



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİNOLİN VE KİNOKSALİN AMİNOGLİOKSİMLERİN SENTEZİ, BUNLARIN NİKEL KOMPLEKSLERİ VE ANTİKANSER ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Nurcan BAYRAM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Mart-2015
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Nurcan BAYRAM

Tarih: 09.03.2015

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

KİNOLİN VE KİNOKSALİN AMİNOGLİOKSİMLERİN SENTEZİ, BUNLARIN NİKEL KOMPLEKSLERİ VE ANTİKANSER ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Nurcan BAYRAM

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ

2015, 85 Sayfa

Jüri
Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Prof. Dr. Ahmet COŞKUN

Bu çalışmada önce kloralhidrat ve hidroksilaminhidroklorürün reaksiyonundan uygun ortamda anti-klorogliokSim ve asetofenondan çıkılarak sırasıyla izonitrosoasetofenon, fenilglioksim ve klorofenilglioksim elde edildi. Sonra bu iki oksim klorürünün bazı kinolin ve kinoksalin aminler (4-amino-kinaldin, 2-aminobenzotiyazol, 2-amino-4-feniltiyazol 6-Amino-kinoksalin) ile reksiyonundan yeni oksim türevleri sentezlendi. Bu kinolin ve kinoksalin oksim türevlerinin anti-kanser özellikleri araştırıldı. Yine bu oksim türevlerinin Nikel^{+2} tuzları ile kompleks yapıları izole edildi. Elde edilen maddelerin yapıları FT-IR ve ^{1}H-NMR teknikleri kullanılarak aydınlatılmaya çalışıldı.

Anahtar Kelimeler: Kinolin, Kinoksalin, Oksimler, Anti-kanser

ABSTRACT

MS THESIS

THE SYNTHESIS OF QUINOLINYL AND QUINOXALINE AMINOGLYOXIMES, INVESTIGATION OF THEIR NICKEL COMPLEXES AND ANTICANCER PROPERTIES

Nurcan BAYRAM

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

Advisor: Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ

2015, 85 Pages

Jury

Advisor Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Prof. Dr. Ahmet COŞKUN

In this study, firstly, anti-chlorogyloxime was synthesized from reaction of chloral hydrate with hydroxylamine hydrochloride in appropriate media and isonitroacetophenone, phenylglyoxime and chlorophenylglyoxime were obtained starting from acetophenone respectively. Then, novel derivatives of oxime were synthesized from reaction of same quinoline and quinoxaline amines (4-aminoquinaldine, 2-aminobenzothiazole, 2-amino-4-phenyl thiazole, 6-amino-quinoxaline) with this two oxime chloride. Derivatives of this quinoline and quinoxaline were evaluated for anti-cancer properties. In addition, nickel salts of the oxime derivative and the complex structures was isolated. Structure of the obtained products were confirmed by FT-IR, ^{1}H-NMR techniques.

Keywords: Quinoline, Quinoxaline, Oximes, Anti-cancer

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ yönetiminde hazırlanarak, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Yüksek lisans tezimi yöneten ve çalışmalarım esnasında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm ve her zaman destek olan sayın hocam Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ' a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım esnasında sürekli yardım ve desteklerini gördüğüm Arş. Gör. Dr. Önder ALICI' ya teşekkür ederim.

Ayrıca tahsil hayatım boyunca her türlü fedakarlığı gösteren aileme sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Nurcan BAYRAM
KONYA-2015

İÇİNDEKİLER

ÖZET i

ABSTRACT ii

ÖNSÖZ iii

1.GİRİŞ 1

1.1. Oksimler ve Özellikleri 1
1.1.2. Oksimlerin Eldesi 4
1.1.3. Oksimlerin Reaksiyonları 6
1.1.4. Oksimlerin Kullanım Alanları 12

2. KİNOLİNLER 13

2.1. Kinolinlerin Genel Özellikleri 13

2.2. Kinolin Sentez Yöntemleri 14
2.2.1. Skraup Reaksiyonu 14
2.2.2. Combes Kinolin Sentezi 15
2.2. 3. Conrad-Limpach Sentezi 15
2.2.4. Doebner-Miller Reaksiyonu 15
2.2.5. Friedländer Sentezi 16
2.2.6. Camps Kinolin Sentezi 16
2.2.7. Knorr Kinolin Sentezi 16
2.2.8. Niementowski Kinolin Sentezi 17

2.3. Kinolinin Reaksiyonları 18
2.3.1 Elektrofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları 18
2.3.2. Nükleofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları 18
2.3.3. Yükseltgenme ve İndirgenme Reaksiyonları 19

2.4. Kinolinlerin Kullanım Alanları 20

3. KİNOKSALİNLER 21

3.1. Kinoksalinlerin Genel Özellikler 21

3. 2. Kinoksalinlerin Sentez Metodları 22
3.2.1. o-Diaminler ile α-Dikarbonil Bileşiklerinden Sentezi 22
3.2.2. Molekül İçi Siklizasyon Reaksiyonları ile Sentezi 23
3.2.3. Halka Transferi İle Kinoksalin Sentezi 24

3.3. Kinoksalinin Reaksiyonları 24
3.3.1. Elektrofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonları 24
3.3.2. Nükleofilik Katılma Reaksiyonları 25
3.3.3. İndirgenme Reaksiyonları 25
3.3.4. Oksidasyon Reaksiyonları 26

4. KAYNAK ARAŞTIRMASI 27

5. MATERYAL VE YÖNTEM 29

5.1. Kullanılan Maddeler 29
5.2. Kullanılan Aletler 29
6. DENEYSEL BÖLÜM 30
6.1. *amphi*-Klorogliokslm Sentezi 30
6.2. *anti*-Klorogliokslm Sentezi 30
6.3. İzonitrosoasetofenon sentezi 31
6.4. anti-Fenilglioksim sentezi 31
6.5. anti-Klorofenilglioksim sentezi 32
6.6. 2-Amino-4-fenil-tiyazol sentezi 33
6.7. 6-Nitrokinoksalin sentezi 33
6.8. 6-Amino-kinoksalin sentezi 34
6.9. 3-(2-metilkinolin-4-amino)-1,2,5-oksadiazol sentezi 34
6.10. 4-(2-metilkinolin-4-amino)-3-fenil-1,2,5-oksadiazol sentezi 35
6.11. Benzo[d]tiyazol-2-aminoglioksim sentezi 36
6.12. 4-feniltiyazol-2-aminoglioksim sentezi 37
6.13. Kinoksalin-6-aminoglioksim sentezi 38
6.14. Benzo[d]tiyazol-2-aminofenilglioksim sentezi 39
6.15. 4-Fenil-tiyazol-2-aminofenilglioksim sentezi 40
6.16. Kinoksalin-6-aminofenilglioksim sentezi 41
6.17. Sübstitüe-aminoglioksim türevlerinin, Ni(II) ve Kompleksleri 42
7. BİYOLOJİK AKTİFLİK ÇALIŞMALARI 43
7.1. Kanser Nedir 43
7.2. Sitotoksite Materyal ve Yöntemi 45
7.2.1. Hücre hatları, Kültür Ortamı 45
7.2.2. Sitotoksisite Testleri, IC_{50} Değerlerinin Belirlenmesi: 46
7.3. Sitotoksisite Testleri Sonuçları ve IC_{50} Değerleri 48
8. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA 53
9. KAYNAKLAR 55
10- EKLER 62
EK-10.1: Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları 62
EK-10.2: Sentezlenen Bileşiklerin ^{1}H-NMR Spektrumları 71

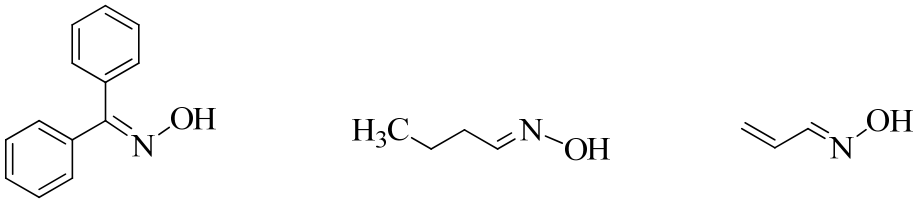
1.GİRİŞ

1.1. Oksimler ve Özellikleri

Oksimler, RCH=NOH veya RR′C=NOH genel formülüne sahip bileşiklerdir. Oksim kelimesi, oksi-imin grubuna [=C=N-O-] bağlı olarak kullanılmaktadır. Oksimler, basitçe aldehit veya ketonların bazik ortamda hidroksilamin ile verdikleri kondensasyon reaksiyonuna göre elde edilirler. Bunların isimlendirilmeleri, türetildikleri aldehit ve ketonların sonuna, oksim kelimesi eklenerek yapılır (asetaldoksim, benzaldoksim, asetonoksim). Yine ana grup keton ve aldehit olmak şartıyla "hidroksimino'' eki ile de isimlendirilmektedir. Örneğin, [CH_3-C(NOH)-CH_3] bileşiği, asetonoksim olarak isimlendirildiği gibi 2-hidroksimino aseton olarak da isimlendirilir, yine [CH_3-C(NOH)-COOH] bileşiği, 2-hidroksiimino propiyonik asit olarak isimlendirilebilir. Ayrıca oksimler, nitrozo bileşiklerinin yapı izomeri olduğu için bunların isimlendirilmesinde *izonitroso* terimi de kullanılır (Singh ve ark. 1979).

Oksimlerin [=C=N-O-] grubunun oksijeni üzerinde alkil veya açil grubu bulunursa isimlendirilmeleri *O*-alkiloksim (oksim eteri) olarak yapılır. Örneğin, [$(CH_3)_2$C=N-O-CH_3] bileşiği, *O*-metilasetonoksim olarak isimlendirilir. Eğer oksim grubundaki [=C=N-O-] azot üzerinde alkil veya açil grubu bulunursa isimlendirilmeleri *N*-alkiloksim (nitro) olarak yapılır.

Oksimler üzerine ilk çalışmalar, 1882 yıllarında Meyer tarafından yapılmış olup, Tschugaef'ın dimetilglioksimi Ni'in gravimetrik tayininde kullanılmasıyla aktif hale gelmiştir. Aşağıda bazı oksimlerin formülleri ve isimleri verilmiştir (Smith, 1966).



Benzofenon oksim Bütiraldoksim Allilaldoksim

Şekil 1.1. Bazı oksimlerin formülleri ve isimleri

Oksimler genellikle renksiz olup, orta derecede erime noktasına sahip bileşiklerdir. *O*-alkiloksim türevlerinin erime ve kaynama noktaları daha düşük, nitron türevlerinin ise özellikle erime noktaları daha yüksektir.

Oksimler amfoter özellik gösterir. Bunların zayıf asitlik özellikleri, OH grupları üzerindeki oynak protonlardan; bazik özelliği ise, azot atomu üzerindeki ortaklaşmamış elektron çiftinden kaynaklanır. Basit Oksimlerin pKa'ları 10-12 arasında, *vic*-dioksimlerin pKa'ları 7-10 arasında değişmektedir (Hüseyinzade ve İrez, 1990).

Oksimler ve türevlerinin geometrik izomerleri gösterirler. Mono oksimlerin geometrik izomerleri *syn* ve *anti* ön ekleriyle belirtilir (Smith 1966). *Syn*- ön eki oksim grubunun [C=N-] çift bağı etrafındaki hidrojen ve hidroksilin aynı tarafta, *anti*- ön eki ise zıt tarafta olması halinde kullanılır. Örneğin benzaldoksimin izomer yapıları şekil 1.2' de gösterilmiştir.



syn- Benzaldoksim
en: 35 °C

anti- Benzaldoksim
en:132 °C

Şekil 1.2. Aldoksimlerde geometrik izomeri

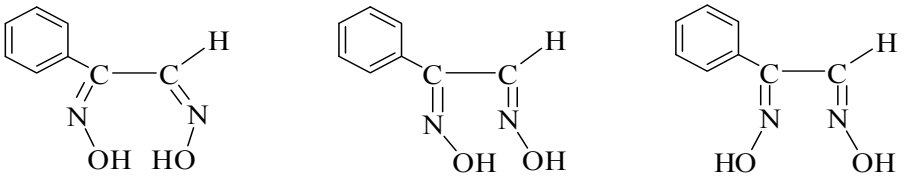
Ketoksimlerde, *syn*- ve *anti*- izomerleri referans alınan sübstitüentin yerine göre belirtilir. Örneğin, etilmetilketoksim iki şekilde yazılarak, OH ve etil grubunun farklı tarafta olması *anti*- ekini, aynı tarafta olması *syn*- ekini almasına neden olur. Son yıllarda bu izomerlerin gösterimi, Cahn-Ingold-Prelog sistemine göre de yapılmaktadır. Bunun için önce karbon atomundaki iki grup birbirini izleme kuralına göre sıralanır. Sonra izomer çift bağın [C=N] aynı tarafta sıralı olan –OH grubunun aynı tarafta olmasına göre *Z* izomeri *syn*, *E* izomeride *anti* olarak bilinir (Patai, 1970). Aşağıdaki oksim bileşiğinde, R_1 grubu, R_2' den büyük olmak şartı ile izomer yapısı şekil 1.3' de gösterilmiştir.



Z veya *syn* *E* veya *anti*

Şekil. 1.3. Monoksimlerin izomer yapıları

α-Dioksimlerin (*vic-; gli; 1,2-*) izomerleri ise (Şekil 1.4), yapıda bulunan iki OH grubunun, birbirlerinin pozisyonlarına bağlı olarak kullanılmaktadır. OH gruplarının aynı tarafa yönlendiği yapılar *syn (Z-Z)*, zıt tarafa yönlendiği yapılar *anti (E-E)* ve birbirine paralel yönlendiği yapılar *amphi (Z-E)* olarak adlandırılır (Nesmeyanov 1974).



syn- Fenilglioksim e.n: 212-214 °C

amphi- Fenilglioksim e.n: 164-166 °C

anti- Fenilglioksim e.n: 243-244 °C

Şekil 1.4. *vic*-Dioksimlerde geometrik izomeri

İzomer yapılarda olduğu gibi, oksimlerin *syn-, anti-* ve *amphi-* formları da birbirinden farklı özellik gösterir. Örneğin, *syn-* ve *amphi* formlarının erime noktaları a*nti-* formlarına göre genellikle daha düşüktür (Smith, 1966). Yine *anti-* izomer yapılar, *amphi* ve *syn* izomer yapılara göre daha düşük enerjili, yani daha kararlıdır (Nesmeyanov, 1974). Aynı zamanda oksimlerin *anti-* formu organik reaksiyonlar için daha uygundur. Birçok katılma-ayrılma reaksiyonları, metaller ile kompleks oluşumu bu formda gerçekleşir (Burakevich ve ark.1971).

Oksimlerin UV-VIS spektrumlarında, en önemli ve karakteristik absorpsiyon bandı C=N grubunun n ----> Π * elektronik geçişine ait band olup, yaklaşık 250-300 nm aralığında gözlenir. Özellikle aromatik halka içeren bileşiklerde bu geçişlere ait absorpsiyon bantları, aromatik halkaya ait B bantları ile girişim yapabilmektedir.

Aldoksim ve ketoksimler için karakteristik IR bantları 3300-3130 cm^{-1} deki

ν(OH), 1660-1600 cm^{-1} ν(C=N) ve 1000-930 cm^{-1} deki ν(NO) titreşimleridir (Ungnade ve ark. 1963; Silverstein ve ark. 1974) *vic*-Dioksimlerde (O-H) gruplarının birbirine göre üç farklı pozisyonda bulunmaları dolayısıyla, (O-H) stretching titreşiminin *anti*- formundaki oksimlerde *amfi*- formundakilere nazaran daha yüksek frekansta bulunduğu literatürlerde belirtilmektedir (Serin ve Bekaroğlu, 1983).

Oksimlerde bir çift bağa komşu (N-O) titreşim bandı, 970-925 cm^{-1} arasında şiddetli bir absorpsiyon gösterir (Brown, 1955). (N-O) frekansı konfigürasyona bağlı olarak önemli bir değişiklik göstermez, ancak oksim grubuna bağlı sübstitüentlerin niteliğine göre değişir. Örneğin; Dimetilglioksim'de 952 cm^{-1}, *anti*-klorogloksimde ise 978 cm^{-1} civarında gözlenir (Ungnade ve ark., 1963).

Ar-CH= N - OH yapısındaki mono oksimlerin ^{1}H-NMR spektrumlarında fenil halkası protonları 7-7.5 ppm, OH protonları 10-12 ppm ve C - H protonları 8-8.5 ppm civarlarında görülmektedir (Kleinspehn ve ark., 1967, Silverstein ve ark., 1974).

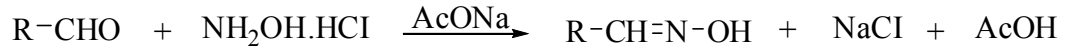
Aldoksimlerde *syn* ve *anti* olarak adlandırılan iki farklı yapının bulunduğu ^{1}H-NMR spektrumu yardımı ile belirlenebilmektedir. Bunların aldehit protonuna (C-H) ait kimyasal kayma değerleri, birbirinden 0,6 ppm uzaklıkta olan bir dublet şeklinde çıkmaktadır (Patai, 1970). İki farklı absorbsiyonun aynı anda görülmesi *syn* ve *anti* izomerlerinin varlığıyla açıklanabilir.

Dioksimlerde ise, O-H protonlarının çevrelerine bağlı olarak *anti*, *syn* ve *amphi* geometrik izomer durumlarına göre ^{1}H-NMR piklerinde farklılık gözlenir. *Anti* izomerler için 10 ppm'in üzerinde tek pik gözlenmesine karşılık, *amphi* izomerlerde O-H gruplarından biri, bileşikteki diğer oksim azotu ile hidrojen bağı oluşturduğundan ve *syn* izomerlerde ise, komşu oksijenle etkileştiğinden, birbirine yakın iki pik gözlenir. Bu protonlar D_2O ilavesi durumunda döteryum ile yer değiştirirler ve ^{1}H NMR pikleri kaybolur (Deveci ve ark., 1991; Sevindir, 1992).

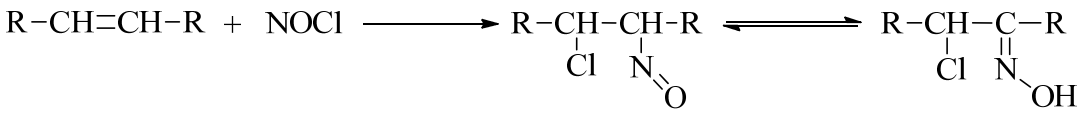
1.1.2. Oksimlerin Eldesi

Oksimlerin elde edilmesine ait bugüne kadar birçok metod geliştirilmiştir. Bunlardan önemli olanları ve çalışmamızda kullandığımız bazı metodlar aşağıda kısaca açıklanmıştır.

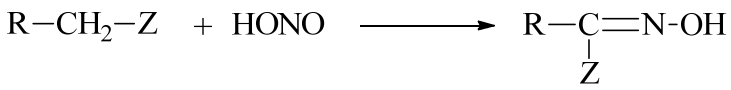
a) Aldehit ve Ketonların Hidroksilamin ile Reaksiyonundan Oksim Sentezi Oksimler eskiden beri aldehit ve ketonların hidroksilamin ile olan kondensasyon reaksiyonuna göre elde edilmektedir. Reaksiyon genellikle sulu alkollü ortamda, kaynama sıcaklığında ve optimum pH'larda gerçekleştirilir (Bierlein ve ark., 1951; Constantinos ve ark., 2005).



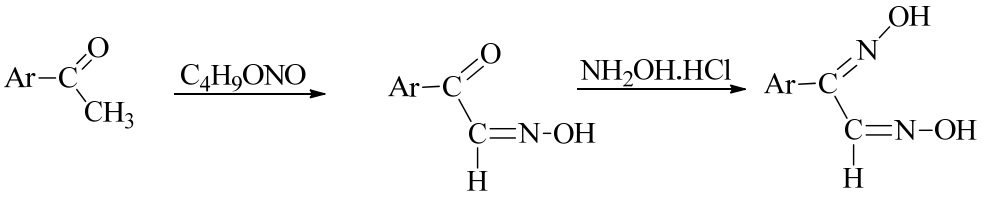
b) Olefinlere NOCl Katılması ile Oksim Sentezi: Alkenlere NOCl katılması ile önce β-halonitrozo bileşiği oluşur ve bunun tautomerleşmesi ile daha kararlı olan oksime dönüşür (Constantinos ve ark., 2005).



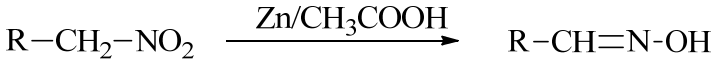
c) Nitrosolanma Metodu ile Oksim Sentezi: Özellikle α-ketoksimlerin hazırlanmasında, aktif metilen gruplu bileşiklerden yararlanılır. R-CH_2-Z (Z: -CO-OR, -CHO, -COR', -CN, -NO_2 v.b.) bileşiği alkilnitrit veya nitröz asit ile önce C-nitrozo haline dönüşür ve bunun tautomerize olması ile de oksimler oluşur (Burakevich ve ark., 1971; Uçan ve Mirzaoğlu, 1990; Constantinos ve ark., 2005).



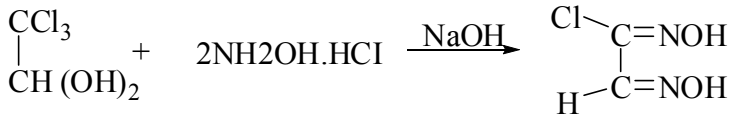
α-Keto oksimlerin (izonitroso oksimler) karbonil grubunun önceki metodta olduğu gibi, hidroksilamin ile reaksiyonundan 1,2-(α,*vic*) dioksimler elde edilir (Burakevich ve ark., 1971; Uçan ve Mirzaoğlu, 1990).



d) Alifatik Nitro Bileşiklerin İndirgenmesi ile Oksim Sentezi: α-Hidrojeni bulunduran alifatik nitro bileşikleri uygun ortamlarda oksimlere indirgenirler (Constantinos ve ark., 2005).



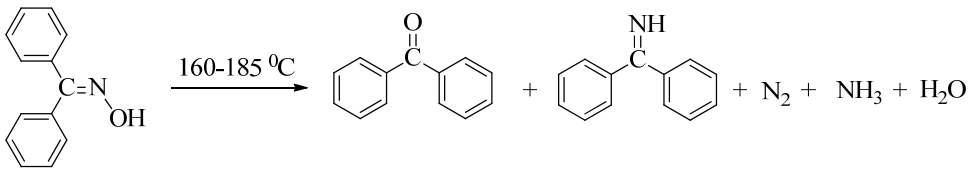
e) Kloralhidrat ile Hidroksilamin Reaksiyonundan *vic*-Dioksim Sentezi: *vic*-Dioksimlerin önemli bir üyesi olan *anti*-klorogliokşim, kloralhidrat ile hidroksilaminhidroklorürün bazik ortamdaki reaksiyonundan elde edilir (Hesse ve Krehbiel, 1955; Gök, 1981).



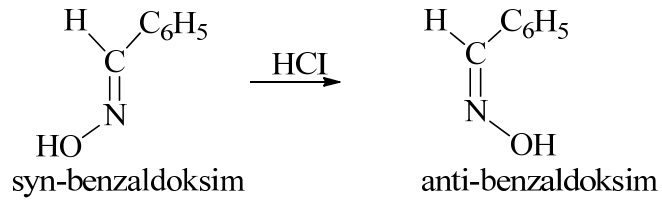
1.1.3. Oksimlerin Reaksiyonları

Oksimler ve türevleri reaksiyon vermeye oldukça yatkın bileşiklerdir. Bunların bazı reaksiyonları aşağıda kısaca verilmiştir.

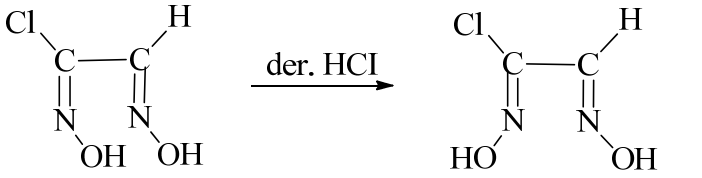
a) Isı ve Işık Etkisi: oksimler yeterince kararlı bileşikler olmalarına rağmen, uzun süre ışık ve hava etkisinde kalırlarsa, karbonil ve azotlu bileşikler oluşturarak bozunurlar. Örneğin, benzofenon oksim 160-185^{o}C aralığında ısıtılma sonucu benzofenon, azot, amonyak ve benzofenonimine ayrışır (Smith, 1966).



b) Asitlerin etkisi: Oksimler kuvvetli mineral asitlerle, tuzlarına dönüşürler. Bu tuzlar kolaylıkla izole edilebilirler. Aynı zamanda oksimler asitlerin etkisi ile izomer dönüşümüne uğrarlar. Bunların *syn*- ve *amfi*- izomerleri der. HCl ile etkileştirildiğinde *anti*- izomerlerine dönüşürler (Gök ve Serin, 1988).

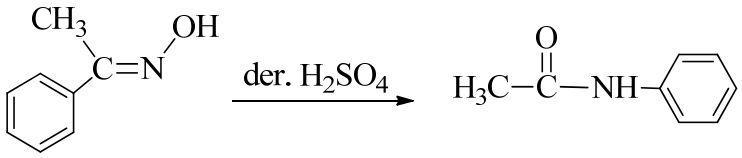


syn-benzaldoksim anti-benzaldoksim

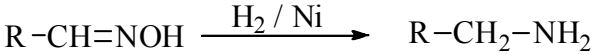


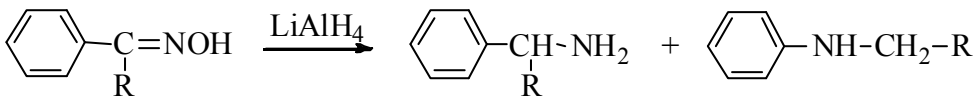
amfi-klorogliokSim *anti*-klorogliokSim

c) Beckmann çevrilmesi: Beckmann çevrilmesi oksimlerin, asit katalizörler ile amid izomerlerine dönüşümüdür. Özellikle, keto oksimler sülfürik asit, hidroklorik asit, polifosforik asit gibi kuvvetli asitlerle veya fosfor pentaklorür, fosfor pentaoksit ile çevrilmeye uğrarlar. Oksimin *trans* konumundaki alkil veya aril grubu azot atomu üzerine göç ederek, N-sübstitüe amidler oluşur. Örneğin, asetofenonoksim derişik sülfürik asit etkisi ile Beckmann çevrilmesine uğrayarak, aset anilidi oluşturu (Tüzün, 1999).

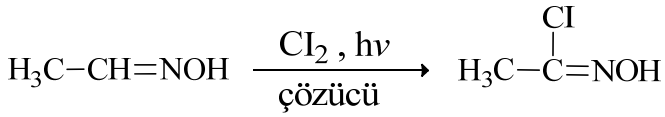


d) Oksimlerin indirgenmesi: Aldoksimler $ZnCl_2$/HCl veya $LiAlH_4$ gibi indirgen maddeler ile primer aminlere, aromatik ketoksimler ise primer aminin yanında sekonder aminlere de indirgenirler. Oksimlerin indirgenmesinde genellikle aminler oluşur, bununla beraber bir başka ürün olan hidroksilamin türevi de oluşur (March, 1977).

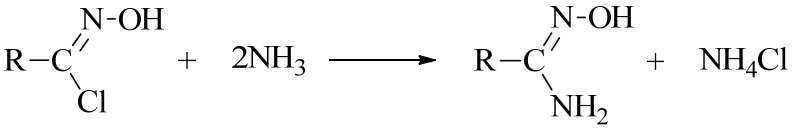




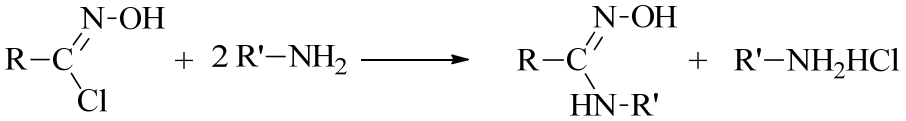
e) Oksimlerin Klorlanması: Oksimler, uygun çözücü içerisinde klorlama vasıtaları ile klorlandığı zaman imin grubundaki hidrojenin yerine klor geçerek, hidroksamoil klorürleri (oksim klorürleri) oluşur. Örneğin, asetaldoksimin klorlanmasıyla asethidroksamoil klorür elde edilir (Weiland, 1907; Karataş ve Tüzün, 1989).



