

Kinazolin-4(3H)-on Halkası İçeren Fenollerin Sentezi ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

*Makale Bilgisi / Article Info

Alındı/Received: 16.07.2024

Kabul/Accepted: 09.11.2024

Yayımlandı/Published: xx.xx.xxxx

Synthesis of Phenols Containing Quinazolin-4(3H)-one Ring and Investigation of Their Antioxidant Activities

Feyzi Sinan TOKALI^{1*} , Parham TASLIMI² 

¹ Kafkas Üniversitesi, Kars Meslek Yüksekokulu, Malzeme ve Malzeme İşleme Teknolojileri Bölümü, Kars, Türkiye

² Bartın Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoteknoloji Bölümü, Bartın, Türkiye



© Afyon Kocatepe Üniversitesi

© 2025 The Authors | Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (CC BY-NC) International License

Öz

Bu çalışmada azot içeren altı üyeli heterosiklik bileşiklerin önemli bir bölümünü temsil eden kinazolin-4(3H)-on sınıfına ait dört adet bileşik (1-4) sentezlenmiş ve yapıları FTIR, NMR (¹H ve ¹³C) ve HRMS spektroskopisi teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Uygulama olarak sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme Kapasitesi, Cu²⁺-Cu⁺ indirgeme Kapasitesi, DPPH (1,1-Difenil 2-pikril hidrazil) Serbest Radikali Süpürme Aktivitesi ve ABTS (2,2-Azino-bis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) Radikali Süpürme Aktivitesi yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Bileşiklerin antioksidan aktiviteleri standart antioksidanlar olan BHA, BHT, α-Tokoferol ve Trolox'a karşı değerlendirilmiştir. Çalışmadan elde edilen bulgular 2-Metil-3-(2,3,4-trihidroksibenzilidenamino)kinazolin-4(3H)-on (4) bileşiğinin Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme ve Cu²⁺-Cu⁺ indirgeme aktivitesinin sırasıyla 2.163 ve 1.663 absorbans değeriyle bütün standartlardan daha iyi olduğunu göstermiştir. Yine 4 bileşiği IC₅₀: 12.64 µg/mL değeriyle α-Tokoferol'den daha güçlü DPPH radikali giderme aktivitesine sahipken IC₅₀: 10.40 µg/mL değeriyle α-Tokoferol ile kıyaslanabilir ABTS giderme aktivitesine sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Kinazolin-4(3H)-on; Antioksidan; Sentez; NMR; DPPH; Kuprak;

Abstract

In this study, four compounds (1-4) belonging to the quinazolin-4(3H)-one class, which represents a significant part of nitrogen-containing six-membered heterocyclic compounds, were synthesized and their structures were characterized using FTIR, NMR (¹H and ¹³C) and HRMS spectroscopy techniques. As an application, the antioxidant activities of the synthesized compounds were examined using Fe³⁺-Fe²⁺ Reduction Capacity, Cu²⁺-Cu⁺ Reduction Capacity, DPPH (1,1-Diphenyl 2-picrylhydrazyl) Free Radical Scavenging Activity and ABTS (2,2-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) Radical Scavenging Activity methods. The antioxidant activities of the compounds were evaluated against the standard antioxidants BHA, BHT, α-Tocopherol and Trolox. It has been shown that the Fe³⁺-Fe²⁺ Reduction and Cu²⁺-Cu⁺ Reduction activities of 2-Methyl-3-(2,3,4-trihydroxybenzylideneamino)quinazolin-4(3H)-one (4) are better than all standards with absorbance values of 2.163 and 1.663, respectively. While it has a stronger DPPH radical scavenging activity than α-Tocopherol with the IC₅₀: 10.40 µg/mL value, it has an ABTS scavenging activity comparable to α-Tocopherol with an IC₅₀: 10.40 µg/mL value.

Keywords: Quinazolin-4(3H)-one; Antioxidant; Synthesis; NMR; DPPH; Kuprac.

1. Giriş

Serbest radikaller orbitallerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran atom ya da moleküllerdir. Bu eşleşmemiş elektronlar sebebiyle serbest radikaller kimyasal olarak çok reaktif bileşiklerdir ve kararlı hale gelebilmek için ortamda bulunan diğer moleküllerden elektron kopararak yeni serbest radikaller meydana getirme ve bir zincir reaksiyonu oluşturma eğilimindedirler (Soliman vd. 2020). Vücutta serbest radikallerin normalden fazla üretilmesi veya antioksidan savunma sistemlerinin bu radikalleri etkili bir şekilde dengeleyememesi sonucunda serbest radikaller hücrelerde ve dokularda hasara neden olur ve bu durum oksidatif stres olarak bilinir. Oksidatif stresin birçok

kaynağı vardır. Bunlar arasında çevresel faktörler (hava kirliliği, sigara dumanı, UV ışınları, radyasyon), aşırı alkol tüketimi, yüksek yağlı ve işlenmiş gıdalarla beslenme, maruz kalınan kimyasallar, enfeksiyonlar ve hatta vücuttaki normal metabolik süreçlerde oluşan serbest radikaller yer alır (Al-Salahi vd. 2019). Oksidatif stresin canlı organizmalar üzerinde birçok olumsuz etkisi vardır. Hücre zarlarında hasar, protein ve DNA deformasyonları, enflamasyon süreçlerinin artması, mitokondriyal fonksiyon bozuklukları ve hatta hücre ölümü gibi durumlar oksidatif stresin etkileri arasında gösterilebilir. Bu süreçlerin uzun vadeli sonuçları, yaşlanma sürecinin hızlanması, kalp hastalıkları, alzheimer ve kanser gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Gürsoy-Kol vd. 2016).

Antioksidanlar serbest radikalleri kararlı hale getirerek oksidatif stresin etkilerini azaltan bileşiklerdir ve bu hastalıklara karşı organizmanın savunma sisteminde önemli bir rol oynarlar. Doğal kaynaklardan ya da sentetik yollarla elde edilen fenoller, polifenoller ve flavonoidler antioksidan bileşiklerin önemli bir sınıfını temsil eder (Pele vd. 2023).

