T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ KİNOKSALİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Miray BİRGİN ÖZBAY

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya, Tezli Yüksek Lisans Programı

Haziran, 2025

TEZ KABUL VE ONAYI

Miray BİRGİN ÖZBAY tarafından, **Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN** danışmanlığında hazırlanan **"YENİ KİNOKSALİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ"** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **…….** yapılan sınav sonucunda **……..** ile başarılı bulunarak **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

		İmza	**Sonuç**
DANIŞMAN	Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Kimya Anabilim Dalı		☐ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Zuhal TURGUT Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı		☐ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Nahide Gülşah DENİZ İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Kimya Anabilim Dalı		☐ Kabul ☐ Ret

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve bilimsel etik kuralları içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve her türlü hukuki sorumluluğu aldığımı kabul ederim.

Miray BİRGİN ÖZBAY

Aileme ithaf ediyorum…

BÜTÇE DESTEKLERİ

YENİ KİNOKSALİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: FYL-2023-37498

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince derin akademik bilgisi, tecrübesi ve disiplinli yaklaşımıyla bana rehberlik eden; vizyonumu genişletip gelişimime ilham veren, desteğini her an yanımda hissettiğim değerli danışmanım Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN'e içten teşekkürlerimi sunarım.
Bu süreçte yanımda olduklarını her daim hissettiren, sevgileri ve destekleriyle bana güç veren annem Mine BİRGİN'e, babam Mehmet Dursun BİRGİN'e, kardeşim Merih Doğan BİRGİN'e ve hayat arkadaşım Mert ÖZBAY'a gönülden teşekkür ederim.

Haziran 2025 Miray BİRGİN ÖZBAY

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
BÜTÇE DESTEKLERİ V
TEŞEKKÜR ..... Vİ
İÇİNDEKİLER ..... Vİİ
ŞEKİL LİSTESİ ..... İX
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ ..... Xİİ
ÖZET ..... XİV
ABSTRACT ..... XVİ
1. GİRİŞ 1
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE 2
2.1. KİNOKSALİNLER 2
2.1.1. Kinoksalinlerin Özellikleri 2
2.1.2. Kinoksalin Türevlerinin Sentezleri 3
2.1.3. Kinoksalin Reaksiyonları 5
2.2. 2,3-DİKLOROKİNOKSALİN 7
2.2.1. 2,3-diklorokinoksalinin Özellikleri 7
2.2.2. 2,3-diklorokinoksalinin Reaksiyonları 8
2.3. KİNOKSALİNLERİN UYGULAMA ALANLARI 11
2.3.1. Antikanser Aktivite 13
2.3.2. Antifungal Aktivite 15
2.3.3. Antibakteriyal Aktivite 17
2.3.4. Antiviral Aktivite 19
2.3.5. Antioksidan ve Antienflamatuvar Aktivite 21
2.3.6. Antidepresan Aktivite 22
2.3.7. Antitüberküloz Aktivite 23
2.3.8. Antidiabetik Aktivite 25
2.3.9. Antikonvülzan Aktivite 26
2.3.10. Antiprotozoal Aktivite 27
2.3.11. Pestisidal Aktivite 28
2.3.12. Metal Korozyon Önleyici Aktivite 28
2.3.13. Anti-proliferatif ve Protein Kinaz İnhibitörü Aktivite 29
2.3.14. Antitümoral Aktivite 30
3. YÖNTEM 31

3.1. KULLANILAN CİHAZLAR-KİMYASALLAR 31
3.2. DENEYSEL YÖNTEMLER 32
3.3. YENİ KİNOKSALİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ 32
3.3.1. 2,3-diklorokinoksalin ile 1-(2-furoil)-piperazin 32
3.3.2. 2,3-diklorokinoksalin ile 1-piperonilpiperazin 35
3.3.3. 2,3-diklorokinoksalin ile 3-hidroksifenilpiperazin 39
3.3.4. 2,3-diklorokinoksalin ile 4-nitrofenilpiperazin 43
3.3.5. 2,3-diklorokinoksalin ile 2-siyanofenilpiperazin 47
3.3.6. 2,3-diklorokinoksalin ile 4-florofenilpiperazin 50
3.3.7. 2,3-diklorokinoksalin ile N-allilpiperazin 53
3.3.8. 2,3-diklorokinoksalin ile 1-[Bis(4-florofenil)metil] piperazin 56
3.3.9. 2,3-diklorokinoksalin ile 1-2(aminoetil)piperidin 59
3.3.10. 2,3-diklorokinoksalin ile 1-(4-fluorobenzil) piperazin 63
3.3.11. 2,3-diklorokinoksalin ile piperazin 66
3.3.12. 2,3-diklorokinoksalin ile 1-amino-4-metilpiperazin 70
3.3.13. 2,3-diklorokinoksalin ile fenilpiperazin 74
4. BULGULAR 79
4.1. SENTEZLENEN YENİ KİNOKSALİN TÜREVLERİNİN FİZİKSEL VE SPEKTROSKOPİK TOPLU VERİLERİ 79
4.2. YENİ SENTEZLENEN KİNOKSALİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN YAPILARI 83
5. TARTIŞMA 84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 86
KAYNAKLAR 87
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 90
ETİK KURUL İZİN YAZISI 91
KURUM İZNİ YAZILARI 92
ÖZGEÇMİŞ 93

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Kinoksalin……...……....2
Şekil 2.2. Glioksal ile o-Fenilendiaminin Kondensasyonundan Kinoksalin Eldesi……...3
Şekil 2.3. Sübstitüe Kinoksalinlerin Eldesi……..…….....4
Şekil 2.4. Fenilhidrazon Türevlerinden Kinoksalin Eldesi……....4
Şekil 2.5. Kinoksalinin Nitrolanması……..……...…….....5
Şekil 2.6. Kinoksalinin Grignard bileşiği ile reaksiyonu……...……5
Şekil 2.7. Kinoksalinin Redüksiyonu…….6
Şekil 2.8. Kinoksalinin Oksidasyonu……..6
Şekil 2.9. 2,3-diklorokinoksalin'in SNAr Reaksiyonu Örneği…..……..8
Şekil 2.10. 2,3-diklorokinoksalin'in Nükleofilik Aromatik Sübstitüsyonu……..……..8
Şekil 2.11. 2,3-diklorokinoksalin'in Morfolin ile Reaksiyonu……..9
Şekil 2.12. 2,3-diklorokinoksalin'in Palladyum Katalizli Reaksiyonu…….…….9
Şekil 2.13. 2,3-diklorokinoksalin'in Redüksiyon Reaksiyonu……10
Şekil 2.14. Kinoksalin halkası içeren ticarileşmiş bazı ilaçlara ait yapılar……..….11
Şekil 2.15. Kinoksalin Bileşiklerinin Kullanım Alanları…….……12
Şekil 2.16. Antikanser Aktivite Gösteren Bazı Kinoksalin Bileşikleri……13
Şekil 2.17. Tripostin Bileşiği……...…….14
Şekil 2.18. Erdafitinib Bileşiği…….……...…….14
Şekil 2.19. Antifungal Etki Gösteren Yapı……...15
Şekil 2.19. CYA ve QCT Molekülleri…….……16
Şekil 2.20. Antibakteriyel Aktivite Gösteren Bazı Kinoksalin Türevleri……17
Şekil 2.21. Quinacillin Molekülü……..18
Şekil 2.22. Bazı Simetrik 2,3-disübstitüe Edilmiş Kinoksalin Türevleri……..19
Şekil 2.23. S-2720 Bileşiğinin Yapısı……...20
Şekil 2.24. Antiinflamatuar ve Antioksidan Aktivitelere Sahip QdNO'lar……...21
Şekil 2.25. MAO-A Enzimini Seçici Olarak İnhibe Eden Kinoksalin Türevleri……...……..23
Şekil 2.26. Antitüberküloz Aktivite Gösteren Bazı Kinoksalin Türevleri……....23
Şekil 2.27. Klofazimin Yapısı…….....24
Şekil 2.28. Antidiabetik Etkinlik Gösteren Kinoksalin Türevleri……25
Şekil 2.29. NBQX (2,3-diokso-6-nitro-7-sülfamoil-benzo[f]kinoksalin) Bileşiği……26
Şekil 2.30. Antileishmanial Etkinliği Bulunan Kinoksalin Türevi……27
Şekil 2.31. 2-(6-metoksi-2-okso-3-fenilkinoksalin-1(2H)-il)asetonitril Bileşiği……..28
Şekil 2.32. (E)-3-(4-(dimetilamino) kinoksalin-2(1H)-on'un Molekül Yapısı (NSQN)……...29
Şekil 2.33. Kinoksalin türevlerinin Antiproliferatif ve Protein Kinaz İnhibitörü Aktivitesi....29
Şekil 2.34. XK469 Molekül Yapısı…….…...30

Şekil 3.1. (A)'nın yapı formülü…….……...31
Şekil 3.2. 1A bileşiğinin sentezi…….. 32
Şekil 3.3. IR (ATR) spektrumu – (1A) …….. 33
Şekil 3.4. MS (+ESI) spektrumu – (1A) ……..……... 33

Şekil 3.5. NMR (1H-$CDCl_3$) spektrumu – (1A)……... 34
Şekil 3.6. NMR (13C-$CDCl_3$) spektrumu – (1A)……..……..……35

Şekil 3.7. 2A bileşiğinin sentezi……..…….……...….35
Şekil 3.8. IR (ATR) spektrumu – (2A) …..……36
Şekil 3.9. MS (+ESI) spektrumu – (2A) ….……37
Şekil 3.10. NMR (1H-$CDCl_3$) spektrumu– (2A) ……..……38
Şekil 3.11. NMR (13C-$CDCl_3$) spektrumu – (2A). ……..……39

Şekil 3.12. 3A bileşiğinin sentezi…….……39
Şekil 3.13. IR (ATR) spektrumu – (3A) …..……40
Şekil 3.14. MS (+ESI) spektrumu – (3A) ……41
Şekil 3.15. NMR (1H-$CDCl_3$) spektrum – (3A) ……..……42
Şekil 3.16. NMR (13C-$CDCl_3$) spektrumu – (3A) ……...……..……43

Şekil 3.17. 4A bileşiğinin sentezi…….……43
Şekil 3.18. IR (ATR) spektrumu – (4A) ……..……44
Şekil 3.19. MS (+ESI) spektrumu – (4A) ……45
Şekil 3.20. NMR (1H-$CDCl_3$) spektrumu – (4A) ……46
Şekil 3.21. NMR (13C-$CDCl_3$) spektrumu – (4A)……...……47

Şekil 3.22. 5A bileşiğinin sentezi…….……47
Şekil 3.23. IR (ATR) spektrumu – (5A) …..……48
Şekil 3.24. MS (+ESI) spektrumu – (5A) ……49
Şekil 3.25. NMR (1H-$CDCl_3$) spektrumu – (5A) ……50

Şekil 3.26. 6A bileşiğinin sentezi…….……50
Şekil 3.27. IR (ATR) spektrumu – (6A) …..……51
Şekil 3.28. MS (+ESI) spektrumu – (6A) ……52
Şekil 3.29. NMR (1H-$CDCl_3$) spektrumu– (6A) ….……53

Şekil 3.30. 7A bileşiğinin sentezi…….……53
Şekil 3.31. IR (ATR) spektrumu – (7A) …..……54
Şekil 3.32. MS (+ESI) spektrumu – (7A) ……55
Şekil 3.33. NMR (1H-$CDCl_3$) spektrumu – (7A) ……56

Şekil 3.34. 8A bileşiğinin sentezi…….……56
Şekil 3.35. IR (ATR) spektrumu – (8A) ……..……57
Şekil 3.36. MS (+ESI) spektrumu – (8A) ……58
Şekil 3.37. NMR (1H-$CDCl_3$) spektrumu – (8A) ……....…...……59

Şekil 3.38. 9A bileşiğinin sentezi…….……59
Şekil 3.39. IR (ATR) spektrumu – (9A) ……..……60
Şekil 3.40. MS (+ESI) spektrumu – (9A) ……61
Şekil 3.41. NMR (1H-$CDCl_3$) spektrumu– (9A) ……..…….……..……62
Şekil 3.42. NMR (13C-$CDCl_3$) spektrumu – (9A) ……..……...……63

Şekil 3.43. 10A bileşiğinin sentezi……...……63
Şekil 3.44. IR (ATR) spektrumu – (10A) ……64

Şekil 3.45. MS (+ESI) spektrumu – (10A) ..……65
Şekil 3.46. NMR (1H-$CDCl_3$) spektrumu– (10A) ……...……66

Şekil 3.47 11A bileşiğinin sentezi……66
Şekil 3.48. IR (ATR) spektrumu – (11A) ……67
Şekil 3.49 MS (+ESI) spektrumu – (11A) ...……68
Şekil 3.50. NMR (1H-$CDCl_3$) spektrumu – (11A) ……....……69
Şekil 3.51. NMR (13C-$CDCl_3$) spektrumu – (11A) ……70

Şekil 3.52. 12A bileşiğinin sentezi……...……70
Şekil 3.53. IR (ATR) spektrumu – (12A) ……71
Şekil 3.54. MS (+ESI) spektrumu – (12A) ..……72
Şekil 3.55. NMR (1H-$CDCl_3$) spektrumu – (12A) ……...……...…73
Şekil 3.56. NMR (13C-$CDCl_3$) spektrumu – (12A) …….……...……74

Şekil 3.57 13A bileşiğinin sentezi……74
Şekil 3.58. IR (ATR) spektrumu – (13A) ……75
Şekil 3.59. MS (+ESI) spektrumu – (13A) ..……76
Şekil 3.60 NMR (1H-$CDCl_3$) spektrumu – (13A) ……..77
Şekil 3.61. NMR (13C-$CDCl_3$) spektrumu– (13A) ……...……...78

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler **Açıklama**

FTIR : Foruier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
MS : Moleküler spektroskopi
NMR : Nükleer manyetik rezonans
EtAc : Etil asetat
PET : Petrol eteri
$CHCl_3$: Kloroform
S_NAr : Nükleofilik Aromatik Sübstitüsyon
brs : broad single (tekli geniş)
M_A : Molekül ağırlığı
Pd : Palladyum
DMF : Dimetilformamid
DMSO : Dimetil Sülfoksit
MAO : Monoamin Oksidaz
FGFR : Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
ROS : Reaktif Oksijen Türleri
DPP-4 : Dipeptidil Peptidaz-4
IC_{50} : Yarı Maksimal İnhibisyon Konsantrasyonu
MİK : Minimum İnhibitör Konsantrasyon
FST : Zorunlu Yüzme Testi
TST : Kuyruğu Asma Testi
AMB : Amfoterisin B
KCZ : Ketokonazol
FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
SAR : Yapı-Aktivite İlişkisi
NBQX : 2,3-Diokso-6-nitro-7-sülfamoil-benzo[f]kinoksalin
NSQN : (E)-3-(4-(dimetilamino)kinoksalin-2(1H)-on
QdNO : 2,3-Diokso-6-nitro-7-sülfamoil-benzo[f]kinoksalin
Et_3N : Trietilamin

HIV-1 : İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü Tip 1

HCV: : Hepatit C Virüsü

HSV: : Herpes Simpleks Virüsü

SARS-CoV-2 : Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu-Koronavirüs-2

VEGFR-2 : Vasküler Endotel Büyüme Faktörü Reseptörü-2

GLUT-1 : Glukoz Taşıyıcı Tip 1

GLUT-4 : Glukoz Taşıyıcı Tip 4

SGLT-2 : Sodyum-Glukoz Ko-Taşıyıcı 2

MDR-TB : Çok İlaca Dirençli Tüberküloz

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yeni Kinoksalin Türevi Bileşiklerin Sentezi

Miray BİRGİN ÖZBAY

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya, Tezli Yüksek Lisans Programı

Danışman: Prof. Dr. Zeliha GÖKMEN

Kinoksalinler, organik sentez ve tıbbi kimyada temel ve farmakolojik uygulamalara sahip önemli azot içeren heterosiklik bileşik sınıfından bileşiklerdir. Kinoksalin türevleri, özellikle anti-tümör, antiproliferatif ve antineoplastik aktivite olmak üzere çok sayıda biyoaktivite (antimikrobiyal, antiprotozoan, antiparaziter, antidepresan, antikanser, antiinflamatuar, antitüberküloz, antioksidan, antidiabetik, antidepresant, anti-HIV vb.) sergiler. Bu nedenle, türevlendirilmiş kinoksalin bileşiklerin sentezi için yeni ve etkili stratejilerin geliştirilmesi gereklidir.

Tez çalışmasında 2,3-Diklorokinoksalin **(A)**'in çeşitli heterosiklik (azot-içeren) halkalı (piperazin ve piperidin türevi) bileşikler ile oda sıcaklığında çözücülü ortamda tepkimeleri gerçekleştirilerek, **yeni on iki adet (1A-10A, 12A ve 13A), bir adet farklı yöntemle ve yüksek verimle (11A)[1-3] yeni kinoksalin türevi bileşik** sentezlenmiş, spektroskopik analiz yöntemleri (MS; NMR (1H;13C); IR) ile molekül formülasyonları doğrulanmıştır.

Deneysel çalışmalarımızda başlangıç maddesi olarak kullanılan **(A)**'in, 1-(2-furoil)-piperazin (**1**), 1-piperonilpiperazin **(2**), 3-hidroksifenilpiperazin **(3**), 4-nitrofenilpiperazin **(4**), 2-siyanofenilpiperazin **(5),** 4-fluorofenilpiperazin **(6),** N-allilpiperazin **(7),** 1-[Bis(4-fluorofenil)metil]piperazin **(8**), 1-(2-aminoetil)piperidin **(9),** 1-(4-fluorobenzil)piperazin **(10),** piperazin **(11),** 1-amino-4-metilpiperazin **(12),** fenilpiperazin **(13)** bileşikleri ile tepkimelerinden yeni kinoksalin türevi bileşikler elde edilmiştir.

2,3-Diklorokinoksalin **(A)**'in 1-(2-furoil)-piperazin (**1**) ile tepkimesinden **(4-(3-klorokinoksalin-2-il)piperazin-1-il)(furan-2-il)metanon (1A);** 1-piperonilpiperazin (2) ile tepkimesinden **2-(4-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)piperazin-1-il)-3-klorokinoksalin (2A**); 3-hidroksifenil-piperazin (3) ile tepkimesinden **3-(4-(3-klorokinoksalin-2-il)piperazin-1-il)fenol (3A);** 4-nitrofenilpiperazin (4) ile tepkimesinden **2-kloro-3-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)kinoksalin (4A);** 2-siyanofenilpiperazin (5) ile tepkimesinden **2-(4-(3-klorokinoksalin-2-il)piperazin-1-il)benzonitril (5A)**; 4-fluorofenilpiperazin (6) ile **tepkimesinden 2-kloro-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)kinoksalin (6A)**; N-allilpiperazin (7) ile tepkimesinden **2-kloro-3-(4-allenilpiperazin-1-il)kinoksalin (7A)**; 1-[Bis(4-fluorofenil)metil]piperazin (8) ile tepkimesinden **2-kloro-3-(1-[Bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il]kinoksalin (8A);** 1-(2-aminoetil)piperidin (9) ile tepkimesinden **2-kloro-3-(1-(2-aminoetil)piperidin-1-il)kinoksalin (9A);** 1-(4-fluorobenzil)piperazin (10) ile tepkimesinden **2-kloro-3-(1-(4-fluorobenzil)piperazin-1-il)kinoksalin (10A);** piperazin (11) ile tepkimesinden **2-kloro-3-(piperazin-1-il)kinoksalin (11A)[1-3];** 1-amino-4-metilpiperazin (12) ile **2-kloro-3-(1-amino-4-metilpiperazin-1-il)kinoksalin (12A);** fenilpiperazin (13) ile **2-kloro-3-(fenilpiperazin -1-il)kinoksalin (13A)** bileşikleri elde edilmiştir.

Çalışma sonucunda hedeflenen yeni kinoksalin türevi bileşikler sentezlenerek yapısal analiz sonuçları formülasyonlarını destekler niteliktedir.

Sentezlenen yeni bileşiklerin farmakolojik (antibiyotik, antibakteriyel, antihelmintik, anti-inflamatuar, sakinleştirici, antikanser, antifungal,antibakteriyal, antidiyabetik, vb.), biyomedikal (kronik ve metabolik hastalıkların tedavisinde), tarım (fungisit, herbisit ve insektisit vb.), malzeme biliminde (elektrolüminesan malzemeler, floresan malzemeler, organik yarı iletkenler, kimyasal olarak kontrol edilebilir-anahtarlar, anyon reseptörleri, metal korozyon önleyici vb.), boya ve polimer gibi geniş alanda uygulama bulabileceği düşünülmektedir.

Haziran 2025 , 110 sayfa.

Anahtar kelimeler: Kinoksalinler, Organik Sentez, yapı aydınlatma, biyolojik aktif bileşikler

ABSTRACT

[M.Sc. THESIS]

[SYNTHESIS OF NEW QUINOXALINE DERIVATIVE COMPOUNDS]

[Miray BIRGIN OZBAY]

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Organic Chemistry, Master's Program with Thesis

[Supervisor : Prof. Dr. Zeliha GOKMEN]

[Quinoxalines are compounds from the nitrogen-containing heterocyclic compound class, which possess fundamental and pharmacological applications in organic synthesis and medicinal chemistry. Quinoxaline derivatives exhibit numerous bioactivities, especially anti-tumor, antiproliferative, and antineoplastic activity (antimicrobial, antiprotozoal, antiparasitic, antidepressant, anticancer, anti-inflammatory, antituberculosis, antioxidant, antidiabetic, antidepressant, anti-HIV, etc.). Therefore, it is necessary to develop new and effective strategies for the synthesis of substituted quinoxaline compounds.

In this thesis study, twelve new quinoxaline derivative compounds (**1A–10A**, **12A**, and **13A**) and one compound (**11A**) synthesized with a different method and in high yield were obtained by reacting 2,3-dichloroquinoxaline (**A**) with various heterocyclic (nitrogen-containing) ring (piperazine and piperidine derivative) compounds at room temperature in solvent media, and the molecular formulations were confirmed by spectroscopic analysis methods (MS; NMR (^{1}H; ^{13}C); IR).

In our experimental studies, new quinoxaline derivative compounds were obtained from the reactions of compound (A), used as the starting material, with 1-(2-furoyl)piperazine (1), 1-piperonylpiperazine (2), 3-hydroxyphenylpiperazine (3), 4-nitrophenylpiperazine (4), 2-cyanophenylpiperazine (5), 4-fluorophenylpiperazine (6), N-allylpiperazine (7), 1-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazine (8), 1-(2-aminoethyl)piperidine (9), 1-(4-

fluorobenzyl)piperazine (10), piperazine (11), 1-amino-4-methylpiperazine (12), and phenylpiperazine (13).

From the reaction of 2,3-dichloroquinoxaline (**A**) with 1-(2-furoyl)piperazine (1), (**4-(3-chloroquinoxalin-2-yl)piperazin-1-yl)(furan-2-yl)methanone** (**1A**); with 1-piperonylpiperazine (2), **2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)piperazin-1-yl)-3-chloroquinoxaline (2A**) with 3-hydroxyphenylpiperazine (3), **3-(4-(3-chloroquinoxalin-2-yl)piperazin-1-yl)phenol** (**3A**); with 4-nitrophenylpiperazine (4), **2-chloro-3-(4-(4-nitrophenyl)piperazin-1-yl)quinoxaline (4A**); with 2-cyanophenylpiperazine (5), **2-(4-(3-chloroquinoxalin-2-yl)piperazin-1-yl)benzonitrile (5A)**; with 4-fluorophenylpiperazine (6), **2-chloro-3-(4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl)quinoxaline (6A);** with N-allylpiperazine (7), **2-chloro-3-(4-allylpiperazin-1-yl)quinoxaline (7A);** with 1-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazine (8), **2-chloro-3-(1-[bis(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl)quinoxaline (8A);** with 1-(2-aminoethyl)piperidine (9), **2-chloro-3-(1-(2-aminoethyl)piperidin-1-yl)quinoxaline** (**9A**); with 1-(4-fluorobenzyl)piperazine (10), **2-chloro-3-(1-(4-fluorobenzyl)piperazin-1-yl)quinoxaline (10A**); with piperazine (11), **2-chloro-3-(piperazin-1-yl)quinoxaline (11A**); with 1-amino-4-methylpiperazine (12), **2-chloro-3-(1-amino-4-methylpiperazin-1-yl)quinoxaline** (**12A**); with phenylpiperazine (13), **2-chloro-3-(phenylpiperazin-1-yl)quinoxaline** (**13A**) compounds were obtained.

As a result of the study, the targeted new quinoxaline derivative compounds were synthesized, and the structural analysis results support their formulations.

It is considered that the synthesized new compounds may find applications in a wide range of fields such as pharmacology (antibiotic, antibacterial, antihelminthic, anti-inflammatory, sedative, anticancer, antifungal, antibacterial, antidiabetic, etc.), biomedicine (in the treatment of chronic and metabolic diseases), agriculture (fungicide, herbicide, and insecticide, etc.), material science (electroluminescent materials, fluorescent materials, organic semiconductors, chemically controllable switches, anion receptors, metal corrosion inhibitors, etc.), dyes, and polymers.]

June 2025, [110] pages.

Keywords: [Quinoxalines, Organic Synthesis, Structure elucidation, Biologically active compounds]

1. GİRİŞ

Heterosiklik kimya, organik kimyanın temel taşlarından biri olarak, biyolojik ve endüstriyel uygulamalar için önemli moleküllerin sentezinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu alandaki dikkat çeken yapılardan biri olan kinoksalinler, benzen ve pirazin halkalarını içeren azotlu heterosiklik bileşiklerdir. Kinoksalinlerin kimyasal ve biyolojik özellikleri, bu bileşiklerin yeni türevlerinin tasarımı ve sentezi için yoğun bir şekilde incelenmesini sağlamıştır.

Kinoksalin türevleri, çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle çok yönlü uygulanabilirliğe sahiptir. Bu bileşiklerin antibakteriyel, antifungal, antikanser ve antidepresan aktiviteler göstermesi, ilaç tasarımında öne çıkmalarına neden olmuştur [1]. Bununla birlikte, kinoksalinler sadece biyolojik uygulamalarla sınırlı kalmayıp tarım, malzeme bilimi ve organik elektronik gibi çeşitli alanlarda da değerli birer bileşen olarak yer almaktadır [2]. Bu alanlarda kinoksalin türevleri, fungisit, herbisit, floresan boyalar ve yarı iletken malzemeler olarak önemli katkılar sağlamaktadır [3].

Son yıllarda, kinoksalin bileşiklerinin sentezi için daha verimli, çevre dostu ve kolay uygulanabilir yöntemlerin geliştirilmesi önem kazanmıştır. Bu tez çalışmasında, yeni kinoksalin türevlerinin sentezi ve yapılarının spektroskopik yöntemlerle aydınlatılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda, 2,3-diklorokinoksalin **(A)** başlangıç maddesi olarak kullanılmış ve çeşitli piperazin ve piperidin türevi bileşikler ile tepkimeye sokularak yeni kinoksalin türevleri elde edilmiştir.

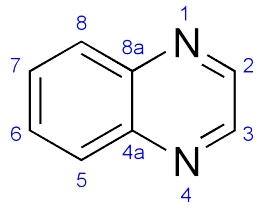
Bu çalışmanın sonucunda elde edilen bileşiklerin literatüre katkı sağlamasının yanı sıra, gelecekte biyolojik ve teknolojik uygulamalarda değerlendirilme potansiyeli taşıdığı düşünülmektedir.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. KİNOKSALİNLER

Kinoksalin, iki azot atomu içeren altı üyeli bir diazin halkasının, aromatik benzen halkasıyla birleşmesi sonucu oluşan bir heteroaromatik bileşiktir. Molekül yapısı itibarıyla 1,4-benzodiazin ismiyle de anılır. Yapının aromatik doğası, delokalize π-elektron sisteminden kaynaklanır ve bu özellik hem kimyasal reaktivite hem de fiziksel dayanıklılık açısından önem taşır. Kinoksalin sistemi, ilaç tasarımı, tarım kimyasalları ve malzeme bilimi gibi pek çok alanda temel bir iskelet yapısı olarak kullanılmaktadır.

İlk olarak 19. yüzyılda literatüre giren bu bileşik, zamanla çeşitli türevleriyle birlikte biyolojik ve farmakolojik açıdan ilgi çekici hâle gelmiştir. Özellikle antimikrobiyal, antikanser ve antioksidan etkileri ile dikkat çeken pek çok kinoksalin türevi, yeni nesil ilaç adaylarının geliştirilmesinde araştırılmaktadır [1].



Şekil 2.1. Kinoksalin

2.1.1. Kinoksalinlerin Özellikleri

Kinoksalin türevleri, sahip oldukları yapısal özellikler nedeniyle geniş bir uygulama alanına sahiptir. Aromatik yapılarındaki azot atomları, molekülün hem bazik karakterini hem de nükleofilik merkezlere olan afinitesini belirler. Bu durum, kinoksalinlerin çeşitli sübstitüsyon ve halkalaşma reaksiyonlarına uygunluk göstermesini sağlar.

Fiziksel olarak, saf kinoksalin oda sıcaklığında açık sarı renkli kristal formdadır. Erime noktası yaklaşık 229 °C olup, suda sınırlı çözünürlük gösterir; ancak organik çözücülerde (etanol, kloroform, dimetil sülfoksit gibi) daha iyi çözünür. Elektronca fakir yapısı sayesinde özellikle nükleofilik aromatik sübstitüsyon (S_NAr) tepkimelerine yatkındır. Bu nedenle, yeni bileşik sentezlerinde kolaylıkla işlenebilir bir başlangıç maddesi ya da ara ürün olarak kullanılır.

Spektroskopik olarak incelendiğinde, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR sinyalleri aromatik sistemlere özgü şekilde dağılırken; IR spektrumlarında C=N ve C–C aromatik titreşimleri karakteristik pikler verir. Bu veriler, kinoksalin iskeletinin yapısal doğrulamasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

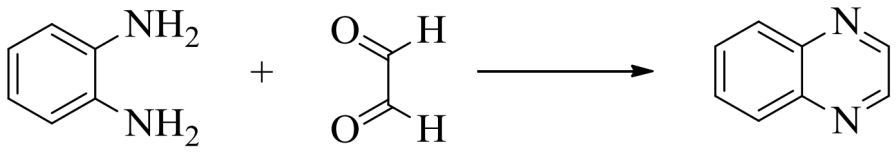
Biyolojik etkileri açısından değerlendirildiğinde ise, kinoksalin türevlerinin antimikrobiyal, antiinflamatuar, antiprotozoal ve MAO (monoamin oksidaz) inhibitörü gibi aktiviteler sergileyebildiği bilinmektedir. Bu nedenle pek çok türevi ilaç aday molekülü olarak farmasötik araştırmalara konu olmaktadır [4].

2.1.2. Kinoksalin Türevlerinin Sentezleri

Kinoksalin halkasına sahip bileşikler, yapılarında taşıdıkları π-elektron sistemleri ve azot atomları sayesinde hem kimyasal sentezde hem de biyolojik uygulamalarda oldukça işlevseldir. Bu bileşiklerin sentezinde çeşitli yaklaşım ve stratejiler mevcuttur. En yaygın ve temel yöntem, aromatik *o*-diaminlerin dikarbonil bileşikleri ile kondenzasyonu olmakla birlikte, alternatif rotalar da geliştirilmiştir.

2.1.2.1. *o-Fenilendiamin ile α-Dikarbonil Bileşiklerinin Kondenzasyonu*

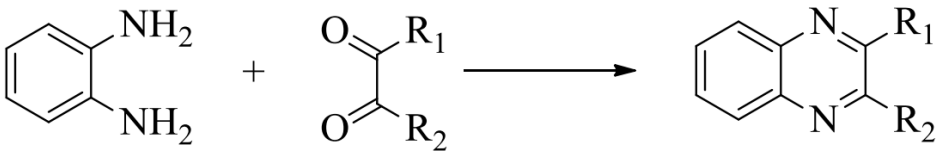
Kinoksalinlerin en yaygın sentez yolu, orto-pozisyonunda iki amino grubu bulunan aromatik aminlerin, iki karbonil fonksiyonu taşıyan bileşiklerle (örneğin diketonlar, dikarboksilik asit türevleri, gloksal) kondenzasyonuna dayanmaktadır. Bu yöntem, ilk olarak Hinsberg tarafından tanımlanmış ve daha sonra Gabriel ve Sonn tarafından deneysel olarak doğrulanmıştır. Reaksiyon genellikle etanol gibi bir çözücüde ısıtılarak ya da aside katalizli ortamda yürütülür. Oluşan halkalı yapı, 1,4-diazinin benzen halkasıyla kaynaşmış formudur [3].



Şekil 2.2. Glioksal ile o-Fenilendiaminin Kondensasyonundan Kinoksalin Eldesi

2.1.2.2. *Sübstitüe Kinoksalinlerin Elde Edilmesi*

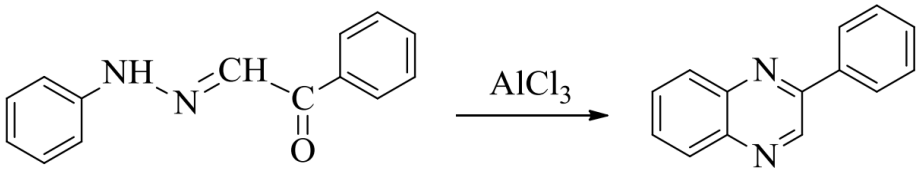
Kondenzasyon reaksiyonlarında kullanılan karbonil türevlerinin türü değiştirilerek, özellikle 2- ve 3-pozisyonlara farklı gruplar tanıtılabilir. α-Hidroksiketonlar, α-ketokarboksilik asitler ve diketoesterler gibi bileşikler bu tür fonksiyonel grupların tanıtılması için sıklıkla kullanılır. Bu yöntemle sübstitüe edilmiş kinoksalinler farmasötik öncü moleküller olarak değerlidir.



Şekil 2.3. Sübstitüe Kinoksalinlerin Eldesi

2.1.2.3. *Molekül İçi Siklizasyon Yöntemi*

Daha kompleks kinoksalin türevlerinin elde edilmesinde, bazı uygun öncüller kullanılarak molekül içi halkalaşma (siklizasyon) reaksiyonları tercih edilmektedir. Örneğin, fenilglioksal-fenilhidrazon gibi yapıların Lewis asidi ($AlCl_3$) eşliğinde ısıtılması, halkalaşmayı tetiklemekte ve sonuç olarak 2-fenilkinoksalin gibi türevler elde edilmektedir. Bu yöntem, çok halkalı ya da konjuge sistemler içeren özel kinoksalin türevleri üretiminde kullanılır [2].

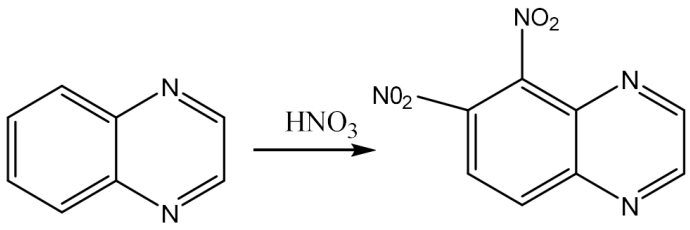


Şekil 2.4. Fenilhidrazon Türevlerinden Kinoksalin Eldesi

2.1.3. Kinoksalin Reaksiyonları

2.1.3.1. *Elektrofilik Yerdeğiştirme*

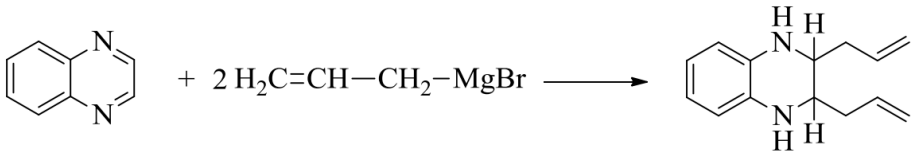
Kinoksalin halkası, halka içindeki azot atomlarının varlığı nedeniyle elektrofilik reaktanlara karşı sınırlı reaktivite gösterse de, özellikle benzen halkasında elektrofilik sübstitüsyonlar gerçekleştirilebilir. Halka üzerinde nitrolama gibi işlemler, ardından uygun karbonil reaktanlarla kondenzasyon ile kinoksalin iskeletine geçiş sağlanabilir [5].



Şekil 2.5. Kinoksalinin Nitrolanması

2.1.3.2. *Nükleofilik Katılma ve Grignard Reaksiyonları*

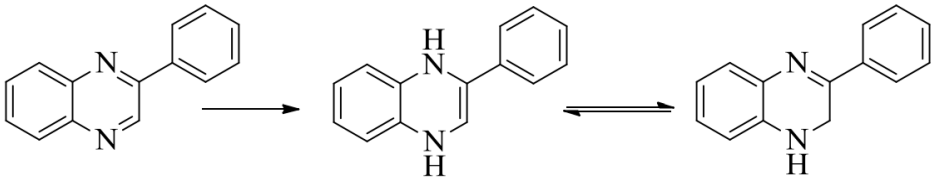
Kinoksalin yapısı, Grignard reaktifleri ve benzeri nükleofillerle çift bağlara katılma reaksiyonları verebilir. Örneğin, allilmagnezyum bromür ile yapılan reaksiyon sonucunda 2,3-diallil-tetrahidrokinoksalin gibi türevler elde edilebilmektedir. Bu tür tepkimeler genellikle kinoksalin halkasına ek fonksiyonel grupların tanıtılması amacıyla uygulanır [3].



Şekil 2.6. Kinoksalinin Grignard bileşiği ile reaksiyonu

2.1.3.3. *Redüksiyon Yöntemleri*

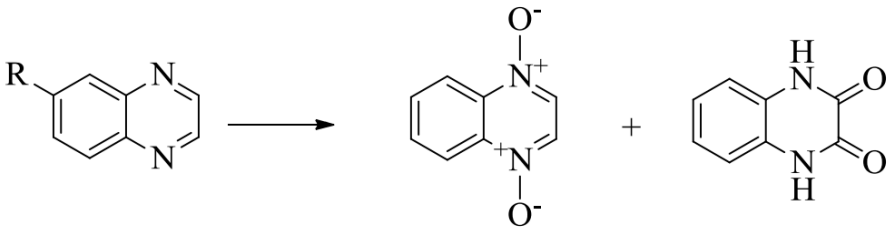
Bazı durumlarda, aromatik kinoksalin halkasının indirgenmesi gerekebilir. Örneğin, tetrahidrofuran içinde metalik sodyum ile yapılan indirgeme sonucunda, 1,4-dehidrokinoksalin oluşur. Bu tür reaksiyonlar, yapıdaki aromatik karakterin kaldırılarak daha reaktif ya da biyoyararlanımı yüksek türevlerin hazırlanmasına olanak tanır [6].