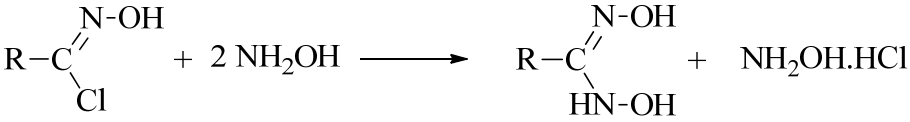
Hidroksamoil klorürler oksimlerine göre daha aktiftirler ve çeşitli nükleofillerle reaksiyona girerek bünyelerinde bulunan klorür yerine başka gruplar geçer. Örneğin, amonyak ile amidoksimleri, aminler ile N-sübstitue amidoksimleri, hidroksilamin ile de hidroksilamidoksimleri verirler.



amidoksim

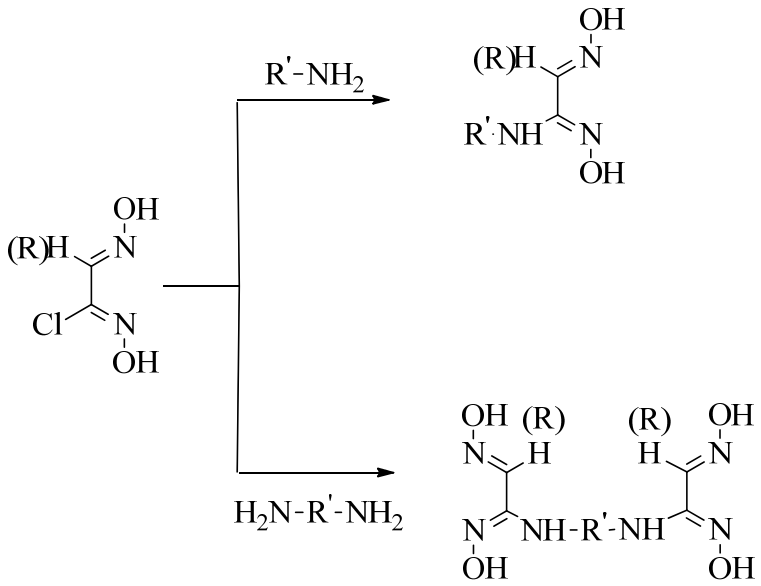


N-alkil amidoksim

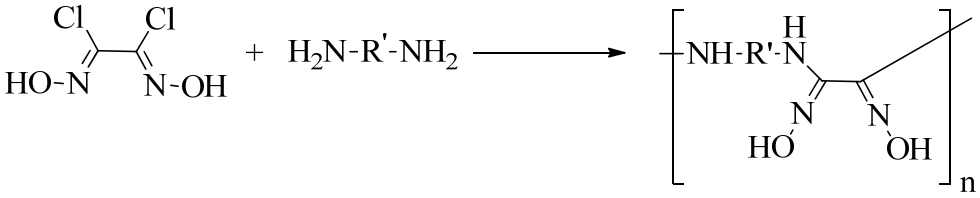


N-Hidroksilamidoksim

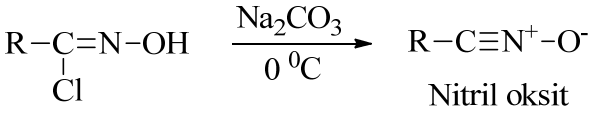
Son yıllarda, *vic*-dioksim klorürleri ile mono ve diaminler arasındaki reaksiyonlardan çeşitli dioksim ve tetraoksim türevleri sentezlenmiştir (Grundmann ve Grunanger, 1971; Chakravorty, 1974; İrez ve Bekaroğlu, 1983; Karataş ve ark.,1991)



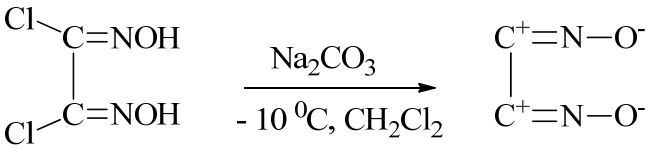
Yine diklor glioksim ve tereftalohidroksamoil klorür gibi oksimler ile diaminlerin reaksiyonundan organik polimerler elde edilmiştir (Grundmann ve ark., 1965; Karataş ve İrez, 1993;).



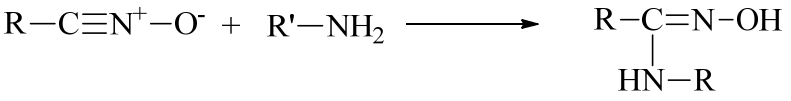
Mono ve dioksim klorürleri, soğukta ve bazik ortamda basit nitril oksitler ve disiyandioksitler oluştururlar. Bunlar çözelti ortamında ve soğukta kararlıdırlar, ancak oldukça aktif maddelerdir. Bu nitriloksitlerin çözeltilerine mono ve diaminlerin katılmasıyla mono ve diamidoksimler elde edilir (Gök, 1981; Grundmann ve ark., 1965).



Nitril oksit

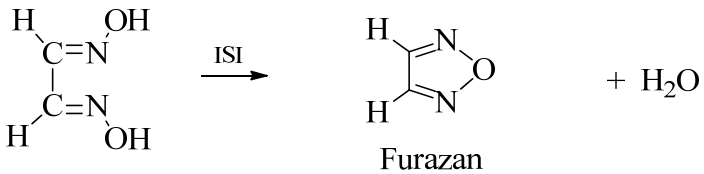


Disiyandioksit



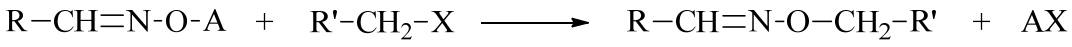
Alkilamidoksim

f) Oksimlerin Furazana Dönüşümü: Oksimlerden özellikle, *vic*-dioksimler bazik ortamda ısı etkisiyle furazanlara (1,2,5-oxadiazole) dönüşürler (Olofson ve Michelman, 1965). Yine dioksimler ve türevleri son yıllarda mikrodalga tekniği ile kolayca furazanlara çevrilebilmektedir (Sevgi, 2010).



Furazan
(1,2,5-oksadiazol)

g) Oksimlerin Sübstitüsyon Reaksiyonları: oksimler polar çözücü ve bazik ortamlarda alkil halojenürler, alkil dülfatlar veya alkil tosilatlar ile reaksiyona girerek oksim eterleri oluştururlar (March, 1977; Baji ve ark., 1995).



A: H veya Na

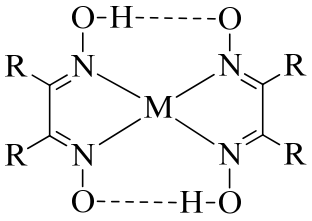
A: Br, Cl, sülfat, tosiloksi

Oksimler, açilleme reaktifleri ile reaksiyona girerek, *O*-açil türevlerini oluştururlar. Farklı izomeriye sahip oksimler, farklı izomerik açil türevlerini veriler ki, bunların bazlar ile verdikleri reaksiyonlarda farklıdır. Örneğin, *syn*-*O*-açilbenzaldoksim zayıf baz ile tekrar oksime dönüşürken, *anti*-izomerinin açil türevi

nitril'e dönüşür (Smith, 1966).

h) Oksimlerin Kompleksleri: Oksimler, alkali katyonlar ve özellikle geçiş elementleri ile kompleks verirler ki; bunların kararlılığı oksim yapısına ve katyona bağlıdır. Bazı basit oksimler ile demir klorür'ün renk reaksiyonu verdiği bilinmektedir. Suda çözünmeyen, organik çözücülerde çözünen, en önemli kompleksler α-dioksimler, α-keto oksimler ve orto-hidroksi benzaldoksimler ile yapılır. Bunlar analitik kimyada çöktürme ve renk testinde önemli uygulama alanları bulmuştur. Bu konuda çalışmalar ilk defa 1905'te Tschugaeff tarafından nikel dimetilglioksim kompleksinin izole edilmesin üzerine başlamış ve günümüze kadar artarak devam etmiştir. Analitik kimyadaki iç komplekslerinin kullanışını uygulayan Tschugaeff, nikel ile dimetilglioksimin reaksiyona girerek kırmızı renkte çözünmeyen bir bileşik verdiğini keşfeden kişidir. Buna bağlı olarak *vic*-dioksimlerin nikel ile verdikleri kompleksler, bu yüzyılın başlarından beri ilgi uyandırmıştır. Özellikle dimetilglioksimin nikelin kantitatif tayininde kullanılması, bu ilginin esas sebebi olmuştur (Godycki ve Rundle, 1953).

Günümüzde birçok *vic*-dioksimin geçiş metalleri ile yaptığı komplekslerinin yapıları çeşitli tekniklerle, özellikle X-ray metodu ile aydınlatılmıştır. Bu komplekslerde, metal iyonu ile dioksim molekülündeki dört azot atomu genel olarak ile aynı düzlemdedir (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Dioksimlerin genel kompleks yapıları

vic-Dioksim komplekslerinde oluşan moleküller arası H-köprüleri, kompleksin kararlılığını arttırır ve suda çözünmelerini engeller. Köprü oluşturan hidrojen atomunun iki oksijen atomuna olan uzaklığı birbirine eşittir. *anti*-Dioksim kompleksilerinde H-köprüsü oluşumu nedeniyle ^{1}H-NMR spektrumunda oksimin hidroksil protonu yaklaşık 16-17 ppm gibi çok zayıf alana kayar (Gül ve Bekaroğlu,

1983). İki oksijen atomu arasındaki uzaklık ise X-ray analizi ile 2,44 A^0 olarak ölçülmüştür. Yine bu komplekslerdeki C=N ve N-O bağ uzunlukları sırasıyla 1,3 ve 1,34 A^0 civarında bulunmuştur. Bu değerler serbest oksimler ile karşılaştırıldığında N-O bağ uzunluğunun kompleks oluşumu sonunda kısaldığı, C=N bağının ise değişmediği gözlenmiştir.

vic-Dioksimlerin stereokimyası, oksim komplekslerinin yapısını belirleyici bir faktördür. Bunların *anti* kompleksleri, *amphi* ve *syn* komplekslerine göre daha kararlıdır. Bu yüzden *vic*-dioksimlerin izomerleri nikel ile farklı renk ve özellikte kompleksler verirler. Özellikle, *vic*-dioksimlerin *anti* izomerleri nikel ile kremit kırmızısı (Burakevich ve ark., 1971; Ertaş ve ark., 1987), *amphi* izomerleri yeşilimsi-sarı kompleksler oluştururlar (Burakevich ve ark., 1971).

1.1.4. Oksimlerin Kullanım Alanları

Oksimler organik, analitik, anorganik, endüstriyel ve biyokimyanın birçok alanında değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Bazı oksim ve onların çeşitli alkil, oksialkil ve amino türevleri fizyolojik ve biyolojik aktif özelliklere sahip oldukları, ayrıca motor yağlarının, boyaların, epoksit reçinelerin, lastiklerin vb. bazı özelliklerinin iyileştirilmesi için katkı maddesi olarak kullanıldıkları bilinmektedir (Carlos ve David, 1972; Lecterc ve ark., 1977; Lecterc ve ark., 1980).

Sanayide kullanılan birçok polimer madde yüksek sıcaklığa, ışığa, darbeye, gerilmeye vb. etkilere dayanıksızdır. Polimerik materyallerin bu eksik özelliklerini iyileştirmek için çeşitli katkı maddeleri kullanılmaktadır, bu amaçla oksimlerin bazıları da aktif katkı maddesi olarak kullanılır. Yine doymamış oksimlerin, polimerlerin ışığa karşı özelliklerini iyileştirdiği ve epoksi reçinelerinin yapışma özelliğini artırdığı bilinmektedir (Carlos ve David, 1972). Bir oksim türevi olan aromatik amidoksimler; teknolojide yağ devir sistemlerinde korozyonu önleyici olarak kullanılmaktadır (Kara, 1995).

Koordinasyon bileşikleri canlı organizma için hayatı bir öneme sahiptirler. Örneğin, hayatın devamı için gerekli olan hemoglobindeki hemin prostatik grubu bu tip bileşiklerdendir. *vic*-Dioksimler de çok değişik özellik göstermektedir (Purtaş, 2006).

Oksimler ve bazı türevleri tıbbi ilaç olarak da kullanılır. Örneğin, 3-hidroksi-5-hidroksimetil-2-metilisonikotinaldoksim (piridoksal oksim) ***epilepsi*** tedavisinde (Pham ve ark., 1970), eritomisinn oksimler ***antibiyotik*** olarak ve *O*-(w-aminoalkil) oksimler lokal ***anastezik*** ve ***analjezik*** olarak kullanıldığı bilinmektedir (Kurihara ve ark., 1980). Yine sülfonilüre içeren oksim eterler (Belluci ve Gerber, 1985), propiyonik asit içeren oksimler ve fenil ketoksim karbamatlar (Searle, 1971) ***herbisid*** olarak kullanılır. Sübstie olmuş oksim eterler, alkil-aril ketoksimler, hidroksi benzaldoksimler ve hidroksi benzaldoksimler-bismetilkarbamatlar, ***insektisid*** olarak kullanılırlar (Epstein ve Bodor, 1981).

Oksimler ve bazı türevleri parfüm üretiminde de kullanılır. Örneğin, propan trimer ve tetramer Oksimlerin çiçek kokulu parfüm yapımında kullanıldığı, izobütaldoksim, izovaleraldoksim ve 2-metilbütiraldoksim, Hedychium Coronarium bitkisinin kokusuna benzer bir koku verdiği bilinmektedir (Toyoda ve ark., 1993).

2. KİNOLİNLER

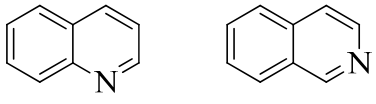
2.1. Kinolinlerin Genel Özellikleri

Kinolin, bir benzen halkası ile bir piridin halkasının kaynaşmış gibi olduğu hetero halkalı bir bileşiktir. Bu yüzden benzopiridin'ler olarak da adlandırılırlar. En önemlileri *kinolin* ve *izokinolin* olup, naftaline benzerler, sadece C-1 ya da C-2'deki CH yerine N geçmiştir (Hart, 1998).

Kinolin(**1**) 1834 yılında, izokinolin (**2**) ise 1885 yılında Runge tarafından kömür katranından doğal olarak izole edilmiştir. Aynı bileşik daha sonraları, Cinchonamine alkoloidinin yüksek sıcaklıkla parçalanmasından izole edilen madde, kinin bileşiğine benzemesinden dolayı kinolin ismini almıştır (Acheson, 1975).

Benzen ve piridin halkalarından meydana gelen kinolin ve izokinolin bileşikleri, benzopiridinler ve azanaftalinler olarak da bilinmektedir. Ayrıca kinolin sözcüğü, bu sınıfın molekül formülü C_9H_7N olan en basit üyesinin ismidir. Doğada pek çok bitkide kinolin türevi alkoloide rastlanır. Örneğin, kınakına ağacından çıkarılan kinin ve türevleri doğal kinolin bileşikleri iken, sıtma tedavisinde kullanılan klorokin ve amodiakin ile önemli boyar madde olan siyanin yapay kinolin bileşikleridir.

Kinolin(**1**), 239ºC kaynama noktalı, heterosiklik, aromatik, organik bir bileşik olup keskin kokulu, renksiz ve nemi çeken, sıvı bir maddedir. İzokinolin(**2**) ise 24ºC erime noktalı, heterosiklik, aromatik, organik katı bileşiktir. Her iki bileşik de bazik özellik göstermektedir (Şekil 2.1).



Kinolin (**1**) Izokinolin (**2**)

Şekil 2.1. Kinolin ve izkinolin yapıları

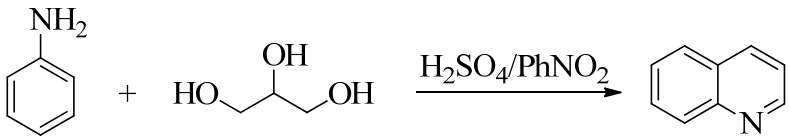
Kinolin(**1**) ve türevlerinin geniş biyolojik aktiviteye sahip olmaları sebebiyle preparatif amaçlara yönelik uygun sentezleri yoğun araştırmalara konu olmaktadır. Bu tür bileşiklerin sentezi ve özellikleri üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur.

2.2. Kinolin Sentez Yöntemleri

Kinolin ve türevlerine ait birçk sentez yöntem vardır. Bunların en genel olanı *Skraub* kinolin sentezidir.

2.2.1. Skraup Reaksiyonu

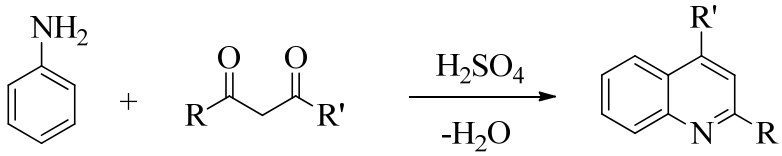
Kinolinlerin sentezinde çok kullanılan bu metod, Çek kimyacı Zdenko Hans Skraup (1880) tarafından başarılmıştır. Orjinal Skraup reaksiyonunda, anilinin sülfürik asit, gliserin ve yükseltgeyici ajan ile ısıtılmasıyla kinolin elde edilir (Manske ve ark., 1953). Bu reaksiyonda nitrobenzen çözücü ve yükseltgeyici ajan gibi davranır. Reaksiyonun daha hızlı gerçekleşmesi için genellikle demirsülfat kullanılır. Reaksiyonda önce gliserinin der. H_2SO_4 ile dehidratasyonundan akrolein oluşur ve bunun aniline katılmasından sonra halkalaşma olur (İkizler, 1996) (Şekil 2.2.1).



Şekil 2.2.1. Skraup Reaksiyonu

2.2.2. Combes Kinolin Sentezi

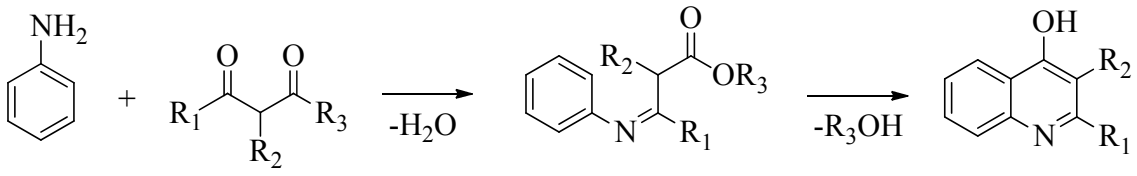
Combes kinolin sentezi 1888 yılında sübstitüe olmayan anilinlerin β-diketonlarla sübstitüe ketonları bir schiff bazının halka açılma reaksiyonundan sonra oluşturmak üzere kondensasyona uğradığı bir reaksiyondur (Born, 1972).



Şekil 2.2.2. Combes Sentezi

2.2. 3. Conrad-Limpach Sentezi

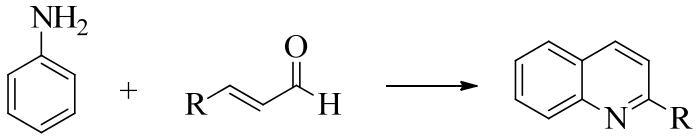
Conrad-Limpach 1891 yılında kinolin sentezini, anilinler ile β-ketoesterlerin Schiff baz aracılığı ile 4-hidroksikinon oluşturduğu kimyasal bir reaksiyondur (Reynolds ve ark, 1955) (Şekil 2.2.3).



Şekil 2.2.3. Conrad-Limpach Sentezi

2.2.4. Doebner-Miller Reaksiyonu

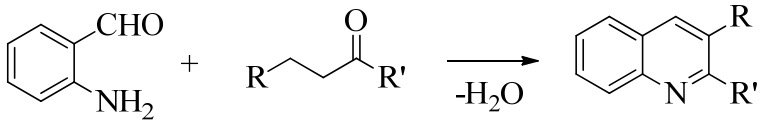
Skraup-Doebner-Von Miller kinolin sentezi olarak bilinen reaksiyon Çek kimyacı Zdenko Hans Skraup (1850-1910), Alman Oscar Döbner (Doebner) (1850-1907) ve Wilhelm Von Miller (1848-1899) den sonra adlandırılmıştır. α,β-doymamış karbonil bileşiği eş zamanlı olarak 2-karbonil bileşiğinden (aldol kondensasyonu yolu ile) hazırlandığında bu reaksiyon kinolinler için Bayer Metodu olarak adlandırılır. Reaksiyon kalay tetraflorür ve skandiyum (III) triflat gibi Lewis asitleri ve *p*- toluen sülfonik asit, perklorik asit ve iyot gibi Brönsted asitleri ile katalizlenir (Şekil 2.2.4).



Şekil 2.2.4. Doebner-Miller Sentezi

2.2.5. Friedländer Sentezi

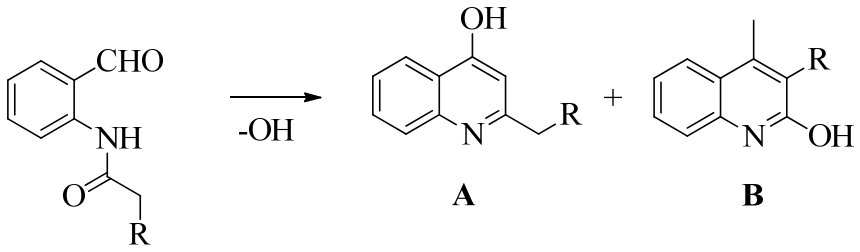
Friedländer kinolin sentezi, 2-aminobenzaldehitin ketonlar ile reaksiyonundan gerçekleştirilir (Manske ve ark., 1953). Bu reaksiyon trifloroasetik asit, toluensülfonik asit, iyot ve Lewis asidi tarafından katalizlenir.



Şekil 2.2.5. Friedländer Sentezi

2.2.6. Camps Kinolin Sentezi

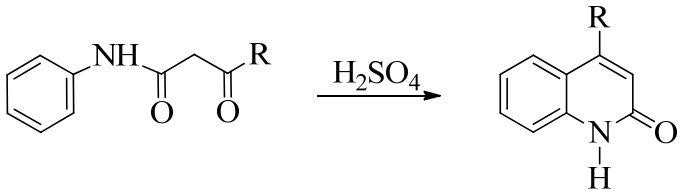
Camps kinolin sentezi, hidroksit iyonu kullanılarak o-açilaminoasetofenonun iki farklı hidroksi kinoline (ürün A ve B) dönüştürüldüğü kimyasal reaksiyondur (Jones ve ark., 2007).) (Şekil 2.2.6).



Şekil 2.2.6. Camps Sentezi

2.2.7. Knorr Kinolin Sentezi

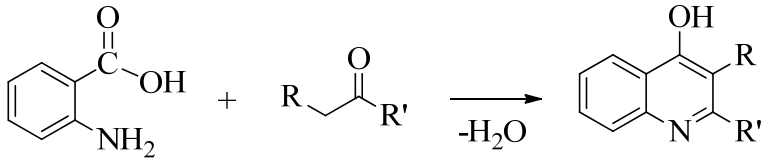
Knorr kinolin sentezi, β-ketoanilinin sülfürik asit kullanılarak 2-hidroksi kinoline dönüştürüldüğü molekül içi organik reaksiyondur. Bu reaksiyon ilk kez 1886 yılında Ludwig Knorr (1859-1921) tarafından tanımlanmıştır (Manske ve ark., 1953). (Şekil 2.2.7).



Şekil 2.2.7. Knorr Sentezi

2.2.8. Niementowski Kinolin Sentezi

Niementowski kinolin sentezi, antranilik asit ile keton veya aldehitler γ-hidroksikinolin türevlerinin meydana geldiği kimyasal reaksiyondur (Niementowski 1907) (Şekil 2.2.8).



Şekil 2.2.8. Niementowski Sentezi

2.3. Kinolinin Reaksiyonları

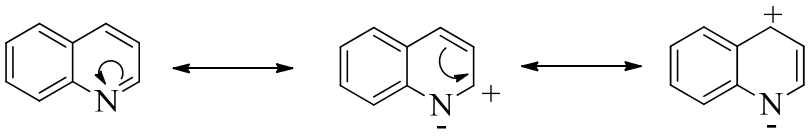
Kinolin bileşiklerin yapılarındaki benzen halkası, elektrofilik yer değiştirmelere meyilli iken, piridin halkası ise nükleofilik yer değiştirmelerde etkindir. Aşağıda kinolinin bazı önemli reaksiyonları açıklanmıştır.

2.3.1 Elektrofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları

Kinolin, normal yer değiştirme şartlarında elektrofillerle benzenoid halkasında reaksiyon verir. Elektrofilik yer değiştirmenin prenoid halkasında olmaması, asidik ortamda pozitif yük kazanan azotun bu halkada elektrofilik saldırılara engel olmasından kaynaklanmaktadır. Kinolinin asidik ortamda gümüş sülfat ile halojenlenme reaksiyonları incelenerek 5 ve 8 kinolin halojenür eşit oranlarda oluştuğu görülmüştür (Kiamud-din ve Haque, 1964). Yüksek sıcaklıkta (220^oC) sülfolama reaksiyonu ise tamamen 8 pozisyonunda gerçekleşmektedir. 300^oC'de ise sülfolama 6 pozisyonunda vuku bulmaktadır. Düşük sıcaklıktaki ($0\ ^oC$) ve sülfürik asit ortamında nitrolama reaksiyonunda eşit miktarlarda 5 ve 8 nitro kinolinler oluşmuştur.

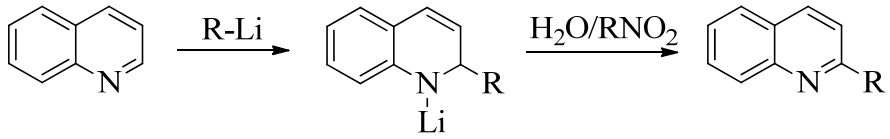
2.3.2. Nükleofilik Yer Değiştirme Reaksiyonları

Naftalinde çift bağlar simetrik olarak dağılım gösterir ancak kinolin halkalarındaki bağların hareketi ile farklı rezonans yapılar ortaya çıkabilir. Dipol moment ve nükleofilik yer değiştirmelerin kolaylıkla vuku bulduğu konumlar aşağıda rezonans melezleri de gösterildiği gibi kinolinin 2 ve 4 konumlarıdır. Kinolinin rezonans yapılarındaki bu farklılıklar, onu gözde molekül haline getirir (Şekil 2.3.2).



Şekil 2.3.2. Kinolin' in Çift Bağ Dağılımı ve Rezonans Halleri

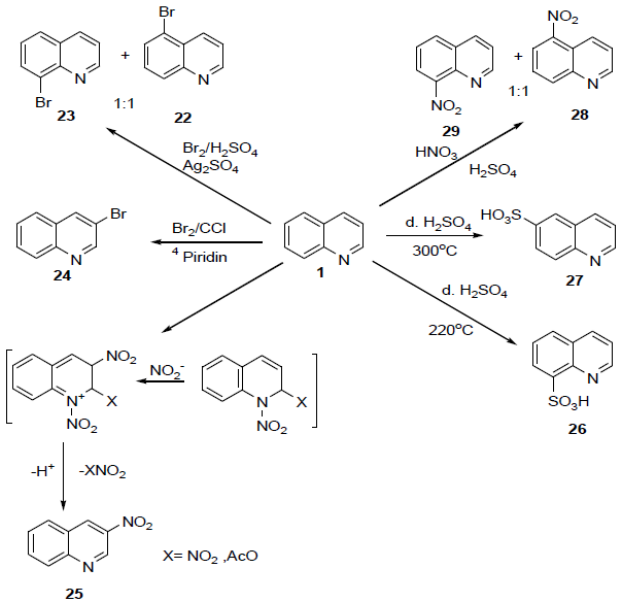
Aril- ve alkil-lityum ve Grignard reaktifleri piridinde olduğu gibi C_2 konumuna (düşük tercihli olarak C_4 konumundan) saldırırlar. Bu reaksiyonlar neticesinde 1,2-dihidro tuzları oluşur. Oluşan tuzlar hava veya nitrobenzen gibi proton alıcılar varlığında kolaylıkla kinoline yükseltgenir (Şekil 2.3.2.1).



