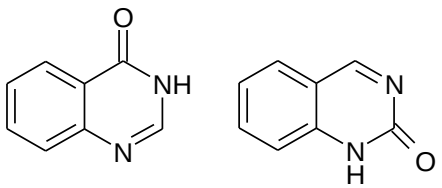
1.4.1. Genel yapı ve özellikleri

Kinazolinon ve türevleri heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturur. İlk kinazolinonlar antranilik asit ve siyanojenlerden 1860'larda sentezlendi. 1951 yılında çok iyi sentetik kinazolinon ilaçları olan çok iyi sedatif hipnotik etkilerinin olduğu bilinen metakualon, 2-siyanokinazolinon sentezlenmiştir (Chawla 2013).



Şekil 1.29. Kinazolinonlar, Siyanokinazolinon, Metakualon

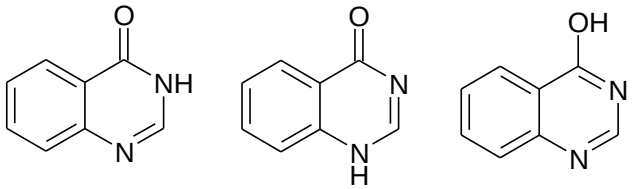
Heterosiklik kimyasal bir bileşik olan kinazolinon birbirine yapışık iki aromatik halkadan oluşmuştur. İki adet yapı izomeri vardır. Bunlar; 2-kinazolinon ve 4-kinazolinondur, 4-izomeri daha yaygındır (Chawla 2013).



Kinazolin-4(3H)-on Kinazolin-2(1H)-on

Şekil: 1.30. Kinazolinonun izomerleri

Kinazolin ismini ilk weddige kinaksolin ve kinolin bileşiği ile izomer olduğunu düşünerek önermiştir. Şuana kadar bilinen birçok kinazolin türevlerinden kinazolinonlar olarak bilinen keto-kinazolinler çok önemli bileşiklerdir. 4-(3H)-kinazolinler veya 3,4-dihidro-oksokinazolin sistemleri, 1 ve 2 laktam-laktam tautomerizasyonu sergiler ve hidroksi grubu yerinden reaksiyonlara tabi tutulur. Sentezlenen ilk kinazolinon türevi 2-siyano4(3H)-kinazolinondur. Kinazolinonlar kolaylıkla kristallendirilebilir katı bileşiklerdir. Karekteristik kokuları ve tatları vardır. 3 adet tautomerik formu vardır. Tautomerizasyonu ilk defa Weddige tarafından 1887'de tanımlanmıştır (Chawla 2013).



Kinazolin-4(3H)-on Kinazolin-4(1H)-on Kinazolin-4-ol

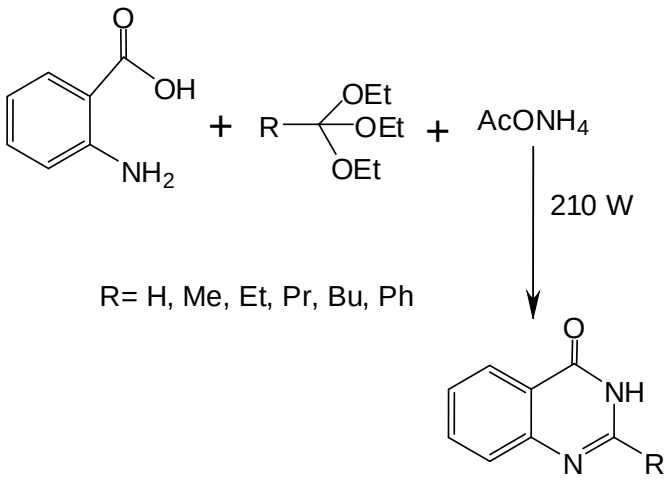
Şekil 1.31. 4-Kinazolinon'un 3H, 1H ve OH Tautomerizasyonu

1.4.2. Kinazolinonların genel sentez metodları

Kinazolinonların çok çeşitli sentez metodları vardır. Geçmişten bu güne bir çok araştırmacı bilim adamı kinazolin-4-(3H)-on'ların farklı türevlerini değişik yollarla sentezlemeyi başarmışlardır (Connolly 2005).

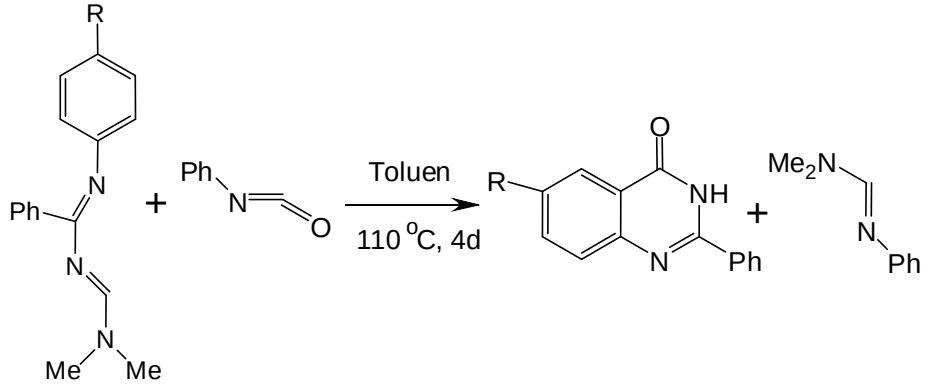
1.4.2.1. 2-Sübstitüe-4-(3H)-kinazolinonların sentezi

Rad-Moghadem ve Mohseni son dönemlerde mikrodalga koşullarında antranilik asit, amonyum asetat ve ortoesterin kondenzasyonu ile 2-sübstitüe kinazolin-4(3H)-on'ları elde etmişlerdir. Bu reaksiyonların kısa zamanda farklı çözücülerde yüksek verimlilikle sonuçlandığını da bildirmişlerdir (Rad-Moghadam 2003).



Şekil 1.32. 2-Sübstitüe-4-(3H)-kinazolinonların mikrodalga koşullarında sentezi

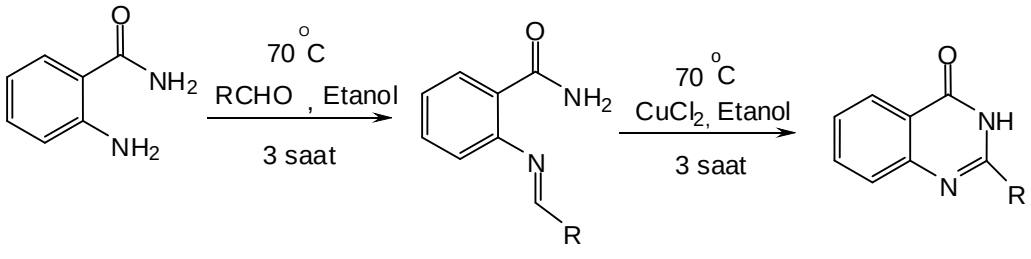
Croce 1-aril-4-dimetilamino-2-fenil-1,3-diaza-1,3-butadienler ve fenil zosiyanatların siklizasyonu ile 2-sübstitüe kinazolinonları elde etmiştir. Bu reaksiyonu toluende azot atmosferi altında sıcakta kaynatarak iyi verimlilikte elde etmiştir (Croce 1997).



R= H, Me, NO_2

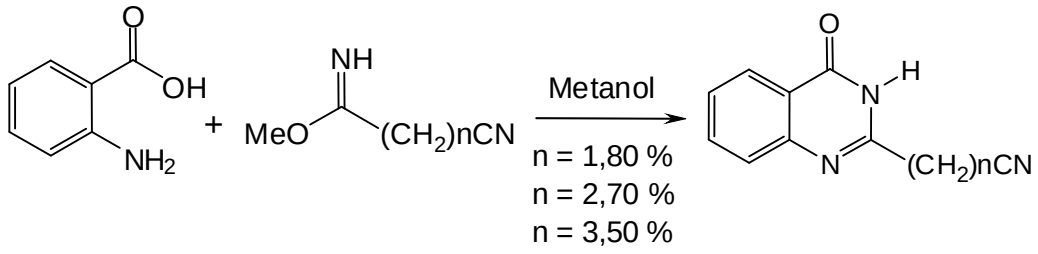
Şekil 1.33. 2-Sübstitüe-4-(3H)-kinazolinonların Sentezi

Abdel-Jalil aril, alkil ve heteroaril aldehitlerin etanolde bakır klorür varlığında bir ara ürün schiff bazı oluşturmak üzere sonrasında molekülün döndürülmesiyle 2-sübstitüe kinazolinonları yüksek verimlilikte elde etmiştir (Connolly 2005).



Şekil 1.34. 2-Sübstitüe-4-(3H)-kinazolinonların Sentezi

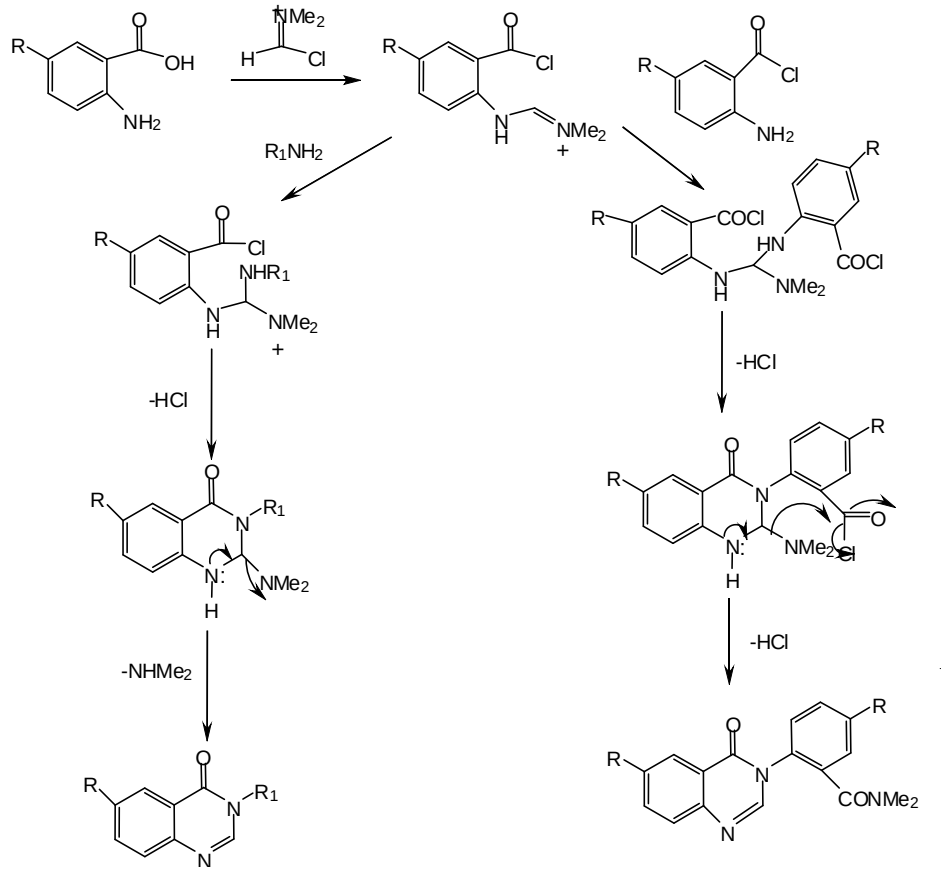
Ried ve arkadaşları 1960'ların başında imidatların ve antranilik asitin reaksiyonunu rapor etmişlerdir. Bu iki bileşenler metanolde 80 ^{o}C de yoğunlaştırılarak iyi verimlilikte ürünler elde edilmiştir (Connolly 2005).



Şekil 1.35. 2-Sübstitüe-4-(3H)-kinazolinonların Sentezi

1.4.2.2. 3-Sübstitüe kinazolinonların sentezi

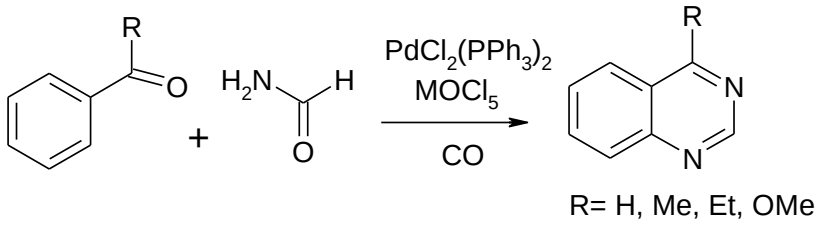
Perumal ve arkadaşaları Vilsmeier reaktifi ile 5-sübstitüe-2-aminobenzoikasit türevlerinin bir dizi dimerizasyon reaksiyonu ile 3-sübstitüe-4(3H)-kinazolinonları yüksek verimlilikte sentezlemişlerdir.



Şekil 1.36. 3-Sübstitüe kinazolinonların Sentezi

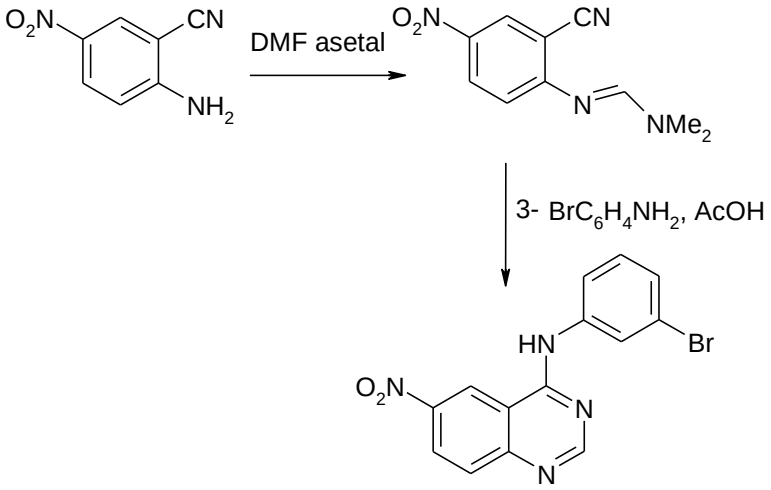
1.4.2.3. 4-Sübstitüe kinazolinonların sentezi

Watanabe N-heterosiklizasyon için yüksek katalitik aktivite gösteren bir palladyum kompleksi $PdCl_2(PPh_3)_2$ ile $MoCl_5$ kullanılarak 2-nitrofenilketonların formamide bağlanmasıyla 4-sübstitüe kinazolinonları elde etmiştir (Connolly 2005).



Şekil 1.37. 4-Sübstitüe kinazolinonların Sentezi

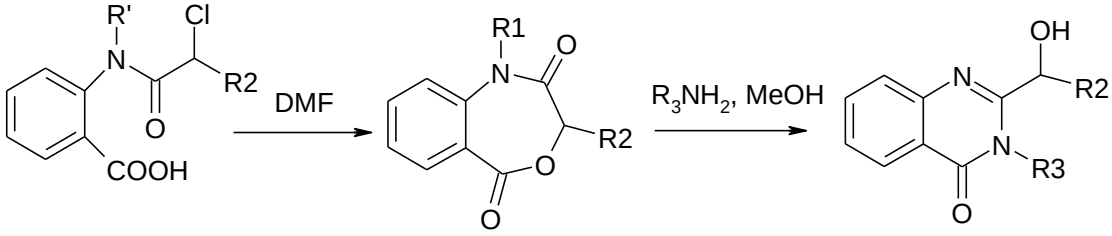
Tsou ve ark. 4-anilino kinazolinler için etkili bir yöntem geliştirmişlerdir. 5-nitroantranilonitrilin DMF asetal ile reaksiyonundan elde ettikleri bileşiği asetik asit ortamında 3-bromo anilin ile reaksiyonu sonucunda kinazolinon türevini mükemmel bir şekilde kısa sürede elde etmişlerdir (Connolly 2005).



Şekil 1.38. 4-Sübstitüe kinazolinon Sentezi

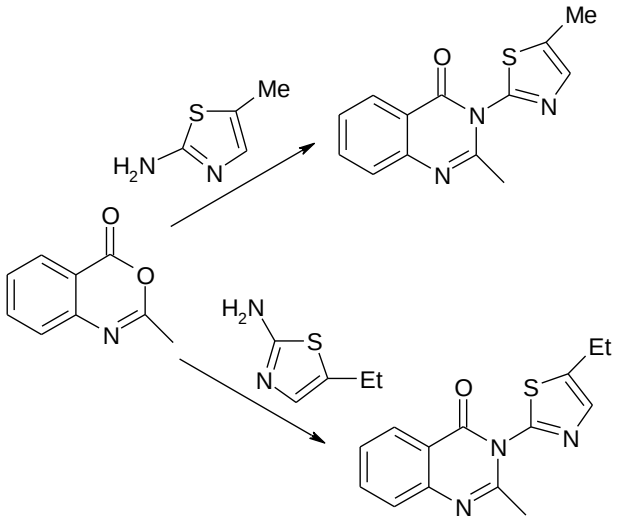
1.4.2.4. 2,3-Disübstitüe-4(3H)-kinazolinonların sentezi

Uskokovic benzoksazepindionlardan 2,3-disübstitüe kinazolinonları sentezlemiştir (Connolly 2005).



Şekil 1.39. 2,3-Disübstitüe kinazolinon Sentezi

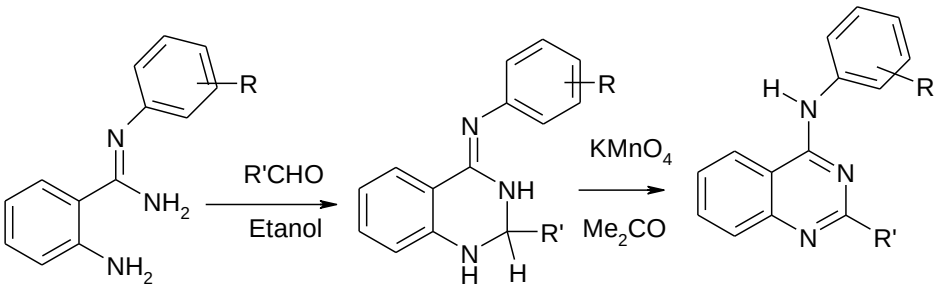
Pairkainyi ve Schmith Jiang ve diğerlerinin çalışmalarına benzer çalışmalar yaparak kloro-sübstitüe antranilik asit ve asetik anhidritten 2,3-disübstitüe kinazolinonları hazırlamışlardır. Yaptıkları çalışmalarda benzoksazinon ya da benzoksazadionlar 2,3-disübstitüe kinazolinonların sentezinde ortak ara ürünlerdir. Benzoksazinonlar ile aminosübstitüe tiyazollerin ve 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin reaksiyonundan iyi verimlilikte ürünler elde etmiştir (Pairkainyi 2000).