Şekil 2.7. Kinoksalinin Redüksiyonu

2.1.3.4. *Oksidasyon Yöntemleri*

Kinoksalin türevlerinin çeşitli oksidanlarla muamelesi sonucunda N-oksit formları ya da dioksit yapılar elde edilebilir. Örneğin; perasetik asit veya hidrojen peroksit gibi reaktanlarla gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda kinoksalin-1-oksit ya da 2,3-dion formları oluşur. Bu yöntemler, polarite veya hidrojen bağları yoluyla biyolojik hedeflerle etkileşimi artırmak amacıyla kullanılabilir [7].



Şekil 2.8. Kinoksalinin Oksidasyonu

2.2. 2,3-DİKLOROKİNOKSALİN

2,3-Diklorokinoksalin, kinoksalin iskeletine bağlı iki klor atomu içeren, aromatik ve heterosiklik bir bileşiktir. Bu yapı, özellikle 2. ve 3. konumlarda bulunan klor atomlarının elektron çekici özellikleri sayesinde nükleofilik aromatik sübstitüsyon (S_NAr) tepkimelerine yüksek eğilim göstermektedir. Bu özellikleri sayesinde, farmasötik kimyada, özellikle yeni biyolojik olarak aktif türevlerin tasarımında, değerli bir yapı taşı olarak kullanılmaktadır [1].

2,3-diklorokinoksalin'in kimyasal yapısı, çekirdek aromatik sistemin elektronca fakir olmasını sağlayan iki halojen grubunun varlığı ile dikkat çeker. Bu durum, özellikle aminler, piperazin türevleri ve tiyoller gibi nükleofilik reaktanlarla kolay reaksiyona girmesine olanak tanımaktadır. Bu nedenle, çeşitli antimikrobiyal, antitümör ve antioksidan potansiyele sahip türevlerin sentezinde sıklıkla tercih edilen bir başlangıç maddesi konumundadır [2,3].

Ayrıca bu bileşik, sentez çalışmalarında selektif sübstitüsyonun sağlanmasına imkân tanıyan bir platform sunar. Bu sayede hem mono- hem de disübstitüsyon ürünlerinin elde edilmesi mümkündür. Bu durum, yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışmalarında sistematik varyasyonların incelenebilmesine olanak sağlar [4].

2.2.1. 2,3-diklorokinoksalinin Özellikleri

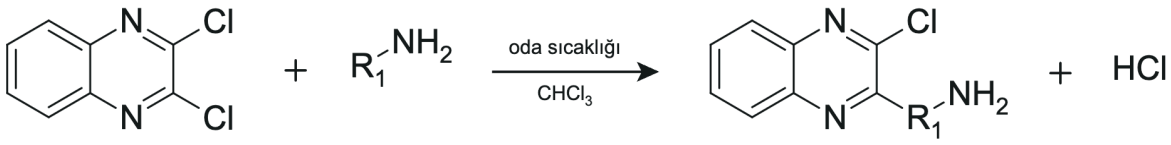
2,3-diklorokinoksalin genellikle açık sarı renkte, kristalize bir katı formdadır. Erime noktası yaklaşık 152–154 °C civarındadır. Suda çözünürlüğü sınırlı olmakla birlikte, kloroform, diklorometan ve DMSO gibi organik çözücülerde yüksek çözünürlük göstermektedir [1,5].

Aromatik yapının stabilitesi ve klor atomlarının elektron çekici etkisi, bu bileşiğin reaktivitesini artırmakta ve kontrollü şekilde modifiye edilmesini sağlamaktadır. Özellikle 2 ve 3 numaralı pozisyonlardaki klor atomları, elektronca zengin nükleofillerin saldırısına açık hale gelmekte ve bu sayede kinoksalin halkasına kolaylıkla farklı fonksiyonel gruplar tanıtılabilmektedir [3,6].

Bu özellikleriyle 2,3-diklorokinoksalin, modern heterosiklik sentezde "yapısal iskelet" olarak değerlendirilen, yüksek kimyasal esneklik ve biyolojik potansiyele sahip bir bileşik olarak ön plana çıkmaktadır.

2.2.2. 2,3-diklorokinoksalinin Reaksiyonları

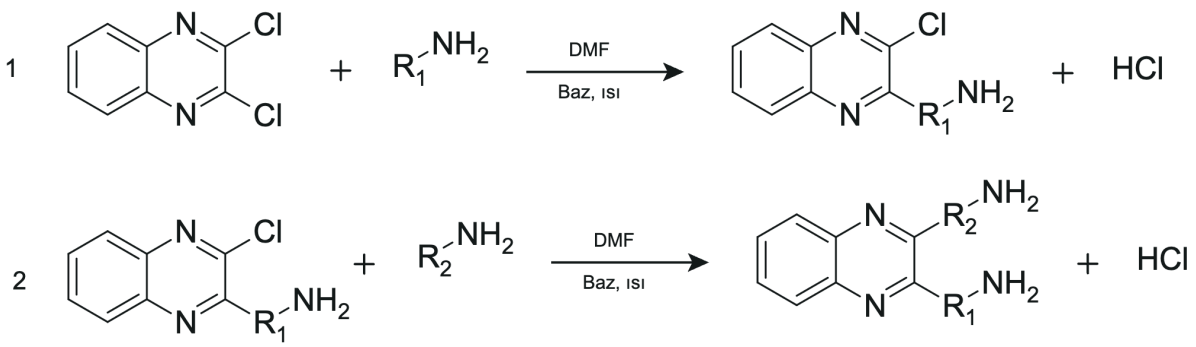
2,3-Diklorokinoksalin, yapısında yer alan iki elektronca fakir halojen grubunun varlığı sayesinde kimyasal sentezde çok yönlü dönüşümlere olanak sağlayan önemli bir kinoksalin türevidir. Her iki pozisyondaki klor atomu, özellikle nükleofilik aromatik yer değiştirme (S_NAr) mekanizmasına açık olması bakımından bu bileşiği, farmasötik ve biyolojik açıdan önemli türevlerin elde edilmesinde değerli bir yapıtaşı haline getirmiştir. Molekül içindeki π-elektron sistemi, kinoksalin halkasının elektrofilik karakterini artırmakta, bu da klor atomlarının yer değiştirme reaksiyonlarını kolaylaştırmaktadır [3].



Şekil 2.9. 2,3-diklorokinoksalin'in S_NAr Reaksiyonu Örneği

2.2.2.1. *Nükleofilik Aromatik Substitüsyon (S_NAr) Reaksiyonları*

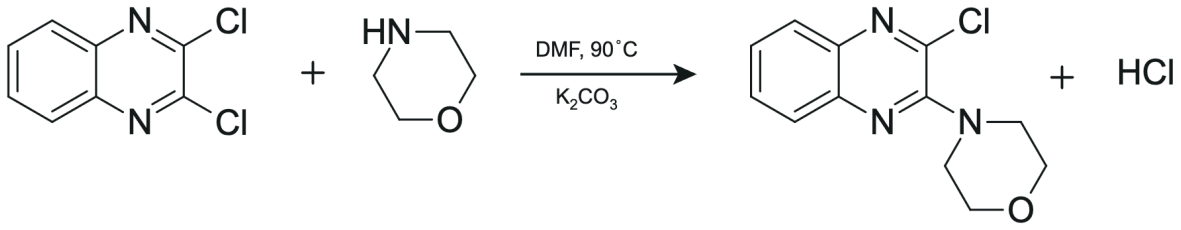
2,3-Diklorokinoksalin'in en karakteristik reaksiyonları, aminler, alkolatlar ve tiyolatlar gibi nükleofillerle verdiği ardışık yer değiştirme tepkimeleridir. Genellikle polar aprotik çözücüler (DMF, DMSO) ve baz (K_2CO_3, NaH, Et_3N) eşliğinde yürütülen bu reaksiyonlarda, ilk olarak 3-konumundaki klor atomu, elektrofilik merkeze yakınlığı nedeniyle daha hızlı bir şekilde yer değiştirir. Ardından, uygun koşullarda 2-konumundaki klor atomu da ikinci bir nükleofille yer değiştirerek disübstitüe ürün elde edilir. Bu ardışık SNAr reaksiyonları, çok sayıda farmakofor içeren kinoksalin türevlerinin etkin şekilde sentezlenmesini sağlar [2].



Şekil 2.10. 2,3-diklorokinoksalin'in Nükleofilik Aromatik Sübstitüsyonu

2.2.2.2. *Çeşitli Heterosiklik Türevlerin Sentezi*

2,3-diklorokinoksalin; piperazin, piperidin, morfolin, pirrol, tiyoüre, amidin ve guanidin gibi halkalı nükleofillerle verdiği yer değiştirme reaksiyonları sayesinde biyoaktif heterosiklik türevler sentezinde sıklıkla tercih edilmektedir. Reaksiyonun tek klor üzerinden mi yoksa her iki klorun da yer değiştirmesiyle mi sonlanacağı, nükleofilin yapısına ve kullanılan koşullara bağlıdır [4].

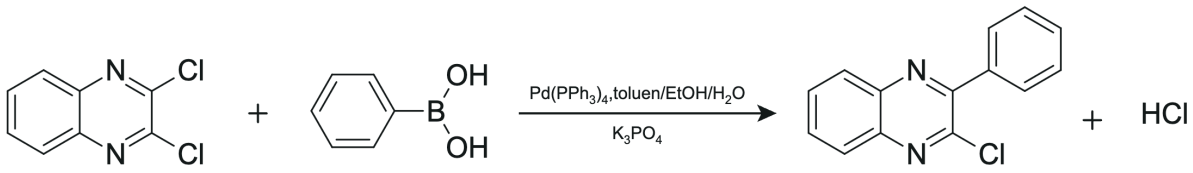


Şekil 2.11. 2,3-diklorokinoksalin'in Morfolin ile Reaksiyonu

2.2.2.3. *Palladyum Katalizli Çapraz Bağlama Reaksiyonları*

Son yıllarda, 2,3-diklorokinoksalin, Suzuki-Miyaura, Stille, Sonogashira, ve Buchwald-Hartwig reaksiyonları gibi Pd(0) veya Pd(II) katalizli çapraz bağlama tepkimelerinde substrat olarak yoğun şekilde araştırılmıştır. Bu tür reaksiyonlar sayesinde kinoksalin halkasına farklı aril, vinil ya da alkil gruplarının seçici olarak bağlanması mümkün olmaktadır.

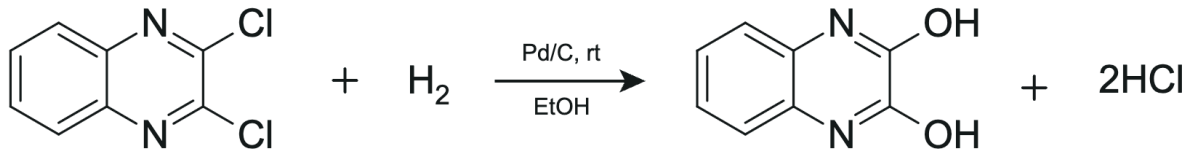
Bu tip çapraz bağlama ürünleri, çoğunlukla protein kinaz inhibitörleri, antikanser ilaç adayları veya antimikrobiyal bileşikler olarak değerlendirilmektedir [1].



Şekil 2.12. 2,3-diklorokinoksalin'in Palladyum Katalizli Reaksiyonu

2.2.2.4. *Redüksiyon ve Dehalojenasyon Reaksiyonları*

2,3-Diklorokinoksalin bazı koşullarda, özellikle hidrojen gazı varlığında Pd/C gibi katalizörlerle veya Zn/HCl sistemiyle indirgenerek klor gruplarının hidrojen ile yer değiştirmesine olanak tanır. Bu yöntemle, kinoksalin halkasında daha az fonksiyonel grup içeren türevler sentezlenebilir. Bu tür ürünler daha sonra farklı yönlerden fonksiyonlandırılarak türevleştirme için yeni başlangıç noktaları sağlayabilir [2].



Şekil 2.13. 2,3-diklorokinoksalin'in Redüksiyon Reaksiyonu

2.3. Kinoksalinlerin Uygulama Alanları

Kinoksalin (benzopirazin), benzen ve pirazin halkalarının kaynaşmasıyla oluşan, iki azot atomu içeren bir heterosiklik bileşiktir. Bu yapı, son yıllarda hem farmasötik hem de endüstriyel alanlarda dikkat çeken çok yönlü bir iskelet olarak öne çıkmıştır. Sentetik kimyada temel yapı taşı olarak kullanılan kinoksalinler, aynı zamanda çok sayıda biyolojik olarak aktif molekülün de temelini oluşturmaktadır [1,4].

Farmakolojik açıdan incelendiğinde, kinoksalin türevlerinin başta **antimikrobiyal, antiparaziter, antiprotozoal, antitüberküloz, antikanser, antiinflamatuar, antioksidan, antidepresan, antifungal, antidiabetik ve anti-HIV** etkiler gösterdiği bildirilmektedir [1,3,4]. Doğal kökenli kinoksalin türevleri arasında Echinomycin ve triostin-A gibi antimikrobiyal ve antikanser etkili antibiyotikler bulunmaktadır [1]. Piyasada yer alan bazı ilaçlarda da kinoksalin iskeletinin varlığı dikkat çekicidir. Örneğin; **vareniklin** (sigara bırakma tedavisi), **brimonidin** (antiglokom ajan) ve **kinaksilin** (antibakteriyel ilaç) bu yapıyı içeren ticarileşmiş ilaçlara örnek verilebilir.



Şekil 2.14. Kinoksalin halkası içeren ticarileşmiş bazı ilaçlara ait yapılar

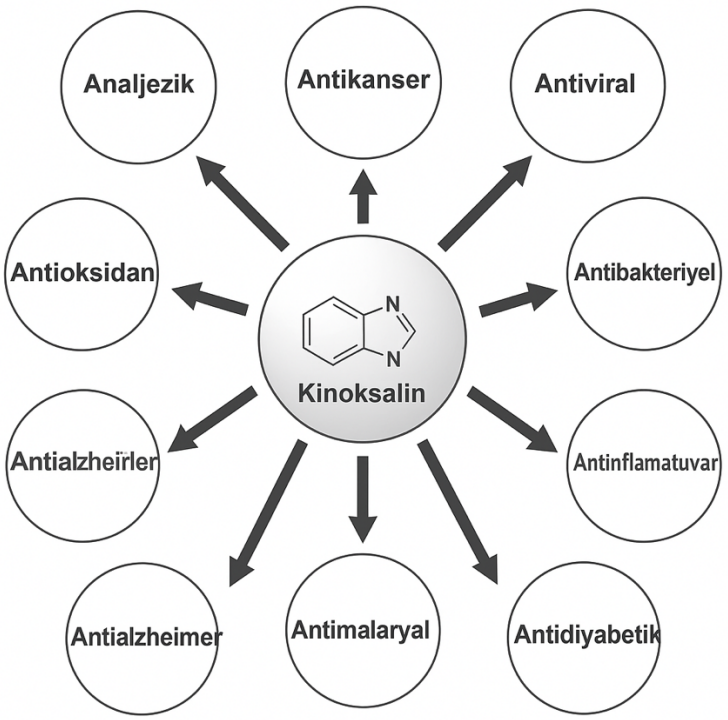
Yapılan araştırmalar, kinoksalin iskeletinin diğer heterosiklik halkalarla (triazol, tiazol, pirazol, oksadiazol gibi) melezlenerek çok işlevli moleküllerin elde edilebildiğini ortaya koymuştur. Bu tür moleküller özellikle **kanser**, **inflamasyon**, **sinir sistemi hastalıkları** ve **metabolik bozukluklar** gibi alanlarda terapötik potansiyele sahiptir [8,9]. Ayrıca bazı kinoksalinon türevlerinin **HIV-1 ilişkili lenfomalara** ve insan tümör hücrelerine karşı güçlü inhibitör etki gösterdiği rapor edilmiştir [4].

Son yıllarda COVID-19 pandemisinin ortaya çıkmasıyla birlikte, kinoksalin halkası içeren moleküllerin antiviral özellikleri de araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. Kinoksalin türevlerinin SARS-CoV-2 virüsüne karşı etkili olabileceği yönünde umut verici bulgular rapor edilmiştir. Bu bağlamda, kinoksalin bazlı heterosikllerin yalnızca geleneksel enfeksiyonlara

karşı değil, aynı zamanda yeni ortaya çıkan viral tehditlere karşı da terapötik ajan olarak değerlendirilmesi önerilmektedir [10].

Antikanser çalışmalarda ise kinoksalin-1,4-di-N-oksit türevlerinin meme (MCF-7), akciğer (NCI-H460) ve merkezi sinir sistemi (SF-268) gibi farklı hücre hatları üzerinde anlamlı tümör inhibisyonu sağladığı bildirilmiştir [10]. Bu bileşiklerin hem klasik kemoterapötiklere karşı direnç geliştirmiş hücrelerde hem de yüksek sitotoksisite gerektiren durumlarda etkili olabileceği düşünülmektedir.

Biyomedikal uygulamaların yanı sıra, kinoksalin türevleri **tarım** sektöründe (fungisit, herbisit, insektisit) ve **malzeme biliminde** (organik yarı iletkenler, OLED teknolojisi, floresan boyalar, moleküler anahtar sistemleri) de yaygın kullanım alanı bulmaktadır [9,11]. Bu nedenle kinoksalin halkası, yalnızca farmasötik kimyada değil, ileri teknolojili endüstriyel uygulamalarda da değerli bir yapı taşıdır.



Şekil 2.15. Kinoksalin Bileşiklerinin Kullanım Alanları

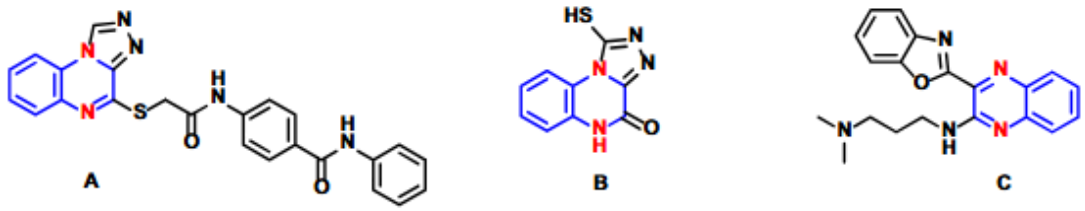
2.3.1. Antikanser Aktivite

Kinoksalin halkası, çok sayıda biyolojik aktivite göstermesi nedeniyle ilaç tasarımında önemli bir kimyasal iskelet olarak değerlendirilmektedir. Özellikle antikanser ilaç geliştirme çalışmalarında bu yapının sağladığı farmakofor özellikler dikkat çekici sonuçlar vermektedir. Yapısal olarak kolay modifiye edilebilen bu heteroaromatik sistem, farklı ikame gruplarının eklenmesiyle çeşitli moleküler hedeflere karşı özgül biyolojik aktiviteler kazanmaktadır [11].

Bu yapıdan türetilen bileşikler, geniş bir biyolojik etki spektrumu sergileyerek antikanser, antimikrobiyal, antifungal, antitüberküloz, antioksidan ve antipsikotik özellikler gösterebilmektedir. Moleküler hedeflere olan yüksek bağlanma afinitesi ve yapısal esneklikleri sayesinde, kinoksalin türevleri modern ilaç araştırmalarında yoğun ilgi görmektedir [11].

Otuz farklı kinoksalin aril eter türevine ait bir çalışmada, bu bileşiklerin kolon (HCT-116), meme (MDA-MB-231) ve prostat (DU-145) kanseri hücre hatları üzerinde antikanser etkinlikleri değerlendirilmiş; bazı türevlerin düşük IC_{50} değerleriyle yüksek antiproliferatif etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu seride FQ ve MQ isimli iki türev, özellikle meme kanseri hücrelerinde apoptozu belirgin şekilde indüklemiş ve moleküler yerleştirme çalışmaları, bu bileşiklerin c-Met kinazın aktif bölgesine bağlandığını ortaya koymuştur [9].

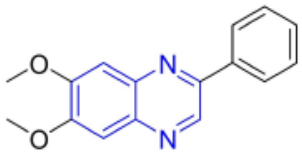
c-Met, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve invazyonunda rol oynayan bir reseptör tirozin kinaz olup, birçok kanser türünde aşırı ekspresyon gösterir. Bu reseptörün inhibisyonu, hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarında önemli bir strateji olup, kinoksalin türevlerinin bu alanda potansiyel taşıdığı düşünülmektedir [9].



Şekil 2.16. Antikanser Aktivite Gösteren Bazı Kinoksalin Bileşikleri

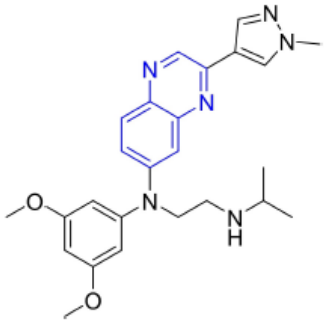
Kinoksalin yapısına sahip doğal bileşiklerden biri olan tripostin, DNA topoizomeraz I ve II enzimlerini inhibe ederek hücrede DNA sentezini bozmakta ve apoptozu tetiklemektedir. Bu

mekanizma sayesinde tripostin, hem antikanser hem de antimikrobiyal etkiler göstermektedir [11].



Şekil 2.17. Tripostin Bileşiği

Klinik kullanıma girmiş olan bir diğer önemli kinoksalin türevi ise erdafitinib'dir. Bu molekül, FGFR (fibroblast büyüme faktörü reseptörleri) inhibitörü olarak etki gösterir ve FGFR2/FGFR3 genetik değişiklikleri taşıyan metastatik ürotelyal karsinom tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Erdafitinib, hedefe yönelik tedavilerde kinoksalin iskeletinin başarıyla uygulanabileceğinin bir örneğini oluşturmaktadır [11].



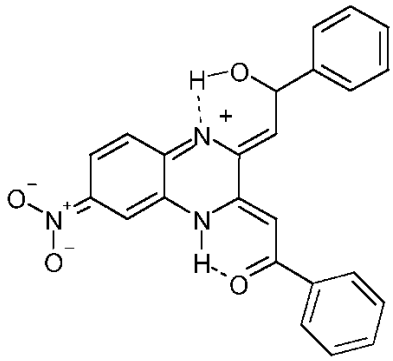
Şekil 2.18. Erdafitinib Bileşiği

Elde edilen deneysel ve klinik bulgular, kinoksalin türevlerinin antikanser ilaç geliştirme süreçlerinde önemli potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu yapıdan türetilen moleküller, yeni nesil hedefe yönelik tedavi stratejilerinde değerlendirilebilecek güçlü adaylar arasında yer almaktadır.

2.3.2. Antifungal Aktivite

Kinoksalin türevleri, sahip oldukları geniş biyolojik etki spektrumu içerisinde antifungal özellikleriyle de dikkat çekmektedir. Bu türevler, çeşitli mantar türlerine karşı yapılan in vitro çalışmalarda anlamlı inhibisyon etkileri göstermiştir. Özellikle 2-sülfonil kinoksalinler, 3-[(alkiltiyo) metil] kinoksalin-1-oksit türevleri ve pirazolo-kinoksalin bileşikleri yüksek antifungal aktiviteye sahip yapılar arasında yer almaktadır. Bu moleküller, başta *Candida albicans* olmak üzere birçok klinik mantar türüne karşı test edilmiş ve hücre membranı bütünlüğünü bozarak veya enzim inhibisyonu yoluyla etki gösterdikleri bildirilmiştir [12].

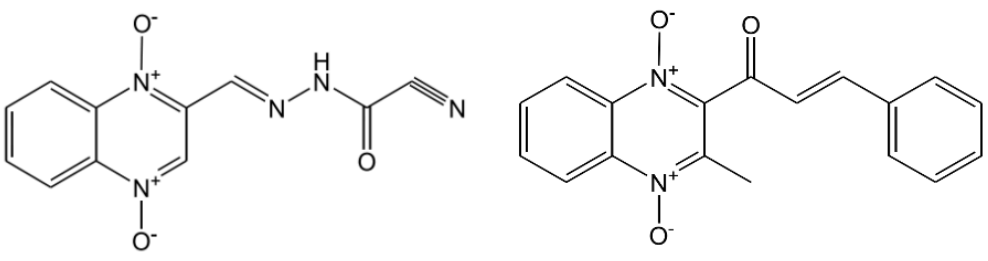
Antifungal potansiyelin yalnızca klinik patojenlerle sınırlı kalmadığı, tarım açısından önemli fitopatojenik mantarlara karşı da değerlendirildiği çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu bağlamda, *Fusarium oxysporum f.sp. albedinis* suşuna karşı test edilen çeşitli kinoksalin türevleri arasında en yüksek inhibisyon etkisi aşağıdaki bileşik tarafından gösterilmiştir. 72 mg/L konsantrasyonda uygulandığında, bu bileşik mantar gelişiminin %51'ini inhibe etmiş ve böylece güçlü antifungal etkinlik sergilemiştir. Molekülün yapısında yer alan hidroksi-imin ve keto-enamin gruplarının, biyolojik hedeflerle etkileşimde önemli rol oynadığı düşünülmektedir [13].



Şekil 2.19. Bu yapı, *F. oxysporum f.sp. albedinis* suşuna karşı yüksek antifungal etki göstermiştir.

Bazı kinoksalin-1,4-di-N-oksit (QdNO) türevlerinin antifungal potansiyelleri üzerine yapılan çalışmalarda, bu moleküllerin hem yüzeysel hem de derin mantar enfeksiyonlarına karşı etkileri değerlendirilmiştir. Test edilen mantar türleri arasında *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum* gibi yüzeysel dermatofitler ile *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans* ve *Aspergillus fumigatus* gibi derin sistemik enfeksiyonlara neden olan patojenler yer almıştır. Çalışmada kullanılan standart

antifungal ajanlar olan amfoterisin B (AMB) ve ketokonazol (KCZ) ile karşılaştırmalı olarak belirlenen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri, bazı QdNO türevlerinin kayda değer antifungal aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle QCT adlı bileşik, *M. canis* gibi yüzeysel mantar türlerine karşı düşük MİK değeri (8 µg/mL) ile güçlü inhibisyon sağlamıştır. CYA isimli diğer bir türev ise hem yüzeysel hem de derin mantar türlerine karşı daha geniş spektrumlu bir etki göstermiş, örneğin *Cryptococcus neoformans* gibi sistemik enfeksiyon etkenlerine karşı 16 µg/mL MİK değeri ile anlamlı antifungal aktivite sergilemiştir. Bu bulgular, QCT'nin yüzeysel fungal enfeksiyonlara karşı, CYA'nın ise daha geniş kapsamlı bir antifungal ajan olarak potansiyel taşıdığını göstermektedir. [14].



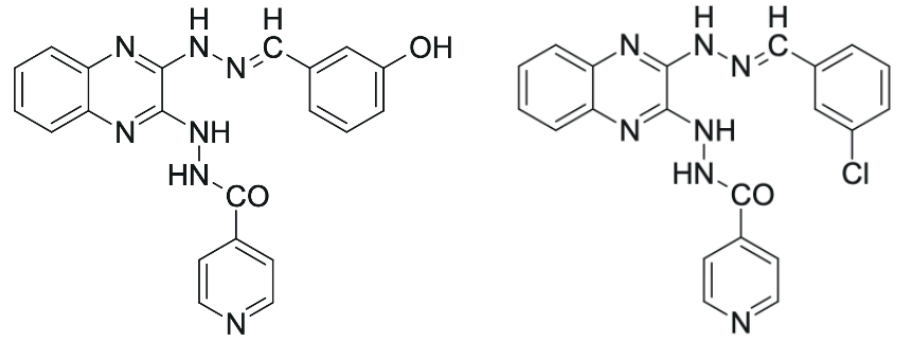
Şekil 2.19. CYA ve QCT Molekülleri

Bu bulgular, kinoksalin türevlerinin yalnızca insan sağlığına yönelik antifungal ajanlar olarak değil, aynı zamanda tarımda bitki hastalıklarının kontrolü amacıyla da potansiyel kullanım alanı olabileceğini ortaya koymaktadır.

2.3.3. Antibakteriyal Aktivite

Kinoksalin ve türevleri, sahip oldukları geniş biyolojik etki yelpazesi içerisinde antibakteriyel özellikleriyle de dikkat çekmektedir. Bu heteroaromatik yapı, özellikle hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı potansiyel gösteren yeni moleküllerin tasarımında sıkça değerlendirilmektedir. Çeşitli çalışmalarda, farklı kinoksalin türevlerinin *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi yaygın patojen mikroorganizmalara karşı belirgin antibakteriyel etki sergilediği gösterilmiştir.

Bu kapsamda yürütülen bir çalışmada, sentetik olarak elde edilen on farklı kinoksalin türevi, yukarıda belirtilen bakteri türleri üzerinde in vitro olarak değerlendirilmiş ve bu bileşiklerin çeşitli düzeylerde antibakteriyel aktivite gösterdiği saptanmıştır. Özellikle bazı türevlerin test edilen mikroorganizmalar üzerinde orta ve iyi düzeyde antibakteriyel etki sergilediği gözlemlenmiştir. Bu bileşiklerden bazıları *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* gibi farklı bakterilere karşı kayda değer inhibisyon sağlamışlardır [15].



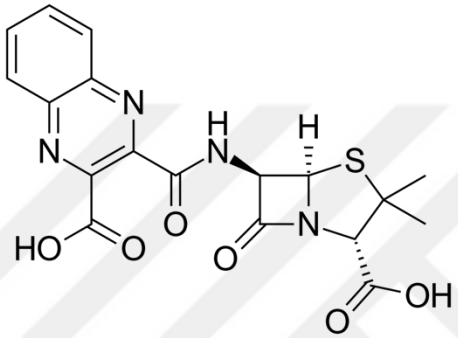
Şekil 2.20. Antibakteriyel aktivite gösteren bazı seçili kinoksalin türevlerinin yapıları

Bununla birlikte Quinacillin isimli bileşik yapısında kinoksalin halkası taşıyan, deneysel aşamada değerlendirilmiş bir antibakteriyel bileşiktir. Molekül, özellikle Gram-pozitif bakterilere karşı etkili bir antibiyotik olarak tanımlanmış ve β-laktamaz enzimine karşı inhibe edici özellik göstermesi nedeniyle dikkat çekmiştir. Quinacillin'in yapısında, antibakteriyel aktiviteyi artırıcı nitelikte hem kinoksalin hem de β-laktam benzeri fonksiyonel gruplar bir arada bulunmaktadır.

Quinacillin, β-laktamaz üreten bakterilere karşı aktivite göstererek bu enzim tarafından parçalanan antibiyotiklerin etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir. Bu yönüyle, β-laktamaz

inhibitörleriyle kombine tedavi yaklaşımlarında değerlendirilebilecek bir aday olarak görülmektedir.

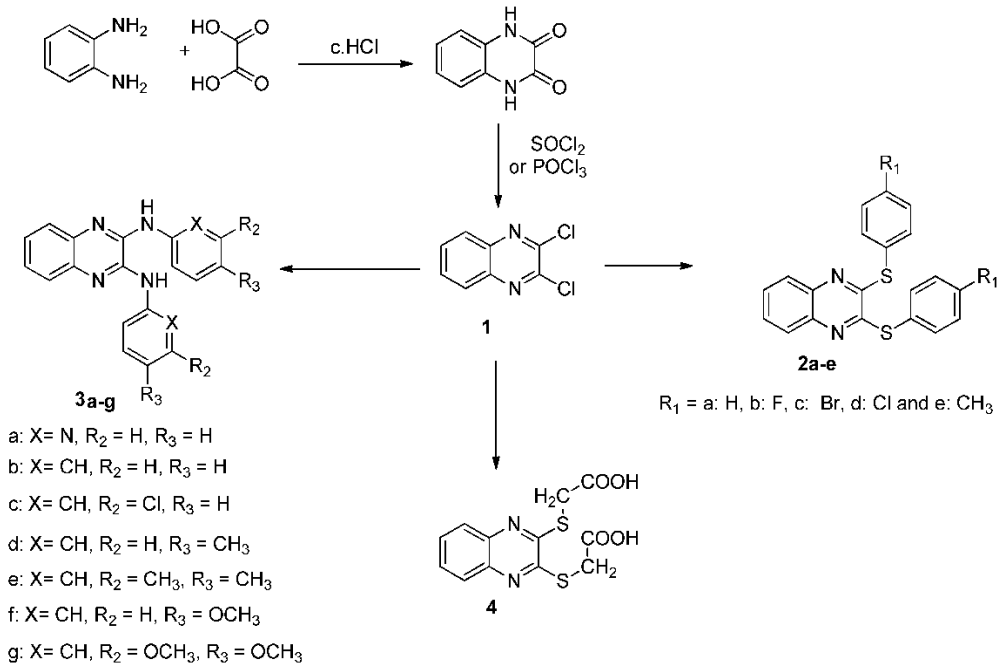
Kinoksalin halkası, bu molekülün biyolojik etkinliğinde önemli bir rol oynamakta olup, antibakteriyel ilaç tasarımında farmakofor birim olarak katkıda bulunmaktadır. Quinacillin örneği, kinoksalin türevlerinin yalnızca doğrudan antibiyotik etki göstermediğini, aynı zamanda mevcut antibiyotiklerin etkinliğini artırıcı modülatör yapılar olarak da değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.



Şekil 2.21. Quinacillin Molekülü

Bu bulgular, kinoksalin iskeletinin antibakteriyel ilaç tasarımında umut verici bir yapı taşı olduğunu ve uygun şekilde türevlendirilerek potansiyel geniş spektrumlu ajanlara dönüştürülebileceğini göstermektedir. Gelecekte bu tür bileşiklerin modifikasyonu ile daha etkili ve seçici antibakteriyel ajanların geliştirilmesi mümkün olabilir.

Bir diğer çalışmada, simetrik ve asimetrik olarak 2,3-disübstitüe edilmiş kinoksalin türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bazı türevlerin, özellikle simetrik disübstitüe edilenlerin, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* gibi bakterilere karşı belirgin antibakteriyel aktivite gösterdiği bulunmuştur [16].

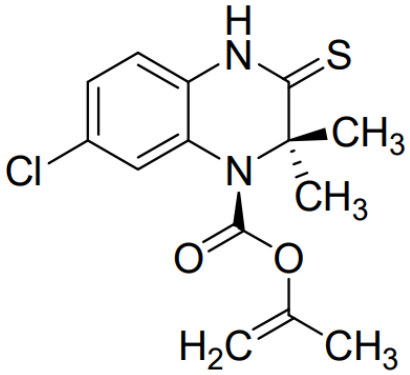


Şekil 2.22. Bazı Simetrik 2,3-disübstitüe Edilmiş Kinoksalin Türevleri

2.3.4. Antiviral Aktivite

Kinoksalin halkası, antiviral ilaç tasarımında önemli bir yapı taşı olarak kabul edilmektedir. Yapısal esnekliği ve çeşitli fonksiyonel gruplarla modifiye edilebilme yeteneği sayesinde, kinoksalin türevleri geniş bir antiviral etki spektrumuna sahip bileşiklerin geliştirilmesinde kullanılmaktadır.

2020 yılında yayımlanan bir çalışmada kinoksalin türevlerinin antiviral aktivitelerini incelemiştir. Bu derlemede, kinoksalin iskeletine sahip bileşiklerin HIV-1, HCV, HSV ve SARS-CoV-2 gibi çeşitli virüslere karşı potansiyel inhibitörler olduğu belirtilmiştir. Özellikle HIV-1 ters transkriptaz inhibitörü olan S-2720 bileşiği dikkat çekmiştir. Bu çalışmalar, kinoksalin türevlerinin antiviral ilaç geliştirme süreçlerinde umut verici adaylar olduğunu göstermektedir [17].



Şekil 2.23. S-2720 Bileşiğinin Yapısı

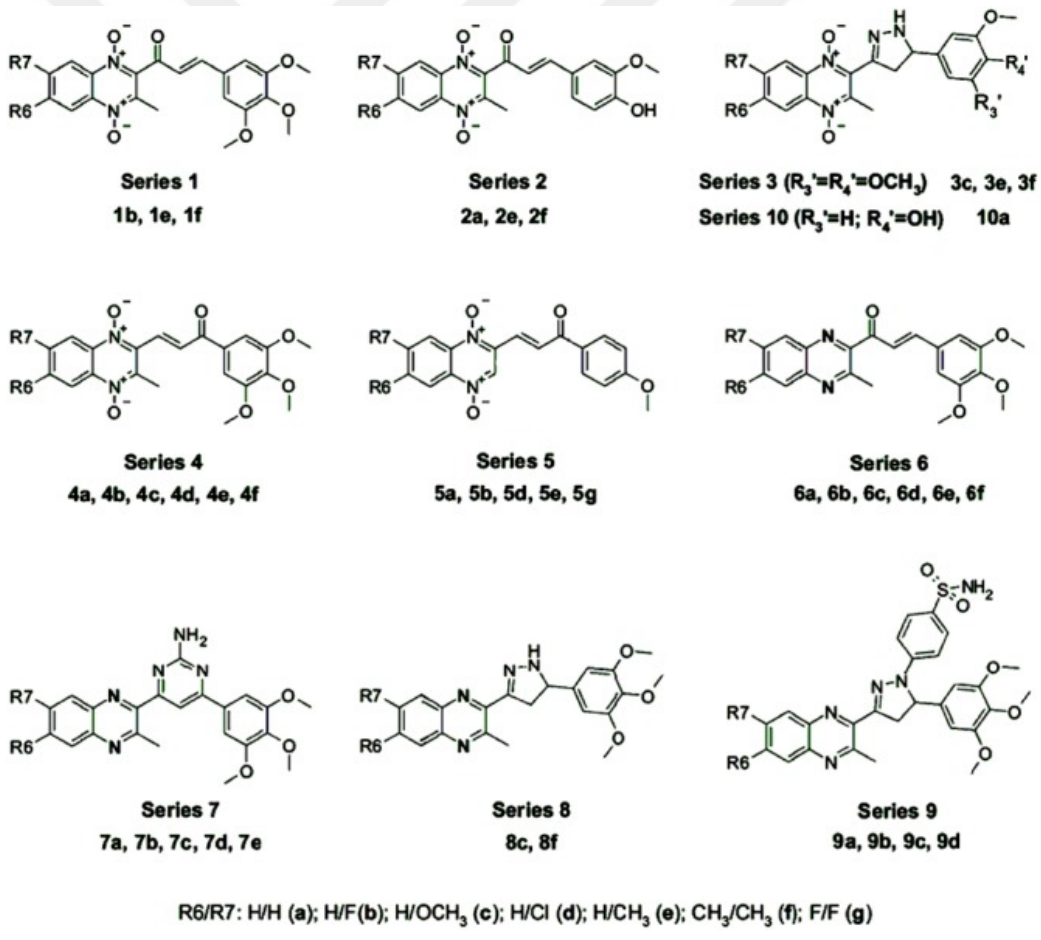
Antiviral aktivite potansiyeline sahip kinoksalin türevleri üzerine yapılan başka bir çalışmada, hedef moleküllerin yalnızca biyolojik etkileri değil, aynı zamanda yapısal doğrulukları da çeşitli spektroskopik yöntemlerle doğrulanmıştır. Bu kapsamda yürütülen bir çalışmada, farklı ikame grupları içeren yeni kinoksalin türevleri sentezlenmiş ve sentez verimleri %55 ila %92 arasında değişen oranlarda elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşikler, yapısal doğruluklarının teyidi amacıyla NMR, IR ve kütle spektrometrisi (MS) ile karakterize edilmiştir. NMR spektrumlarında, kinoksalin halkasına ait karakteristik aromatik proton sinyalleri gözlemlenmiş; IR spektrumlarında ise C=O (karbonil) ve NH (amin) fonksiyonel gruplarına karşılık gelen absorpsiyon bantları tanımlanmıştır. Bu fonksiyonel grupların varlığı, ilgili bileşiklerin antiviral aktivite gösterebilmesi açısından kritik öneme sahip olup, moleküler tanıma ve bağlanma süreçlerine katkı sunduğu düşünülmektedir.