Şekil 2.3.2.1. Kinolinlerin Grignard reaktifi ile Reaksiyonu

2.3.3. Yükseltgenme ve İndirgenme Reaksiyonları

Kinolin(1) molekülündeki prenoid halka elektronca zayıftır. Bu yüzden indirgenmeye çok daha yatkındır. Hidrürleri ile 1,2-dihidrokinoline; alkali metaller ve amonyak ile 1,4- dihidrokinoline indirgenirler. Sn/HCl ilave platin katalizörlüğünde ki hidrojenlenme ile kinolin kolaylıkla indirgenerek tetrahidrokinolin oluşur. 1,2,3,4-Tetrahidrokinolin(3), kinolinden daha kuvvetli bir bazdır, ikincil aminlerin çoğu özelliklerine sahiptir ve birçok yükseltgeyiciler ile kinoline yükseltgenebilirler. Kinolin(1) birçok zayıf yükseltgeyicilere karşı dirençlidir. Kinolin(1) molekülü, güçlü yükseltgeyicilerle reaksiyon verir, benzen halkası yükseltgenerek piridin-2,3-dikarboksillik asit oluşur.



Şema 3. Kinolin (**1**) Kimyası

2.4. Kinolinlerin Kullanım Alanları

Kinolin ve türevlerinin geniş biyolojik aktiviteye sahip olmaları sebebiyle preparatif amaçlara yönelik uygun sentezleri yoğun araştırmalara konu olmaktadır. Bu tür bileşiklerin sentezi ve özellikleri üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur.

Kinolin ve tetrahidrokinolin türevlerinin, kemoterapik aktivite (Gottieb ve Shaw, 1967), sıtma önleyici (Craig ve Person, 1971), antitümor (Sukhova ve ark., 1989), bakteri öldürücü (Patel ve ark., 1990), glukagon ve canabinoid reseptörü (Goya, 2000), antiprotozoal (Das, 2001), pirazo[3,4-b]kinolin türevlerinin antiparazit, antibakteriyel, enzimatik inhibitör (Quiroga ve ark., 2007), 8-hidroksi-kinolin türevlerinin antifungal ve herbisidal (Jampilek ve ark., 2005), stirilkinolin türevlerinin HIV inhibitörü ve bazı enilamin türevlerinin anti-kanser olarak (Singh ve ark., 2007) aktivite gösterdikleri literatürde rapor edilmiştir. Bu heterosiklik aromatikler, mutagen ve kanserojen özellikleri ile de araştırmacıların ilgisini çekmiş ve hayvanlardaki enzim sistemleri üzerindeki etkileri yoğun incelemelere konu olmuştur (Lavoie ve ark., 1983). Ayrıca kinolinler birçok ticari boyar maddenin yapısında da yer alırlar ki kinolin sarısı bunlardan birisidir.

Kinolin türevleri kadar izokinolin türevleri de tıp alanındaki uygulamaları ile dikkat çekmektedir. Örneğin dimetilisoquin anestetik, 1,2,3,4-tetrahidroizo-kinolin‘den türetilen kinapril, kinaprilat gibi türevler anti-hipertansiyon ajanı, 2,2-hekzadekametilenizokinolinyumdiklorür ise antiseptik ve anti-mantar ajanı olarak kullanılmaktadır. izokinolinin azotunun alkillenmesiyle hazırlanan türev bileşik ise enfeksiyonlara karşı kullanılır.

Kinolin çoğunlukla diğer özel kimyasallar için ara ürün olarak kullanılır. En önemli kullanımı çok yönlü şelat ajan ve pestisitin öncü maddesi olan 8-hidrosi-kinolin’e başlangıç maddesi olarak kullanılmasıdır. Kinolinin 2- ve 4-metiltürevleri de siyanin boyalarının başlangıç maddesidir. Kinolin sülfonamidler tüberküloz, kanser ve sıtma tedavisinde kullanılır. Birkaç kumarin türevi kemoterapik etkiye ve antialerjik etkiye sahiptir (Saylam ve ark., 2008). Kinolin aynı zamanda metalurjik proseslerde, boya üretimlerinde, bir katalizör bir korozyon inhibitörü olarak kullanılmaktadır. Anatomik örnekler için koruyucu olarak, polimer ve tarım

kimyasallarda, terpen ve reçine çözücü olarak kullanılır. Ayrıca, sıtma tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır.

3. KİNOKSALİNLER

3.1. Kinoksalinlerin Genel Özellikler

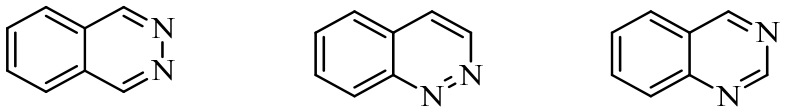
Pirazin'in benzo türevi olan kinoksalin; aynı zamanda 1,4-benzodiazin, benzoparadiazin veya benzopirazin diye isimlendirilir. Şekil 3.1' de gösterildiği gibi numaralandırmaya azot elementinden başlanır, moleküldeki 2 ve 3 nolu konumlar eş değer olup, aynı zamanda α konumu olarak da belirtilir.



Şekil 3.1. Pirazin ve Kinoksalinin molekül yapıları

Kapalı formülü $C_8H_6N_2$ olan kinoksalin, e.n. 30 °C, k.n. 229 °C olan suda ve organik çözücülerde çözünen organik bir bileşiktir. Bazlığı oldukça zayıftır. Kimi türevleri doğada bulunur. Örneğin kelebeklerin kanatlarındaki renkli maddeler kinoksalin türevleridir.

Diazin bileşiklerinin kinoksalinden başka 3 ayrı izomeri daha mevcuttur. Bu izomerleri; ftalazin (4,5-benzopiridazin) erime noktası 91 ^{0}C, renksiz ve kristal yapıdadır, sinnolin (3,4-benzopiridazin) erime noktası 39 ^{0}C, renksiz ve kristal yapıda ve diğer izomeri olan kinozalin (benzopirimidin) erime noktası 48 ^{0}C, renksiz ve kristal yapıdadır. Bu izomerlerin formülleri şekil 1.2.1' de sırası ile verilmiştir.



Ftalazin Sinnolin Kinozalin

Şekil 3.2. Diğer diazin bileşiklerinin molekül yapıları

Kinoksalinler aromatik özellik gösterir. Bunlar için yapılan aromatiklik ölçümlerinde rezonans enerjileri, aromatik özellik ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kinoksalinlerin pi kompleksi yapma eğilimindedirler. Örneğin, kinoksalin ve iki iyot atomu arasındaki n-s* enerji transfer kompleks yapısı X-ray analizi ile elde edilmiş ve onun termal kararlılığı iyot ile olan kompleksinin kararlaştırmıştır. Yine kinoksalin ve fenol arasındaki hidrojen bağı IR spektroskopisi ile tespit edilmiş ve benzer kompleksleri ile karşılaştırılmıştır (Patmavathy ve ark., 2011).

Kinoksalin ve türevlerinin NMR spektrumları, naftalin türevlerine karşılık gelmektedir. Kinoksalinlerin ve ilgili Heterosiklik bileşiklerin ^{1}H, ^{13}C ve ^{14}N-NMR spektrumları sistemin pi elektron yoğunluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aromatik hidrokarbonları aksine, kinoksalinlerin ve benzer Heterosiklik bileşiklerin 1H-NMR spektrumlarındaki çözücü piklerinin reaksiyon parametreleri ile ilgili olmadığı tespit edilmiştir (Patmavathy ve ark., 2011).

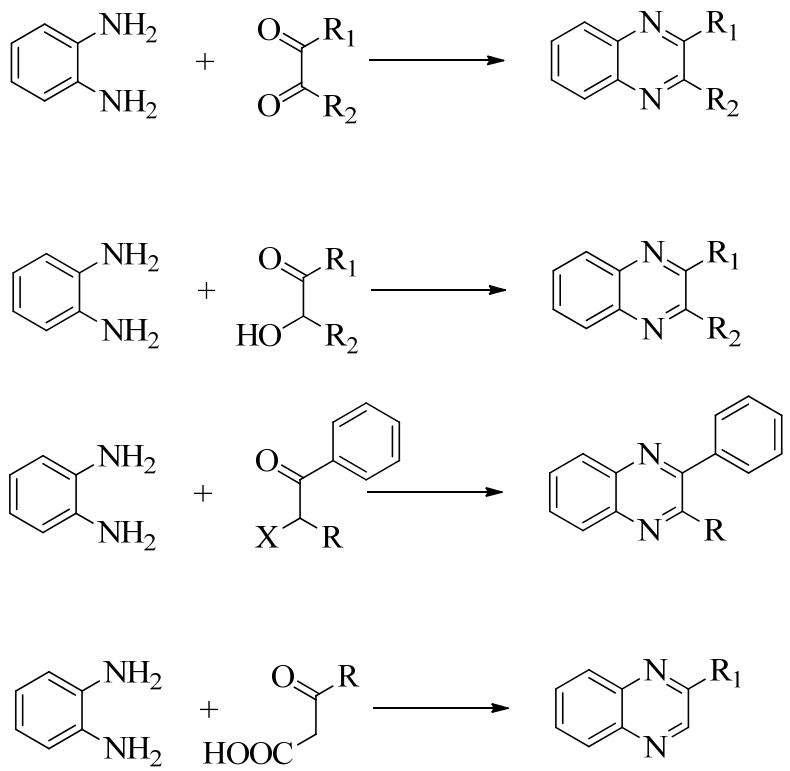
3. 2. Kinoksalinlerin Sentez Metodları

Kinoksalinlerin önemli bazı sentez metotları aşağıda kısaca açıklanmıştır.

3.2.1. o-Diaminler ile α-Dikarbonil Bileşiklerinden Sentezi

Kinoksalinlerin en önemli klasik sentezi aromatik o-diaminlerin ve dikarbonil bileşiklerinin kondensasyonudur. Örneğin, glioksal ile o-fenilendiaminin kondensasyo-nundan çok kolay kinoksalin elde edilir (Maxer ve ark., 1971).

Sübstitüe kinoksalinler ise, o-fenilendiaminin uygun α-dikarbonil bileşiklerinin (α-hidroksi ketonlar, α-ketonlar, α-keto karboksilik asitler, oksalik asit olabilir) ile reaksiyonundan elde edilebilirler. Aşağıda bazı sübstitüe kinoksalinler için sentezleri verilmiştir (Kim ve ark. 2005; Cho ve ark., 2006; Shanthakumar ve ark., 2008; Madhav, 2009).

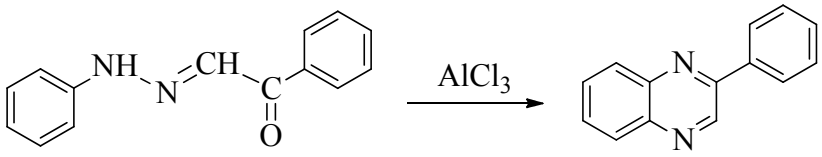


Şekil 3.2.1. Kinoksalin türevlerinin bazı sentez şemaları

3.2.2. Molekül İçi Siklizasyon Reaksiyonları ile Sentezi

Molekül içi siklizasyon reaksiyonları ile bazı özel bileşiklerden çıkılarak kinoksalinler elde edilir. Örneğin, *cis*-fenilglioksal-2-fenilhidrazon'un 150-160 ^{0}C susuz $AlCl_3$ ve NaCl katalizörlüğünde siklohidratasyonu sonucu 2-fenil-kinoksalin oluşur, bunun yanında 4-fenilkinolin de yan ürün olarak meydana gelir (Brown, 1955; Lian, 2012).

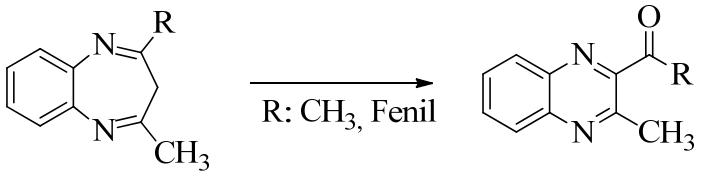
Benzer şekilde ve aynı şartlar altında *o*-hidroksifenilglioksal-2-fenilhidrazonun siklizasyonu sonucu 2-(*o*-hidroksifenil)kinoksalin elde edilir (Brown, 2004).



Şekil 3.2.2 Fenilhidrazon türevlerinden kinoksalin sentezi

3.2.3. Halka Transferi İle Kinoksalin Sentezi

Kinoksalinler, daha büyük halka sistemlerinin reaksiyonlarının parçalanmasından sentezlenebilir. Örneğin, 1,5-benzodiazepin, oksijen ortamında ışık etkisi ile benzenin oksidatif halka kapanmasıyla 2-benzoil-3-metil-kinoksaline dönüşür (Matsumoto ve ark., 1970).



Şekil 3.2.3. Halka parçalanması ile kinoksalin sentezi

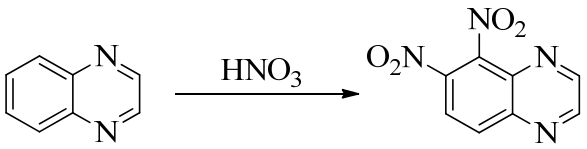
3.3. Kinoksalinin Reaksiyonları

Kinoksalin ve bazı türevlerinin önemli reaksiyonları aşağıda verilmiştir.

3.3.1. Elektrofilik Yerdeğiştirme Reaksiyonları

Elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonlarının bir parçası olan pirimidinin bilinen direnci (isteksizliği), halka yapısında ikinci bir azot atomunun bulunması elektrofillere doğru olan reaktifin daha az olduğunu göstermektedir. Kinoksalin halkasının simetrisi 6 ve 7 konumlarını eşdeğer yapar. Elektrofilik yerdeğiştirmeler benzen halkasında genellikle daha kolay olur, heterosiklik halkasında ise durum reaksiyon koşullarına bağlı olarak değişir.

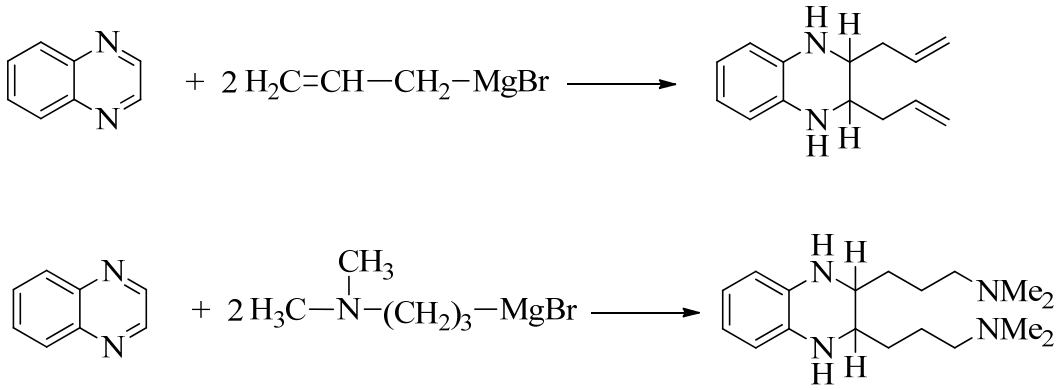
Kinoksalin ılıman şartlar altında nitrolamaya karşı dayanıklıdır. Örneğin, kinoksalinin 24 saatte 90 ^{0}C oleum ve nitrik asitin karışmasıyla nitrolanmasından 5,6-dinitrokinoksalin, ancak % 24 verimle elde edilir.



Şekil 3.3.1. Kinoksalinin nitrolanması

3.3.2. Nükleofilik Katılma Reaksiyonları

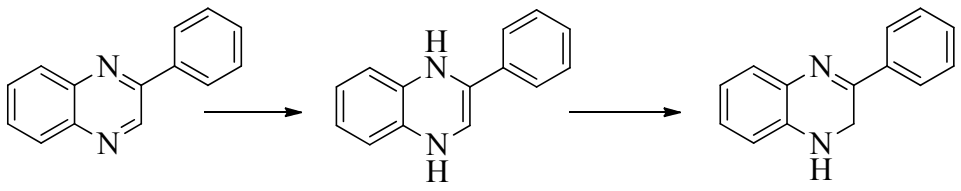
Kinoksalinler nükleofilik reaktiflerle basit katılma reaksiyonları verir. Grignard reaktifinin iki moleküler oranı kinoksalin molekülüne karşı eklenebilir. Allil magnezyum bromit ile kinoksalinin tepkimeye girmesiyle %86 2,3-diallil-1,2,3,4-tetrahidrokinoksalin oluşur. Yine, 3-(dimetilamino)propil magnezyum bromür ile kinoksalinin reaksiyonundan 2,3-bis(3-(dimetilamino)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-kinoksalinin türevleri oluşur (Maxer ve ark., 1971).



Şekil 3.3.2. Kinoksalin parçalanma reaksiyonu

3.3.3. İndirgenme Reaksiyonları

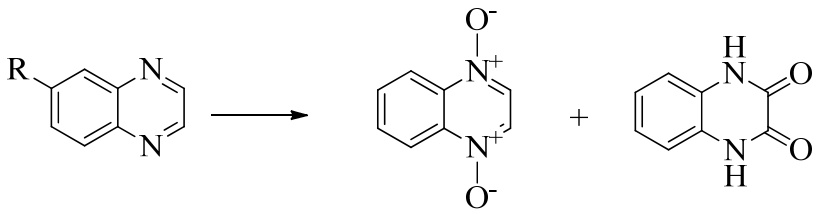
Kinoksalinin, 20 ^{0}C de ve tetrahidrofuran içindeki metalik sodyum ile indirgenmesi sonucu 1,4-dehidrokinoksalin oluşur (Hammerand ve ark., 1963). Örneğin, 2-fenilkinoksalinin indirgenmesi sonucu önce 2-fenil-1,4-dehidrokinoksalin oluşur ki bu yapıda termodinamik olarak daha kararlı olan 1,2-dehidro izomerine dönüşür (Schellenberg, 1970).



Şekil 3.3.3. Kinoksalinin indirgenmesi

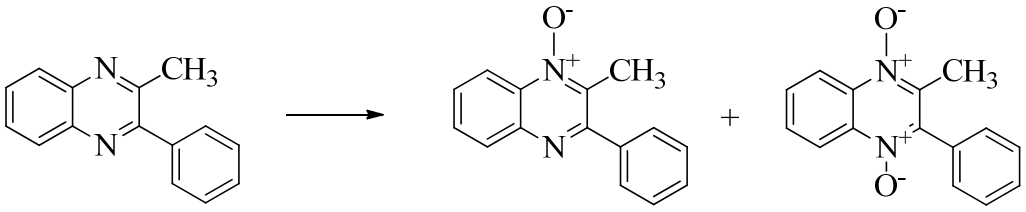
3.3.4. Oksidasyon Reaksiyonları

Kinoksalinlerin N-oksidasyonu için çeşitli metodlar kullanılır. Asetik asit içindeki perasetik asidin bir eşdeğeri ile kinoksalinin etkileşmesi sonucu kinoksalin-1-oksit oluşur ve perasetikasitin fazlasıyla da kinoksalin-1,4-dioksit oluşur (Landquist, 1953). Kinoksalinin %30 sulu hidrojen peroksit, asetik asit içindeki reaksiyonu kinoksalin-2,3-dionu verir.



Şekil 3.3.4. Kinoksalinlerin oksidasyonu

2-Metil-3-fenilkinoksaline 14 saat ve 50 °C, peroksit varlığında asetik asit ile işlem gördüğünde 1-oksit ve 1,4-dioksit karışımı elde edilir.



Şekil 3.3.5. Kinoksalin oksidasyon ürünleri

Bir bakır anotta kinoksalinin elektrolitik oksidasyonu sonucu iyi bir verimle pirazin-2,3-dikarboksilik asit verir (Brown, 2004). Benzer bir dönüşüm alkali potasyum permanganat ile yapılabilir.

4. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Chakravorty (1974); yapmış olduğu çalışmada dioksimler, keto oksimler, aminooksimler ve bunların türevleri ile çeşitli metal kompleksleri hakkında geniş ve kapsamlı bilgi verilmiştir.

Uçan ve Mirzaoğlu (1990), asetofenondan çıkarak önce izonitroso-asetofenonu sonra bu bileşiğin hidroksilaminhidroklorür ile reaksiyonundan anti-fenilglioksimi sentezlemişlerdir. Bu bileşiği klorlayarak anti-klorofenilglioksimi ve bunun çeşitli aminler ile reaksiyonlarından da sübstitüe amin türevlerini sentezlemişlerdir. Ayrıca elde edilen ligandların bazı geçiş metalleri ile olan kompleksleri izole edilerek, maddelerin özelliklerini incelemişlerdir.

Karataş ve Uçan (1998), 4-asetilbifenil ve 4,4'-diasetil bifenil bileşikleri bifenil bileşiğinden faydalanarak sentezlenmişlerdir. Daha sonra bi bileşiklerin keto oksim ve glioksim türevlerini sentezlemişlerdir. Ayrıca elde edilen ligandların bazı geçiş metalleri ile olan kompleksleri izole edilerek, maddelerin özelliklerini incelemişlerdir.

Brown (2004), yayınlamış olduğu kitapta heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfı olan kinoksalinleri ayrıntılı bir şekilde incelemiş ve kinoksalinlerin sentezi, türevlendirilmesi ve özellikleri hakkında çok geniş bir bilgi sunmuştur.

Sithambaram ve ark. (2008), farklı α-hidroksi ketonlar ile farklı 1,2-fenilendiamin bileşiklerinin kondensasyon reaksiyonu sonucu farklı kinoksalin türevlerini sentezlemişler ve bunların özelliklerini incelemişlerdir.

Postnikov ve ark. (2008), yaptıkları çalışmada izonitrosoaseton ile 1,2-fenilendiamin bileşiğinin kondensasyonu sonucu 2-metilkinoksalin bileşiği sentezlemişlerdir. Daha sonra sentezlenen bu kinoksalin bileşiğini yükseltgemişler ve değişik kinoksalin bileşiklerini sentezlemişler ve bunların özelliklerini incelemişlerdir.

Tajbakhsh ve ark., (2001) keto oksimler ile 1,2-fenilendiamin bileşiklerinin kondensasyonu, aynı zamanda reaksiyonu halkalaşma üzerinden nasıl gerçekleştiği gösterilmiştir.

Padmavathy ve ark. (2011), yaptıkları çalışmada farklı keto oksim bileşikleri

ile 1,2-fenilendiaminleri kullanarak klasik yöntemler ile yapılan kinoksalin sentezlerine alternatif olacak, mikrodalga yöntemi kullanmışlardır. Bu yeni sentez yöntemi ile kinoksalin türevleri için daha kısa zamanlı ve yüksek verimli kinoksalinleri sunmuşlardır.

Padmavathy K. ve ark. (2011), yaptıkları çalışmada farklı keto oksim bileşikleri ile 1,2-fenilendiaminleri kullanarak klasik yöntemler ile yapılan kinoksalin sentezlerine alternatif olacak, mikrodalga yöntemi kullanmışlardır. Bu yeni sentez yöntemi ile kinoksalin türevleri için daha kısa zamanlı ve yüksek verimli kinoksalinleri sunmuşlardır.

Hepbay (2013), yaptığı çalışmada 3 farklı keto oksim bileşiği (isonitrosoasetofenon, 1-isonitroso-1-sasetil naftalin, isonitroso-4-asetilbifenil) ile fenilendiaminleri (1,2-fenilendiamin, 4-kloro-1,2-fenilendiamin, 4-metil-1,2-fenilendiamin) kullanarak klasik yöntemler ile kinoksalin türevlerini sentezlemiş ve bazı fiziksel özelliklerini incelemiştir.

Kim ve ark., (2005), kinoksalinleri, a-hidroksiketonlar ile çeşitli daimin bileşiklerinin mangandioksit katalizörlüğünde çözücüsüz bir ortamda mailrodalga yöntemi ile çok kısa sürede sentezlemişlerdir.

Carta ve ark., (2001), fonksiyonlaştırılmış kinoksalin sentezi ile bunların antibakteriyal, antikanser ve antifungal özellikleri araştırılmıştır.

Sanna ve ark., 1999, 3,6,7-substitüe-kinoksalin-2-on bileşiklerinin yine antibakteriyal ve antikanser etkileri araştırılmıştır.

5. MATERYAL VE YÖNTEM

5.1. Kullanılan Maddeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddelerden; Asetofenon, glioksal, 4-aminokinaldin, diğer gerekli maddeler Merck ve Sigma-Aldrich firmalarından temin edilmiştir. Ayrıca gerekli olan bazı ara maddeler, laboratuvar şartlarında sentezlendi. Deneylerde kullanılan çıkış maddeleri ve çözücüler saflaştırılarak kullanılmıştır.

5.2. Kullanılan Aletler

IR-Spektrofotometresi: Mattson 1000 Atiunicam SERIES FT-IR, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA.

NMR Spektrometresi: Bruker 400-MHz Spectrometer, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA.

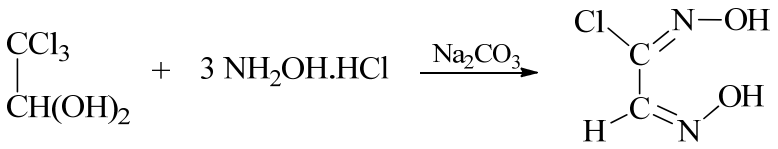
PH metre: Orion Expondoble Ion Analyzer EA 940, Selçuk Üniversitesi Fen-Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA

Erime Noktası Tayin Cihazı: Stuars SMP3 melting point, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA

6. DENEYSEL BÖLÜM

6.1. *amphi*-Kloroglioksim Sentezi

Bu bileşiğin sentezi literatürde verilen şekilde yapılmıştır (Grundmann, 1965; Gök, 1981).

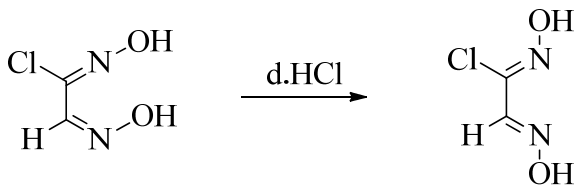


0,3 mol kloralhidrat, 0,45 mol Na_2CO_3 ve 0,9 mol $NH_2OH.HCl$'in 70 mL sudaki çözeltisine ilave edilerek, bir gece kendi halinde bekletilir. Derişik çözeltide tabakalar halinde oluşan kristalimsi madde –10 ^{0}C'ye soğutularak, 54 g NaOH'in 100 mL sudaki çözeltisi, soğutulan karışıma sıcaklık –5 ^{0}C'yi geçmeyecek şekilde damla damla ilave edilir. Baz ilavesi sonunda çözelti sararır ve oldukça fazla miktarda kloroform ayrılır. Soğuk karışıma 32 mL % 98'lik H_2SO_4 damla damla ilave edildiğinde pH 3,5 civarında renksiz bir lapa oluşur. Lapa nuçeden soğukken süzülerek kurutulur ve eter ile ekstrakte edilerek *amphi*-klorogloksim eter fazına alınır. Eter buharlaştırıldığında iğnecikler halinde renksiz kristaller oluşur ve 60 ^{0}C civarında sudan tekrar kristallendirilir. Oluşan uzun parlak kristaller vakum desikatöründe kurutulur.