Şekil 1.40. 2,3-Disübstitüe kinazolinonların Sentezi

1.4.2.5. 2,4- Disübstitüe-4-(3H)-kinazolinonların sentezi

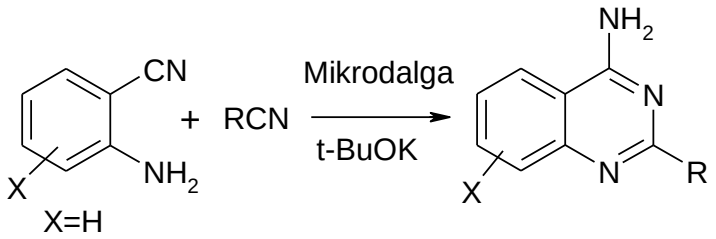
Szczepankiewicz 2-amino-N-arilbenzamidleri benzaldehit ya da halkadan sübstitüe türevleri ile reaksiyona sokarak 2-aril-4-arilamino-(1H)-2,3-dihidro kinazolinleri sentezlemiştir. Bu dihidrokinazolinleri potasyum permanganat ile muamele ederek makul verimlilikte aromatik kinazolinleri elde etmiştir (Connolly 2005).



R=H, R'=Ph R= 2- Br, 'R= 4-$MeOC_6H_4$ R=H, 'R= 3- MeC_6H_4

Şekil 1.41. 2,4-Disübstitüe-4(3H)-kinazolinonların Sentezi

Seijas, siyanoaromatik bileşikler ile antranilonitrillerin mikrodalga altında reaksiyonunu gerçekleştirerek 4-aminokinazolinleri iyi verimlikte sentezlemiştir. Örneğin; antranilonitril, 2-tiyofennitril ve potasyum *ter*-bütoksit bir tüpe ilave edilerek 1 dakika ısıtılmasıyla %90 verimle 4-amino-2-(2-tiyofenil)-kinazolin elde etmiştir (Connolly 2005).



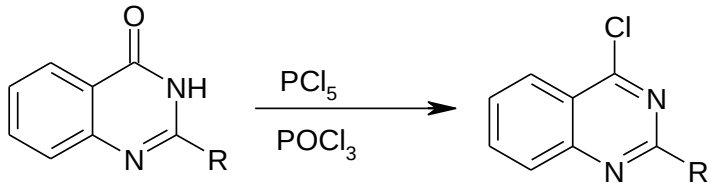
Şekil 1.42. 2,4-Disübstitüe-4(3H)-kinazolinonların mikrodalga ortamında Sentezi

1.4.3. Kinazolin-4(3H)-on'ların kimyasal reaksiyonları ve halka sisteminin kararlılığı

Kinazolinon halka sistemi oksidasyon, redüksiyon, hidroliz reaksiyonlarına ve diğer halka kırılmasına yönelik tasarlanmış işlemlere karşı oldukça kararlıdır. Kinazolinonun basit kimyasal oksidasyonla bozulmasına yönelik herhangi bir rapor mevcut değildir (Anonymous).

1.4.3.1. Halojenizasyon

Basit bir 2-sübstitüe-4(3H)-kinazolinon eşdeğer miktarda fosforoksiklorür içinde fosfor pentaklorür ile ısıtılırsa 4-klorokinazolin elde edilir (Bogert 1909).



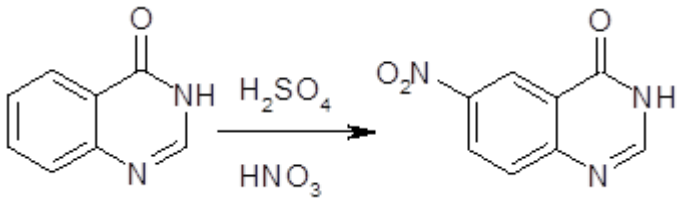
Şekil 1.43. 2-sübstitüe-4(3H)-kinazolinonlardan 4-klorokinazolin eldesi

1.4.3.2. Alkilasyon

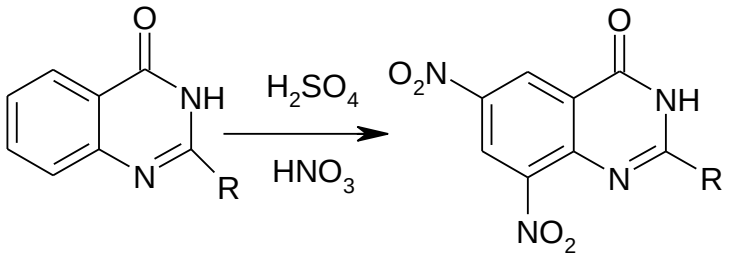
Kinazolinonların alkilasyonu tüm aromatik azot heterosiklik sistemler ile benzerdir ki bir hidroksil grup orto ya da para konumundaki azotta bulunur. Alkilasyon ortamı ve alkilasyon maddesi alkilasyonda izlenen yol faktörlerini belirleyicidir fakat heterosiklik azot değildir (Bogert 1907).

1.4.3.3. Nitrolama

4-(3H)-kinazolinon nitrik asit ile kaynatılarak 6-nitro-4-(3H)-kinazolinon vermek üzere sübstitüsyona uğrar. Bunun ileri nitrolanmasında ikinci azot grubunun girdiği gözlenmiş ve 6,8-dinitro türevleri elde edilmiştir (Anonymous).



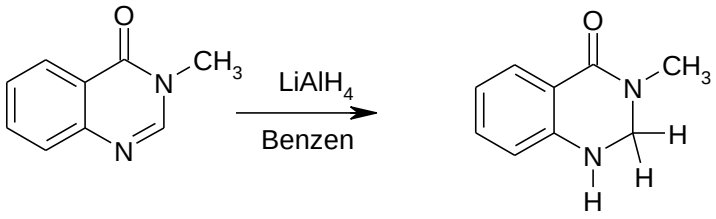
2-Sübstitüe-4(3H)-kinazolinonların benzer ortamlarda benzer şekilde davrandığı bulunmuştur.



Şekil 1.44. Kinazolinonların nitrolanması

1.4.3.4. Redüksiyon

3-Metil-4(3H)-kinazolinon benzende lityum alüminyum hidrür ($LiAlH_4$) ile indirgenmesi sonucunda 2,3-dihidro-3-metil-4-(1H)-kinazolinon elde edilir (Misra 1952).



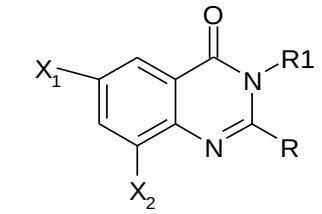
Şekil 1.45. 3-Metil-4(3H)-kinazolinonun redüksiyonu

1.4.4. Kinazolin-4(3H)-on'ların biyolojik önemi

4(3H)-Kinazolinon halka sistemi içeren bileşikler antitümör, antikonvülsan, antitüberküloz, antienflamatuvar, analjezik, antimikrobiyal, antikoksidal,

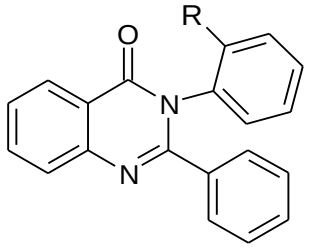
sedatifhipnotik, antihiperlipidemik, antihipertansif aktiviteye sahiptirler. Kinazolin çekirdeği taşıyan farmasötik aktiviteye sahip bir çok alkaloid bulunmuştur (Anonymous).

4(3H)-Kinazolinon halkası taşıyan bileşiklerin değişik farmakolojik aktivitelere sahip oldukları ve günümüzde ilaç etken maddesi olarak kullanıldıkları bilinmektedir (Rashmi 2011).



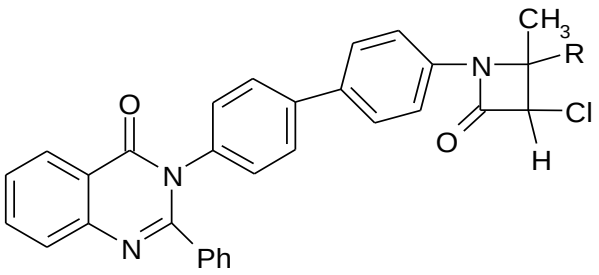
Şekil 1.46. 2,3-Disübstitüe Kinazolinon Türevleri

Kinazolinonun 2,3-disübstitüe türevleri önemli bir antienflamatuvar ve analjezik aktiviteye sahiptir (Mohamed 2010).



Şekil 1.47. 2-Fenil-3-disübstitüe kinazolin-4(3H)-on

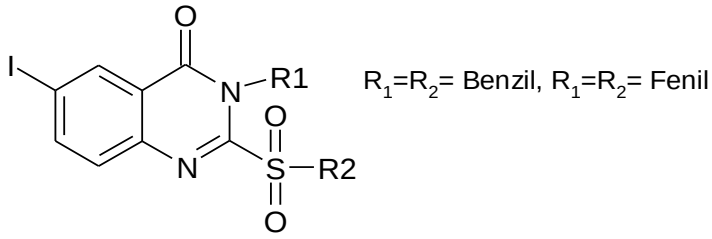
İncelenen yeni türevler arasında vaccinia (Vaksinya) virüs, parainfluenza-3 virüse karşı QAA bileşiği, hsv-1, hsv-2 ve vaccinia virüse karşı QOPD bileşiği, coxsackie virüse karşı QONA bileşiği etki göstermiştir (Selvam 2008).



Şekil 1.48. β-Laktam Kinazolinon Türevleri

β-Laktam kinazolinon türevleri *Escherichia coli* ve *bacillus subtilise* karşı antibakterial aktivite gösterirler (Rashmi 2011).

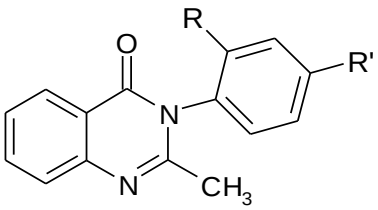
Farmasötik kimya tarafından 2 ya da 4 sübstitüe tiyokinazolinonların güçlü biyolojik antitüberküloz ajanlara benzediği tanımlanmıştır.



Şekil 1.49. 2-Alkiltiyo-6-iyodo-3-sübstitüekinazolin-4-on

Bu türev mycobacterium tuberculosis'e karşı iyi bir in-vitro tüberküloz aktivite göstermiştir (Rashmi 2011).

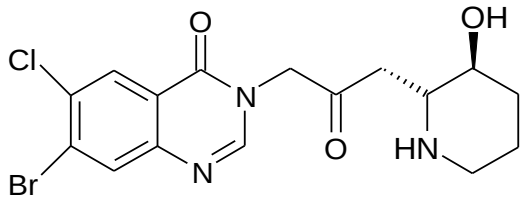
Guryal ve arkadaşları, 1955 yılında bazı kinazolinon türevlerinin oldukça iyi bir sedatif etkiye sahip olduklarını saptamışlardır (Rashmi 2011).



Şekil 1.50. 4-Kinazolinon Türevleri

Tablo 1.1. 4-Kinazolinon Türevli Sedatif - Hipnotik Bileşikler

BİLEŞİK	**R**	**R1**
Metakualon 2-metil-3-(o-tolil)-3,4-dihidro-4-kinazolinon	$-CH_3$	-H
Meklokualon 2-metil-3-(o-klorofenil)-3,4-dihidro-4-kinazolinon	-Cl	-H
Etakualon 2-metil-3-(o-etilfenil)-3,4-dihidro-4-kinazolinon	$-C_2H_5$	-H
Nitrometakualon 2-metil-3-(2-metoksi-4-nitrofenil)-3,4-dihidro-4-kinazolinon	$-OCH_3$	$-NO_2$



7-Bromo-6-kloro-3-(3-hidroksi-2-piperidin)-2-oksopropil-4(3H)-kinazolin

Şekil 1.51. Halofiginon

Halofuginon, yaklaşık yirmi yıldır veteriner hekimlikte kümes hayvanlarında koksidiyoz enfeksiyonlarından korunma amacıyla antikoksidiyal ajan olarak kullanılmaktadır. Halofuginon düşük toksisiteli geniş spektrumlu bir ilaçtır (Tuncer 2007).

1.5. Canlılar

1.5.1. Canlı Hücrelerinin Yapısı ve Özellikleri

Biyokimyasal reaksiyonlar canlıların en küçük birimi olan hücrelerde meydana gelir. Mikroskopla bakıldığında yapısı çok karmaşık gibi görünen tek bir hücre içinde sürekli olarak ve birbirini etkilemeden biyokimyasal maddeler sentezlenir, yıkılır, enerji üretilir, yüksek enerjili koenzimler üretilir, birimler arasında iletişim sağlanır. Bütün bunların yürütülmesi için hücre içinde yüksek düzeyde bir organizasyon, alt yapı, düzen ve eşgüdüm vardır. Hücrenin yapısı bakımından canlılar ikiye ayrılır (Wikipedia 2014).

- Prokaryotlar(tek hücreliler)
- Ökaryotlar(çok hücreliler)

Çok hücrelilerde ikiye ayrılır. Bitkiler ve Hayvanlar

1.5.2. Ökaryot hücreler

Ökaryot yani çok hücreli canlılar ortalama çapları 20-25 μm, geometrik şekilleri elipsoite yakın olan hücrelerin hareket etmeyecek şekilde yan yana gelmeleriyle oluşmuşlardır. Bitkiler ve hayvanlar olarak ikiye ayrılırlar. Her iki canlı türünün hücre yapılarında ortak ve ayrıcalıklı yanlar vardır. Özellikle her ikisi de prokaryot hücrelerden daha karmaşıktır ve hücre içinde zarlarla ayrılmış organel denilen bağımsız birimler vardır.

1.5.3. Prokaryot hücreler

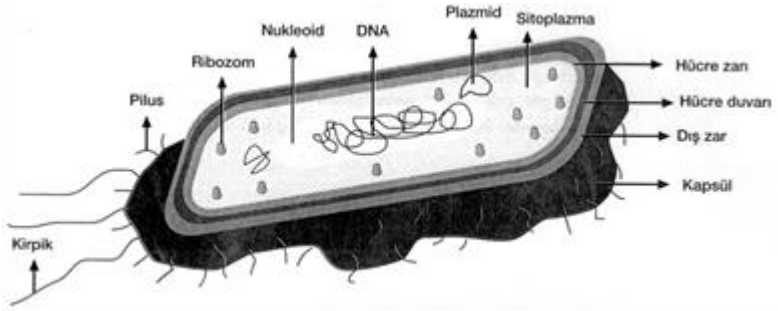
Prokaryotlarda genetik maddeyi oluşturan tek bir kromozom vardır, bu başı ve sonu birleşmiş dairesel bir DNA dır. Tipik bir prokaryot hücre, hücre duvarı, hücre membranı, ribozom ve nüklear bölgeden ibarettir. Hücre membranı, hücreyi dışarıdan gelebilecek olan herhangi bir etkiye karşı koruyucu vazife gören bir yapıdır. Ribozomlar, protein ve ribonükleik asit molekülünden oluşan küçük yapılardır. Hücredeki ribozomlar, sadece elektron mikroskobu ile görülebilirler. Bir prokaryotik hücrenin bulundurduğu ribozom sayısı 10.000 civarındadır. Prokaryotik ribozomlar 30S ve 50S büyüklüğünde iki alt birimden oluşan nükleoprotein yapılarıdır. Sağlam bir prokaryot ribozomu 70S büyüklüğe sahiptir (Üzümcü 2009).

Prokaryotik hücreler gerçek bir nükleusa sahip değildirler. Prokaryotik hücrelerde nükleusun fonksiyonlarını sadece tek ve uzun bir molekülü, bu hücrelerde az veya çok serbest olarak bulunmaktadır. Hepsi olmamakla birlikte, pek çok Prokaryotik mikroorganizma hareket edebilme özelliğine sahiptir. Prokaryotik hücrelerin hareketleri, genellikle flagella adı verilen organeller yardımıyla olmaktadır. Prokaryotik canlılar bakteriler, virüsler ve mavi- yeşil alglerdir (Üzümcü 2009).

1.5.3.1. Bakteriler

Bakteriler, basit canlılar olmalarına karşın özel birçok biyolojik özelliklerden sorumlu çok iyi gelişmiş hücre yapısına sahiptir. Çok küçüktürler, yaklaşık 0,5-5 µm büyüklüğündedirler. İlk bakteri 1683 yılında Antony Van Leeuwenhok tarafından gözlenmiştir (Tüzün 2005).

Bakteriler bazı iç ve dış yapılara sahiptirler.



Şekil 1.56. Tipik bir bakterinin üzerindeki yapılar

Kapsül; Bakteri hücresini korur polisakkaritlerden oluşmuştur (Tüzün 2005).

Plazmitler; Küçük DNA lardır. Dışarıdan hücre içine girmiş olan küçük parçalar halinde ki yabancı DNA, protein gibi kalıntıları yok etmek için enzimler üretmek ve dışardan gelen zehirli maddelerin etkisini yok etmek için madde sentezlemek.

Tüycükler ve kamçılar; Hücrenin dışında hareket veye titreşim özelliği bulunan protein yapılı iplikçiklerdir. Sulu ortamda bakterinin hareket etmesini sağlar.

Hücre duvarı; Bakterilerde hücre duvarının temel maddesi peptidoglikan dır. Bunun dışında takoik asit, lipopolisakkarit, lipoproteinler gibi biyopolimerlerde bulunur.

Periplazmik aralık; Hücre duvarı ile hücre zarı arasında bulunan içi özel sıvı ile dolu olan bölgedir. Bakteri hareket halindeyken zarın duvara sürtünerek aşınmasını önler.

Hücre zarı; Stoplazmayı çevreleyen bir zardır. Çift katmanlı lipit oluşumludur.