Bu bulgular, yalnızca biyolojik test sonuçlarıyla değil, aynı zamanda analitik karakterizasyon verileriyle de desteklenen, antiviral ilaç adayı olarak değerlendirilebilecek nitelikte yeni kinoksalin türevlerinin geliştirildiğini göstermektedir [18].

2.3.5. Antioksidan ve Antienflamatuvar Aktivite

1,4-di-N-oksit kinoksalin türevleri (QdNO'lar), hem antienflamatuvar hem de antioksidan aktiviteleri ile dikkat çeken farmakofor yapıdadır. Bu bileşiklerin inflamasyon sürecinde önemli rol oynayan lipoksijenaz (LOX) enzimini inhibe ettiği ve böylece araşidonik asit türevi olan lökotrienlerin oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Ayrıca, reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı gösterdikleri radikal süpürücü özellikler sayesinde oksidatif stresi azaltıcı etki de göstermektedirler. Yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışmalarında, özellikle fenolik gruplar**,** serbest aminopirazolin halkaları ve α,β-doymamış keton sistemlerinin aktiviteyi artırdığı belirlenmiştir. QdNO yapısında yer alan N-oksit gruplarının ise bu biyolojik etkileri anlamlı şekilde güçlendirdiği tespit edilmiştir. Literatürde, bazı QdNO türevlerinin, referans ilaç indometazinden daha güçlü antiinflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir [19].



Şekil 2.24. Antiinflamatuar ve antioksidan aktivitelere sahip QdNO'lar

Bu yönleriyle QdNO'lar, kanser önleme**,** kronik inflamasyonun tedavisi **ve** oksidatif stresle ilişkili hastalıkların yönetimi açısından umut verici adaylardır.

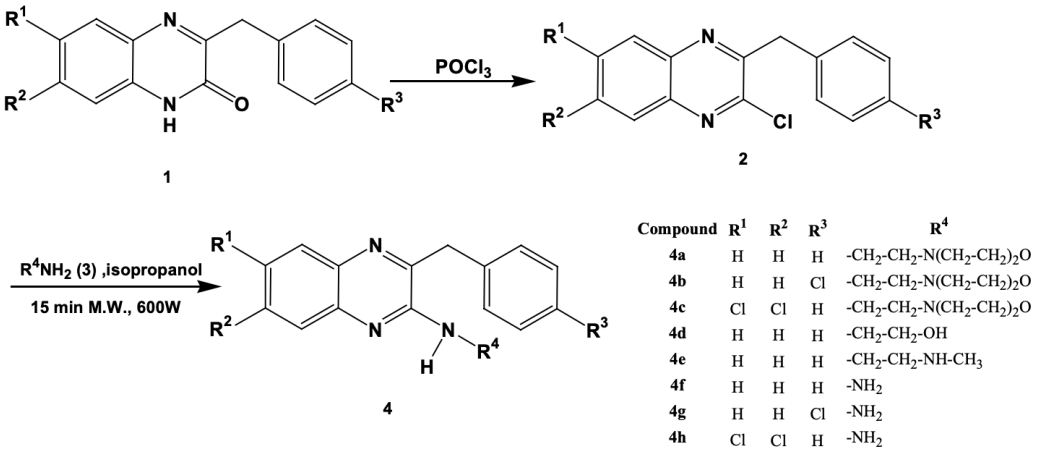
2.3.6. Antidepresan Aktivite

Kinoksalin iskeleti taşıyan bileşikler, son yıllarda merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde gösterdikleri farmakolojik etkiler nedeniyle antidepresan ilaç araştırmalarında dikkat çekmektedir. Bu bileşiklerin antidepresan etkileri, monoamin nörotransmitter sistemleri (serotonin, noradrenalin, dopamin) üzerindeki düzenleyici etkileri ve çeşitli reseptörlerle olan etkileşimleri üzerinden değerlendirilmektedir.

N-(piridin-3-il) kinoksalin-2-karboksamid (QCF-21) adlı bileşik, 5-HT_3 reseptör antagonisti olarak tanımlanmış ve çeşitli davranışsal testlerde antidepresan ve anksiyolitik etkiler göstermiştir. Farelerde yapılan zorunlu yüzme testi (FST) ve sıçan kuyruğunu asma testi (TST) gibi modellerde, QCF-21'nin immobilite süresini anlamlı derecede azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu bileşik reserpinle indüklenen hipotermiyi tersine çevirmiş ve 5-HTP ile indüklenen baş sallama tepkisini artırmıştır, bu da serotonerjik sistem üzerindeki etkisini göstermektedir [20].

Monoamin oksidaz A (MAO-A), beyindeki serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi monoamin nörotransmitterlerin yıkımından sorumlu olan enzimlerden biridir. Bu nörotransmitterlerin düzeylerindeki azalma, depresyon başta olmak üzere çeşitli duygudurum bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle MAO-A inhibitörleri, antidepresan ilaç sınıfında önemli bir yer tutar.

3-benzil-2-substitüe kinoksalin türevleri, MAO-A enzimini seçici olarak inhibe eden bileşikler olarak tanımlanmıştır. Bu bileşiklerin, depresyon tedavisinde kullanılan mevcut MAO-A inhibitörlerine alternatif olabilecek potansiyele sahip olduğu belirtilmiştir. Yapılan biyolojik değerlendirmeler sonucunda, test edilen tüm 4a–4h numaralı bileşiklerin MAO-A üzerindeki inhibitör etkisinin, MAO-B üzerindekine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Özellikle 4a, 4b ve 4g bileşikleri, MAO-A enzimine karşı en yüksek seçiciliği gösteren türevler olarak öne çıkmaktadır [21].



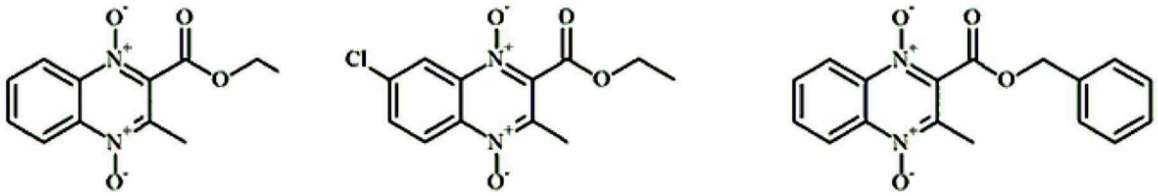
Compound	R^1	R^2	R^3	R^4
4a	H	H	H	$-CH_2-CH_2-N(CH_2-CH_2)_2O$
4b	H	H	Cl	$-CH_2-CH_2-N(CH_2-CH_2)_2O$
4c	Cl	Cl	H	$-CH_2-CH_2-N(CH_2-CH_2)_2O$
4d	H	H	H	$-CH_2-CH_2-OH$
4e	H	H	H	$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$
4f	H	H	H	$-NH_2$
4g	H	H	Cl	$-NH_2$
4h	Cl	Cl	H	$-NH_2$

Şekil 2.25. MAO-A Enzimini Seçici Olarak İnhibe Eden 3-benzil-2-substitüe Kinoksalin Türevleri

2.3.7. Antitüberküloz Aktivite

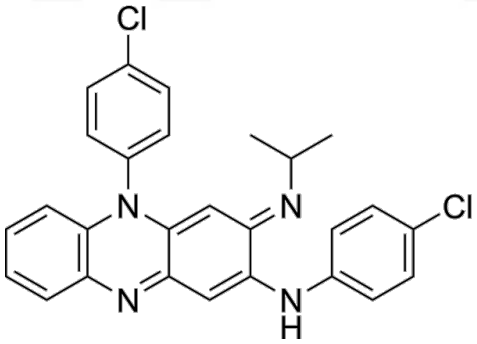
Tüberküloz (TB), dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaya devam eden, genellikle *Mycobacterium tuberculosis* tarafından enfekte edilen bulaşıcı bir hastalıktır. Son yıllarda, özellikle çok ilaca dirençli (MDR-TB) ve tedaviye dirençli suşların artması, mevcut tedavi seçeneklerini yetersiz kılmakta ve yeni antitüberküloz ajanların geliştirilmesini zorunlu hale getirmektedir. Bu bağlamda, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip azotlu heterosiklik bileşiklerden biri olan kinoksalin türevleri**,** antitüberküloz tedavi araştırmalarında dikkat çeken moleküler iskeletlerden biri haline gelmiştir.

Özellikle 1,4-di-N-oksit kinoksalin (QdNO) yapısında türevlenen bileşikler, hem replikasyon halindeki hem de durgun (non-replicating) fazdaki mikobakteri hücrelerine karşı etkili sonuçlar göstermektedir. Bu etkiler, QdNO türevlerinin mikobakteriyel hücrede reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve DNA hasarı oluşturma yoluyla bakterisidal etki göstermesiyle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, düşük sitotoksisite profiliyle dikkat çeken bazı türevler, hayvan modellerinde de başarılı sonuçlar vermektedir [19].



Şekil 2.26. Antitüberküloz Aktivite Gösteren Bazı Kinoksalin Türevleri

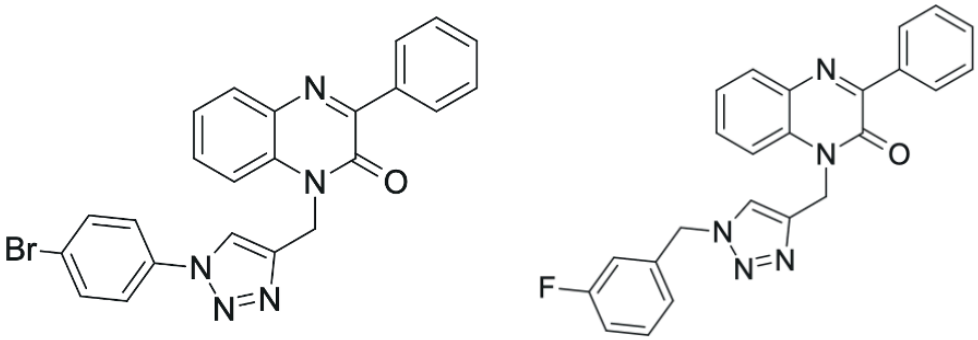
Klofazimin ise yapısal olarak kinoksalin iskeletine benzerlik gösteren, aromatik ve redoks-aktif özellikleriyle dikkat çeken bir bileşik olup, özellikle çok ilaca dirençli (*MDR*) *Mycobacterium tuberculosis* suşlarına karşı gösterdiği etkinlikle ön plana çıkmaktadır. Kinoksalin türevlerinde olduğu gibi clofazimin de antimikobakteriyel etkisi, hücre içi redoks döngüsü aracılığıyla reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine, mikobakteriyel DNA ile etkileşimine ve hücre zarında bozulmaya yol açan fosfolipid birikimine dayanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da MDR-TB tedavisinde önerilen bu bileşik, lipofilik yapısı sayesinde fagositik hücrelerde birikerek uzun süreli etki göstermekte; özellikle yavaş çoğalan veya dormant mikobakterilere karşı etkili olması nedeniyle tedavi süresini kısaltıcı potansiyele sahip bir ajan olarak değerlendirilmektedir [22].



Şekil 2.27. Klofazimin Yapısı

2.3.8. Antidiabetik Aktivite

Kinoksalin türevleri, son yıllarda antidiabetik potansiyelleriyle dikkat çeken heterosiklik bileşikler arasında yer almaktadır. Özellikle 2023 yılında yayımlanan bir çalışmada, yeni sentezlenen kinoksalinon türevleri üzerinde yapılan in vitro değerlendirmelerde, 5i ve 6b numaralı bileşiklerin hipoglisemik etkilerinin, pozitif kontrol olarak kullanılan pioglitazon ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiklerin, hücre içi oksidatif stresi azaltarak ve GLUT4, SGLT2 ve GLUT1 gibi glukoz taşıyıcı proteinlerle etkileşimleri modüle ederek hipoglisemik etkilerini gösterdiği düşünülmektedir [23].



5i 6b

Şekil 2.28. Antidiabetik Etkinlik Gösteren Kinoksalin Türevleri

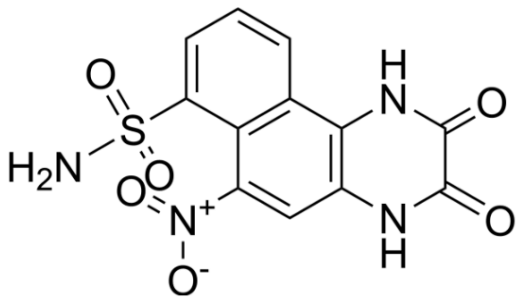
Başka bir çalışmada ise, kinoksalin çekirdeğine sahip yeni bileşiklerin DPP-4 (Dipeptidil peptidaz-4) inhibitörleri olarak tasarlandığı ve bu bileşiklerin hipoglisemik etkilerinin değerlendirildiği belirtilmiştir. Bu bileşiklerin, DPP-4 enzimine karşı inhibitör etkiler gösterdiği ve hipoglisemik ajanlar olarak potansiyel taşıdığı ifade edilmiştir [24].

Bu çalışmalar, kinoksalin türevlerinin antidiabetik etkinliklerinin, oksidatif stresin azaltılması, glukoz taşıyıcı proteinlerle etkileşimlerin modülasyonu ve DPP-4 inhibisyonu gibi mekanizmalarla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, kinoksalin türevlerinin antidiabetik ajanlar olarak geliştirilmesi için umut verici bir temel oluşturmaktadır.

2.3.9. Antikonvülzan Aktivite

Kinoksalin türevleri, antikonvülzan (nöbet önleyici) etkileriyle dikkat çeken heterosiklik bileşikler arasında yer almaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, bu türevlerin özellikle glutamat reseptörleri üzerindeki etkileri sayesinde epilepsi tedavisinde potansiyel taşıdığını göstermektedir.

NBQX (2,3-diokso-6-nitro-7-sülfamoil-benzo[f]kinoksalin), AMPA/kainat tipi glutamat reseptörlerine karşı antagonistik etkisi bulunan bir kinoksalin türevi olup, epilepsi tedavisine yönelik deneysel modellerde antikonvülzan etki gösterdiği belirlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, NBQX'un hem maksimal elektroşok hem de kimyasal konvülzanlarla indüklenen nöbet modellerinde antikonvülzan aktivite gösterdiği ve referans bileşiklerle kıyaslandığında dikkate değer bir nöbet önleyici profil sergilediği rapor edilmiştir. Bu etkiler, NBQX'un merkezi sinir sistemindeki aşırı glutamat salınımını baskılayarak nöroeksitotoksisiteyi azaltmasına bağlanmaktadır. Dolayısıyla NBQX ve benzeri kinoksalin türevleri, glutamaterjik sistemin modülasyonu yoluyla potansiyel antiepileptik ajanlar olarak değerlendirilmektedir [25].

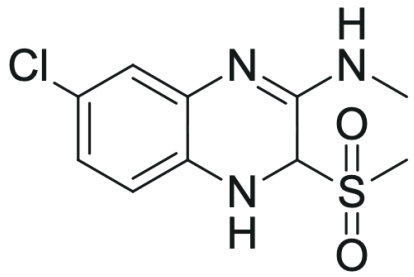


Şekil 2.29. NBQX (2,3-diokso-6-nitro-7-sülfamoil-benzo[f]kinoksalin) Bileşiği

2.3.10. Antiprotozoal Aktivite

Kinoksalin türevleri, çeşitli protozoal enfeksiyonlara karşı potansiyel antiprotozoal ajanlar olarak araştırılmaktadır. Özellikle kinoksalin-1,4-di-N-oksit (QdNO) türevleri, Giardia lamblia- Trichomonas vaginalis- Entamoeba histolytica gibi parazitlere karşı etkili olduğu gösterilmiştir [26].

Ayrıca, kinoksalin türevlerinin Leishmania amazonensis'e karşı da etkili olduğu gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada, kinoksalin türevlerinin Leishmania amazonensis'in promastigot formlarına karşı aktivitesi değerlendirilmiş ve bazı türevlerin yüksek antileishmanial aktivite gösterdiği bulunmuştur [27].

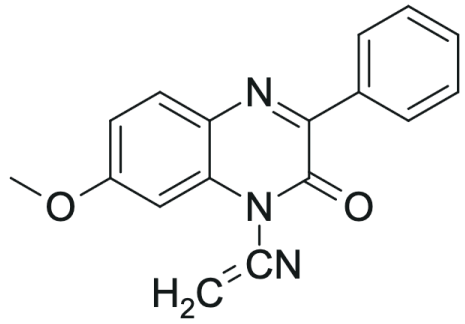


Şekil 2.30. Antileishmanial Etkinliği Bulunan Kinoksalin Türevi

Bu bulgular, kinoksalin türevlerinin antiprotozoal ajanlar olarak geliştirilmesi için umut verici bir temel oluşturmaktadır. Ancak, bu bileşiklerin klinik uygulamalarda kullanılabilmesi için daha fazla farmakokinetik ve toksikolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.11. Pestisidal Aktivite

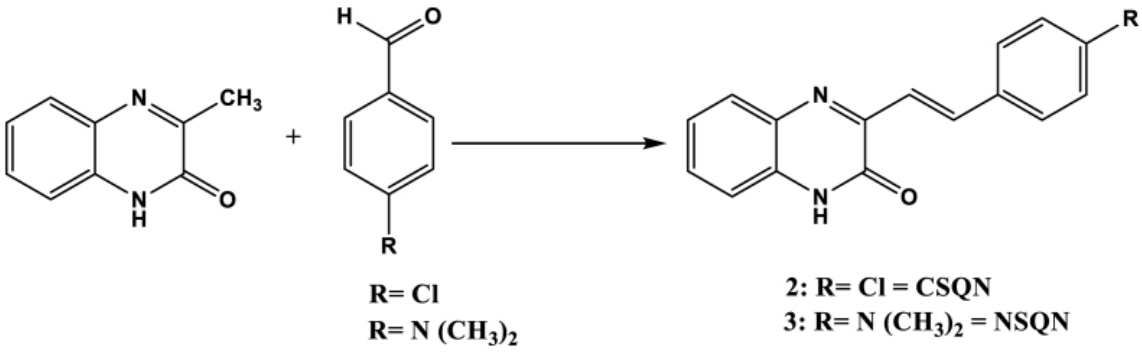
Kinoksalin türevleri, özellikle herbisit ve fungisit özellikleriyle öne çıkan pestisit adayları arasında yer almaktadır. Bu bileşikler, tarımsal üretimde bitki patojenlerine karşı etkili olmaları ve bazı enzim sistemlerini hedef alarak selektif toksisite göstermeleri sayesinde önem kazanmıştır. Literatürde, 2-(6-metoksi-2-okso-3-fenilkinoksalin-1(2H)-il)asetonitril adlı kinoksalin türevi, protoporfirinogen oksidaz inhibitörü olarak tanımlanmıştır ve *Colletotrichum* türleri gibi fitopatojenik organizmalara karşı güçlü fungisit etki göstermesiyle dikkat çekmektedir. Bu yapı, kinoksalin iskeletinin pestisit olarak kullanım potansiyeline güçlü bir örnek teşkil etmektedir [28].



Şekil 2.31. 2-(6-metoksi-2-okso-3-fenilkinoksalin-1(2H)-il)asetonitril Bileşiği

2.3.12. Metal Korozyon Önleyici Aktivite

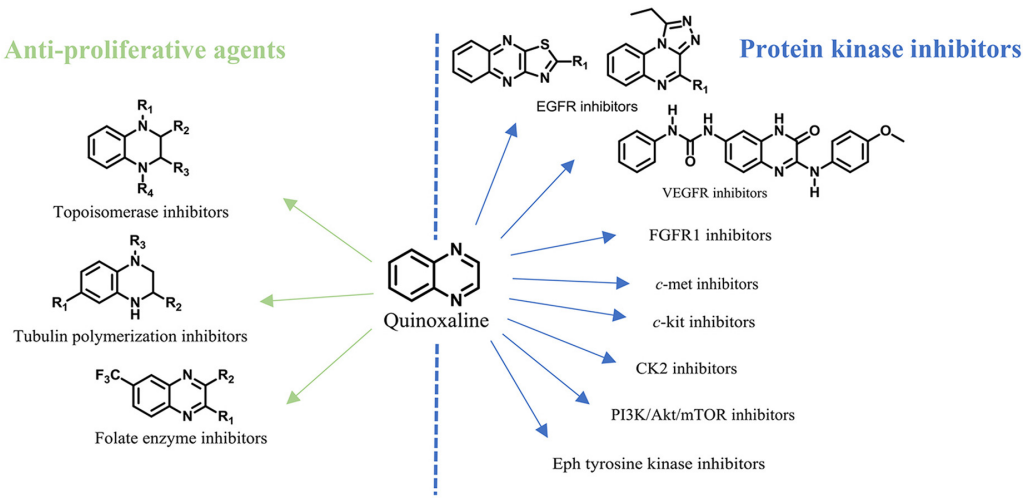
Kinoksalin türevleri, metal yüzeylerinde korozyonu önleyici etkileriyle dikkat çeken organik bileşikler arasında yer almaktadır. Bu bileşikler, özellikle çelik ve bakır gibi metallerin asidik ortamlarda korozyona karşı korunmasında etkili olmaktadır. Örneğin, (E)-3-(4-dimetilamino)kinoksalin-2(1H)-on (NSQN) adlı kinoksalin türevi, 1 M HCl çözeltisinde yumuşak çelik üzerinde %96'ya varan korozyon önleyici etkinlik göstermiştir. Bu etkinlik, NSQN'nin metal yüzeyine adsorbe olarak koruyucu bir tabaka oluşturması ve böylece metalin asidik ortamla temasını engellemesiyle açıklanmaktadır. Elektrokimyasal ölçümler ve yüzey analizleri, NSQN'nin karışık tipte bir inhibitör olduğunu ve Langmuir adsorpsiyon izotermini takip ettiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, kinoksalin türevlerinin metal korozyonunu önlemede potansiyel ajanlar olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir [29].



Şekil 2.32. (E)-3-(4-(dimetilamino) kinoksalin-2(1H)-on'un Molekül Yapısı (NSQN)

2.3.13. Anti-proliferatif ve Protein Kinaz İnhibitörü Aktivite

Kinoksalin türevleri, hücre proliferasyonunu baskılayarak antikanser etkiler gösteren önemli heterosiklik bileşikler arasında yer almaktadır. Bu bileşikler, özellikle hücre döngüsü düzenleyici mekanizmalar ve sinyal iletim yolları üzerinde etkili olarak tümör hücrelerinin çoğalmasını engeller. Antiproliferatif etkileri genellikle protein kinazlar (örneğin Pim-1, VEGFR-2) gibi hedeflere bağlanarak bu enzimlerin aktivitesini inhibe etmeleriyle ilişkilidir. Bu inhibisyon sonucunda hücre döngüsü durdurulur, apoptoz indüklenir ve tümör büyümesi baskılanır. Ayrıca, yüksek seçicilikleri ve düşük toksisiteleri sayesinde kinoksalin türevleri, yeni nesil hedefe yönelik antikanser ilaç adayları arasında değerlendirilmektedir [30].

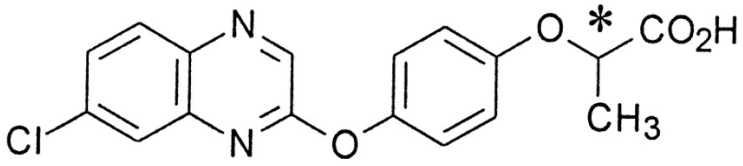


Şekil 2.33. Kinoksalin türevlerinin Antiproliferatif ve Protein Kinaz İnhibitörü Aktivitesi

2.3.14. Antitümoral Aktivite

Kinoksalin türevleri, antitümöral etkinlik gösteren önemli heterosiklik bileşikler arasında yer almakta olup, çeşitli mekanizmalar üzerinden kanser hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını baskılamaktadır. Bu türevler, başta topoizomeraz II inhibitörleri**,** tübülin polimerizasyon baskılayıcıları**,** folat metabolizması engelleyicileri **ve** protein kinaz inhibitörleri olmak üzere birçok hedef üzerinden antiproliferatif etki gösterir. Hücre döngüsünü durdurarak apoptoz indüklemeleri ve tümör anjiyogenezini engellemeleri sayesinde hem hematolojik malignitelerde hem de solid tümörlerde terapötik potansiyel taşımaktadırlar. Yapısal olarak kolay modifiye edilebilmeleri, kinoksalin türevlerini yeni nesil antikanser ilaç adayları arasında ön plana çıkarmaktadır.

XK469, kimyasal adıyla 2-{4-[(7-kloro-2-kinoksalinil)oksi]fenoksi}propiyonik asit, kinoksalin türevleri arasında dikkat çeken bir antitümör ajandır. Bu bileşik, özellikle topoisomeraz IIβ enzimini seçici olarak inhibe etme yeteneğiyle öne çıkar. Topoisomeraz IIβ'nin inhibisyonu, DNA replikasyonu ve hücre bölünmesi sırasında DNA'nın düzgün şekilde çözülmesini engelleyerek hücre döngüsünde G_2/M fazında duraklamaya ve apoptoza yol açar. Bu mekanizma, XK469'un çeşitli kanser hücre hatlarında antiproliferatif etkiler göstermesini sağlar [31].



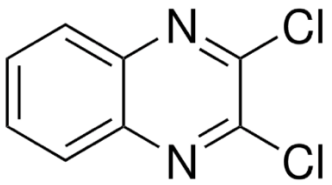
Şekil 2.34. XK469 Molekül Yapısı

3. YÖNTEM

3.1. KULLANILAN CİHAZLAR-KİMYASALLAR

Kurutma cihazı; Chem-Dry-Laboratory Devices Inc., USA. Erime noktası cihazı; Büchi SMP 20 (B-540). NMR spektrometresi: Varian UNITY INOVA 500. F-TIR spektrometresi: The JASCO 4700. Kütle spektrometresi: Thermo Finnigan TRACE DSQ GC/MS. İnce tabaka kromatografisi; DC-Alufolien Kieselgel 60 F254 (Merck). Rotavapor; Büchi-Heating Bath-B-490. Deneylerde kullanılan tüm teknik çözücüler (Kloroform, EtAc, hekzan, diklorometan, PET vb…) saflaştırılmıştır. Sentez sırasında kullanılan diğer kimyasal maddelerin tümü ticari olarak satın alınarak temin edilmiştir: 2,3-diklorokinoksalin, Na_2SO_4 (Merck), 1-(2-furoil)-piperazin (**1**), 1-piperonilpiperazin **(2**), 3-hidroksifenilpiperazin **(3**), 4-nitrofenilpiperazin **(4**), 2-siyanofenilpiperazin **(5),** 4-fluorofenilpiperazin **(6),** N-allilpiperazin **(7),** 1-[Bis(4-fluorofenil)metil]piperazin **(8**), 1-(2-aminoetil)piperidin **(9),** 1-(4-fluorobenzil)piperazin **(10),** piperazin **(11),** 1-amino-4-metilpiperazin **(12) ve** fenilpiperazin **(13).**

Çalışmamızda başlangıç maddesi olarak 2,3-diklorokinoksalin (A) kullanılmıştır.



Şekil 3.1. (A)' nın yapı formülü

2,3-diklorokinoksalin (A): Kapalı formülü $C_8H_4Cl_2N_2$ CAS Numarası: 2213-63-0, molekül ağırlığı 199.03 g/mol, erime noktası 151-152 ℃ beyaz - katı görünümlü maddedir.

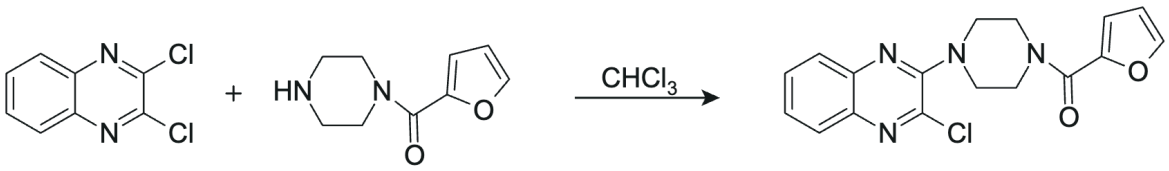
3.2. DENEYSEL YÖNTEMLER

2,3-diklorokinoksalin (A), piperazin/piperidin türevleri ile (1:1) eşit mol oranlarında alındı, oda sıcaklığında, 30 mL $CHCl_3$ ortamda 12 saat ile 1 gün boyunca karıştırılarak reaksiyon tamamlanması ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrolü ile sonlandırıldı. Ürüne kloroform ve 120 mL destile su eklenerek ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. Na_2SO_4 ile kurutulup, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silikagel destekli kolon kromatografisiyle saflaştırılarak, kurutma tabancasında kurutuldu.

3.3. YENİ KİNOKSALİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

3.3.1. 2,3-diklorokinoksalin ile 1-(2-furoil)-piperazin

2,3-diklorokinoksalin (0.5 g, 2.51 mmol) (A) bileşiğinin 1-(2-furoil)-piperazin (0.453 g, 2.51 mmol) (1) ile oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni (4-(3-klorokinoksalin-2-il)piperazin-1-il)(furan-2-il)metanon (1A) bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotogrofisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.

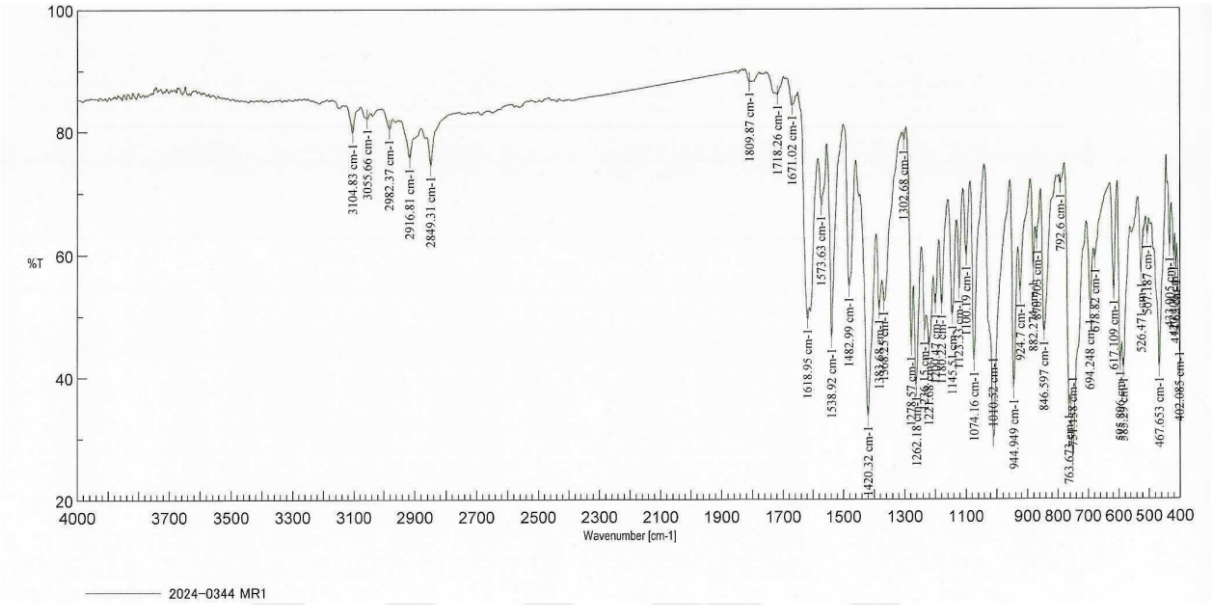


A 1 1A

Şekil 3.2. 1A Bileşiğinin Sentezi

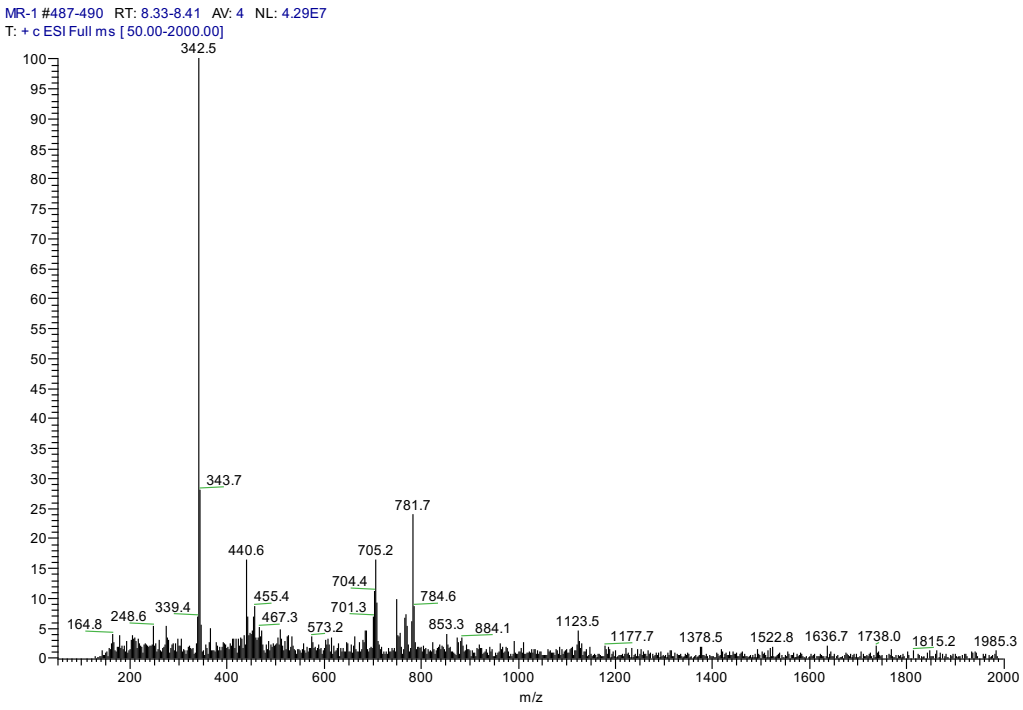
Bileşik sarı-turuncu katı formda; 0.27 g; %31.4 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.34 ($CHCl_3$/ PET/EtAc 2:2:1); Erime noktası 148.5-148.7°C' dir.

IR(ATR) spektrumunda 1A bileşiğinin; gerilme bandları $\nu_{max.}$: 3014, 3055 (Ar_{CH}), 2982, 2917, 2849 ($alifatik_{CH}$), 1718 (C=O), 1671 (C=N), 1619, 1574, 1539 cm^{-1} (C=C) gözlemlenmiştir.



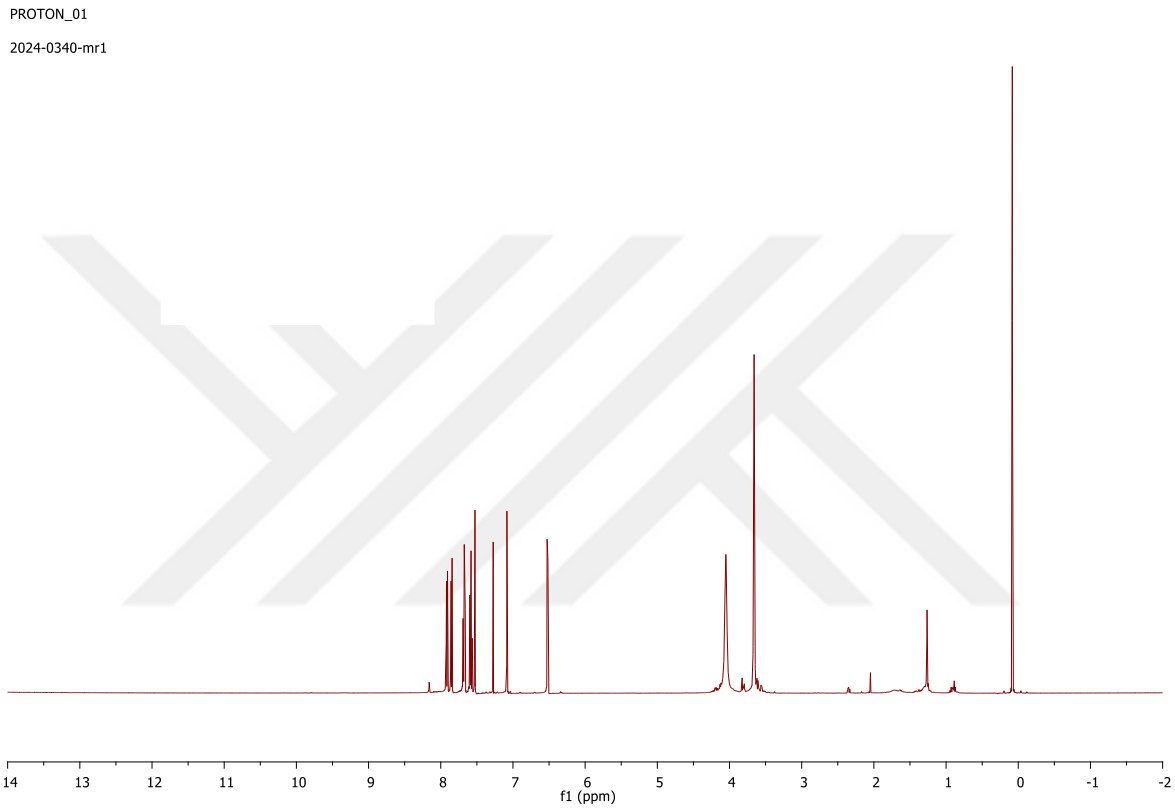
Şekil 3.3: IR (ATR) – (1A)

$C_{17}H_{15}ClN_4O_2$ (M_A=342.78 g/mol) kapalı formülüne sahip 1A'ın (+ESI) MS spektrumunda *m/z* %: 342.5 (100) $[M+H]^+$ 'dir.