Kinazolinler ve doymuş türevleri olan kinazolinonlar azot içeren altı üyeli heterohalkalı bileşiklerin önemli bir sınıfını temsil eder. Doğal kaynaklardan ya da sentez yoluyla elde edilen birçok kinazolinon türevi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların yapısında doğrudan bulunmaktadır (He vd. 2017). Gösterdiği biyolojik aktivitelerin çeşitliliği ve kolay ulaşılabilirliği kinazolin-4(3H)-onları diğer türevlerden bir adım öne çıkarmıştır. Öyle ki literatürde kinazolin ve kinazolinonlarla ilgili yapılan çalışmaların büyük bir bölümü kinazolin-4(3H)-onların antikanser (Mahdy vd. 2020, Tokalı vd. 2023a), antibakteriyel ve antifungal (Mostafavi vd. 2019, Peng vd. 2021), antikonvülsan (Patel vd. 2016), antikolinergik (Tokalı vd. 2021, Tokalı vd. 2023b), antiviral (Gao vd. 2007), antidiyabetik (Tokalı 2022, Tokalı vd. 2023c), antileishmanial (Romero vd. 2019, Prinsloo vd. 2021), antienflamatuvar (Frag vd. 2015), antiglokom (Tokalı vd. 2023d, Tokalı vd. 2023e), antihipertansif (Rahman vd. 2014), antihistaminik (Alagarsamy vd. 2013) ve antioksidan (Al-Salahi vd. 2019, Soliman vd. 2020, Mravljak vd. 2021, Pele vd. 2022, Kuntikana vd. 2016) özellikleri ile ilgilidir.

Yeni antioksidan ajanların keşfi oksidatif stresin sebep olduğu hastalıklarla mücadelede güncel yaklaşımlardan biridir. Bu sebeple bu çalışma kapsamında zaten çok geniş yelpazede biyolojik aktivitelere sahip olan kinazolin-4(3H)-on halkası antioksidan aktivitesinin artırılması amacıyla çeşitli fenolik ve polifenolik yapılarla türevlendirilmiş ve elde edilen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri incelenmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Sentez

Sentez çalışmasında kullanılan başlangıç kimyasalları ve çözücüler çeşitli yerli ve yabancı firmalardan tedarik edildi. Erime noktaları WRS-2A Microprocessor Erime Noktası Cihazında tayin edildi ve farklı bir cihazla doğrulandı. Bileşiklerin ¹H NMR spektrumları Bruker (400 MHz) ve ¹³C NMR spektrumları Bruker (100 MHz) spektrometresinde kaydedildi. Kimyasal kaymalar, tetrametilsilana (TMS) (δ 0.00 singlet) göre ppm cinsinden δ olarak rapor edildi. Çözücü olarak dötero dimetil sülfoksit (DMSO-*d*₆) ya da dötero kloroform (CDCl₃) kullanıldı. HRMS spektrumları Agilent 6530

Accurate-Mass spektrometresinde alındı ve çözücü olarak asetronitril kullanıldı.

2.1.1. 3-Amino-2-metilkinazolin-4(3H)-on bileşiğinin sentezi

Metil antranilat (10 mmol) diklorometan (20 mL) içerisinde çözüldü ve bu çözeltiye sodyum bikarbonat (20 mmol) eklenerek bir buz banyosuna yerleştirilip ve yirmi dakika karıştırıldı. Bu karışımın üzerine asetil klorürün (10 mmol) diklorometandaki çözeltisi (10 mL) damla damla ilave edildi ve karışım oda sıcaklığına getirilerek bir saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım bir filtre kağıdından süzülde ve çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolde (30 mL) çözüldü ve üzerine hidrazin hidrat (25 mmol) eklenerek geri soğutucu altında dört saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına getirildi ve oluşan beyaz kristaller süzülerek açık havada kurutuldu. Verim: 89%, en: 150-152 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH), 4.92 (s, 2H, NH₂), 2.70 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.6, 155.4, 147.0, 134.3, 127.0, 126.5, 126.27, 120.1, 22.2.

2.1.2. 1-4 Bileşiklerinin sentezi

3-Amino-2-metilkinazolin-4(3H)-on (2 mmol) bileşiği glasiyel asetik asit (5 mL) içerisinde çözüldü ve bu çözeltiye uygun fenolik aldehit (2 mmol) eklenerek geri soğutucu altında bir saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı ve oluşan ham ürün etanolden kristallendirildi.

3-(4-Hidroksi-3-nitrobenzilidenamino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on (1): Sarı katı, verim 88%, en: 248-250 °C. FTIR (cm⁻¹): ν_{max} 3255 (OH), 3070 (aromatik C-H), 1673 (C=O), 1603 (N=CH), 1532 ve 1375 (NO₂). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (s, 1H, N=CH), 8.45 (s, 1H, ArH), 8.14 (s, 2H, ArH), 7.81 (s, 1H, ArH), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH), 2.52 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.7, 157.4, 155.4, 153.4, 146.2, 137.3, 134.3, 134.0, 126.7, 126.6, 126.5, 126.3, 123.6, 120.9, 120.0, 22.2. HRMS (Q-TOF) m/z: C₁₆H₁₂N₄O₄[M+H]⁺ için hesaplanan 325.0937; bulunan 325.0934.

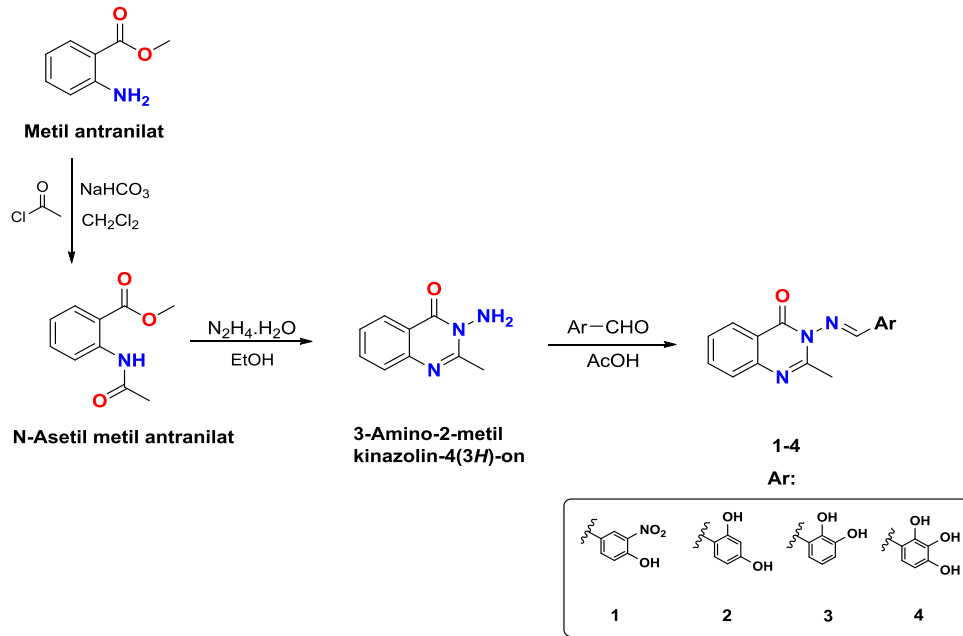
3-(2,4-Dihidroksibenzilidenamino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on (2): Sarı katı, verim 93%, en: 226-228 °C. FTIR (cm⁻¹): ν_{max} 3232 (OH), 3071 (aromatik C-H), 1660 (C=O), 1595 (N=CH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.62 (brs, 1H, OH), 10.39 (brs, 1H, OH), 8.87 (s, 1H, N=CH), 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ArH), 7.81 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.51 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, ArH), 6.53 – 6.38 (m, 2H, ArH), 2.49 (s, 3H,

CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 167.8, 163.3, 160.8, 157.6, 153.4, 146.4, 134.1, 131.0, 126.7, 126.5, 126.1, 121.00, 109.8, 108.6, 102.5, 22.2. HRMS (Q-TOF) m/z: C₁₆H₁₃N₃O₃ [M+H]⁺ için hesaplanan 296.1035; bulunan 296.1030.