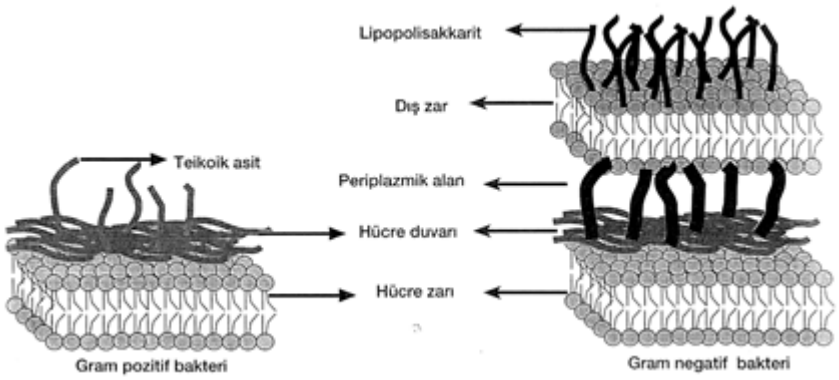
Stoplazma; Hücrenin içini dolduran protein yapısında kıvamlı bir sıvıdır.

Ribozom; Bunlar protein sentez aygıtları ve hücrenin en küçük etkin öğesidir (Tüzün 2005).

1.5.3.1.1. Gram pozitif ve gram negatif bakterileri

Bakteri preparatı bazik boyarmadde(kristalviyole) ve iyot çözeltisi belirteciyle etkileştirilir. Bakteri boyanırsa gram pozitif, boya tutmazsa gram negatif bakteridir (Tüzün 2005).

Gram pozitif bakterilerinin hücre duvarlarında peptidoglikan ve takoik asit polimerleri bulunur. Takoik asit polimerleri fosfodiester bağları taşır, dolayısıyla fosforik asitin tek OH grubu serbesttir. Ve fizyolojik PH ortamında negatif iyon şeklinde bulunur. Bazik boyar madde ise tuzu halindedir ve katyon halindedir. Bu ikisi tuz bağı oluşturarak bağlanırlar ve bakteri boyanmış olur (Tüzün 2005).



Şekil 1.57. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde bulunan zarların dizilişi (Demirel 2012)

Gram negatif bakterilerinin hücre duvarı yapısı ise peptidoglikan, lipopolisakkarit, lipoprotein şeklindedir. Takoik asit ya çok az bulunur ya da hiç bulunmaz dolayısıyla bazik boya ile boyanmaz (Tüzün 2005).

Bakteriler şekillerine göre dört ana gruba ayrılır çubuk şeklinde olan bakteriler, yuvarlak şekildeki bakteriler, spiral şeklindeki bakteriler, virgül şeklinde ki bakterilerdir (Demirel 2012).

Çubuk şeklindeki bakteriler, Mycobacterium tuberculosis, Corynebacterium diphteria, Salmonella typhumirium.

Yuvaklak şekilde olanlar genellikle kamçısızdırlar. Staphylococcus aureus , Neisseria gonorrhoea gibi bakteriler örnek verilebilir

Spiral şeklinde olanlar kıvrımlıdırlar. Treponema pallidum, Spirillum volutans bakterileri örnek verilebilir.

Virgül şeklinde olanlar virgül şeklinde tek kıvrımlıdırlar. Vibrio choleraee örnek verilebilir (Demirel 2012).

1.6. Antimikrobiyaller

Antimikrobiyaller, mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır. Ortak dezavantajları, yan etkilerinin olması ve mikroorganizmalarda direnç gelişimine neden olmalarıdır. Bu nedenle gerektiği durumlarda, etkene ve konağa ait faktörler dikkate alınarak seçilip kullanılmaları gerekir (Saran, Karahan 2010).

"Antibiyotikler", bazı bakteri ve mantarlarca üretilen ve diğer bakterilerin çoğalmasını engelleyen (bakteriyostatik) veya onları öldüren (bakterisidal) doğal maddelerdir. Penisilin, sefalosporinler ve makrolidler antibiyotiklere örnektir. Antibiyotiklerle aynı etkiyi gösteren, ancak sentetik olarak sentezlenen kimyasal bileşikler ise "kemoterapötik ajanlar" olarak adlandırılır. Sülfonamidler, kinolonlar, imidazoller bunlara örnektir. Bazı antibiyotikler veya türevleri kimyasal manüplasyonlarla sentezlenebilir (semi-sentetik antibiyotikler).

Antimikrobiyaller, etki mekanizmalarına göre beş sınıfta toplanırlar:

- **Hücre duvarı sentez inhibitörleri**;(Beta laktamlar, penisilinler, Glikopeptitler)
- **Protein sentez inhibitörleri**; (makrolidlerketolidler, linkozamidler, kloramfenikol, oksazolidinonlar, aminoglikozidler, tetrasiklinler, glisilsiklinler, vs)
- **Nükleik asit sentez inhibitörleri;** (kinolonlar, rifamisinler, metronidazol)

- **Antimetabolitler;** (trimetoprim-sülfametoksazol, paraamino salisilik asit).
- **Membran bütünlüğünü bozanlar.**

Sülfonamid ve penisilin gibi ilk antibakteriyellerin keşfinden sonra günümüze kadar birçok amtimikrobiyal ajan üretilmiştir. Ancak antimikrobiyellere karşı direnç sorunu ele alındığında bu antimikrobiyaller yeterli değildir ve daha fazlasına ihtiyaç vardır (Saran, Karahan 2010).

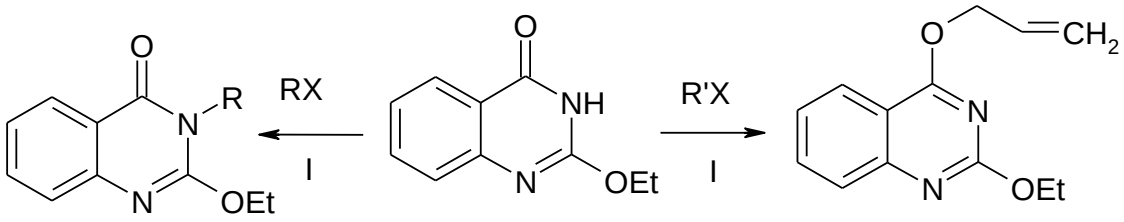
Direnç

Antibiyotikleri bilinçsiz kullanımı sonucunda bakteriler kullanılan ilaca karşı direnç gelişimi gösterirler. Bakteriler ilacı etkisizleştiren enzimler üretirler. Direnç gelişimi gram pozitif gram negatif, aerobik, anaerobik ve maycobacterium türlerinde yaygın olarak gözlemlenebilmektedir (Akalın 1995).

Antimikrobiyal direnç sorunu yarınında büyük sorunudur. Bunun üstesinden gelebilmek için, bakteriyel direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, direnç mekanizmalarından etkilenmeyen yeni laçların geliştirilmesi, antibiyotik kullanım politikalarının geliştirilmesi ve eğitimdir (Akalın 1995).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Khalid M. Darwish ve ark. (2011), 2-Etoksi-4(3H)-kinazolinon türevlerini sentezlemişler ve sentezledikleri bu bileşiğin çeşitli halojenürler ile reaksiyona girmesine olanak sağlamışlardır. Alkil, benzil, alil, açil, haloasetil, krotonil, benzoil, 2-furoil ve 1-naftalensülfonil halojenürler kinazolin ve kinazolinon türevleri ile reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Fosfor oksiklorür, fosfor pentasülfıd, etil kloroformat, etil kloroasetat, α-bromoglukoz tetraasetat, p-açilaminobenzensülfonil klorür, akrilonitril, kalkon ve kalkon oksit ile 2-etoksi-4(3H)-kinazolinon bileşiğinin reaksiyonları da incelenmiştir. Reaksiyon yolunu belirlemede çözücü rolünün önemi ve sentezlenen ürünlerin tipleri tartışıldı. Bazı türevler mantar suşları ve gram(+), gram(-) bakterilerine karşı biyolojik tarama testi için seçilmiştir.

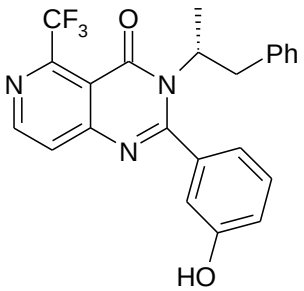


RX: CH_3; CH_3CH_2I; $PhCH_2I$; $ClCH_2COOEt$ R'X: CH_2=CH - CH_2Br

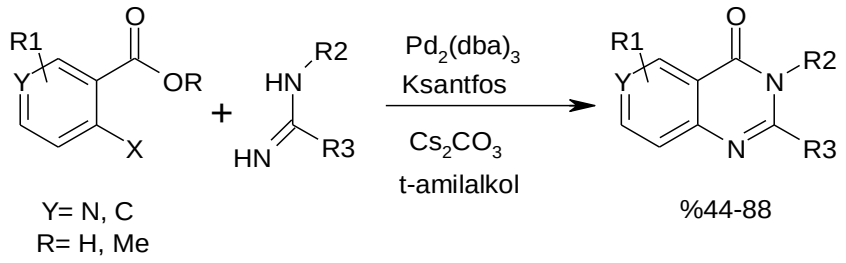
I= Kuru aseton/ K_2CO_3

Şekil 2.1. 2-Etoksikinazolinon bileşiği

Bryan Li ve ark. (2012), Pirido-[4,3-d]-pirimidin-4(3H)-on'u bir dizi reaksiyon sonucunda elde etmişlerdir. Amidin arilasyon metodunun kinazolin-4(3H)-on'ların sentezleri için de uygulanabilir olduğunu kanıtlamışlardır. Bu reaksiyonla, 2-bromo ya da 2-iyodobenzoat esterleri ile amidinlerin reaksiyonundan 44-89% verimlerde sübstitüe kinazolin-4(3H)-onlar elde etmişlerdir.

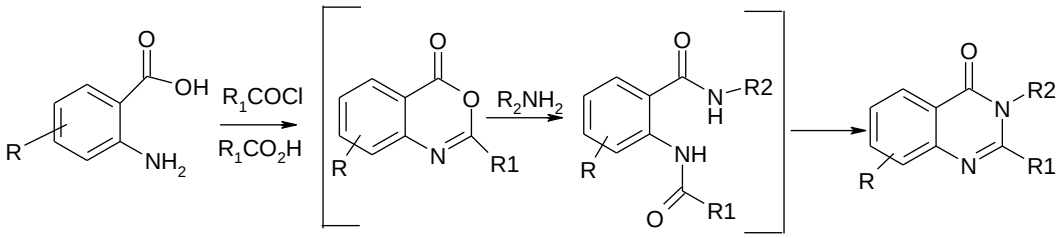


Şekil 2.2. Pirido[4,3-d] pirimidin-4 (3H)-on



Şekil 2.3. Sübstitüe-4(3H)-on Kinazolinon eldesi

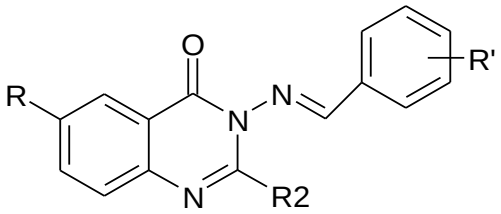
Ji-Feng Liu ve ark. (2004), 2,3-disübstitüe kinazolinonları mikrodalga ortamında iki aşamada sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler fiziksel, kimyasal ve analitik veriler ile karakterize edilmiştir. Reaksiyonlar kısa sürelerde ve yüksek verimliliklerde elde edilmiştir.



R=H , 5- Me, 4-Cl, R_1 =Ph, Et, Me, R2= Ph, Bn

Şekil 2.4. 2,3-Disübstitüe kinazolinon eldesi

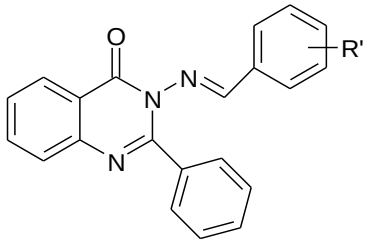
Baoan Song ve ark. (2007), etanolde sübstitüe benzaldehitler ile 3-amino-2-arilkinazolin-4(3H)-onları uygun şekilde muamele ederek çeşitli 4(3H)-kinazolinon türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin yapılarını element analizi, IR, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR spektrumları ile karakterize etmişlerdir. 2-aril ya da 2-metil-3-(sübstitüebenzalamino)-4-(3H)-kinazolinon bileşiklerinin iyi bir antiviral aktivite gösterdiklerini raporlamışlardır. Yapılan ölçümler neticesinde bazı savunma enzimlerinin aktivitelerini arttırarak virüslerin çoğalmasını ve hareketlerini zayıflattığını gözlemlemişlerdir.



R= H, 6- Br, R'= Cl, F, OH, OMe, NO_2 R2= Ph, 4-pridinil, Me

Şekil 2.5. 2-aril- ya da 2-metil-3-(sübstitüe-benzalamino)-4-(3H)-kinazolinon bileşikleri

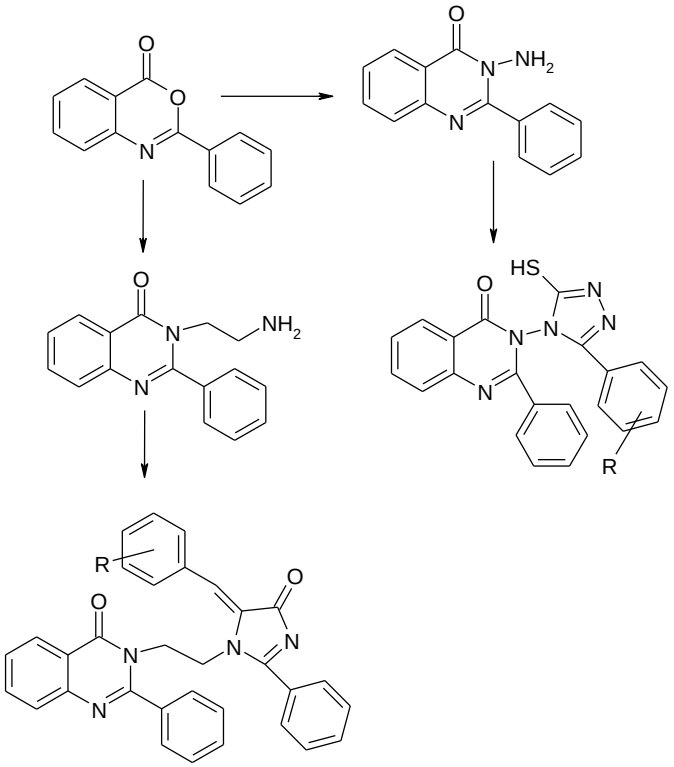
Ashis Kumar Nanda ve ark. (2007), 3-(arilidenamino)-2-fenilkinazolin-4(3H)-olanları sentezlemişlerdir. Tüm bileşikler, 2-pozisyonunda bir fenil grubu ihtiva ederken arilidenamino grubu üzerinden çeşitli sübstitüentlerle türevlendirmişlerdir. Elde edilen bileşiklerin gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) ve gram-negatif bakterilere (*Escherichia coli* ve *Shigella dysenteriae*) karşı aktiviteleri bulanıklık ölçme yöntemi ile incelenmiştir. Kinazolinonun 3-arilidenamino sübstitüentli gruplarının antibakteriyel etkiyi arttırdığı kanıtlanmıştır. Ön QSAR çalışmaları programlı bilgisayarlar kullanılarak yapılmış ve Hammett'in sigma sabitleri ve sübstitüentin molar refraktivitesi kullanılarak bölüm katsayıları ve değerleri hesaplanmıştır.



2-OH, 4-OCH_3, 4-F, 4-Cl, 3-OCH_3, 4-OH, 3-NO_2, H

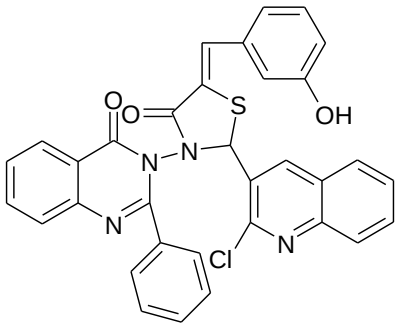
Şekil 2.6. 3-arilidenamino kinazolinon türevli bileşik

Rajasekaran Subramaniam ve ark. (2010), kinazolinon ve türevlerinin anti-inflammatuar, antimikrobiyal, antitümör, antioksidan ve anti-HIV aktivite gibi çeşitli biyolojik aktivitelerini ve imidazollerin, triazollerin antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerini göz önünde bulundurarak, araştırmalarında kinazolinon bileşiklerinin bir kısmının heterohalkalı kısımlarını imidazoller ve triazoller ile etkileştirerek bir seri yeni bileşik elde etmişlerdir. Sentezlenen tüm bileşiklerin *S.aureus, B.subtilis, E.coli* ve *K. pneumonia*'e karşı antibakteriyel aktivite gösterdiklerini kanıtlamışlar ve invitro antioksidan aktiviteleri temel metod (DPPH) ile incelenmiştir. Tiyol grup içeren bu ilginç bileşiklerin, serinin diğer türevlerinden daha belirgin antioksidan aktivite gösterdiklerini belirlemişlerdir.



Şekil 2.7. İmidazol ve triazol türevli kinazolinon bileşikleri

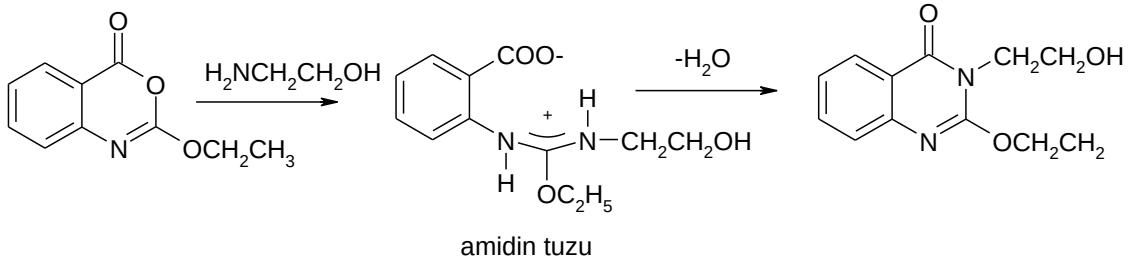
N.C. Desai ve ark. (2011), bir dizi 2-(2-klorokinolin-3-il)-5-((aril)benziliden)-3-(4-okso-2-fenilkinazolin-3(4H)-il)tiyazolidin-4-onları sentezlemişler ve farklı kimyasal dönüşüm parametrelerinin optimizasyonunu oluşturmak amacıyla, bu reaksiyonların her bir aşamasında farklı reaksiyon ortamları, çözücüler ve katalizörler kullanmışlardır. Sentezlenen bileşiklerin yapılarını element analizi, IR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları ile karakterize etmişlerdir. Sentezlenen bütün bileşikler çeşitli mantar ve bakteri suşlarına karşı taranmıştır.