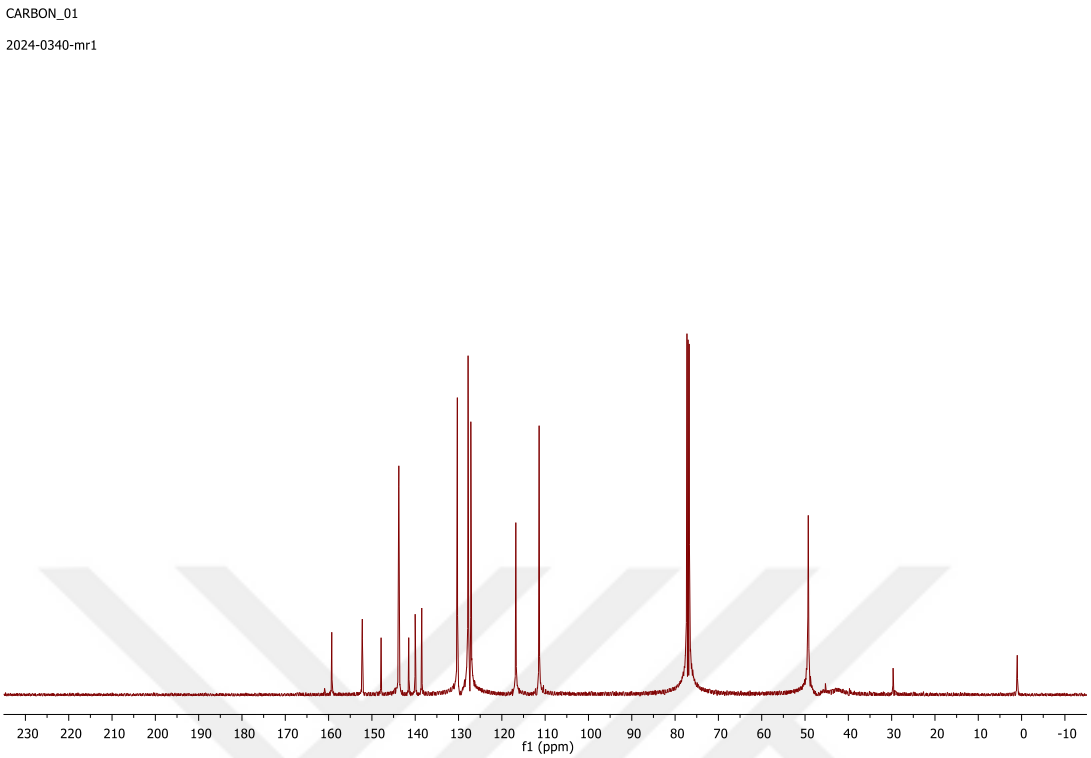
Şekil 3.4: MS (+ESI) – (1A)

1A bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumunda; piperazin-halkasına ait dört proton δ=3.56-3.60 ppm'de triplet, diğer dört proton ise δ=3.96' de geniş singlet vermiştir. Furan halkasına ait üç proton δ= 6.50-6.56 ppm' de multiplet, δ= 6.96-7.02 ppm'de dublet ve δ=7.44 ppm'de singlet olarak görülmüştür. Kinoksalin halkasına ait dört proton; δ=7.48-7.52 ve 7.56-7.62 ppm' de triplet ve δ=7.74-7.78 ve 7.80-7.84 ppm'de dublet olarak dağılmıştır.



Şekil 3.5: NMR (1H-$CDCl_3$) – (1A)

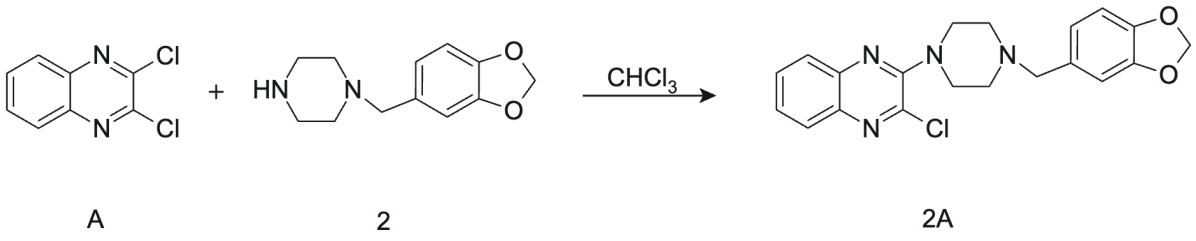
1A bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda; piperazin halkasına metilen karbonları δ = 44.7 ve 48.6 ppm'de gözlemlenmiştir. Furan halkasının metin karbonları (CH) δ =110.8 ve 116.1 ppm'de yer almaktadır. Furan ve kinoksalin halkalarına ait aromatik CH ve C'lara karşılık gelen toplam on farklı sinyal δ=126.5, 127.2, 129.7, 137.9, 139.4, 140.9, 143.2, 147.3, 151.6 ve 158.6 ve karbonil karbonu δ= 160.3 ppm'de gözlemlenmiştir. Bu veriler, başlangıç bileşiğine 1-(2-furoil)-piperazin halkasının bağlandığını destekler niteliktedir.



Şekil 3.6: NMR (13C-$CDCl_3$) – (1A)

3.3.2. 2,3-diklorokinoksalin ile 1-piperonilpiperazin

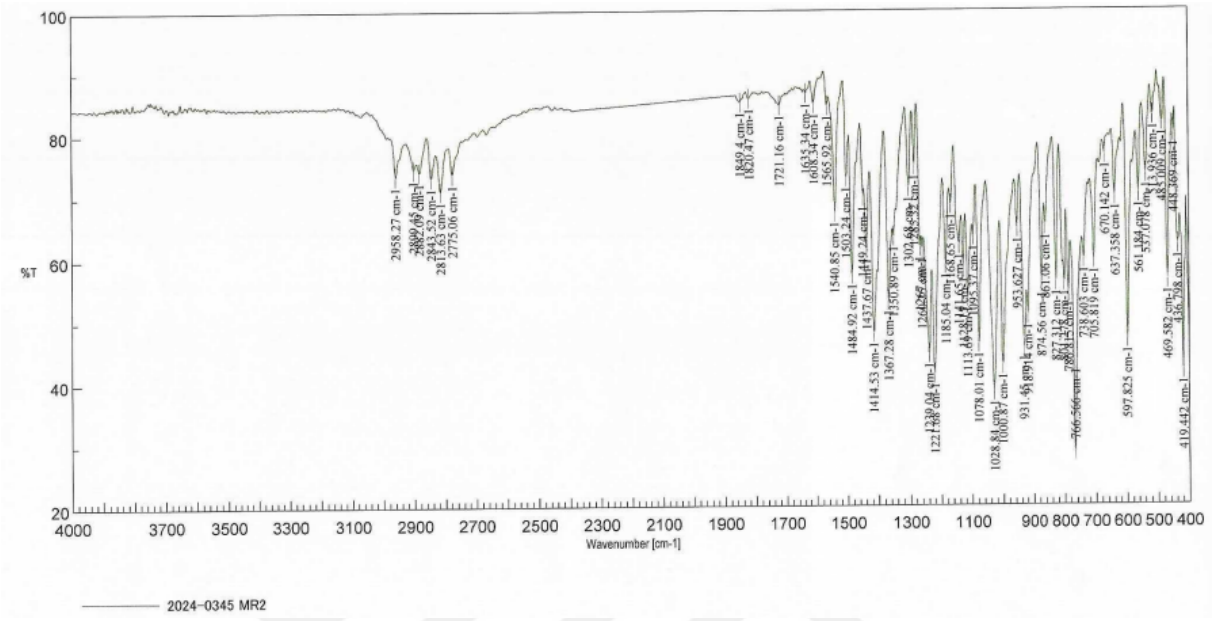
2,3-diklorokinoksalin (0.5 g, 2.51 mmol) (A) bileşiğinin 1-piperonylpiperazine (0.55 g, 2.51 mmol) (2) ile oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 2-(4-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil) piperazin-1-il)-3-klorokinoksalin (2A) bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotografisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.



Şekil 3.7. 2A Bileşiğinin Sentezi

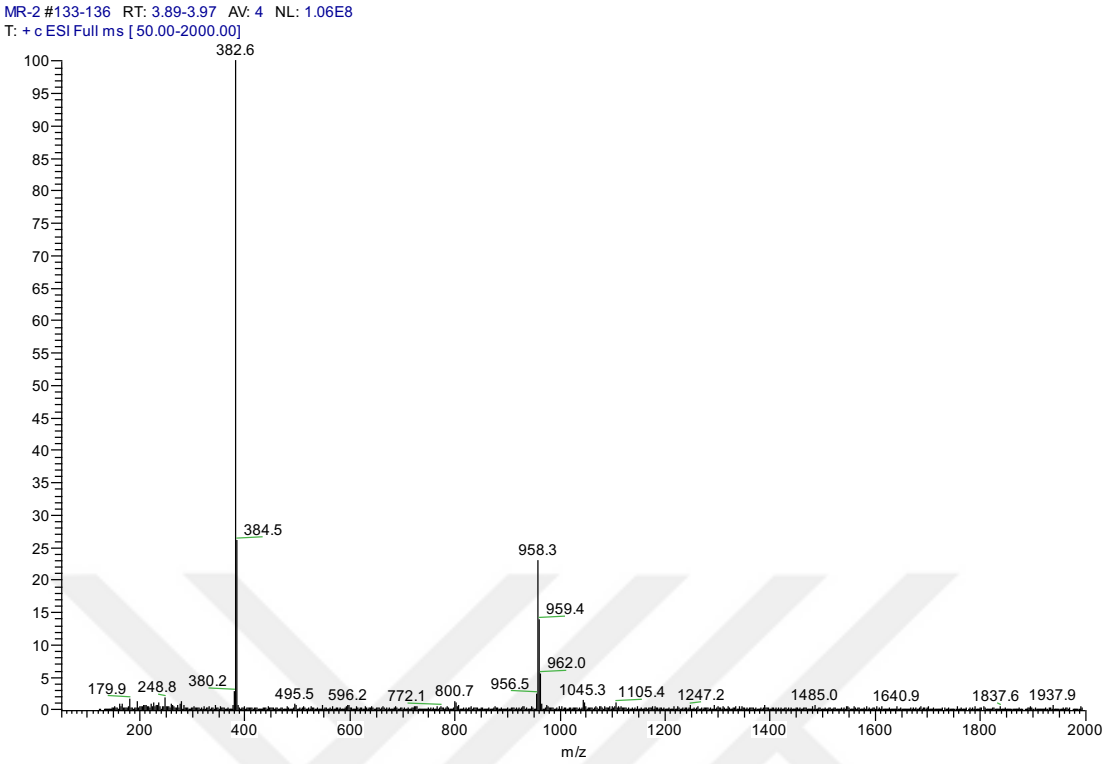
Bileşik krem rengi katı formda; 0.34 g; %36 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.15 ($CHCl_3$/PET/EtAc 2:2:1); Erime noktası 150.6-150.8°C' dir.

IR(ATR) spektrumunda 2A bileşiğinin; gerilme bandları $\nu_{max.}$: 2958 (Ar_{CH}), 2899, 2882, 2843, 2814, 2775 ($alifatik_{CH}$), 1721, 1635 (C=N), 1608, 1566,1541 (C=C) cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.



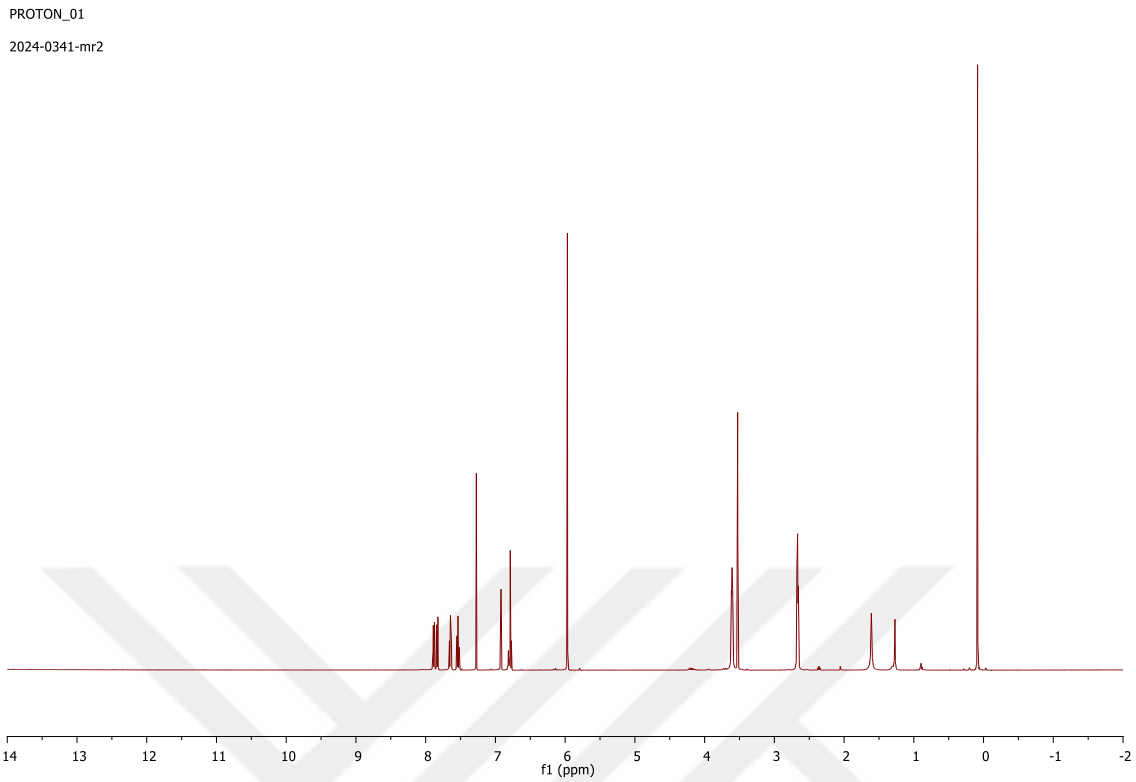
Şekil 3.8: IR (ATR) – (2A)

$C_{20}H_{19}ClN_4O_2$ (MA=382.84 g/mol) kapalı formülüne sahip 2A'nın (+ESI) MS spektrumunda *m/z* %: 382.6 (100) $[M+H]^+$ 'dir.



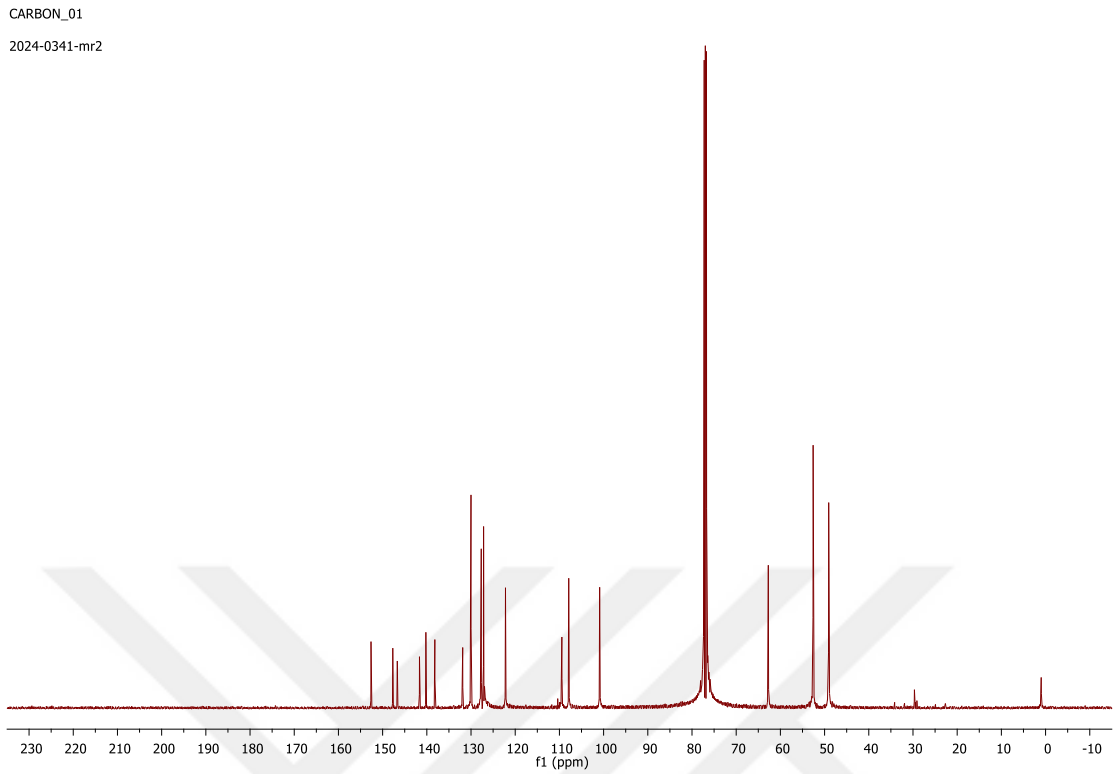
Şekil 3.9: MS (+ESI) – (2A)

2A bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumunda; piperonil grubuna bağlı metilen (N-CH_2) protonları δ= 2.59 ppm' de singlet olarak gözlemlenmiştir. Piperazin halkasına ait dört proton δ=3.46 ppm'de singlet, diğer dört proton ise δ=3.53–3.55 ppm aralığında dublet olarak yer almaktadır. Piperonil halkasında yer alan O-CH_2-O köprüsüne ait metilen protonları δ= 5.90 ppm'de singlet olarak görülmüştür. Aynı halkadaki aromatik protonlar ise δ=6.70–6.78 ppm aralığında triplet ve δ=6.86 ppm'de singlet şeklinde sinyal vermiştir. Kinoksalin halkasına ait aromatik dört proton; δ=7.44–7.50 ve δ=7.56–7.62 ppm' de triplet, δ=7.74–7.78 ve δ=7.82–7.84 ppm' de dublet olarak dağılmıştır.



Şekil 3.10: NMR (1H-$CDCl_3$)) – (2A)

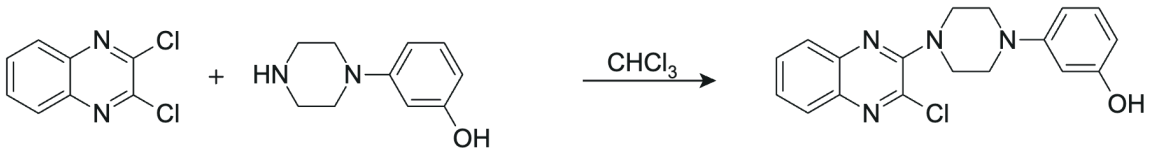
^{13}C NMR spektrumunda; piperazin halkasına ait metilen karbon atomları δ=48.9 ve 52.4 ppm'de gözlemlenmiştir. Piperonil grubundaki azota bağlı metilen karbonu (N-CH_2) δ=62.5 ppm'de, O-CH_2-O köprüsüne ait metilen karbonu δ=100.7 ppm'de yer almaktadır. Piperonil ve kinoksalin halkalarına ait aromatik CH ve C'lara karşılık gelen toplam onbir farklı sinyal δ=107.7, 109.3, 122.0, 126.8, 129.8, 131.7, 138.0, 140.0, 141.5, 146.5, 147.5 ve 152.4 ppm' de görülmüştür. Bu veriler, başlangıç bileşiğine 1-piperonilpiperazin halkasının bağlandığını destekler niteliktedir.



Şekil 3.11: NMR (13C-$CDCl_3$) – (2A)

3.3.3. 2,3-diklorokinoksalin ile 3-hidroksifenilpiperazin

2,3-diklorokinoksalin (1 g, 5,02 mmol) (A) bileşiğinin 3-hidroksifenilpiperazin (0.895 g, 5,02 mmol) (3) ile oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 3-(4-(3-klorokinoksalin-2-il)piperazin-1-il)fenol (3A) bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotografisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.

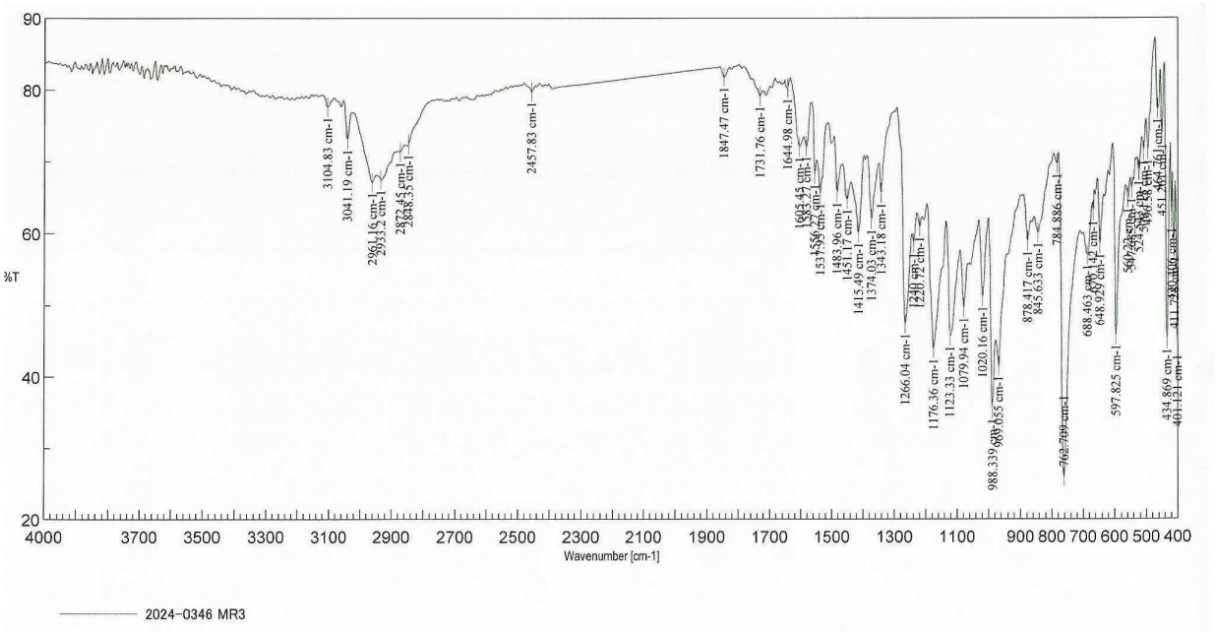


A 3 3A

Şekil 3.12. 3A Bileşiğinin Sentezi

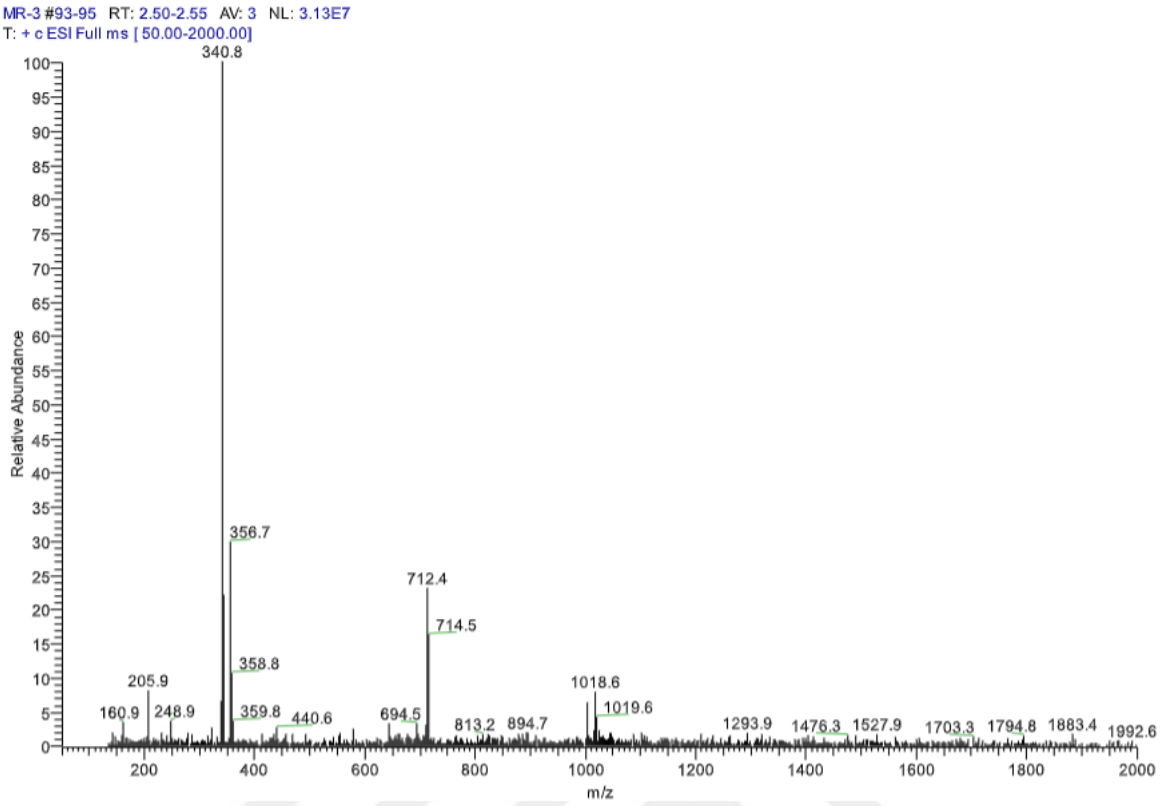
Bileşik kahverengi katı formda; 0.40 g; %41 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.64 ($CHCl_3$/PET/EtAc 2:2:1); Erime noktası 100.2-100.5°C' dir.

IR(ATR) spektrumunda 3A bileşiğinin; gerilme bandları $\nu_{max.}$: 3105, 3042, 2962, 2933 (Ar_{CH}), 2872, 2848 (alifatik$_{C-H}$), 1732, 1645 (C=N), 1605, 1584, 1556, 1537 (C=C) cm^{-1}' de gözlemlenmiştir.



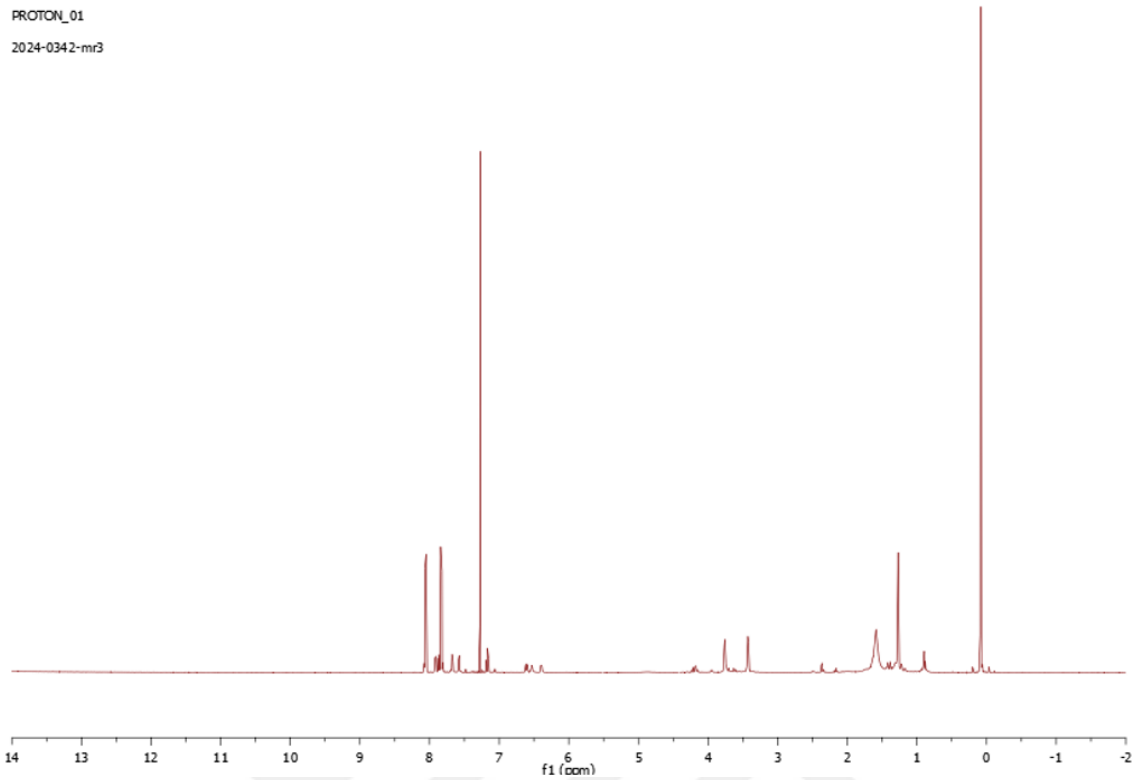
Şekil 3.13: IR (ATR) – (3A)

$C_{18}H_{17}ClN_4O_2$ (M_A=340,81 g/mol) kapalı formülüne sahip 3A'nın bileşiğinin (+ESI) MS spektrumunda iyon piki *m/z* %: 340,8 (100) $[M]^+$ 'dir.



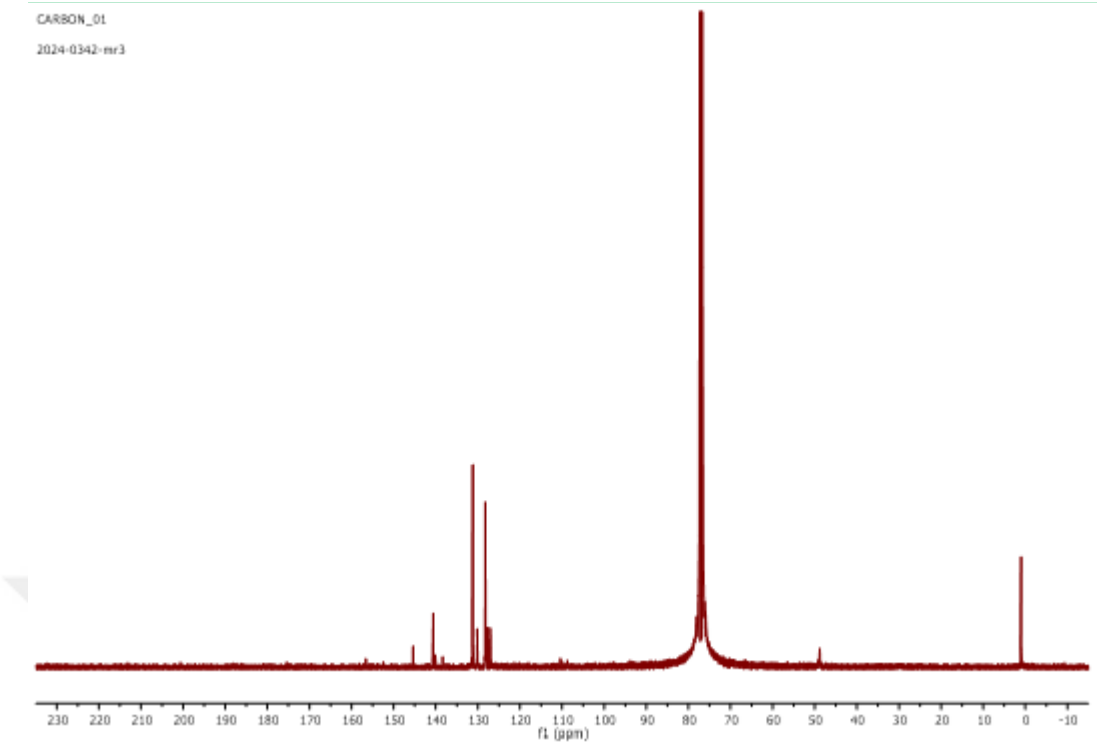
Şekil 3.14: MS (+ESI) – (3A)

3A bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumunda; hidroksil (–OH) grubuna ait proton δ=1.50 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. Piperazin halkasına bağlı metilen protonları δ=3.35–3.45 ve δ=3.70–3.80 ppm aralığında triplet olarak yer almaktadır. Fenol halkasına ait dört aromatik proton; δ=6.28–6.30 ppm aralığında dublet, δ=6.44 ppm'de geniş singlet (brs), δ=6.50–6.54 ppm aralığında dublet ve diğer bir proton δ=7.04–7.10 ppm aralığında triplet olarak sinyal vermiştir. Kinoksalin halkasına ait aromatik protonlar; δ=7.46–7.52 ve δ=7.56–7.62 ppm' de triplet olarak, δ=7.70–7.84 ve δ=7.94–8.00 ppm 'de multiplet olarak dağılmıştır.



Şekil 3.15: NMR (1H-$CDCl_3$) – (3A)

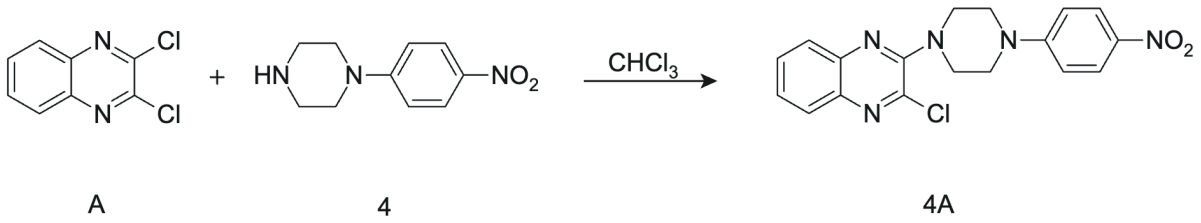
3A bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda; piperazin-halkasına ait metilen karbonları δ=48.6 ve 48.8 ppm'de gözlemlenmiştir. Fenol ve kinoksalin halkalarına ait aromatik CH ve C'lar ondört farklı sinyal olarak δ=108.6, 110.2, 126.9, 127.3, 127.6, 128.0, 129.9, 130.0, 130.9, 138.1, 139.9, 145.2, 152.2 ve 156.4 ppm'de yer almaktadır. Bu veriler, başlangıç bileşiğine 3-hidroksifenilpiperazin halkasının bağlandığını destekler niteliktedir.



Şekil 3.16: NMR (13C-$CDCl_3$) – (3A)

3.3.4. 2,3-diklorokinoksalin ile 4-nitrofenilpiperazin

2,3-diklorokinoksalin (1 g, 5,02 mmol) (A) bileşiğinin 4-nitrofenilpiperazin (1.04 g, 5,02 mmol) (4) ile oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 2-kloro-3-(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)kinoksalin (4A) bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotografisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.

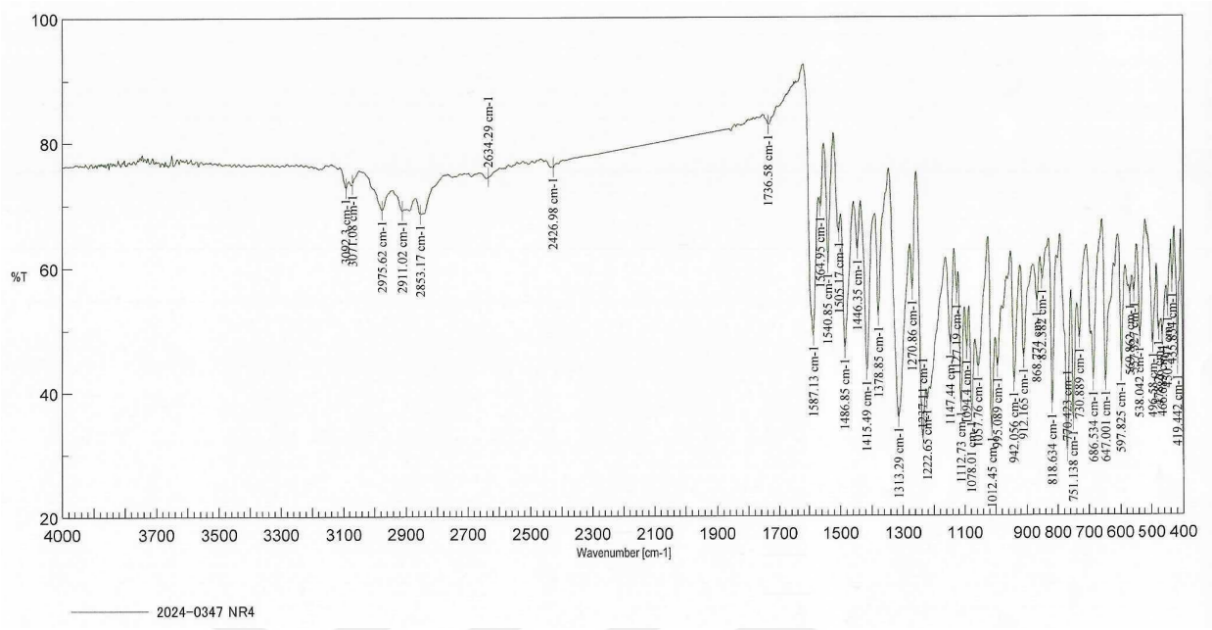


A 4 4A

Şekil 3.17. 4A Bileşiğinin Sentezi

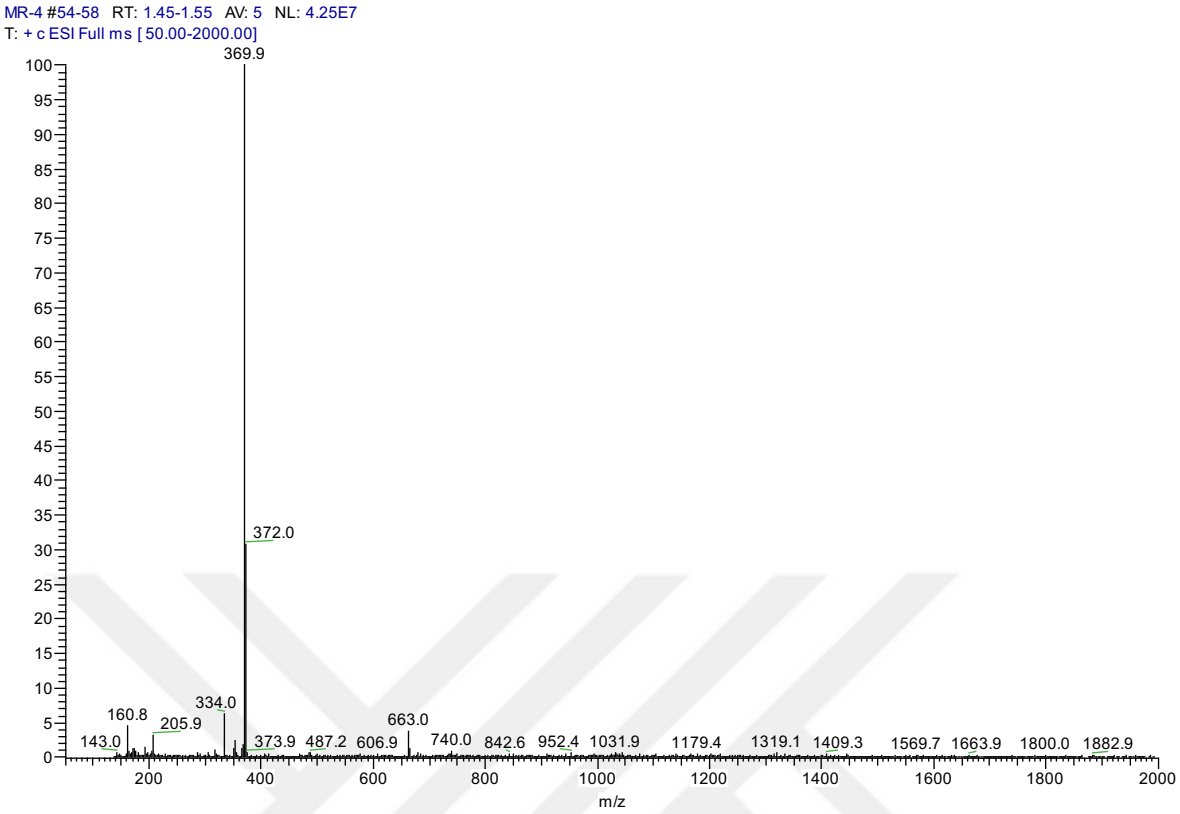
Bileşik turuncu katı formda; 0.70 g; %38 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.73 ($CHCl_3$/PET/EtAc 2:2:1); Erime noktası 184.0-184.2°C' dir.