E.n: 150 ^{0}C (bozunma)
Verim: 25 g (% 68)

6.2. *anti*-Kloroglioksim Sentezi

Bu madde literatürdeki gibi elde edilmiştir (Grundmann, 1965; Gök, 1981).



29,40 g *amphi*-klorogloksim iyice toz haline getirildikten sonra, 190 mL

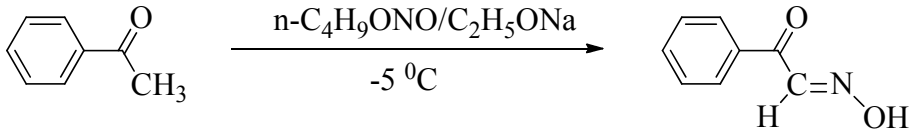
derişik HCl'de çözülür, çözülen madde bir süre sonra çöker. Çökmenin tamamlanması için ortam soğutulur.

E.n: 169-170 ^{0}C (bozunma)

Verim: 23 g (%78)

6.3. İzonitrosoasetofenon sentezi

Bu madde literatüre göre asetofenondan çıkılarak bazik ortamda bütilnitrit ile sentezlenmiştir (Uçan ve Mirzaoğlu 1990).



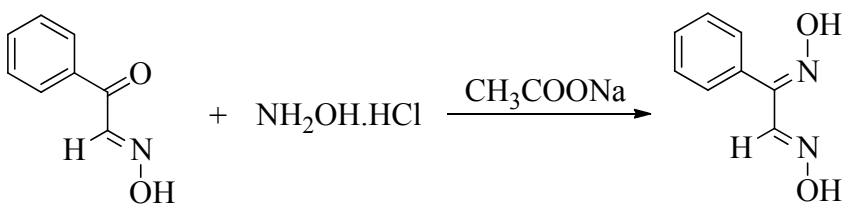
(2.03g) 88 mmol sodyum metali 100 ml mutlak etanolde çözülür. Üzerine sıcaklık -5 ^{o}C 'yi geçmeyecek şekilde dışarıdan soğutulup karıştırılarak (8.24 g, 9 mL) 88 mmol bütilnitrit damla damla 20-30 dakikada ilave edilir. Karıştırmaya 15-20 dakika daha devam ettikten sonra üzerine aynı sıcaklıkta karıştırılarak (9.24 g, 12 mL) 77 mmol asetofenon 20-30 2dakikada damlatılır. Bu karışım oda sıcaklığına gelinceye kadar karıştırmaya devam edilir. Bir gün dinlenmeye bırakılarak oluşan sarı-kırmızı kristaller süzülür, eterle birkaç defa yıkanır, asgari miktarda su ile çözülür. Çözelti asetik asitten asitlendirilir, oluşan çökelti süzülüp su ile birkaç defa yıkanarak etanol- su (1/2) karışımından kristallendirilir.

E.n: 129 ^{o}C (bozunma), (Lit: 128 ^{o}C)

Verim: 7.5 g (% 65)

6.4. anti-Fenilglioksim sentezi

anti-Fenilglioksim, literatürde belirtildiği gibi sentezlenmiştir (Burakevich ve ark. 1971, Uçan ve Mirzaoğlu 1990).



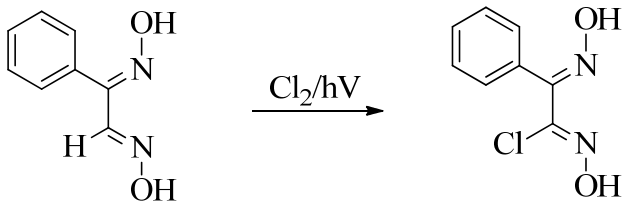
Bunun için 4 g izonitrosoasetofenon ve stokiyometrik oranlarından % 20 fazla $NH_2OH.HCl$ ve sodyum asetat alınıp 2/1 orranında 50 ml etonol-su karışımına ilave edilerek 4,5 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Sıcak karışım bir behere dökülerek bekletilir. Oluşan kristaller süzülerek su ile yıkanır ve etonol-su (1/2) karışımından kristallendirilir.

E.n: 166-168 °C (bozunma)

Verim: 3,3 g (% 75)

6.5. anti-Klorofenilglioksim sentezi

Bu madde literatüre göre sentezlenmiştir (Uçan ve Mirzaoğlu 1990).



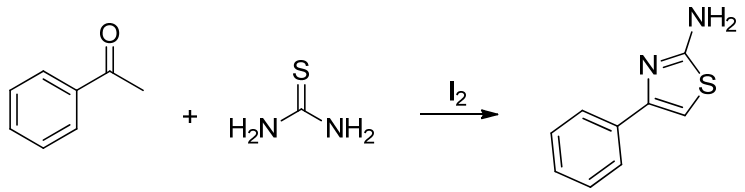
Bu çalışmalara göre; 4 g fenilglioksim kloroform içinde süspansiyon haline getirilerek yarım saat güneş ışığı altında kuru Cl_2 gazı geçirilir. Yavaş yavaş fenilglioksim kirli beyaz renge döner, sonra (254 nm) UV ışıgı verilerek Cl_2 gazı geçirilmeye bir saat daha devam edilir. Karışımın sıcaklığı 40-50 ºC civarına gelir ve karışım tamamen beyazlaşarak çökelti halinde kabın dibinde toplanır. Klorlama tamamlanınca karışım soğutulur, çeker ocakta bir saat bekletilerek klorun fazlası uzaklaştırılır. Çökelti süzülüp birkaç defa kloroform ve su ile yıkanıp etanol-su karışımından kristallendirilir.

E.n: 195-196 ºC (bozunma)

Verim: 3,63 g (% 75)

6.6. 2-Amino-4-fenil-tiyazol sentezi

Bu madde literatürde belirtildiği gibi sentezlenmiştir (Parekh ve ark. 2013).



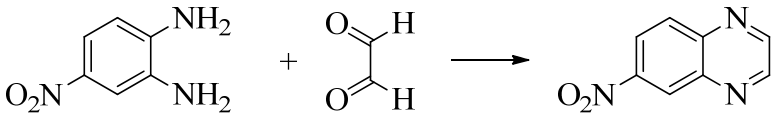
(11,7 mL, 10,8 g) 0,1 mol asetofenon, (15,23 g) 0,2 mol tiyoüre ve (25,8 g) 0,1 mol iyot, 4 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. Sonra karışım soğutuldu ve oluşan katı süzüldü, eter ile iyice yıkandı ve vakumda kurutuldu. Bu madde sıcak suda tamamen çözüldü ve sıcak iken süzme işlemi yapıldı. Elde edilen şeffaf çözelti derişik amonyak ile nötralleştirildi. Tekrar elde edilen katı kısım süzülerek ayrıldı ve su ile iyice yıkandı ve kurutuldu.

E.n: 147-148 [lit. 148-149]

Verim: 1,34 g (% 76)

6.7. 6-Nitrokinoksalin sentezi

Bu madde literatürde belirtildiği şekilde sentezlenmiştir (Chen ve ark., 2013)



(2,3 g) 15 mmol 4-nitro-o-fenilendiamin bileşiğinden alınarak 250 mL methanol içerisinde ısıtılarak çözüldü. Daha sonra bu sıcak çözelti üzerine 5 mL glioksal çözeltisinden ilave edildi ve 100 ^{o}C' de 2 saat karıştırıldı. Daha sonra soğutulan çzöelti içerisinde sarı bir çökelek oluştu ve süzüldü. Katı süzüntü bol su ile yıkandı ve kurutuldu.

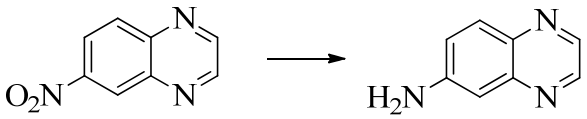
E.n: 178-180 ^{o}C; **Verim:** 2,5 g (% 95)

IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3093, 3056 (Arm. C-H), 1612 (C=N), 1520, 1487 (C=C), 1343 (C-N), 928 (N-O).

^{1}H-NMR (ppm, DMSO-d_6): δ 7.76-7.73 (m, 3H, Ar-CH), 7.28 (dd, 1H, Ar-CH), 7.01 (dd, 1H, Ar-CH).

6.8. *6*-Amino-kinoksalin sentezi

Bu madde literatürde belirtildiği şekilde sentezlenmiştir (Chen ve ark., 2013)



(2,5 g) 14 mmol 6-nitro-kinoksalin bileşiği 300 mL metanol içerisinde ısıtılarak çözülür. Bu karışımın üzerine 0,7 mL Raynel-Ni ve 5 mL (% 80) hidrazin hidrat karışımı 0 ^{o}C' de damla damla ilave edilir ve 2 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Karıştırma işlemi tamamlandıktan sora oluşan çökelek süzülür ve metanol ile iyice yıkanarak vakum altında kurutulur.

E.n: 160-162 ^{o}C

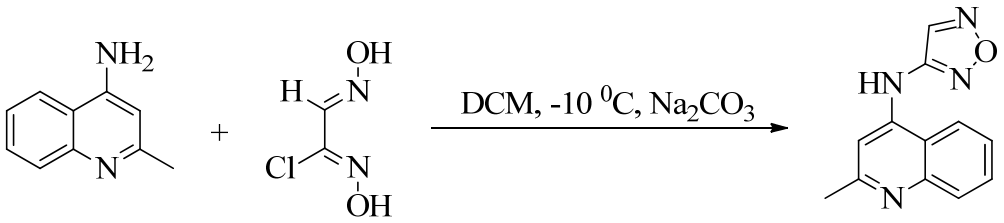
Verim: 1,8 g (% 87)

IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3392,3313 (N-H), 3056 (Arm. C-H), 1645,1612 (C=N), 1502 (C=C), 1307 (C-N).

^{1}H-NMR (ppm, DMSO-d_6): δ 8.65 (d, 1H, Ar-CH), 8.54 (d, 1H, Ar-CH), 7.87 (d, 1H, Ar-CH), 7.19 (dd, 1H, Ar-CH), 7.13 (d, 1H, Ar-CH), 4.26 (s, 2H, NH_2).

6.9. 3-(2-metilkinolin-4-amino)-1,2,5-oksadiazol sentezi

Literatürde bulunmayan bu madde orjinal olarak sentezlenmiştir.



Bunun için (0,49 g) 4 mmol kloroglioksim 15 mL diklormetan (DCM) içerisinde -10 ^{o}C' de süspansiyon haline getirildi. Bunun üzerine 20 mL 1 N Na_2CO_3 çözeltisi ilave edilir ve koyu sarı organik çözücü kısmı bu sıcaklıkta bulunana 10 mL diklormetan içerisindeki (0,95 g) 6 mmol 4-amino-kinaldin üzerine ilave edildi. Bu karışım bu sıcaklıkta (-10 ^{o}C) 2 saat karıştırıldı. Daha sonra bu karışım bir gece buzdolabında bekletildi ve sonra oluşan sarımsı katı süzülerek, eter ile yıkandı.

E.n: 145-146 ^{o}C

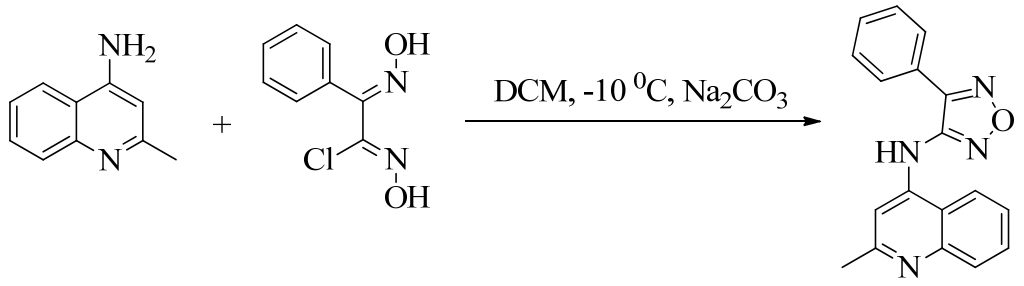
Verim: 0,67 g (% 74)

IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3395 (N-H), 3252 (O-H), 3060 (Arm. C-H), 1619 (C=N), 933 (N-O).

^{1}H-NMR (ppm, DMSO-d_6): δ 8.07 (d, 1H, NH), 7.64 (d, 1H, Ar-CH), 7.53 (t, 1H, Ar-CH), 7.29 (t, 1H, Ar-CH), 6.75 (d, 2H, Ar-CH), 6.42 (s, 1H, Ar-CH), 2.39 (s, 3H, CH_3).

6.10. 4-(2-metilkinolin-4-amino)-3-fenil-1,2,5-oksadiazol sentezi

Literatürde bulunmayan bu madde de orjinal olarak sentezlenmiştir.



Bunun için (0,79 g) 4 mmol klorofenilglioksim 15 mL diklormetan içerisinde -10 ^oC' de süspansiyon halinde çözüldü. Üzerine 50 mL 1 N Na_2CO_3 çözeltisi ilave edilir ve koyu sarı organik çözücü kısmı bu sıcaklıkta bulunan 10 mL DCM içerisindeki (0,95 g) 4 mmol 4-amino-kinaldin üzerine ilave edilir. Elde edilen karışım 2 saat kadar bu sıcaklıkta (-10 ^oC) karıştırılır. Daha sonra elde edilen bu karışım gece boyunca buzdolabında bekletilir ve daha sonra süzülür. Sarımsı katı eter ile yıkanır.

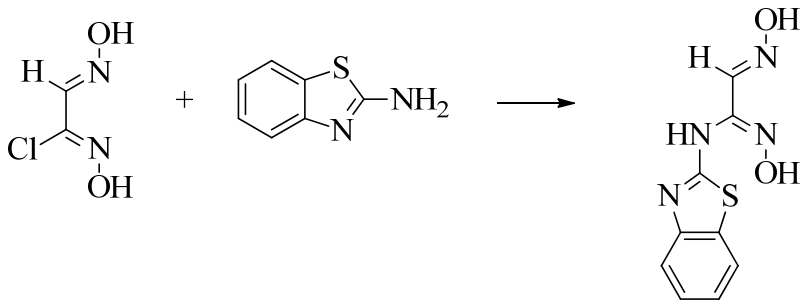
E.n: 150-152 ^oC

Verim: 1,4 g (% 77)

IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3395 (N-H), 3252 (O-H), 3060 (Arm. C-H), 1619 (C=N), 933 (N-O).

^{1}H-NMR (ppm, DMSO-d_6): δ 8.60 (d, 2H, Ar-CH), 8.40 (d, 1H, NH), 7.90 (d, 2H, Ar-CH), 7.82 (t, 1H, Ar-CH), 7.55 (t, 2H, Ar-CH), 7.40 (m, 2H, Ar-CH), 6.60 (s, 1H, Ar-CH), 2.55 (s, 3H, CH_3).

6.11. Benzo[d]tiyazol-2-aminoglioksim sentezi



Literatürde bulunmayan bu madde için 1,225 g (10 mmol) klorogliоksim 30 mL etilalkol içerisinde -10 ^{o}C' de çözüldü. Üzerine 20 mL 1 N Na_2CO_3 çözeltisi ilave edilir ve koyu sarı organik çözücü kısmı bu sıcaklıkta bulunan 20 mL diklormetan içerisindeki 1,80 g (12 mmol) 2-aminobenzotiyazol üzerine ilave edilir. Elde edilen karışım önce bu sıcaklıkta, sonra oda sıcaklığında 2 saat kadar karıştırılır. Daha sonra elde edilen bu karışım gece boyunca buzdolabında bekletilir ve oluşan çökelek süzüldü, bu sarımsı katı önce eter, sonra su ile yıkandı. Etilalkolden kristallendirilerek, 60 ^{0}C'de vakumda kurutuldu.

E.n: 178 ^{o}C

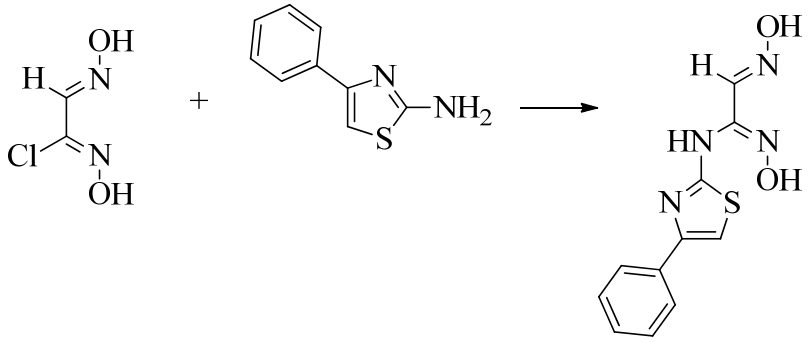
Verim: 1,77 g (% 75)

IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3395 (N-H), 3252 (O-H), 3060 (Arm. C-H), 1619 (C=N), 933 (N-O).

^{1}H-NMR (ppm, DMSO-d_6): δ 11.54 (s, 1H, N-OH), 11.45 (s, 1H, N-OH), 8.13 (s, 1H, C-H), 7.45 (d, 1H, Ar-CH), 7.42 (d, 1H, Ar-CH), 7.35 (s, 1H, NH), 7.40-7.30 (m, 2H, Ar-CH).

6.12. 4-feniltiyazol-2-aminoglioksim sentezi

Literatürde bulunmayan bu madde orijinal olarak sentezlenmiştir.



Bunun için 1,225 g (10 mmol) kloroglioksim 30 mL etilalkol içerisinde -10 ^{o}C' de çözüldü. Üzerine 20 mL 1 N Na_2CO_3 çözeltisi ilave edilir ve koyu sarı organik çözücü kısmı bu sıcaklıkta bulunan 20 mL diklormetan içerisindeki 2,11 g (12 mmol) 2-amino-4-feniltiyazol üzerine ilave edilir. Elde edilen karışım önce bu sıcaklıkta, sonra oda sıcaklığında 2 saat kadar karıştırılır. Daha sonra elde edilen bu karışım gece boyunca buzdolabında bekletilir ve oluşan çökelek süzüldü, bu sarımsı katı önce eter, sonra su ile yıkandı. Etilalkolden kristallendirilerek, 60 ^{0}C'de vakumda kurutuldu.

E.n: 184 ^{o}C

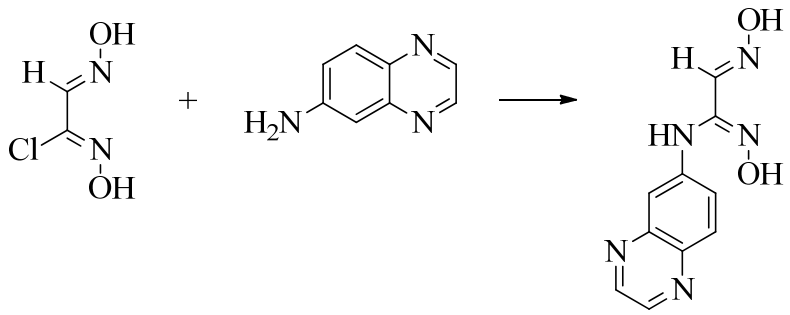
Verim: 1,78 g (% 68)

IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3395 (N-H), 3252 (O-H), 3060 (Arm. C-H), 1619 (C=N), 933 (N-O).

^{1}H-NMR (ppm, DMSO-d_6): δ 11.70 (s, 1H, N-OH), 11.50 (s, 1H, N-OH), 8.12 (s, 1H, C-H), 7.47 (s, 1H, NH), 7.42-7.45 (d, 2H, Ar-CH), 7.15 (t, 1H, Ar-CH), 7.05 (t, 1H, Ar-CH).

6.13. Kinoksalin-6-aminoglioksim sentezi

Literatürde bulunmayan bu madde orjinal olarak sentezlenmiştir.



Bunun için 1,225 g (10 mmol) kloro-glioksim 30 mL etilalkol içerisinde -10 ^{o}C' de çözüldü. Bunun üzerine 20 mL 1 N Na_2CO_3 çözeltisi ilave edilir ve koyu sarı organik çözücü kısmı bu sıcaklıkta bulunana 10 mL diklormetan içerisindeki 1,74 g (12 mmol) 6-amino-kinoksalin üzerine ilave edildi. Karışım önce bu sıcaklıkta, sonra oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Daha sonra bu karışım bir gece buzdolabında bekletildi ve sonra oluşan sarımsı katı süzülerek, eter ve su ile yıkandı.

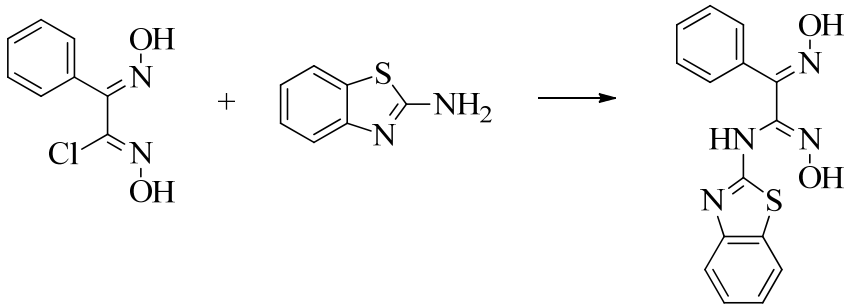
E.n: 214-216 ^{o}C

Verim: 1,8 g (% 78)

IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3395 (N-H), 3252 (O-H), 3060 (Arm. C-H), 1619 (C=N), 933 (N-O).

^{1}H-NMR (ppm, DMSO-d_6): δ 11.52 (s, 1H, N-OH), 11.48 (s, 1H, N-OH), 8.17 (s, 1H, CH), 8.01 (d, 1H, Ar-CH), 7.90 (d, 1H, Ar-CH), 7.60 (d, 1H, NH), 7.35 (m, 3H, Ar-CH).

6.14. Benzo[d]tiyazol-2-aminofenilglioksim sentezi



Literatürde bulunmayan bu madde için 1,99 g (10 mmol) klorofenilglioksim 30 mL etilalkol içerisinde 0 ^{o}C' de çözüldü. Üzerine 20 mL 1 N Na_2CO_3 çözeltisi ilave edilir ve koyu sarı organik çözücü kısmı bu sıcaklıkta bulunan 20 mL diklormetan içerisindeki 1,80 g (12 mmol) 2-aminobenzotiyazol üzerine ilave edilir. Elde edilen karışım önce bu sıcaklıkta, sonra oda sıcaklığında 2 saat kadar karıştırılır. Daha sonra elde edilen bu karışım gece boyunca buzdolabında bekletilir ve oluşan çökelek süzüldü, bu sarımsı katı önce eter, sonra su ile yıkandı. Etilalkolden kristallendirilerek, 60 ^{0}C'de vakumda kurutuldu.

E.n: 196 ^{o}C

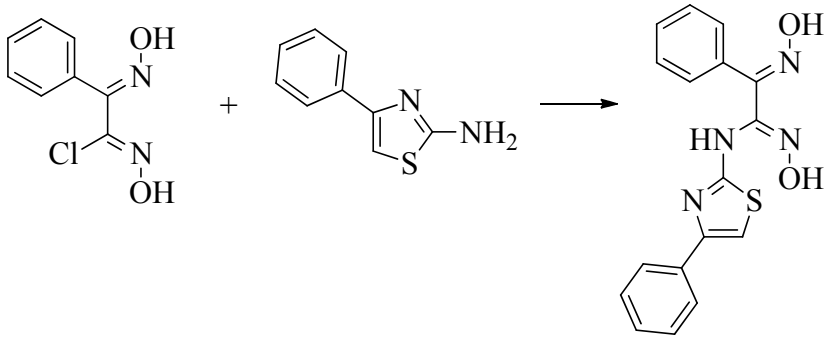
Verim: 2,40 g, % 77

IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3395 (N-H), 3252 (O-H), 3060 (Arm. C-H), 1619 (C=N), 933 (N-O).

^{1}H-NMR (ppm, DMSO-d_6): δ 11.40 (s, 1H, N-OH), 11.29 (s, 1H, N-OH), 7.54 (s, 1H, NH), 7.45-7.27 (m, 7H, Ar-CH), 7.09 (t, 1H, Ar-CH), 7.01 (t, 1H, Ar-CH).

6.15. 4-Fenil-tiyazol-2-aminofenilglioksim sentezi

Literatürde bulunmayan bu madde orijinal olarak sentezlenmiştir.



Bunun için 1,99 g (10 mmol) klorofenilglioksim 30 mL etilalkol içerisinde 0 ^{o}C' de çözüldü. Üzerine 20 mL 1 N Na_2CO_3 çözeltisi ilave edilir ve koyu sarı organik çözücü kısmı bu sıcaklıkta bulunan 20 mL diklormetan içerisindeki 2,11 g (12 mmol) 2-amino-4-feniltiyazol üzerine ilave edilir. Elde edilen karışım önce bu sıcaklıkta, sonra oda sıcaklığında 2 saat kadar karıştırılır. Daha sonra elde edilen bu karışım gece boyunca buzdolabında bekletilir ve oluşan çökelek süzüldü, bu sarımsı katı önce eter, sonra su ile yıkandı. Etilalkolden kristallendirilerek, 60 ^{0}C'de vakumda kurutuldu.

E.n: 198 ^{o}C

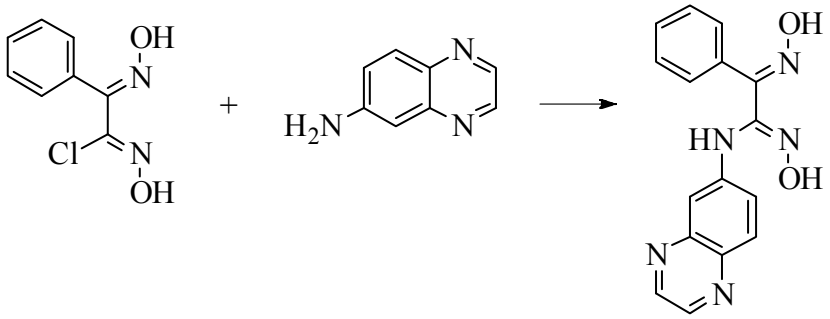
Verim: 2,4 g (% 71)

IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3372 (N-H), 3229 (O-H), 3059 (Arm. C-H), 1609 (N=O), 931 (N-O).

^{1}H-NMR (ppm, DMSO-d_6): δ 11.48 (s, 1H, N-OH), 11.45 (s, 1H, N-OH), 7.61 (m, 4H, Ar-CH), 7.48 (s, 1H, NH), 7.40 (m, 6H, Ar-CH), 7.11 (s, 1H, Ar-CH).

6.16. Kinoksalin-6-aminofenilglioksim sentezi

Literatürde bulunmayan bu madde orjinal olarak sentezlenmiştir.



Bunun için 2,00 g (10 mmol) klorofenilglioksim 30 mL etilalkol içerisinde 0 ^{o}C' de çözüldü. Bunun üzerine 20 mL 1 N Na_2CO_3 çözeltisi ilave edilir ve koyu sarı organik çözücü kısmı bu sıcaklıkta bulunana 10 mL diklormetan içerisindeki 1,45 g (10 mmol) 6-amino-kinoksalin üzerine ilave edildi. Karışım önce bu sıcaklıkta, sonra oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Daha sonra bu karışım bir gece buzdolabında bekletildi ve sonra oluşan sarımsı katı süzülerek, eter ve su ile yıkandı.