Şekil 2.8. 2-(2-klorokinolin-3-il)-5-((aril)benziliden)-3-(4-okso-2-fenilkinazolin-3(4H)il)tiyazolidin-4-on

Khalid M. Darwish ve ark. (2011), 2-etoksi-(4H)-3,1-benzoksazinon'un azot nükleofiline karşı davranışını araştırmışlardır. Çalışmalarında etanolamin, aromatik

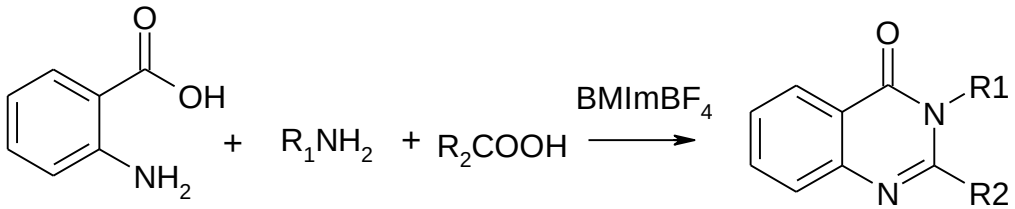
aminler(p-toluidin, p-anisidin, p-hidroksianilin, o-hidroksianilin, o-bromoanilin, o-fenilendiamin, o-tolidindiamin gibi) p-aminobenzoikasit, glukozamin hidroklorür, 2-aminonikotinik asit, 1-naftalensülfonik asit hidrazid, n-dekanoik asit hidrazid, benzoik asit hidrazid, semikarbazid, amino asitler (örneğin, D, L-alanin, L-asparagin, L-arjinin) ve 2-aminotiyodiazolleri kullanmışlardır. Amidin tuzunun oluşumu reaksiyonda ara ürün olarak kabul edilmiştir. Reaksiyonlarda bazı çözücülerin etkilerini de incelemişlerdir. Tüm yeni kinazolin ve kinazolinon türevlerinin yapıları heterosiklik halka açma ve halka kapaması ile elde edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin, IR, MS, ^{1}H NMR spektral analizleri yapılmıştır. Ayrıca bazı yeni sentezlenen türevlerin antimikrobiyal potansiyelleri araştırılmıştır.



amidin tuzu

Şekil 2.9. Sübstitüe kinazolinon eldesi

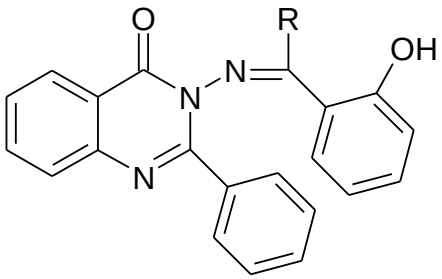
Shinde, Narayan D ve ark. (2009), 4(3H)-Kinazolinonları antranilik asit, karboksilik asit ve anilini nötral koşullarda çözücüsüz ortamda ve 1-n-bütil-3-metil-imidazolyum tetrafloroborat (BMImBF4) katalizörü varlığında yüksek verimliliklerde elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin yapılarını element analizi, IR, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları ile karakterize etmişlerdir.



Şekil 2.10. Sübstitüe kinazolinon eldesi

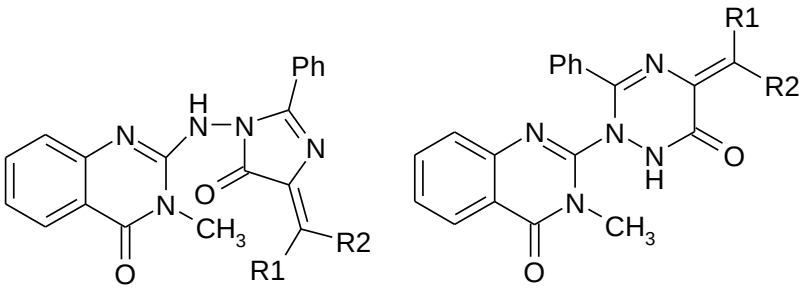
Krishnan Suresh Kumar ve ark. (2010), 3-amino-2-fenil kinazolin-4-(3) H-on ile çeşitli sübstitüe karbonil bileşiklerinden Schiff bazı oluşumuyla bir seri 3-(benzilidenamino)-2-fenilkinazolin-4(3H)-onları sentezlemişler ve bunların kimyasal

yapıları spektral çalışmalarla aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksite ve antiviral aktivitelerini herpes simplex virüs-1, herpes simplex virüs-2, vaccinia virüsü, veziküler stomatit virüsü, Coxsackie virüsü, Punta Toro virüsü, influenza virüslerine karşı değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre bileşiğin çok iyi antiviral aktivite gösterdiği anlaşılmıştır.



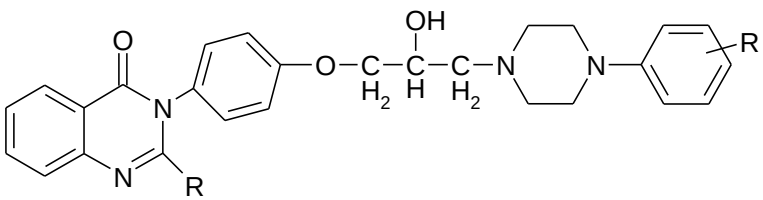
Şekil 2.11. 3-(benzilidenamino)-2-fenilkinazolin-4 (3H)-on

Ahmad Momeni Tikdari ve ark. (2006), 5-(4H)-oksazolon türevlerinden 2-imidazolin-5-on halka içeren, 5-(4H)-kinazolinonları sentezlemişlerdir.



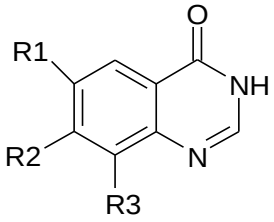
Şekil 2.12. 5-(4H)-kinazolinon türevleri

Samir Botros ve Samir F. Saad (1989), antihipertansif aktiviteli yedi tane 2-sübstitüe-3-[4-[3-(4-aril-l-piperazinil)-isopropanoksi]-fenil]-4(3H)-kinazolinonları sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin farmakolojik test sonuçlarına göre belirgin ve sürekli hipotansif etki gösterdikleri anlaşılmıştır. Normal anestezi altındaki fareler üzerinde test etmişler ve merkezi sinir sistemini yatıştırıcı etkilerinin de olduğunu kanıtlamışlardır.



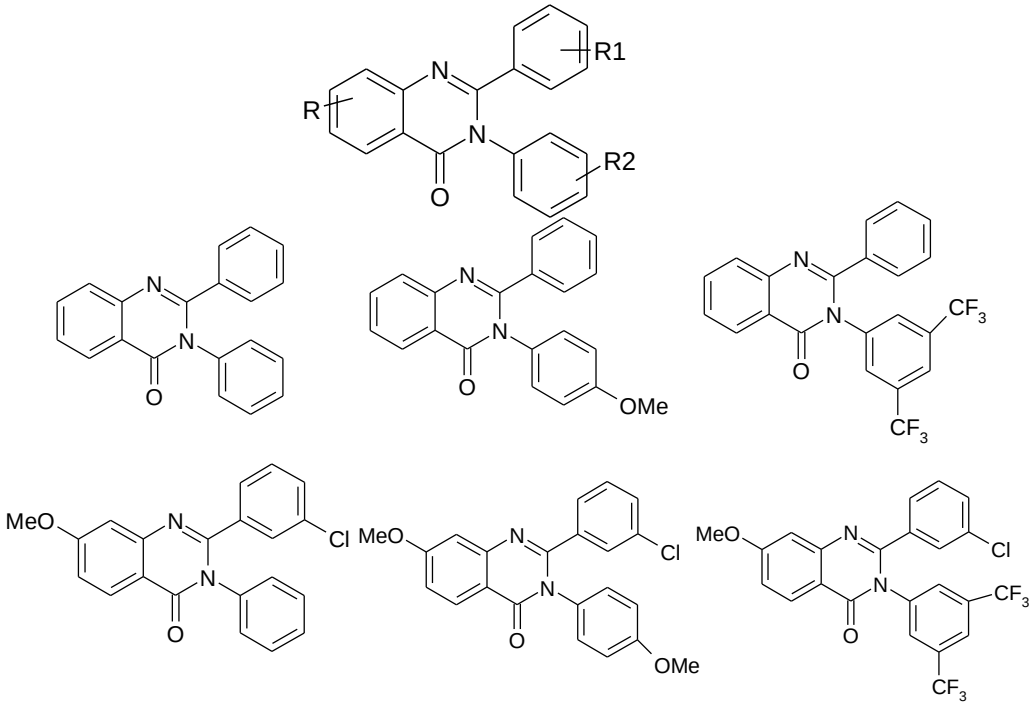
Şekil 2.13. 2-sübstitüe-3-[4-[3-(4-aril-l-piperazinil)-isopropanoksi]-fenil]-4(3H)-kinazolinon

Francois-Rene´ Alexandre ve ark. (2002), 3H-kinazolin-4-on bileşiğini mikrodalga ortamında sentezlemişlerdir. Mikrodalga koşullarını geleneksel reaksiyon koşullarıyla kıyaslayarak yorumlamışlardır.



Şekil 2.14. 4(3H)-kinazolinon türevi

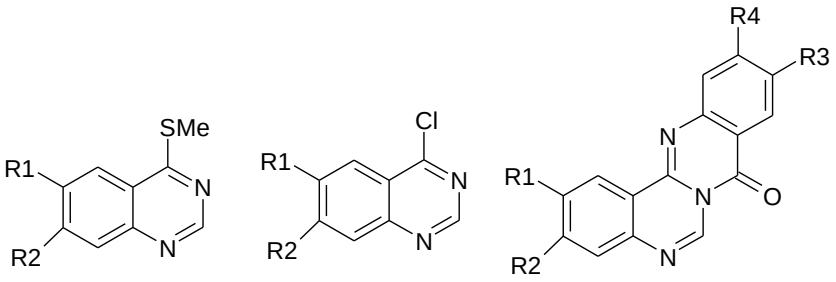
Jin-Quan Yu ve ark. (2009), antranilik asitten anilidleri orto-C-H bağların karboksilasyonu için Pd(II) katalizli reaksiyon metodu geliştirmişlerdir. Bu prosedür farmasötik ve biyolojik açıdan önemli moleküllerin hızlı bir şekilde tepkimesi için etkili bir strateji sağlamıştır. Kinazolinonları bu şekilde elde etmiştir.



Şekil 2.15. Kinazolinon türevli bileşikleri

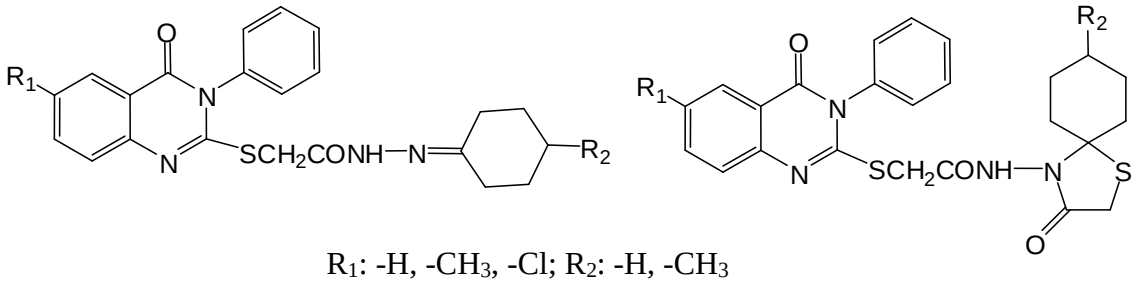
Thierry Besson ve ark. (2002), 8H-Kinazolino[4,3-H]kinazolin-8-on için etkili mikrodalga destekli çok basamaklı bir sentez araştırmışlardır. Sentez antranilik asitten 2-Niementowski kondensasyon reaksiyonunu içerir. Homojen ya da heterojen ortamlarda tasarlanan bileşiklerin uygun sentezlerini geliştirmek amacıyla çalışmışlardır. Kinazolinlerin sülfürlenmesini Lawesson’s Reaktifi kullanılarak mikrodalga ışınları altında gerçekleştirmişlerdir. Mikrodalgada kinazolinonların

fosforilklorit ile reaksiyonu sonucu kısa sürelerde çok iyi verimliliklerde 4-klorokinazolinleri elde etmişlerdir.



Şekil 2.16. Kinazolinon türevleri

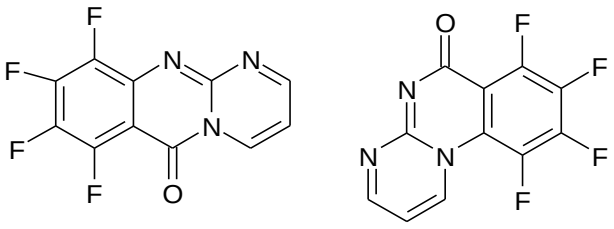
Karalı ve ark. (1998), {3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il}-merkaptoasetik asit siklohekzilidenhidrazit ve 4-{(3-fenil-4(3H)-kinazolinon-2-il)merkaptoasetilamino-4}-aza-1-tiyaspiro[4.5]dekan-3-on bileşiklerini sentez etmişlerdir. Araştırmacılar, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*, *Tricophyton mentagrophytes* ve *Tricophyton rubrum* mantar suşlarına karşı antifungal aktiviteleri test edilen bileşiklerin çoğunun aktif olduklarını kaydetmişlerdir.



R_1: -H, -CH_3, -Cl; R_2: -H, -CH_3

Şekil 2.17. 2-Fenil-3-sübstitüekinazolinon türevleri

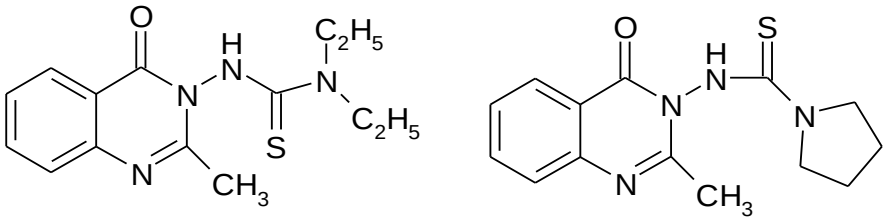
Deetz ve ark. (2001), sentezledikleri sübstitüe-4(3H)-kinazolinon türevlerinin uygulanılan 60 adet tümör hücresine karşı orta derecede etkili olduklarını bildirmişlerdir.



Şekil 2.18. Sübstitüe-4(3H)-kinazolinon türevleri

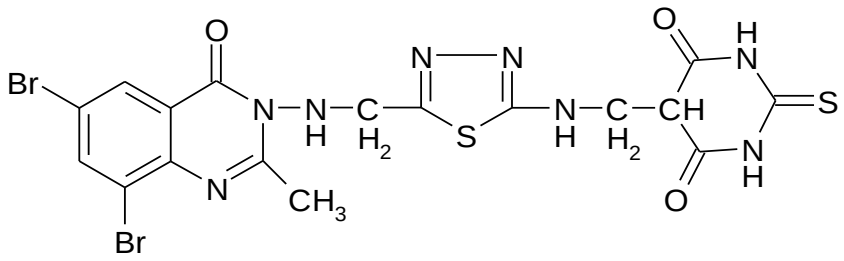
Alagarsamy ve ark. (2003), (2-metil-4-okso-3H-kinazolin-3-il)ditiyokarbamik asit metil esterinin farklı aminler ile tepkimesinden 2-metil-3-sübstitüekinazolin-4(3H)-

on'ları elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin diklofenak sodyum standardına karşı analjezik ve antienflamatuvar etkilerini incelemişler, 1,1-dietil-3-(2-metil-4-okso-3H-kinazolin-3-il)tiyoüre(I) ve 1-pirolidin-3-(2-metil-4-okso-3H-kinazolin-3-il)tiyoüre(II) bileşiklerinin uygulanan standarda kıyasla daha kuvvetli analjezik ve antienflamatuvar etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



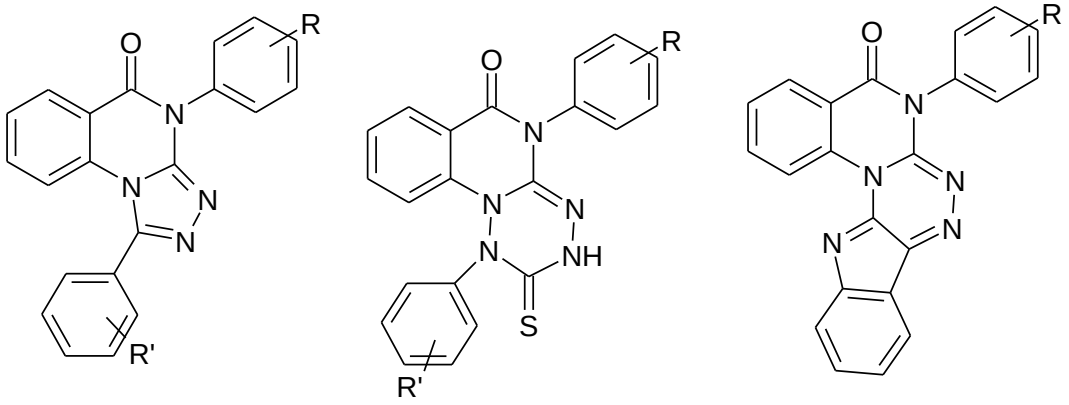
Şekil 2.19. 2-metil-3-sübstitüekinazolin- 4(3H)-on türevleri

Archana ve ark. (2004), antikonvülsan aktiviteye sahip bir seri sübstitüe kinazolinon-2-okso/tiyobarbitürik asit türevi bileşikleri sentezlemişlerdir. Elde edilen bileşikler içerisinde özellikle 5-{2'-aminometilen-5'-[3"-aminometilen-2"-metil-6",8"-dibromokinazolin-4"(3"H)-on]-1',3',4'-tiyadiazol-2'-il}-2-tiyobarbitürik asit yapısına sahip bileşiğin, fenitoin sodyum standart maddesi ile kıyaslandığında % 90 daha yüksek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



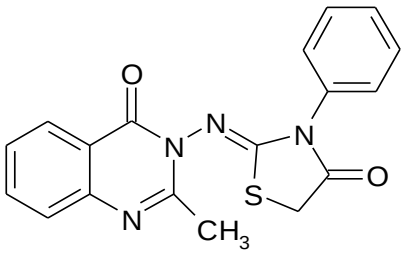
Şekil 2.20. Sübstitüe kinazolinon türevli bileşik

Pandey ve ark. (2009), 3-(sübstitüefenil)-2-hidrazinokinazolin-4-on bileşiğinden [1,2,4]-triazol, [1,2,4]-triazin ve [1,2,4,5]-tetrazin halkalı heterosiklik yapılarını içeren üç yeni kinazolinon türevi elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae, Bacillus Subtilis* suşlarına karşı önemli derecede antibakteriyal etkiye sahip olduklarını, *Candida albicans, Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger* mantar suşlarına karşı da önemli derecede antifungal etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



Şekil 2.21. 3-(Sübstitüefenil) kinazolinon türevli bileşikler

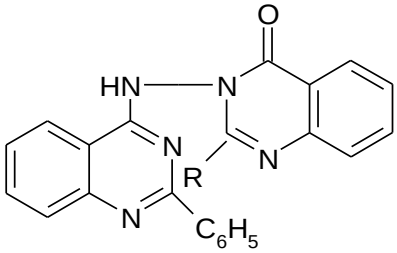
Büyüktimkin ve ark. (1984), 2-metil-3-amino-4(3H)-kinazolinon ile fenil izotiyosiyanatın reaksiyonundan kazandıkları tiyoüre türevini kloroasetik asitle sodyum asetat karşısında asetik asitli ortamda etkileştirerek 2-(2-metil-4-(3H)- kinazolinon-3-il)imino-3-fenil-4-tiyazolidinon bileşiğini sentezlemişlerdir.



R: -H, 4-Cl, 4-CH_3, 4-OCH_3; R': -H, 4-Cl, 2-CH_3, 4-CH_3, 4-OCH_3

Şekil 2.22. 2-(2-metil-4-(3H)- kinazolinon-3-il)imino-3-fenil-4-tiyazolidinon

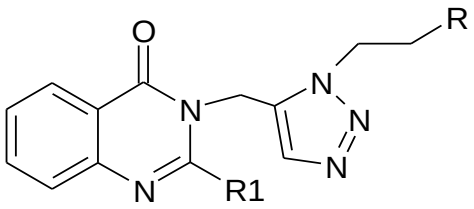
Tiwari ve ark. (2007), antranilik asit ve çeşitli asit türevleri kullanarak yeni bir seri kinazolinon türevleri dizayn etmiş ve sentezlemişlerdir.



Şekil 2.23. 2,4-sübstitüe kinazolinon türevli bileşik

Sentezlenen bileşiklerin yapıları elemental ve spektral (IR, ^{1}H NMR, FT-IR) yöntemlerle aydınlatmışlardır. Ayrıca sentezledikleri bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve antikanser özellikler de incelenmiştir.

Chandrika ve ark. (2010), kinazolinondan yola çıkarak N- ve O-propargil kinazolin türevlerini sentezlemiş, kinetik ve termodinamik olarak incelemişlerdir. Klik reaksiyonu ile her bir bileşik perfloro alkil azitler ile siklo katılma tepkimesi gerçekleştirmiştir. Daha sonra sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal özellikleri incelenmiş ve potansiyel antimikrobiyal ajan olabilecekleri belirlenmiştir.



Şekil 2.24. 3-Sübstitüekinazolinon

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Deneysel Kısım

3.1.1. Enstrümental teknikler

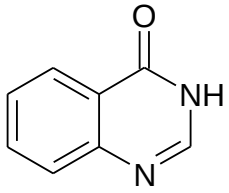
^{1}H NMR spektrumları DMSO veya $CDCl_3$ içerisinde 400 MHz Varian 6105 spektrofotometreleri ile alındı ve standart olarak TMS kullanıldı. NMR spektrumunda kimyasal kayma değerleri (δ) ppm cinsinden verildi**.** Erime noktası tayini Büchi B-540 marka erime noktası tayin cihazı ile yapıldı. IR spektrumları Perkin Elmer 100 FTIR spektrofotometresinden elde edildi. Elementel analizler, Leco CHNS-932 cihazı ile yapıldı. Analitik TLC'ler silika jel tabakasıyla (SiO_2, Merck 60 F254) kaplanmış alüminyum plakalar kullanılarak yapıldı. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su saflaştırma cihazıyla saflaştırılan saf su ile hazırlandı.

3.1.2. Sentez Metodları

Bu çalışmada literatür araştırmaları kapsamındaki metodlarla sentezlenen bileşikler yeni sentetik metodlarla modifiye edilmesiyle hazırlanmıştır. Bileşiklerin sentez yöntemleri aşağıda verilmiştir.

3.1.2.1. 4(3H)-kinazolinon sentezi (1)

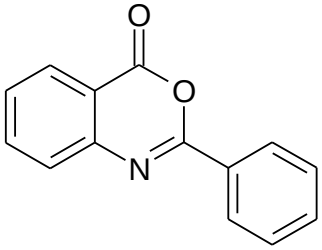
50 mL'lik dibi yuvarlak bir balona 4 g (30 mmol) antranilik asit ve 2,5 mL (60 mmol) formamit alınır. Reaktifler kum banyosunda erime noktalarının üzerinde bir sıcaklıkta tamamen reaksiyon gerçekleşip beyaz katı madde elde edilinceye kadar karıştırılarak kaynatılır. Elde edilen katı saf su ile yıkanarak kurutulur. Böylece reaksiyon çözücüsüz ve iyi verimde elde edilir (Niementowski 1895). Verim %70 (3,01g), E.n: 214^{o}C. IR (cm^{-1}): 1697 (C=O), 1608 (C=N), 3201 (N-H). ^{1}H NMR (DMSO): δ ppm 7,50 (t, 1H, *J*=7.6 Hz, ArH), 7.64 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, ArH,), 7.76-7.82 (m, 1H, ArH), 8.05 (s, 1H, N=CH), 8.09 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, N=CH), 12.24 (s, 1H, NH). Anal. Hesaplanan: $C_8H_6ON_2$: C, 65,0; H, 4,1; N, 19,1 %.Bulunan: C, 6,1; H, 4,2; N, 19,3 %.



Şekil 3.1. 4(3H)-Kinazolinon

3.1.2.2. 2-Fenil-4(3H)-3,1-benzoksazinon sentezi(1')

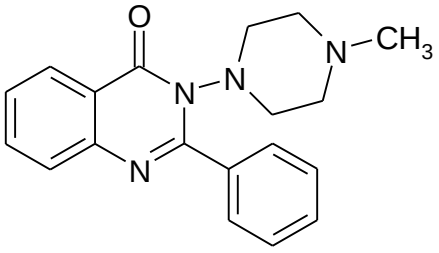
250 mL'lik iki boyunlu bir balona 3 g (20 mmol) antranilik asit alınır ve 26 mL (320 mmol) piridinde çözeltisi hazırlanır. Damlatma hunisi yardımıyla 2,5 mL (20 mmol) benzoil klorür damla damla ilave edilir. 0-5ºC de karıştırarak reaksiyon 1 saat boyunca gerçekleştirilir. 1 saatin sonunda deney balonu oda sıcaklığında 2 saat karıştırılır. $NaHCO_3$ çözeltisi ile nötralleştirilir. Elde edilen soluk sarı katı süzülür saf su ile yıkanarak kurutulur ve etanolden kristallendirilir (Anjani, 2008). Verim % 65 (3,12 g), E.n: 116 ºC. IR: 1760 cm^{-1} (C=O), 1609 cm^{-1} (C=N). Anal. Hesaplanan: $C_{14}H_9O_2N$: C, 75,3; H, 4,0; N, 6,3 %. Bulunan: C, 75,1; H, 4,1; N, 6,5 %.



Şekil 3.2. 2-Fenil-4(3H)-3,1-benzoksazinon

3.1.2.3. 3-(4-metilpiperazin)-2-fenil-4(3H)-kinazolinon sentezi (2)

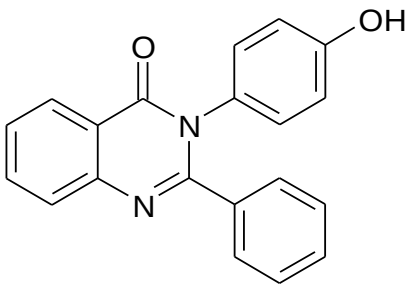
1 g (4.4 mmol) 2-fenil-4(3H)-3,1-benzoksazinon 100 mL'lik bir balona alınır. 4 mL (50 mmol) piridinde çözeltisi hazırlanır. Deney balonuna 1,6 mL (13 mmol) 1-amino-4-metilpiperazin ilave edilir. 2 saat 150ºC de karıştırılarak kaynatılır. Deney balonu oda sıcaklığında soğumaya bırakılır. Elde edilen katı saf su ile yıkanır, kurutulur ve etanolden kristallendirilir. Verim % 55 (0,8 g), E.n: 242ºC IR (cm^{-1}): 1673 (C=O), 1630 (C=N). ^{1}H NMR(DMSO): δ ppm 2.16(s, 3H, CH_3), 2.40(bs, 4H, CH_2NCH_2), 2.86(t, 4H, *J*=4.7 Hz, CH_2NCH_2), 7.18 (t, 1H, *J*=7.6 Hz, =CH), 7.50-7.67 (m, 5H, ArH), 7.73(d, 1H, *J*=8.2 Hz, =CH), 7.92 (d, 1H, *J*=7.6 Hz, =CH), 8.53 (d, 1H, *J*=8.2 Hz, =CH). Anal. Hesaplanan: $C_{19}H_{20}ON_4$: C, 71,2; H, 6,2; N, 17,5 %.Bulunan: C, 71,1; H, 6,3; N, 17,2 %.



Şekil 3.3. 3-(4-metilpiperazin)-2-fenil-4(3H)-kinazolinon

3.1.2.4. 3-(4-Hidroksifenil)-2-fenil-4(3H)-kinazolinon sentezi (3)

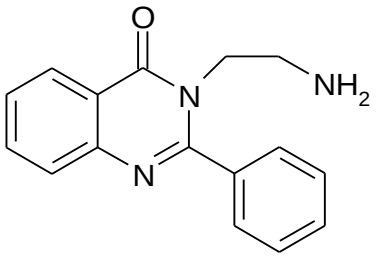
2 g (8,8 mmol) 2-fenil-4(3H)-3,1-benzoksazinon 100 mL'lik bir deney balonuna alınır. 8 mL (90 mmol) piridinde çözeltisi hazırlanır. Deney balonuna 3,3 g (30 mmol) 4-aminofenol ilave edilir. 100^{o}C'de 6 saat kaynatılır. Oda sıcaklığına kadar soğutularak saf su içerisine ilave edilir. Çöken kahverengi katı süzülür, saf su ile yıkanır, kurutulur. Etanolden kristallendirilir. Verim,% 67 (1,9 g). E.n: 248^{o}C. IR(cm^{-1}): 1662 (C=O), 1628 (C=N), 3272 (OH). ^{1}H NMR(DMSO): δ ppm 6.74 (d, 1H, *J*=8.8 Hz, =CH), 7.25 (t, 1H, *J*=7.8 Hz =CH), 7.44 (d, 2H, *J*=8.8 Hz, =CH), 7.53-7.64 (m, 5H, ArH), 7.87-7.94(m, 3H, PhH), 8.54 (d, 1H, *J*=7.8 Hz =CH), 9.35(s, 1H, OH). Anal. Hesaplanan: $C_{20}H_{14}O_2N_2$: C, 76,4; H, 4,4; N, 8,9 %.Bulunan: C, 76,2; H, 4,3; N, 8,7 %.



Şekil 3.4. 3-(4-Hidroksifenil)-2-fenil-4(3H)-Kinazolinon

3.1.2.5. 3-(2-aminoetil)-2-fenil-4(3H)-kinazolinon sentezi (4)

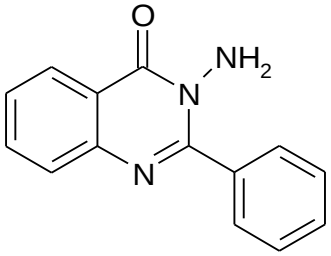
2 g (8,9 mmol) 2-fenil-4(3H)-3,1-benzoksazinon 100 mL'lik bir deney balonuna alınır. 26,7 mL (300 mmol) piridinde çözeltisi hazırlanır. 0,7 mL(10 mmol) etilendiamin ilave edilerek 100^{o}C de 6 saat boyunca karıştırılarak kaynatılır. Karışım oda sıcaklığında soğutulur, soğuk su içerisine aktarılır, elde edilen sarı katı süzülür saf su ile yıkanarak kurutulur. Etanolden kristallendirilir (Subramaniam, 2010). Verim %42 (1 g), E.n: 257^{o}C IR(cm^{-1}): 1645 (C=O), 1602 (C=N), 3279 (NH_2). ^{1}H NMR(DMSO): δ ppm 2.02-2.09(overlapped, 4H, CH_2, NH_2), 3.48-3.54(m, 2H, NCH_2), 7.08 (t, 1H, *J*=7.6 Hz, =CH), 7.45-7.65 (m, 5H, ArH), 7.87-7.92 (overlapped, 2H, =CH), 8.61 (d, 1H, *J*=8.2 Hz, =CH). Anal. Hesaplanan: $C_{16}H_{15}ON_3$: C, 72,4; H, 5,6; N, 15,8 %.Bulunan: C, 72,3; H, 5,5; N, 15,6 %.



Şekil 3.5. 3-(2-aminoetil)-2-fenil-4(3H)-Kinazolinon

3.1.2.6. 3-Amino-2-fenil-4(3H)-kinazolinon sentezi (5)

3 g (10 mmol) 2-fenil-4(3H)-3,1-benzoksazinon 100 mL'lik bir deney balonuna alınır. 12 mL (100 mmol) piridinde çözeltisi hazırlanır. 1,8 mL (30 mmol) $N_2H_4.H_2O$ ilave edilerek 100^oC de 1 saat boyunca karıştırılarak kaynatılır. Karışım oda sıcaklığında soğutulur elde edilen beyaz katı süzülür saf su ile yıkanarak kurutulur. Etanolden kristallendirilir (Alagarsamy 2003). Verim % 80 (2,5 g), E.n: 172^oC IR(cm^{-1}): 1647 (C=O), 1630 (C=N), 3297 (NH_2). ^1H NMR(DMSO): δ ppm 5.64(s, 2H, NH_2), 7.42-7.50(m, 3H, PhH, CH), 7.54 (t, 1H, *J*=5.6Hz, =CH), 7.69(d, 1H, *J*=8.0Hz, =CH), 7.76-7.87 (m, 3H, PhH, =CH), 8.17 (d, 1H, *J*=8.0 Hz, =CH). Anal. Hesaplanan: $C_{14}H_{11}ON_3$: C, 70,8; H, 4,6; N, 17,7 %.Bulunan: C, 70,6; H, 4,5; N, 17,5 %.

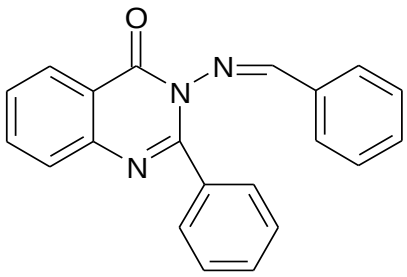


Şekil 3.6. 3-Amino-2-Fenil-4(3H)-Kinazolinon

3.1.2.7. 2-Fenil-3-(benzalamino)-4(3H)-kinazolinon sentezi (6)

3 g (10 mmol) 3-amino-2- fenil-4(3H)- kinazolinon 100 mL' lik deney balonuna alınarak 50 mL (800 mmol) etanolde çözünür. 1 mL (10 mmol) benzaldehit ilave edilir ve deney balonuna birkaç damla (0,5 mmol) asetik asit damlatılır. Petrol eteri/etil asetat(1:2) İTK da takip edilir. Tamamlanan reaksiyon karıştırılarak oda sıcaklığına kadar soğutulur. Elde edilen katı süzülür saf su ile yıkanır kurutulur ve % 95'lik etanolden kristallendirilir (Kumar 2010). Verim % 85(3,5 g), E.n: 196^oC. IR(cm^{-1}): 1643 (C=O). ^1H NMR($CDCl_3$): δ ppm 6.73(t, 1H, *J*=7.4 Hz, CH), 7.29(t, 1H, *J*=7.4Hz, =CH), 7.36-7.65(m, 7H, ArH), 7.84(s, 2H, =CH), 8.03(d, 2H, *J*=7.4Hz, =CH), 8.30(d,

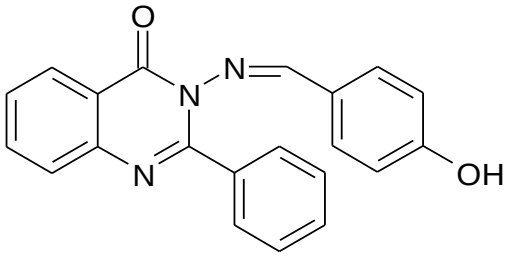
1H, *J*=8.2Hz, =CH), 8.56(s, 1H, N=CH). Anal. Hesaplanan: $C_{21}H_{15}ON_3$: C, 77,5; H, 4,6; N, 12,9 %. Bulunan: C, 77,5; H, 4,6; N, 12,9 %.



Şekil 3.7. 2-Fenil-3-(benzalamino)-4(3H)-Kinazolinon

3.1.2.8. 2- Fenil-3-(4-hidroksibenzalamino)-4(3H)-kinazolinon sentezi (7)

1,2 g (10 mmol) p-hidroksibenzaldehit 100 mL' lik deney balonuna alınarak 50 mL(800 mmol) etanolde çözünür. Deney balonuna 3 g (10 mmol) 3-amino-2-fenil-4(3H)- kinazolinon ilave edilir ve deney balonuna birkaç damla (0,5 mmol) asetik asit damlatılır. Petrol eteri/etil asetat (1:2) İTK da takip edilir. Tamamlanan reaksiyon karıştırılarak oda sıcaklığına kadar soğutulur. Elde edilen sarımtırak katı süzülür saf su ile yıkanır, kurutulur ve % 95'lik etanolden kristallendirilir (Kumar 2010). Verim % 89(3,8 g), E.n: 280^{o}C. IR(cm^{-1}): 1642 (C=O), 3185(OH). ^{1}H NMR(DMSO): δ ppm 6.83 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, =CH), 7.25(t, 1H, *J*=7.8 Hz, =CH), 7.53-7.66 (m, 6H, PhH), 7.88(d, 1H, *J*=7.8 Hz, =CH), 7.93(d, 2H, *J*=7.8 Hz, =CH), 8.33(s, 1H, N=CH), 8.57(d, 1H, *J*=8.2 Hz, =CH), 9.98(s, 1H, OH). Anal. Hesaplanan: $C_{21}H_{15}O_2N_3$: C, 73,9; H, 4,4; N, 12,3 %. Bulunan: C, 73,7; H, 4,3; N, 12,4 %.

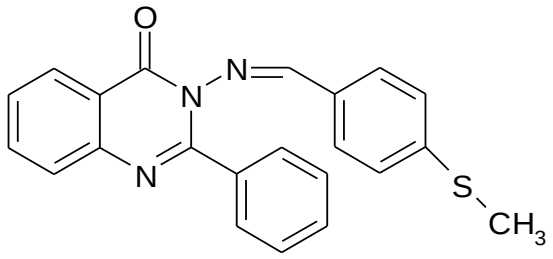


Şekil 1.8. 2- Fenil-3-(4-hidroksibenzalamino)-4(3H)-Kinazolinon

3.1.2.9. 2- Fenil-3-(4-metiltiyobenzalamino)-4(3H)-kinazolinon sentezi (8)

1 g (4,2 mmol) 3-amino-2-fenil-4(3H)- kinazolinon 100 mL'lik deney balonuna alınarak 21 mL (300 mmol) etanolde çözünür ve 0,5 mL (4,2 mmol) 4-(metiltiyo)benzaldehit ilave edilir. Deney balonuna birkaç damla (0,21 mmol) asetik asit

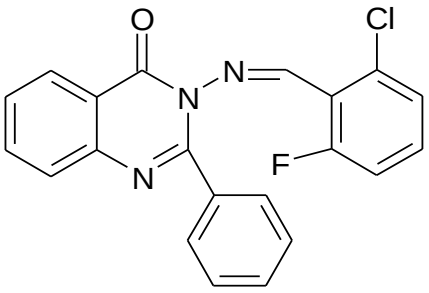
damlatılır. Petrol eteri/etil asetat(1:2) İTK da takip edilir. Tamamlanan reaksiyon karıştırılarak oda sıcaklığına kadar soğutulur. Elde edilen beyaz katı süzülür saf su ile yıkanır kurutulur ve % 95 etanolden kristallendirilir. Verim % 95 (1,5 g), E.n: 232^{o}C. IR(cm^{-1}): 1680 (C=O), 1635 (C=N). ^{1}H NMR(DMSO): δ ppm 2.52(s, 3H, CH_3), 6.89 (t, 1H, *J*=7.4 Hz, =CH), 7.24-7.28(m, 2H, SCHCH) 7.41 (t, 1H, *J*=7.4 Hz, =CH), 7.45-7.63 (m, 4H, PhH), 7.76 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, =CH), 8.05 (d, 2H, *J*=7.4 Hz, =CH), 8.37(s, 1H, N-N=CH), 8.48(d, 1H, *J*=8.2 Hz, =CH). Anal. Hesaplanan: $C_{22}H_{17}ON_3S$: C, 71,1; H, 4,6; N, 11,3;S, 8,6 %. Bulunan: C, 71,2; H, 4,5; N, 11,2;S, 8,7 %.



Şekil 1.9. 2-Fenil-3-(4-metiltiyobenzalamino)-4(3H)-Kinazolinon

3.1.2.10. 2-Fenil-3-(2-floro-6-klorobenzalamino)-4(3H)-kinazolinon sentezi (9)

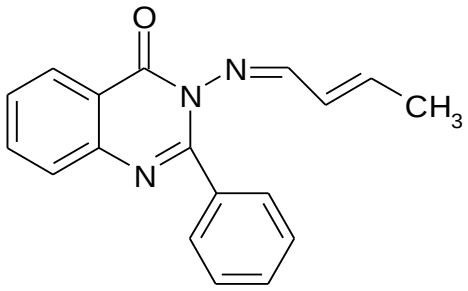
1,33 g (8,4 mmol) 2-floro-6-klorobenzaldehit 100 mL'lik deney balonuna alınarak 42 mL (700 mmol) etanolde çözünür. Deney balonuna 2 g (8,4 mmol) 3-amino-2-fenil-4(3H)-kinazolinon ilave edilir ve deney balonuna birkaç damla (0,42 mmol) asetik asit damlatılır. Petrol eteri/etil asetat (1:2) İTK da takip edilir. Tamamlanan reaksiyon karıştırılarak oda sıcaklığına kadar soğutulur. Üzerine damla damla saf su ilave edilir. Elde edilen açık sarı katı süzülür saf su ile yıkanır, kurutulur ve % 95'lik etanolden kristallendirilir. Verim % 84(2,7 g), E.n: 216^{o}C. IR(cm^{-1}): 1679 (C=O), 1640 (C=N). ^{1}H NMR(DMSO): δ ppm 6.76 (t, 1H, *J*=7.4 Hz, =CH), 7.10 (t, 1H, *J*=8.4 Hz, =CH), 7.19-7.34(m, 2H, =CH) 7.35 -7.61 (m, 5H, PhH), 8.02(d, 2H, *J*=7.4 Hz, =CH), 8.37 (d, 1H, *J*=8.2 Hz, =CH), 8.78 (s, 1H, N=CH), Anal. Hesaplanan: $C_{21}H_{13}ON_3ClF$: C, 66,8; H, 3,4; N, 11,1; Cl, 9,3; F, 5,03 %. Bulunan: C, 66,7; H, 3,5; N, 11,3; Cl, 9,2; F, 5,1 %.



Şekil 3.10. 2-Fenil-3-(2-floro-6-klorobenzalamino)-4(3H)-Kinazolinon

3.1.2.11. 2-Fenil-3-(krotonalamino)-4(3H)-kinazolinon sentezi (10)

4 g (17 mmol) 3-amino-2-fenil-4(3H)-kinazolinon 250 mL'lik deney balonuna alınarak 85 mL(1400 mmol) etanolde çözünür ve 1,4 mL (17 mmol) krotonaldehit ilave edilir. Deney balonuna birkaç damla (0,84 mmol) asetik asit damlatılır. Petrol eteri/etil asetat(1:2) İTK da takip edilir. Tamamlanan reaksiyon karıştırılarak oda sıcaklığına kadar soğutulur. Soğuyan karışıma damla damla saf su ilave edilir. Elde edilen katı süzülür saf su ile yıkanır, kurutulur ve % 95'lik etanolden kristallendirilir. Verim % 69 (3,4 g), E.n: 198°C. ^{1}H NMR($CDCl_3$): δ ppm 1.95(d, 3H, *J*=6.8Hz, CH_3), 6.25-6.36(m, 1H, CH), 6.45-6.56(m, 1H, CH), 6.79(t, 1H, *J*=7.2Hz, CH), 7.34-7.41(m, 2H, ArH), 7.48-7.61(m, 3H, ArH), 7.99-8.01(overlapped, 3H, =CH), 8.39(d, 1H, *J*=8.4Hz, CH). Anal. Hesaplanan: $C_{18}H_{15}ON_3$: C, 74,7; H, 5,2; N, 14,5 %.Bulunan: C, 74,5; H, 5,4; N, 14,6 %.

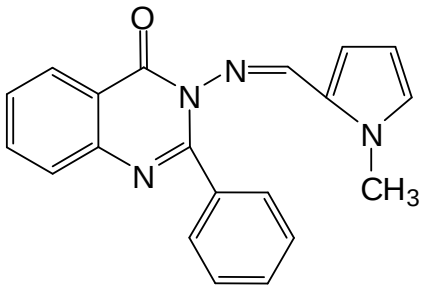


Şekil 3.11. 2-Fenil-3-(Krotonalamino)-4(3H)-Kinazolinon

3.1.2.12.2-Fenil-3-(1-metilpirol-2-karbalamino)-4(3H)-kinazolinon sentezi (11)

3 g (10 mmol) 3-amino-2-fenil-4(3H)-kinazolinon 100 mL'lik deney balonuna alınarak 50 mL (80 mmol) etanolde çözünür ve 1 mL(10 mmol) 1-metil-pirol-2-karbaldehit ilave edilir. Deney balonuna birkaç damla (0,5 mmol) asetik asit damlatılır.

Petrol eteri/etilasetat(1:2) İTK da takip edilir. Tamamlanan reaksiyon karıştırılarak oda sıcaklığına kadar soğutulur. Elde edilen sarı katı süzülür, saf su ile yıkanır, kurutulur ve % 95'lik etanolden kristallendirilir. Verim % 93(3,8 g), E.n: 168ºC. IR(cm^{-1}): 1691 (C=O), 1634, 1677(C=N). ^{1}H NMR($CDCl_3$): δ ppm 3.99(s, 3H, CH_3), 6.17 (t, 1H, *J*=3.3 Hz, =CH), 6.61-6.65(m, 1H, CH), 6.75-6.85 (m, 2H, =CH), 7.33 (t, 1H, *J*=7.8 Hz, =CH), 7.41-7.64 (m, 4H, =CH), 8.0 (d, 2H, *J*=7.8 Hz, =CH), 8.36 (d, 1H, *J*=8.2Hz, =CH), 8.40(s, 1H, =CH). Anal. Hesaplanan: $C_{20}H_{16}ON_4$: C, 73,2; H, 4,9; N, 17,1 %. Bulunan: C, 73,3; H, 4,8; N, 17,3 %.



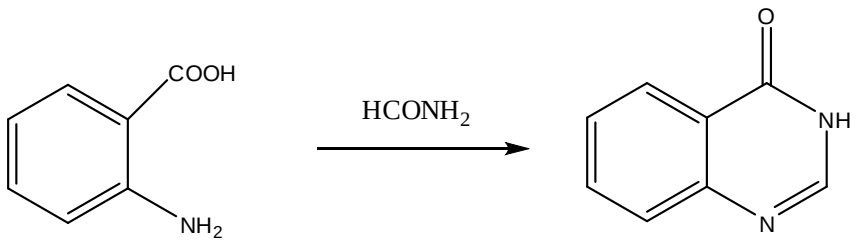
Şekil 3.12. 2-Fenil-3-(1-metilpirol-2-karbalamino)-4(3H)- Kinazolinon

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Bu çalışmada antranilik asit çıkış maddesi kullanılarak temel bileşik olan kinazolinonun yanı sıra dokuz farklı kinazolinon türevi sentezlenmiştir. Daha sonra sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.

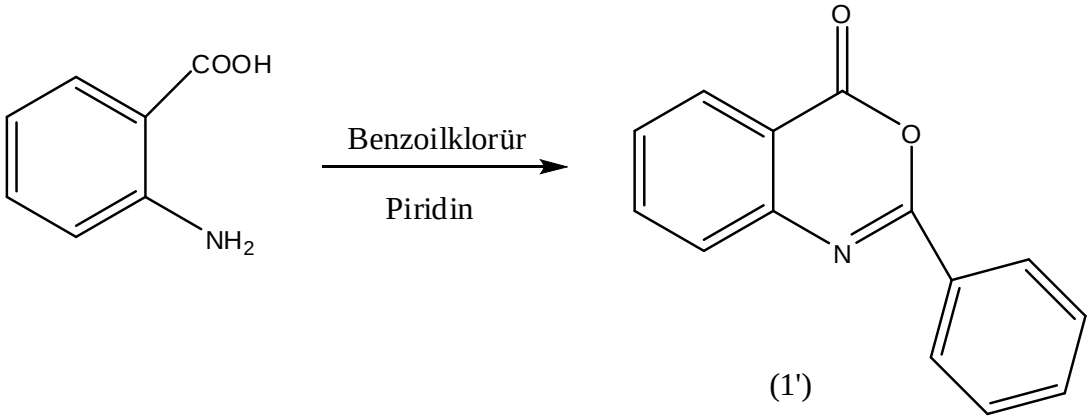
4.1. Kinazolinon Türevlerinin Sentezi

Temel bileşik olan kinazolinon, antranilik asit ve formamitin kum banyosunda 300 ºC'ye kadar ısıtılması ile elde edilmiştir. Oluşan bileşiğin (1) karakterizasyonunda IR spektrumunda antranilik asitteki asit karbonil piki 1679 cm^{-1}'den amit grubunun oluşmasıyla 1697 cm^{-1}'e kaymış, 1608 cm^{-1}'de ise C=N bandına ait yeni bir sinyal oluşmuştur. Ayrıca antranilik asitteki 3324 cm^{-1} ve 3240 cm^{-1} de NH_2 grubuna ait bir çift sinyal gözlenirken kinazolinonda 3201 cm^{-1}'de NH grubuna ait tek bir sinyal gözlenmiştir.



(1)

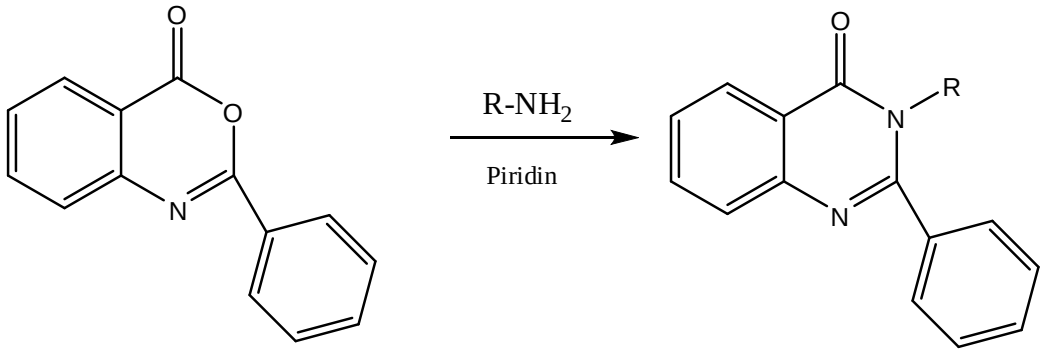
Kinazolinonun farklı 2-fenil türevlerini sentezlemek için çıkış maddesi olan 2-fenil-4(3H)-3,1-benzoksazinon(2) elde etmek için antranilik asit piridin ortamında benzoilklorür ile etkileştirilerek %65 verimle sentezlendi.



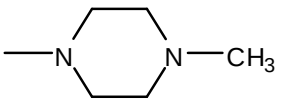
(1')

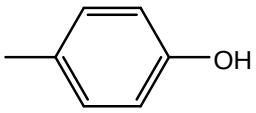
Daha sonra 3-sübstitüe 2-fenilkinazolinon türevlerini sentezlemek için bileşik **1'** farklı aminobileşikler(1-amino-4-metilpiperazin, 4-aminofenol, etilendiamin, $N_2H_4.H_2O$) ile piridin ortamında reaksiyona sokularak sırasıyla bileşik **2-5** sentezlendi.

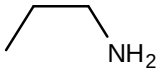
İnfrared spektrumları incelendiğinde **1'**nolu bileşikteki karbonil bandı 1760 cm^{-1}'de gözlenirken **2-5** numaralı bileşiklerin oluşmasıyla karbonil bandları sırasıyla 1673, 1662, 1645 ve 1647cm^{-1}'e kaymıştır. Ayrıca sentezlenen **2-5** numaralı bileşiklerde sırasıyla 1630, 1628, 1602 ve 1630 cm^{-1}'de C=N grubuna ait yeni bantlar gözlenmiştir. Ayrıca **3** numaralı bileşikte fenol sübstitüe grubuna ait hidroksil (OH) bandı 3272 cm^{-1}'de gözlenmiştir. **4** ve **5** nolu bileşiklerde NH_2 bandları sırayla 3279 ve 3297 cm^{-1}'de gözlenmiştir. Yine elde edilen bileşiklerin karakterizasyonu ^1H NMR ve element analizi ile desteklenmiştir.

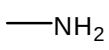


(1')

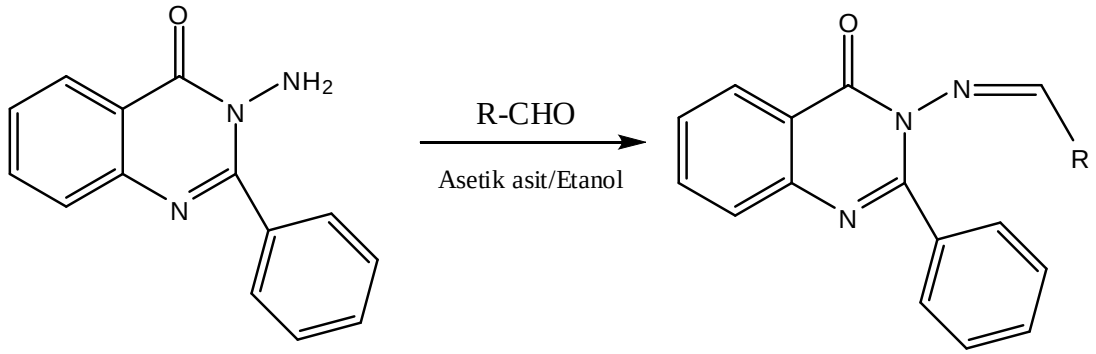
(2) R: 

(3) R: 

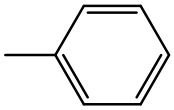
(4) R: 

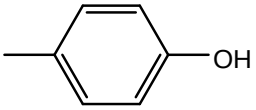
(5) R: 

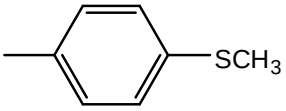
Farklı N-sübstitüe 2-fenilkinazolinon bileşiklerinin sentezi için **5** nolu bileşik farklı aldehit türevleri [benzaldehit, p-hidroksibenzaldehit, 4-(metiltiyo)benzaldehit, 2-floro-6-klorobenzaldehit, krotonaldehit, 1-metil-pirol-2-karbaldehit] ile asetikasit/etanol ortamında tepkimeye sokularak kinazolinonun farklı Schiff bazı türevleri (6-11) sentezlendi.

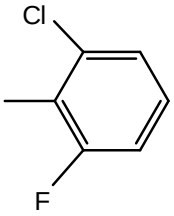


(5)

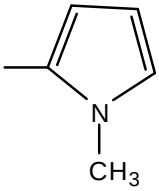
(6) R: 

(7) R: 

(8) R: 

(9) R: 

(10) R: 

(11) R: 

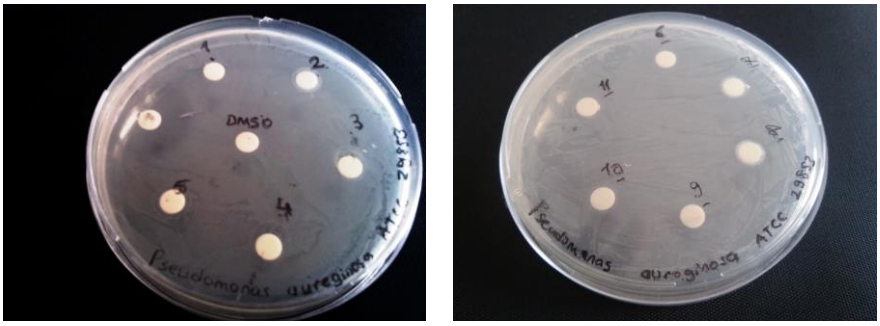
İnfrared spektrumları incelendiğinde **5** nolu bileşikteki NH_2 grubuna ait 3297 cm^{-1}'de band **6-11** numaralı bileşiklerin oluşmasıyla kaybolmuştur. Yine elde edilen bileşiklerin karakterizasyonu ^1H NMR ve element analizi ile desteklenmiştir.