IR(ATR) spektrumunda 4A bileşiğinin; gerilme bandları $\nu_{max.}$: 3092, 3071, 2970 (Ar_{CH}), 2911, 2853 ($alifatik_{CH}$), 1737 (C=N), 1587, 1564, 1540 (C=C) cm^{-1} de gözlemlenmiştir.



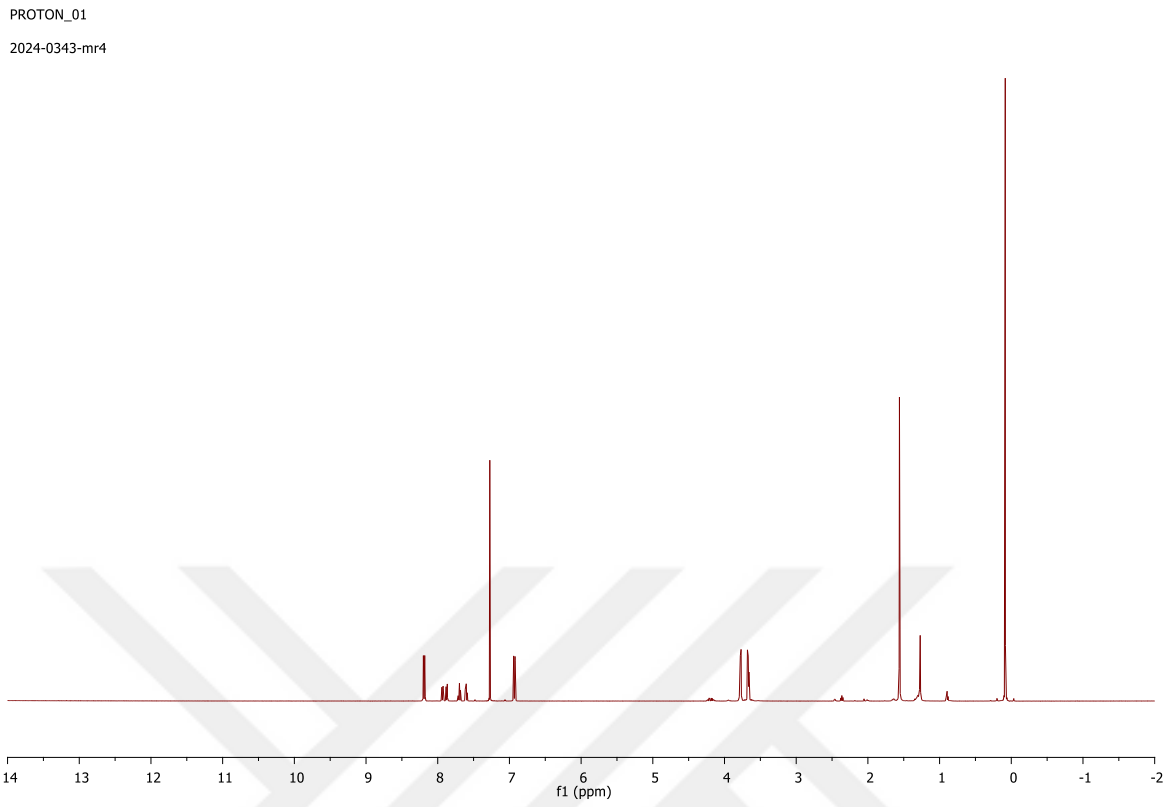
Şekil 3.18: IR (ATR) – (4A)

$C_{18}H_{16}ClN_5O_2$ (M_A=369.80 g/mol) kapalı formülüne sahip 3A'nın (+ESI) MS spektrumunda iyon piki *m/z* %: 369.9 (100) $[M]^+$ 'dir.



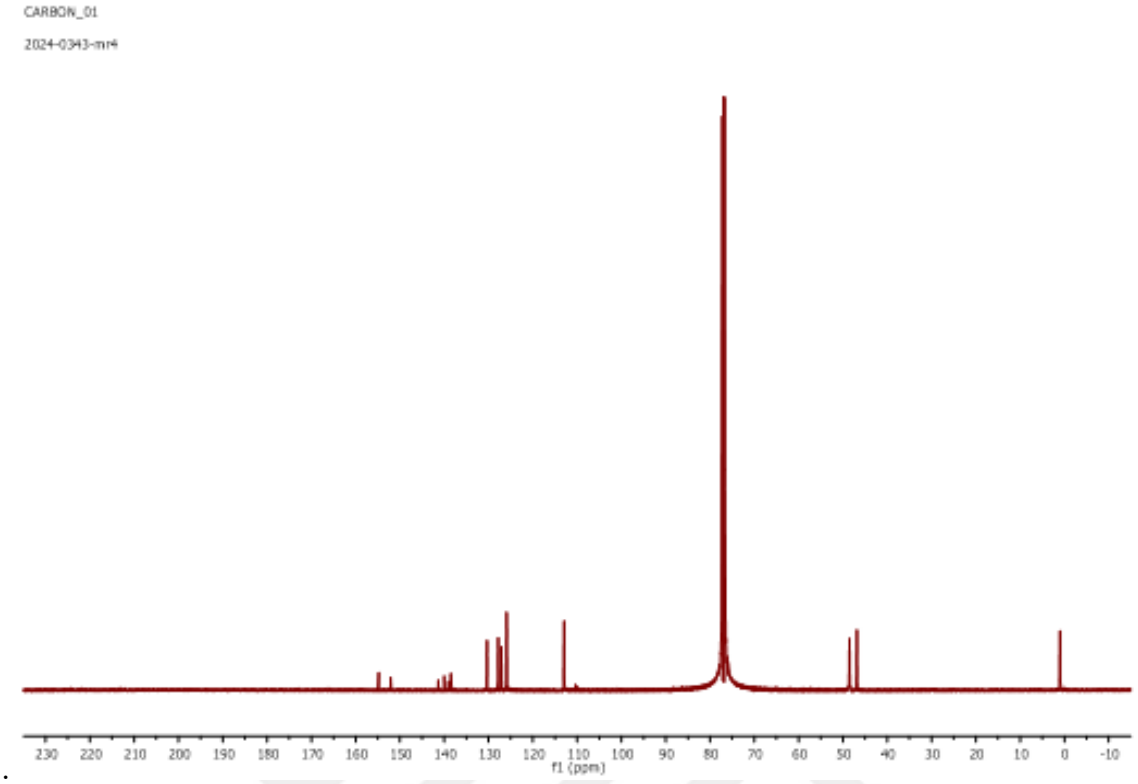
Şekil 3.19: MS (+ESI) – (4A)

4A bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumunda; piperazin halkasına bağlı metilen protonları δ=3.50–3.62 ve δ=3.68–3.75 ppm aralığında triplet olarak yer almaktadır. Nitro grubu ile sübstitüe aromatik fenil halkası protonları; δ=6.82–6.88 ppm aralığında dublet, δ=7.50–7.55 ve δ=7.58–7.66 ppm aralığında triplet şeklinde gözlemlenmiştir. Kinoksalin halkasına ait aromatik protonlar ise; δ=7.78–7.82, δ=7.84–7.88 ve δ=8.08–8.14 ppm aralığında dublet olarak sinyal vermiştir.



Şekil 3.20: NMR (1H-$CDCl_3$) – (4A)

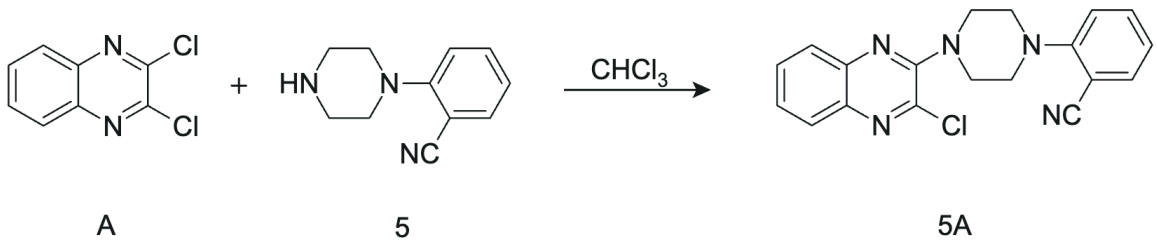
4A bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda; piperazin-halkasına ait metilen karbonları δ=46.2 ve 47.9 ppm'de gözlemlenmiştir. Nitrofenil ve kinoksalin halkalarına ait aromatik CH ve C' lar on iki farklı sinyal δ=109.7, 112.3, 125.3, 126.5, 127.2, 129.7, 137.9, 138.4, 139.4, 140.7, 151.5 ve 154.2 ppm bölgelerinde yer almaktadır. Bu veriler, başlangıç bileşiğine 4-nitrofenilpiperazin halkasının bağlandığını destekler niteliktedir.



Şekil 3.21: NMR (13C-$CDCl_3$) – (4A)

3.3.5. 2,3-diklorokinoksalin ile 2-siyanofenilpiperazin

2,3-diklorokinoksalin (1 g, 5,02 mmol) (A) bileşiğinin 2-siyanofenilpiperazin (0.94 g, 5,02 mmol) (4) ile oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni 2-(4-(3-klorokinoksalin-2-il)piperazin-1-il)benzonitril (5A) bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotografisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.

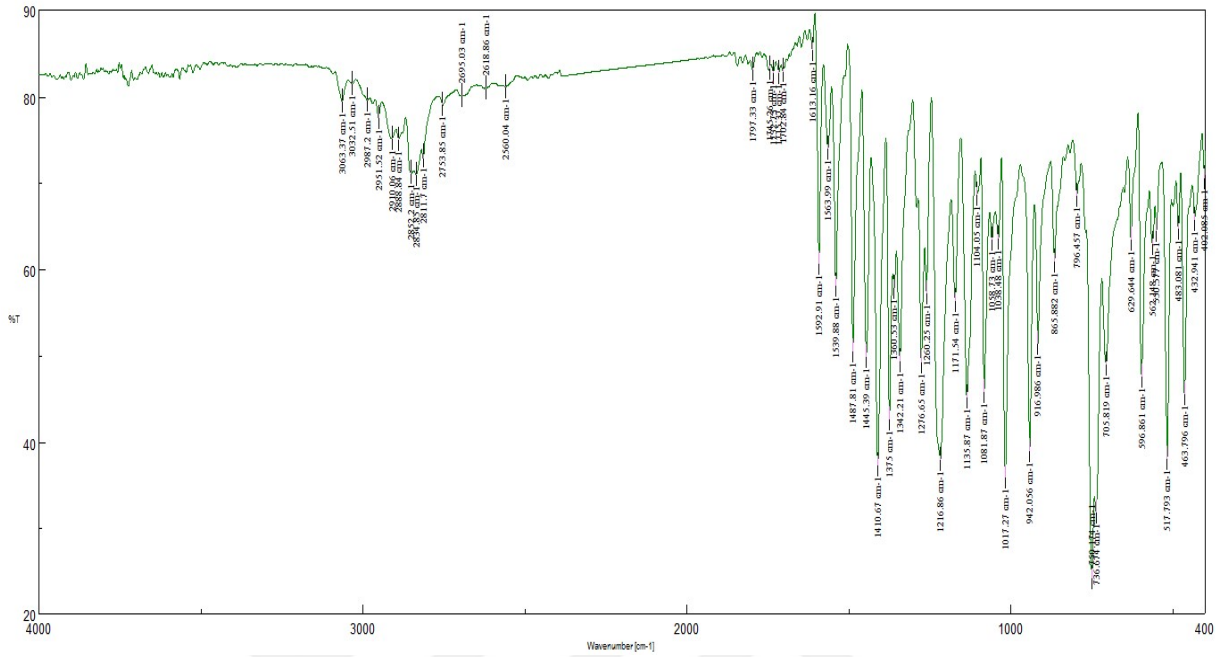


A 5 5A

Şekil 3.22. 5A Bileşiğinin Sentezi

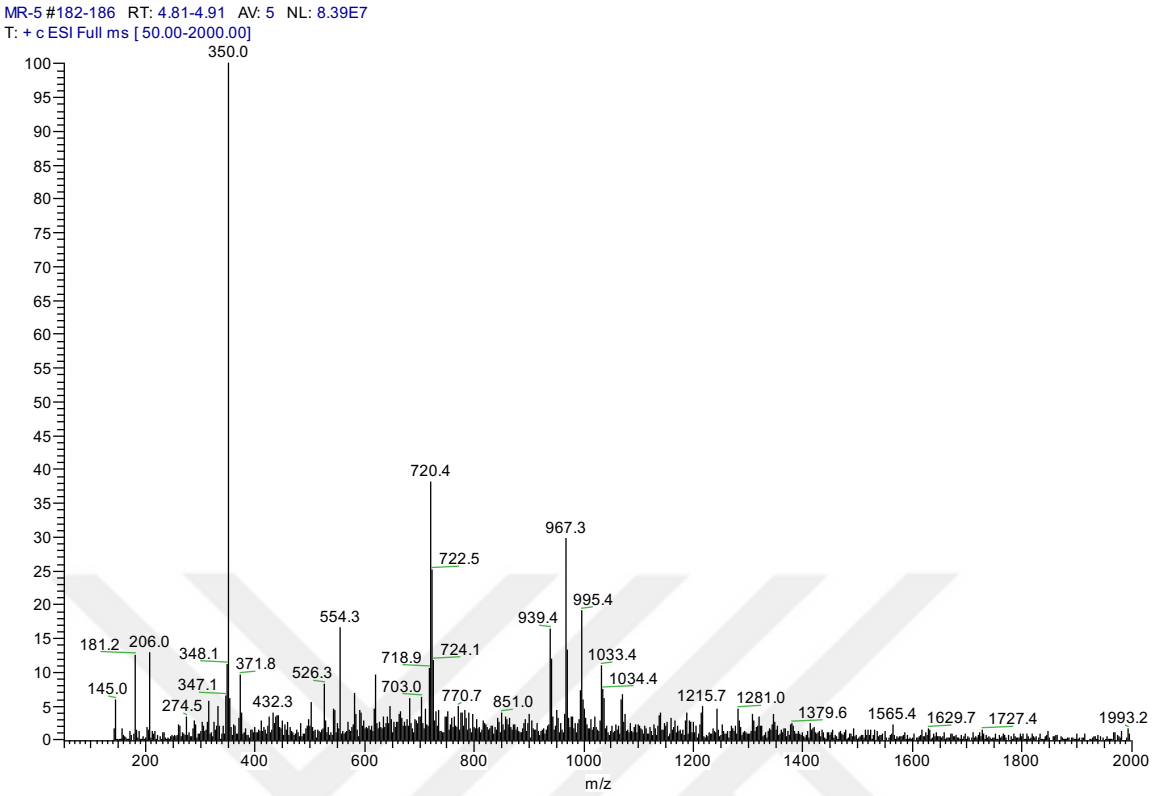
Bileşik turuncu katı formda; 0.51 g; %29 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.56 (PET/EtAc 5:1); Erime noktası 168.3-168.5°C' dir.

IR(ATR) spektrumunda 5A bileşiğinin; gerilme bandları $\nu_{max.}$: 3064, 2951, 2910 (Ar_{CH}), 2888, 2852, 2834 ($alifatik_{CH}$), 1613 (C=N), 1593, 1564, 1540 (C=C) cm^{-1}'' de gözlemlenmiştir.



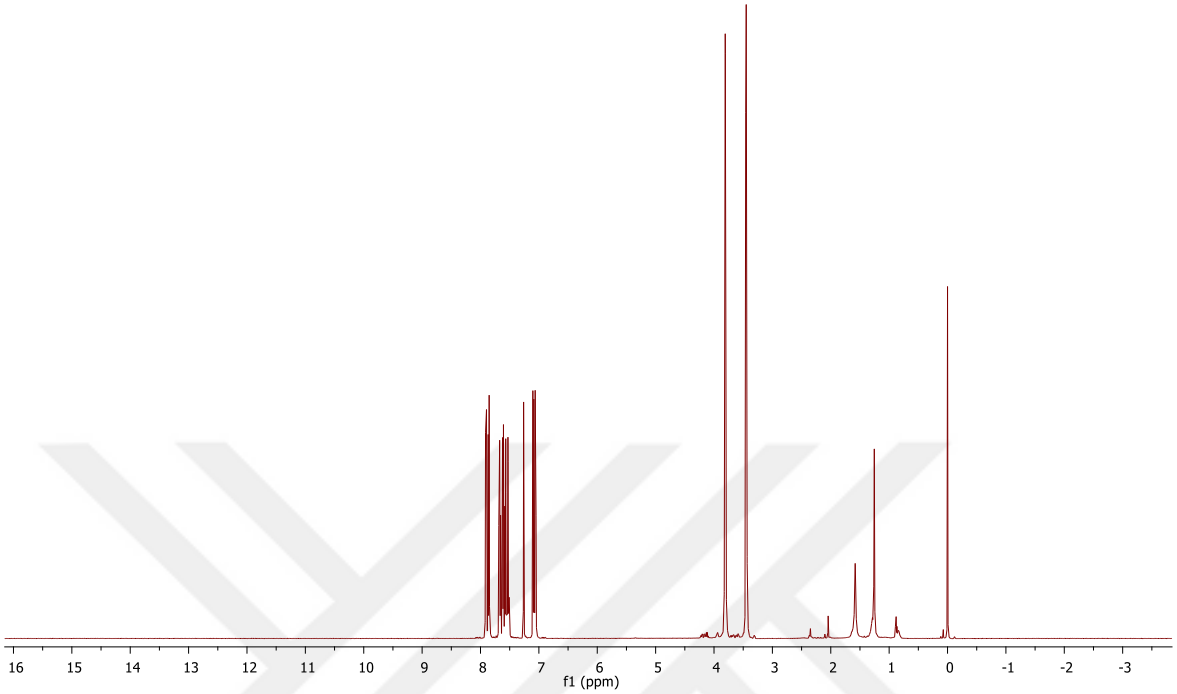
Şekil 3.23: IR (ATR) – (5A)

$C_{19}H_{16}ClN_5$ (M_A=349.82 g/mol) kapalı formülüne sahip 5A'nın (+ESI) MS spektrumunda iyon piki *m/z* %: 350.0 (100) $[M+H]^+$ 'dir.



Şekil 3.24: MS (+ESI) – (5A)

5A bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumunda; piperazin-halkasına bağlı metilen protonları δ=3.40–3.50 ppm ve δ=3.75–3.85 ppm aralığında triplet olarak yer almaktadır. Fenil halkasına ait iki proton; δ=7.05–7.10 ppm' de kuartet, diğer iki proton δ=7.50–7.67 ppm aralığında multiplet şeklinde gözlemlenmiştir. Kinoksalin halkasına ait dört proton ise; δ=7.50–7.67 ppm' de fenil halkası protonları ile beraber multiplet, δ=7.68-7.70 ve δ=7.90–7.93 ppm'de triplet, δ=7.85–7.87 ppm' de dublet, olarak sinyal vermiştir. Bu veriler, başlangıç bileşiğine 2-siyanofenilpiperazin halkasının bağlandığını destekler niteliktedir.



Şekil 3.25: NMR (1H-$CDCl_3$) – (5A)

3.3.6. 2,3-diklorokinoksalin ile 4-florofenilpiperazin

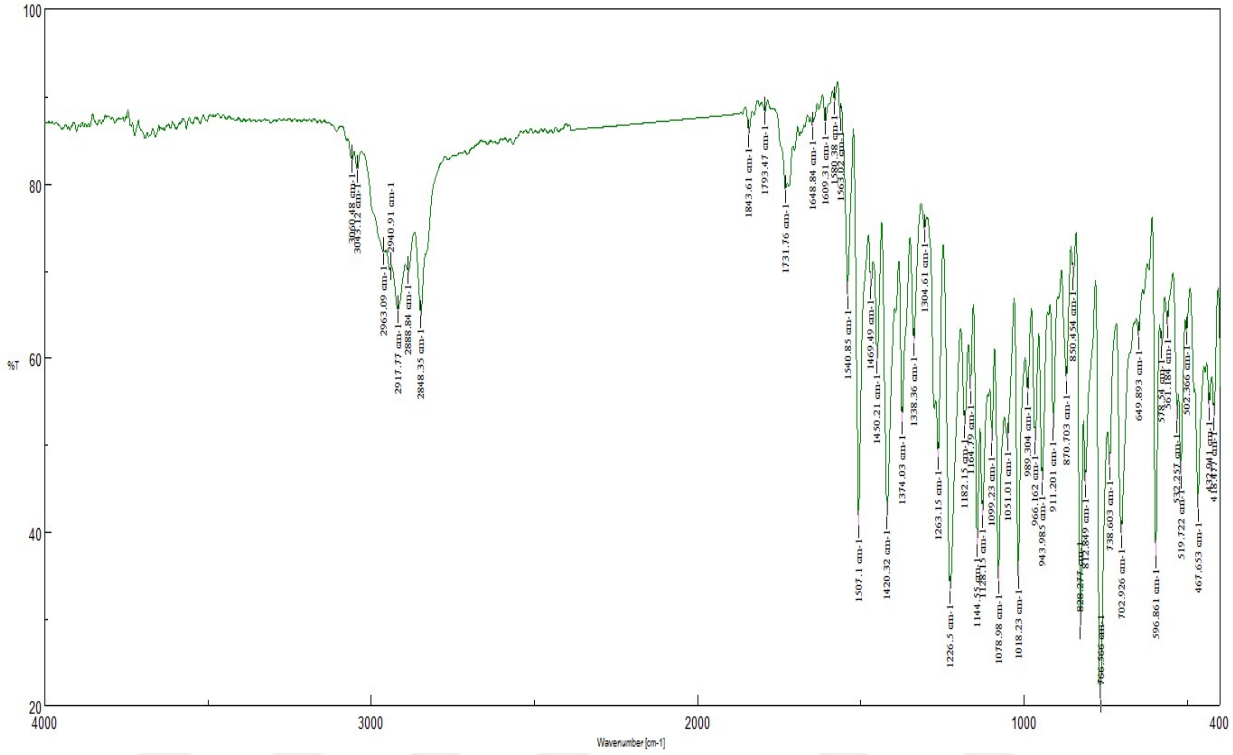
2,3-diklorokinoksalin (1 g, 5,02 mmol) (A) bileşiğinin **4-fluorofenilpiperazin** (0.91 g, 5.02 mmol) (4) ile oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni **2-kloro-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)kinoksalin (6A) bileşiği** sentezlenmiş olup ürün kolon kromotogrofisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.



Şekil 3.26. 6A Bileşiğinin Sentezi

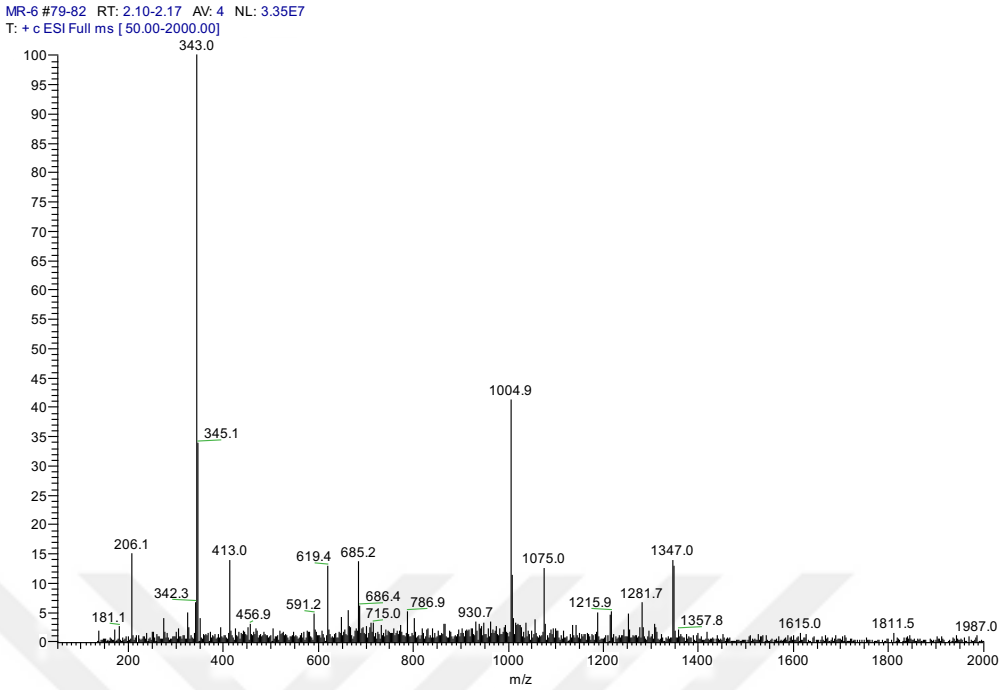
Bileşik turuncu katı formda; 0.40 g; %23 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.63 (PET/EtAc 5:1); Erime noktası 114.8-115.0°C' dir.

IR(ATR) spektrumunda 6A bileşiğinin; gerilme bandları $\nu_{max.}$: 3060, 3043, 2963 (Ar_{CH}), 2918, 2888, 2848 ($alifatik_{CH}$), 1732, 1648 (C=N), 1609, 1580, 1563 (C=C) cm^{-1}'de gözlemlenmiştir.



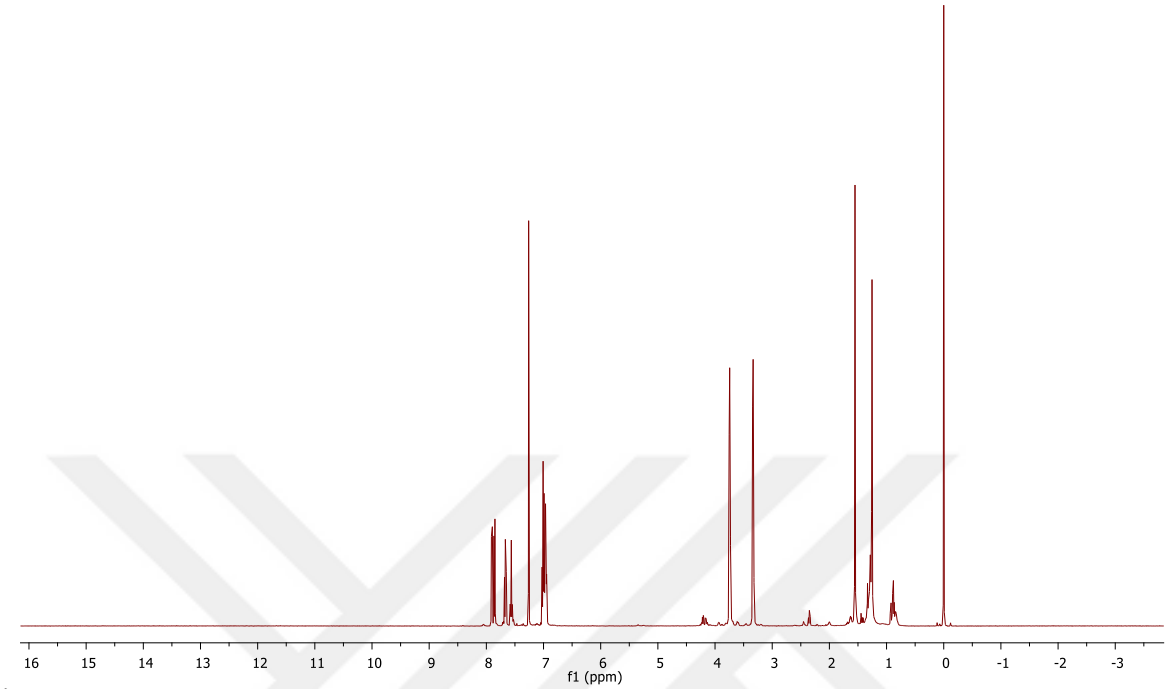
Şekil 3.27: IR (ATR) – (6A)

$C_{18}H_{16}ClFN_4$ (M_A=342.80 g/mol) kapalı formülüne sahip 6A'nın (+ESI) MS spektrumunda iyon piki *m/z* %: 343.0 (100) $[M+H]^+$ 'dir.



Şekil 3.28: MS (+ESI) – (6A)

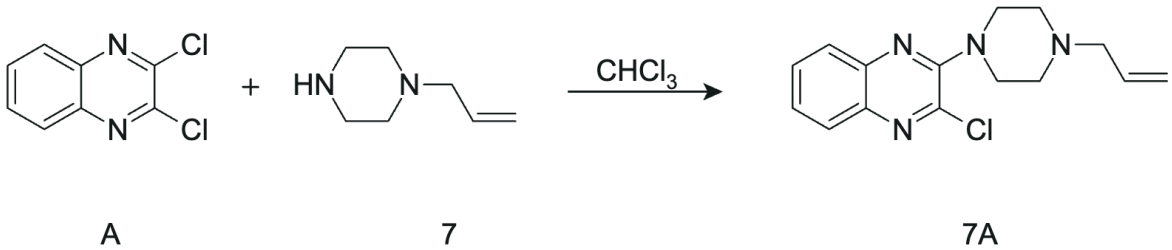
6A bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumunda; piperazin-halkasına bağlı metilen karbonlarının dördü δ=3.32–3.35 ppm'de ve diğer dört proton δ=3.70–3.78 ppm aralığında triplet olarak yer almaktadır. Fenil halkasına ait protonlar; δ=6.92–7.03 ppm aralığında multiplet şeklinde gözlemlenmiştir. Kinoksalin halkasına ait aromatik protonlar ise; δ=7.54–7.58 ve δ=7.64–7.70 ppm aralığında triplet, δ=7.84–7.87 ve δ=7.88–7.92 ppm aralığında dublet sinyal vermiştir. Bu veriler, başlangıç bileşiğine 4-fluorofenilpiperazin halkasının bağlandığını destekler niteliktedir.



Şekil 3.29: NMR (1H-$CDCl_3$) – (6A)

3.3.7. 2,3-diklorokinoksalin ile *N*-allilpiperazin

2,3-diklorokinoksalin (1 g, 5,02 mmol) (A) bileşiğinin *N*-**allilpiperazin** (0.63 g, 5.02 mmol) (7) ile oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni **2-(4-allilpiperazin-1-il)-3-klorokinoksalin (7A)** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotogrofisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.

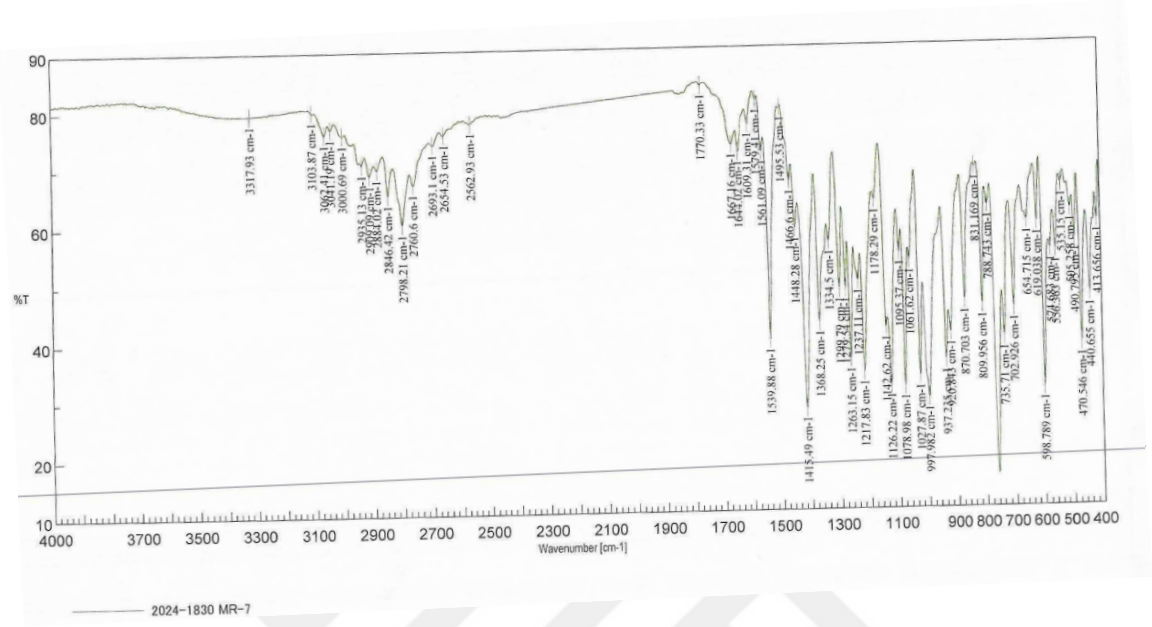


A 7 7A

Şekil 3.30. 7A Bileşiğinin Sentezi

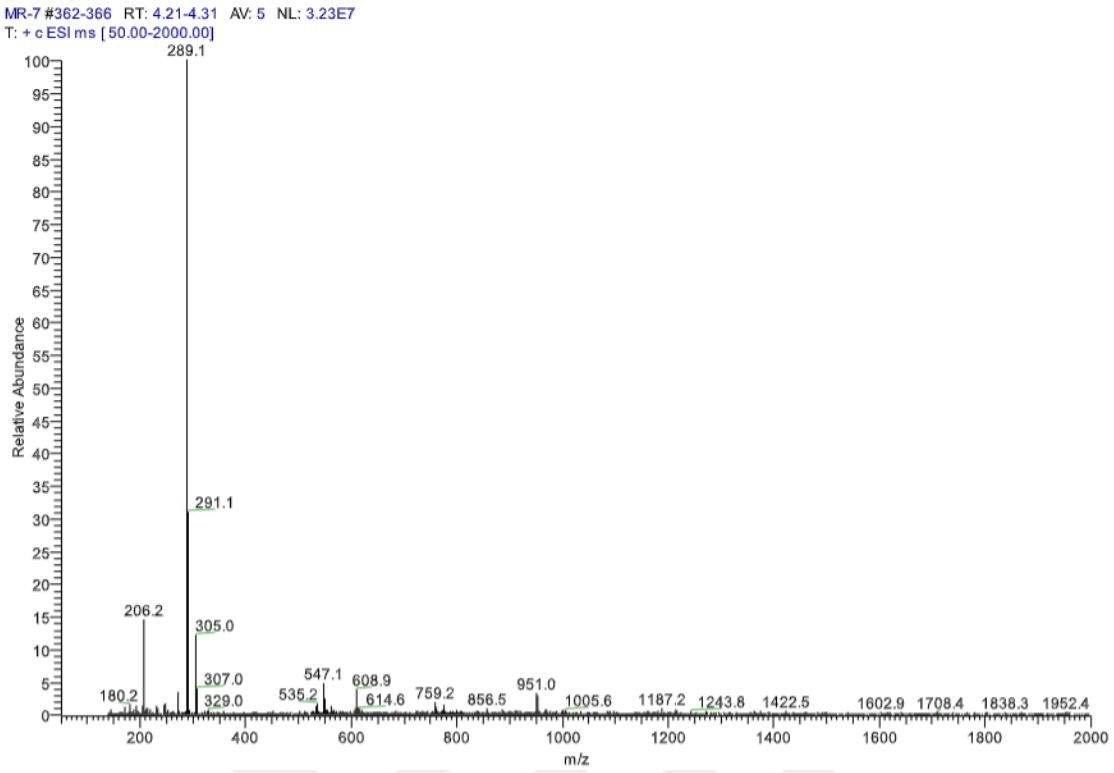
Bileşik turuncu-kahverengi katı formda; 0.65 g; %45 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.52 ($CHCl_3$/PET/EtAc 5:5:2); Erime noktası 49.9-50.1℃' dir.

IR(ATR) spektrumunda 7A bileşiğinin; gerilme bandları $\nu_{max.}$: 3104, 3062, 3041, 2935, 2909 (Ar_{CH}), 2884, 2846, 2708, 2760 (alifatik$_{CH}$), 1667,1644 (C=N), 1609, 1579, 1562, 1540 (C=C) cm^{-1} gözlemlenmiştir.



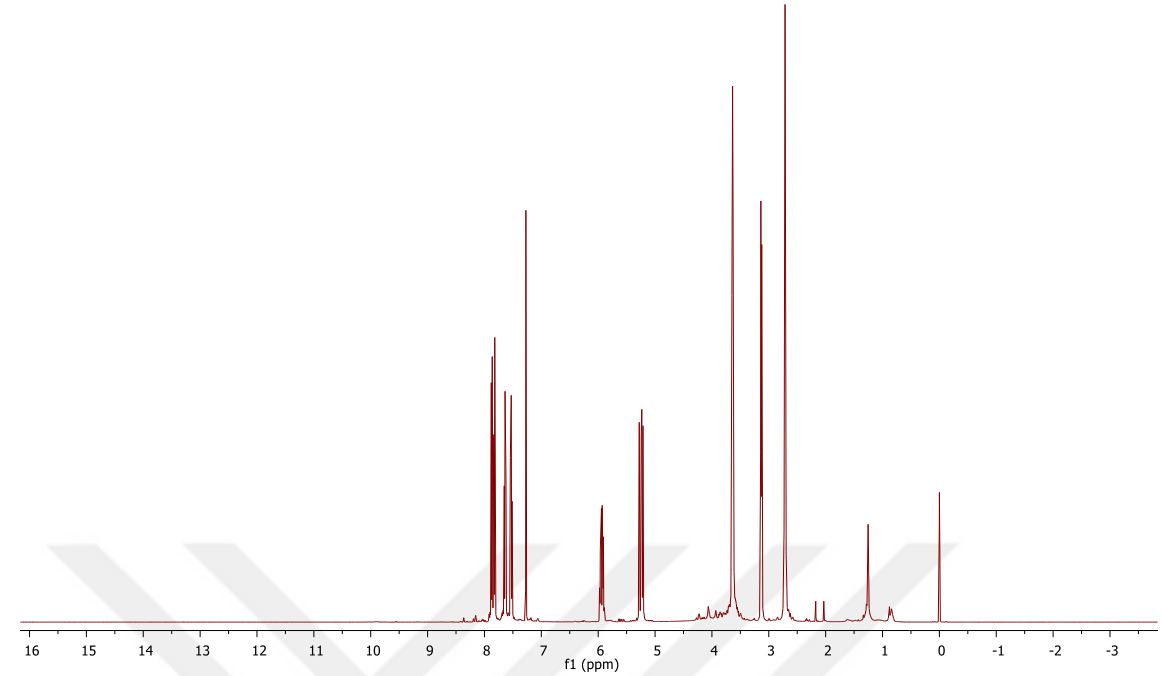
Şekil 3.31: IR (ATR) – (7A)

$C_{15}H_{17}ClN_4$ (M_A=288.78 g/mol kapalı formülüne sahip 7A'nın (+ESI) MS spektrumunda iyon piki *m/z* %: 289.1 (100) $[M+H]^+$ 'dir.



Şekil 3.32: MS (+ESI) – (7A)

7A bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumunda; piperazin halkasına bağlı metilen protonlarının dördü δ=2.65–2.75 ppm aralığında triplet olarak, diğer dört proton ise δ=3.65 ppm'de singlet olarak yer almaktadır. Allil grubunun azota bağlı metilen protonları (allil-**CH_2**-N) δ=3.10–3.15 ppm aralığında doublet, $=CH_{2allyl}$ metilen protonları δ=5.20–5.30 ppm aralığında quartet ve metin protonları (CH) δ=5.90–6.00 ppm aralığında multiplet şeklinde gözlemlenmiştir. Kinoksalin halkasına ait aromatik protonlar ise; δ=7.50–7.55 ve δ=7.60–7.68 ppm aralığında triplet, δ=7.80–7.83 ve δ=7.85–7.89 ppm aralığında dublet olarak dört proton şeklinde sinyal vermiştir. Bu veriler, başlangıç bileşiğine 2-allilpiperazin halkasının bağlandığını destekler niteliktedir.

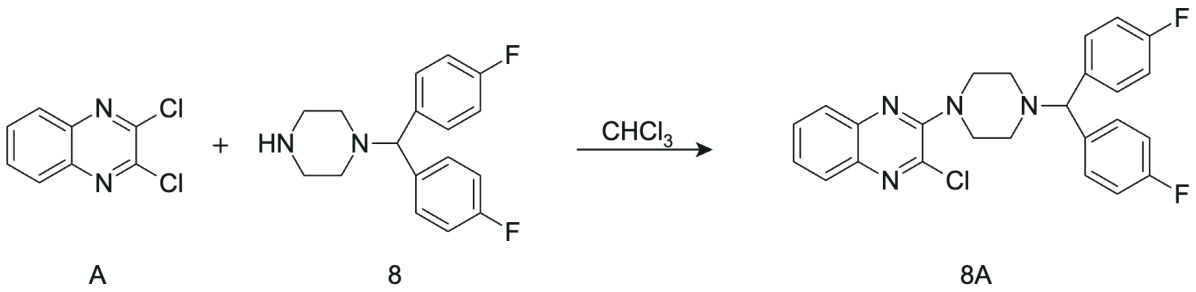


.

Şekil 3.33: NMR (1H-$CDCl_3$) – (7A)

3.3.8. 2,3-diklorokinoksalin ile 1-[Bis(4-florofenil)metil] piperazin

2,3-diklorokinoksalin (1 g, 5,02 mmol) (A) bileşiğinin **1-[Bis(4-florofenil)metil] piperazin (**1.45 g, 5.02 mmol) **(8)** ile oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni **2-(4-(bis(4-florofenil)metil)piperazin-1-il)-3-klorokinoksalin (8A)** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.

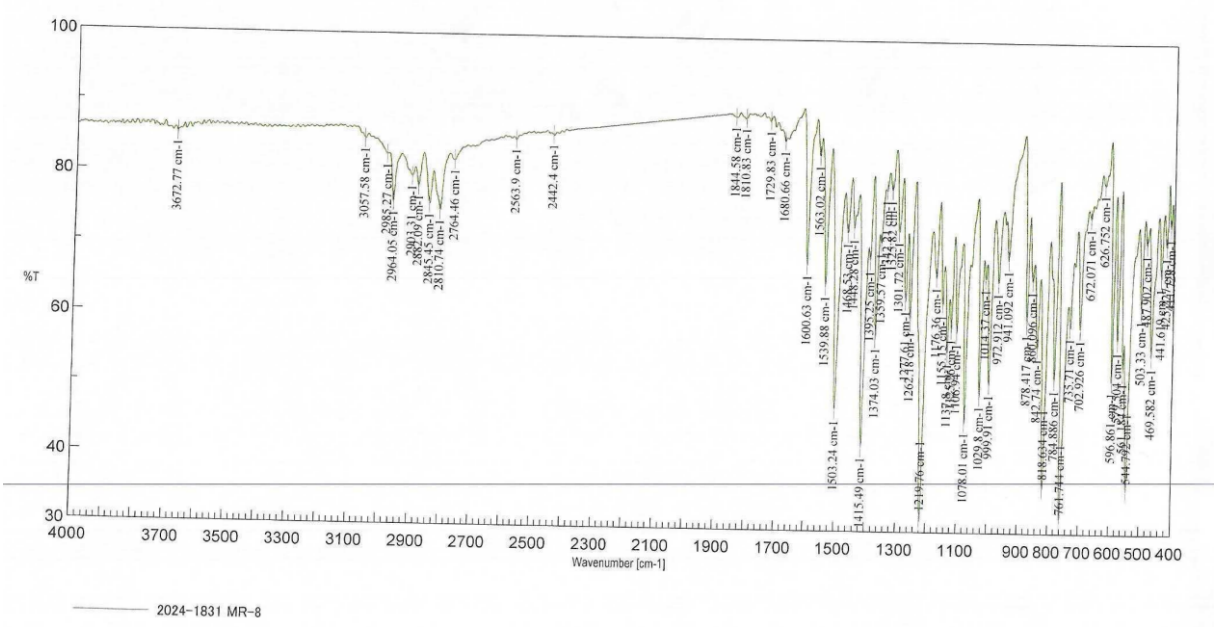


A 8 8A

Şekil 3.34. 8A Bileşiğinin Sentezi

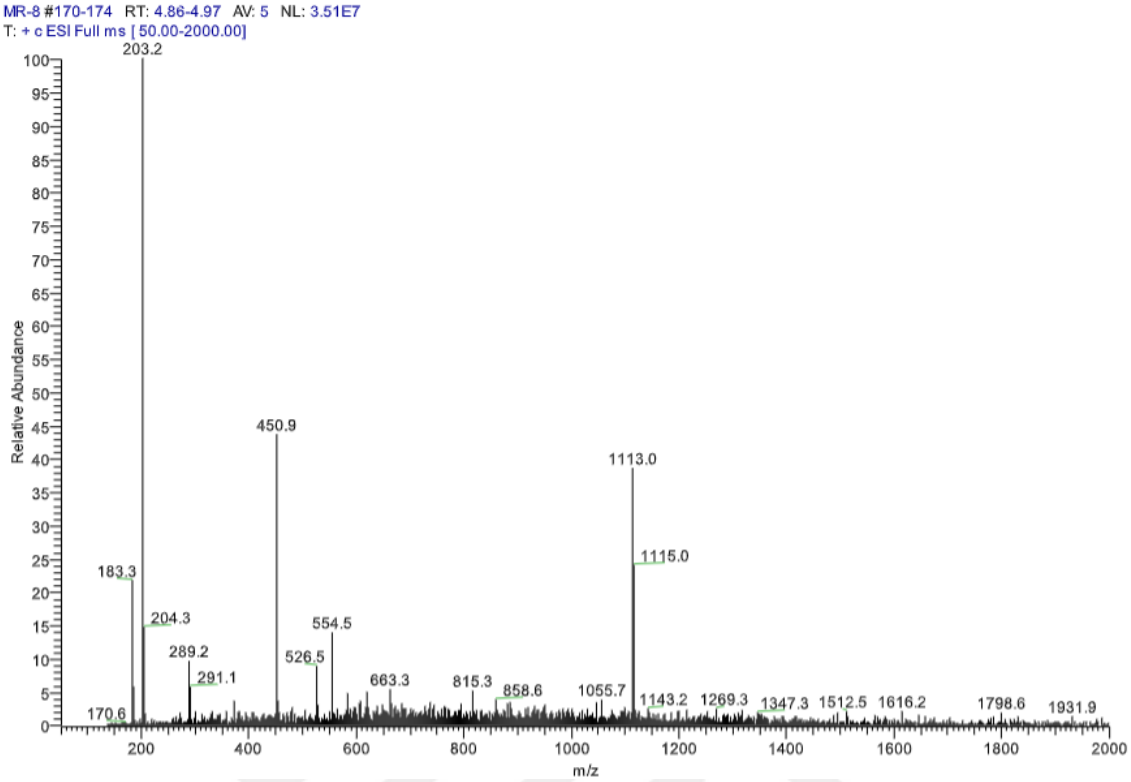
Bileşik sarı-kahverengi katı formda; 0.58 g; %26 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.54 (PET/EtAc 10:1); Erime noktası 170.2-170.4°C'dir.

IR(ATR) spektrumunda 8A bileşiğinin; gerilme bantları $\nu_{max.}$: 3058, 2985, 2964 (Ar_{CH}), 2903, 2882, 2845, 2810 ($alifatik_{CH}$), 1680 (C=N), 1601, 1563, 1530, 1503 (C=C) cm^{-1} de gözlemlenmiştir.



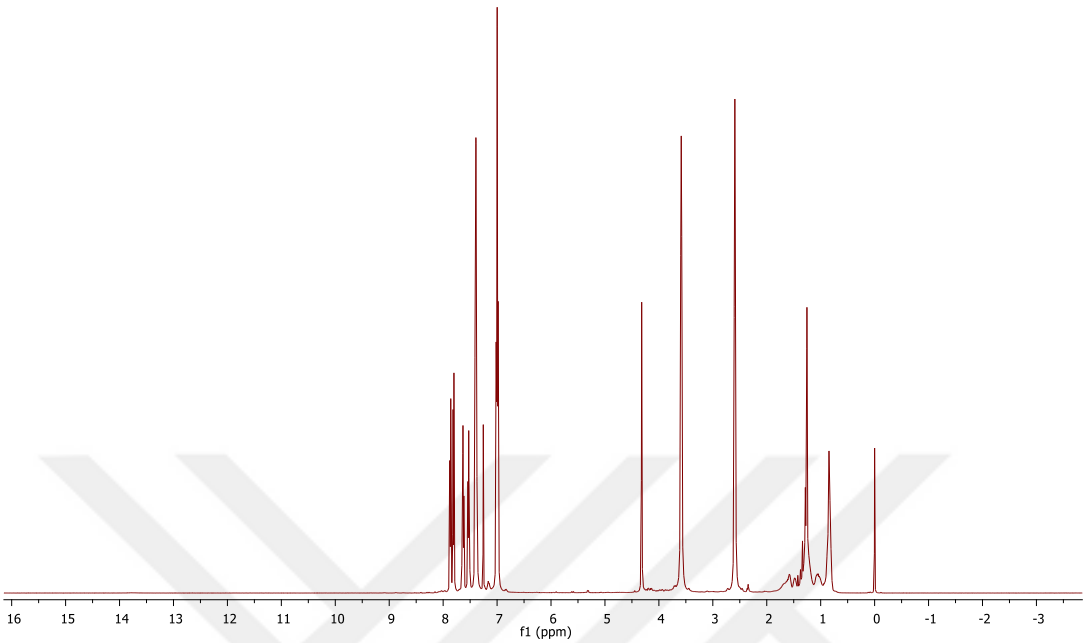
Şekil 3.35: IR (ATR) – (8A)

$C_{25}H_{21}ClF_2N_4$ (M_A= 450.91 g/mol) kapalı formülüne sahip 8A'nın (+ESI) MS spektrumunda iyon piki *m/z* %: 450.9 (43.6) [M]+ .



Şekil 3.36: MS (+ESI) – (8A)

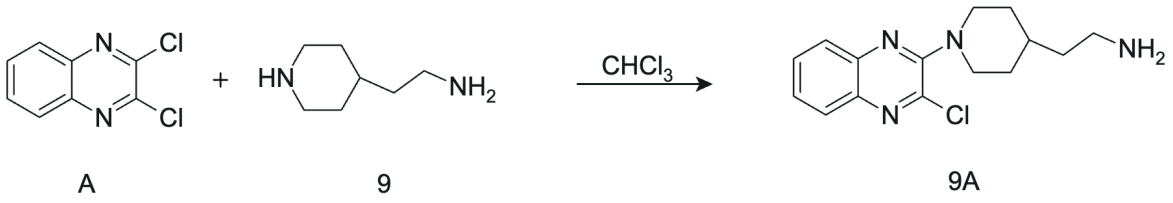
8A bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumunda; piperazin halkasına bağlı metilen protonlarının dördü δ=2.60 ppm'de ve diğer dört proton ise δ=3.60 ppm'de singlet olarak yer almaktadır. 1-[Bis(4-florofenil)metil] halkasına ait metin protonu ($CH_{fenil\text{-}F}$) δ=4.35 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. Fluorofenil halkasına ait dört protonu δ=6.94–7.06 ppm ve diğer dört proton δ=7.36–7.42 ppm aralığında triplet şeklinde sinyal vermiştir. Kinoksalin halkasına ait aromatik protonlar ise; δ=7.50–7.54 ve δ=7.62–7.66 ppm aralığında triplet, δ=7.78–7.82 ve δ=7.86–7.90 ppm aralığında dublet olarak toplamda dört proton şeklinde sinyal vermiştir. Bu veriler, başlangıç bileşiğine 1-[Bis(4-florofenil)metil]piperazin halkasının bağlandığını destekler niteliktedir.



Şekil 3.37: NMR (1H-$CDCl_3$) – (8A)

3.3.9. 2,3-diklorokinoksalin ile 1-2(aminoetil)piperidin

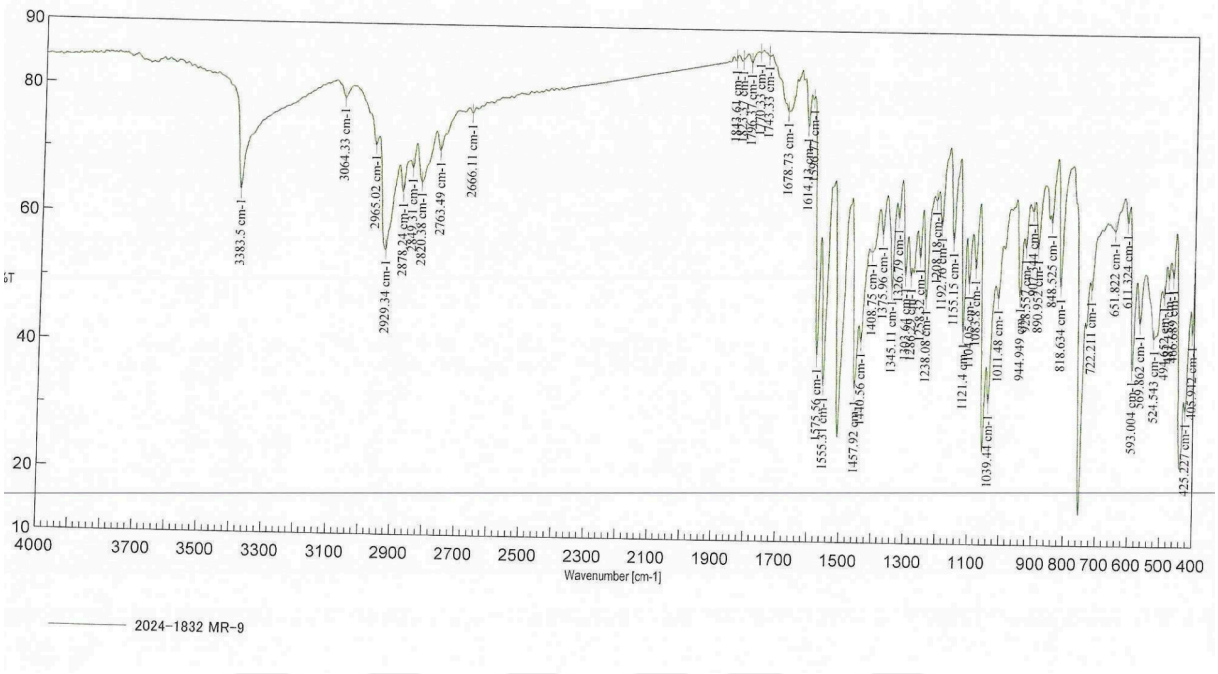
2,3-diklorokinoksalin (1 g, 5,02 mmol) (A) bileşiğinin **1-2(aminoetil)piperidin** (0.65 g, 5.02 mmol) **(9)** ile oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni **2-(1-(3-klorokinoksalin-2-il)piperidin-4-il)etanamin (9A)** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.



Şekil 3.38. 9A Bileşiğinin Sentezi

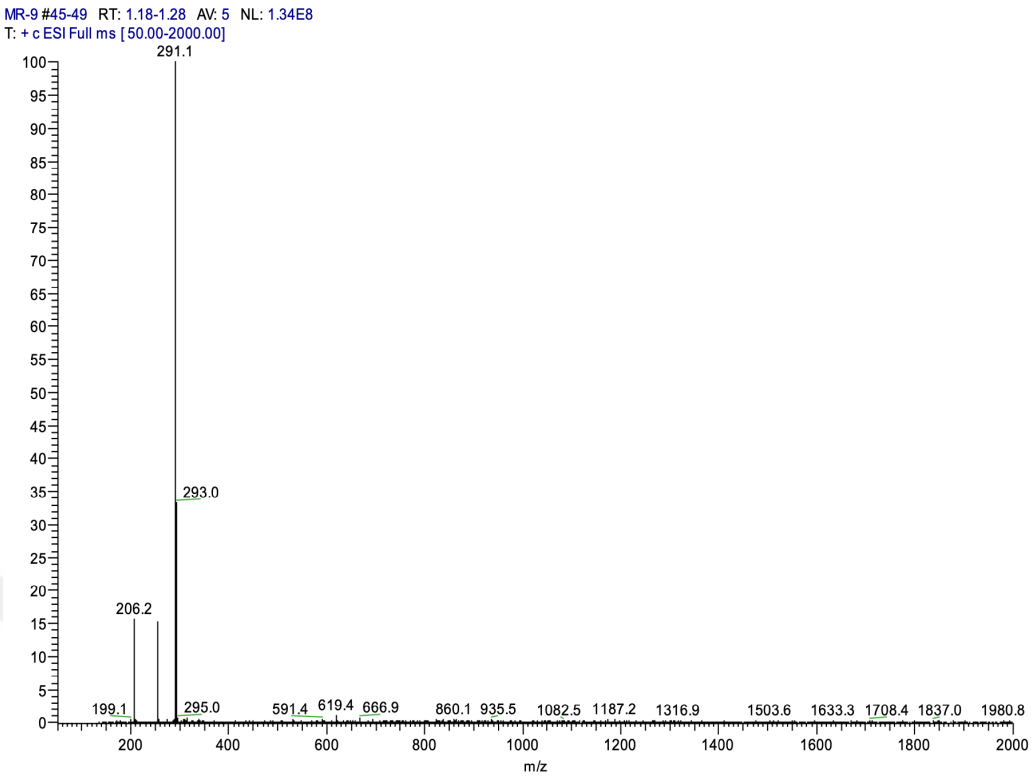
Bileşik sarı katı formda; 0.44 g; %30.2 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.24 (EtAc); Erime noktası 58.6-58.9°C' dir.

IR(ATR) spektrumunda 9A bileşiğinin; gerilme bantları $\nu_{max.}$: 3384 (N-H), 3064, 2965, 2929 (Ar_{CH}), 2878, 2820 ($alifatik_{CH}$), 1679 (C=N), 1614, 1577, 1553, 1468 (C=C) cm^{-1}' de gözlemlenmiştir.



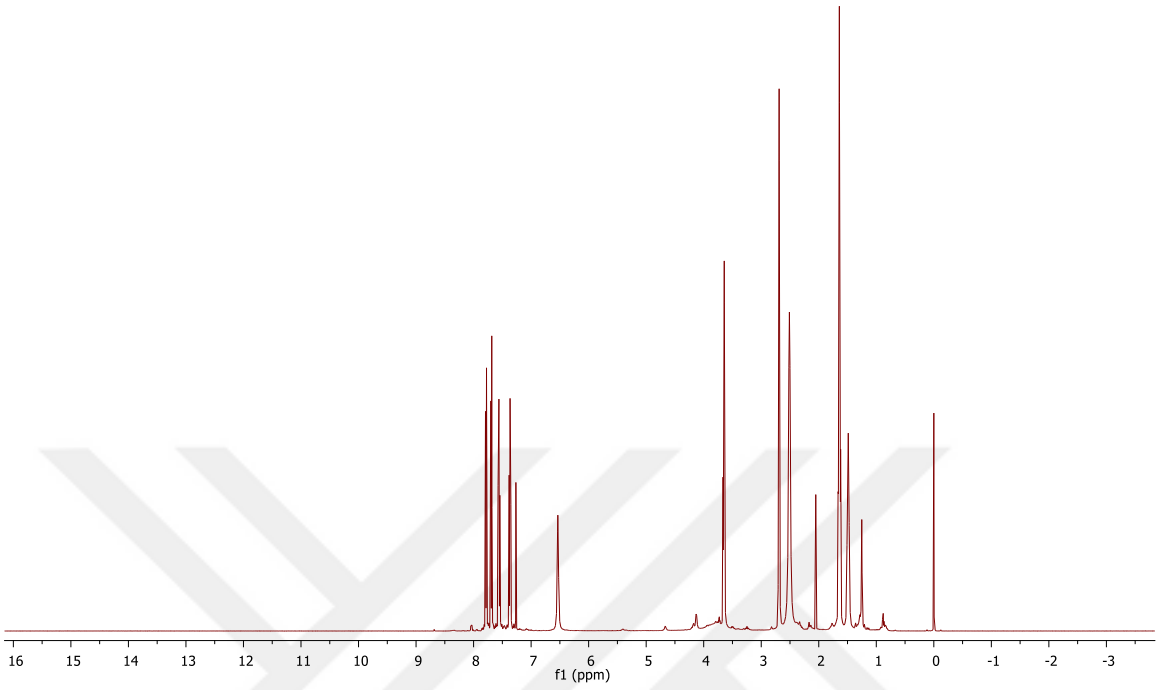
Şekil 3.39: IR (ATR) – (9A)

$C_{15}H_{19}ClN_4$ (M_A=290.79 g/mol) kapalı formülüne sahip 9A'nın (+ESI) MS spektrumunda iyon piki *m/z* %: 291.1 (100) $[M+H]^+$ 'dir.



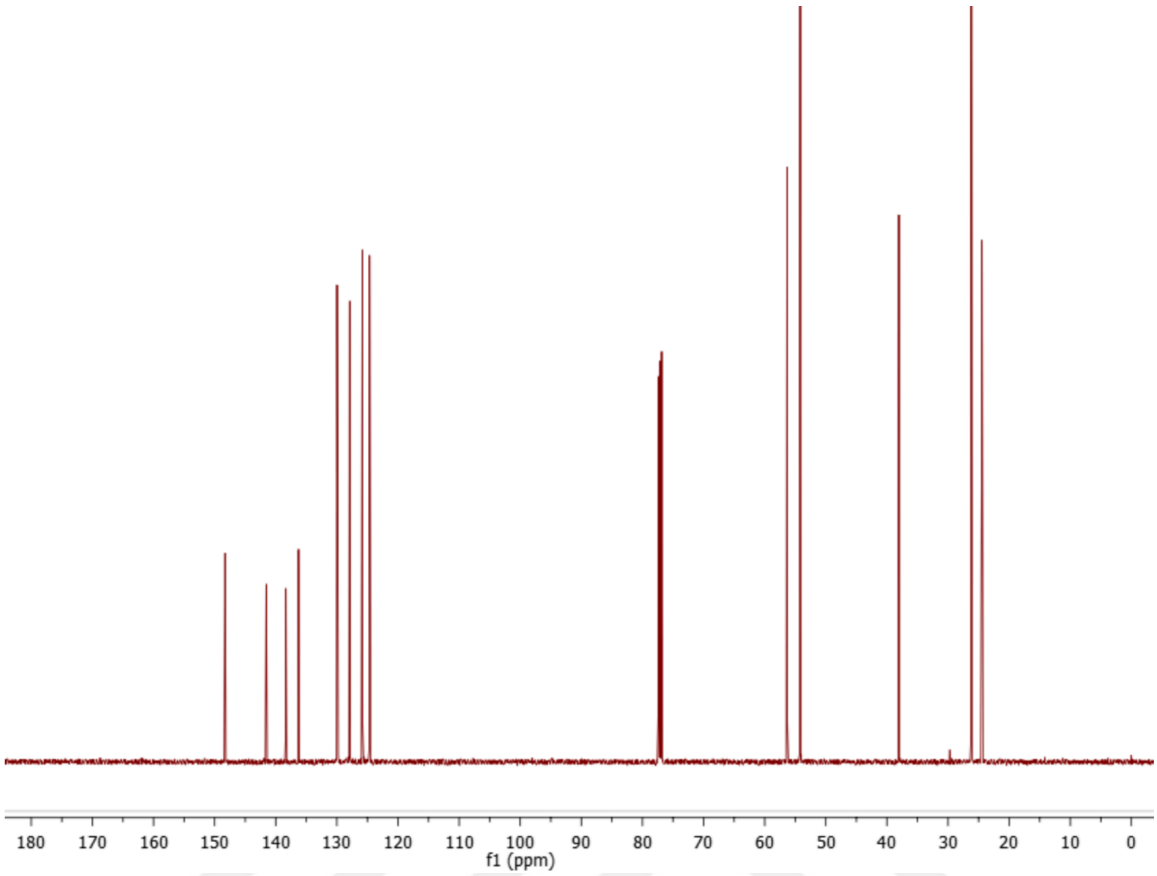
Şekil 3.40: MS (+ESI) – (9A)

9A bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumunda; metilen grubuna ait protonlar (CH–**CH_2**–CH_2–NH_2) δ=1.47 ppm'de geniş singlet, piperidin halkasındaki metin protonları ($CH_{piperidine}$) δ=1.60–1.70 ppm aralığında multiplet, diğer metilen protonları (**$CH_{2piperidine}$**-CH-CH_2) δ=2.05 ve δ=2.50 ppm'de geniş singlet olarak, amino grubuna bağlı metilen protonları (**CH_2**–NH_2) δ=2.65–2.70 ppm aralığında triplet, piperidin metilen protonları dört adet δ=3.60–3.68 ppm quartet olarak yer almaktadır. Amino- (NH_2) grubuna ait protonlar ise δ=6.55 ppm'de geniş singlet şeklinde gözlemlenmiştir. Kinoksalin halkasına ait aromatik dört proton; δ=7.35–7.40 ve δ=7.55–7.60 ppm aralığında triplet, δ=7.68–7.70 ve δ=7.75–7.80 ppm aralığında dublet şeklinde sinyal vermiştir.



Şekil 3.41: NMR (1H-$CDCl_3$) – (9A)

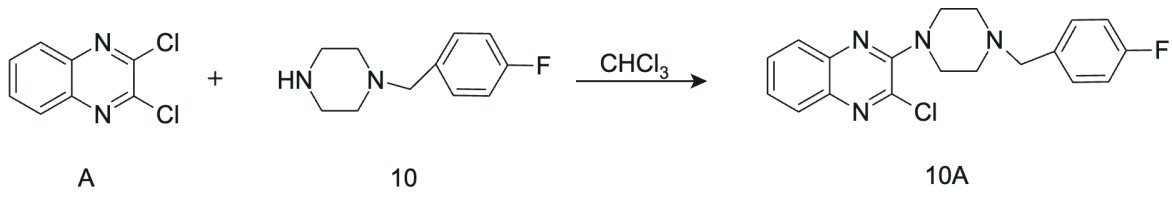
9A bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda; piperidin halkasına ait metilen ve metin karbonları, (N-CH_2-**CH_2**$_{piperidin}$) δ= 24.6 ppm, ($CH_{piperidin}$) δ= 26.4 ppm, (**CH_2**-CH_2-NH_2) δ= 38.0 ppm, (CH_2-**CH_2**-NH_2) δ= 54.2 ppm ve (N-$CH_{2piperidin}$) δ= 56.3 ppm' de beş sinyal olarak gözlemlenmiştir. Kinoksalin halkasına ait aromatik CH ve C'lar altı farklı sinyal δ=124.6, 125.8, 127.8, 129.9, 136.3 ve 138.3 ppm bölgelerinde yer almaktadır. Ayrıca N=**C**–Cl ve N=**C**-N gruplarına karşılık gelen karbon atomları sırasıyla δ=141.54 ppm ve δ=148.3 ppm'de sinyal vermiştir. Bu veriler, başlangıç bileşiğine 1-2(aminoetil)piperidin halkasının bağlandığını destekler niteliktedir.



Şekil 3.42: NMR (13C-$CDCl_3$) – (9A)

3.3.10. 2,3-diklorokinoksalin ile 1-(4-fluorobenzil) piperazin

2,3-diklorokinoksalin (1 g, 5,02 mmol) (A) bileşiğinin **1-(4-fluorobenzil) piperazin** 1 (0.98 g, 5.02 mmol) (9) ile oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni **2-kloro-3-(4-(4- fluorobenzil)piperazin-1-il)klorokinoksalin (10A)** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromotografisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.

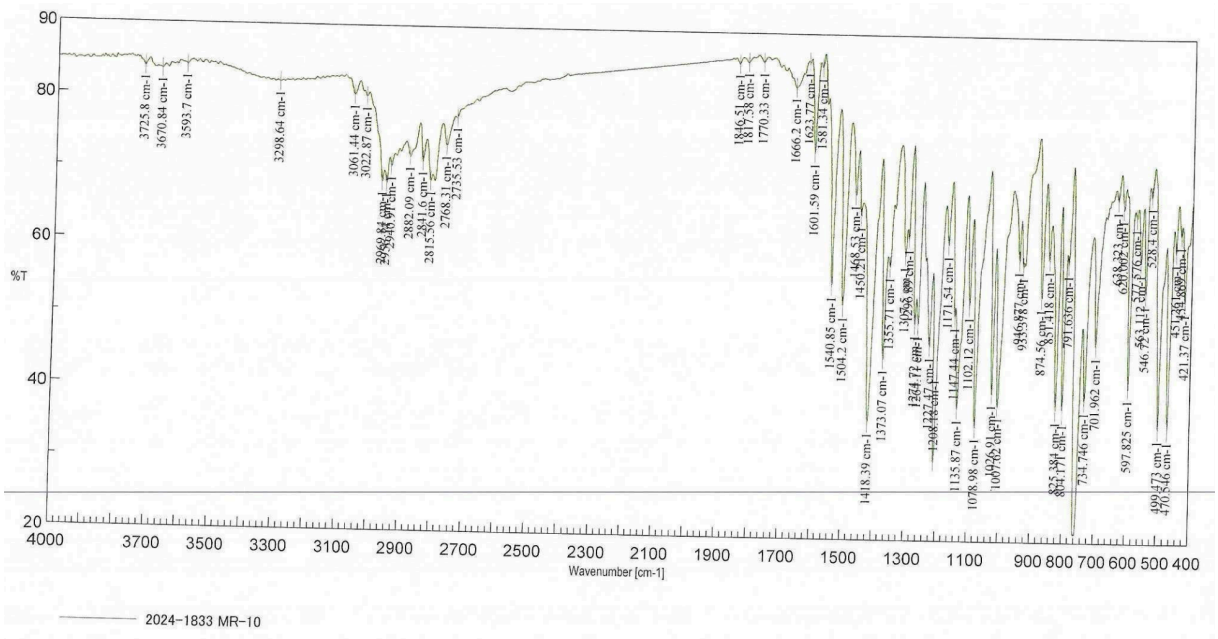


A 10 10A

Şekil 3.43. 10A Bileşiğinin Sentezi

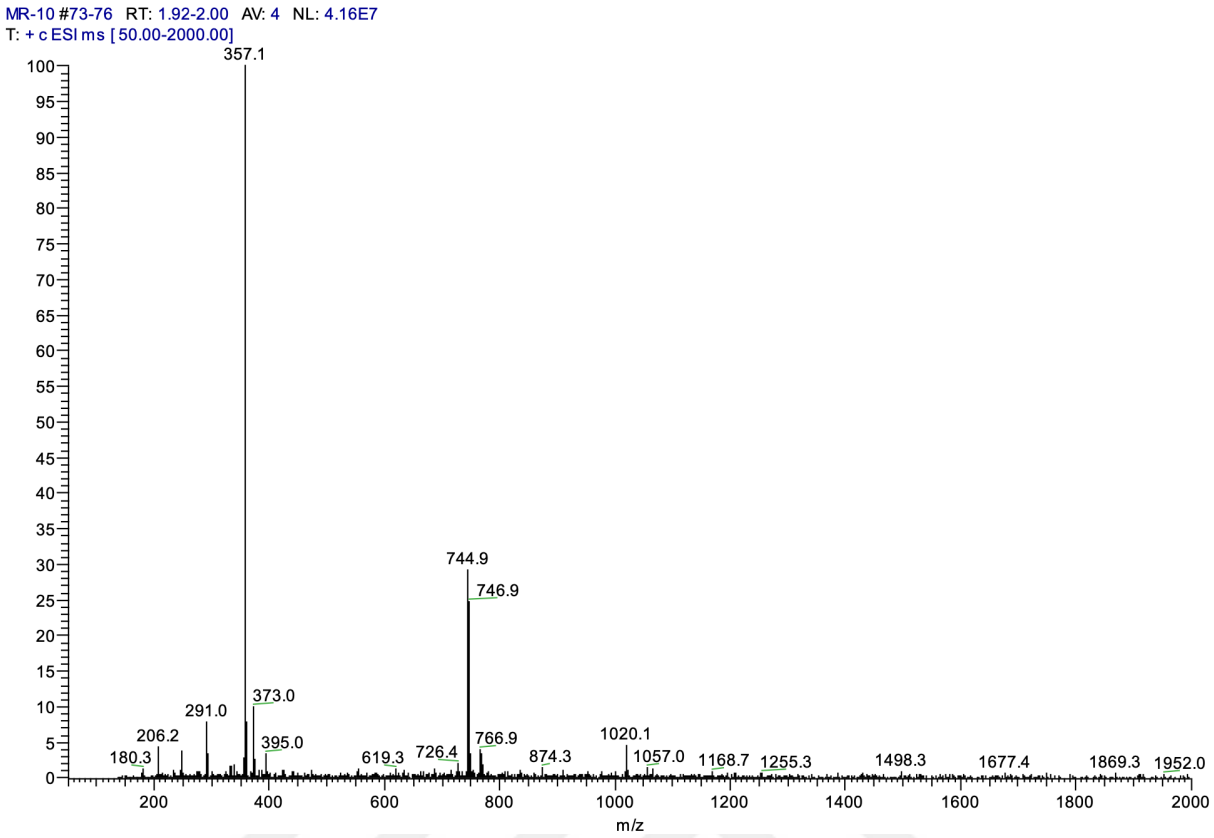
Bileşik sarı katı formda; 0.41 g; %38 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.68 (PET/EtAc 2:1); Erime noktası 85.4-85.7℃' dir.

IR(ATR) spektrumunda 10A bileşiğinin; gerilme bandları $\nu_{max.}$: 3061, 3023, 2970, 2958, 2941 (Ar_{CH}), 2883, 2842, 2816 ($alifatik_{CH}$), 1666 (C=N), 1602, 1541, 1504, 1468, 1450, 1418 (C=C) cm^{-1}' de gözlemlenmiştir.



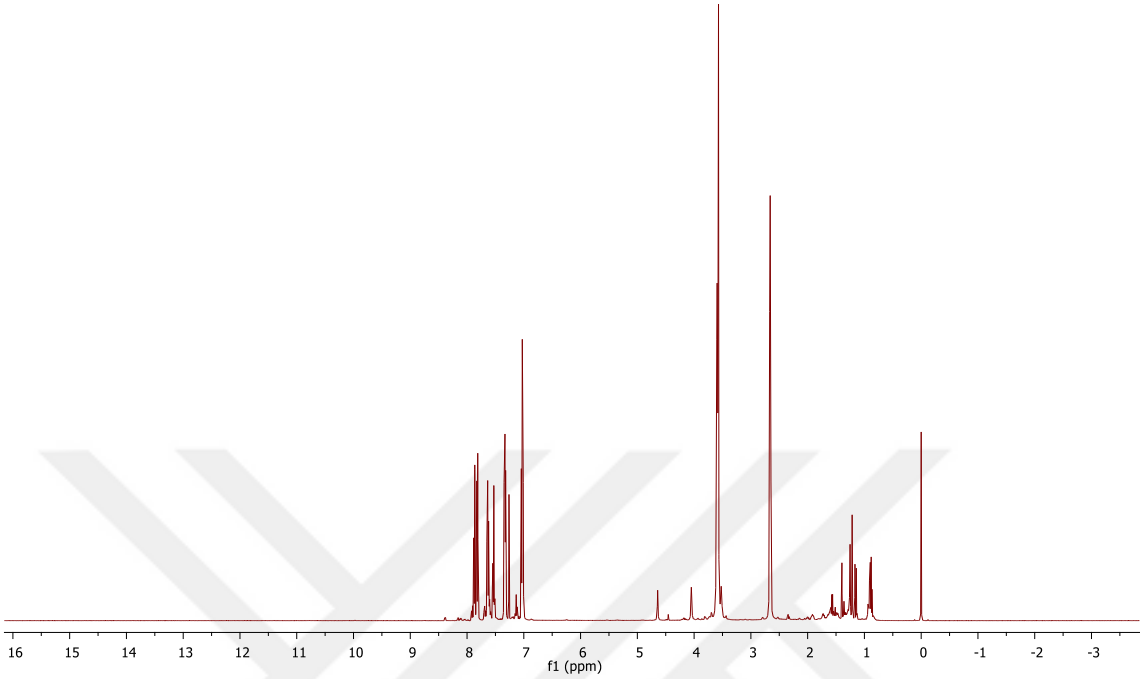
Şekil 3.44: IR (ATR) – (10A)

$C_{19}H_{18}ClFN_4$ (M_A=356.82 g/mol) kapalı formülüne sahip 10A'nın (+ESI) MS spektrumunda iyon piki m/z % MS: 357.1 (100) $[M+H]^+$ 'dir.



Şekil 3.45: MS (+ESI) – (10A)

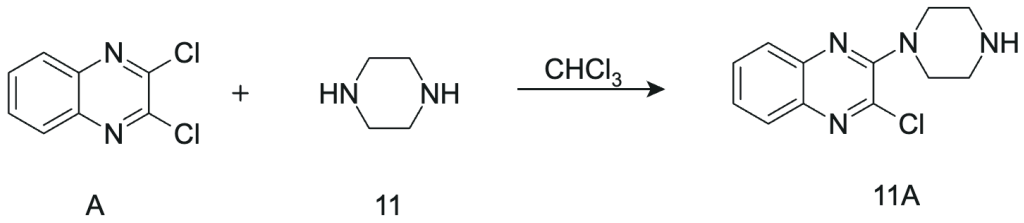
10A bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumunda; piperazin halkasına bağlı dört metilen protonu δ=2.60–2.70 ppm aralığında triplet, diğer 4 proton ise δ=3.50–3.65 ppm aralığında dublet şeklinde görülmüştür. Fenil frubuna bağlı metilen (CH_2–fenil) protonları δ=4.05 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. Fenil halkasına ait dört proton; δ=7.00–7.05 ve δ=7.30–7.35 ppm aralığında triplet şeklinde görülmüştür. Kinoksalin halkasına ait dört proton ise; δ=7.50–7.55 ve δ=7.60–7.65 ppm aralığında triplet, δ=7.80–7.85 ve δ=7.86–7.90 ppm aralığında dublet olarak görülmüştür. Bu veriler, başlangıç bileşiğine 1-(4-fluorobenzil)piperazin halkasının bağlandığını destekler niteliktedir.



Şekil 3.46: NMR (1H-$CDCl_3$) – (10A)

3.3.11. 2,3-diklorokinoksalin ile piperazin

2,3-diklorokinoksalin (1 g, 5.02 mmol) (A) bileşiğinin piperazin (0.44 g, 5.02 mmol) (11) ile oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan bilinen **2-kloro-3-(piperazin-1-il)kinoksalin (11A)** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.



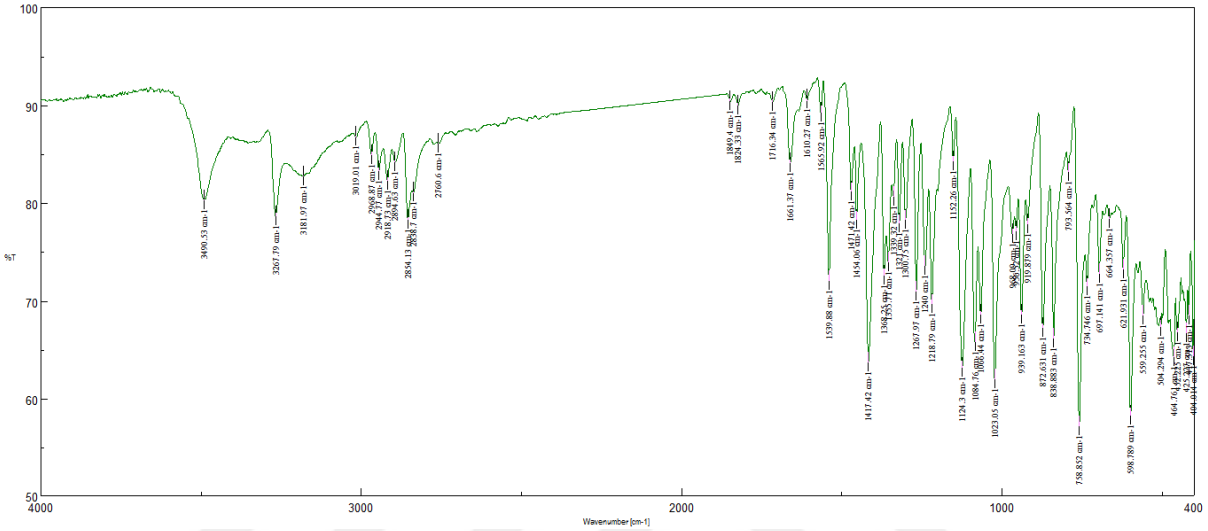
A 11 11A

Şekil 3.47. 11A Bileşiğinin Sentezi

Bileşik sarı katı formda; 1.12 g; %89 verimle elde edilmiştir. Erime noktası 109.6-109.9°C' dir. Bileşik aynı başlangıç maddesinden çıkılarak **literatürlerde kullanılan yöntemlerden** (Na_2CO_3-Butanol 22 saat refluks[1]/ $POCl_3$, DMF, refluks 3 saat[2]/ K_2CO_3, asetonitril, 80 ^{0}C, 4

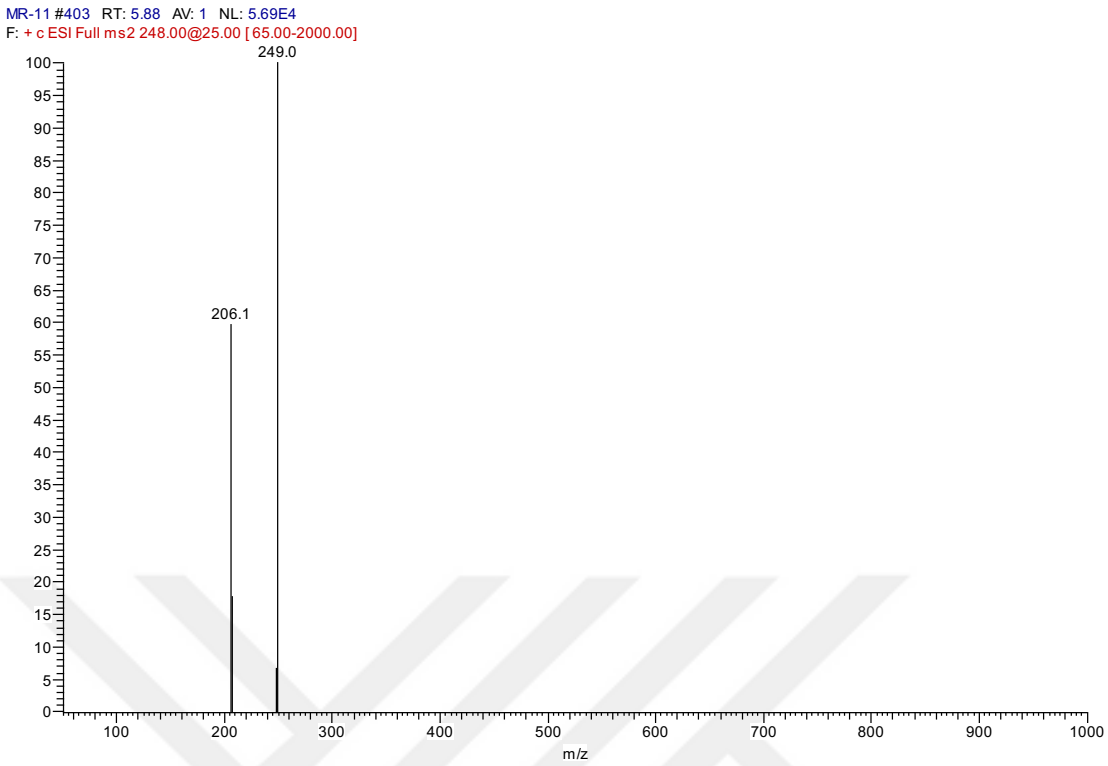
saat refluks[3]) **farklı bir yöntemle daha ılıman şartlarda oda şartlarında yüksek verimle (%89) kazanılmıştır** [9, 32, 33].

IR(ATR) spektrumunda 11A bileşiğinin; gerilme bantları $\nu_{max.}$: 3491, 3268 (N-H), 3019, 2968, 2944, 2919 (Ar_{CH}), 2896 2854, 2838 ($alifatik_{CH}$), 1661 (C=N), 1610, 1566, 1540, 1417 (C=C) cm^{-1}' de gözlemlenmiştir.



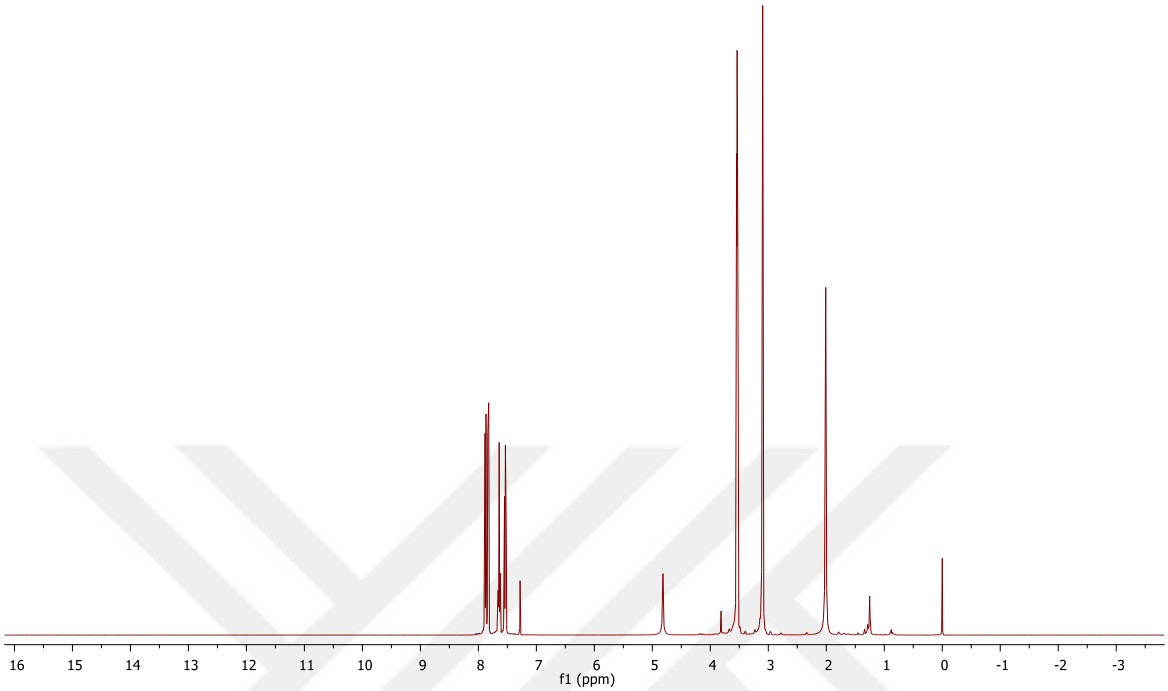
Şekil 3.48: IR (ATR) – (11A)

$C_{12}H_{13}ClN_4$ (M_A = 248.71 g/mol) kapalı formülüne sahip 11A'nın (+ESI) MS spektrumunda iyon piki *m/z* %: 249.0 (100) $[M+H]^+$.



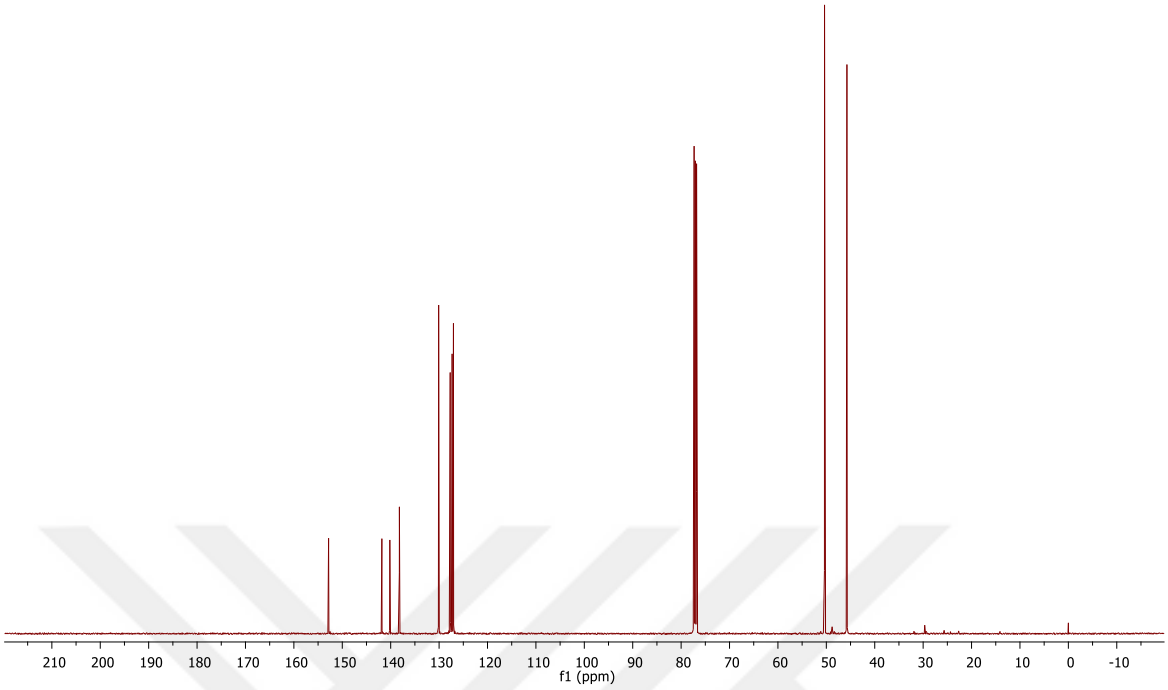
Şekil 3.49: MS (+ESI) – (11A)

11A bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumunda; piperazin-halkasına ait dört proton δ = 3.00-3.15 ppm' de triplet, diğer dört proton δ = 3.50-3.60 ppm'de dublet; NH protonu δ = 4.95 ppm'de geniş singlet, olarak gözlemlenmiştir. Kinoksalin halkasına ait dört proton; δ = 7.50-7.55 ve δ = 7.60-7.65 ppm' de triplet, diğer dört proton 7.80-7.85 ve 7.88-7.90 ppm' de dublet olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 3.50: NMR (1H-$CDCl_3$) – (11A)

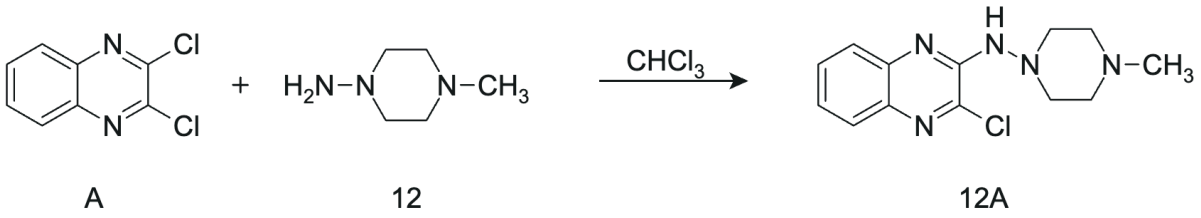
11A bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumun piperazin halkasına ait metilen karbonları δ=45.7 ve 50.3 ppm'de gözlemlenmiştir. Kinoksalin halkasına ait aromatik CH ve C'lar altı farklı sinyal δ=126.9, 127.7, 127.9, 130.2, 138.2, 140.2 ppm bölgelerinde yer almaktadır. Ayrıca N=C–Cl ve N=C–N gruplarına karşılık gelen karbon atomları sırasıyla δ=141.8 ve δ=152.8 ppm'de sinyal vermiştir. Bu veriler, başlangıç bileşiğine piperazin halkasının bağlandığını destekler niteliktedir.



Şekil 3.51: NMR (13C-$CDCl_3$) – (11A)

3.3.12. 2,3-diklorokinoksalin ile 1-amino-4-metilpiperazin

2,3-diklorokinoksalin (1 g, 5,02 mmol) (A) bileşiğinin 1-amino-4-metilpiperazin (0.58 g, 5.02 mmol) (11) ile oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni **2-kloro-3-(1-amino-4-metilpiperazin-1-il) kinoksalin (12A);** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.

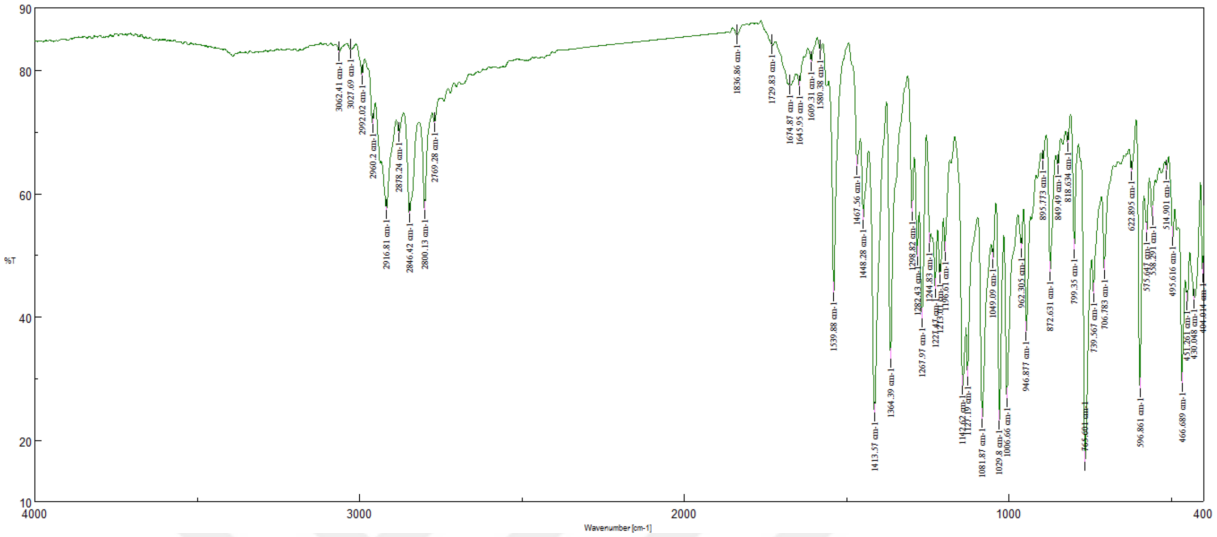


A 12 12A

Şekil 3.52. 12A Bileşiğinin Sentezi

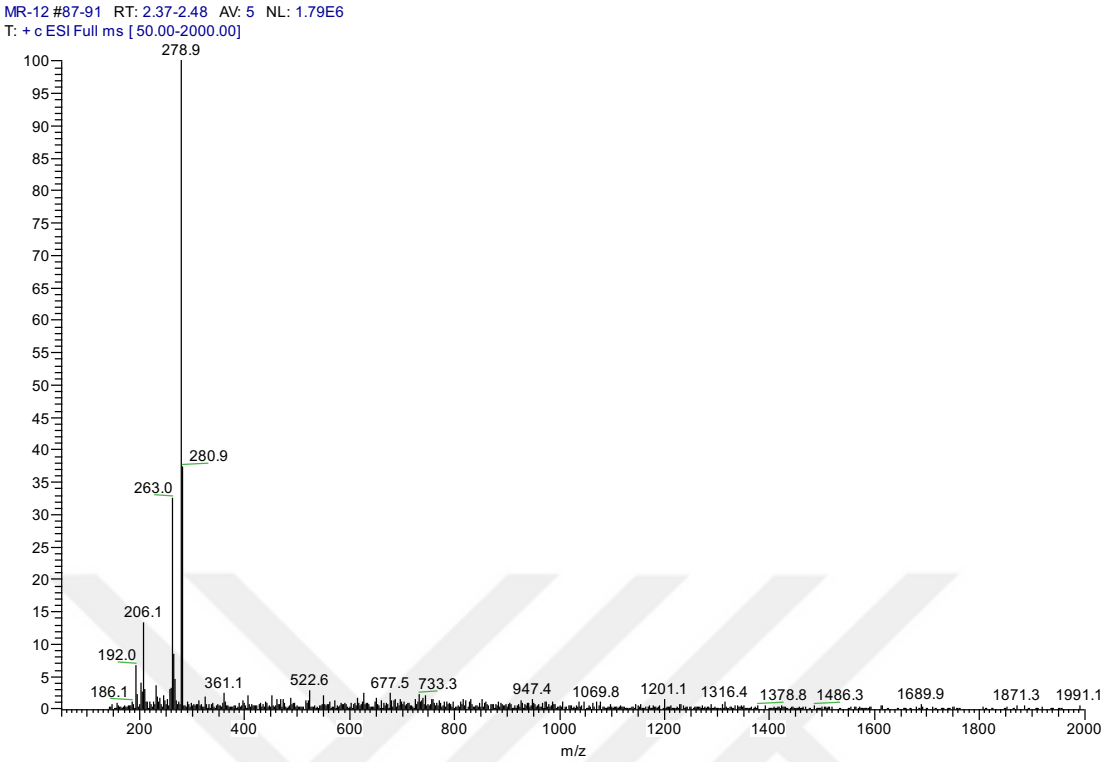
Bileşik turuncu katı formda; 0.39 g; %28.1 verimle elde edilmiştir. Kolon kromatografisinde çözücü olarak ilk PET ile başlangıç maddesi alındıktan sonra arkasından EtAc ile ürün alınmıştır. Erime noktası 56.8-57.1℃' dir

IR(ATR) spektrumunda 12A bileşiğinin; gerilme bantları $\nu_{max.}$: 3500 (NH), 3062, 2028, 2992, 2960 (Ar_{CH}), 2917, 2878, 2846, 2800, 2769 ($alifatik_{CH}$), 1674,1646 (C=N), 1609, 1580, 1540, 1468, 1448, 1414 (C=C) cm^{-1}' de gözlemlenmiştir.



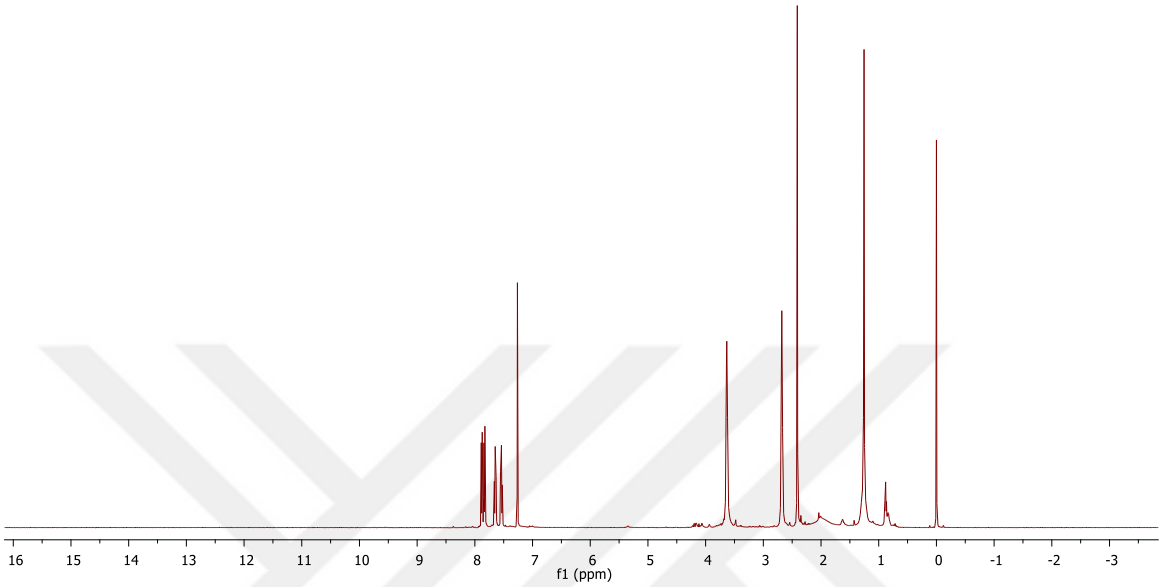
Şekil 3.53: IR (ATR) – (12A)

$C_{13}H_{16}ClN_5$ (M_A = 277.76 g/mol) kapalı formülüne sahip 12A'nın (+ESI) MS spektrumunda iyon piki *m/z* %: 278.9 (%100) $[M+H]^+$ 'dir.



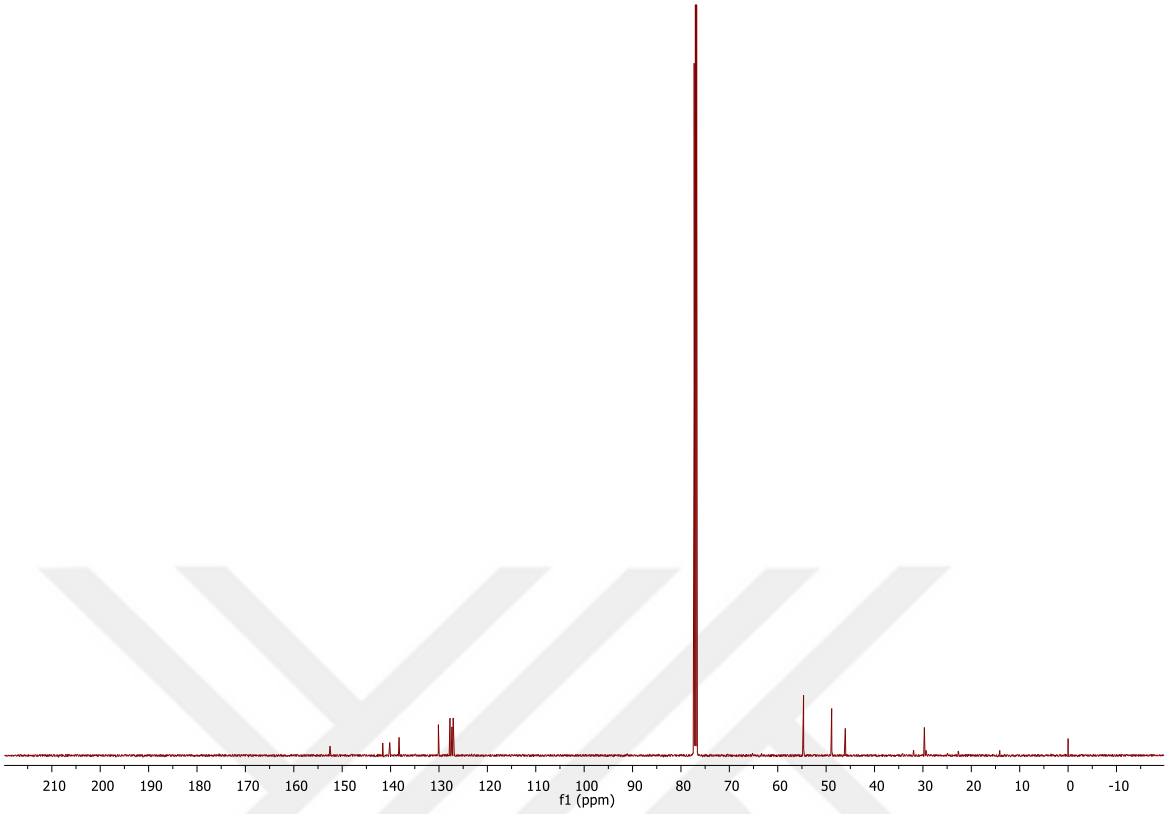
Şekil 3.54: MS (+ESI) – (12A)

12A bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumunda; Metil protonları δ = 2.40 ppm'de, piperazin halkasına ait dört proton δ = 2.70 ppm ve diğer dört proton δ = 3.60 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. NH protonu δ = 5.45 ppm'de geniş singlet, kinoksalin halkasına ait dört proton; δ = 7.52-7.56 ve δ = 7.62-7.66 ppm' de triplet, diğer dört proton 7.81-7.84 ve 7.87-7.89 ppm' de dublet olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 3.55: NMR (1H-$CDCl_3$) – (12A)

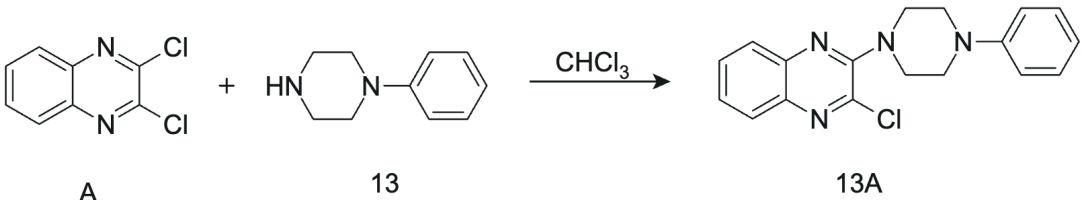
12A bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda metil karbonu δ= 46.04 ppm' de, piperazin-halkasına ait metilen karbonları δ= 48.9 ve 56.0 ppm'de gözlemlenmiştir. Kinoksalin halkasına ait aromatik CH ve C'lar altı farklı sinyal δ=127.0, 127.3, 127.7, 130.14, 138.3, 140.2 ppm bölgelerinde yer almaktadır. Ayrıca N=C–Cl ve N=C–N gruplarına karşılık gelen karbon atomları sırasıyla δ=141.6 ve δ=152.5 ppm'de sinyal vermiştir. Bu veriler, başlangıç bileşiğine 1-amino-4-metilpiperazin halkasının bağlandığını destekler niteliktedir.



Şekil 3.56: NMR (13C-$CDCl_3$) – (12A)

3.3.13. 2,3-diklorokinoksalin ile fenilpiperazin

2,3-diklorokinoksalin (1 g, 5.02 mmol) (A) bileşiğinin fenilpiperazin (0.82 g, 5.02 mmol) (13) ile oda sıcaklığında $CHCl_3$ ortamındaki reaksiyonundan yeni **2-kloro-3-(fenilpiperazin -1-il)kinoksalin (13A);** bileşiği sentezlenmiş olup ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılarak elde edilmiştir.

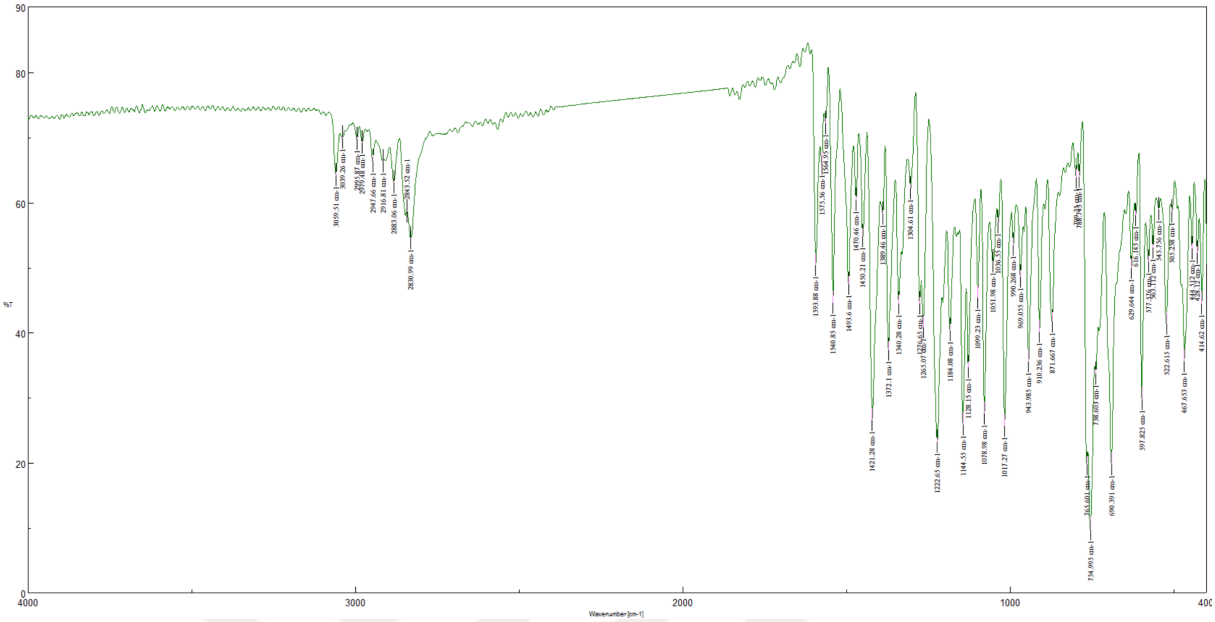


A 13 13A

Şekil 3.57. 13A Bileşiğinin Sentezi

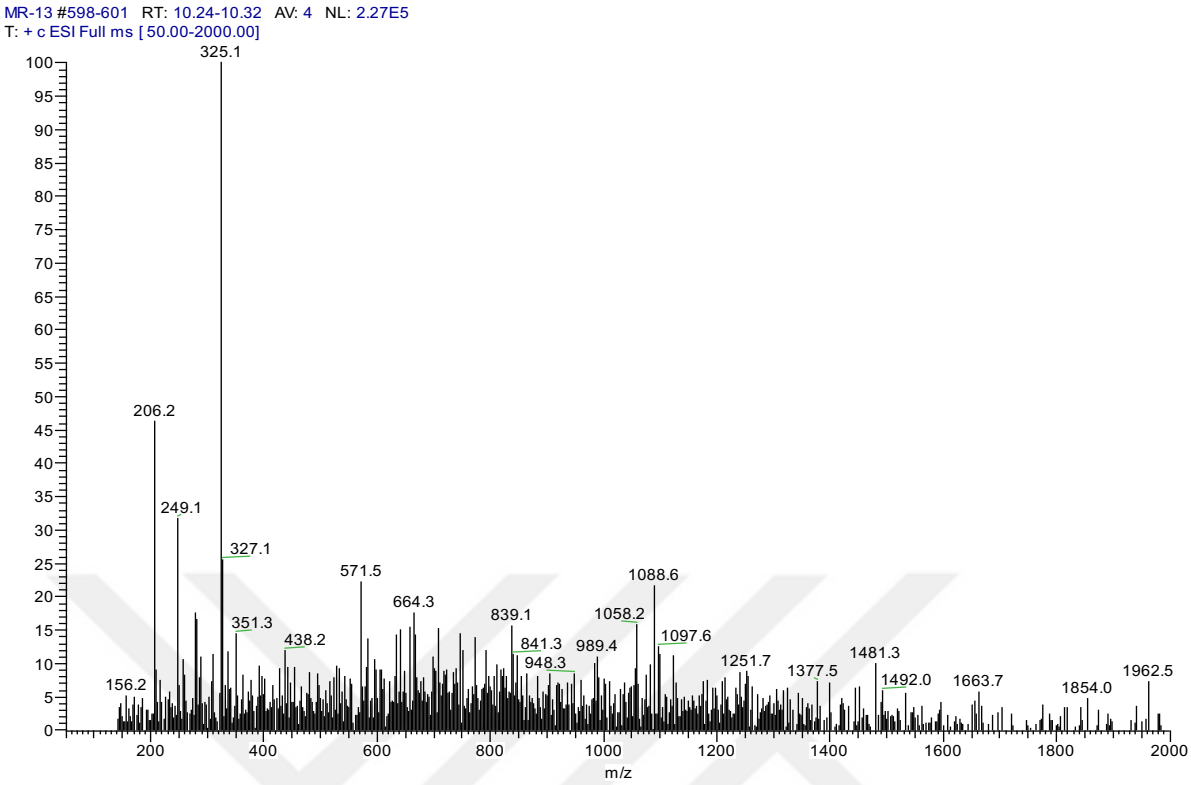
Bileşik turuncu katı formda; 0.48 g; %29.6 verimle elde edilmiştir. R_f: 0.40 (PET/EtAc 5:1) Erime noktası 112.7-113.0℃' dir.

IR(ATR) spektrumunda 13A bileşiğinin; gerilme bantları $\nu_{max.}$: 3099, 2948 (Ar_{CH}), 2917, 2883, 2831, 2844, 2831 ($alifatik_{CH}$), 1594, 1541, 1494 (C=C) cm^{-1}' de gözlemlenmiştir.



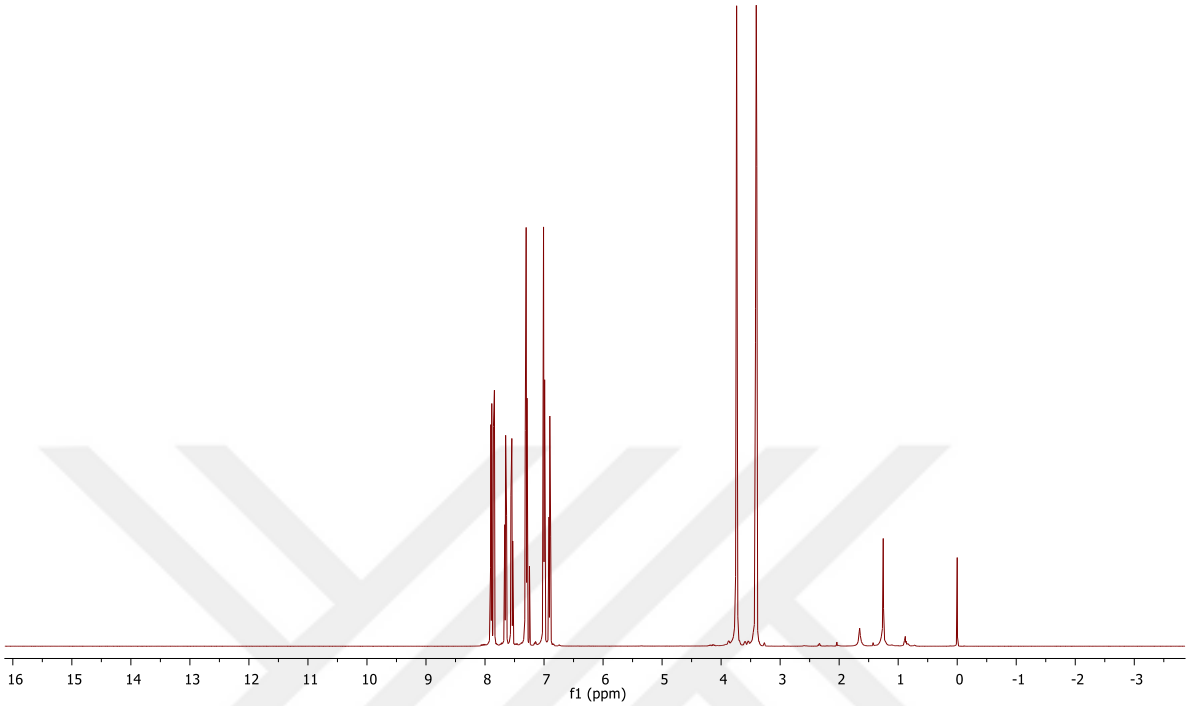
Şekil 3.58: IR (ATR) – (13A)

$C_{18}H_{17}ClN_4$ (M_A = 324.81 g/mol) kapalı formülüne sahip 13A'nın (+ESI) MS spektrumunda iyon piki *m/z* %: 325.1 (%100) $[M+H]^+$ 'dir.



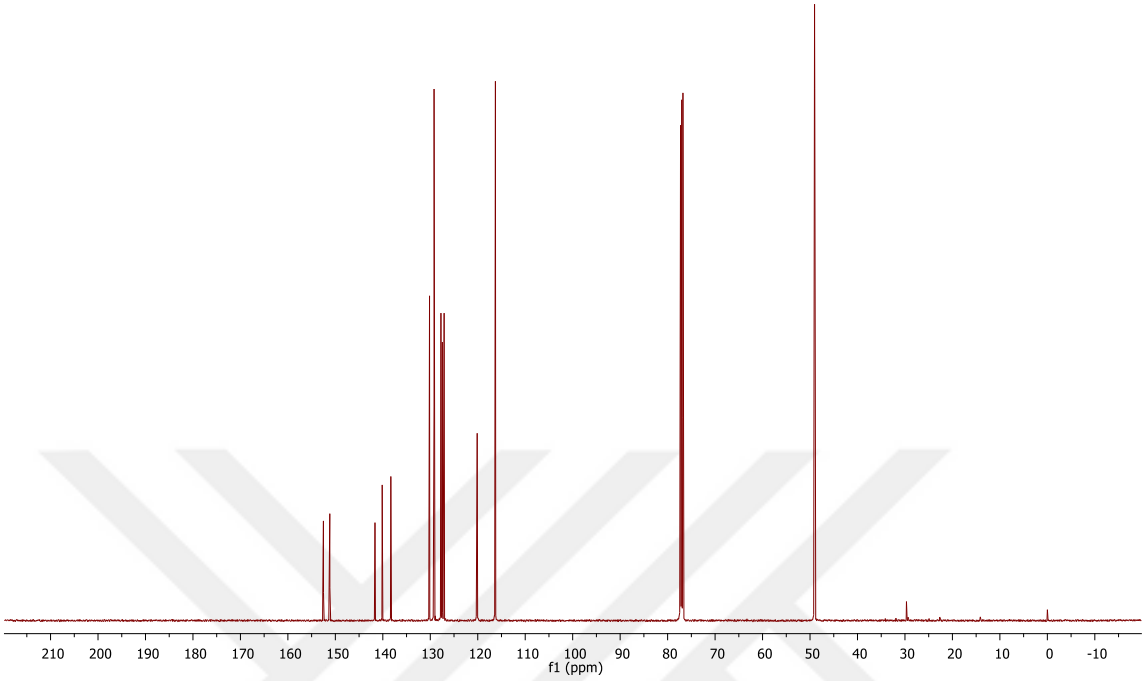
Şekil 3.59: MS (+ESI) – (13A)

13A bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumunda; piperazin-halkasına ait dört proton δ = 3.35-3.45 ppm ve diğer dört proton δ = 3.70-3.80 ppm'de triplet olarak gözlemlenmiştir. Fenil halkasına ait beş proton δ = 6.88-6.92 ve δ = 7.28-7.33 ppm'de triplet, δ = 6.98-7.02 ppm' de dublet olarak gözlemlenmiştir. Kinoksalin halkasına ait dört proton; δ = 7.50-7.58 ve δ = 7.63-7.68 ppm' de triplet, diğer dört proton 7.83-7.86 ve 7.87-7.93 ppm' de dublet olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 3.60: NMR (1H-$CDCl_3$) – (13A)

13A bileşiğinin ^{13}C-NMR spektrumunda piperazin-halkasına ait metilen karbonları δ= 49.08 ppm'de gözlemlenmiştir. Kinoksalin ve fenil halkasına ait aromatik CH ve C'lar on farklı sinyal δ= 116.3, 120.1, 127.4, 127.6, 128.9, 129.4, 130.2, 138.3, 140.1, 151.1 ppm' de sinyal bölgelerinde yer almaktadır. Ayrıca N=C–Cl ve N=C–N gruplarına karşılık gelen karbon atomları sırasıyla δ=141.7 ve δ=152.5 ppm'de sinyal vermiştir. Bu veriler, başlangıç bileşiğine fenilpiperazin halkasının bağlandığını destekler niteliktedir.



Şekil 3.61: NMR (13C-$CDCl_3$) – (13A)

4. BULGULAR

4.1. SENTEZLENEN YENİ KİNOKSALİN TÜREVLERİNİN FİZİKSEL ve SPEKTROSKOPİK TOPLU VERİLERİ

Tüm bileşiklerde ^{1}H NMR (500 MHz' lik; çözücü-$CDCl_3$); ^{13}C NMR (126 MHz'lik;çözücü-$CDCl_3$).

1A: Verim:0.27 g (31%); sarı-turuncu katı; Erime Noktası: 148.5-148.7 ^{0}C; R_f = 0.34 ($CHCl_3$/PET/EtAc 2:2:1); IR (ATR, cm^{-1}): 3104, 3055 (Ar_{CH}), 2982, 2917, 2849 (alif.$_{CH}$), 1718 (C=O),1671 (C=N), 1619, 1574, 1539 (C=C); ^{1}H NMR δ 3.56-3.60 (t, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 3.96 (brs, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 6.50-6.56 (m, 1H, CH_{furan}), 6.96-7.02 (d, 1H, CH_{furan}), 7.44 (s, 1H, CH_{furan}), 7.48-7.52 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.56-7.62 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.74-7.78 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.80-7.84 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$); ^{13}C NMR δ 44.7, 48.6 ($C_{piperazin}$), 110.8, 116.1 (CH_{furan}), 126.5, 127.2, 129.7, 137.9, 139.4, 140.9, 143.2, 147.3, 151.6, 158.6 ($C_{kinoksalin}$, $CH_{kinoksalin}$, C_{furan}, CH_{furan}), 160.3 (C=O); $C_{17}H_{15}ClN_4O_2$ (M_A, 342.78 g/mol; MS [+ESI]: m/z (%): (100) 342.5 $[M]^+$.

2A: Verim: 0.34 g (36%); Krem rengi solid; Erime Noktası: 150.6-150.8 ^{0}C; R_f = 0.15 ($CHCl_3$/PET/EtAc 2:2:1); IR (ATR, cm^{-1}): 2958 (Ar_{CH}), 2882, 2843, 2814, 2775 (alif.$_{CH}$), 1721, 1635 (C=N), 1608, 1566, 1541 (C=C); ^{1}H NMR δ 2.59-2.61 (s, 2H, N-CH_2), 3.46 (s, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 3.53-3.55 (d, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 5.90 (s, 2H, O-CH_2-O), 6.70-6.78 (t, 2H, $2CH_{piperonil}$), 6.86 (s, 1H, $CH_{piperonil}$), 7.44-7.50 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.56-7.62 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.74-7.78 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.82-7.84 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$); ^{13}C NMR δ 48.9, 52.4 ($C_{piperazin}$), 62.5 (N-CH_2), 100.7 (O-CH_2-O), 107.7, 109.3, 122.0, 126.8, 129.8, 131.7, 138.0, 140.0, 141.5, 146.5, 147.5, 152.4 ($C_{kinoksalin}$, $CH_{kinoksalin}$, $C_{piperonil}$, $CH_{piperonil}$); $C_{20}H_{19}ClN_4O_2$ (M_A, 382.84 g/mol;MS [+ESI]: m/z (%): (100) 382.6 $[M]^+$.

3A: Verim:0.40 g (41%); kahverengi katı; Erime Noktası: 100.2-100.5 ^{0}C; R_f = 0.64 ($CHCl_3$/PET/EtAc 2:2:1); IR (ATR, cm^{-1}): 3105, 3042, 2962, 2933 (Ar_{CH}), 2872, 2848 (alif.$_{CH}$), 1645 (C=N), 1605, 1584, 1556, 1537 (C=C); ^{1}H NMR δ 1.5 (s, 1H, OH), 3.35-3.45 (t, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 3.70-3.80 (t, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 6.28-6.30 (d, 1H, CH_{fenol}), 6.44 (brs, 1H, CH_{fenol}), 6.50-6.54 (d, 1H, CH_{fenol}), 7.04-7.10 (t, 1H, CH_{fenol}), 7.46-7.52 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.56-7.62 (t,

1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.70-7.84 (m, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.94-8.00 (m, 1H, $CH_{kinoksalin}$); ^{13}C NMR δ 48.6, 48.8 ($C_{piperazin}$), 108.6, 110.2, 126.9, 127.3, 127.6, 128.0, 129.9, 130.0, 130.9, 138.1, 139.9, 145.2, 152.2, 156.4 ($C_{kinoksalin}$, $CH_{kinoksalin}$, C_{fenol}, CH_{fenol}); $C_{18}H_{17}ClN_4O$ (M_A, 340.81 g/mol; MS [+ESI]: m/z (%): (100) 340.8 $[M]^+$.

4A: Verim: 0.70 g (38%); turuncu katı; Erime Noktası: 184.0-184.2 ^0C; R_f = 0.73 ($CHCl_3$/PET /EtAc 2:2:1); IR (ATR, cm^{-1}): 3092, 3071, 2970 (Ar_{CH}), 2911, 2853 ($alif._{CH}$), 1737 (C=N), 1587, 1564, 1540 (C=C); ^1H NMR δ 3.50-3.62 (t, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 3.68-3.75 (t, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 6.82-6.88 (d, 2H, $CH_{arom.NO2}$), 7.50-7.55 (t, 1H, $CH_{arom.NO2}$), 7.58-7.66 (t, 1H, $CH_{arom.NO2}$), 7.78-7.82 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.84-7.88 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 8.08-8.14 (d, 2H, $2CH_{kinoksalin}$); ^{13}C NMR δ 46.2, 47.9 ($C_{piperazin}$), 109.7, 112.3, 125.3, 126.5, 127.2, 129.7, 137.9, 138.4, 139.4, 140.7, 151.5 ve 154.2 ($C_{kinoksalin}$, $CH_{kinoksalin}$, C_{fenil} CH_{fenil}); $C_{18}H_{16}ClN_5O_2$ (M_A, 369.80 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%): (100) 369.9 $[M]^+$

5A: Verim: 0.51 g (29%); turuncu katı; Erime Noktası: 168.3-168.5 ^0C; R_f = 0.56 (PET/EtAc 5:1); IR (ATR, cm^{-1}): 3064, 2951, 2910 (Ar_{CH}), 2888, 2852, 2834 ($alif._{CH}$), 1613 (C=N), 1593, 1564, 1540 (C=C); ^1H NMR δ 3.40-3.50 (t, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 3.75-3.85 (t, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 7.05-7.10 (q, 2H, $2CH_{fenil}$), 7.50-7.67 (m, 3H, $CH_{kinoksalin}$, $2CH_{fenil}$, 7.68-7.70 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.85-7.87 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.90-7.93 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$); $C_{19}H_{16}ClN_5$ (M_A, 349.82 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%): (100) 350.0 $[M+H]^+$.

6A: Verim: 0.40 g (23%); turuncu katı; Erime Noktası: 114.8-115.0 ^0C; R_f = 0.63 (PET/EtAc 5:1); IR (ATR, cm^{-1}): 3060, 3043, 2963 (Ar_{CH}), 2918, 2888, 2848 ($alif._{CH}$), 1648 (C=N), 1609, 1580, 1563, 1541 (C=C); ^1H NMR δ : 3.32-3.35 (t, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 3.70-3.78 (t, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 6.92-7.03 (m, 4H, $4CH_{fenil}$), 7.54-7.58 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.64-7.70 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.84-7.87 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.88-7.92 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$); $C_{18}H_{16}ClFN_4$ (M_A, 342.80 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%): (100) 343.0 $[M+H]^+$.

7A: Verim: 0.65 g (45%); turuncu -kahverengi; Erime Noktası: 49.9-50.1 ^0C; R_f = 0.52 ($CHCl_3$/PET/EtAc 5:5:2); IR (ATR, cm^{-1}): 3104, 3062, 3041, 2935, 2909 (Ar_{CH}), 2884, 2846, 2708, 2760 ($alif._{CH}$), 1667, 1644 (C=N), 1609, 1579, 1562, 1540 (C=C); ^1H NMR δ : 2.65-2.75 (t, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 3.10-3.15 (d, 2H, $CH_{2allliCH2-N}$), 3.65 (s, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 5.20-5.30 (q, 2H, $=CH_{2allil}$), 5.90-6.00 (m, 1H, CH_{allil}), 7.50-7.55 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.60-7.68 (t, 1H,

$CH_{kinoksalin}$), 7.80-7.83 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.85-7.89 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$); $C_{15}H_{17}ClN_4$ (M_A, 288.78 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%): (100) 289.1 $[M+H]^+$.

8A: Verim: 0.58 g (26%); sarı-kahverengi katı; Erime Noktası:170.2-170.4 ^{0}C; R_f = 0.54 (PET/EtAc 10:1); IR (ATR, cm^{-1}): 3058, 2985, 2964 (Ar_{CH}), 2903, 2882, 2845, 2810 ($alif._{CH}$), 1680 (C=N), 1601, 1563, 1530, 1503 (C=C); ^{1}H NMR δ 2.60 (s, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 3.60 (s, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 4.35 (s, 1H, CHN-CH_{fenil}), 6.94-7.06 (t, 4H, $4CH_{fenil}$), 7.36-7.42 (t, 4H, $4CH_{fenil}$), 7.50-7.54 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.62-7.66 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.78-7.82 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.86-7.90 (d, 1H, CH); $C_{25}H_{21}ClF_2N_4$ (M, 450.91 g/mol); MS [+ESI]: *m/z* %: 450.9 (43.6) [M]+

9A: Verim:0.44 g (30%); sarı renkte katı; Erime Noktası: 58.6-58.9 ^{0}C; R_f = 0.24 (EtAc); IR (ATR, cm^{-1}): 3384 (N-H), 3064, 2965, 2929 (Ar_{CH}), 2878, 2820 ($alif._{CH}$), 1679 (C=N), 1614, 1577, 1553, 1468 (C=C); ^{1}H NMR δ : 1.47 (brs, 2H, CH-**CH_2**-CH_2-NH_2), 1.60-1.70 ppm (m, 1H, $CH_{piperidin}$), 2.05 (brs, 2H, **CH_2**$_{piperidin}$-CH-CH_2), 2.50 (brs, 2H, **CH_2**$_{piperidin}$-CH-CH_2), 2.65-2.70 (t, 2H, **CH_2**-NH_2), 3.60-3.68 (q, 4H, $2CH_{2piperidin}$), 6.55 (brs, 2H, NH_2), 7.35-7.40 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.55-7.60 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.68-7.70 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.75-7.80 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$); ^{13}C NMR δ 24.6 (N-CH_2-**CH_2**$_{piperidin}$), 26.4 ($CH_{piperidin}$), 38.0 (**CH_2**-CH_2-NH_2), 54.2 (CH_2-**CH_2**-NH_2), 56.3(N-$CH_{2piperidin}$), 124.6, 125.8, 127.8, 129.9, 136.3, 138.3 ($C_{kinoksalin}$, $CH_{kinoksalin}$, 141.54 (N=C-Cl), 148.3 (N=C-N); $C_{15}H_{19}ClN_4$ (M_A, 290.79 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%): (100) 291.1 $[M+H]^+$.

10A: Verim: 0.41 g (38%); sarı renkte katı; Erime Noktası: 85.4-85.7 ^{0}C; R_f = 0.68 (PET/EtAc 2:1); IR (ATR, cm^{-1}): 3061, 3023, 2970, 2958, 2941 (Ar_{CH}), 2883, 2842, 2816 ($alif._{CH}$), 1666 (C=N), 1602, 1541, 1504, 1468, 1418 (C=C); ^{1}H NMR δ 2.60-2.70 (t, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 3.50-3.65 (d, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 4.05 (s, 2H, $CH_{2\text{-}fenil}$), 7.00-7.05 (t, 2H, $2CH_{fenil}$), 7.30-7.35 (t, 2H, $2CH_{fenil}$), 7.50-7.55 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.60-7.65 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.80-7.85 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.86-7.90 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$); $C_{19}H_{18}ClFN_4$ (M, 356.82 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%): (100) 357.1 $[M+H]^+$.

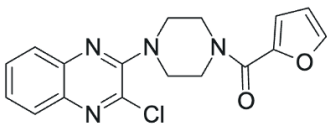
11A$^{1-3}$: Verim: 1.12 g (89%); sarı renkte katı; Erime Noktası: 109.6-109.9 ^{0}C; R_f = 0.54 (PET/EtAc 10:1); IR (ATR, cm^{-1}): 3341, 3268 (NH), 3019, 3023, 2969, 2948, 2919 (Ar_{CH}), 2896, 2854 (C-H), 1661 (C=N), 1610, 1565, 1540 1417 (C=C); ^{1}H NMR δ : 4.95 (brs, 1H, NH), 3.00-3.15 (t, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 3.50-3.60 (d, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 7.50-7.55 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.60-7.65 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$, 7.80-7.85 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.88-7.90 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$); ^{13}C

NMR δ 45.7, 50.4 ($C_{piperazin}$), 126.9, 127.7, 127.9, 130.2, 138.2, 140.2 ($C_{kinoksalin}$, $CH_{kinoksalin}$), 141.8 (N=C-Cl), 152.8 (N=C-N); $C_{12}H_{13}ClN_4$ (M_A, 248.71 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%): (100) 249.0 $[M+H]^+$.

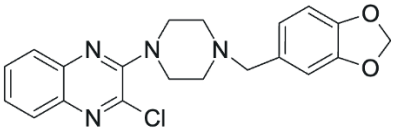
12A: Verim: 0.39 g (28%); turuncu-sarı renkte katı; Erime Noktası: 56.8-57.1 ^{0}C; R_f = 0.54 (PET/EtAc 10:1); IR (ATR, cm^{-1}):): 3500 (NH), 3062, 3028, 2992, 2958, 2960 (Ar_{CH}), 2917, 2878, 2846 ($alif._{CH}$), 1675, 1646 (C=N), 1609, 1540,1448, 1413 (C=C); ^{1}H NMR δ : 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.70 (s, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 3.60 (s, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 5.45 (s, 1H, NH), 7.52-7.56 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.62-7.66 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.81-7.84 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.87-7.89 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$); ^{13}C NMR δ : 46.04 (CH_3), 48.9, 56.0 ($C_{piperazin}$), 127.0, 127.3, 127.7, 130.14, 138.3, 140.2 ($C_{kinoksalin}$, $CH_{kinoksalin}$), 141.6 (N=C-Cl),152.5 (N=C-N); $C_{13}H_{16}ClN_5$ (M_A, 277.75 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%): (100) 278.9 $[M+H]^+$.

13A: Verim: 0.48 g (30%); turuncu renkte katı; Erime Noktası: 112.7-113.0 ^{0}C; R_f = 0.40 (PET/EtAc 5:1); IR (ATR, cm^{-1}): 3099, 2948 (Ar_{CH}), 2917, 2883, 2831 ($alif._{CH}$), 1667 (C=N), 1593, 1541, 1494 (C=C); ^{1}H NMR δ: 3.35-3.45 (t, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 3.70-3.80 (t, 4H, $2CH_{2piperazin}$), 6.88-6.92 (t, 1H, CH_{fenil}), 6.98-7.02 (d, 2H, $2CH_{fenil}$), 7.28-7.33 (t, 2H, $2CH_{fenil}$), 7.50-7.58 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.63-7.68 (t, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.83-7.86 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$), 7.87-7.93 (d, 1H, $CH_{kinoksalin}$); ^{13}C NMR δ 49.0 ($C_{piperazin}$), 116.3, 120.1, 127.4, 127.6, 128.9, 129.4, 130.2, 138.3, 140.1, 141.7, 151.1, 152.5 ($C_{kinoksalin}$, $CH_{kinoksalin}$, C_{fenil}, CH_{fenil}); $C_{18}H_{17}ClN_4$ (M_A, 324.81 g/mol); MS [+ESI]: m/z (%): (100) 325.1 $[M+H]^+$.

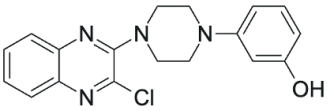
4.2. YENİ SENTEZLENEN KİNOKSALİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN YAPILARI



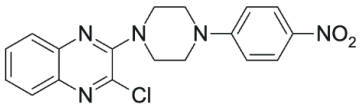
1A



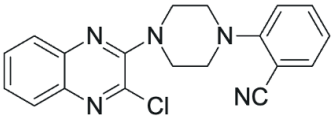
2A



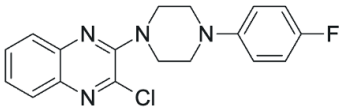
3A



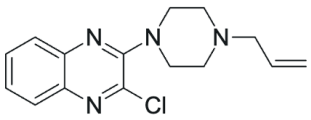
4A



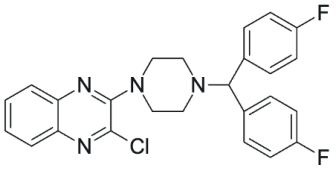
5A



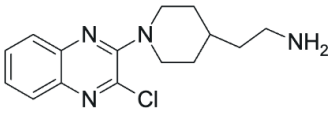
6A



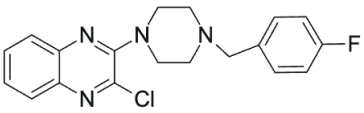
7A



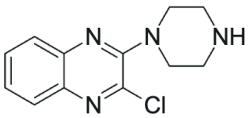
8A



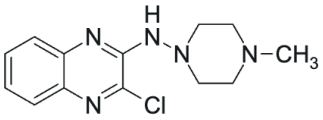
9A



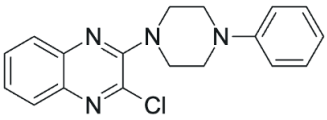
10A



11A



12A



13A

5. TARTIŞMA

Deneysel çalışmalarımız sonucunda 'kinoksalin' yapısını barındıran yeni kinoksalin türevi bileşikler **başlangıç bileşiğinin (A)** bileşiğinin heterosiklik-azot içeren (altı halkalı) bileşikler ile '**piperazin ve piperidin** 'türevleri ile oda sıcaklığında çözücülü ortamda tepkimelerinden oluşturuldu. Tez çalışmasında başlangıç reaktifinin azotlu heterosiklik bileşikler ile gerçekleşen nükleofilik reaksiyonları sonucu **bir adedi bilinen ancak farklı yöntem ve yüksek verimle sentezlenen (11A)[1-3] ve yeni kinoksalin yapısında substitüe on iki adet kinoksalin türevi bileşik (1A-10A, 12A, 13A) iyi verimlerle** kazanılmıştır. **9A** bileşiği (piperidin halkalı) dışında ki tüm kinoksalin türevi bileşikler piperazin halkası içerir.

Tüm sentezlenen kinoksalin türevi bileşiklerde C=N gerilme bandı IR analizinde ν = 1613-1737 cm^{-1}, kinoksalin halkasına ait dört proton ^1H NMR' da δ=7.35-8.14 ppm aralığında görülmüştür. Sentezlenen piperazin halkalı kinoksalin türevlerinin ^1H NMR analizinde piperazin-metilen protonları δ= 2.40-3.96 ppm aralığında pik vermiştir. Ayrıca ^{13}C NMR 'da piperazin karbonları δ= 45.7- 56 ppm aralığında görülmüştür.

(A) bileşiğinin yapısına bağlanan piperazin ve furan halkası içeren yeni kinoksalin bileşiği (**1A**) 'nın IR(ATR) analizinde furan halkası karbonil grubu gerilme bandı ν = 1718 cm^{-1} de; ^1H NMR 'analizinde furan halka protonları δ=6.50-6.56 ppm'de multiplet, 6.96-7.02 ppm' de dublet ve 7.44 ppm' de singlet; ^{13}C NMR analizinde karbonil-karbonu ($C_{C=O}$) δ=160.3 ppm'de pik verdiği görülmüştür. M_A'ı 342.78 **(1A)** bileşiğin MS[+ESI]: *m/z* (%): 342.5 (100) $[M]^+$ ile moleküler yapı doğrulanmaktadır. **(A)** bileşiğinin yapısına bağlanan piperazin ve piperonil halkası içeren yeni kinoksalin bileşiği (**2A**)'nın ^1H NMR' de analizinde azota bağlı metilen (N-$CH_{2piperonil}$) protonları δ=2.59 ppm'de, oksijen atomların bağlı metilen (O-CH_2-O) protonları singlet; piperonil halka protonları δ=6.70-6.78 ppm'de triplet ve 6.86 ppm'de singlet; ^{13}C NMR analizinde piperazin halkası dışında azota bağlı metilen karbonu (N-CH_2) δ=62.5, oksijene bağlı metilen karbonu (O-CH_2-O) δ=100.7 ppm'de pik verdiği görülmüştür. M_A'ı 382.84 **(1A)** bileşiğin MS[+ESI]: *m/z* (%): 382.6 (100) $[M]^+$ ile moleküler yapı doğrulanmaktadır.

(A) bileşiğinin yapısına bağlanan piperazin ve fenil halkası içeren yeni kinoksalin türevleri **3A, 4A**, **5A**, **6A**, **8A**, **10A** ve **13A** bileşiklerinin^1H NMR 'analizinde fenil halka protonları δ=6.28-7.67 ppm aralığında görülmüştür. Sırasıyla söz konusu bileşiklerin M_A'ları MS[+ESI]: *m/z* (%): (100) 340.8 $[M]^+$(**3A**); 369.9 $[M]^+$ **(4A)**; 350.0 $[M+H]^+$ **(5A)**; 343.0 $[M+H]^+$ **(6A)**;

357.1 $[M+H]^+$ **(10A)** ve 325.1 $[M+H]^+$ **(13A)** ile moleküler yapıları doğrulanmaktadır. **(A)** bileşiğinin yapısına bağlanan piperazin ve allil-grubu içeren yeni kinoksalin bileşiği 7**A' nın** ^{1}H NMR' de analizinde allil grubunun azota bağlı metilen protonları **(**$CH_{2allilCH2-N}$) δ= 3.10-3.15 ppm'de dublet, allil grubunun metilen protonları (=CH_{2allil}) δ= 5.20-5.30 ppm' de kuartet, allil grubunun metin protonları (CH_{allil}) δ =5.90-6.00 ppm'de multiplet olarak görülmüştür. M_A'ı 288.78 **(7A)** bileşiğin MS[+ESI]: *m/z* (%): 289.1(100) $[M+H]^+$ ile moleküler yapı doğrulanmaktadır.

(A) bileşiğinin yapısına bağlanan piperidin halkası içeren yeni kinoksalin bileşiği **9A' nın** ^{1}H NMR' de analizinde amino grubuna bağlı metilen protonları **(**CH-**CH_2**-CH_2-NH_2) δ= 1.47 ppm'de geniş single, **(**$\mathbf{CH_2}$-NH_2) δ= 2.65-2.70 ppm' de triplet; piperidin halkasının metin protonları δ= 1.60-1.70 ppm' de multiplet, piperidin halkasının metilen protonları δ= 2.05 ve 2.50 ppm' de singlet, δ= 3.60-3.68 ppm'de quartet; amino grubu δ= 6.55 ppm'de singlet olarak görülmüştür. ^{13}C NMR analizinde piperidin halkasının metilen karbonu (N-CH_2-**$CH_{2piperidin}$**) 24.6 ve (N-$CH_{2piperidin}$) 56.3 ppm'de, amino grubuna bağlı metilen karbonları (**CH_2**-CH_2-NH_2) 38.0 ve (CH_2-**CH_2**-NH_2) 54.2 ppm'de pik verdiği görülmüştür. M_A'ı 290.79 **(9A)** bileşiğin MS[+ESI]: *m/z* (%): 291.1 $[M+H]^+$ ile moleküler yapı doğrulanmaktadır. **(A)** bileşiğinin yapısına bağlanan amino grubuna bağlı-piperazin halkası içeren yeni kinoksalin bileşiği **12A'** nın IR analizinde karakteristik $\nu_=$ 3500 cm^{-1} 'de amin grubu gerilme bandı görülmüştür; ^{1}H NMR' de analizinde amino grubunun protonu δ=1.28 ve metil protonları δ=2.4 ppm'de singlet, ^{13}C NMR' de analizinde metil karbonu δ= 46.04 ppm'de görülmüştür. M_A'ı 277.75 g/mol **(12A)** bileşiğin MS[+ESI]: *m/z* (%): 278.9 $[M+H]^+$ ile moleküler yapı doğrulanmaktadır.

Tüm bileşikler katı kristalin, formda sarı/turuncu/kahverengi renkte olup, tüm bileşikler %28-89 arasında verimler ile kazanılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada **(A)** bileşiği başlangıç maddesi olarak kullanılmış ve heterosiklik-altı halkalı piperazin ve piperidin türevleri ile gerçekleşen tepkimeleri sonucu yeni on üç adet kinoksalin bileşikleri sentezlenerek yapıları spektroskopik analiz yöntemleri ile incelenerek doğrulanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin moleküler formülasyonları aşağıda verilmiştir. Bu çalışmada sadece azot içeren heterosiklik-piperazin ve piperidin halkalı nükleofiller kullanılarak yeni sentezler gerçekleştirilmiştir. Farklı nükleofiller (azot dışında) oksijen ve kükürt nükleofilleri ile ortam şartlarına bağlı olarak yeni kinoksalin türevleri sentezlenebilir. Kinoksalin bileşikleri tıbbi uygulamalardan tarıma kadar çeşitli alanlarda kullanılan aktif bileşiklerdir. Kinoksalin, temel biyoaktif maddelerin ve umut vadeden farmasötik adayların geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Kinoksalin türevleri, farmasötikler, tıbbi, polimerler, pigmentler, mikroelektronikler, kompozit malzemeler gibi uygulamalar dahil olmak üzere yararlı özellikleri nedeniyle ilgi odağı olan bileşik sınıfıdırlar.

Sentezlenen yeni kinoksalin türevi bileşiklerin tarımda (insektisit, herbisit, fungusit), farmastotik olarak (antimikrobiyal, antiprotozoan, antiparasitik, antidepresant, antikanser, anti-inflammatory, antituberculos, antioksidant and anti-HIV, antibiyotik, antibakteriyal, anthelmintik, tranquilizer, antifungal, antidiabetic vb.) ayrıca, boya, verimli elektrolüminesans malzeme, organik ışık yayan cihazlar, floresan malzemeler, organik yarı iletkenler, kimyasal olarak kontrol edilebilir anahtarlar, anyon reseptörlerinin sentezlerinde, kavit ve dehidroanülenler, korozyon inhibitörleri ve DNA parçalama ajanları olarak geniş uygulama alanı bulmaktadır. Söz konusu bileşiklerin boya, tıp, ilaç, malzeme kimyasında kullanım potansiyelleri gerekli laboratuvar çalışmaları ile desteklenerek multi-disiplenler arası yeni çalışma ve araştırmalara ilham olabilecek bileşiklerdir. Bu çalışmalar sonucunda kaliteli dergilerde yayınlama, patentleme ve ticari ürüne de dönüştürmede söz konusu olabilir.

KAYNAKLAR

[1] Tiwari, V.K., Mishra, B.B., Mishra, K.B., Mishra, N. and Singh, A.S., 2014, Quinoxaline derivatives: synthesis and bioactivities, *Current Organic Chemistry*, 18(15), 1908–1931.

[2] Brown, D.J., 2004, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 61: Quinoxalines*, Wiley-Interscience.

[3] Maxer, F., Keller, R., Schmitt, M. and Braun, H.,1971, Synthesis of heterocyclic quinoxaline derivatives via condensation and cyclization pathways, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 8(5), 791–798.

[4] Abbas, H.S., Al-Marhabi, A.R.M. and Ammar, Y.A., 2017, Design, synthesis and biological evaluation of 2,3-disubstituted and fused quinoxalines, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 74(2), 445–458.

[5] Hepbay, Ç., 2013, *Heterosiklik Bileşiklerde Reaktivite ve Uygulamalar*, Ankara Üniversitesi Yayınları.

[6] Schellenberg, M., 1970, Reduction mechanisms of heteroaromatic nitrogen compounds, *Journal of Organic Chemistry*, 35(18), 3045–3049.

[7] Landquist, J.K., 1953, N-oxidation reactions of quinoxaline systems, *Acta Chemica Scandinavica*, 7, 1195–1203.

[8] Sherman, D.H., Li, S., Yermalitskaya, L.V., Kim, Y., Smith, J.A. and Wendt-Pienkowski, 2007, Recent advances in the biosynthesis of quinoxaline and other aromatic polyketides, *Nature Chemical Biology*, 3, 581–589.

[9] Nakka, S., Raza, A., Kosana, S., Bandaru, N., Ala, C., Sankaranarayanan, M., Devunuri, N., Sharma, A. and Chandrasekhar, K., 2024, Design, synthesis, and biological evaluation of novel quinoxaline aryl ethers as anticancer agents, *Chemical Biology & Drug Design*, 103, e14502. https://doi.org/10.1111/cbdd.14502.

[10] Khatoon, H. and Abdulmalek, E., 2021, Novel synthetic routes to prepare biologically active quinoxalines and their derivatives: A synthetic review for the last two decades, *Molecules*, 26(4), 1058.

[11] Chawla, G., Gupta, O. and Pradhan, T., 2023, A review on multipurpose potential of bioactive heterocycle quinoxaline, *ChemistrySelect*, 8(29), e202301401.

[12] Carta, A., Paglietti, G., Nikookar, M.E.R., Sanna, P., Sechi, L. and Zanetti, S., 2002, Novel substituted quinoxaline 1,4-dioxides with in vitro antimycobacterial and anticandida activity, *European Journal of Medicinal Chemistr*y, 37(4), 355–366.

[13] Waring, M.J., Ben-Hadda, T., Kotchevar, A.T., Ramdani, A., Touzani, R., Elkadiri, S. and Ellis, T., 2002, 2,3-Bifunctionalized quinoxalines: synthesis, DNA interactions and evaluation

of anticancer, anti-tuberculosis and antifungal activity, *Molecules*, 7(8), 641–656. https://doi.org/10.3390/70800641.

[14] Zhao, Y., Cheng, G., Hao, H., Pan, Y., Liu, Z., Dai, M. and Yuan, Z., 2016, In vitro antimicrobial activities of animal-used quinoxaline 1,4-di-N-oxides against mycobacteria, mycoplasma and fungi, *BMC Veterinary Research*, 12, 186. https://doi.org/10.1186/s12917-016-0823-7.

[15] Noorulla, S.M.D., Sreenivasulu, N., Khan, A. and Sayeed, A., 2011, Antibacterial activity of novel substituted quinoxaline heterocycles, *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, 2(2–3), 235–237.

[16] El-Atawy, M.A., Hamed, E.A., Alhadi, M. and Omar, A.Z., 2019, Synthesis and antimicrobial activity of some new substituted quinoxalines, *Molecules*, 24(22), 4198. https://doi.org/10.3390/molecules24224198.

[17] Montana, M., Montero, V., Khoumeri, O. and Vanelle, P., 2020, Quinoxaline derivatives as antiviral agents: A systematic review, *Molecules*, 25(12), 2784. https://doi.org/10.3390/molecules25122784.

[18] Singh, P. and Choudhary, B., 2025, Exploring novel quinoxaline derivatives as potent antiviral agents: Synthesis and biological insights, *Journal of Biochemistry International*, 12, 57–69. https://doi.org/10.56557/jobi/2025/v12i19217.

[19] Cheng, G., Sa, W., Cao, C., Guo, L., Hao, H., Liu, Z., Wang, X. and Yuan, Z., 2016, Quinoxaline 1,4-di-N-Oxides: Biological activities and mechanisms of actions, *Frontiers in Pharmacology*, 7, 64. https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00064.

[20] Pandey, D.K., Devadoss, T., Modak, N. and Mahesh, R., 2016, Antidepressant and anxiolytic activities of N-(pyridin-3-yl) quinoxalin-2-carboxamide: A novel serotonin type 3 receptor antagonist in behavioural animal models, *Indian Journal of Medical Research*, 144(4), 614–621.

[21] Hassan, S.Y., Khattab, S.N., Bekhit, A.A. and Amer, A., 2006, Synthesis of 3-benzyl-2-substituted quinoxalines as novel monoamine oxidase A inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* 16(6),1753-1756.

[22] Stadler, J.A.M., Maartens, G., Meintjes, G. and Wasserman, S., 2023, Clofazimine for the treatment of tuberculosis, *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1100488. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1100488.

[23] Jia, W., Wang, J., Wei, C., Bian, M., Bao, S. and Yu, L., 2023, Synthesis and hypoglycemic activity of quinoxaline derivatives, *Frontiers in Chemistry*, 11, 1197124. https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1197124.

[24] Syam, Y.M., Anwar, M.M., Abd El-Karim, S.S., Elseginy, S.A., Essa, B.M. and Sakr, T.M., 2021, New quinoxaline compounds as DPP-4 inhibitors and hypoglycemics: Design, synthesis, computational and bio-distribution studies, *RSC Advances*, 11(58), 36989–37010. https://doi.org/10.1039/D1RA06799K.

[25] Yamaguchi, S., Donevan, S.D. and Rogawski, M.A., 1993, Anticonvulsant activity of AMPA/kainate antagonists: comparison of GYKI 52466 and NBOX in maximal electroshock and chemoconvulsant seizure models, *Epilepsy Research*, 15, 179–184.

[26] González-González, A., Rodríguez-Vázquez, M.L., Reyes-Arellano, A., Mendoza-Díaz, S., Martínez-Méndez, C.A., Hernández-Ochoa, B., Castillo, R. and Gómez-Hernández, A., 2024, Expanding the antiprotozoal activity and the mechanism of action of n-butyl and iso-butyl ester of quinoxaline-1,4-di-N-oxide derivatives against Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis, and Entamoeba histolytica: An in vitro and in silico approach, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 39(1), 2413018. https://doi.org/10.1080/14756366.2024.2413018.

[27] Silva de Jesus Passaes, A.C., Arantes Dantas, J., Landim Lopes, F., dos Santos, R.M., Lima de Oliveira, L., da Silva de Azevedo, J., Almeida de Souza, R., do Carmo Silva, M., Santos da Silva, A.C., Campos Silva, A.L., Barbosa Silva, D. and Souza de Jesus, J., 2023, Quinoxalines against *Leishmania amazonensis*: SAR study, proposition of a new derivative, QSAR prediction, synthesis, and biological evaluation, *Scientific Reports*, 13, 18136. https://doi.org/10.1038/s41598-023-45436-1.

[28] Liu, S., Li, Y., Wu, H., Zhang, Y. and Wang, H., 2020, Design, synthesis and biological evaluation of novel quinoxaline derivatives as potential PPO inhibitors with herbicidal and fungicidal activity, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(24), 6585–6593. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01042.

[29] Laabaissi, T., Harit, T., Ait El Cadi, M., Dafali, A. ve Elmsellem, H., *Heliyon*, 2020, Coupling of chemical, electrochemical and theoretical approach to study the corrosion inhibition of mild steel by new quinoxaline compounds in 1 M HCl, *Heliyon*, 6(5), e03939. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03939.

[30] Oyallon, B., Besson, T., Poisson, T., Léonce, S., Dassonneville, L., Lamy, J. and Routier, S., 2021, New quinoxaline derivatives as dual Pim-1/2 kinase inhibitors: Design, synthesis and biological evaluation, *Molecules*, 26(4), 867. https://doi.org/10.3390/molecules26040867.

[31] Gao, H., Huang, K.C., Yamasaki, E.F., Liu, L., Matsumoto, K.N., Lee, F.Y.F., Fang, J., McDonald, E., Longley, C., Cheng, Y. and Snapka, R.M., 1999, XK469, a selective topoisomerase IIβ poison, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(21), 12168–12173. https://doi.org/10.1073/pnas.96.21.12168.

[32] Sekhar, K.V.G.C., Ramu, R., Srinivas, G., Narsaiah, B., Rajkumar, B. and Reddy, K.V., 2013, Medicinal chemistry research, *Medicinal Chemistry Research*, 22(4), 1660–1673.

[33] Abdallah, A.E., El-Sayed, A.A., Al-Ansary, G.H., Hafez, T.S., Al-Rashood, K.A. and Al-Amodi, H.S.A., 2022, New series of VEGFR-2 inhibitors and apoptosis enhancers: Design, synthesis and biological evaluation, *Drug Design, Development and Therapy*, 16, 587–606.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Miray BİRGİN ÖZBAY Yüksek Lisans Tezi

ORİJİNALLİK RAPORU

%14	%12	%7	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%5
2	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%2
3	www.fedoa.unina.it İnternet Kaynağı	%1
4	Bandar A. Babgi, Musab Bawazeer, Najah A. Alzaidi, Muhammad N. Arshad et al. "Synthesis, Characterization, Theoretical, and Antimicrobial Studies of Indenoquinoxalin-based Ligands and their reactions with CuBr(PPh3)3", Journal of Molecular Structure, 2021 Yayın	%1
5	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	%1
6	dr.ntu.edu.sg İnternet Kaynağı	%1
7	Submitted to University of Greenwich Öğrenci Ödevi	<%1
8	de.wikipedia.org İnternet Kaynağı	<%1
9	Submitted to Hogeschool Rotterdam Öğrenci Ödevi	<%1
10	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1

ETİK KURUL İZİN YAZISI

Uyarı: Canlı denekler üzerinde yapılan tüm araştırmalar için Etik Kurul Belgesi alınması zorunludur.

☐ **Etik Kurul izni gerekmektedir.**

☒ **Etik Kurul izni gerekmemektedir.**

Miray BİRGİN ÖZBAY

KURUM İZNİ YAZILARI

Uyarı: Canlı ve cansız deneklerle yapılan tüm çalışmalar için kurum izin belgelerinin eklenmesi zorunludur. Gizlilik ve mahremiyet içeren durumlarda kurum adı kapatılmalıdır.

☐ **Kurum izni gerekmektedir.**

☒ **Kurum izni gerekmemektedir.**

Miray BİRGİN ÖZBAY

ÖZGEÇMİŞ