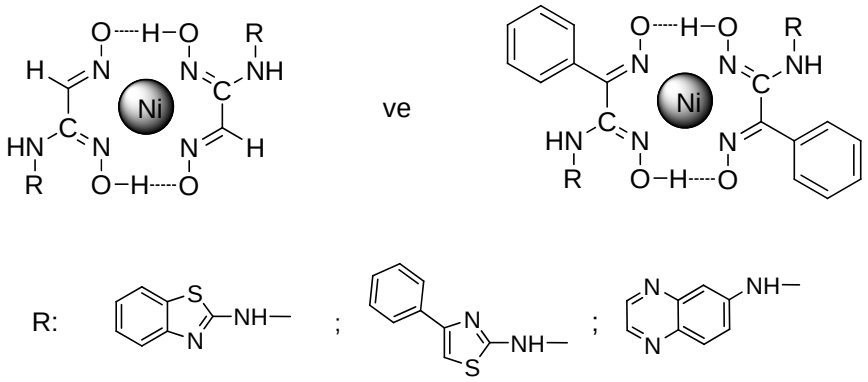
E.n: 205-206 ^{o}C

Verim: 2,5 g (% 82)

IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3372 (N-H), 3229 (O-H), 3059 (Arm. C-H), 1609 (N=O), 931 (N-O). (Şekil 10.1)

^{1}H-NMR (ppm, DMSO-d_6): δ 11.43 (s, 1H, N-OH), 11.40 (s, 1H, N-OH), 8.15 (d, 1H, Ar-CH), 8.12 (d, 1H, Ar-CH), 7.45 (m, 4H, Ar-CH, NH), 7.35 (d, 2H, Ar-CH), 7.25 (d, 1H, Ar-CH), 7.15 (t, 1H, Ar-CH), 7.00 (t, 1H, Ar-CH).

6.17. Sübstitüe-aminoglioksim türevlerinin, Ni(II) ve Kompleksleri



2 mmol sübstitüe oksim bileşikleri (ligant) 15 ml mutlak alkolde çözüldü. Çözeltiye 1 mmol Nikel klorürürn 15 mutlak alkoldeki çözeltisi ilave edildi. Nikel tuzu ilavesiyle karışımın pH'sı 4-4.5 civarına düştü. Çözeltinin pH'sı, % 1'lik alkollü KOH çözeltisi ile 5.5-6 civarına ayarlandı. Karışım su banyosunda 80 ° C'de bir saat kadar bekletildi. Sonra çöken kompleks süzüldü, su ve etil alkolde yıkanarak, etüvde kurutuldu.

E.n: > 300 ^{o}C

Verim: % 90-95

IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3420-3370 (N-H); 3060- 30250 (Arm. C-H); 1600-1585 (C=N); 1090-1070 (N-O).

7. BİYOLOJİK AKTİFLİK ÇALIŞMALARI

Bu çalışmada sentezlenen bazı maddelerin sitotoksit etkileri incelenmiştir. Sitotoksit denilince de ilk akla gelen kanser araştırmalarıdır.

7.1. Kanser Nedir

Kanser, bazı etkenlerle değişime uğramış hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalıp büyümesi sonucu oluşan, habis hastalıklar grubudur. Ayrıca kanser gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde, ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Kanser hücrelerinin vücudun içlerine doğru yayılma kabiliyetinde olmaları, kanseri kanser yapan en mühim özelliktir. Kanser, önce yakınındaki dokulara yayılım gösterir. Bu durum lokal belirtilere ve tahribata yol açar.

Kanser çok eski çağlardan beri bilinmekte ise de, 20. yüzyılda dikkatleri üstüne çekmiş ve çağımız insanlarının en çok çekindiği bir hastalık olma vasfını kazanmıştır. 1981 yılında ABD'de Doll ve Peto isimli bilim adamları yaptıkları araştırmalarla kanser ölümlerinin oranlarını tahmin etmişlerdir. Kanser ölümlerinin % 2'sinin kirlilik, % 30'unun tütün ürünlerinden ve %35 oranında da yanlış beslenmeden olduğu tahmin edilmektedir. Alkol, gıda katkı maddeleri, sanayi ürünleri, ilaçlar, jeofizik faktörleri ve enfeksiyon gibi diğer faktörlerde çeşitli oranlarda verilmiştir (Clapp ve ark., 2007).

Graeco-Roma zamanlarında tüm tümörler (Yunanca'da: onkoi, anormal şişlikler) inflamatuvar kökenli olarak kabul edilmiştir. İstenmeyen vücut sıvılarının, doku ve boşluk içine damar dışından taşması sonucunda oluştuğu söylenmiştir. Celsus'un açıklamasına göre iltihaplanma, ağrı, kızarıklık, ısı ve şişlik ile karakterize edilmektedir. Ancak iltihap ağrısı, kızarıklığı ve ısısı yavaş yavaş vücut yüzeyine yakın olurken, tümörün anormal şişlik veya kitle olarak ortaya çıktığı kabul ediliyordu. Bu fikir 18. yüzyılın sonlarına kadar devam etmiştir (Retief ve Cilliers, 2001).

Tümörlerin neoplastik doğası yaklaşık iki asırlık bir kavram olarak bilinmektedir. Hipokrat'a göre tümörler çoğunlukla karkinomata, phumata ve oidemata olarak sınıflandırılmıştır. Phumata, tümörlerin inflamatuvar ve neoplastik

kökenli ve çoğunlukla iyi huylu olan çok çeşitli kısmına dâhildir. Oidemata, yumuşak, ağrısız tümörler ve ödemide (su toplaması) içermektedir. Diğer kategoriler büyük olasılıkla ara sıra olan kanserlere dâhil olsada malign yani kötü huylu tümörlerin büyük bir çoğunluğu "karkinoi karkinomata" olarak adlandırılmaktadır. 19.yüzyılın sonlarında tümör oluşumu ve karsinogenezin kavramlarının Graeco-Romen kuramları ve bugünkü modern kavramlarından farklı olduğu bilinmektedir (Retief ve Cilliers, 2001).

Sağlıklı vücut hücreleri bölünebilme yeteneğine sahiptirler. Vücutta ölen hücrelerin yenilenmesi ve yaralanan dokuların onarılması hücrelerin bu özellikleri sayesinde olur. Fakat bu yetenekleri de sınırlıdır. Hücreler sonsuz bölünemezler. Her hücrenin hayatı boyunca belli bir bölünebilme sayısı vardır. Sağlıklı bir hücre ne zaman ve nerede bölünebileceğini bilme yeteneğine sahiptir. Buna karşın kanser hücreleri, bu bilinci kaybeder, kontrolsüz bölünmeye başlar ve çoğalırlar. Kanser hücreleri toplanarak tümörleri oluştururlar, tümörler normal dokuları sıkıştırabilirler, içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler. Eğer kanser hücreleri oluştukları tümörden ayrılırsa, kan ya da lenf dolaşımı aracılığı ile vücudun diğer bölgelerine gidebilirler. Gittikleri yerlerde tümör kolonileri oluşturur ve büyümeye devam ederler. Kanserin bu şekilde vücudun diğer bölgelerine yayılması olayına metastaz adı verilir (Kosova ve Arı, 2008).

Kanserler, oluşmaya başladıkları organ ve mikroskop altındaki görünüşlerine göre sınıflandırılırlar. Farklı tipteki kanserler, farklı hızlarda büyürler, farklı yayılma biçimleri gösterirler ve farklı tedavilere cevap verirler. Bu nedenle kanser hastalarının tedavisinde, var olan kanser türüne göre farklı tedaviler uygulanır. Aynı zamanda her kanserde aynı yapıya sahip değildir.

Hücre büyümesi, genetik kodlar ve DNA da bulunan düzenleyici sistemler tarafından kontrol edilir. Anormal hücreler, normal insan hücrelerinin 50-70 nesil sonra bölünmesinin durmasından, hücrelerin ömürlerini tamamladıktan sonra apoptosis denilen sürece girmelerinden ve önceden programlanmış hücre ölümlerinden sorumludur (Anonim, 2013).

Çağımızda kanserin en yaygın hastalıklardan biri olmasında, kesin teşhis imkânlarının artmış olmasının da rolü büyüktür. Batı toplumlarında her yıl 250-350 kişiden biri kansere yakalanmaktadır. 60 yaşın üzerinde ise kansere yakalanma

sıklığı daha da artmaktadır. Kanserin yaklaşık % 80-90'ı çevresel faktörler tarafından meydana gelmektedir. Günümüzde toplumda en fazla sayıda kansere neden olan kanserojenler sigara dumanında bulunmaktadır. Aynı zamanda kalıtım yoluyla meydana gelme olasılığı da çevresel faktörlere oranla çok daha azdır. Birçok ailede kanser olmaya güçlü bir kalıtsal eğilim vardır. Kansere yakınlığı bulunan ailelerin genomlarında bir veya daha fazla mutasyona uğramış gen bulunmaktadır. Higginson ve Muir, tüm kanserlerin %80'inin çevresel etkenler nedeniyle olduğunu iddia etmişlerdir (Higginson ve Muir, 1977).

Kanser tek bir hastalık değildir. 100'den fazla farklı ve kendine özgü çeşitleri vardır. Bunlar; meme kanseri, kolon kanseri, cilt kanseri, lösemi, lenfoma, multipl miyelom, kemik kanseri ve daha birçok çeşidi sayılmaktadır. Ülkemizde en sık görülen kanserler erkeklerde akciğer, prostat, kalın bağırsak, rektum, mide ve pankreas; kadınlarda meme, akciğer, kalın bağırsak, rektum, serviks, over, mide ve pankreas kanserleri olarak sıralanabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda meme, mide, kolon (kalın bağırsak), prostat, akciğer kanserlerinin yakın akrabalar arasında görülme riskinin, normal popülasyona göre üç kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (Taştemir, 2008).

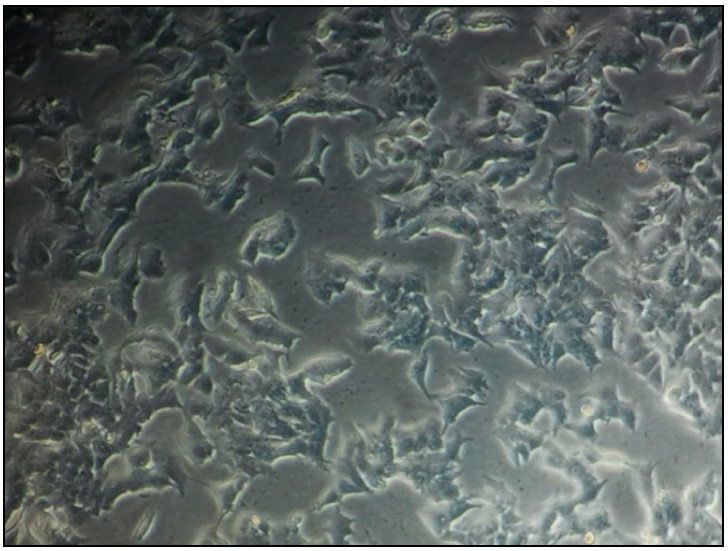
XTT, hücrelere aktif olarak absorbe olan ve mitokondriye bağlı bir reaksiyon ile renkli, suda çözünen formazana indirgenen bir maddedir. Hücrelerin XTT indirgeme özelliği hücre canlılığının ölçütü olarak alınır ve XTT analizi sonucunda elde edilen boya yoğunluğu canlı hücre sayısı ile korelasyon gösterir.

7.2. Sitotoksite Materyal ve Yöntemi

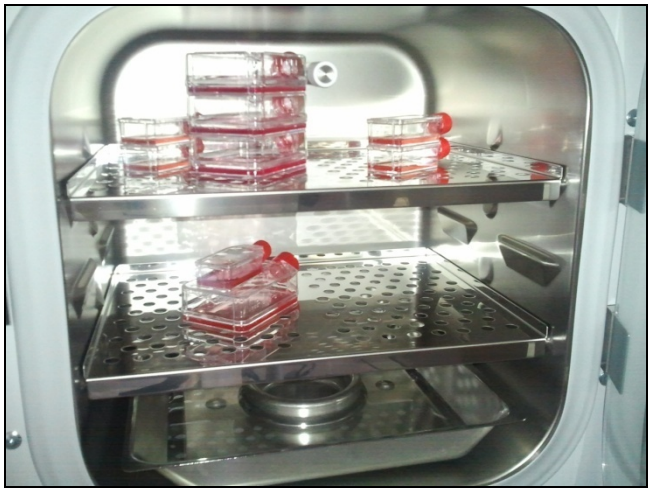
7.2.1. Hücre hatları, Kültür Ortamı

Meme kanserine model hücre hatlarından biri olan MCF-7 hücreleri, 69 yaşında beyaz ırk bir bayan hastanın meme epitel dokusundan elde edilmiştir (Şekil 7.2.1.1). Meme kanseri hücre hattı tek katmanlı büyüyen yapışkan hücre hattıdır. Hücrelerin kültür ortamı olarak % 10 (v/v) fötal dana serumu (fetal bovine serum, FBS) 2 mM L-glutamin, içeren RPMI 1640 kullanılmıştır. Bakteri enfeksiyonunu önlemek için vasata gentamisin (1 mg/mL) eklenerek, hücreler 37 °C'de, %5'lik CO_2'de, inkübatörde (Binder CB 53-UL) üretilmiştir (Şekil 7.2.1.2). Yapışkan

hücreler, hücre kültür kabının % 70'ini kapladığında ve çalışmada kullanılacağı zaman tripsin-EDTA ile yeni kültür ortamına pasajlanmıştır. Çalışma sırasında fazla çoğalan ve deneyi yapılan hücreler sıvı azot içinde dondurularak saklanmıştır.



Şekil 7.2.1.1. Meme kanserine model hücre hatlarından biri olan MCF-7 hücrelerinin 10 X objektifte mikroskobik görüntüsü



Şekil 7.2.1.2. CO_2 inkübatöründe flasklarda üretilen hücreler

7.2.2. Sitotoksisite Testleri, IC_{50} Değerlerinin Belirlenmesi:

Sitotoksisite analizlerinde 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]1-2,5-diphenyltetrazolium bromide (XTT) kiti kullanılmıştır. Maddelerin hücre hatlarına sitotoksik etkisi 96 gözlü kültür kaplarında test edilmiştir. Uygulanacak olan en yüksek doz 0.5 mg/mL olarak belirlenmiştir. Maddeler 1/2 oranında yüksek dozdan düşük doza

yatay olacak şekilde 9 seri dilüsyon yapılmıştır.

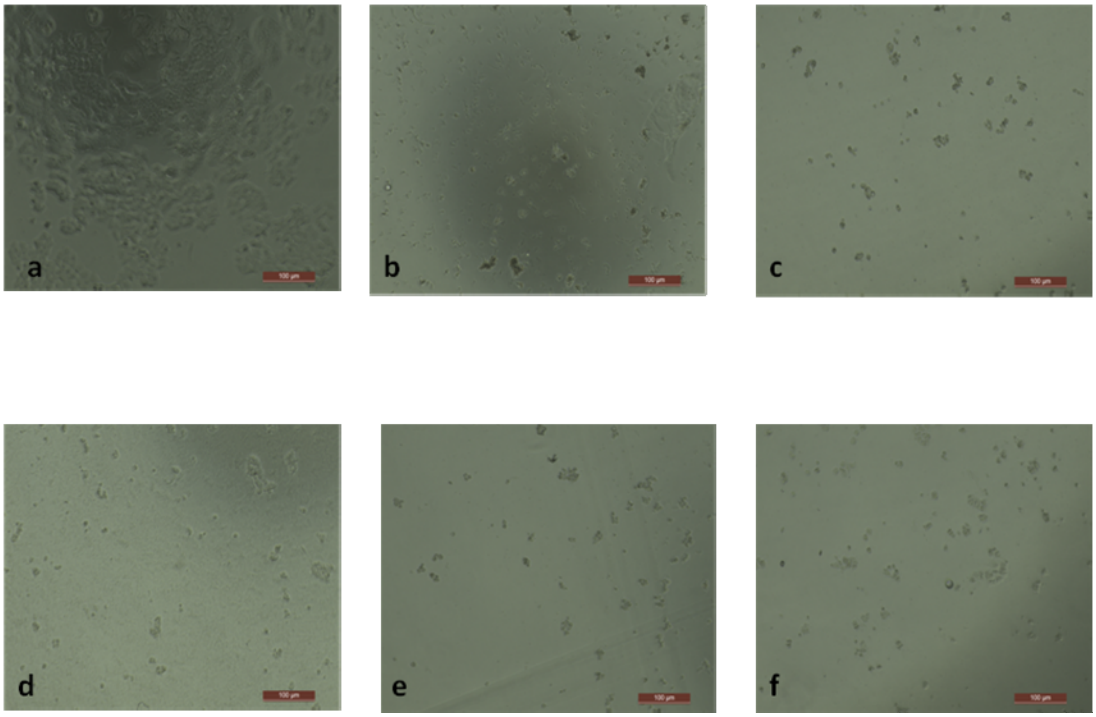
Hücreler, her göze 50 µL olacak şekilde $1x10^5$ hücre ektikten sonra, 12 saat 37 ºC de CO_2 inkübatöründe inkübe edilmiştir. Ertesi gün, maddeler herbir kuyucuğa 50 µL olacak şekildeartan dozlarda eklenmiş ve 48 saat 37 ºC de CO_2 inkübatöründe inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi bittikten sonra her göze 50 µL XTT solüsyonu eklenerek canlı hücrelerin oluşturduğu formazan kristallerinin oluşması için 4 saat bekletilmiştir. Hücre üremesindeki inhibisyon, kromojenik ürünün 460 nm dalga boyunda ELISA okuyucu (Biotek Epoch Elisa Reader) (Şekil 7.2.2.1) ile optik yoğunluğunun belirlenmesi ve IC_{50} (hücrelerin % 50'sinin yaşadığı kimyasal konsantrasyonu) değerlerinin hesaplanması ile belirlenmiştir.



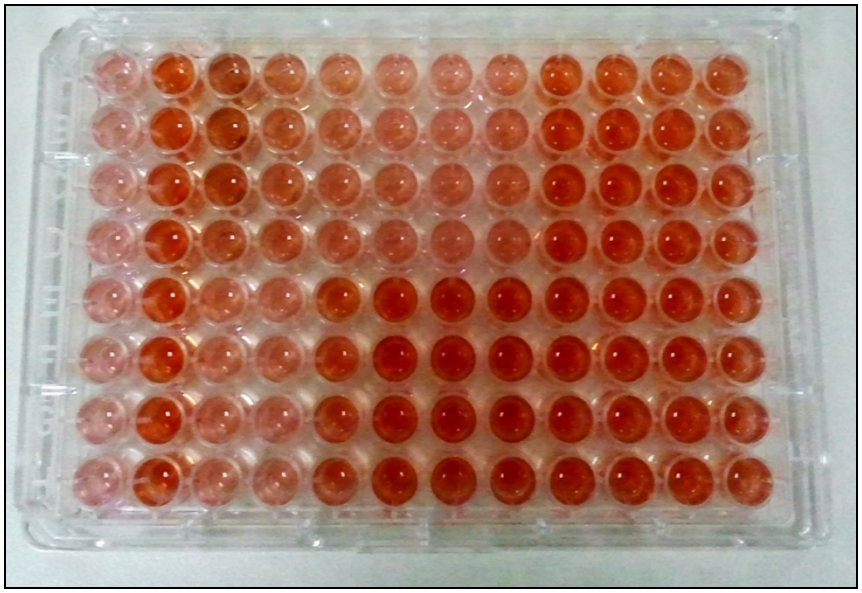
Şekil 7.2.2.1. Sitotoksisite testi uygulanan platelerin ELİSA okuyucu ile optik yoğunluğunun belirlenmesi

7.3. Sitotoksisite Testleri Sonuçları ve IC_{50} Değerleri

Bu çalışmada sentezlenen maddelerden 3-(2-metilkinolin-4-amino)-1,2,5-oksadiazol (**I**), 4-(2-metilkinolin-4-amino)-3-fenil-1,2,5-oksadiazol (**II**) kloro-glioksim **(III),** klorofenilglioksim **(IV),** 4-amino-kinaldin (**V**) MCF-7 hücrelerinin üzerindeki sitotoksik etkileri belirlenmiştir. Bileşiklerin kanser hücrelerine etki etmesi, potansiyel olarak tedavi edici maddeler olarak kullanılmasını sağlayacaktır. Maddelerin IC_{50} (µg/mL) (hücrelerin %50'sini öldüren toksik konsantrasyon) değerleri hesaplanmış ve MCF-7 hücreleri monolayer hücrelerdir ve geliştikleri zaman hücreler uzamaya başlarlar. Maddeler hücrelere etki ettiği zaman hücrelerin şekilleri eliptik yapıdan yuvarlak hale dönmektedir (Şekil 7.3.1).



Şekil 7.3.1. Işık Mikroskop Görüntüleri (400X) (a) Kontrol Hücresi, (b) Bileşik **I**, (c) Bileşik **II**, (d) Bileşik **III**, (e) Bileşik **IV**, (f) Bileşik **V**



Şekil 7.3.2. 96 kuyucuklu plakada 72 saat sonucunda XTT reaktifi ilave edilmiş görüntü

Hücre canlılığı (%) olarak hesaplanacaktır.

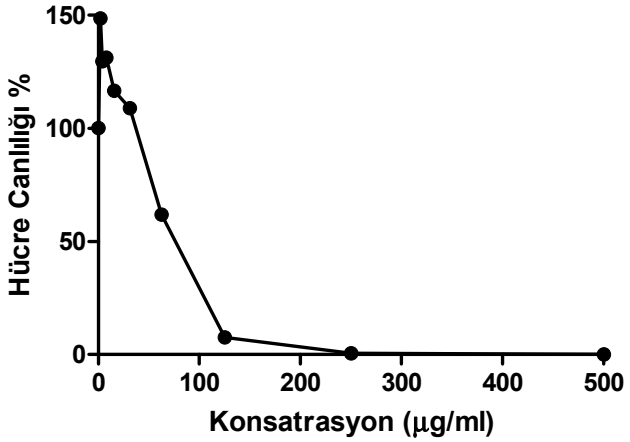
Hücre canlılığı(%) = [Ab-Ac / Bb-Bc] × 100

Ab: ekstrakt ile muamele edilmiş hücrelerin ortalaması

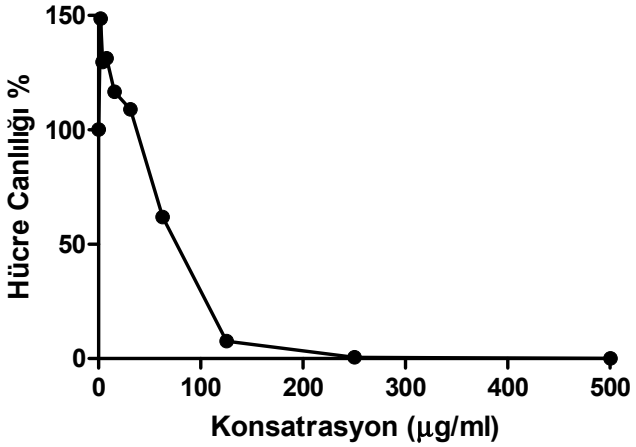
Ac: ekstrakt ile muamele edilmiş hücre barındırmayan medium ortalaması

Bb: kontrol hücrelerin ortalaması

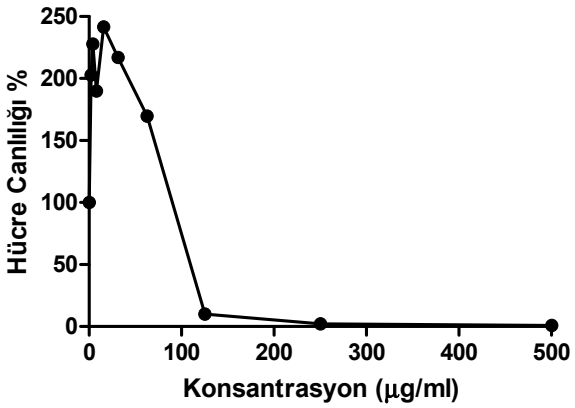
Bc: hücre barındırmayan medium ortalaması



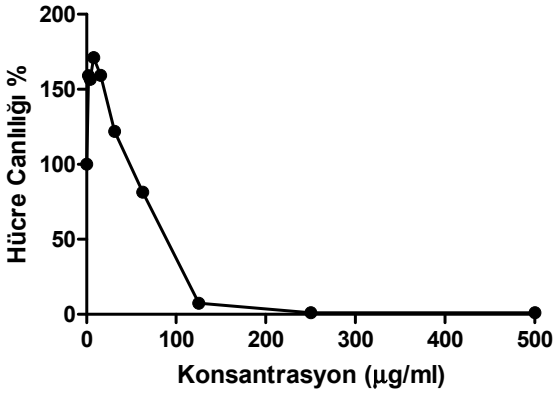
Şekil 7.3.3. 3-(2-metilkinolin-4-amino)-1,2,5-oksadiazol (**I**), için XTT sonucu konsantrasyona karşı Hücre Canlılığı grafiği



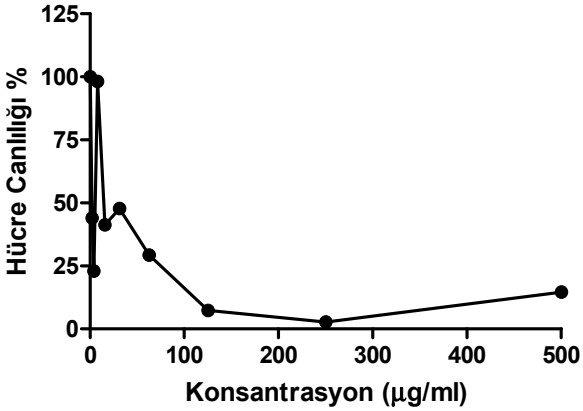
Şekil 7.3.4. 4-(2-metilkinolin-4-amino)-3-fenil-1,2,5-oksadiazol (**II**) için XTT sonucu konsantrasyona karşı Hücre Canlılığı grafiği



Şekil 7.3.5. Kloroglioksim (**III**) için XTT sonucu konsantrasyona karşı Hücre Canlılığı grafiği



Şekil 7.3.6. Klorofenilglioksim (**IV**) için XTT sonucu konsantrasyona karşı Hücre Canlılığı grafiği



Şekil 7.3.7. 4-amino-kinaldin (**V**) için XTT sonucu konsantrasyona karşı Hücre Canlılığı grafiği

Maddelerin IC_{50} (µg/mL) değerleri hesaplamaları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Bu tabloda hesaplanan IC_{50} (µg/mL) sonuçlarına göre bileşik (**II**)' nin MCF-7 hücrelerinin üzerindeki sitotoksik etkisinin bileşik (**I**)' den çok daha fazla olduğu net bir şekilde görülmektedir. Bileşik (**III**) ile (**IV**)' ün IC_{50} (µg/mL) değerlerine bakıldığında (**IV**)' ün sitotoksik etkisinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Bileşik (**V**)' in ise muhtemelen yapısında heterosiklik aromatik halka bulundurduğundan dolayı sitotoksik etkilerinin yüksek olduğu görülmüştür. Aşağıdaki tablo 7.3.1' de görüldüğü gibi bileşik (**II**)' nin sitotoksik etkisinin diğer bileşiklere göre daha etkili olduğu söylenebilir.

Tablo 7.3.1. XTT sonuçlarına gore maddelerin IC_{50}(µg/ml) değerleri

Bileşikler	**IC50 (µg/ml)**
(I)	75.8
(II)	7.52
(III)	>100
(IV)	92.5
(V)	25.34

8. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Bu çalışmada anti-klorogliooksim ve klorofenilglioksim elde edilerek, bunların kinolin, kinoksalin ve bazı heterosiklik aminler ile dioksim türevlerinin sentezlenmesi, sonra bunların bazı geçiş metalleri kompleksleri ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Bunun için ilk olarak literatüre bağlı olarak, kloralhidrat ve hidroksilamin hidroklorürün bazik oratamdaki reaksiyonundan amphi-klorogliooksim ve anti-klorogliooksim sentezlendi (Grundmann, 1965; Gök, 1981). Elde edilen maddelerin ölçülen bazı fiziksel özellikleri literatür bilgileri ile uyum içindedir. Yine çalışmanın ikinci önemli çıkış maddeleri olan, isonitrosoasetofenon, fenilglioksim ve klorofenilglioksim literatürde belirtildiği gibi sentezlenmiştir (Burakevich ve ark. 1971, Uçan ve Mirzaoğlu 1990). Bu maddelerin erime noktaları ve diğer özellikleri literatür bilgileri ile uyum içindedir.