3-(2,3-Dihidroksibenzilidenamino)-2-metilkinazolin-4(3H)-on (3): Sarı katı, verim 92%, en: 222-224 °C. FTIR (cm⁻¹): ν_{max} 3264 (OH), 3089 (aromatik C-H), 1662 (C=O), 1587 (N=CH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (brs, 2H, OH), 9.11 (s, 1H, N=CH), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ArH), 7.82 (t, J = 6.9 Hz, 1H, ArH), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H, ArH), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H, ArH), 6.83 (t, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 2.52 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 168.1, 157.5, 153.3, 147.7, 146.3, 146.0, 134.3, 126.7, 126.6, 126.2, 121.0, 119.5, 119.4, 119.0, 118.5, 22.2. HRMS (Q-

TOF) m/z: C₁₆H₁₃N₃O₃ [M+H]⁺ için hesaplanan 296.1035; bulunan 296.1025.

2-Metil-3-(2,3,4-trihidroksibenzilidenamino)kinazolin-4(3H)-on (4): Sarı katı, verim 90%, en: 211-213 °C. FTIR (cm⁻¹): ν_{max} 3405 (OH), 3078 (aromatik C-H), 1681 (C=O), 1592 (N=CH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.35 (brs, 1H, OH), 10.10 (brs, 1H, OH), 8.87 (s, 1H, N=CH), 8.78 (brs, 1H, OH), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H, ArH), 7.82 (t, J = 6.9 Hz, 1H, ArH), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H, ArH), 6.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H, ArH), 2.51 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 170.0, 157.6, 153.2, 151.3, 149.1, 146.3, 134.2, 132.8, 126.7, 126.5, 126.2, 122.0, 120.9, 110.2, 108.4, 22.2. HRMS (Q-TOF) m/z: C₁₆H₁₃N₃O₄[M+H]⁺ için hesaplanan 312.0984; bulunan 312.0979.



Şekil 1. 1-4 Bileşiklerinin sentez şeması

2.2. Antioksidan aktivite

2.2.1. Fe³⁺-Fe²⁺ İndirgeme gücü

Bileşiklerin Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme gücü tayini Oyaizu metoduna göre yapıldı (Oyaizu 1986). Absorbanslardaki artış antioksidan aktivite ile doğru orantılıdır.

2.2.2. Cu²⁺-Cu⁺ İndirgeme kapasitesi

Bileşiklerin Cu²⁺ indirgeme aktiviteleri Kuprak metoduna göre yapıldı (Apak vd. 2004). Absorbanslardaki artış antioksidan aktivite ile doğru orantılıdır.

2.2.3. 1,1-Difenil 2-pikril hidrazil (DPPH) serbest radikalleri giderme aktivitesi

Bileşiklerin DPPH serbest radikal giderme aktivitesi ölçümünde Blois metodu kullanıldı (Blois 1958). Kontrol olarak, 3 mL etanol ve 1 mL DPPH[•] çözeltisi kullanıldı.

2.2.4. 2,2-Azino-bis (3-etilbenzo-tiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikali giderme aktivitesi

Bileşiklerin ABTS radikali giderme aktivitesi Re vd. (1999)'a göre belirlendi.

3. Bulgular

3.1. Sentez

Bu çalışmada antioksidan aktiviteleri incelenmek üzere yapısında kinazolin-4(3H)-on halkası bulunan dört adet fenolik bileşik sentezlenmiştir. Bu amaçla öncelikle 2-metilkinazolin-4(3H)-on bileşiği metil antraniltan başlanarak iki basamakta sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşik 4-hidroksi-3-nitrobenzaldehit, 2,4-dihidroksibenzaldehit, 2,3-dihidroksibenzaldehit ve 2,3,4-trihidroksibenzaldehit ile ayrı ayrı muamele

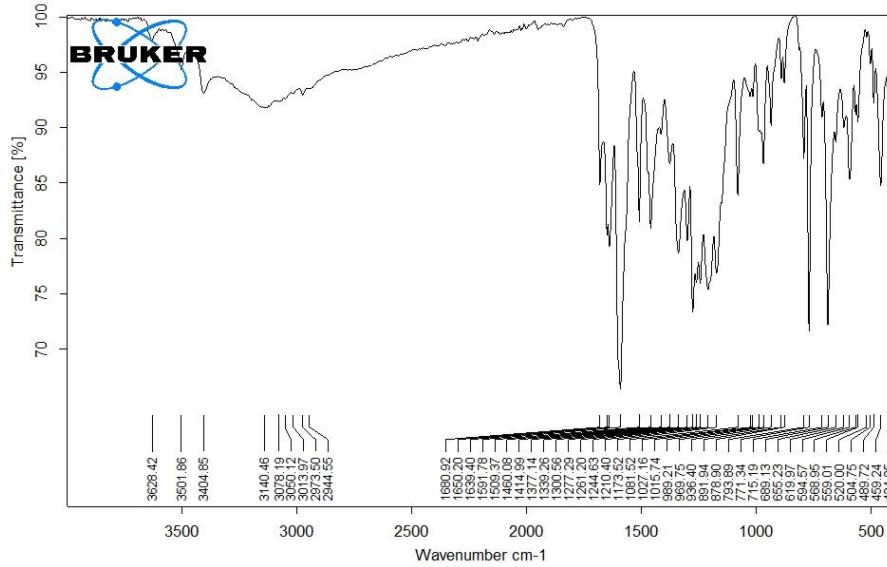
edilerek hedef bileşikler (1-4) mükemmel verimlerle (88-93%) elde edilmiştir (Şekil 1).

Sentezlenen bileşiklerin FTIR spektrumlarında fenolik OH gruplarının 3405 – 3232 cm^{-1} aralığında geniş bir gerilme bandı verdiği görülmektedir. Kinazolin halkasının karbonil grubuna ait şiddetli gerilme bantları 1681 – 1660 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir. Karakteristik imin (N=CH) gerilmeleri 1603 – 1587 cm^{-1} aralığında çıkmıştır (Tokalı vd. 2024). Ayrıca 1 bileşiğinde bulunan nitro (NO_2) grubuna ait asimetric ve simetric eğilme bantları sırasıyla 1532 ve 1375 cm^{-1} 'de görülmektedir (Tokalı vd. 2023f).