4.2. Biyolojik Özelliklerin İncelenmesi

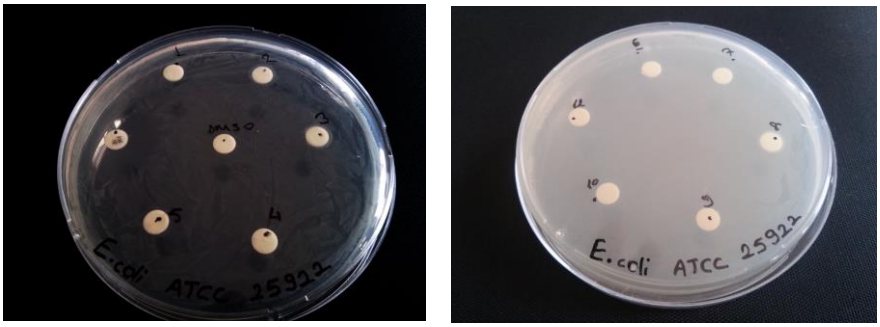
4.2.1. Antimikrobiyal aktivite testleri

Antimikrobiyal aktivite çalışmasında katı disk yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmada sentezlenen **1-11** nolu bileşiklerin bazı gram pozitif ve gram negatif

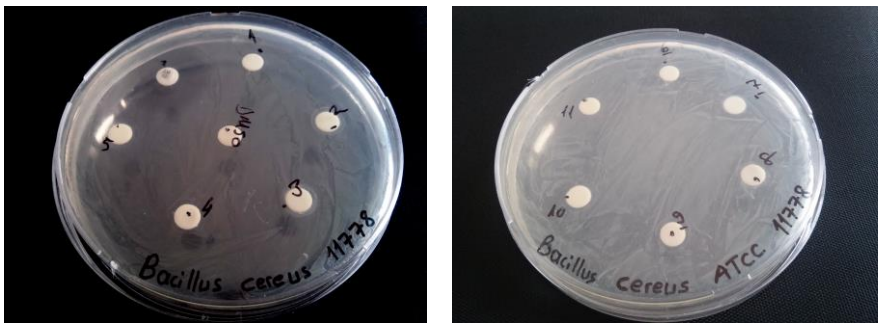
bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmış, elde edilen disk görüntüleri Şekil 4.1. de verilmiştir.



Pseudomonas aureginosa



E. Coli



Bacillus cereus



Enterococcus feacalis

Şekil 4.1. Sentezlenen bileşiklerin bazı gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite katı disk uygulama görüntüleri

Araştırmada 4 adet bakteri [*Pseudomonas aureginosa* (ATCC27853), *Escherichia coli* (ATCC25922), *Bacillus cereus* (ATCC11778), *Enterococcus faecalis* (ATCC292112)] standart suşları kullanılmıştır. Steril petri kaplarına steril Mueller Hinton agar besiyeri hazırlanıp petri kaplarına dökülerek düz bir zemin üzerinde donmaya bırakılmıştır. Besiyeri'nin katılaşmasından sonra önceden 0.5 McFarlanda (1-2x10^8 cfu/mL) ayarlanarak hazırlanmış bakteri kültürü besiyerinin yüzeyine yayıldı. Daha sonra sentezlenen bileşiklerin 10.000µM lık çözeltileri hazırlandıktan sonra 15µL alınarak 6mm çapındaki blank steril kağıt disklere emdirilerek besiyeri üzerine belirli aralıklarla yerleştirilmiştir. Standart antibiyotik (Ampicillin) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Hazırlanan petriler 1 gece 37^0C'de inkübasyona bırakıldıktan sonra oluşan zonlar ölçülmüştür. Testler üç defa tekrar edilmiştir.

Escherichia coli ve *Pseudomonas aeroginosa* gram negatif bakterilerdir. Çalışmada bu grubu temsilen *Pseudomonas aeroginosa* ATCC(American of Typical Culture Collection)27853 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 seçildi. Bu çalışmada gram pozitif bakterilerden *Bacillus cereus* ve *Enterococcus faecalis* kullanıldı. Elde edilen sonuçlara göre sentezlenen hiçbir maddenin kullanılan bakterilere karşı etkili olmadığı görülmüştür.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

- Sonuç olarak yapılan bu çalışmada değişik fonksiyonel gruplar taşıyan kinazolinon türevleri sentezlendi.
- Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu FT-IR, ^{1}H NMR, elementel analiz ve diğer metodlarla yapıldı.
- Sentezlenen bileşiklerin bazı gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleri katı disk metodu kullanılarak incelendi.
- Elde edilen sonuçlara göre sentezlenen maddelerin kullanılan bakterilere karşı etkili olmadıkları görülmüştür.

5.2 Öneriler

- Kinazolinonun temel iskelet yapısı DNA'nın pirimidin bazlarına benzerliğinden dolayı bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin in vitro kanserli hücre DNAsına etkisi araştırıldıktan sonra, çağımızın hastalığı olan kanser tedavisinde ilaç etken maddesi olarak kullanılabilirliği yönünde yapılacak bilimsel çalışmalara katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

Akalın, H. Erdal., 1995, Antimikrobiyal Direnç: Bugünü ve Yarını, *ANKEM Derg* 9 (No. 3): 205-208.

Alagarsamy, V., Murugananthan, G., Venkateshperumal, R., 2003, Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and antibacterial activities of some novel 2-methyl-3-substituted quinazolin-4(3H)-ones. *Biol Pharm Bull,* 26 (12): 1711-1714.

Alexandre, François- Rene, Berecibar, Amaya, and Besson, Thierry, 2002, Microwave-assisted Niementowski reaction. Back to the roots, France, *Tetrahedron Letters* ,43, 3911-3913.

Alexandre, François-Rene, Berecibar, Amaya, Wrigglesworth, Roger, and Besson, Thierry, 2003, Novel series of 8H-quinazolino(4,3-b)quinazolin-8-ones via two Niementowski condensation, France, *Tedrahedron,* 59, 1413-1419.

Anjani, K.T, Vınay Kumar, S., Aruna, B., Gauris, Sweta, S., Anıl, KM., 2008, Synthesis and biological properties of 4-(3H)-quinazoline derivatives", *Eur J Med Chem.*, 42, 1234-1238.

Anonymous, Chemistry of Benzoquinazolines, Chapter 5., 180-195.

Archana, Srivastava VK., Kumar, A., 2004, Synthesis of some newer derivatives of substituted quinazolinonyl-2-oxo/thiobarbituric acid as potent anticonvulsant agents. *Bioorg Med Chem*, 12: 1257-1264.

Balcı, Metin., 2011, Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, 3.Baskı, *Ankara*, 2-5, 241-245.

Bogert and May, 1909, *J. Am. Chem. Soc*., 31, 507.

Bogert and Siel, 1907, *J. Am. Chem. Soc*., 29, 517.

Botros, Samir, and Saad Samir F., 1989, Synthesis anti-hypertensive and β-adrenoreceptor antagonist activities of 3-(4-(3-(4-aryl-1-piperazinyl)-isopropanoloxy)-phenyl)-4(3H)quinazolones, Egypt, *Eur. J. Med. Chem*. 24, 585-590.

Bölük, Tülay, 2005, Folıum Salvıae(Adaçayı) ve Radıx (Lıquırıtae) Glycrryhızae (Meyan kökü) nin Civa Çileğinin Korozyonu Üzerine İnhibitör Etkisinin Araştırılması, Yüksek lisans Tezi, *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Adana, 13-16.

Büyüktimkin, S., Elz, S., Dräger, M., Schunack, W., 1984, Darstellung, kristallstruktur und wirkung von 2-methyl-3-(4-oxo-3-phenyl-thiazolidin-2-ylidenamidenamino)-4(3H)-chinazolinon, *Arch Pharm* (Weinheim), 317: 797-802.

Chawla, Anshul. Batra, Chesta, 2013, Recent Advences of Quinazolinone Derivatives As Marker for Various Biological Activities, *Int. Res. J. Pharm*., 4(3) 49-57.

Chandrika, P. M., Yakaiah T., Gayatri, G., Kumar, K. P.,Narsaiah, B.,Murthy, U. S.N., Rao A. R. R., 2010, Click chemistry: Studies on the synthesis of novel fluorous tagged triazol-4-yl substituted quinazoline derivatives and their biological evaluation Theoretical and experimental validation, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 78–84.

Connolly, David J., Cusack, Declan, Sullivan, Timothy P. O., Guiry, Patrick J., 2005, Synthesis of Quinazolinones and Quinazolines, Ireland, *Tetrahedron* 61,10153–10202.

Croce, P. D.; Ferracioli, R.; La Rosa, C., 1997, *Heterocycles*, 45, 1309.

Deetz, M.J., Malerich, J.P., Beatty, A.M., Smith, B.D., 2001, One-step synthesis of 4(3H)-quinazolinones. *Tetrahedron Lett*, 42: 1851-1854.

Demirel, U. U., 2012, Bazı Kinazolinon Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya, 01-43.

Desai, N. C., Dodiya, Amit, Shihory, Niraj, 2011, Synthesis and antimicrobial activity of novel quinazolinone-thiazolidine-quinoline compounds, India, *Journal of Saudi Chemical Society*, 2011, 1-9.

El-Hashash, Maher, A., Darwish, Khalid, M., Rizk, Sameh A., and El-Bassiouny, Fakhry A., 2011, The Uses of 2-Ethoxy-(4H)-3,1-benzoxazin-4-one in the Synthesis of Some Quinazolinone Derivatives of Antimicrobial Activity, Egypt, *Pharmaceuticals*, 4, 1032-1051.

El-Hashash, Maher A., Rizk, Sameh A., El-Bassiouny, Fakhry A., 2012, Uses of 2-Ethoxy-4(3H) quinazolinone in Synthesis of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives of Antimicrobial Activity: The Solvent Effect, Egypt, *Global Journal of Health Science*, 4, 1, 162-173.

Gao, Xingwen., Cai, Xuejian., Yan, Kai., Song, Baoan., Gao, Lili., and Chen, Zhuo., 2007, Synthesis and Antiviral Bioactivities of 2-Aryl-or 2-Methyl-3-(Substituted-Benzalamino)-4(3H)-quinazolinone Derivatives, Chine, *Molecules*, 12, 2621-2642.

Garin, Javier., Merino, Pedro., Orduna, Jesus., Tejero, Tomas., Uriel, Santiago., 1991, On the Reaction of Anthranilic Acid with Thionyl Chloride: the Actual Structure of Kametanis Sülfinamide Anhydride, Spain, *Tedrahedron Letters*, 27, 3263-3264.

Gri, Ramesh., Lam, Jonathan K., and Yu, Jin-Quan., 2010, Synthetic Applications of Pd(II)-Catalyzed C-H Carboxylation and Mechanistic Insights: Expedient Routes to Anthranilic Acids, Oxazolinones, and Quinazolinones, California, *J. Am. Chem. Soc*., 132, 686-693.

Hamidian, Hooshang., Tikdari, Ahmad, Momeni., Khabazzadeh, Hajotollah., 2006, Synthesis of New 4(3H)-Quinazolinone Derivatives Using 5(4H)-Oxazolones, *Molecules*, 2006, 11, 377-382.

Heumann, K., Ber., 1890, Neue Synthesen des Indigos und verwandter Farbstoffe. 2. Darstellung von Indigobau mittelst Anthranilsäure, 23, 3431-3435.

Ibrahim, Eyad Safi, Tahboub, Yahya, Alali, Feras Q, 2007, Isolation and Characterization of Pyrrolizidine Alkoloids From Echium Glomeratum Poir(Boraginaceae), *The Faculty of Graduate Studies Jordan University of Science and Technology*, 2-4.

İkizler, Aykut, 1984, Heterohalkalı Bileşikler, Karadeniz Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Trabzon, 1-10.

Karalı, N., İlhan, E., Gürsoy, A., Kiraz M., 1998, New cyclohexylidene-hydrazide and 4-aza-1-thiaspiro[4.5]decan-3-one derivatives of 3-phenyl-4(3H)-quinazolinones. *Farmaco*, 53: 346-349.

Kökten, Şule, 2013, 2-Aminoarilasilbenzotriazol Ortamlı Antranilik Asit Esterlerinin, Tiyoesterlerinin, Amitlerinin Sentezi ve Krakterizasyonu, Doktora Tezi, *Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Eskişehir.

Kumar, Krishnan, Suresh, Ganguly, Swastika, Veerasamy, Ravichandran, Clercq, Erik De, 2010, Synthesis, antiviral activity and cytotoxicity evaluation of Schiff bases of some 2-phenyl quinazolin-4(3H)-ones, India, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 5474-5479.

Li, Bryan, Samp, Lacey, Sagal, John, Hayward, Cheryl M, Yang, Christine, and Zhang, Zhijun, 2012, Synthesis of Quinazolin-4(3H)-ones via Amidine N-Arylation, United States, 1273-1277.

Liu, Ji-Feng, Lee, Jaekyoo, Dalton, Audra, M., Bi, Grace, Yu, Libing., Baldino, Carmen, M., 2004, Microwave-assisted one-pot synthesis of 2,3-disubstituted 3H-quinazolin-4-ones, USA, *Tedrohedron Letters*, 46, 1241-1244.

Mcgeoch, Iain, Alisdair, Sutherland, Andrew, A novel approach to the total synthesis of the piperidine alkaloid(+9-α-Conhydrine, Research Project Thesis, University of Glasgow, Department of Chemistry, 4-7.

Majo, V. J., Perumal, P. T., 1996, *Tetrahedron Lett.* 37, 5015.

Marson, Charles M., London, Heterocyclic Chemistry, Universty Colloge London, 322-343.

Misra, 1952, *Science and Culture*, 17, 530.

Mohamed, S. M., Kamel, M.M., Kassem, M.M.E., Nageh, A., Nofal, M.S., Ahmad, F., 2010, Novel 6,8-dibromo-4(3H)-quinazolinone derivatives of promising

antiinflammatory and analgesic properties, *Acta Poloniase Pharmaceutica and Drug Research,* 67:159-171.

Nanda, Ashis Kumar, Ganguli, Subarna, Chakraborty, Ranadhir, 2007, Antibacterial Activity of Some 3-(Arylideneamino)-2-phenylquinazoline-4(3H)-ones:Synthesis, and Preliminary QSAR Studies, *Molecules*, 12, 2413-2426.

Niementowski, S., 1895, J. *Prakt. Chem*., 51, 564.

Pairkainyi, C. J., Schmidt, D. S., 2000, *J. Heterocycl. Chem.* 37, 725.

Pandey, S. K., Singh, A., Singh A., Nizamuddin, 2009, Antimicrobial studies of some novel quinazolinones fused with [1,2,4]-triazole, [1,2,4]-triazine and [1,2,4,5]-tetrazine rings, *Eur J Med Chem.,* 44: 1188-1197.

Pawar, Omprakash B., Chavan, Fulchand R., Sakate, Sachin S., Shinde, Narayan D., 2010, Ultrasound Promoted and Ionic Liquid Catalyzed Cyclocondensation Reaction fort he Synthesis of 4(3H)-Quinazolinones, India, *Chin. J. Chem*., 28, 69-71.

Rad-Moghadam, K., Mohseni, M., 2003, *J. Chem. Res.* (S), 487.

Rashmi, Arora, Ashish, Kapoor, N.S, Gill, A.C, Rana, 2011, Quinazolinone: An Overview, Indıa, ICCSA 2009, 22-28.

Raza, Saleem, Iqbal, Yousaf, Hussian, Iqbal, Raza, Mslim, Shah, Syed Uzair Ali, Khan, Ajmal, Taj, Raheela, Rauf, Abdur, 2013, Synthesis of Anthranilic Acid and Phthalic Anhydride Ligand and their Metal Complexes, Pakistan, Biochemistry, Analytical Biochemistry, *Researc Article,* 1-4.

Saran, Begüm, Karahan, Zeynep Ceren, 2010, Antimikrobiyal Ajanlara Genel Bakış, *Türk Üroloji Seminerleri*, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, 216-220.

Selvam, P., Babul, K., Padamraj, R.,Persoons, L., Clercq, E.D., 2008, Synthesis, antiviral and cytotoxic activities of novel 2-phenyl-3-disübstitüted quinazolin-4-(3H)-ones, African Journalof Pharmacy and pharmacology, 2: 110-115

Subramaniam, Rajasekaran, Rao, Gopal Krishna, Pai, Sanjay, Virya, Gurpreet Kaur, Sodhi, Gurpreet Singh, 2010, Synthesis and invitro study of biological activity of 2,3-substituted quinazolin-4(3H)-ones, Bangolore, *J. Chem. Pharm. Res*., 2(2): 462-468.

Şen, İbrahim, 2011, Bazı Aromatik Amit Bileşiklerinin ve Metal Komplekslerinin Sentezi Ve Hesapsal Yöntemlerle İncelenmesi, Doktora Tezi, *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Balıkesir, 5-10.

Tiwari, A. K., Singh, V. K., Bajpai, A., Shukla G.,Singh S., Mishra A, K., 2007, Synthesis and biological properties of 4-(3H)-quinazolone derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 1234-1238.

Tuncer, H. İ., 2007, Karma yemlerde kullanımı yasaklanan hormon, antibiyotik, antikoksidiyal ve ilaçlar, *lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg*. Ankara, 47(1)29-37

Tüzün, Celal., 2005, Biyokimya, 5.Baskı, *Ankara*, 150-190.

Uraz, Mine, 2011, Sübstitüe 1,3,4-Tiyadiazol Halkası Taşıyan Bazı 4(3H)-Kinazolinon Türevlerinin Sentezi Ve Yapılarının Aydınlatılması, Yüksek lisans Tezi, *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 21-25.

Üzümcü, Zuhal, 2009, Pseudomonas Sp. Suşlarında Cold Shock Protein İzolasyonu Ve Sds-Page Analizi, Yüksek lisans Tezi, *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,* Adana, 1-10.

Viklund, Per, Bergman, Jan, 2004, Alkylation and acylation of basic salts of anthranilic acid, Sweden, *Tedrohedron Letters,* 45, 969-972.

Zhao, Haibo, Fu, Hua, Qiao, Renzhong, 2010, Copper-Catalyzed Direct Amination of Ortho-Functionalized Haloarenes with Sodium Azide as the Amino Source, China, *J. Org. Chem*., 75, 3311-3316.

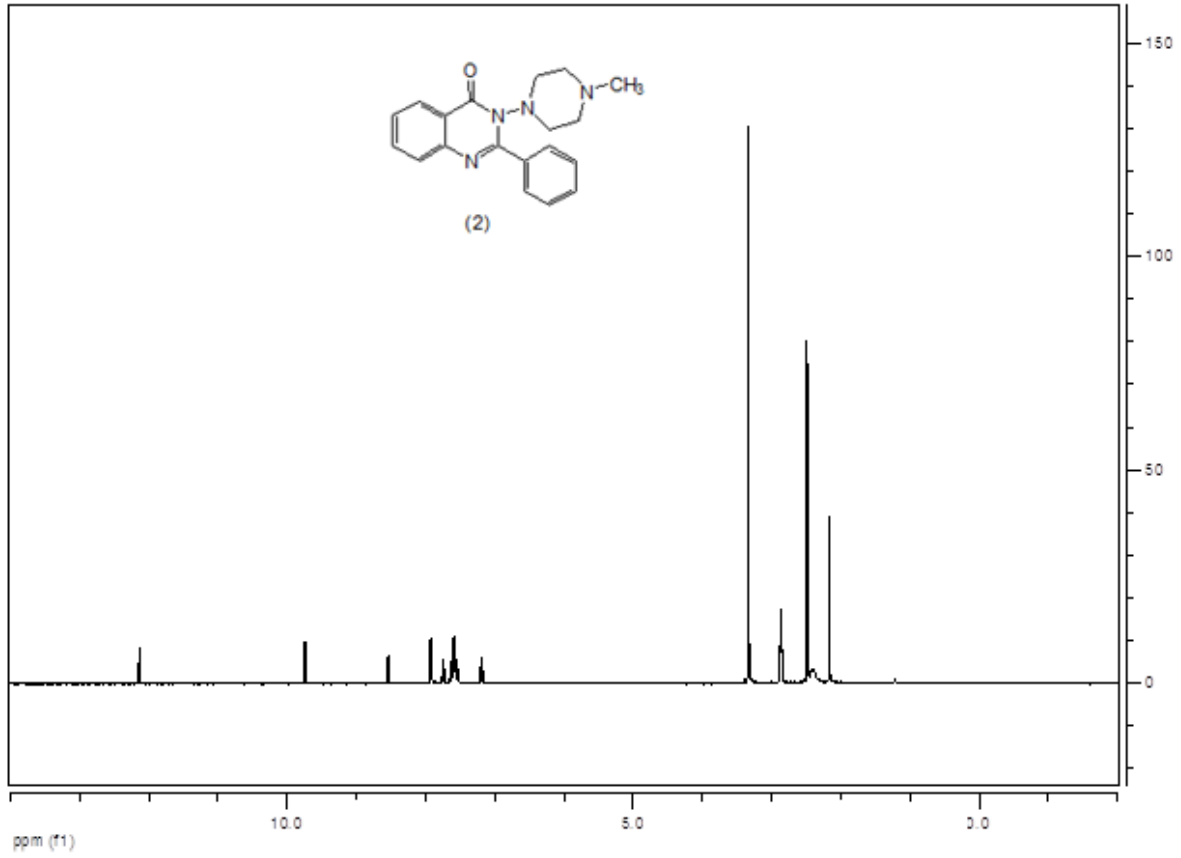
Wikipedia, http://tr.wikipedia.org/wiki/H%C3%BCcre, [Ziyaret Tarihi: 13.09.2014]

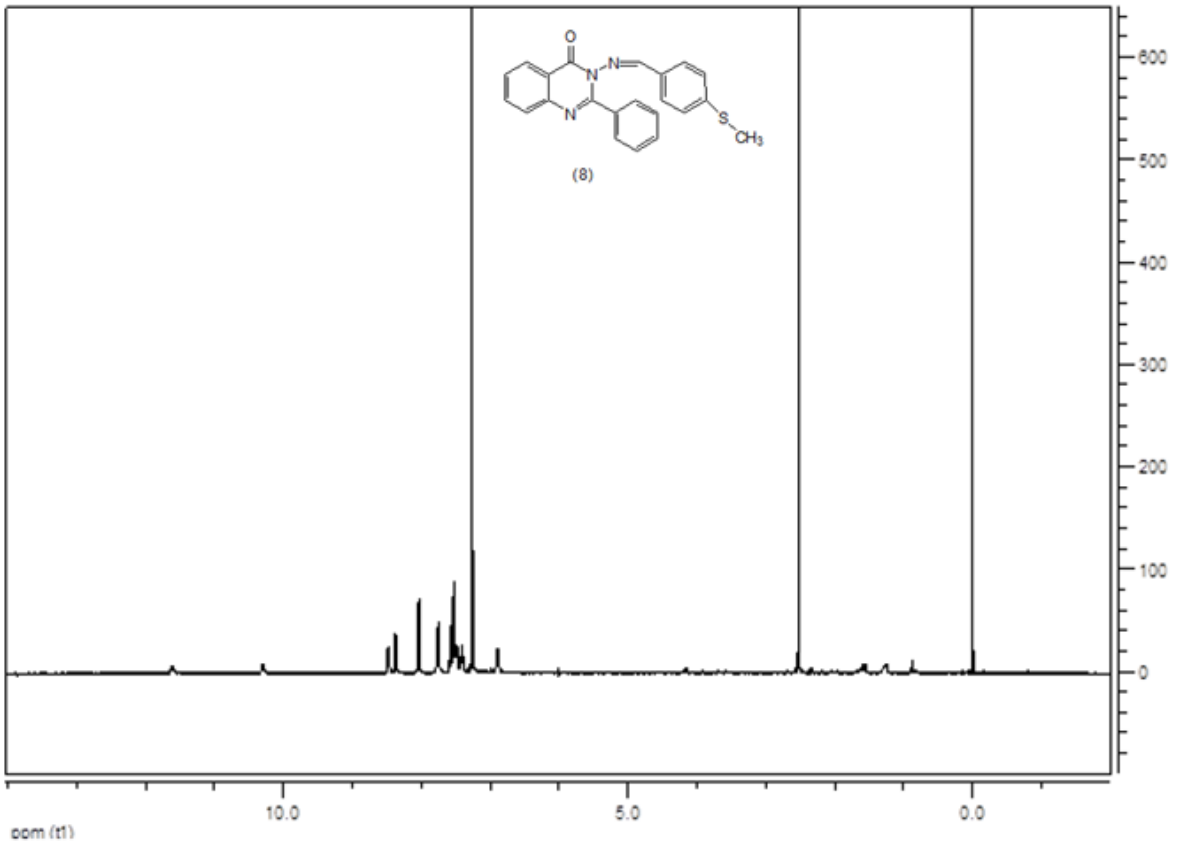
Wiklund, Per, 2004, Synthesis of Heterocycles from Anthranilic acid and its Derivatives, Karolinska University press Box 200, SE-171 77 Stockholm, Sweden.

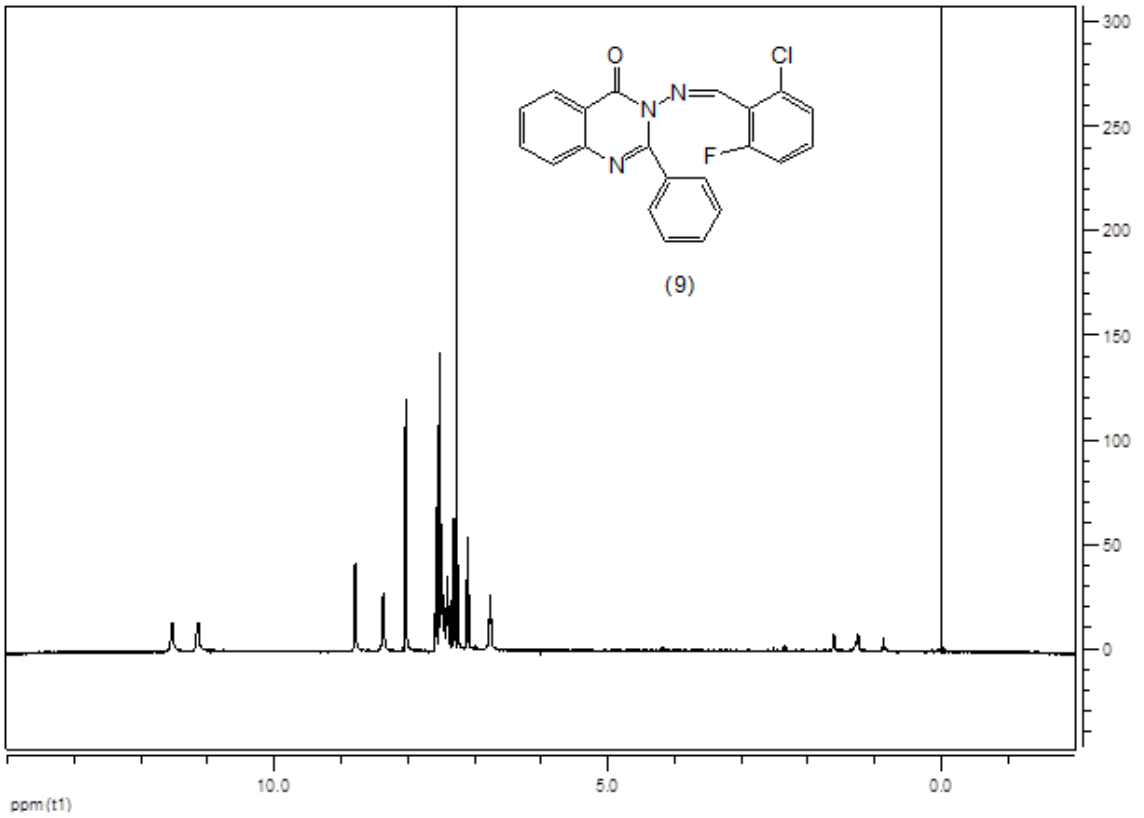
Williamson, K. L., 1994, The Sandmayer Reaction: 2-Iodobenzoic Acid, *Macroscale and Macroscale Organic Experiments*, 2nd Ed., 558.

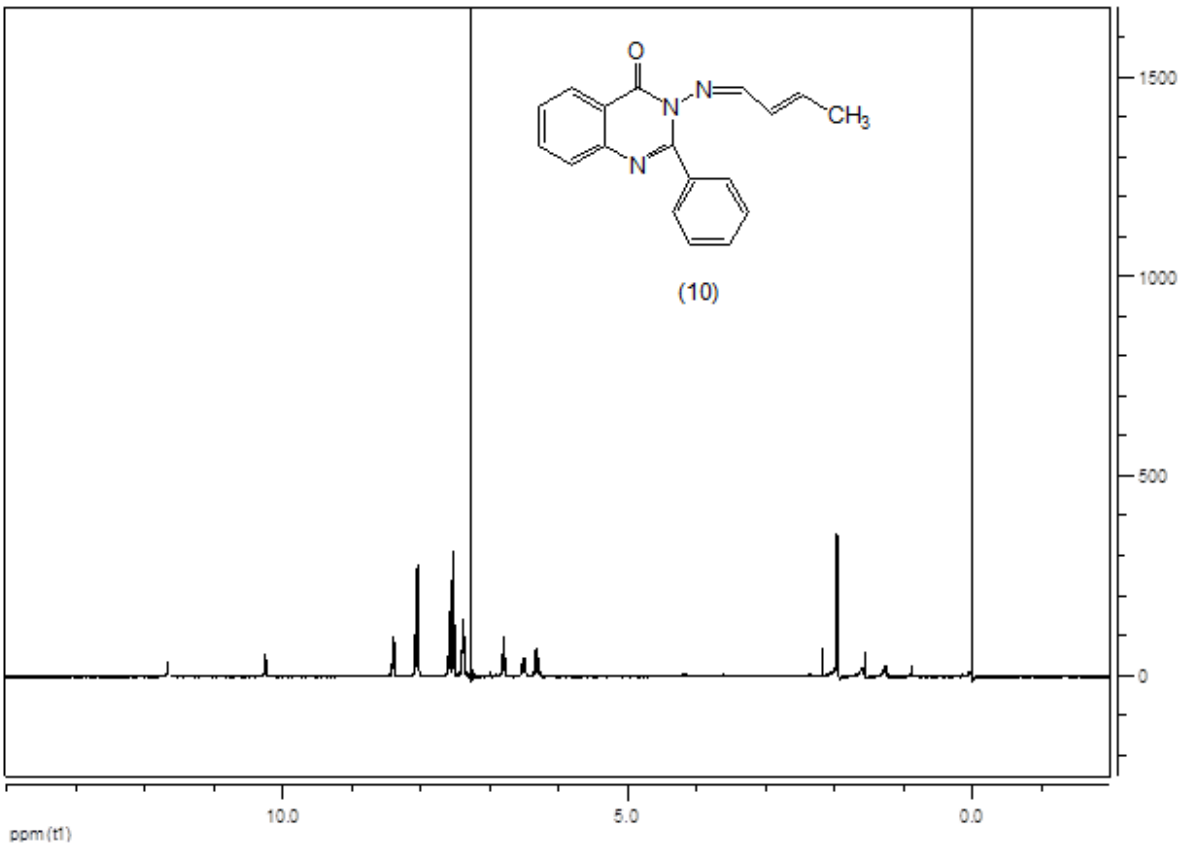
EKLER

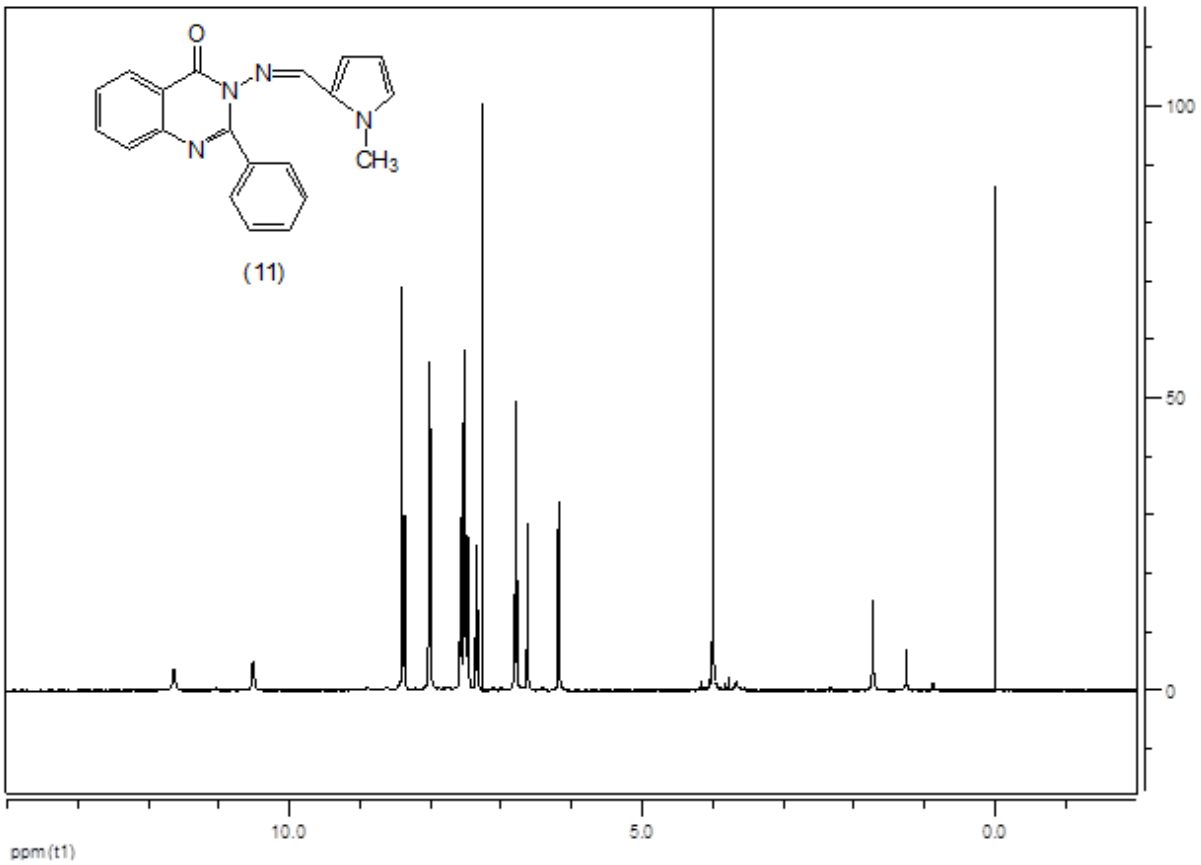
EK-1 Bileşiklere ait ^{1}H NMR spektrumları


O
N
N
N
CH3
(2)
150
100
50
0
10.0
5.0
0.0
ppm (f1)


O
N
N
N
S
CH3
(8)
600
500
400
300
200
100
0
10.0
5.0
0.0
ppm (f1)


O
Cl
N
N
F
N
(9)
300
250
200
150
100
50
0
10.0
5.0
0.0
ppm (t1)


O
N
N
CH3
N
(10)
1500
1000
500
0
10.0
5.0
0.0
ppm (t1)


O
N
N
N
N
CH3
(11)
100
50
0
10.0
5.0
0.0
ppm (t1)

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Rabia
Uyruğu : T.C
Doğum Yeri ve Tarihi : EKİNÖZÜ/ 24.11.1989
Telefon : 05426770459
Faks : 0332 351 19 70
e-mail : rydasbadem@gmail.com

EĞİTİM

Derece	**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise :	**Mükrimim Halil Lisesi K.MARAŞ**	**2007**
Üniversite :	**Selçuk Üniversitesi KONYA**	**2012**
Yüksek Lisans :	**Selçuk Üniversitesi KONYA**	
Doktora :		

YABANCI DİLLER

İngilizce (Orta Seviyede)

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

2.Ulusal Organik Kimya Kongresi (Bilkent Üniversitesi 24.09.2014 ANKARA)