Bu araştırma projesinde kullanılan amin bileşiklerinin bazıları satın alınırken, 2-amino-4-feniltiyazol ve 6-aminokinoksalin literatür bilgileri ışığında sentez edilmiştir. 2-amino-4-feniltiyazol asetofenon ve tiyoürenin alkoldeki çözeltisinden elde edilmiştir (Parekh ve ark.,2013). 6-Amino-kinoksalin ise, önce glioksal ile 4-nitro-o-fenilendiamin metanoldeki çözeltisinden 6-nitrokinoksalin sonra bunun Raynel-Ni ve hidrazin hidrat karışımı katalizörlüğünde indirgenmesiyle elde edilmiştir (Chen ve ark., 2013).

Çalışmanın amin türevleri ile olan reaksiyonlarında; anti-klorogliooksim ve klorofenilglioksimin, bir kinolin bileşiği olan 4-amino-kinaldin ile diklormetan çözücülüğündeki reaksiyonlarından 3-(2-metilkinolin-4-amino)-1,2,5-oksadiazol ve 4-(2-metilkinolin-4-amino)-3-fenil-1,2,5-oksadiazol orijinal olarak sentezlenmiştir. Bu reaksiyonlarda oksim klorürleri ile 4-amino-kinaldin arasındaki sübstitüe-aminoglioksimlerin oluşması beklenirken, bileşiklerin dioksim grubunda 1,2,5-oksadiazol halkalaşma oluştuğu, bileşiklerin IR ve NMR spektrum değerlerinden anlaşılmıştır (Balcı, 2004). Yine glioksim türevleri Ni gibi geçiş elementleri ile çok kolay ve belirli kompleks verirlerken, oluşan bu oksadiazoller herhangi bir kompleks vermemektedirler. Bu iki reaksiyonda 1,2,5-oksadiaol türevi oluşmasının nedeni 4-

amino-kinaldin (2-metil-4-aminokinolin) molekülünde bulunan metil grubunun baskısından kaynaklandığı düşünülmektedir.

anti-klorogliooksim ve klorofenilglioksimin 6-amino-kinoksalin ve diğer heterosiklik aminler (2-aminobenzotiyazol, 2-amino-4-feniltiyazol) ile beklenilen sübstitüe-oksimler oluşmuştur. Bu şekilde orijinal olarak elde edilen sübstitüe-aminooksim bileşiklerinin IR ve NMR spektrum değerleri ile Nikelin beklenen kompleksleri oluşturmaları reaksiyonları desteklememektedir.

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları, verimleri, IR ve NMR spektrum değerleri her bir reaksiyonun sonuna verilmiştir. Elde edilen sonuçlar benzer literatür bilgileri ile uyum içindedir.

Sentezlenen bileşiklerin genel olarak ^{1}H-NMR değerleri incelendiğinde oksim gruplarına ait O-H pikleri, 11.70-11.29 ppm; N-H pikleri, 8.40-4.26 ppm; C-H (arom); 8.01-6.6 ppm; C-H (alif.), 2.55-2.39 ppm değerleri arasında yer almaktadır. Bu değerler literatür bilgileriyle uyum içersindedir (Kleinspehn ve ark.1967, Silverstein ve ark. 1974).

Elde edilen bileşiklerin FT-IR gerilme titreşim değerleri; N-H: 3435-3320; O-H: 3282-3229; C-H (arom): 3060-3030; C-H (alif): 2950-2890, C=N: 1600-1646; C=C (arom): 1470-1500; C=N (arom): 1350-1400; C-N: 1350 ve N-O; 930-980 cm^{-1}'dir. Bütün bu absorpsiyon değerleri, daha önceki çalışmalar ile verilen değerlerle uyum göstermektedir (Gül ve Bekaroğlu, 1983).

Orijinal olarak elde edilen benzo[d]tiyazol-2-aminoglioksim, 4-feniltiyazol-2-aminoglioksim, kinoksalin-6-aminoglioksim, benzo[d]tiyazol-2-aminofenilglioksim, 4-fenil-tiyazol-2-aminofenilglioksim ve kinoksalin-6-aminofenilglioksim bileşiklerinin (ligand) Ni+2 kompleksleri izole edilmiştir. Bunların erime noktaları 350 oC'nin üzerinde ölçülmüştür. Yine organik çözücülerde çözünmedikleri için 1H-NMR spektrumları alınamamıştır.

Komplekslerde gözlenen C=N; 1600-1685 cm^{-1} ve N-O; 1090-1070 cm^{-1} gerilme titreşimlerindeki kaymaların nedeni; metal ligant bağının azot atomundaki elektron çifti üzerinden gerçekleştiğini gösterir. Ligantlarda 3200-3100 cm^{-1}'de görülen O-H pikleri komplekslerde kaybolurken, 1700 cm^{-1} civarında çıkan pikler ise oluşan H- bağının [O-H…H] bir sonucudur.

9. KAYNAKLAR

Acheson, R.M., 1975, "An Introduction to the Chemistry of Heterocylic Compounds", 3rd edition, Wiley Interscience.

Baji, H., Flammang, M., Kimny, T., Gasquez, F., Compagnon, P. L., Delcourt, A. 1995, Synthesis and antifungal activity of novel (1-aryl-2 heterocyclyl) ethylidene aminoxymethy l-substituted dioxalones, Eur. J. Med. Chem., 30, 617-626.

Balcı, M., 2004, "Nükleer Manyetik Spektroskopisi", ODTÜ Yayıncılık, 452, Ankara.

Bellucı, S., Gerber., H. R. 1985., C. A. (Vol. 102, 74203q, 1985) Eur. Pat. Appl. EP., (122), 231.

Bierlein, T. K., Lingafelter, E. C., 1951, The crystal structure of acetoxime, Acta Cryst., 4, 450.

Born, J.L., (1972), "The mechanism of formation of benzo[g]quinolines via the Combes reaction". J. Org. Chem 37, 3952–3953.

Brown D. J., 2004, Chemistry of Heterocyclic Compounds: Quinoxalines: Supplement II, , An Interscience Publication, John Wiley&Sons, Inc., p.61.

Brown, J. F., 1955, The infrared spectra of nitro and other oxidized nitrogen compounds, J. Am. Chem. Soc., 77 (23), 6341-6351.

Brown, D., B., Coller, B., A., Harcourt, D., R., 1961, "Mechanism of Electrofilic Substitution in Quinoline Isoquinoline", Australian J. Chem., 14, 643.

Burakevich, J. V., Lore, A. M., and Volpp, G. P., 1971, Phenylglyoxime separation, characterization, and structure of three ısomers, J. Org. Chem., 36, 1-4.

Carlos, D.D., David. A., 1972, Oximes as accelators for the amine curing of epoxy resins, Amer. Pat. N: 370 34 97 [Chem. Abs. 78, 30843e, 1973].

Carta, A., Sanna, P., Gherardini, L., Usai, D., Zanetti, S., 2001, "Novel Functionalized Pyrido[2,3-g]quinoxalinones as Antibacterial, Antifungal and Anticancer Agents", Farmaco, 56, 993-998.

Chakravorty, A., 1974, Structure chemistry of transition metal complexes of oximes, Coord. Chem. Rev., 13, 1-46.

Chen, P., Zhou, D., Shao, S., Cai, Z.-W., 2013, Antiviral Compounds, WO 2013006792 A1

Cho, C. S. and Oh, S. G., 2006, A new ruthenium-catalyzed approach for

quinoxalines from o-phenylenediamines and vicinal-diols, Tetrahedron Letters, 47, 5633-5636.

Clapp R.W., Howe G.K., Jacobs M.M., 2007, "Environmental and occupational causes of cancer: A call to act on what we know", Biomedicine & Pharmacotheraphy, 61, 631-639.

Constantinos, J. M., Stamatatos, T. C., Perlepes, S.P., 2005, The coordination chemistry of pyridyl oximes, Polyhedron, 25, 134–194.

Craig, J., C., Pearson, P., E., 1971, "Potential antimalarials. 7. tribromomethylquinolines and positive halogen compounds", J. Med. Chem., 14, 1221-1222.

Das, B., Madhusudhan, P., Reddy, P. V., Anitha, Y., 2001. Synthesis and Evaluation of Antitumor Activity of Novel Quinoline-5,8-diones. Indian J. Chem., 40, 453-464.

De Silva, W. 1983, C. A. (Vol: 98, 160421q, 1983) U.S. Patent. 4, 365, 981.

Deveci, M.A., Hosseinzadeh, A., and İrez, G., 1991, "Synthesis of Four New Subtituted Bis(diaminogloximes) and Their Complexes with Some Transition Metals", Synth. Reat. Inorg. Met.-Org. Chem., 21, 1073.

Epstein, J., Bodor, N. S. 1981, C. A. (Vol: 95, 62009e, 1981) U.S. Patent. 4, 263, 305.

Ertaş, M., Ahsen, V., Gül, A., and Bekaroğlu, Ö., 1987, Synthesis of novel [10]ferrocenophanedioxime with Bridge Heteroatoms and of Nickel(II) Complexes, J. Organomet. Chem., 335, 105.

Godycki, L., and Rundle, R. E., 1953, The Structure of Nickel Dimethylglyoxime, Acta Cryst., 6, 487.

Gottieb, D., Shaw, P.D., 1967, " Antibiotics II, Biosynthesis", Spiringer Verlag Inc., New York. p.105.

Goya, P., Jagerovic, N., 2000, "Recent Advances in Cannabinoid Receptor Agonists and Antagonists", Expert Opin. Ther. Pat., (10), 1529-1538.

Gök, Y., 1981, Yeni a-Dioksim sentezleri, geometrik izomerleri ve bazı metallerle kompleks formasyonlarının incelenmesi, Doktora Tezi, K.T.Ü., Trabzon.

Gök, Y., Serin, S. 1988, Synthesis and complex formation of the structural isomers 2,3-bis(hydroxyimino)-2,3-dihydro-4R-1,4-benzothiazine, Synt. React. Inorg. Met.- Org. Chem., 10 (18), 975-988.

Grundmann, C. and Grunanger, P., 1971, The nitrile oxides, 160, Springer Verlag, New York.

Grundmann, C., Mini, V., Dean, J. M. and Frommeld, H. D., 1965, Dicyan-di-N-oxyd, Ann. Chem., 687, 191.

Gül, A., and Bekaroğlu, O., 1983, Syntheses of NN'-bis(4'-benzo[15-crown-5])diaminoglyoxime and its complexes with Copper(II), Nickel(II), Cobalt(II), Cobalt(III), Palladium(II), Platinum(II), and Uranyl(VI), J. Chem. Soc., Dalton Transactions, 12, 2537-2541.

Hammerand, J., Halliday, R. E., 1963, On the reduction of quinoxaline, J. Org. Chem., 28 (9), 2488.

Hart, H., Hart, D., Craine, E., 1998, "Organic Chemistry", 9th edition, Çeviri , Palme Yayıncılık, Ankara.

Hepbay, Ç., 2013, "Bazı kinoksalin türevlerinin sentezi", S.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, KONYA

Hesse, G. and Krehbiel G., 1955, Die nitrosierung einiger nhlorketone, ein neuer weg zu hydroxamsäurechloriden, Chem. Ber., 88(1), 130-133.

Higginson J., Muir CS., 1977, "Determination of the importance of environmental factors in human cancer: the role of epidemiology", Bull. du Cancer, 64, 365.

Hüseyinzade, A., İrez, G., 1990, "Bazı Aminoglioksimlerin Ka Sabitlerinin Tayini", S.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi, Fen Dergisi, 10, 16, Konya.

İkizler, A., 1996, "Heterohalkalı Bileşikler", II. Baskı, K.T.Ü. Basımevi, Trabzon.

İrez, G., and Bekaroğlu, Ö., 1983, The synthesis and complex formation some new substituted amino-, diamino glyoximes, Synth. React., Inorg. Met.-Org. Chem., 13, 781.

Jampilek, J., Dolezal, M., Kunes, J., Buchta, V. & Kralova, K. (2005)," Quinaldine derivatives: preparation and biological activity", Med. Chem., 1, 591–599.

Jones, C.P., Anderson, K.W., Buchwald, S.L., 2007, "Camps Quinoline Synthesis", J. Org. Chem., 72, 7698-7973.

Kara, A., 1995, Çeşitli oksimlerin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.

Karataş, İ., Tüzün, C., 1989, Terephthalohydroximoyl Chloride, Org. Prep. Proced. Int., 21, 517.

Karataş, İ., and İrez, G., 1993, "Synthesis of Some Polyamidoximes and Their Complexes with Ni(II), Co(II), and Cu(II) Salts", Macromol. Reports, A30, 241.

Karataş, İ.,and Uçan, H. İ. 1998, The synthesis of biphenylglyoxime and bis

(phenylglyoxime) and their complexes with Cu(II), Ni(II), and Co(II), Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem., 28, 383.

Karataş, İ., İrez, G., Sezgin, M., Uçan, H. İ., and Bedük, A.D., 1991, The synthesis of some new bis(1,2-dioximes) and their some polymeric metal complexes, Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem., 21, 1031.

Kiamud-din, M., Haque, M., E.; 1964, Chem. Ind., (Lond.), 1753-1754.

Kim, S. Y. , Park, K. H. and Chung, Y. K., 2005, Manganese(IV) dioxide-catalyzed synthesis of quinoxalines under microwave irradiation, Chem. Comm., 1321-1323.

Kleinspehn, G. G., Jung, J. A. and Studniaez, S. A., 1967, "The Chemical Shift of the Hydroxyl Proton of Oxime in Dimethyl Sulfoxide", J. Org. Chem., 32, 460.

Kosova F., Arı Z., 2008, "Adipositokinler ve Meme Kanseri", Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi, 22, 377-384, Elazığ.

Kurihara, T., Takeda, H., Ishizawa, F., 1980. C.A. (Vol: 95, 186153s) Annu. Rep. Tokoho Coll. Pharm., 27, 145-152.

Landquist, J. K., 1953, Quinoxaline n-oxides part 1. the oxidation of quinoxaline and its bz-substituted derivatives, J. Chem. Soc. 2816-2821.

Lecterc, G., Mann, A. and Schwartz, J., 1980, Synthesis and adrenergic bloking activity of new aliphatic oxime ethers, J. Med. Chem., 23, 620.

Lecterc, G., Mann, A., Wermuth, C.G., Bieth, N. and Schwartz, J., 1977, Synthesis and adrenergic bloking activity of a novel class aromatic oxime ethers, J. Med. Chem., 20, 1657.

Lian, M., Li, Q., Zhu, Y., Yin, G., Wu, A., 2012, Logic design and synthesis of quinoxalines via the integration of iodination/oxidation/cyclization sequences from ketones and 1,2-diamines, Tedrahedron, 68, 9598-9605.

Madhav, B., Murthy, S. N., Reddy, V. P., Rao, K. R., Nageswar, Y. V. D., 2009, Biomimetic synthesis of quinoxalines in water, Tetrahedron Lett., 50, 6025–6028.

Manske, R.H.F., 1942, "Camps Quinoline Synthesis", Chem., Rev., 30, 177.

March, J. 1977, Advanced Organic Chemistry; 2nd. Press, Mc Graw-Hill Book Company, New York.

Matsumoto, M., Matsumura, Y., Lioand, A., Yonezwa, T., 1970, Oxidative ring-contraction of several 1,5-benzodiazepines with light, Bull. Chem. Soc. Japan, 43, 1496-1500.

Maxer, A., Salzrnann, U. and Hofer, F., 1971, Die Aminoalkylierung von Chinoxalinen und Chinoxalonen 6. Mitteilung über grignard-reaktionen mit halogenalkylaminen, Helv. Chim. Acta, 54, 2507-2516.

Nesmeyanov, A.N. and Nesmeyanov, N.A., 1974, "Fundamentals of Org. Chem.",3, 166., Mir. Published. Moscow.

Niementowski, S.v., 1907, "Quinoline Synthesis", Chem. Ber., 40, 4285.

Olofson, R.A. and Michelman, J.S., 1965, Furazan, J. Org. Chem., 30(6), 1854-1859.

Padmavathy, K., Gopalpur, N., Geetha, K. V., 2011, A rapid synthesis of quinoxalines starting from ketones, Tehrahedron Letters, 52, 544-547.

Parekh, N.M., Juddhawala, K.V., Rawal, B.M., 2013, "Antimicrobial activity of thiazolyl benzenesulfonamide-condensed 2,4-thiazolidinediones derivatives", Med. Chem. Res., 22, 2737–2745.

Patai, S., 1970, The chemistry of Carbon-Nitrogen double bond, 360, Interscience Publisher, London.

Patel, H.V., Vyas, K.V., Fernandes, P.S., 1990, "Synthesis of substituted 6-(3',5'-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)quinolines and evaluation of their biological activities", Indian J. Chem. Sec. B., 29, 836.

Pham, H.C., Chanvttey, S., Azum, M.C., Duch, K.P., 1970, Therapie., 25, 539-552.

Postnikov, L. S., Korovina, I. V., Kagarlitskii, A. D. and Krichevskii, L. A., 2008, Oxidative ammonolysis of 2-Methylquinoxaline on Vanadium-Titanium oxide catalyst, Russ. J. App. Chem., 81 (2), 320-322.

Purtaş, F., 2006, Suda çözünebilir yeni vic-dioksim ligandı ve bazı metal komplekslerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, K.S.Ü Fen Bil. Enst. K.Maraş.

Quiroga, J., Portilla, J., Serrano, H., Abonia, R., Insuasty, B., Nogueras, M., Cobo, J., 2007, "Regioselective Synthesis of Fused Benzopyrazolo[3,4-b]quinolines Under Solvent-free Conditions", Tetrahedron Lett., 48, 1987-1990.

Reynolds, G.A., and Hauser, C.R., 1955, Org. Synth., Coll., 3, 593.

Retief F.P., Cilliers L., 2001, "Tumours and Cancers In Graeco-Roman Tımes", South African Medical Journal, 91, 344-348.

Sanna, P., Carta, A., Loriga, M., Zanetti, S., Sechi, L., 1999, " Synthesis of 3,6,7-Substituted-quinoxalin-2-ones for Evaluation of Antimicrobial and Anticancer Activity. Part 2", Farmaco, 54, 161-168.

Saylam, A., Seferoğlu, Z. ve Ertan, N., 2008, "Synthesis and spectroscopic properties of new hetarylazo 8-hydroxyquinolines from some heterocyclic amines" Dyes

and Pigments, 76, 470-476.

Schellenberg, M., 1970, Die tautomeriegleichgewichte von dihydrochinoxalinen, Helv.Chim.Acta, 53, 1151-1168.

Searle, R. J. G., Haddock, E., Hopwood, W. J. 1971, C. A. (Vol: 74, 42185x,1971) British Patent., 1, 207, 788.

Serin, S., ve Bekaroğlu, Ö., 1983, "Synthesis Complex Formation of Stereoisomers of 1,3-Diphenyl-2-thioxo-4,5-bis(hidroxyimino)-imidazoline", Z. Anorg. Allg.Chem., 496, 192.

Sevgi, F., 2010, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Sevindir, H.C., ve Mirzaoğlu, R., 1992, " Synthesis and Complex Formation of Four New Unsymmetrical vic-Dioximes", Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem., 22, 851.

Silverstein, R.M., Bassler, C.G. and Morrill, T.C., 1974, "Spectrometric Identification of Organic Compounds", p:159-229, John Wiley.

Singh, R.B., Garg, B. S., Singh, R. P. 1979. "Oximes as Spectrophotometric Reagents, A Review". Tetrahedron, 26, 425-44.

Singh, P., Kaur, P., Luxami, V., Kaur, S., Kumar, S., 2007," Syntheses and Anti-cancer Activities of 2-[1-(indol-3-yl-pyrimidin-5-yl-pyridine-2-yl-quinolin-2-yl)-but-3-enylamino]-2-phenyl-ethanols", Bioorganic & Med. Chem., 15, 2386-2395.

Sithambaram, S., Ding, Y., Li, W., Shen, X., Gaenzlera, F. and Suiba, S. L., 2008, Manganese octahedral molecular sieves catalyzed tandem process for synthesis of quinoxalines, Green Chem., 10, 1029–1032.

Smith, P. A. S., 1966, The chemistry of open chain organic nitrogen compounds", 2, 29-68, New York.

Sukhova, N.M., Lidak, M., Zidermane, A., Pelevina, I.S., Voronia, S.S., 1989, Khim-Farm. Zh., 23, 1226.

Tajbakhsh M., Bakooie, H., Ghassemzadeh, M., Beheshtiha, Y.Sh., Heravi, M.M., 2001, A new and general method for the synthesis of quinoxalines, Ind. J. Chem. Section B, 40, 1232-1233.

Taştemir D., 2008, "Akciğer Kanserli Hastalarda Gözlenen Kromozomal Düzensizlikler İle Hücre Ölüm Reseptörü-4 Genindeki Polimorfizmlerin İncelenmesi", Doktora Tezi, Ç.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana.

Toyoda, T., Nohara, I., Miyasaka, M., Dezuki, H. 1993, C. A. (Vol: 118, 175541j, 1993) Jpn. Kokai Tokyo Koho JP., 05, 09, 493.

Tschugaeff, L., 1907, Cobaltdioxime (II). Communication on complex compounds, Chem. Ber., 40 , 3498.

Tüzün, C., 1999, Organik reaksiyon mekanizmaları, 3. Baskı, 331, Palme Yayıncılık, Ankara.

Uçan, H. I. and Mirzaoğlu, R., 1990, Synthesis and complexes formation of six new unsymmetrical vic-dioximes, Synth. React., Inorg. Met.-Org.Chem., 20, 437.

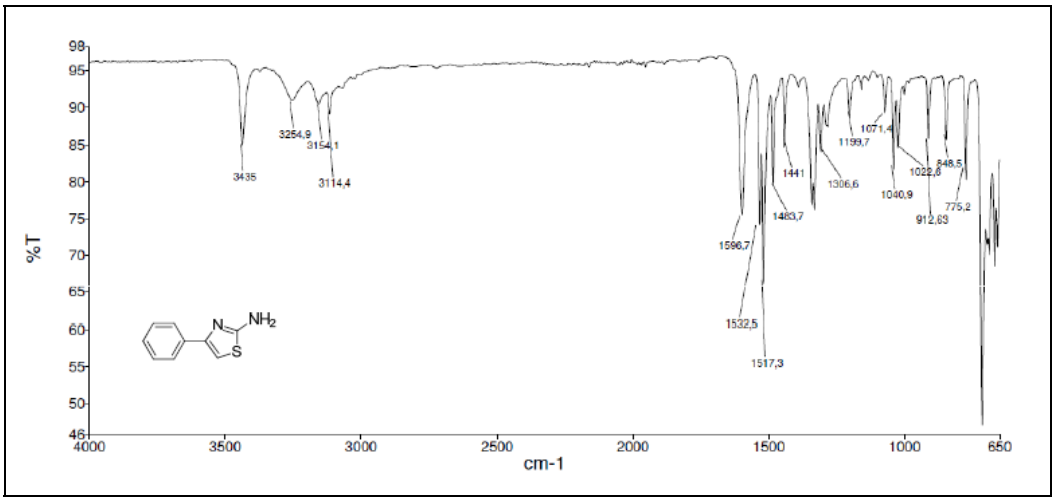
Ungnade, H. E., Fritz, G. and Kissinger, L. W. 1963, "Structure and Physical Properties of Glyoxime", Tetrahedron, 19, 235.

Weiland, H., 1907, Über acethydroxamsaurechlorid, Chem. Ber., 40, 1667.

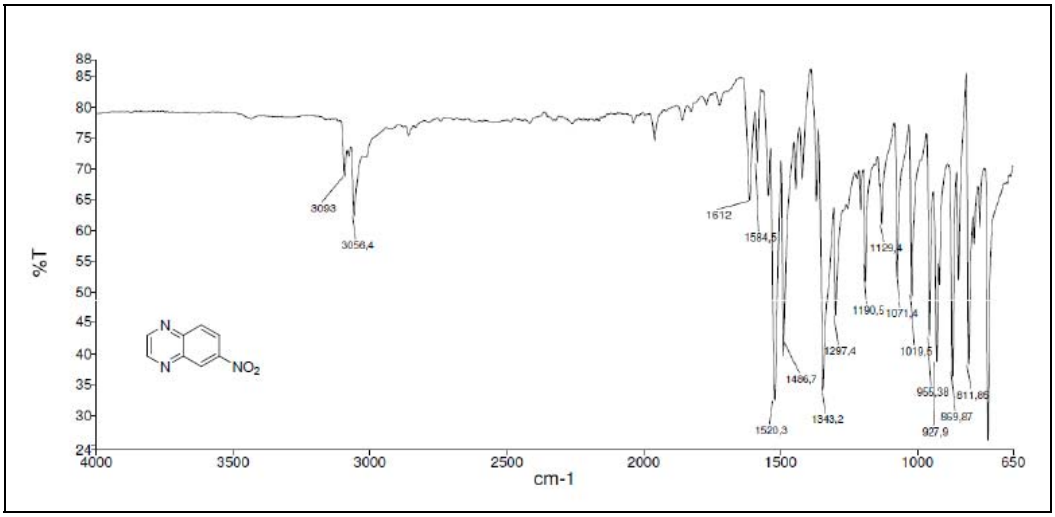
10- EKLER

Bu bölümde sentezlenen bazı amin ve çeşitli oksim bileşiklerinin, FT-IR ve ^{1}H-NMR spektrumları verilmiştir.