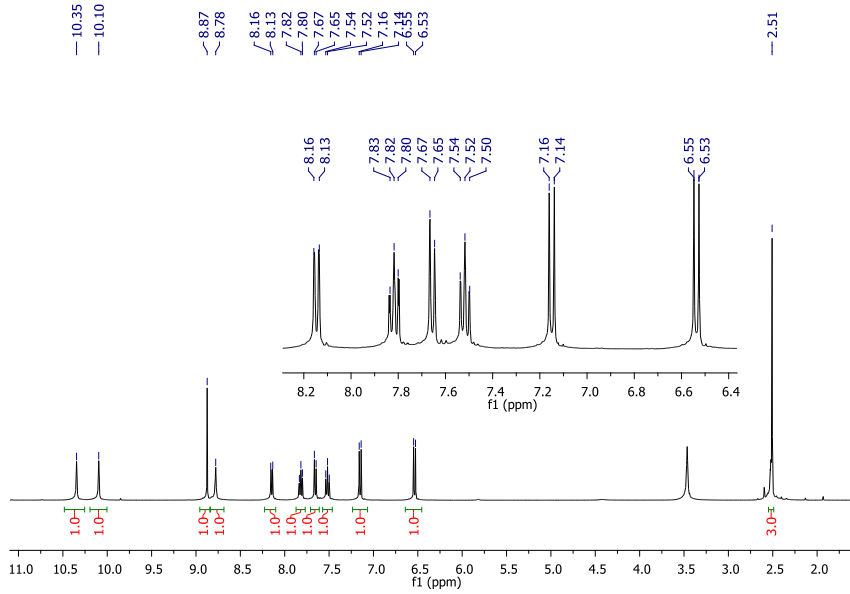
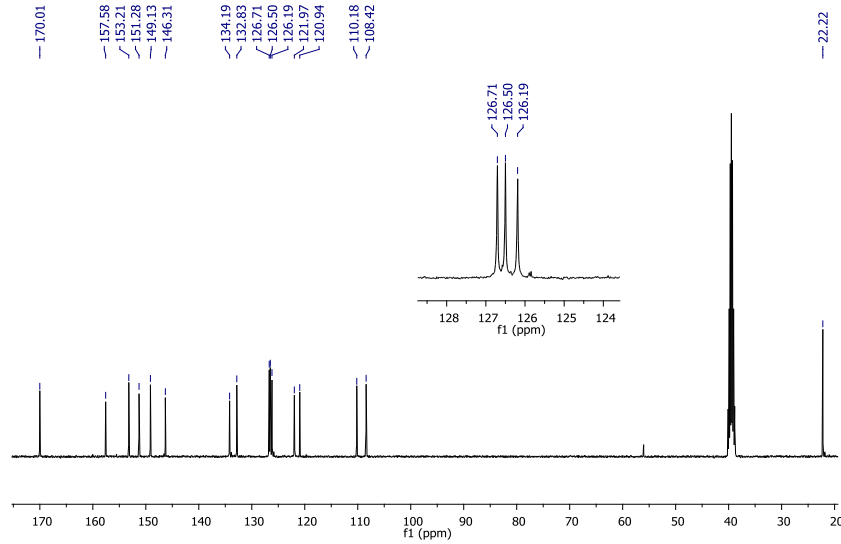
1-4 Bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde; fenolik OH protonlarının δ 10.62 – 8.78 ppm'de geniş singlet olarak çıktığı ve N=CH protonlarının ise δ 9.11 – 8.87 ppm aralığında birer singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir. Aromatik protonların kimyasal çevrelerine göre dublet, triplet veya multipler olarak δ 8.15 – 6.38 ppm'de çıktığı gözlemlenmektedir. Son

olarak kinazolin-4(3H)-on halkasının 2 pozisyonundaki metil protonları δ 2.52 – 2.49 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Kimyasal kaymalar, integrasyonlar ve yarılmalar moleküllerin yapılarıyla ve literatürle tamamen uyum içindedir (Tokalı vd. 2023g).

Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumlarına bakıldığında; HC=N karbonlarının δ 170.0 – 166.7 ppm aralığında rezonans olduğu görülmektedir. Kinazolin-4(3H)-on halkasındaki C=O ve C=N karbonlarının sırasıyla δ 157.6 – 157.4 ppm ve δ 155.4 – 153.2 ppm'de çıktığı gözlemlenmiştir. Aromatik karbonların δ 163.3 – 102.5 ppm aralığında sinyal verdiği gözlemlenmiştir. Kinazolin-4(3H)-on halkasının 2 pozisyonundaki metil karbonları ise tüm bileşiklerde δ 22.2 ppm'de rezonans olmuşlardır. Kimyasal kaymalar ve pik sayıları bileşiklerin yapılarıyla ve literatürle uyumludurlar (Tokalı vd. 2023g). Sentezlenen bileşikleri temsilen 4 bileşiğinin FTIR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil 2-4'te verilmiştir.



Şekil 2. 4 Bileşiğinin FTIR spektrumu

Şekil 3. 4 Bileşiğinin ¹H NMR spektrumuŞekil 4. 4 Bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu

2.2. Antioksidan aktivite

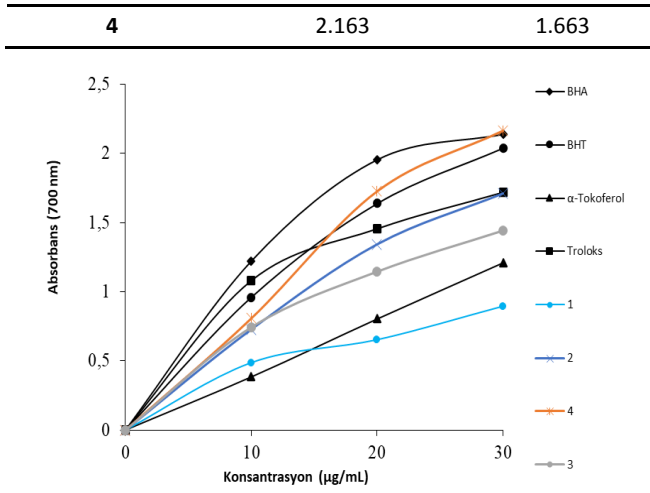
Bileşiklerin antioksidan aktiviteleri Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme Kapasitesi, Cu²⁺-Cu⁺ indirgeme Kapasitesi, DPPH (1,1-Difenil 2-pikril hidrazil) Serbest Radikalı Süpürme Aktivitesi ve ABTS (2,2-Azino-bis (3-etilbenzo-tiyazolin-6-sülfonik asit) Radikalı Süpürme Aktivitesi yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Bileşiklerin antioksidan aktiviteleri standart antioksidanlar olan BHA, BHT, α-Tokoferol ve Trolox'a karşı değerlendirilmiştir.