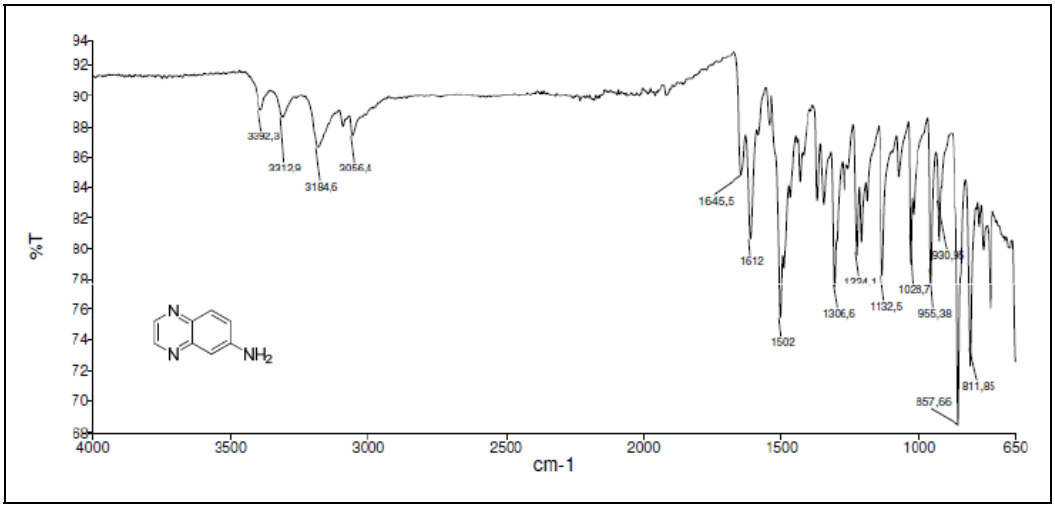
EK-10.1: Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları



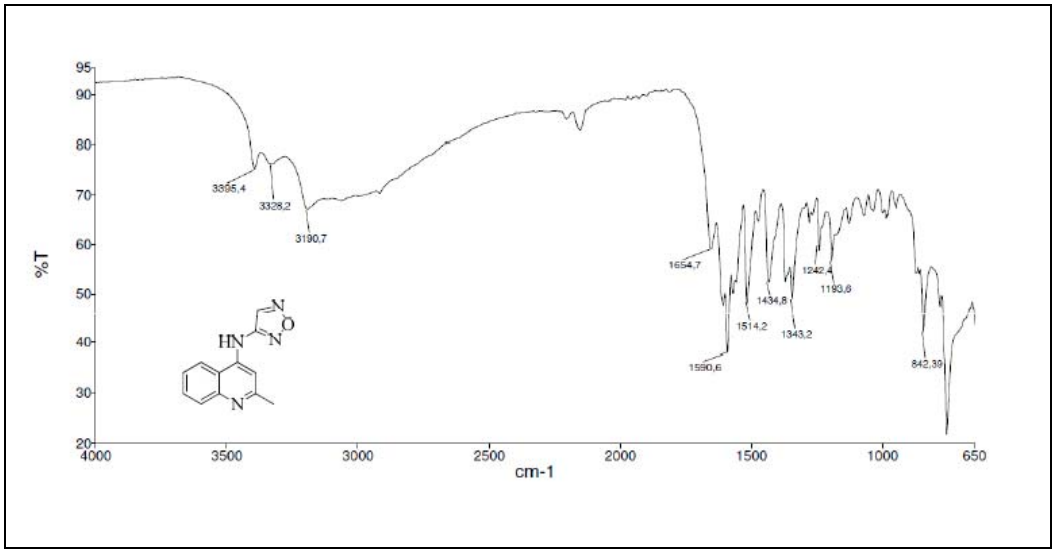
Şekil 10.1.1. 2-Amino-4-fenil-tiyazol bileşiğinin FT-IR Spektrumu



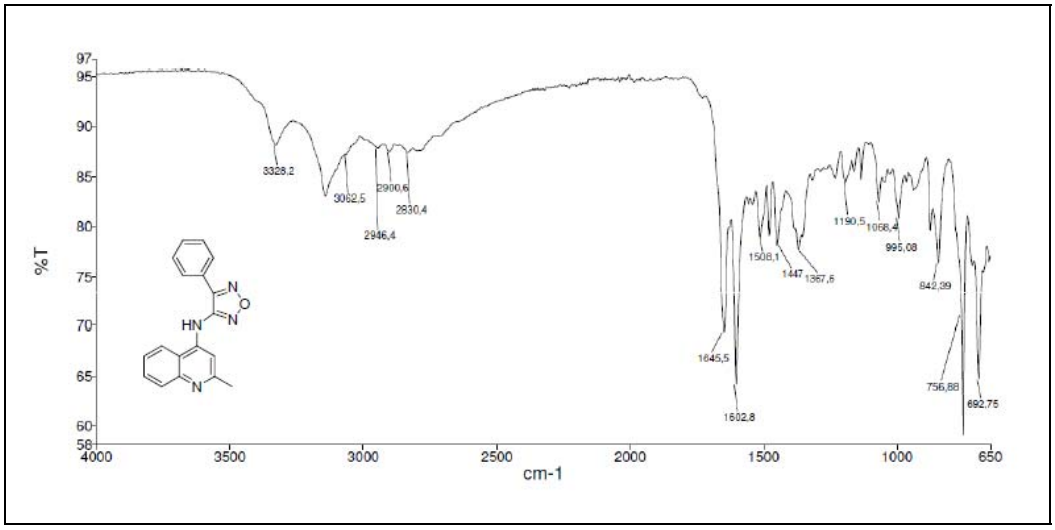
Şekil 10.1.2. 6-nitrokinoksalin bileşiğinin FT-IR Spektrumu



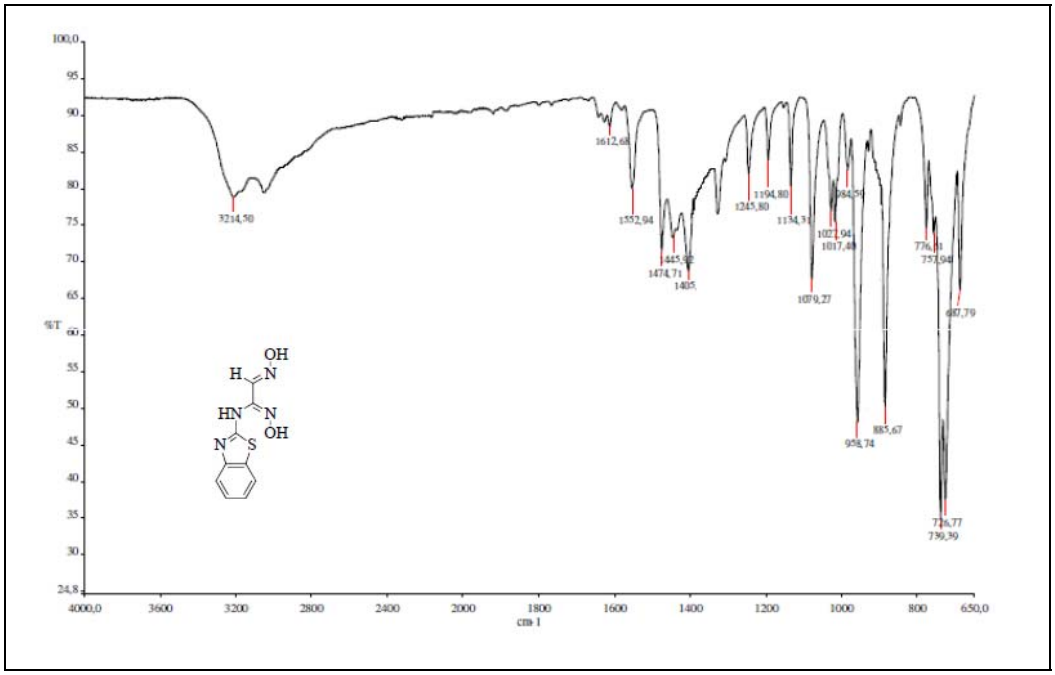
Şekil 10.1.3. 6-aminokinoksalin bileşiğinin FT-IR Spektrumu



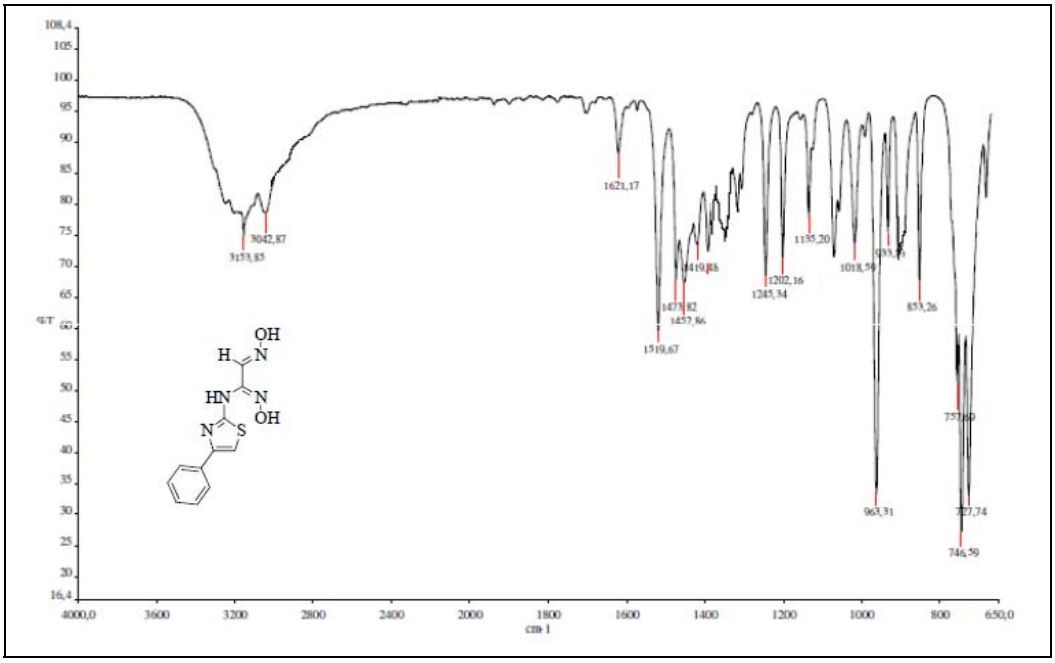
Şekil 10.1.4. 3-(2-metilkinolin-4-amino)-1,2,5-oksadiazol bileşiğinin FT-IR Spektrumu



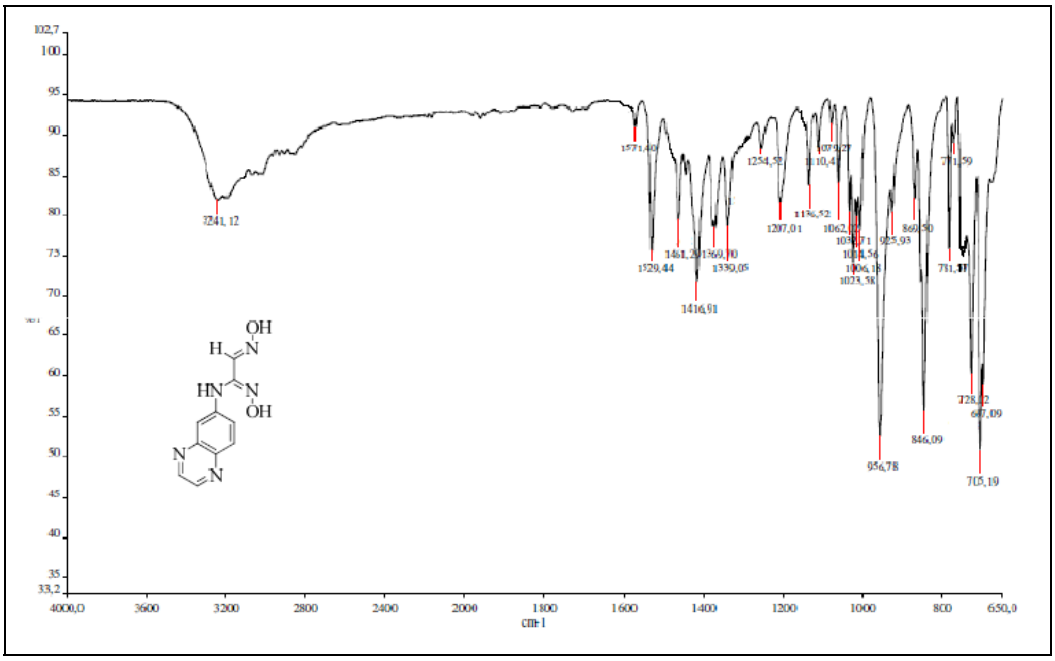
Şekil 10.1.5. 4-(2-metilkinolin-4-amino)-3-fenil-1,2,5-oksadiazol bileşiğinin FT-IR Spektrumu



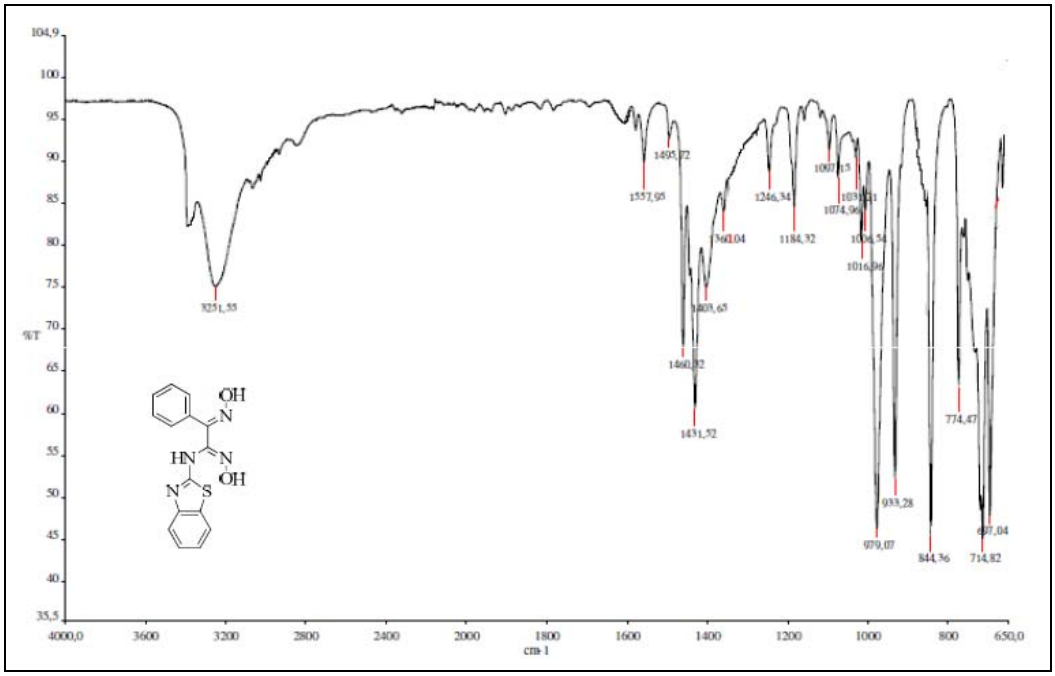
Şekil 10.1.6. Benzo[d]tiyazol-2-aminoglioksim bileşiğinin FT-IR Spektrumu



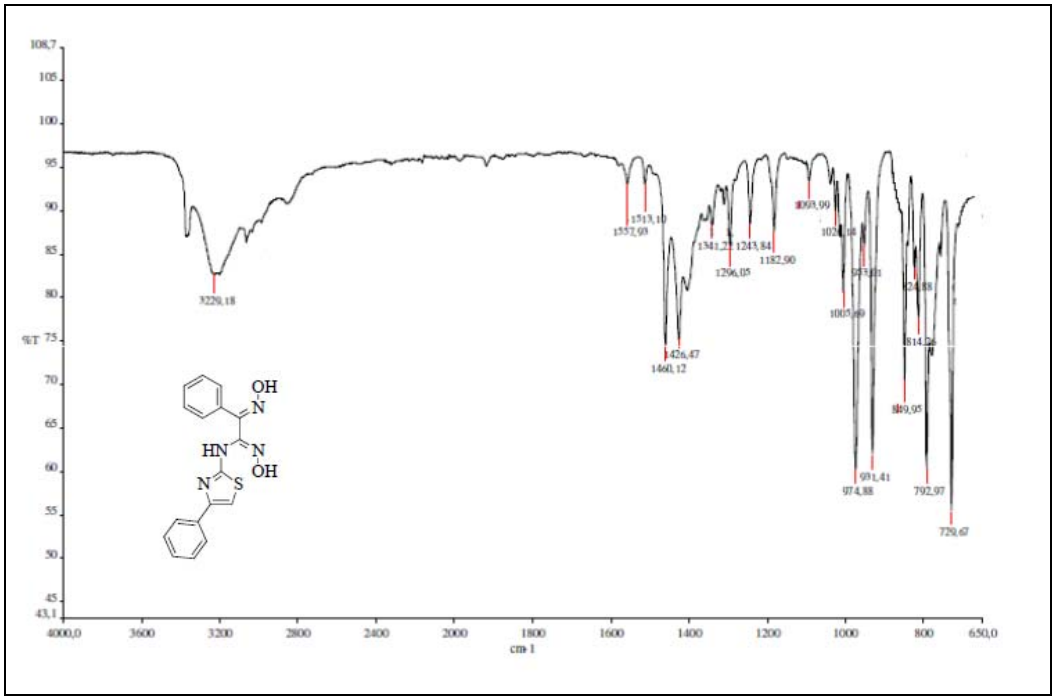
Şekil 10.1.7. 4-feniltiyazol-2-aminoglioksim bileşiğinin FT-IR Spektrumu



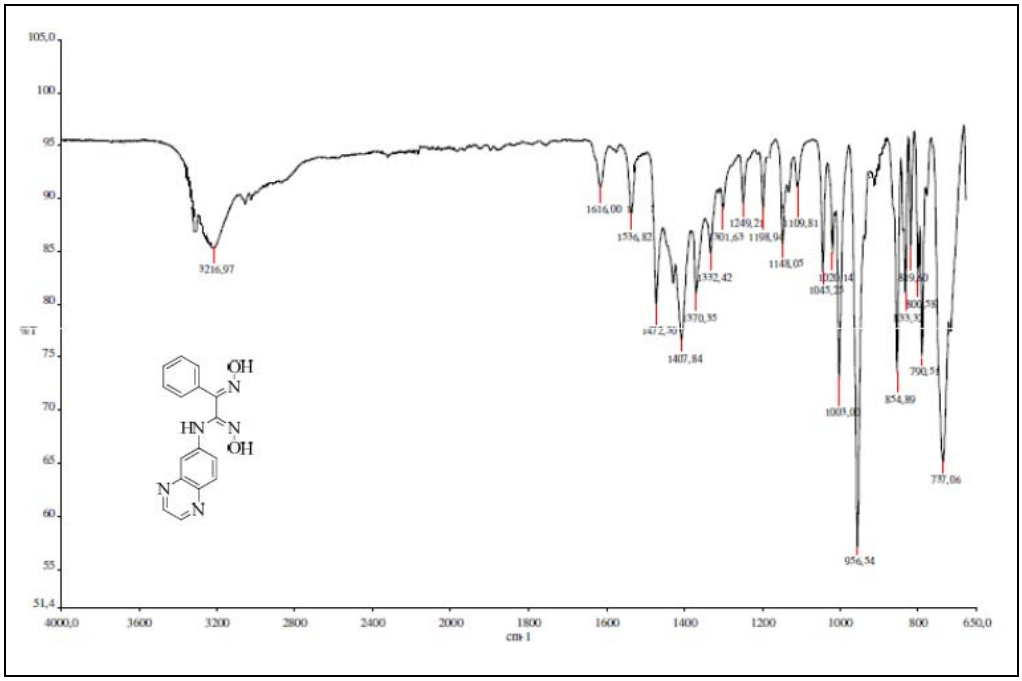
Şekil 10.1.8. Kinoksalin-6-aminoglioksim bileşiğinin FT-IR Spektrumu



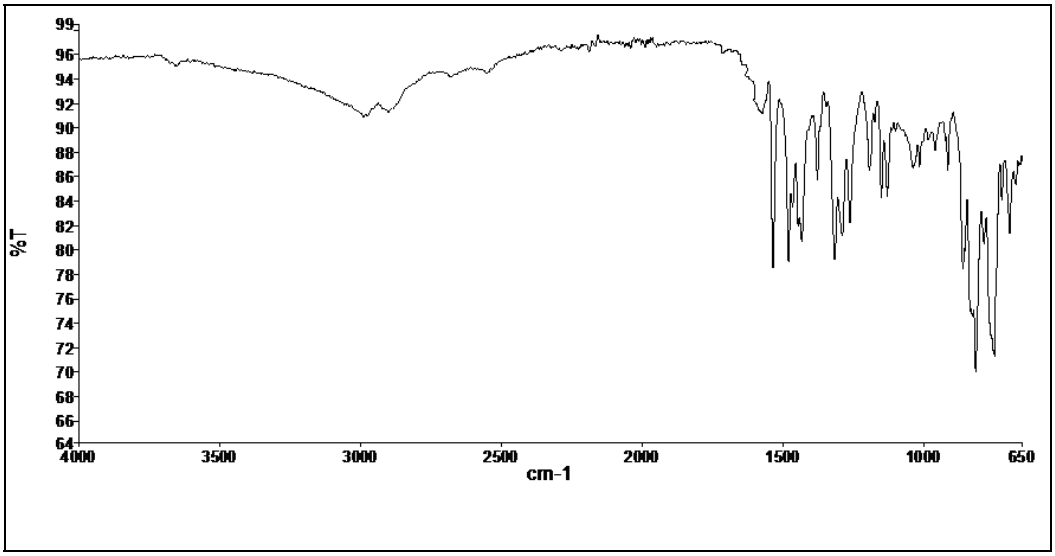
Şekil 10.1.9. Benzo[d]tiyazol-2-aminofenilglioksim bileşiğinin FT-IR Spektrumu



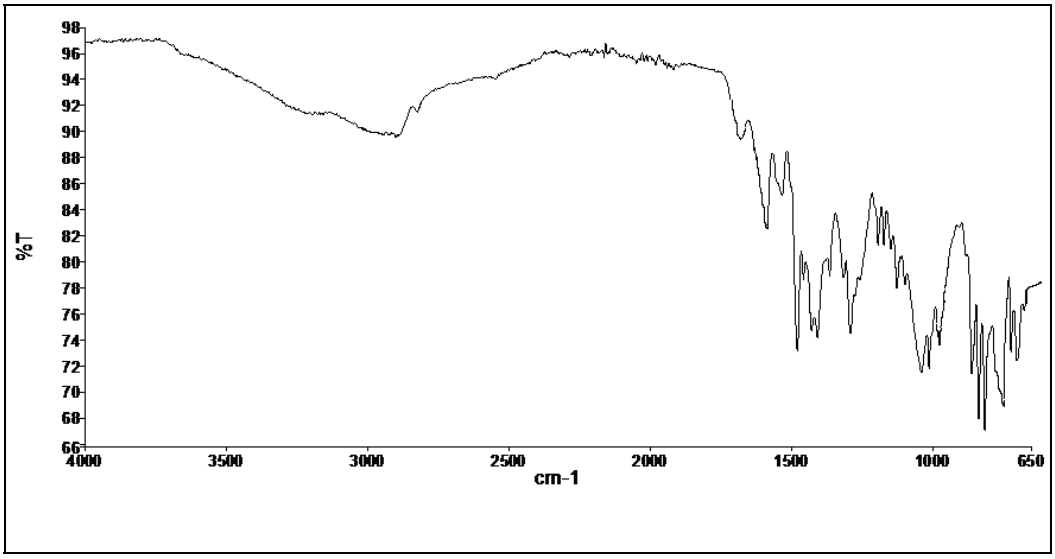
Şekil 10.1.10. 4-fenil-tiyazol-2-aminofenilglioksim bileşiğinin FT-IR Spektrumu



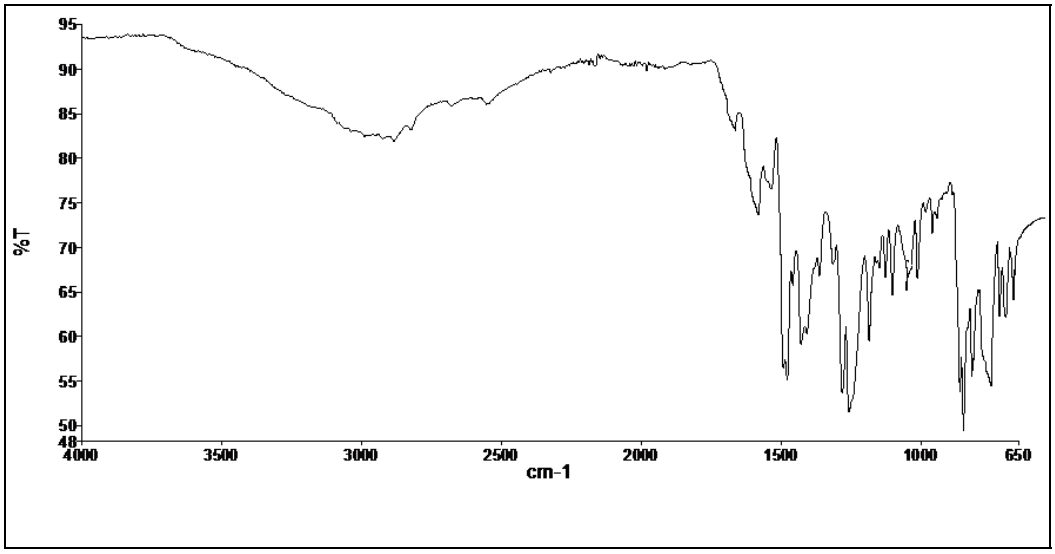
Şekil 10.1.11. Kinoksalin-6-aminofenilglioksim bileşiğinin FT-IR Spektrumu



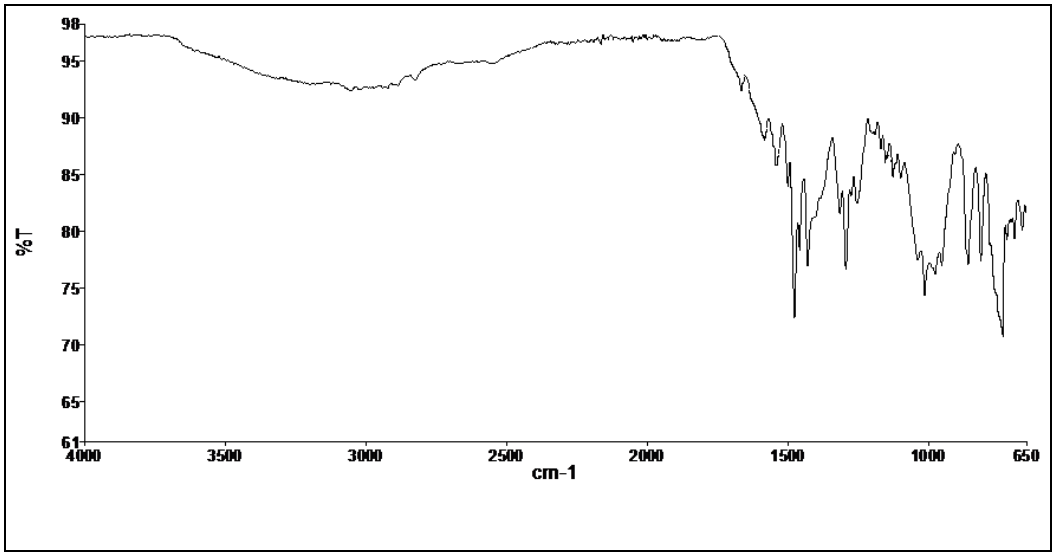
Şekil 10.1.12. Benzo[d]tiyazol-2-aminoglioksim-Ni^{+2} kompleksinin FT-IR Spektrumu



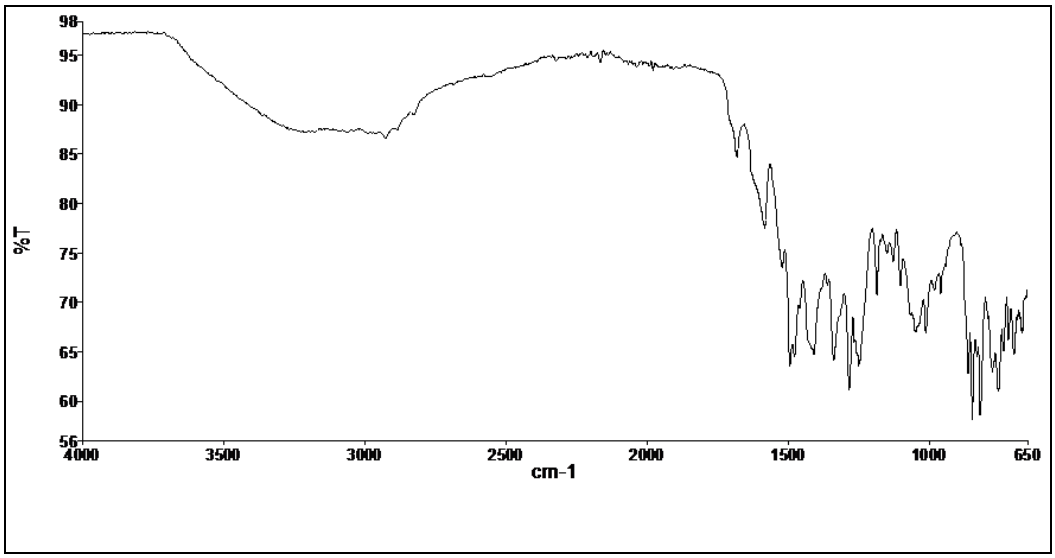
Şekil 10.1.13. 4-feniltiyazol-2-aminoglioksim-Ni^{+2} kompleksinin FT-IR Spektrumu