Bileşiklerin Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme kapasitelerine ait bulgular Çizelge 1'de verilmiştir. Buna göre yapısında bir adet OH bulduran 1 bileşiği 0.895 absorbans değeriyle standart antioksidanlardan daha düşük indirgeme kapasitesine sahiptir. 2 ve 3 bileşleri α-Tokoferol'den daha etkili bir indirgeme ajanıyken 3 bileşiği Troloxla kıyaslanabilir bir absorbans değerine sahiptir (1.709). 4

Bileşiği Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme gücü en fazla olan bileşik olarak öne çıkmaktadır (2.163) ve standart bileşiklerin tamamından daha etkili bir indirgeme potansiyeline sahiptir. Bileşiklerin Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme kapasitesi grafiği Şekil 4'te görülmektedir.

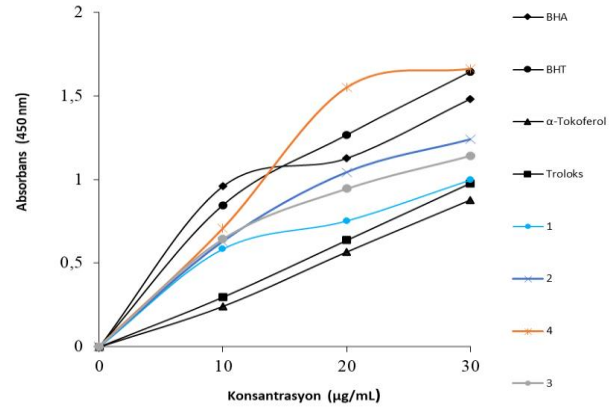
Çizelge 1. Bileşiklerin Fe³⁺-Fe²⁺ ve Cu²⁺-Cu⁺ indirgeme aktiviteleri

Bileşikler	Fe ³⁺ -Fe ²⁺	Cu ²⁺ -Cu ⁺
	λ ₇₀₀	λ ₄₅₀
BHA	2.135	1.481
BHT	2.037	1.642
α-Tokoferol	1.211	0.878
Trolox	1.719	0.977
1	0.895	0.997
2	1.709	1.239
3	1.442	1.143

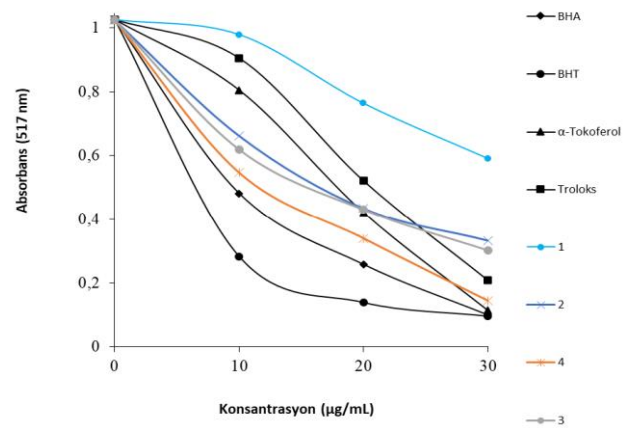
Şekil 4. 1-4 Bileşiklerinin Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme kapasitesi grafiği

Cu²⁺-Cu⁺ indirgeme kapasitesine ait absorbans değerleri de Çizelge 1'de görülmektedir. Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme kapasitesinde olduğu gibi burada da 1 bileşiği sentezlenen bileşikler içerisinde en düşük absorbans değerine sahip bileşiktir. Ancak buna rağmen 0.997 absorbans değeriyle α-Tokoferol ve Trolox'dan daha güçlü Cu²⁺-Cu⁺ indirgeme kapasitesine sahiptir. Bileşik 2 ve 3'ün absorbans değerleri 1'den daha iyi olmasına karşın bu bileşikler standart antioksidanlar BHT ve BHA'dan daha düşük indirgeme kapasitesine sahiptir. Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme kapasitesinde olduğu gibi burada da yine 4 bileşiği en etkili bileşiktir. 1.663 absorbans değeriyle standart antioksidanların tamamından daha güçlü Cu²⁺-Cu⁺ indirgeme kapasitesine sahiptir. 1-4 bileşiklerinin Cu²⁺-Cu⁺ indirgeme kapasitesi grafiği Şekil 5'te görülmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin DPPH radikali süpürme aktivitelerine bakıldığında 1 bileşiğinin IC₅₀: 32.58 µg/mL değeriyle standart antioksidanlardan çok daha düşük süpürme aktivitesine sahip olduğu görülmektedir (Çizelge 2). Bileşik 2 ve 3'ün aktiviteleri α-Tokoferol ile kıyaslanabilecek seviyededir (IC₅₀: 16.03 µg/mL ve IC₅₀: 18.03 µg/mL). Bu yöntemde de 4 bileşiği serideki en aktif bileşik olarak öne çıkmıştır. 4 Bileşiği IC₅₀: 12.64 µg/mL değeriyle α-Tokoferol'den daha güçlü DPPH radikali süpürme aktivitesine sahipken aktivitesi BHA ve BHT ile kıyaslanabilecek seviyededir. Ayrıca bileşiklerin DPPH radikali süpürme kapasitesi grafiği Şekil 6'da sunulmuştur.

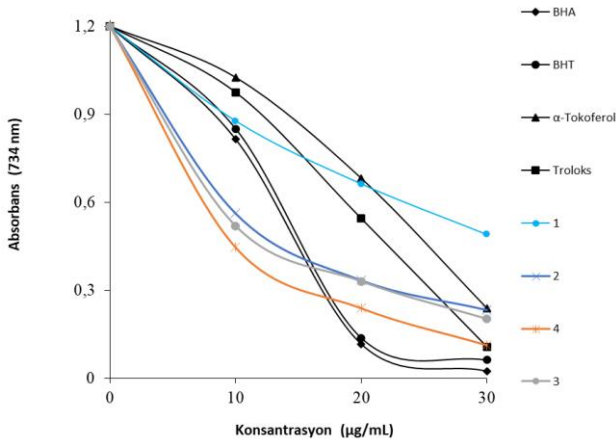
Şekil 5. 1-4 Bileşiklerinin Cu²⁺-Cu⁺ indirgeme kapasitesi grafiğiÇizelge 2. Bileşiklerin DPPH[•] ve ABTS^{•+} süpürme aktiviteleri

Bileşikler	DPPH [•] IC ₅₀	ABTS ^{•+} IC ₅₀
BHA	10.66	8.07
BHT	11.01	7.16
α-Tokoferol	15.37	10.12
Trolox	9.83	6.28
1	32.58	26.62
2	16.03	14.66
3	18.03	15.81
4	12.64	10.40



Şekil 6. 1-4 Bileşiklerinin DPPH radikali süpürme kapasitesi grafiği

Son olarak bileşiklerin ABTS^{•+} radikali giderme aktiviteleri incelendiğinde, yine 1 bileşiğinin IC₅₀: 26.62 µg/mL değeriyle standart antioksidanlardan çok daha düşük aktiviteye sahip olduğu görülmektedir (Çizelge 2). Bileşik 2 ve 3'ün aktiviteleri 1 bileşiğinden daha iyi olsa da bu bileşiklerin standart antioksidanlardan daha düşük ABTS^{•+} radikali süpürme aktivitesine sahip olduğu anlaşılmaktadır. Diğer yöntemlerde olduğu gibi bu yöntemde de serinin en aktif bileşiği 4 bileşiğidir. Öyle ki IC₅₀: 10.40 µg/mL değeriyle α-Tokoferol ile kıyaslanabilecek seviyededir. Bileşiklerin ABTS^{•+} radikali süpürme kapasitesi grafiği Şekil 7'de sunulmuştur.



Şekil 7. 1-4 Bileşiklerinin ABTS•+ radikal süpürme kapasitesi grafiği

4. Sonuçlar ve Tartışma

Bu çalışmada antioksidan aktiviteleri incelenmek amacıyla yapısında kinazolin-4(3H)-on halkası bulunan 4 adet fenolik/polifenolik bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin yapıları FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS (QTOF) spektroskopileri kullanılarak doğrulanmıştır. Kullanılan spektroskopik tekniklerden elde edilen verilerin tamamı sentezlenen bileşiklerin yapıları ve benzer bileşiklerin literatürdeki verileriyle uyum içerisindedir. Bileşiklerin yapıları doğrulandıktan sonra antioksidan aktiviteleri dört farklı metotla (Fe³⁺-Fe²⁺ İndirgeme Kapasitesi, Cu²⁺-Cu⁺ İndirgeme Kapasitesi, DPPH Serbest Radikal Süpürme Aktivitesi ve ABTS Radikal Süpürme Aktivitesi) *in vitro* incelenmiştir.

Fenolik/polifenolik bileşiklerin yüksek antioksidan aktiviteleri literatürdeki birçok çalışmayla kanıtlanmıştır. Bu yüzden sentez çalışmasında bileşiklerdeki OH gruplarının antioksidan aktiviteye etkisini incelemek amacıyla OH grupları sistematik bir şekilde artırılmıştır. 1 Bileşiği yapısında bir adet, 2 ve 3 bileşikleri iki adet ve 4 bileşiği üç adet OH grubu bulundurmaktadır. Bileşiklerin yapılarıyla aktiviteleri arasındaki ilişki incelendiğinde, yapısında bir adet OH grubu bulunduran 1 bileşiğinin kullanılan tüm yöntemlerde en az aktiviteye sahip bileşik olduğu görülmüştür. Yapısında iki adet OH grubu bulunduran 2 ve 3 bileşiklerinin aktiviteleri tüm yöntemlerde genel olarak birbirine yakın olsa da benziliden kısmının 2 ve 4 pozisyonunda iki OH bulunduran 2 bileşiği 2 ve 3 pozisyonunda iki OH bulunduran 3 bileşiğinden bir adım öndedir. Benziliden kısmının 2, 3 ve 4 pozisyonunda üç adet OH bulunduran 4 bileşiği ise kullanılan tüm yöntemlerde serideki en aktif bileşik olarak öne çıkmıştır. Bileşiklerde fenolik kısımların sayısı arttıkça aktivitenin de arttığı görülmektedir. Bunun yanında OH gruplarının pozisyonlarının da aktivite üzerine etkileri bulunmaktadır. Özellikle 4 pozisyonunda

bulunan bir OH grubunun antioksidan aktivitede kritik bir rol oynadığı görülmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri incelendiğinde, 4 bileşiğinin Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme gücünün standart antioksidanların tamamından daha yüksek olduğu bunun yanında 2 ve 3 bileşiklerinin ise α-Tokoferol ve Troloxdan daha etkili olduğu görülmüştür. Benzokinazolin-4(3H)-on'ların Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme kapasitesinin incelendiği benzer bir çalışmada bileşikler 3 pozisyonundan fenolik olmayan substituentlerle türevlendirilmiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar sentezlenen bileşiklerin hiçbirinin standart bileşik BHT ile kıyaslanabilir aktiviteye sahip olmadığını ortaya koymuştur (Al-Salahi vd. 2019).

Cu²⁺-Cu⁺ indirgeme yönteminden elde edilen sonuçlar Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme sonuçlarıyla benzerdir. Burada da yine 4 bileşiği kullanılan standartlardan daha iyi indirgeme gücüne sahipken 2 ve 3 bileşikleri α-Tokoferol ve Troloxdan daha etkili Cu²⁺-Cu⁺ indirgeme ajanı olarak öne çıkmışlardır. Mravljak vd. tarafından yapılan bir çalışmada bir seri 2-aril kinazolin-4(3H)-on bileşiği sentezlenmiş Cu²⁺-Cu⁺ indirgeme kapasiteleri α-Tokoferol ve Trolox karşı değerlendirilmiştir. Serideki en etkili bileşik olan 2-(3-hidroksifenil)kinazolin-4(3H)-on'un standartlardan daha etkili olduğu bildirilmiştir (Mravljak vd. 2021). Ancak söz konusu çalışmada sentezlenen bileşikler daha güçlü Cu²⁺-Cu⁺ indirgeme potansiyeline sahip standartlar olan BHT ve BHA'ya karşı değerlendirilmemiştir.

Bileşiklerin DPPH serbest radikal süpürme aktiviteleri incelendiğinde, 2 ve 3'ün α-Tokoferol ile kıyaslanabilecek seviyede olduğu, 4 bileşiğinin ise α-Tokoferol'den daha güçlü, BHA ve BHT ile kıyaslanabilecek seviyede olduğu görülmüştür. Benzer bir çalışmada Soliman vd. sentezledikleri bir seri kinazolin-4(3H)-on türevinin DPPH radikal süpürme aktivitesini incelemişlerdir. Sentezlenen tüm bileşiklerin standart antioksidan olarak kullanılan askorbik asitten daha güçlü süpürme aktivitesine sahip olduğu raporlanmıştır (Soliman vd. 2020). Bu çalışmada standart antioksidan ajan olarak askorbik asit kullanılmış olup bileşiklerin BHT, BHA, α-Tokoferol ve Trolox gibi güçlü antioksidan standartlarla karşılaştırılması yapılmamıştır.

ABTS•+ radikal süpürme aktiviteleri incelendiğinde, burada da yine lider bileşik olarak 4 bileşiği öne çıkmıştır. 4 Bileşiği her ne kadar BHT, BHA ve Troloxdan daha düşük aktiviteye sahip ise de α-Tokoferol ile kıyaslanabilecek seviyededir.

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin genel olarak indirgeme gücü radikal süpürme kapasitelerinden daha fazladır. Öyle ki 4 bileşiği Fe^{3+} - Fe^{2+} ve Cu^{2+} - Cu^{+} indirgeme aktivitesi olarak bütün standartlardan daha güçlüyken radikal süpürme aktivitesinde standartlarla kıyaslanabilecek seviyededir.

Son olarak, bu çalışmada kinazolin-4(3H)-on halkası içeren fenolik bileşiklerin antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen bulgular 4 bileşiğinin serideki en etkili bileşik olduğunu ortaya koymuştur. Bununla beraber sentezlenen bileşiklerin aktiviteleri *in vitro* değerlendirilmiştir. Bileşiğin antioksidan ajan olarak kullanılabilmesi için daha ileri araştırmaların uygulanması gerekmektedir. Daha ileri araştırmalar, bileşiğin etki mekanizmasının, farmakokinetik profilinin ve potansiyel yan etkilerinin belirlenmesini içermelidir. Bileşiğin etkili ve güvenli olduğu kanıtlanırsa yeni bir antioksidan ajan haline getirilebilir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların yeni antioksidan ajanların keşfinde bir ön çalışma olarak kullanılmasını umuyoruz.

Etik Standartlar Bildirgesi

Yazarlar tüm etik standartlara uyduklarını beyan ederler.

Yazarlık Katkı Beyanı

Yazar-1: Proje Yöneticisi, Araştırma, Deney, Yazma – orijinal taslak, Yazma/inceleme ve düzenleme

Yazar-2: Araştırma, Deney, Doğrulama, Metodoloji, Yazma – orijinal taslak, Yazma/inceleme ve düzenleme

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların bu makalenin içeriğiyle ilgili olarak beyan edecekleri hiçbir çıkar çatışması yoktur.

Verilerin Kullanılabilirliği

Bu çalışma sırasında oluşturulan veya analiz edilen tüm veriler, yayınlanan bu makaleye dahil edilmiştir.

Teşekkür

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2021-FM-69).

5. Kaynaklar

Al-Salahi, R., Taie, H.A.A., Bakheit, A.H., Marzouk, M., Almhizia, A.A., Herqash, R., Abuelizz, H.A., 2019. Antioxidant activities and molecular docking of 2-thioxobenzo[g] quinazoline derivatives. *Pharmacological Reports*, **71**, 695-700. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2019.04.003>

Alagarsamy, V., Sundar, P.S., Gobinath, M., Nivedhitha, S., Parthiban, P., Shankar, D., Sulthana, M.T., Solomon, V.R., 2013. Synthesis of novel 2-phenyl-3-[2-(substituted amino) ethylamino]quinazolin-4(3H)-ones as a new class of H1-antihistaminic agents. *Medicinal Chemistry Research*, **22**, 2486-2492. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0243-3>

Apak, R., Güçlü, K., Ozyürek, M., Karademir, S.E., 2004. Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **52**, 7970-7981. <https://doi.org/10.1021/jf048741x>

Blois, M.S., 1958. Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature*, **181**, 1199-1200. <http://dx.doi.org/10.1038/1811199a0>

Farag, D.B., Farag, N.A., Esmat, A., Abuelezz, S.A., Ibrahim, E.A., El-Ella, D.A.A., 2015. Synthesis, 3D pharmacophore, QSAR and docking studies of novel quinazoline derivatives with nitric oxide release moiety as preferential COX-2 inhibitors. *Medicinal Chemistry Communications*, **6**, 283-299. <https://doi.org/10.1039/C4MD00392F>

Gao, X., Cai, X., Yan, K., Song, B., Gao, L., Chen, Z., 2007. Synthesis and Antiviral Bioactivities of 2-Aryl- or 2-Methyl-3-(substituted-Benzalamino)-4(3H)-quinazolinone Derivatives. *Molecules*, **12**, 2621-2642. <https://doi.org/10.3390/12122621>

Gürsoy-Kol, Ö., Yüksek, H., Manap, S., Tokalı, F.S., 2016. Synthesis, Characterization, and Antioxidant Activities of Novel 1-(Morpholine-4-yl-Methyl)-3-Alkyl(Aryl)-4-[4-(Dimethylamino)-Benzylidenamino]-4,5-Dihydro-1H-1,2,4-Triazol-5-Ones. *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry*, **3**, 105-120. <https://doi.org/10.18596/jotcsa.23635>

He, D., Wang, M., Zhao, S., Shu, Y., Zeng, H., Xiao, C., Lu, C., Liu, Y., 2017. Pharmaceutical prospects of naturally occurring quinazolinone and its derivatives. *Fitoterapia*, **119**, 136-149. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2017.05.001>

Kuntikana, S., Bhat, C., Kongot, M., Bhat, S.I., Kumar, A., 2016. An Expedient Green Cascade Synthesis of 3-Arylideneaminoquinazolin-4(1H)-one Derivatives via 'Solvent Drop Grinding' and Their Antioxidant and DNA Protective Studies. *ChemistrySelect*, **1**, 1723-1728. <http://dx.doi.org/10.1002/slct.201600362>

Mahdy, H.A., Ibrahim, M.K., Metwaly, A.M., Belal, A., Mehany, A.B.M., El-Gamal, K.M.A., El-Sharkawy, A., Elhendawy, M.A., Radwan, M.M., Elsohly, M.A., Eissa, I.H., 2020. Design, synthesis, molecular modeling, *in vivo* studies and anticancer evaluation of quinazolin-4(3H)-one derivatives as potential VEGFR-2 inhibitors and apoptosis inducers. *Bioorganic Chemistry*, **94**, 103422. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103422>

Mostafavi, H., Islami, M.R., Kahabazzadeh, H., Khaleghi, M., 2019. Synthesis of New Quinazolin-4-(3H)-one Derivatives and Evaluation of Their Biological Activities. *ChemistrySelect*, **4**, 3169-3174. <https://doi.org/10.1002/slct.201803039>

- Mravljak, J., Slavec, L., Hrast, M., Sova, M., 2021. Synthesis and Evaluation of Antioxidant Properties of 2-Substituted Quinazolin-4(3H)-ones. *Molecules*, **26**, 6585. <https://doi.org/10.3390/molecules26216585>
- Oyaizu, M., 1986. Studies on Products of Browning Reactions: Antioxidative Activities of Product of Browning Reaction Prepared from Glucosamine. *Japan Journal of Nutrition*, **44**, 307-315. <http://dx.doi.org/10.5264/eiyogakuzashi.44.307>
- Patel, H.M., Noolvi, M.N., Shirkhedkar, A.A., Pardeshi, C.V., Surana, S.J., 2016. Anti-convulsant potential of quinazolinones, *RSC Advances*, **6**, 44435-44455. <https://doi.org/10.1039/C6RA01284A>
- Pele, R., Marc, G., Stana, A., Ionut, I., Nastasa, C., Tipericiu, B., Oniga, I., Pîrnau, A., Vlase, L., Oniga, O., 2022. Synthesis of New Phenolic Derivatives of Quinazolin-4(3H)-One as Potential Antioxidant Agents-In Vitro Evaluation and Quantum Studies. *Molecules*, **27**, 2599. <https://doi.org/10.3390/molecules27082599>
- Pele, R., Marc, G., Ionut, I., Nastasa, C., Fizeşan, I., Pîrnau, A., Vlase, L., Palage, M., Oniga, S., Oniga, O., 2023. Antioxidant and Cytotoxic Activity of New Polyphenolic Derivatives of Quinazolin-4(3H)-one: Synthesis and In Vitro Activities Evaluation. *Pharmaceutics*, **15**, 136. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010136>
- Peng, J.W., Yin, X.D., Li, H., Ma, K.Y., Zhang, Z.J., Zhou, R., Wang, Y.L., Hu, G.F., Liu, Y.Q., 2021. Design, Synthesis, and Structure- Activity Relationship of Quinazolinone Derivatives as Potential Fungicides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **69**, 4604–4614. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05475>
- Prinsloo, I.F., Zuma, N.H., Aucamp, J., N'Da, D.D., 2021. Synthesis and in vitro antileishmanial efficacy of novel quinazolinone derivatives. *Chemical Biology & Drug Design*, **97**, 383-398. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13790>
- Rahman, M.U., Rathore, A., Siddiqui, A.A., Parveen, G., Yar, M.S., 2014. Synthesis and characterization of quinazoline derivatives: search for hybrid molecule as diuretic and antihypertensive agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **29**, 733-743. <https://doi.org/10.3109/14756366.2013.845820>
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C., 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology & Medicine*, **26**, 1231-1237. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3)
- Romero, A.H., Rodriguez, N., Oviedo, H., 2019. 2-Aryl-quinazolin-4(3H)-ones as an inhibitor of leishmania folate pathway: *In vitro* biological evaluation, mechanism studies and molecular docking. *Bioorganic Chemistry*, **83**, 145-153. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.028>
- Soliman, A.M., Karam, H.M., Mekkawy, M.H., Ghorab, M.M., 2020. Antioxidant activity of novel quinazolinones bearing sulfonamide: Potential radiomodulatory effects on liver tissues via NF-kB/PON1 pathway. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **197**, 112333. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112333>
- Tokali, F.S., 2022. Novel Benzoic Acid Derivatives Bearing Quinazolin-4(3H)-one Ring: Synthesis, Characterization, and Inhibition Effects on α -Glucosidase and α -Amylase. *ChemistrySelect*, **7**, e202204019. <https://doi.org/10.1002/slct.202204019>
- Tokali, F.S., Alim, Z., Yırtıcı, Ü., 2023d. Carboxylate- and Sulfonate-Containing Quinazolin-4(3H)-one Rings: Synthesis, Characterization, and Carbonic Anhydrase I-II and Acetylcholinesterase Inhibition Properties. *ChemistrySelect*, **8**, e202204191. <https://doi.org/10.1002/slct.202204191>
- Tokali, F.S., Demir, Y., Türkeş, C., Dinçer, B., Beydemir, Ş., 2023c. Novel acetic acid derivatives containing quinazolin-4(3H)-one ring: Synthesis, in vitro, and in silico evaluation of potent aldose reductase inhibitors. *Drug Development Research*, **84**, 275-295. <https://doi.org/10.1002/ddr.22031>
- Tokali, F.S., Sağlamtaş, R., Öztekin, A., Yırtıcı, Ü., Çomaklı, V., 2023b. New Diacetic Acids Containing Quinazolin-4(3H)-one: Synthesis, Characterization, Anticholinergic Properties, DFT Analysis and Molecular Docking Studies. *ChemistrySelect*, **8**, e202205039. <https://doi.org/10.1002/slct.202205039>
- Tokali, F.S., Şenol, H., Ateşoğlu, Ş., Akbaş, F., 2024. A series of quinazolin-4(3H)-one-morpholine hybrids as anti-lung-cancer agents: Synthesis, molecular docking, molecular dynamics, ADME prediction and biological activity studies, *Chemical Biology & Drug Design*, **104**, e14599. <https://doi.org/10.1111/cbdd.14599>
- Tokali, F.S., Şenol, H., Bulut, Ş., Hacıosmanoğlu-Aldoğan, E., 2023f. Synthesis, characterization and molecular docking studies of highly selective new hydrazone derivatives of anthranilic acid and their ring closure analogue Quinazolin-4(3H)-ones against lung cancer cells A549, *Journal of Molecular Structure*, **1282**, 135176. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135176>
- Tokali, F.S., Şenol, H., Yetke, H.İ., Hacıosmanoğlu-Aldoğan, E., 2023a. Novel quinazoline–chromene hybrids as anticancer agents: Synthesis, biological activity, molecular docking, dynamics and ADME studies. *Archiv der Pharmazie*, **356**, 2300423. <https://doi.org/10.1002/ardp.202300423>

Tokalı, F.S., Taslimi, P., Demircioğlu, İ.H., Karaman, M., Gültekin, M.S., Şendil, K., Gülçin, İ., 2021. Design, synthesis, molecular docking, and some metabolic enzyme inhibition properties of novel quinazolinone derivatives. *Archiv der Pharmazie*, **354**, 2000455. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000455>

Tokalı, F.S., Taslimi, P., Sadeghi, M., Şenol, H., 2023g. Synthesis and Evaluation of Quinazolin-4(3H)-one Derivatives as Multitarget Metabolic Enzyme Inhibitors: A Biochemistry-Oriented Drug Design, *ChemistrySelect*, **8**, e202301158. <https://doi.org/10.1002/slct.202301158>

Tokalı, F.S., Taslimi, P., Tuzun, B., Karakuş, A., Sadeghian, N., Gulçin, İ., 2023e. Novel Quinazolinone Derivatives: Potential Synthetic Analogs for the Treatment of Glaucoma, Alzheimer's Disease and Diabetes Mellitus. *Chemistry & Biodiversity*, **20**, e202301134. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202301134>