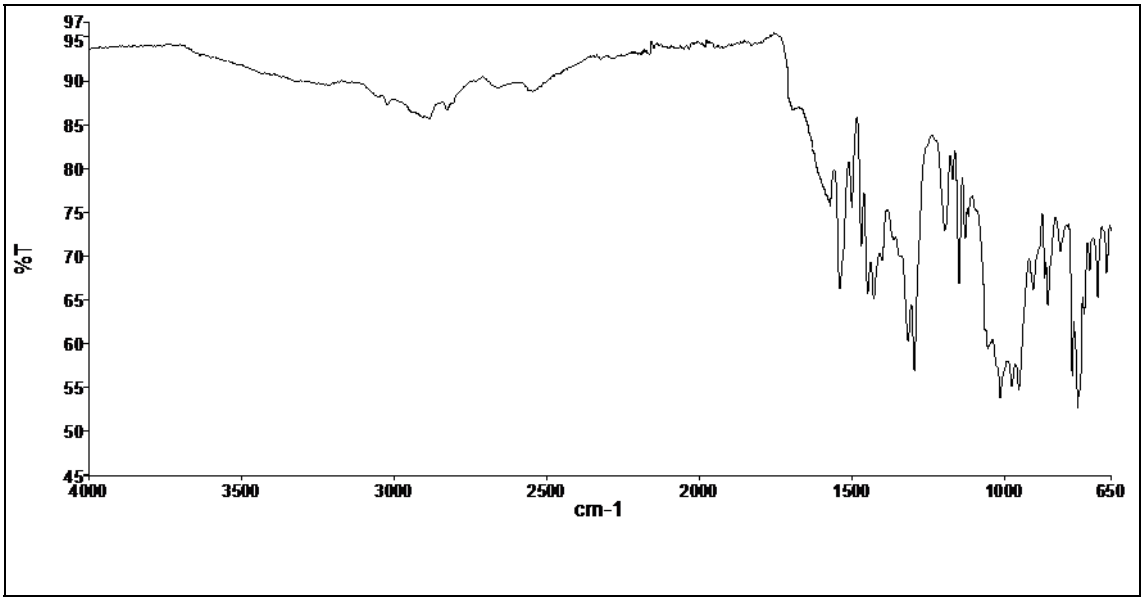
Şekil 10.1.14. Kinoksalin-6-aminoglioksim-Ni^{+2} kompleksinin FT-IR Spektrumu



Şekil 10.1.15. Benzo[d]tiyazol-2-aminofenilglioksim-Ni^{+2} kompleksinin FT-IR Spektrumu

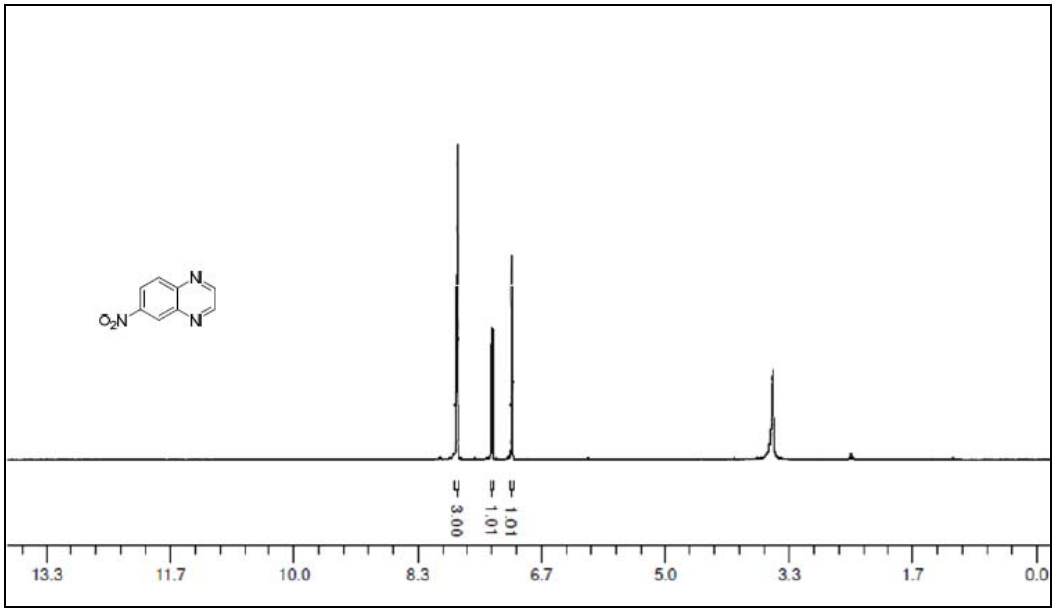


Şekil 10.1.16. 4-feniltiyazol-2-aminofenilglioksim-Ni^{+2} kompleksinin FT-IR Spektrumu

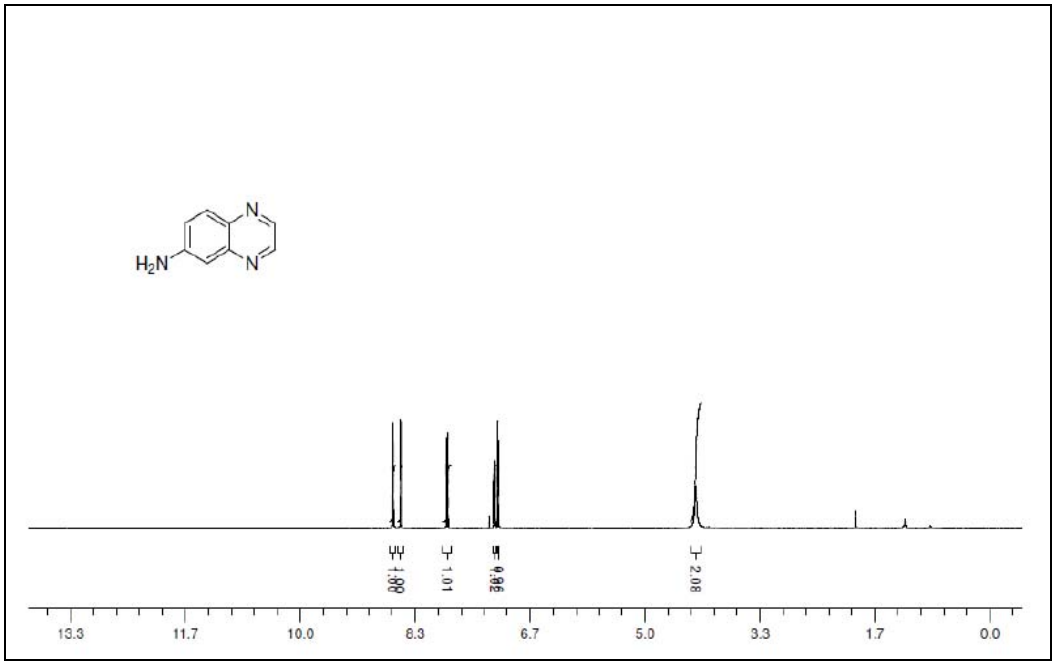


Şekil 10.1.17. Kinoksalin-6-aminofenilglioksim-Ni^{+2} kompleksinin FT-IR Spektrumu

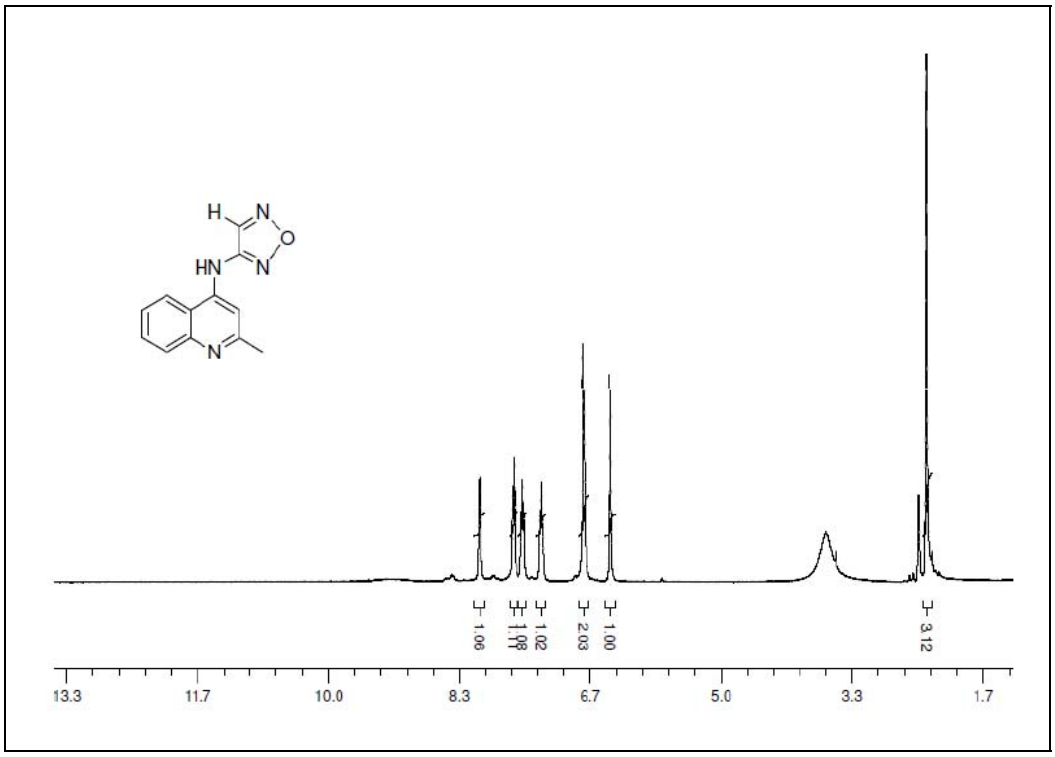
EK-10.2: Sentezlenen Bileşiklerin ^{1}H-NMR Spektrumları



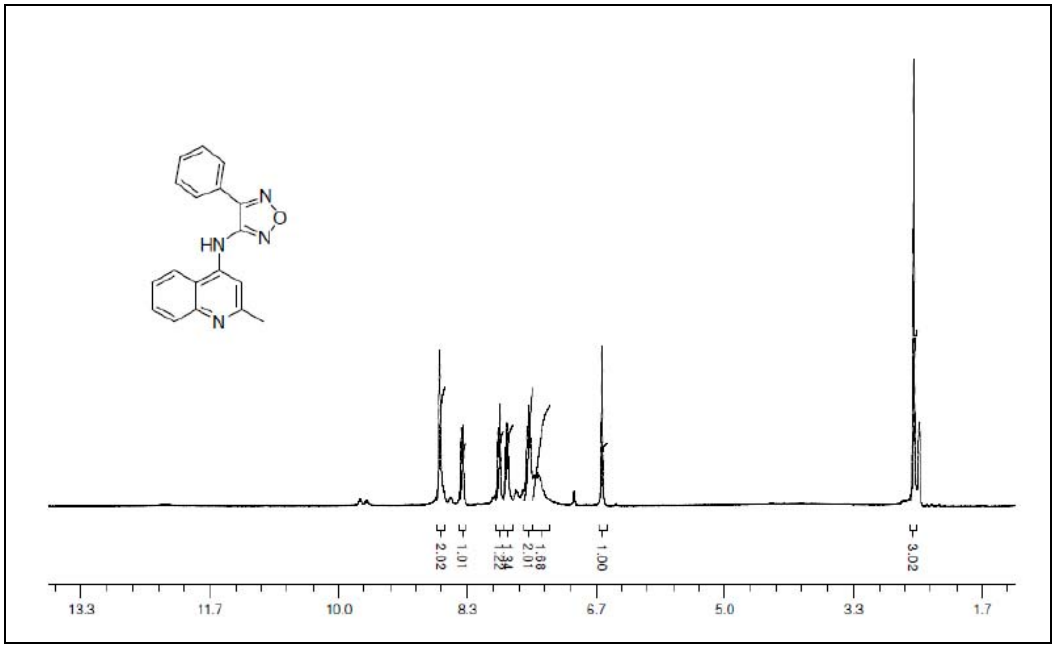
Şekil 10.2.1. 6-nitrokinoksalin' in ^{1}H-NMR spektrumu (DMSO-d_6)



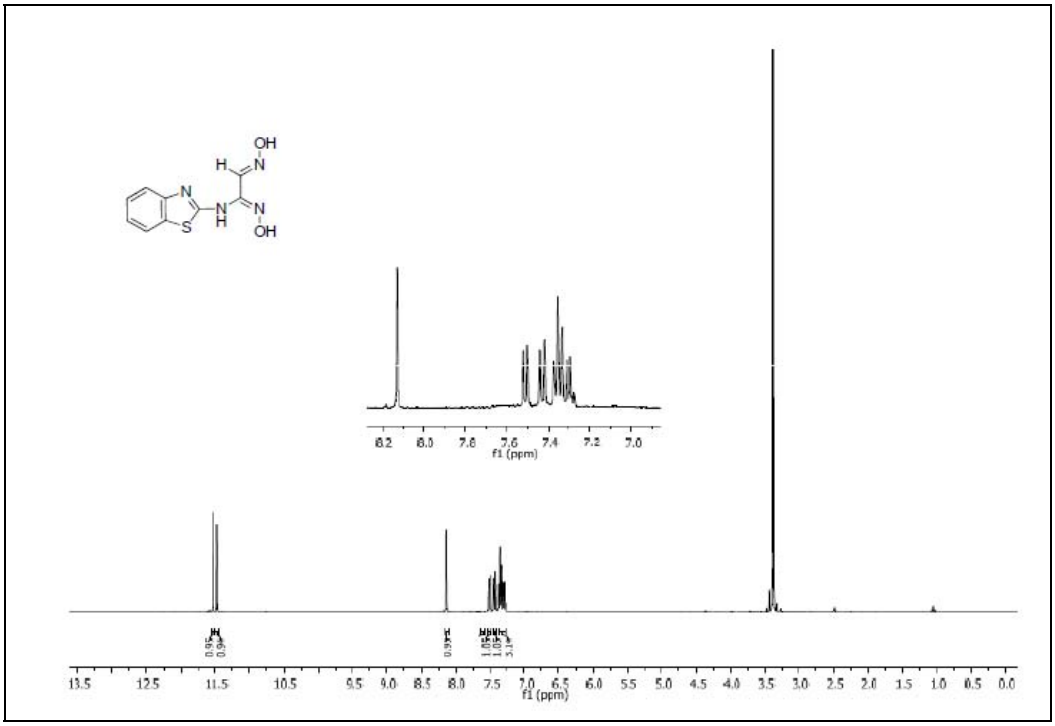
Şekil 10.2.2. 6-aminokinoksalin' in ^{1}H-NMR spektrumu (DMSO-d_6)



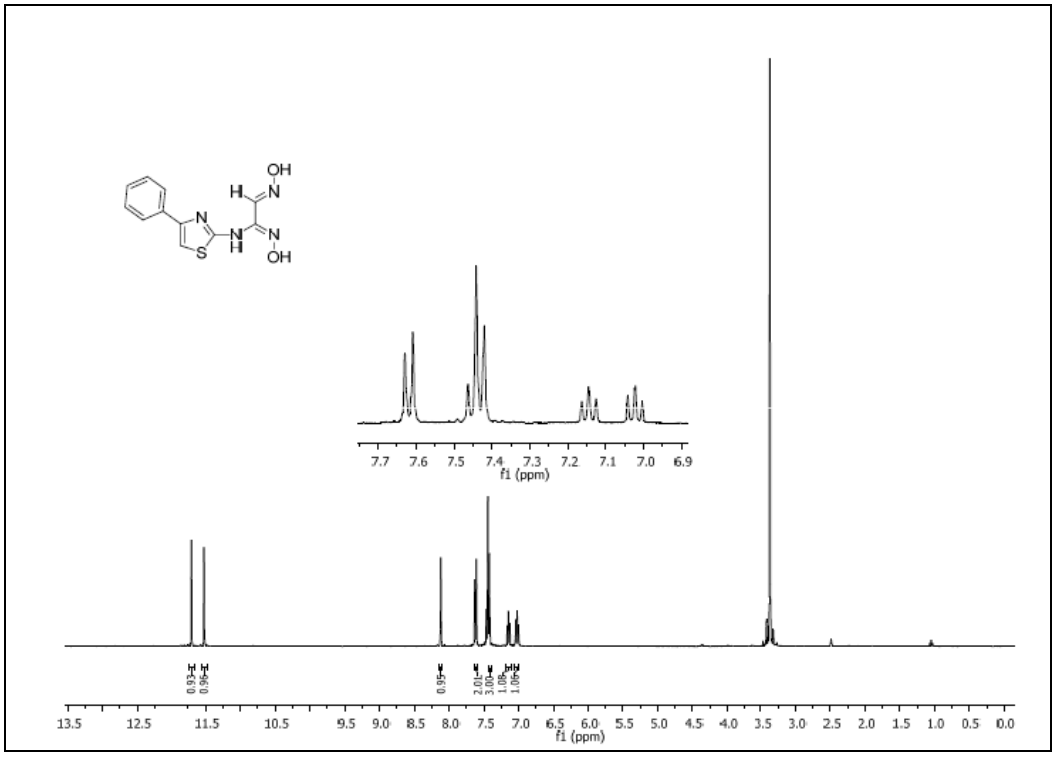
Şekil 10.2.3. 3-(2-metilkinolin-4-amino)-1,2,5-oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu (DMSO-d_6)



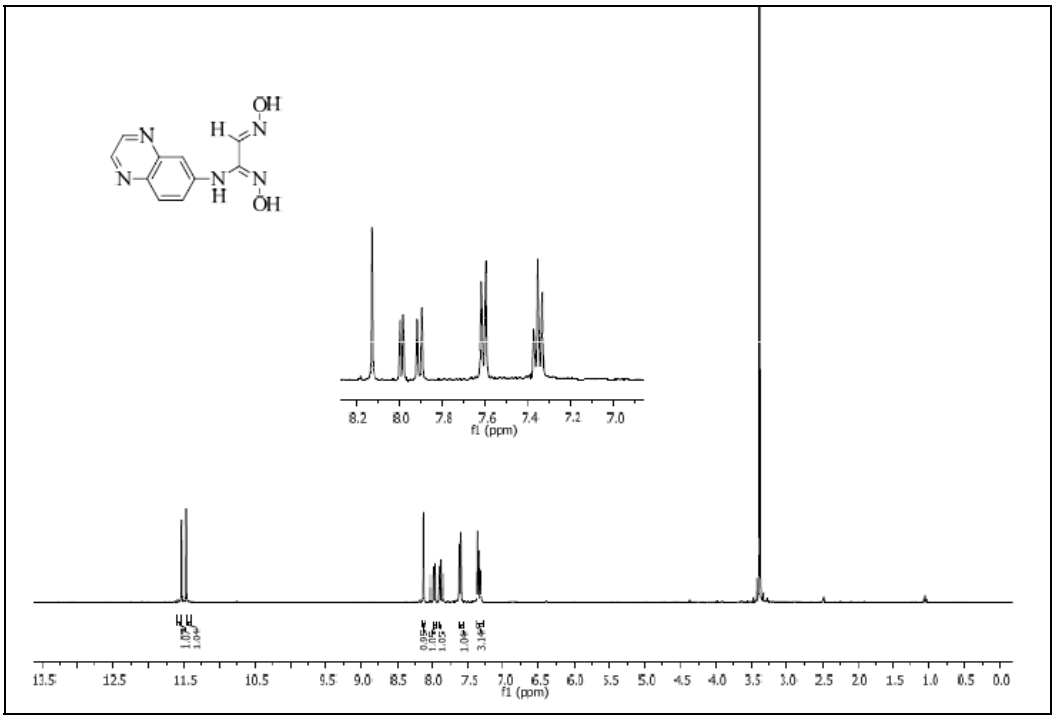
Şekil 10.2.4. 4-(2-metilkinolin-4-amino)-3-fenil-1,2,5-oksadiazol' ün ^{1}H-NMR spektrumu (DMSO-d_6)



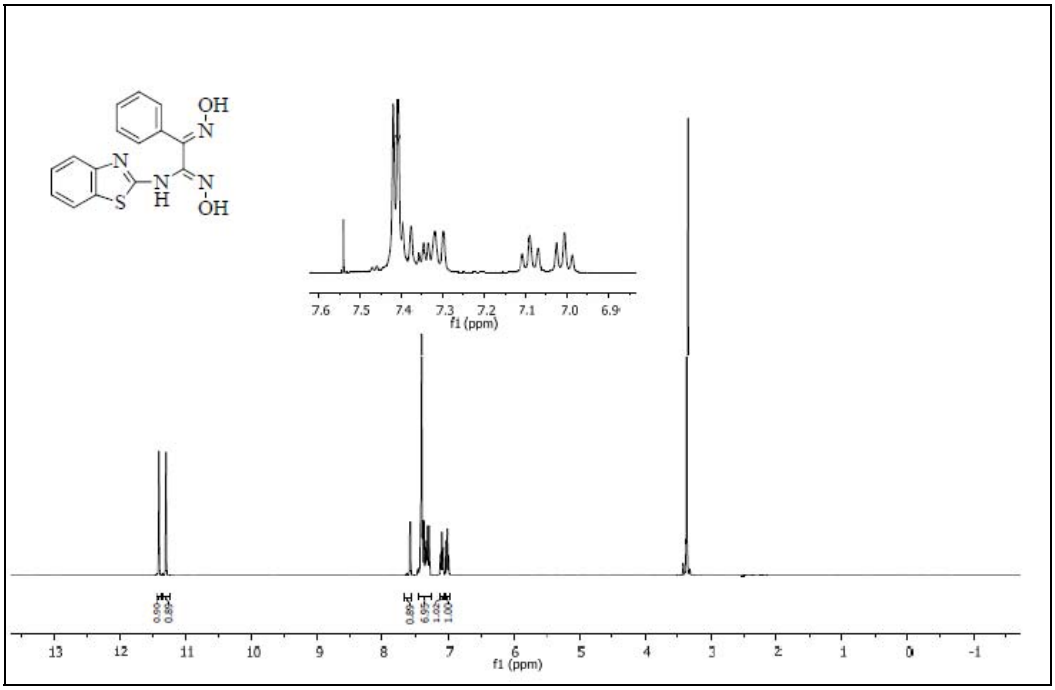
Şekil 10.2.5. Benzo[d]tiyazol-2-aminoglioksim'in ^{1}H-NMR spektrumu (DMSO-d_6)



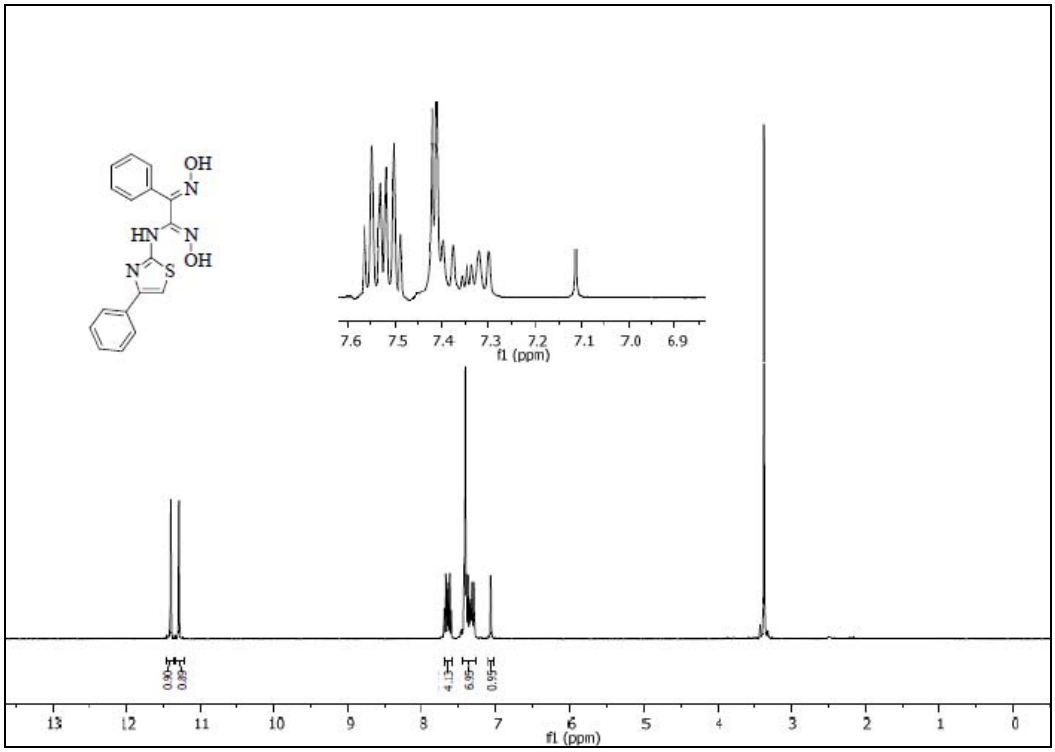
Şekil 10.2.6. 4-feniltiyazol-2-aminoglioksim' in ^{1}H-NMR spektrumu (DMSO-d_6)



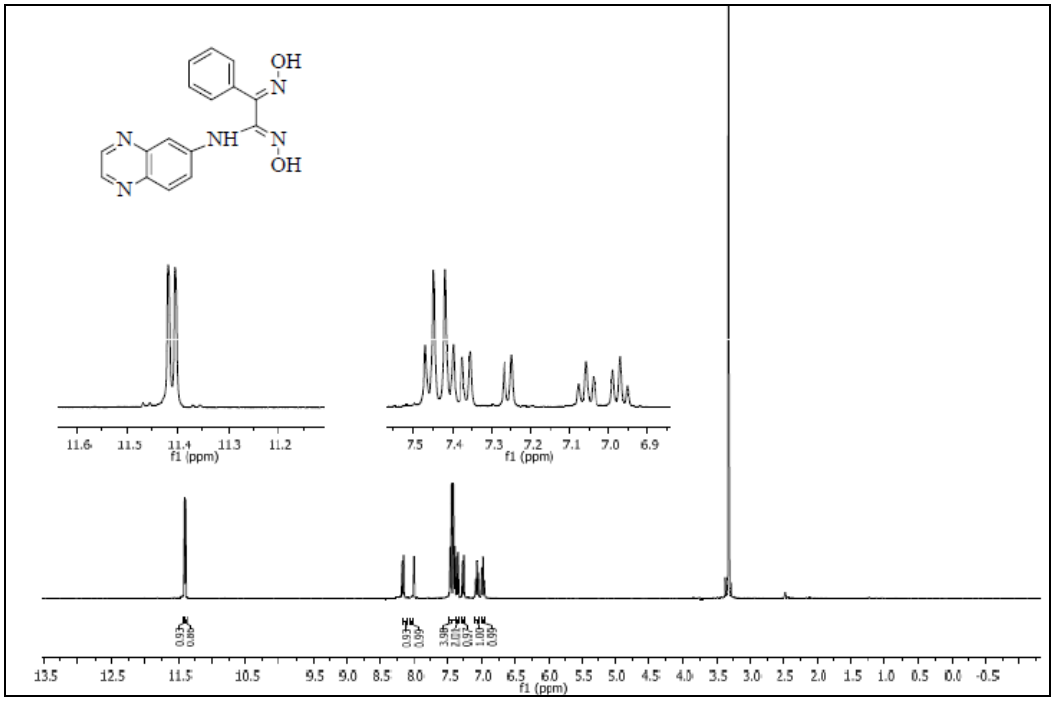
Şekil 10.2.7. Kinoksalin-6-aminoglioksim' in ^{1}H-NMR spektrumu (DMSO-d_6)



Şekil 10.2.8. Benzo[d]tiyazol-2-aminofenilglioksim' in ^{1}H-NMR spektrumu (DMSO-d_6)



Şekil 10.2.9. 4-fenil-tiyazol-2-aminofenilglioksim' in ^{1}H-NMR spektrumu (DMSO-d_6)



Şekil 10.2.10. Kinoksalin-6-aminofenilglioksim' in ^{1}H-NMR spektrumu (DMSO-d_6)

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	**:**	Nurcan BAYRAM
Uyruğu	**:**	T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	KARABÜK/1988
Telefon	**:**	0543 583 43 32
Faks	**:**	
e-mail	**:**	nurcanbyram@gmail.com

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	:	Demir Çelik Lisesi, Merkez, Karabük	2005
Üniversite	:	Niğde Üniversitesi, Merkez, Niğde	2010
Yüksek Lisans	:	Selçuk Üniversitesi, Selçuklu, Konya	2015
Doktora	:	**-**	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görevi**

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR