

BAZI SÜBSTİTÜE KİNOLİNLERİN YENİ BİR YÖNTEM İLE SENTEZİ

Shukria SADAT

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Sultan Funda GÖRKEM

Eskişehir

Eskişehir Teknik Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Mayıs 2021

ÖZET

BAZI SÜBSTİTÜE KİNOLİNLERİN YENİ BİR YÖNTEM İLE SENTEZİ

Shukria SADAT

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Mayıs 2021

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Sultan Funda GÖRKEM

Heterosiklik bileşikler arasında kinolin türevleri, birçok alanda kullanılmakta olup geniş bir biyolojik aktiviteye sahiptir. Kinolin türevleri, yeni ilaçların geliştirilmesi için önemli bir yapı motifi haline gelmiştir.

Bu tez çalışmasında 2-amino-4-(alkoksi)kinolin-3-karbonitril türevlerinin yeni bir yöntem ile sentezlenmesi ve sentezlenen bileşiklerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin bilgisayar destekli kimyasal hesaplamalar ile araştırılması hedeflenmiştir. Tezin ilk aşamasında bazı alkoller ile *N*-(2-aminobenzoil) benzotriazol reaksiyona sokularak 6 özgün bileşik (**S1-S6**) elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik analiz yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

Çalışmanın sonraki aşamasında ise sentezlenen bileşiklerin kuantum kimyasal hesaplamaları, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT), B3LYP 6-31G(d,p) metodu uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Hesaplamalardan, ¹H-NMR ile ¹³C-NMR kimyasal kaymaları, UV-GB spektroskopik özellikleri, HOMO-LUMO enerjileri elde edilmiş ve bu bilgiler deneysel veriler ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca, sentezlenen bileşiklerin hesaplanan HOMO-LUMO enerji aralıkları ve LUMO enerji düzeyi, S1-S6 bileşiklerinin biyolojik aktivite potansiyelleri hakkında önemli bilgiler vermiştir. .

Anahtar Sözcükler: Kinolin, DFT, *N*-(2-Aminobenzoil)benzotriazol

ABSTRACT

SYNTHESIS OF SOME SUBSTITUTED QUINOLINES BY A NEW METHOD

Shukria SADAT

Department of Chemistry

Programme in Organic Chemistry

Eskişehir Technical University, Institute of Graduate Programs, May 2021

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Sultan Funda GÖRKEM

Among heterocyclic compounds, quinoline derivatives are used in many fields and have a wide range of biological activities. Quinoline derivatives have become an important structural motif for the development of new drugs.

In this thesis, it is aimed to synthesize 2-amino-4-(alkoxy)quinoline-3-carbonitrile derivatives with a new method and to investigate the physical and chemical properties of the synthesized compounds with computer aided chemical calculations. In the first stage of the thesis, 6 unique compounds (S1-S6) were obtained by reacting some alcohols with N-(2-aminobenzoyl) benzotriazole. The structures of the synthesized compounds were elucidated by ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopic analysis methods.

In the next stage of the study, the quantum chemical calculations of the synthesized compounds were carried out by applying the Density Functional Theory (DFT), B3LYP 6-31G(d,p) method. From the calculations, chemical shifts of ¹H-NMR and ¹³C-NMR, UV-GB spectroscopic properties, HOMO-LUMO energies were obtained and these data were compared with experimental data. In addition, the calculated HOMO-LUMO energy ranges and LUMO energy levels of the synthesized compounds gave important information about the biological activity potentials of the S1-S6 compounds.

Keywords: Quinoline, DFT, N- (2-aminobenzoyl) benzotriazole, .

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının başından sonuna kadar akademik gelişimime katkı sağlayan; bilgisi, tecrübesi, anlayışı ve hepsinden daha değerli olan desteğini hiçbir zaman esirgememiş, bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren, şefkatini her daim hissettiğim çok değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üy. Sultan Funda GÖRKEM'e,

Bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, sorunlarıma çözümler getiren, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen çok kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. İlhami ÇELİK'e,

Tezimin değerlendirmesinde jüri üyesi olarak yer alma nezaketini gösteren Dr. Öğr. Üye. Handan CAN SAKARYA'ya,

Tüm içtenliğimle saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında değerli zamanını ve emeğini benimle paylaşan arkadaşım İbrahim DEMİRCİ'ye,

Tezim için gerekli bilgisayar programlarının kullanılmasında ve tedarik edilmesinde yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Uğur ÖNER'e,

Çalışmam sırasında Fen Fakültesi, Kimya Bölümü olanaklarından yararlanmamı sağlayan Fen Fakültesi Dekanlığına ve Kimya Bölüm Başkanlığına,

Hiçbir koşulda maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen eşime, kızıma ve aileme,

Teşekkürü bir borç bilirim.

Shukria SADAT

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Eskişehir Teknik Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı” ile tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Shukria SADAT

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. KİNOLİN.....	3
2.1 Klorokin Ve Hidroksiklorokinler	5
2.2. Kinolonlar	10
3. ANTARİNİLİK ASİT	16
4. BENZOTRİAZOL	20
4.1. N-açilbenzotriazoller.....	26
5. TEORİK HESAPLAMA.....	27
5.1. Moleküler Mekanik (MM) Yöntemi.....	28
5.2. Ab-initio yöntemler	28
5.3. Yarı deneysel (semi-empirical) yöntemleri	28
5.4. Yoğunluk fonksiyon teorisi (DFT).....	29
6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	30
7. SONUÇ VE TARTIŞMA	37
7.1 Hesaplama Yöntem	37

7.2 Reaksiyonlar ve Mekanizmalar	50
EKLER	70
ÖZGEÇMİŞ	



TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 7.1.1. S1-S6 Moleküllerin gaz fazı ve çözücü (DMSO) fazındaki hesaplanan dipol moment hartree ve Elektronik ve Termal Serbest enerj.....38

Tablo 7.1.2. S1-6 Bileşiklerin Gaz ve DMSO fazındaki UV absorbnsları ve HOMO-LUMO band enerjileri.....39

Tablo 7.1.3 Sentezlenen moleküllerin HOMO, LUMO ve Bant Gap enerjileri41

Tablo 7.2.1. S1,S2 ve S3 bileşiklerin DMSO çözücü fazı için ^1H -NMR hesaplamaları sonucu elde edilen kimyasal kayma değerleri.....53

Tablo 7.2.2 S4,S5, ve S6 bileşiklerin DMSO çözücü fazı için ^1H -NMR hesaplamaları sonucu elde edilen kimyasal kayma değerleri.....53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Kinolinin yapısı	3
Şekil 2.0. İzokinolin yapısı.....	3
Şekil 2.1.1 Hans Andersag tarafından hazırlanan Resochin protokolü	5
Şekil 2.1.2 Sıtma'ya neden olan sivrisinek.....	6
Şekil 2.1.3 Klorokin ve Hidroksikloroki yapısı.....	7
Şekil 2.1.4 Bazı klorokin ve hidroksiklorokin türevle.....	7
Şekil 2.1.5 Klorokin sentezi.....	8
Şekil 2.1.6 İkincil ve üçüncül aminin sentezi.....	9
Şekil 2.2.1 Kinolon ve naftiridon yapısı.....	10
Şekil 2.2.2 Kinolon türevleri	10
Şekil 2.2.3 Klorokin yapısı	11
Şekil 2.2.4 Nalidiksik asidin yapısı.....	11
Şekil 2.2.5 Kinolonların tarihsel gelişimi.....	12
Şekil 2.2.6 Birinci nesil kinolonlar.....	13
Şekil 2.2.7 İkinci nesil kinolonlar.....	14
Şekil 2.2.8 Birinci, ikinci ve üçüncü nesil kinolonların özeti.....	15
Şekil 3.1 Fritzsche'nin indigonun alkali ile işlenmesinden kaynaklanan bozunma ürünleri	16
Şekil 3.2 Antranilik asit (a) ve Metil antranilat'ın (b) yapısı	17
Şekil 3.3 AA'nın endüstriyel sentezleri	17
Şekil 0.1. AA'nın endüstriyel sentezleri.....	17
Şekil 0.4. Isatinler yoluyla anilinlerden beslenmiş AA'lerin sentezi.....	18
Şekil 0.5. N-Aril Antranilik Asit sentezi.....	18
Şekil 0.6. AA'tan 4-Hidroksi kinolin elde etme reaksiyonu.....	19
Şekil 4.1 Benzotriazolün tautomerik yapısı.....	20
Şekil 4.2 Çıkıcı grup olarak davranan Bt	20
Şekil 4.3 . Deprotonasyonu sağlayan Bt.....	21

Şekil 4.4 Bir elektron donörü gibi davranan Bt.....	21
Şekil 4.5 Bir anyon öncüsü grup olarak davranan Bt.....	21
Şekil 4.6 Bir radikal grup olarak davranan Bt	21
Şekil 4.7 Benzotriazoün rezonans yapısı.....	21
Şekil 4.8 Benzotriazoün rezonans yapısı.....	21
Şekil 4.9 1H-BtH ve 2H-BtH yapısı.....	22
Şekil 4.11 Benzimidazol ve benzotriazolün yapısı.....	232
Şekil 0.2 Benzotriazolün yer değiştirme reaksiyonu.....	23
Şekil 0.3 Benzotriazolün bazı katılma reaksiyonları.....	23
Şekil 4.12 Benzotriazol ve Cr' un üstten ve yandan resmi. a) üstten görünüm ve b) yandan görünüm [60].....	24
Şekil 4.13 Cu yüzeyine adsorbe edilen benzotriazol' ün geçici modeli [63].....	24
Şekil 4.14 Cu ve benzotriazolün koruyucu kompleks yapısının genel görünümü.	25
Şekil 4.1.1. N-açıl benzotriazollerin genel sentez yöntemleri.....	26
Şekil 6.1 N-(2-Aminobenzoil)benzotriazol bileşiğinin eldesi	30
Şekil 6.2 2-Amino-4-hidroksikinolin karbonitrillerin oluşum reaksiyonu.....	32
Şekil 6.3 Amino-4-klorokinolin-3-karbonitrillerin oluşum reaksiyonu	32
Şekil 6.4 2-Amino-4-propoksikinolin-3-karbonitril (S1) yapısı.....	33
Şekil 6.5 2-Amino-4-(izopentiloksi)kinolin-3-karbonitril (S2) yapısı.....	34
Şekil 6.6 2-Amino-4-(pentiloksi)kinolin-3-karbonitril (S3) yapısı	34
Şekil 6.7 2-Amino-4-(siklopentil) kinolin-3-karbonitril (S4) yapısı	35
Şekil 6.8 2-Amino-4-(2-etoksi) kinolin-3-karbonitril (S5) yapısı	35
Şekil 6.9 2-Amino-4-(fenilpropoksi) kinolin-3-karbonitril (S6) yapısı.....	35
Şekil 7.1.1. S1-S6 Maddenin Gaz fazındaki HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları	450
Şekil 7.1. 2 S1-S6 Maddenin DMSO fazındaki HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları	501
Şekil 0.1.3. S2 molekülün NMR spektrumu.....	43

Şekil 7.1.4 S1 bileşiğine ait deneysel ve teorik ^1H -NMR kimyasal kayması için korelasyon grafiği.....	44
Şekil 7.1.5 S2 bileşiğine ait deneysel ve teorik ^1H -NMR kimyasal kayması için korelasyon grafiği.....	44
Şekil 7.1.6 S3 bileşiğine ait deneysel ve teorik ^1H -NMR kimyasal kayması için korelasyon grafiği.....	45
Şekil 7.1.7 S4 bileşiğine ait deneysel ve teorik ^1H -NMR kimyasal kayması için korelasyon grafiği.....	45
Şekil 7.1.8. S5 bileşiğine ait deneysel ve teorik ^1H -NMR kimyasal kayması için korelasyon grafiği.....	46
Şekil 7.1.9 S6 bileşiğine ait deneysel ve teorik ^1H -NMR kimyasal kayması için korelasyon grafiği.....	46
Şekil 0.2.1 BtH bağlama, halka kapama ve klorlama reaksiyonları.....	48
Şekil 7.2.2 N-(2-Aminobenzoyl)benzotriazoolerin eldesine ait reaksiyon mekanizması.....	49
Şekil 7.2.3 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin eldesine ait reaksiyonun mekanizması.....	50
Şekil 7.2.4 S1-S6 Maddelerine ait sentez reaksiyonları.....	51
Şekil 7.2.5 S1-S6 maddelerin sentezleri için önerilen reaksiyon mekanizması...52	52
Şekil 7.2.6 S1 Bileşiğin 3D- yapısı.....	54
Şekil 7.2.7 S1 bileşiğin mulliken yük dağılımı.....	54
Şekil 7.2.8 S2 Bileşiğin 3D yapısı.....	55
Şekil 7.2.9 S2 Bileşiğin mulliken yük dağılımı.....	55
Şekil 7.2.10 S3 Bileşiğin 3D yapısı.....	56
Şekil 7.2.11 S3 Bileşiğin mulliken yük dağılımı.....	56
Şekil 7.2.12 S4 Bileşiğin 3D yapısı.....	57
Şekil 7.2.13 S4 Bileşiğin mulliken yük dağılımı.....	57
Şekil 7.2.14 S5 Bileşiğinin 3D yapısı.....	58
Şekil 7.2.15 S5 Bileşiğin mulliken yük dağılımı.....	58
Şekil 7.2.16 S6 Bileşiğinin 3D yapısı.....	59
Şekil 7.2.17 S6 Bileşiğin mulliken yük dağılımı.....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Antranilik asit
BtH	: Benzotriazol
CQ	: Klorokin
HCQ	: Hidroksi Klorokin
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SAR	: Yapı-Aktivite İlişkisi
MM	: Moleküler Mekanik
DFT	: Yoğunluk Fonksiyon Teorisi
QN	: Kinin
MFQ	: Meflokin
QNX	: Kinakrin
DCC	: Disiklohekzilkarbodiimit
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
DCM	: Diklorometan
QBA	: Kinolin Bazlı Antimalaryal
DMSO	: Dimetilsülfoksit

1. GİRİŞ

Halkalı organik bileşikler, karbon elementi dışında halkada bulunan en az bir atomun varlığıyla karakterize edilir. Heterohalka kelimesinin “halka” kısmı en az bir halkanın bileşikte var olduğunu -hetero ön eki ise karbon içermeyen kısmı ya da heteroatomları ifade etmektedir.

Heterosiklik bileşikler, yapı olarak, sadece karbon atomları içeren halkalı organik bileşiklere benzemektedir ancak heteroatom içeren heterosiklik bileşikler, tüm karbon halka analoglarından genellikle oldukça farklı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterirler. En yaygın heterosiklik bileşikler, beş veya altı üyeli halkaya sahip ve azot (N), oksijen (O) veya kükürt (I) heteroatomları içerenlerdir.

En çok bilinen basit yapılu heterosiklik bileşikler piridin, pirol, furan ve tiyofendir. Bir piridin molekülü, beş karbon atomu ve bir azot atomunu içeren altı atomlu tek bir halkadan oluşur. Pirol, furan ve tiyofen molekülleri her biri beş üyeli halka içerir, sırasıyla karbon ve bir azot, oksijen veya kükürt atomunun dört atomundan oluşur [1].

Heterosiklik bileşikler farmasötik ürünler, agrokimyasallar, veteriner ürünleri gibi geniş kullanım alanına sahiptir. Ayrıca dezenfektanlar, antioksidanlar, korozyon inhibitörleri, kopolimerler, boyalar gibi uygulamalarda da kullanılmaktadır [2][3]. Heterohalkalı bileşikler diğer organik bileşiklerin sentezinde önemli bir araçlardır. Bu bileşiklerin sentetik anlamda önemli ara ürün olarak kullanılmasının sebebi nispeten kararlı bir halka sisteminin bir dizi sentetik adımdan geçirilebilir ve daha sonra başka bir sentezde diğer işlevsel gruplara kolaylıkla dönüştürülebilir olmasıdır [1]. Birçok doğal ürünlerin yapısında heterohalka içeren gruplar bulunur. Bunlara örnek olarak: penisilin, sefalosporin gibi antibiyotikler; vinblastin, morfin, reserpin vb. gibi alkaloidler verilebilir [4].

Literatürde yer alan çalışmalarda özellikle azot içeren heterosiklik bileşiklerin, tıbbi alanda büyük bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Azot içeren heterosiklik bileşiklerin önde gelenleri arasında kinolin bulunur. Kinolin, çok sayıda doğal ve sentetik heterosiklik bileşiklerin temel yapısı için kullanışlı, biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerden biridir [5]. Sentetik kimyacıların dikkatini çeken bu bileşiğin sentezlenmesi esnasında, birçok yeni maddenin de hiç hesapta olmadan sentezinin gerçekleştirilmesi ve böylece yeni bileşiklerin ortaya çıkması söz konusudur [6][7].

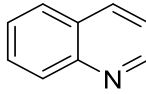
Kinolin, geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergileyen birçok doğal ve farmakolojik olarak aktif bileşiğin temel iskeletini oluşturur. Örneğin, C-3 konumunda bulunan

siyano kinolin bileşikleri, büyüme faktörü reseptör proteini tirozin kinazların etkisini devre dışı bırakma görevi görebilir [8]. Siyano gruplarına sahip olan ajanlar biyolojik sistemlere bağlanan küçük molekül inhibitörleri olarak görev yaparlar [9].

Bu tez çalışmasında Antranilik asitin benzotriazol ile fonksiyonelleştirilmesi sonucu elde edilen *N*-(2aminobenzoil) benzotriazolün seçilen alkollerle reaksiyonu sonucu 2-Amino-4-alkoksikinolin-3-karbonitril bileşiklerinin tek basamakta sentezi ve bu bileşiklerin kimyasal ve fiziksel özelliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Literatürde 2-süstitüe kinolon-3-karboksilat bileşiklerinin tek basamakta eldesi için, yine *N*-(2aminobenzoil) benzotriazolden yola çıkılmış ve reaksiyonlar THF içerisinde gerçekleştirilmiştir [10]. Bu bilgiden yola çıkarak, THF çözücüsüne kıyasla toksisitesi daha az olan ve ön saflaştırma işlemleri yapılmaksızın kullanılabilen 1,4-Dioksan çözücüsü, halka kapama reaksiyonunda kullanılmıştır.

2. KİNOLİN

Kinolin, C_9H_7N molekül formülüne sahip aromatik heterosiklik bir bileşiktir. Piridin, kaynaşmış benzen halkası içeren çift halkalı bir yapıdır. Bu nedenle, benzopridinler olarak da adlandırılır. Kinolin molekülünün yapısı naftaline benzemesi nedeniyle azanaftalinler olarak da bilinir. Benzopiridin, benzo[b]piridin ve 1-benzazin olarak da bilinen kinolin, suda az çözünür, alkol, eter ve diğer birçok organik çözücünde çözünen yağlı bir maddedir.

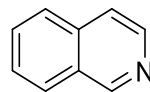


Şekil 2.1 Kinolinin yapısı

Kinolin ilk kez 1834 yılında, Runge tarafından, taş kömürden izole edilmiştir. Renksiz, keskin kokulu, kaynama noktası $237^{\circ}C$ olan organik bir maddedir.

Heterosiklik bileşikler arasında kinolin ve türevleri, biyolojik aktiviteye bileşikler olarak bilinmektedir. Kinolin türevlerinin antikanser aktivite gösterdiği ve hücre döngüsü durması yoluyla büyüme inhibitörleri, apoptoz, anjiyogenezin inhibisyonu, hücre göçünün bozulması ve modülasyon gibi farklı etki mekanizmaları yoluyla mükemmel sonuçlar göstermeleri sebebiyle antikanser ilaç geliştirilmesinde önemli rol oynadıkları bildirilmiştir [11]. Özellikle doğal ürünlerin kimyasını araştıran çalışma grupları başta olmak üzere bilim çevrelerinde büyük ilgi görmüştür.

İzokinolin ise 1885 yılında elde edilmiş, erime noktası $24^{\circ}C$ olan heterosiklik, aromatik bir bileşiktir. İzokinolin (Şekil 2.2), kinolin halkasının 2 konumunda azot bulunduran bir yapıdır. Kinolin ve izokinolin bazik özelliğine sahip bileşiklerdir. Doğal kaynaklardan (çiçekli bitkilerden, hayvanlardan ve mikroorganizmalardan) elde edilen kinolin ve izokinolin alkaloitleri (spesifik olarak bu yapıların molekülleri bulunmuyor, bunlar genel konular) dikkate değer biyolojik aktiviteler göstermektedirler. Kinolin ve türevleri, biyolojik araştırmalara yönelik artan ihtiyaçtan dolayı sentetik organik kimya alanında da ilgi görmektedir [12] [13] [14].



Şekil 2.2. İzokinolin yapısı

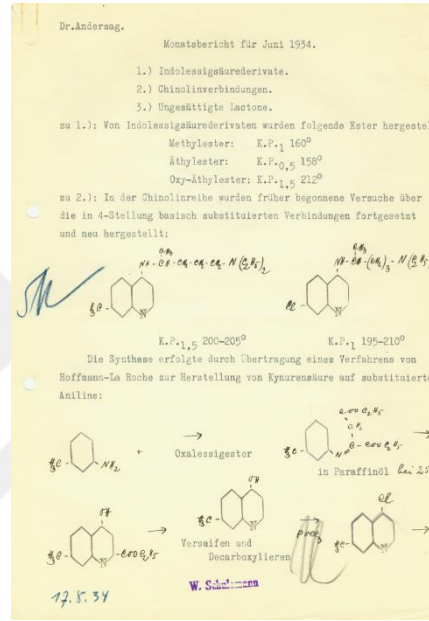
Farklı aktivite özelliklerini araştırmak için çeşitli kinolin türevleri sentezlenmiş ve rapor edilmiştir. Kinolin türevleri, özellikle anti-sıtma ve anti-mikrobiyal aktivitelerle tıbbi fayda sağlayan molekülleri sentezlemek için "ebeveyn" bileşikleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bazı kinolin ve türevlerinin anti-mikrobiyal, anti-tümör, anti-fungal, hipotansif, anti HIV, analjezikler ve anti-inflamatuar aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Antikanser ilaçları başta olmak üzere tıbbi kimyanın hemen hemen her alanında kinolin türevlerinin uygulamaları hızla artmaktadır [15] [16].

Son yıllarda, insanlarda görülen kötü huylu tümör tedavisinde kullanılan antikanser ilaçların çoğunda ve geliştirilmekte olan birkaç yeni ilaç dizisinde kinolin türevlerine rastlanmaktadır. Antikanser ilaçların terapötik etkinliğini iyileştirmek için olası stratejilerin en önemlisi, modifiye yapıya sahip yeni türevlerin sentezidir. Etkili biyolojik özelliklere sahip yeni kinolin türevi molekül arayışında birçok yapısal modifikasyon denenmiştir. Bu tür modifikasyonlar, antikanser bileşiklere kıyasla biyolojik özelliklerin iyileştirilmesi için ümit verici bir yol gibi görünmektedir. Çünkü bu tür modifikasyonlar daha düşük toksisite sergilemekle birlikte çoklu ilaç direncine sahip bazı neo-plastik hücre çizgisi için oldukça sitotoksik olduğu bulunmuştur [17] [11]. COVID'19 pandemisi nedeniyle birçok araştırma grubunun odaklandığı bileşik gruplarının önde gelenleri kinolin, klorokin ve hidroksi klorokin türevleridir.

2.1 Klorokin Ve Hidroksiklorokinler

17. yüzyılda Cizvitler, kınakına ağacının kabuğunun sıtma hastalığını iyileştirebileceğini keşfetmelerinin. ardından 18. Yüzyılda bu ağacın kabuğunun tıbbi özellikleri tanımlanmıştır. 1900'lerin başında İngilizler ve Hollandalılar bu ağaçları kinin üretmek için kullanmaya başlamışlardır.

Klorokin ($C_{18}H_{26}ClN_3$), ilk olarak 1934'te Bayer'de çalışan Hans Andersag tarafından antimalaryal ilaç olarak sentezlenmiştir (Şekil 2.1.1)



Şekil 2.1.1 Hans Andersag tarafından hazırlanan Resochin protokolü [18]

Bir süre sonra Alman araştırmacılar, ilacın insanda kullanılamayacak kadar toksik olduğuna karar verdikten sonra, bu ilaca olan ilgi azaldı. Amerikalı araştırmacılar bu ilaç üzerinde çalışmalarına devam edip ilacı üretmeyi tekrar denediler. Amerikalı araştırmacıların elde ettiği sonuçlar, ilacın sıtmaya karşı etkili ve yeterince güvenli olduğuydu [19] [20].

Hidroksiklorokin ($C_{18}H_{27}ClN_3O$), bir klorokin analogu olup, 1946' da geliştirilmiştir. Hidroksiklorokin, sıtmaya ek olarak sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkları tedavi etmek için kullanılır. Genel olarak, hidroksiklorokin, klorokin'e göre daha az yan etkili ve daha az şiddetli toksisiteye ve ilaç etkileşimine sahiptir.

Klorokin (klorokin fosfat olarak da bilinir) antimalaryal ve sıtmanın önlenmesi veya tedavisi için kullanılan kinolin temelli bir ilactır. Sıtma, hemen tedavi edilmezse

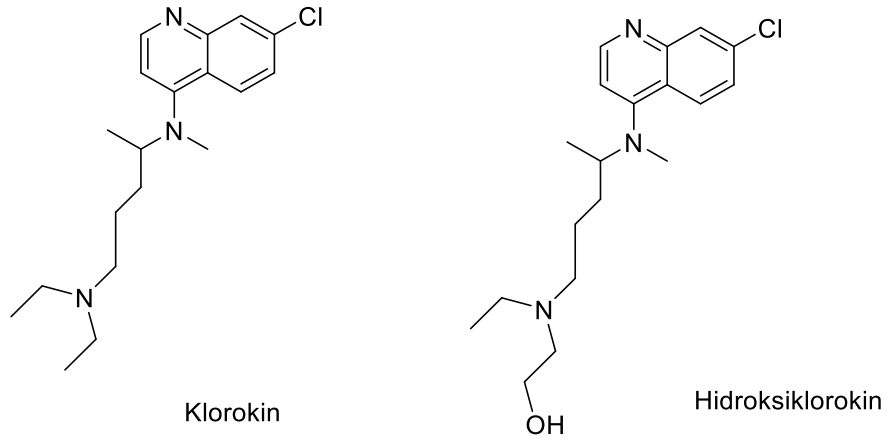
ölüme neden olabilecek ciddi bir hastalıktır. İnsanlarla beslenen belirli bir sivrisinek türünü enfekte edebilen bir parazitten kaynaklanır Şekil (2.1.2). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 1.500 sıtma vakası teşhis edilmektedir.



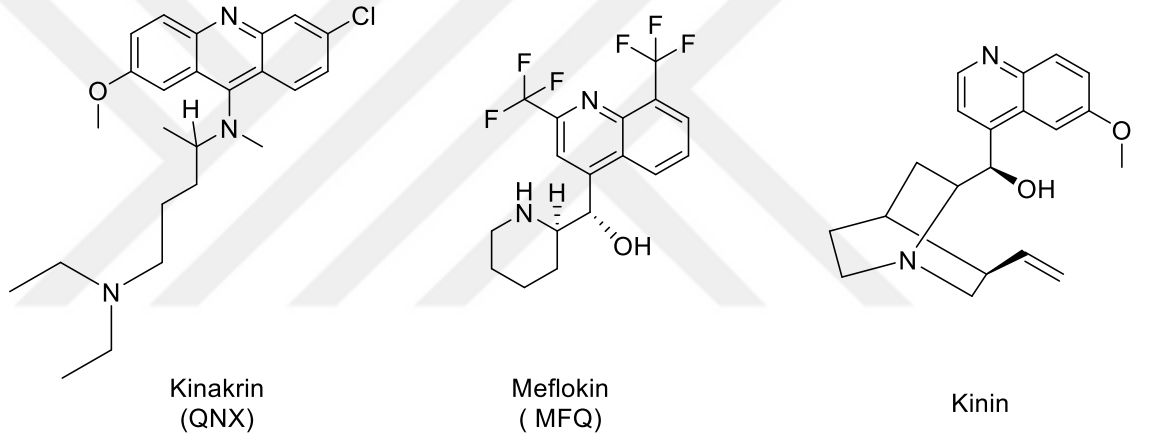
Şekil 2.1.2 Sıtma'ya neden olan sivrisinek

Klorokin (CQ), yetişkinlere ve her yaşta çocuğa reçete ile edinilebilir. Hamile kadınlar ve emziren anneler tarafından da güvenle alınabildiği bilinmektedir. Uygun dozlarda alındığında nispeten güvenli bir ilaçtır. Sıtma için kullanıldığında, gastrointestinal ve görsel rahatsızlıklar en yaygın yan etkilerindendir. Klorokin, nispeten vücut tarafından iyi tolere edilen bir ilaçtır. Bildirilen en yaygın yan etkiler mide ağrısı, mide bulantısı, kusma ve baş ağrısıdır. Diğer bazı ilaçlar klorokin ile etkileşime girebilir ve sorunlara neden olabilir. Klorokin uzun yıllar yüksek dozlarda kullanıldığında retinopati adı verilen nadir bir göz rahatsızlığına sebep olmuştur [21]. Şekil 2.1.3

Klorokin çeşitli enfeksiyon hastalıklarını tedavi etmek için de kullanılmaktadır. Yapılan güncel çalışmalarda, bu ilacın antitümör özelliği barındırabileceğine dair kanıtlar bulunmuş bu sayede CQ lizozomlarda birikme yeteneğine sahip olmasının yanı sıra otofajinin hücresel sürecini bloke ettiği görülmüştür [22].



Şekil 2.1.3 Klorokin ve Hidroksiklorokin yapısı



Şekil 2.1.4 Bazı klorokin ve hidroksiklorokin türevleri

Hidroksiklorokin (HCQ), CQ gibi antimalaryal aktiviteye sahiptir. Bununla birlikte, HCQ daha düşük ilişkili oküler toksisite riskine sahip olduğundan ve sıtma tedavisi için yüksek dozlar gerekli olmadığından dolayı CQ'a göre tercih edilir [22].

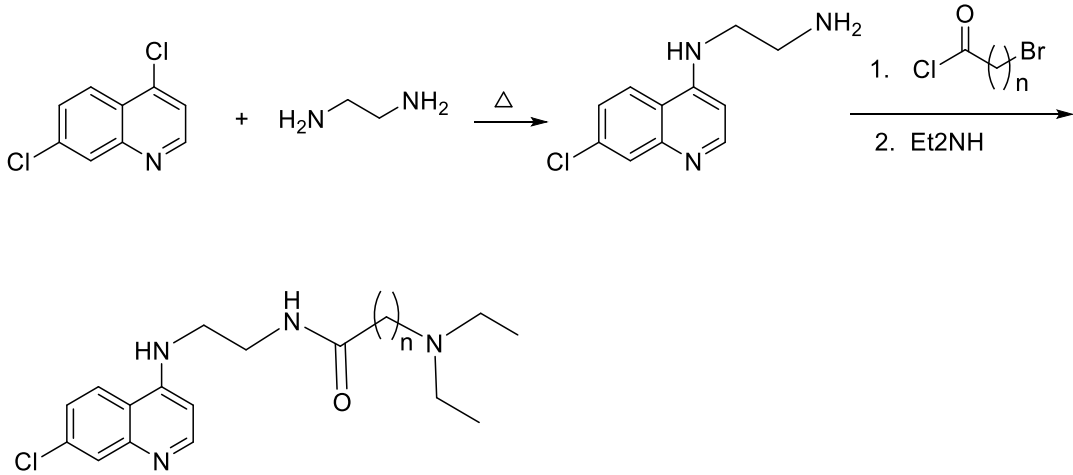
Kinin, Kınakına türünün ağaç kabuğu tozundan izole edilen ilk **Kinolin Bazlı Antimalaryal (QBA)** ürünüdür. 3 ila 7 günlük bir kinin perhizi, dünyanın farklı bölgelerinde Plazmodium Falciparum'un neden olduğu komplike olmayan sıtmaya karşı %54 ila %95 arasında değişen etkinlik oranlarına sahiptir. Meflokin (MFQ) ve Kinakrin (QNX)'in CQ-dirençli sıtmada etkili olduğu gösterilmiştir. Kinin, MFQ ve QNX kan-beyin bariyerini geçme yeteneği göstermiştir; bu nedenle, Kinin ve MFQ, merkezi sinir sistemine giren sıtmaya neden olan parazitleri tedavi etmek için etkili bir şekilde kullanılır [22]. Şekil 2.1.4

Klorokin, kininin *P. falciparum*'a karşı *in vivo* ve *in vitro* etkisini antagonize eder [23][24].

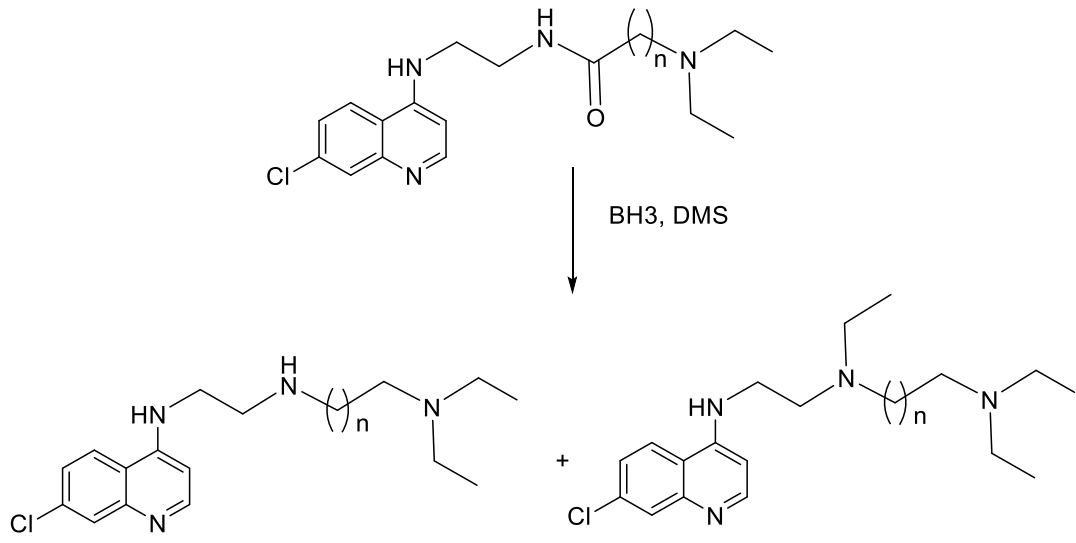
Klorokin uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. Beyin dahil olmak üzere diğer dokularda da biriktiği bilinmektedir. Beyindeki konsantrasyonların zihinsel durum ve psikotik sendromlar üzerinde etkisi olabilir. Klorokin, alkol dehidrojenaz dahil olmak üzere çeşitli enzimlerin faaliyetine müdahale eder ve sülfidril-disülfür değişim reaksiyonunu bloke eder. Bununla birlikte klorokin verilen hastalarda, almayanlara kıyasla hayatta kalma ve iyileşme oranında fark yoktur [25][26].

Klorokin, kokusuz ve acı bir tada sahip beyaz kristal bir tozdur. Işığa maruz kaldığında yavaş yavaş rengi değişir. Sulu çözelti içinde pH değeri 4,5 civarındadır. Klorokin dimorfiktir, çünkü bir form 193-195°C civarında ve diğer polimorfik form 210-215°C'de erir. Moleküler ağırlık 319.877g/mol olup suda çözünür ve alkol, kloroform veya eterde çözünmez [27].

Klorokinler 4,7-diklorokinolin ve diaminlerin reaksiyonu ile iki aşamada sentezlenmektedir. Aminasyon reaksiyonu, yüksek verimle yüksek sıcaklıklarda ilerlemektedir. Ardından etil bromür ile alkilasyon reaksiyonu vererek, hedeflenen klorokinlerin omega aminli süstitüentleri elde edilmektedir [28]. Şekil 2.1.5 ve Şekil 2.1.6



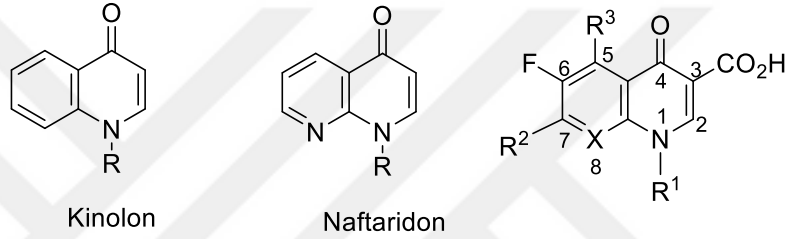
Şekil 2.1.5 Klorokin sentezi



Şekil 2.1.6 İkincil ve üçüncül aminin sentezi

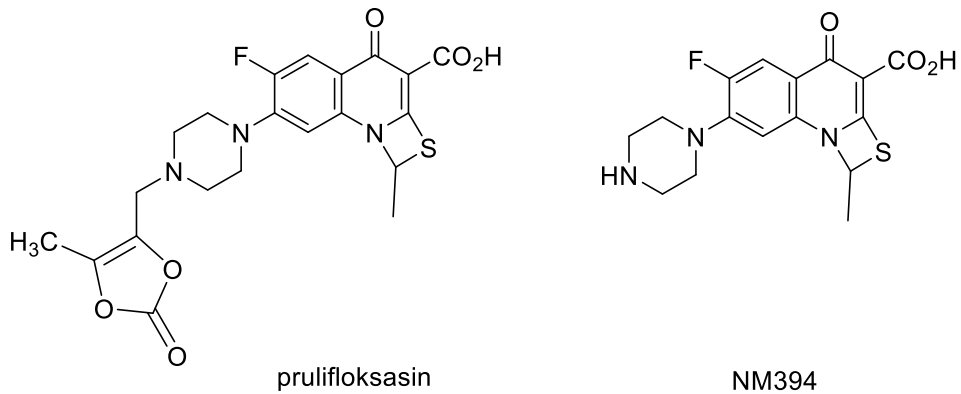
2.2. Kinolonlar

Kinolonlar iki halkalı aromatik bir bileşik olup 1. konumunda azot ve 8.konumunda bir karbon içermektedir. 8. konumunda azot olan bileşiğe ise naftiridon adı verilmektedir (Şekil 2.2.1). Bununla birlikte hem kinolon hem de naftiridon yapıları, “kinolon antibakteriyel ajanlar” sınıfında yer alır. Günümüzde kinolonlar, çeşitli enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kinolonlar, mikobakteriler ve anaeroblar dahil olmak üzere hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı aktif olan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir.



Şeki 2.2.1 Kinolon ve naftiridon yapısı

Sübstütüe kinolonlarda 3-konumunda asit ve C-4'te keton, 1-konumunda R-ikameli azot gibi yapıları mevcuttur. C-2'de sübstitüent olması durumunda bu bileşik genellikle zararlıdır, ancak C-2 sübstitüentinin R1 ile bir halka oluşturduğu istisnalar rapor edilmiştir (Şekil 2.2.2).

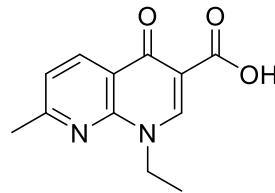


Şekil 2.2.2 Kinolon türevleri

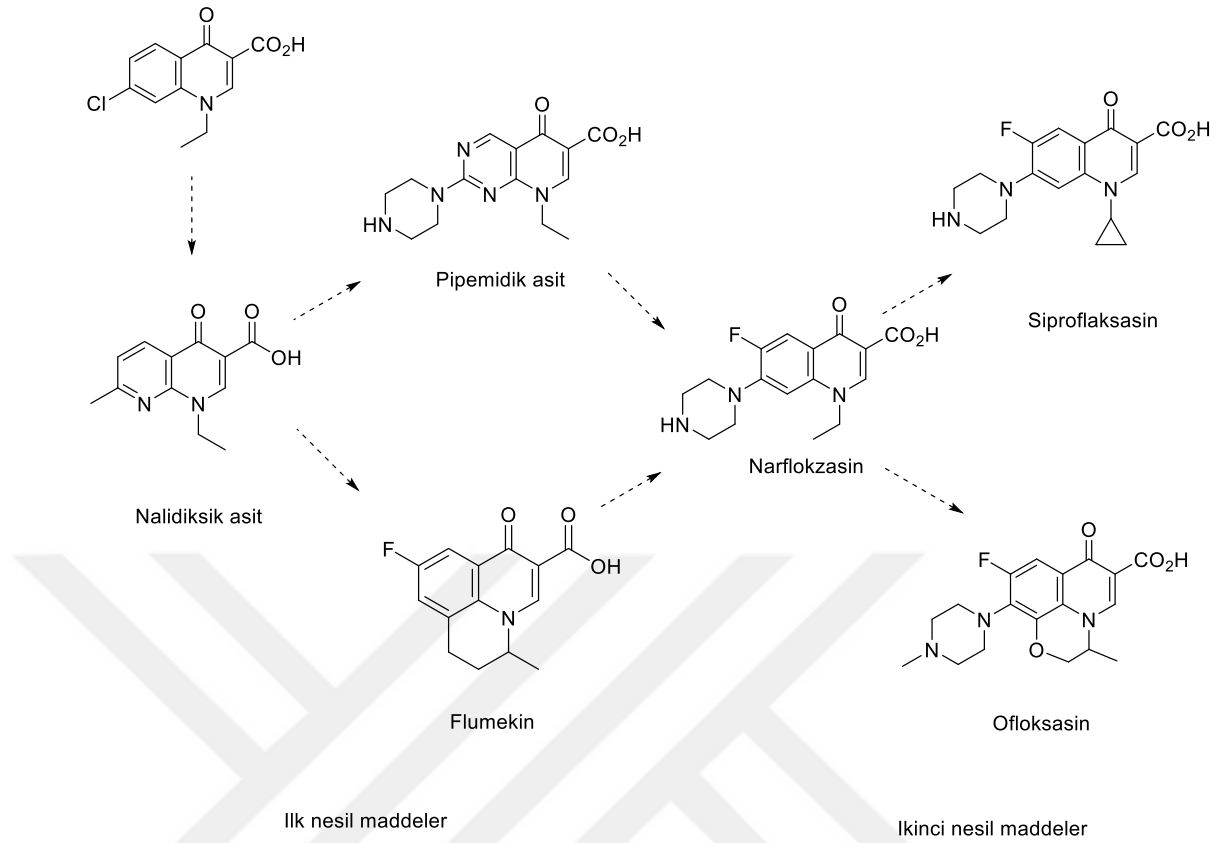
Şekil 2.2.2’de gösterildiği gibi, benzen halkasında, C-6’daki flor atomu tüm modern ajanlarda bulunur; bu sübstitüent nedeniyle, bu bileşikler genellikle florokinolonlar adını almaktadır.

Şekil 2.2.3 Klorokinin yapısı

İlk kinolon temelli antibiyotik, 1962'de Sterling-Winthrop Araştırma Enstitüsü'nde hazırlanan 1-alkil-1,8-naftiridin serisinin bir parçası olarak rapor edilen nalidiksik asit (Şekil 2.2.4) olarak tanımlanmıştır. Tesadüfî bir keşifle ortaya çıkan kinolon, Sterling-Winthrop Araştırma Enstitüsü'ndeki kimyagerlerin klorokin sentezini gerçekleştirirken, antibakteriyel aktivite sergilediği farkedilen bir yan ürün olarak izole edilmiştir [29].



Nalidiksik asit, 1963'te Amerika Birleşik Devletleri'nde idrar yolu enfeksiyonları için bir terapötik olarak tanıtıldı [30]. Şekil 2.2.4

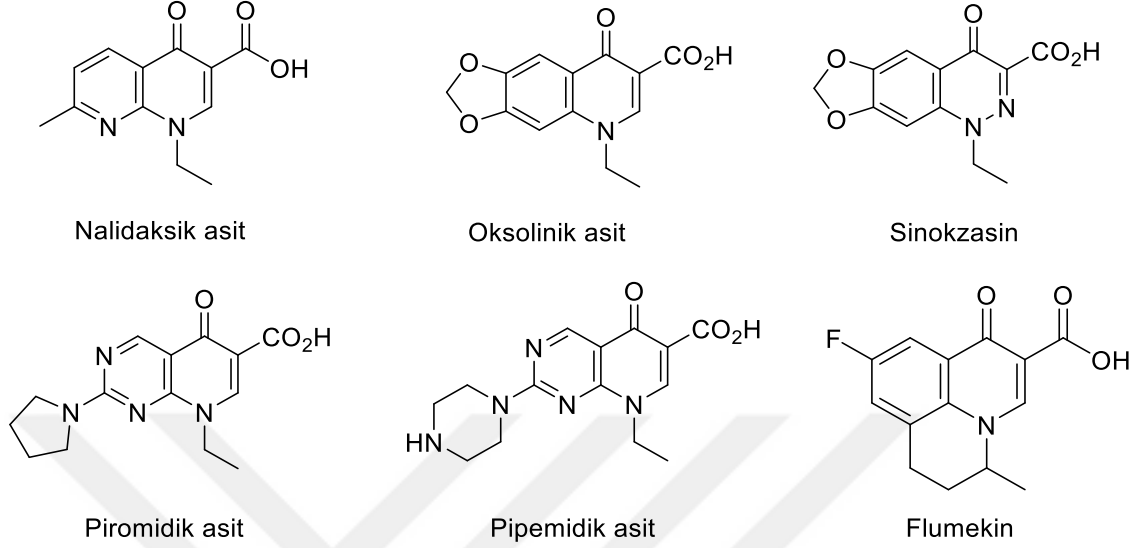


Şekil 2.2.5 Kinolonların tarihsel gelişimi

Bu yeni antibakteriyel sınıfının hazırlanması ve test edilmesi dünya çapında önemli bir ilgi uyandırdı. 1960 ve 1970'ler boyunca, bir dizi ilgili bileşik geliştirildi. Birinci nesil kinolonlar olarak adlandırılan bu bileşikler, daha önceden üretilen nalidiksik asidin ana yapısını içerisinde barındırır. Tüm bu bileşikler 1 konumunda bir azot atomu bulundurmasına rağmen, nalidiksik asidin naftiridon yapısı, orijinal bileşiğin kinolon çekirdeği baz alınarak (örneği., Oksolinik asit) modifiye edilmiştir. Kinolon ve naftiridon ana yapısına azot atomlarının 2-pozisyonuna eklenmesi ile sinoksasin ve 6-pozisyonuna eklenmesi ile piromidik ve pipemidik asitleri oluşturmuştur. Bunun yanı sıra, 6- ve 7-pozisyonları (oksolinik asit ve sinoksasin) ve 1- ve 8-pozisyonlarına (flumequine) ilave halkalar birleştirleştirilmiştir. 7 konumundaki süstitüentler olarak halkalı aminlerin eklenmesi, piromidik ve pipemidik asitlerin eldesini sağlamıştır. 1-konumunda azot üzerindeki etil grubu nispeten sabit bırakılmış; bu noktada bir N-1 süstitüentinin etilden daha büyük olamayacağı ve iyi antibakteriyel potansiyeli olmadığı düşünülmüştür [31]. Şekil 2.2.5

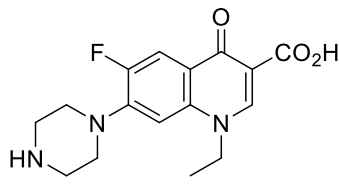
Bu bileşiklerin geliştirilmesi nalidiksik aside göre artış göstermiştir. Bu bileşikler oral uygulamadan sonra genellikle iyi emilirler ve idrar yolunda yüksek

konsantrasyonlara ulaşırlar. Böylece üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde terapötik olarak yararlı olmuşlardır [32][33]. Şekil 2.2.6

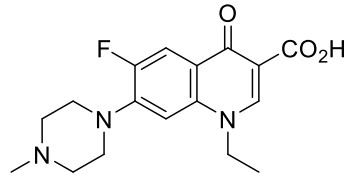


Şekil 2.2.6 Birinci nesil kinolonlar.

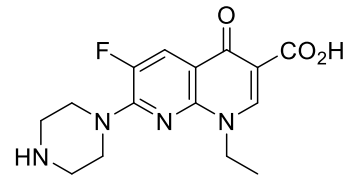
İkinci nesil kinolonlar alanındaki büyük ilerleme 1980 yılından itibaren başlamıştır. Kyorin şirketinde çalışan kimyagerler, pipemidik asitte bulunan siklik diamin piperazinin flumequinde bulunan 6- konumundaki F ile birleştirildiği norfloksasin hazırlandığını bildirmişlerdir [34]. Norfloksasin, önceki bileşiklere göre iyileştirilmiş olduğundan dolayı Gram-negatif etkiye ek olarak bir miktar Gram-pozitif aktivite sergiler, ancak pratikte, idrar yolu enfeksiyonunun tarihsel kinolon endikasyonları, zayıf serum seviyeleri ve dokusu nedeniyle cinsel yolla bulaşan hastalık ve prostatit tedavilerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. 6- konumundaki F potensi arttırmadaki faydası o kadar büyüktür ki 1980'den beri araştırılan kinolonlarda esasen dokunulmaz kalmıştır. Şekil 2.2.7



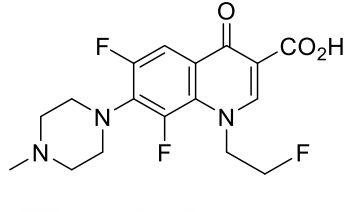
Narflokzasin



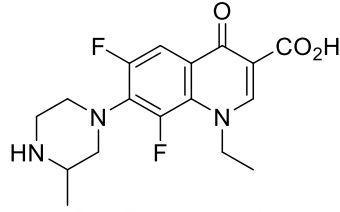
Peflokzasin



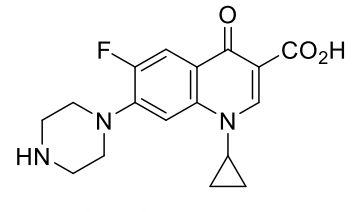
Enoksasin



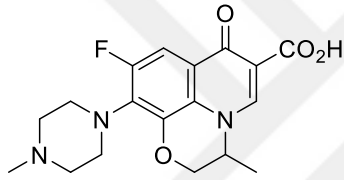
Fleroksasin



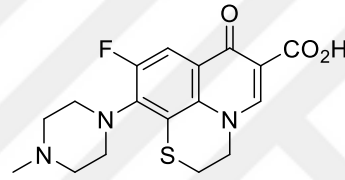
Lomeflokzasin



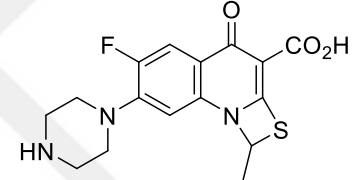
Siproflaksasin



Ofloksasin



Rufloksasin



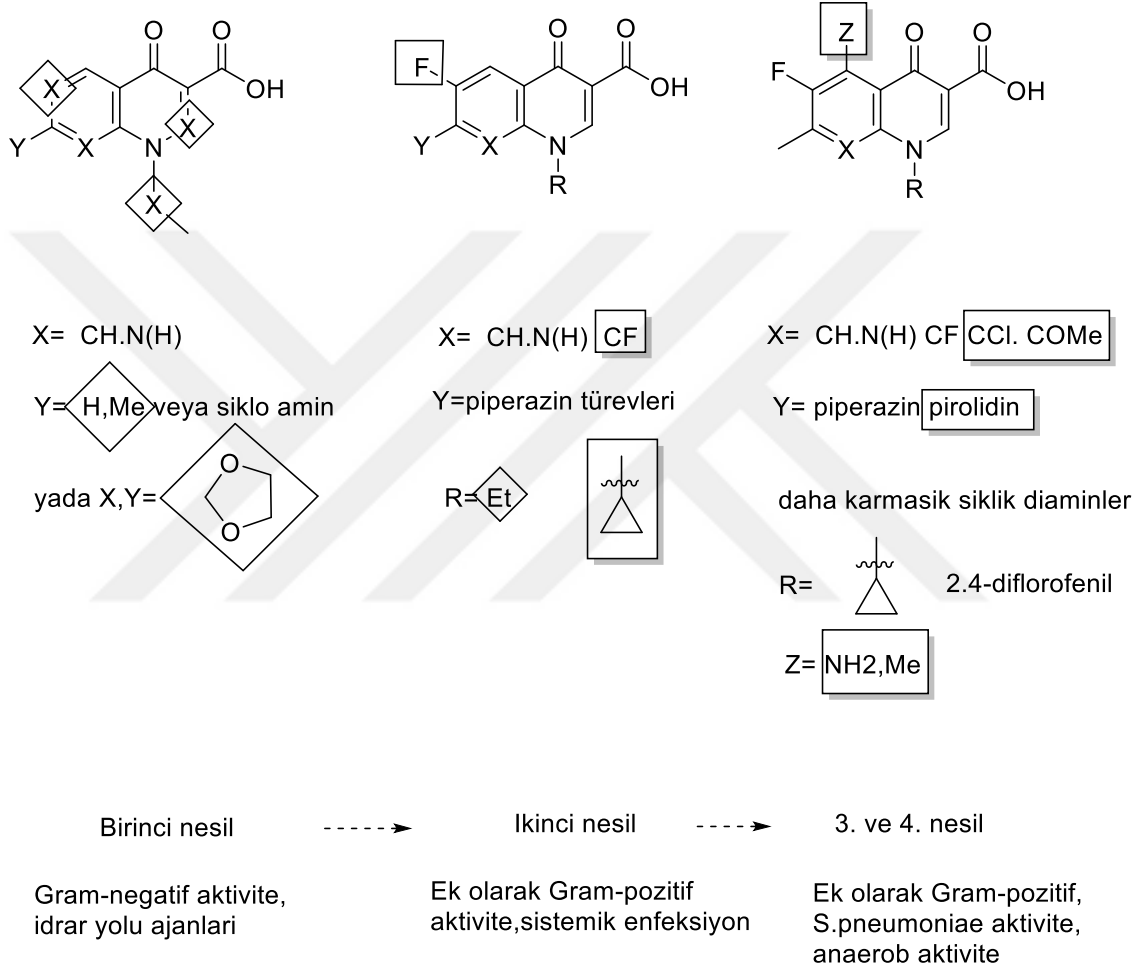
NM394

Şekil 2.2.7 İkinci nesil kinolonlar.

Bu bileşiklerin her ikisi de çeşitli sistemik enfeksiyonların tedavisinde günde bir doz alınabilir. Norfloksasinin *N*-1 etil grubunun bir siklopropil grubu ile değiştirilmesi, siprofloksasini vermiştir. Siprofloksasin Gram-pozitif ve Gram-negatif patojenlere karşı geliştirilmiş MIC (minimum inhibe edici konsantrasyon) değerleri sergilemiş, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1987 yılında piyasaya sürülen ve idrar yolu dışındaki çeşitli enfeksiyonlarda etkisi olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.2.7) [35].

Üçüncü ve dördüncü nesil kinolonlar daha yeni ve kullanışlı özelliklerle sonuçlanan bileşiklerdir. Üçüncü nesil bileşiklerin özellikleri, Gram-pozitif bakterilere, özellikle Pnömonokok (*S. Pneumoniae*) adı verilen hastalığa karşı artan aktiviteye sahiptirler. Bunun yanı sıra bu bileşiklerin anaeroblara karşı güçlü aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Birinci, ikinci ve üçüncü nesil kinolonların özeti Şekil 2.2.8 verilmiştir. Eşkenar dörtgen ile işaretlenen moleküller fazla kullanılmayan yapısal bir özelliği gösterirken, kare şekli ile işaretlenen moleküller ise yeni ve kullanımda olan yapısal özellikleri gösterir.

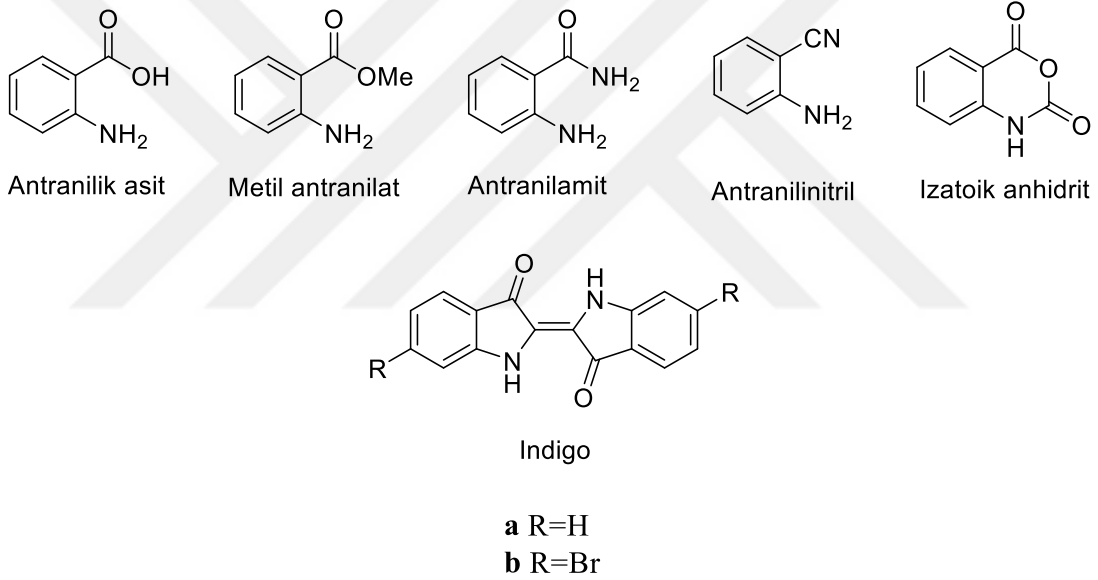


Şekil 2.2.8 Birinci, ikinci ve üçüncü nesil kinolonların özeti

3. ANTARİNİLİK ASİT

19. yüzyılda kimyadaki keşiflerin temelinde boyalar vardı. Antranilik asitin (2-aminobenzoik asit, AA) tarihi, 1830' ların sonlarında, Carl Julius Fritzsche'nin St. Petersburg'daki laboratuvarında, antik çivit boyasının (Şekil 3.1) bozunmasına dair yaptığı incelemeler ile başlar. İndigonun kimyasal yapısı henüz bilinmezken, 1840'da yayınlanan bir makalede Fritzsche, indigonun alkali ile işlenmesinden kaynaklanan bozunma ürünlerinden biri olan bir bileşik tanımlamıştır [36].

AA, benzo kaynaşmış heterosikliklerin sentezi için ucuz ve çok yönlü bir başlangıç maddesidir. Bunun yanı sıra, triptofan ve türevlerinin biyosentezinde, çeşitli alkaloid türlerinin ve ticari maddelerin sentezinde kullanılmaktadır. Bu nedenle, antranilik asit kimyası tıbbi ve biyolojik kimyada önemli bir yer tutmaktadır [37].

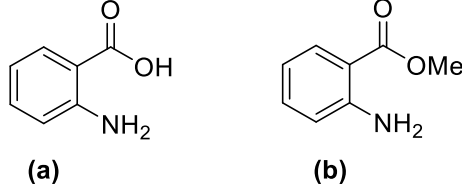


Şekil 3.1. Fritzsche'nin indigonun alkali ile işlenmesinden kaynaklanan bozunma ürünleri

AA'dan indigo'nun ticari bir sentezi, Carl Heumann tarafından geliştirilmiş ve 1890'da yayınlanmıştır. Şu anda dünya çapında yılda yaklaşık 20.000 ton indigo üretilmektedir. Günümüzde kullanılan kot kumaşı rengini indigodan alır [38].

AA, beyaz-soluk sarı renkli bir katıdır. Erime noktası 144-146 °C' dir. Alkol ya da eterdeki çözeltileri ametist benzeri bir floresans ışımaya gösterir. Metil N-asetilantranilat (Şekil 3.2), güneş kremleri için kullanılabilen fotofiziksel özelliklere sahip bir bileşik olup diğer AA türevlerinin de aynı amaç için kullanıldığını gösteren çalışmalar

mevcuttur [39]. AA'nın floresans özellikleri proteinlerin glikosilasyonunun izlenmesi gibi biyoanalitik amaçlar için kullanılmaktadır [38].

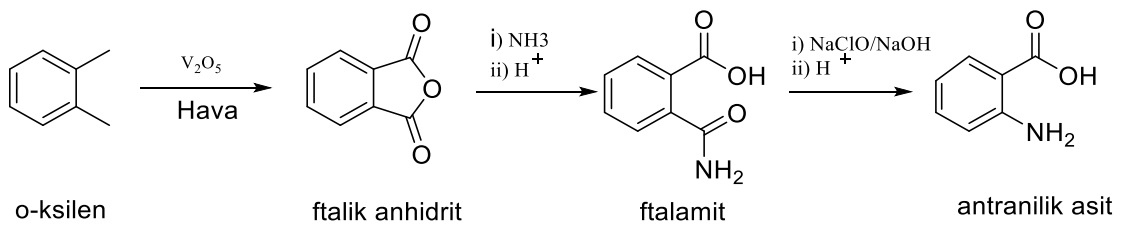


Şekil 3.2 Antranilik asit (a) ve Metil antranilat'ın (b) yapısı

AA'nın ester türevi olan metil antranilat parfümlerde önemli bir bileşendir ve aynı zamanda alkolsüz içeceklerde aroma katkı maddesi olarak kullanılır. Metil antranilatın dünya çapında yıllık üretimin 1000 tonun üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Antranilik asidin birincil amid türevi olan antranilamid (2- aminobenzamid, 3), ticari olarak satılmaktadır. Bu bileşik, farmasötikler ve doğal ürünler için çok sayıda sentetik prosedürde bir başlangıç malzemesi olarak kullanılmıştır [40]. Şekil 3.3

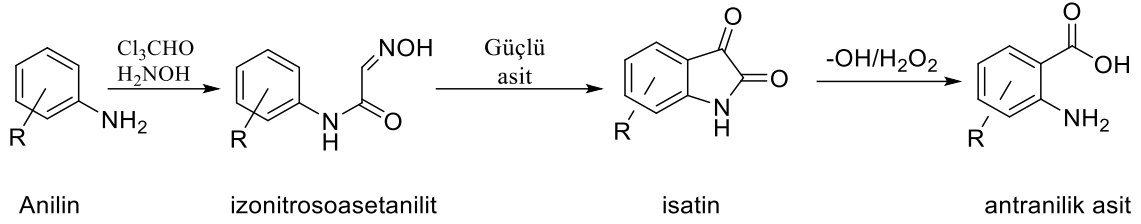
Amino asitler gibi AA da amfoteriktir. Amfoterik bir madde, ortama bağlı olarak bir asit veya baz olarak hareket edebilen bir maddedir [38]. AA, amin grubunun halkaya mezomerik olarak elektron verme etkisinden dolayı, benzoik asitten (pKa 4.20) daha zayıf bir asittir. AA molekülünde hetero atomların varlığı (N, O), bu molekülün, molekül içi veya moleküller arası hidrojen bağı yapma özelliğine sahip olmasını sağlar. Bu nedenle, asitlik kuvvetinin farklı olduğu ortamlarda, AA'nın davranışlarının önemli ölçüde değiştiğini görmek şaşırtıcı değildir.

AA'nın endüstriyel sentezi, o-ksilenin oksidasyonu sonucunda elde edilir (Şekil 3.3). Bu reaksiyona göre ftalik anhidrit haklası, ftalamid oluşturmak için amonyakla açılır ve daha sonra ftalamid sodyum hipoklorit ile muamele edilerek Hofmann yeniden düzenlenmesi gerçekleşir [41][42].



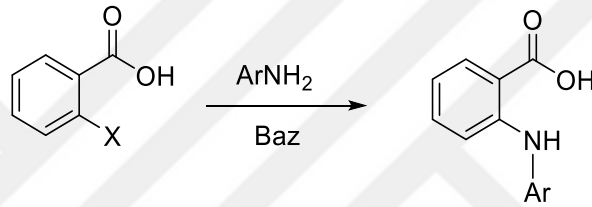
Şekil 3.4. AA'nın endüstriyel sentezleri

Halka sübstitüentli antranilik asitler, karşılık gelen isatinlerin alkalın hidrojen peroksit ile oksidasyonu yoluyla elde edilebilir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Isatinler yoluyla anilinlerden beslenmiş AA'lerin sentezi

N-aril-antranilik asitler, bakırla katalize edilmiş Jourdan-Ullman-Goldberg reaksiyonu yoluyla elde edilebilir (Şekil 3.5).



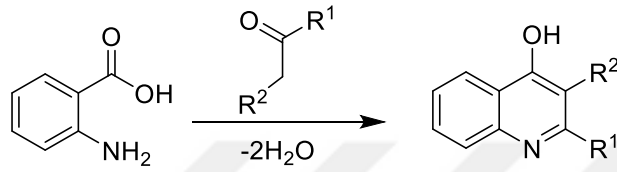
Şekil 3.5. *N*-Aril Antranilik Asit sentezi

Irma Goldberg, yüksek sıcaklıklarda bromobenzen ile AA'nın bakır ile katalizlenmiş reaksiyonu sonucu *N*-fenilantranilik asit elde ettiğini rapor etmiştir [43]. Bu reaksiyonun ardından, bir baz ve bir bakır kaynağı ile birlikte 2-halobenzoik asitler, anilinler veya diğer amino arilleri kullanılmıştır. *N*-aril-AA'lar genellikle akridonların sentezi için başlangıç malzemeleri olarak kullanılır. *N*-aril-AA'lar ayrıca diarilamin elde etmek için ısıtılarak da elde edilir [44].

AA, amino ve karboksilik asit grubu içeren iki nükleofilik merkeze sahiptir. Nötr veya zayıf asidik koşullar altında, amin grubunun nükleofilik özellikleri baskındır. Karboksil grubu, anilin benzeri amin grubundan daha asidik olduğundan, ortama herhangi bir baz ilavesi söz konusu olduğunda, karboksilat tuzunu verir ve bu koşullar altında karboksil grubu en nükleofilik karakterde olan gruptur. Amin grubunun, karboksil grubunun elektron çekme özelliğinden dolayı nükleofilik özelliği zayıflamaktadır. Karboksil grupları nispeten zayıf nükleofillerdir. Ancak AA'daki amino grubunun mezomerik olarak elektron verici özelliği nedeniyle karboksil grubunun nükleofilliği artar. AA'nın bu özellikleri nedeniyle, daha sonra başka dönüşümler için başlangıç malzemeleri olarak kullanılan çeşitli reaksiyon ürünleri elde edilebilmektedir [45]. Bu ürünler arasında *N*-süstitüe AA'lar geniş bir yer tutmaktadır.

AA'nın üzerinden alkilleme, açilleme, halojenleme, diazolama, yükseltgenme, indirgenme ve koruma gibi reaksiyonlar gerçekleştirilebilir. AA'ların N ucundan fonksiyonelleştirilmeleriyle kinolin, kinolon ve klorokin türevlerinin başlangıç maddeleri elde edilmektedir [46].

Niementowski ve arkadaşları, AA'nın bir hidrojen içeren karbonil bileşikleri ile reaksiyonu sonucunda 4keto / hidroksi-kinolinleri elde edileceğini bildirmiştir (Şekil 3.6) [47][48][49][50].

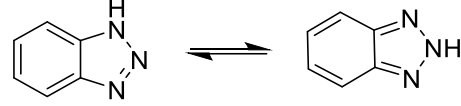


Şekil 3.6. AA'tan 4-Hidroksi kinolin elde etme reaksiyonu

Reaksiyon sınırlı koşullarda gerçekleşmekte ve bu reaksiyon sonucu düşük verimli ürün elde edilmektedir [51][52].

4. BENZOTRIAZOL

Benzotriazol ($C_6H_5N_3$, BtH), üç azot atomu içeren iki halkalı bir heterosiklik bileşiktir. 1977 EPA raporuna göre, benzotriazolün çok düşük toksisiteye sahip olduğu ve insanlar için sağlık tehlikesi düşük olduğu düşünülmektedir [53][54].

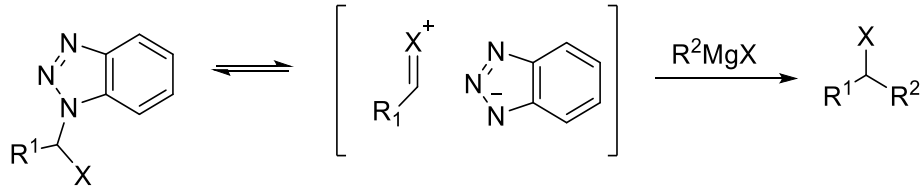


Şekil 4.1. Benzotriazolün tautomerik yapısı

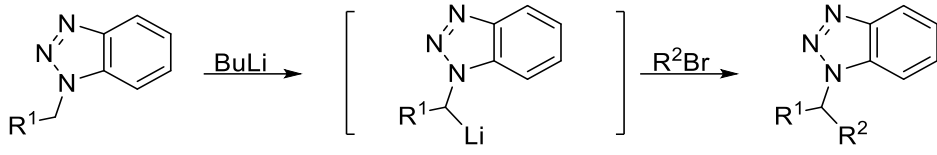
Benzotriazol, birçok avantaja sahip sentetik bir yapıdır: ucuz, kokusuz, renksiz kristal yapıda, polar, birçok reaksiyon koşuluna dayanıklıdır ve yer değiştirme reaksiyonlarında iyi bir çıkıcı grup olarak davranır. Oda sıcaklığında beyazımsı bir toz halindedir. BtH'nin erime ve kaynama noktaları $100^{\circ}C$ ve $350^{\circ}C$ civarındadır. Molekül ağırlığı 119.124 g / mol dür [55][56].

Bir BtH grubu, bağlı olduğu karbon atomunu;

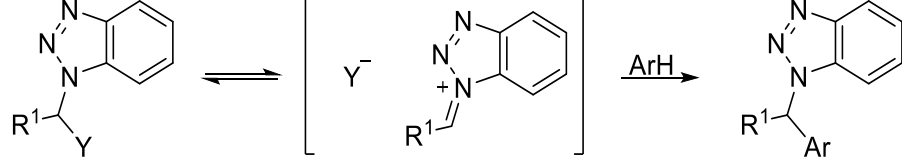
i) bir çıkıcı grup gibi davranarak (Şekil 4.2), ii) deprotonasyonu sağlayarak (Şekil 4.3), iii) bir elektron donörü gibi hareket ederek (Şekil 4.4), iv) radikal ya da karbanyon sağlamak için indirgeyici eliminasyona elverişli olarak (Şekil 4.5 ve 4.6) aktive eder.



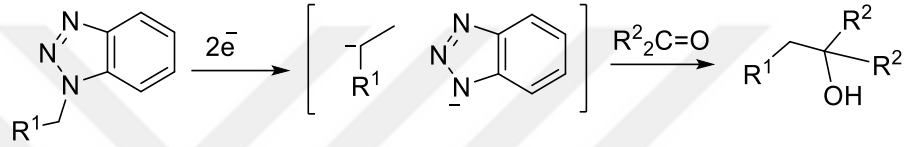
Şekil 4.2. Çıkıcı grup olarak davranan Bt



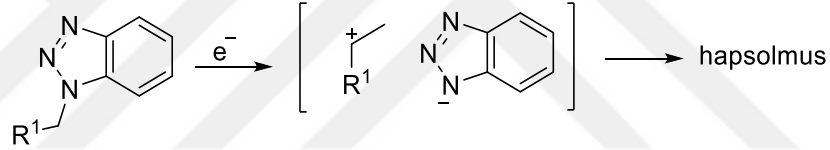
Şekil 4.3. Deprotonasyonu sağlayan Bt



Şekil 4.4. Bir elektron donörü gibi davranan Bt



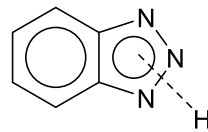
Şekil 4.5. Bir anyon öncüsü grup olarak davranan Bt



Şekil 4.6. Bir radikal grup olarak davranan Bt

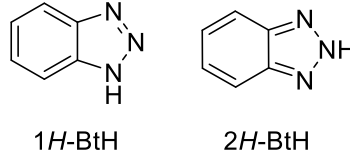
Benzotriazol ara ürünleri birçok fonksiyonel grubu hedef moleküllere dönüştürmek için yaygın bir araçtır [57].

Ultraviyole (UV-Vis), kızılötesi (IR) ve nükleer manyetik rezonans (NMR) spektrometri cihazları ile desteklenen çalışmalar, oda sıcaklığında benzotriazolün hangi izomerinin baskın olduğunu göstermektedir. 2 ve 3 konumları arasındaki çoklu bağ karakterinin 1 ve 2 konumları arasındaki bağa eşdeğer olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle, bazı kaynaklarda BtH (benzotriazol) molekülünün rezonans yapısını kullanarak tasvir etmenin daha doğru olduğu düşünülmektedir [53][58]. Şekil 4.7



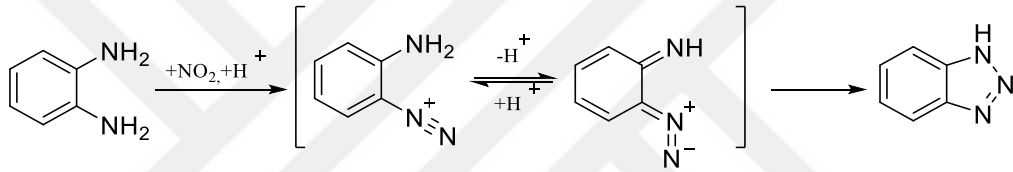
Şekil 4.8. Benzotriazolün rezonans yapısı

1H- ve 3H-tautomerleri aynıdır, 2H-tautomer ise enerji açısından farklılık gösterir. En kararlı form 1H-tautomerdir (3H-tautomer'e eşittir). 1H- ve 2H-tautomer arasındaki enerji farkı FTIR kaydedilerek belirlenmiştir [59].



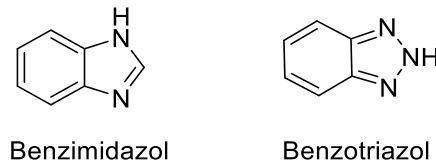
Şekil 4.9 1H-BtH ve 2H-BtH yapısı

BtH ortofenilendiaminin sodyum nitrit ve asetik asit ile reaksiyon sonucunda elde edilmektedir [60].



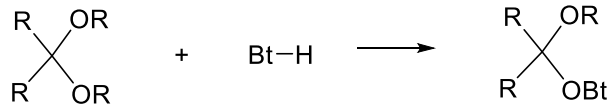
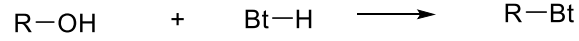
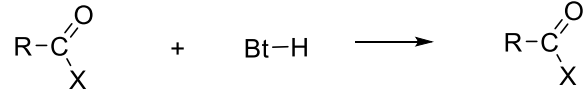
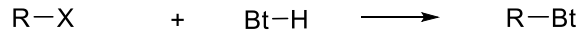
Şekil 4.10. Benzotriazolün sentezi

1960 yılının sonlarında keşfedilen azoller, mevcut antifungal ilaçların en büyük grubunu oluşturan heterosiklik bileşikler sınıfında bulunmaktadır. Özellikle benzimidazol ve benzotriazol türevlerinin biyolojik aktivitelerinin yanı sıra daha az ters etkiler verdiği söylenmiştir.



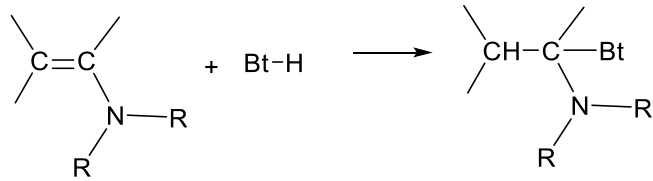
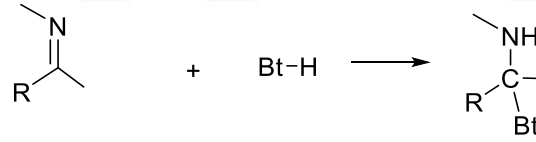
Şekil 4.11. Benzimidazol ve benzotriazolün yapısı

Benzotriazol, hem yer değiştirme hem de katılma reaksiyonlarına girebilir. Genellikle, bir benzotriazol türevi, alkil halojenürdeki halojen, açıl halojenürdeki halojen, alkoldeki hidroksi grubuyla ve asetal ya da ketaldeki alkoksi grubuyla yardımcı reaktifler kullanılarak yer değiştirebilmektedir.



Şekil 4.12. Benzotriazolün yer değıştirme reaksiyonu

Katılma Reaksiyonları;



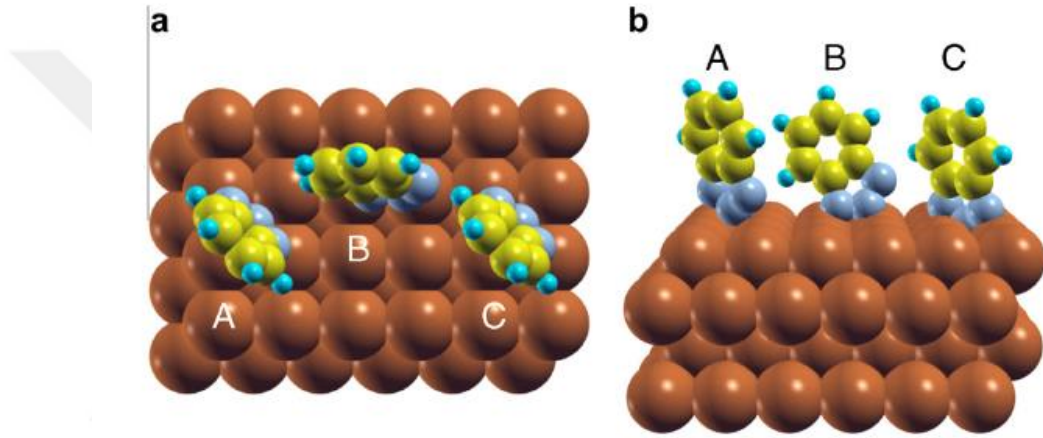
Şekil 4.13. Benzotriazolün bazı katılma reaksiyonları

Benzotriazolün iyi bir çıkıcı grup özelliğinden yararlanarak birçok yeni bileşik sentezlenmiştir. 1960’larda H. A. Staab’ ın çalışmasının büyük bir kısmında açilimidazollerin ve diğer açilazollerin açılme reaktifi olarak kullanılmasının avantajları özetlenmiştir [60].

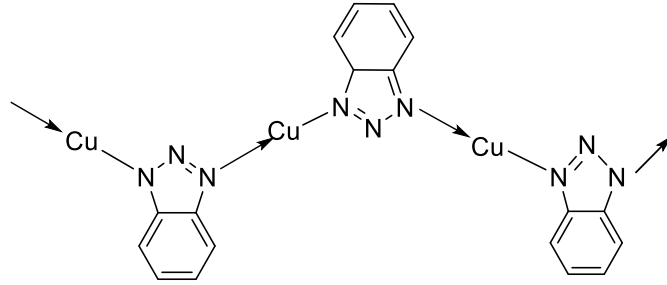
Benzotriazol türevlerinin biyomedikal araştırmalarda, çok yönlü biyolojik özellikleri, etki tarzı ve hatta Yapı Aktivite İlişkisi (SAR) incelenmiştir. Buna göre Bt türevlerinin, antimikrobiyal, antiparazitik, antitümör, antibakteriyel antiprotozoal antiviral dahil olmak üzere farklı biyolojik özelliklere sahip olduğu görülmüştür.

Benzotriazol, bakır ve bakır alaşımlarının agresif ortamlarda çeşitli korozyon türlerine karşı korunması için uzun yıllardır kullanılmaktadır. 1,2,3-benzotriazolün istenmeyen yüzey reaksiyonlarını önleyerek bakır ve alaşımları için etkili bir korozyon inhibitörü olduğu 1947 'den beri bilinmektedir [61].

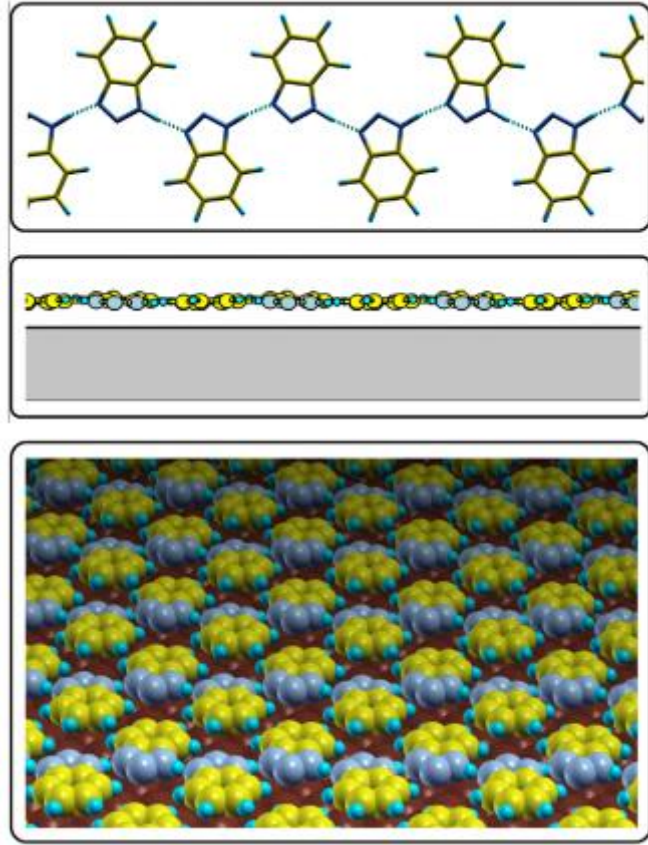
Cu, benzotriazol içeren bir çözelti içine daldırıldığında, bakır ve benzotriazol arasında bir kompleksten oluşan koruyucu bir bariyer tabakasının oluştuğu bilinmektedir. Cotton ve arkadaşları tarafından önerilen yapıya dayalı olarak geliştirilmiş bir Cu ve benzotriazol modeli önerilmiştir (Şekil 4.12 ve 4.13) [46][62][44].



Şekil 4.12. Benzotriazol ve Cr' un üstten ve yandan resmi. a) üstten görünüm ve b) yandan görünüm [60]



Şekil 4.13. Cu yüzeyine adsorbe edilen benzotriazol' ün geçici modeli [63]



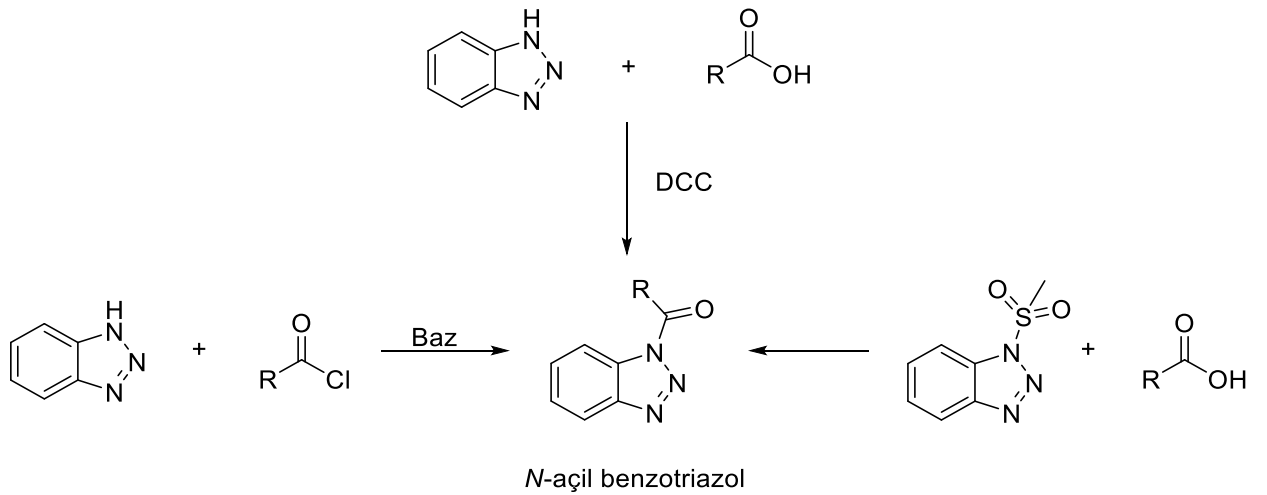
Şekil 4.14. Cu ve benzotriazolün koruyucu kompleks yapısının genel görünümü

4.1. N-açilbenzotriazoller

N-açilbenzotriazoller de diğer açilazollerin açilleme reaksiyonları gibi açilklorürlerden faydalanarak hazırlanabilmektedirler. Ancak N-açilbenzotriazoller için geliştirilen iki yeni yöntem daha avantajlıdır. Bu yöntemlerde direkt karboksilik asit türevleri kullanılarak N-açilbenzotriazoller elde edilebilmektedir. Böylece asit klorürü elde etme sorunu ortadan kalkmaktadır.

N-açil benzotriazollerden birçok organik bileşiğin sentezlenmesine örnek olarak: Primer, sekonder ve tersiyer amitlerin ve N-açilsülfonamitlerin sentezi, aldehytlerden ester elde edilmesi, tiyoester sentezinde S-açilleme reaksiyonları, C-açillenmiş 1,3- ve 1,2-diketonların sentezi verilebilir [42][64][65][66]. N-açil benzotriazollerin, amino asitler ile peptidlerin reaksiyonlarında kullanılması da benzotriazollerin önemli reaksiyonlarındanıdır. Bu reaksiyonların en önemli avantajı; amino asit yapısında yan zincirdeki çeşitli fonksiyonel gruplarla (-OH, -SH, -COOH, -NH, -indol v.b) hiçbir etkileşim göstermeden seçici olarak sadece amino asitin, amin ya karboksilik asit fonksiyonel gurupları ile etkileşmesidir [40].

N-açil benzotriazollerin literatürde kullanılan genel sentez yöntemleri Şekil 4.1.1'de gösterilmektedir.



Şekil 4.1.1. N-açil benzotriazollerin genel sentez yöntemleri

5. TEORİK HESAPLAMA

Kuantum kimyası, kimyadaki kuantum mekaniğinin problemlerini gidermek için kimyanın bütün dallarında kullanılabilir. Kuantum kimyası, moleküllerin termodinamik özelliklerini hesaplamak; moleküler spektrumları yorumlamak, hem de moleküler özelliklerin moleküler geometriler, dipol momentleri, iç dönme engelleri, konformasyonel izomerler arasındaki enerji farklarını belirlemek; moleküller arası etkileşim kuvvetleri anlamak için önemli ve büyük bir avantaj sağlar. Özel olarak organik kimyada; moleküllerin kararlılıklarını bilmek, kimyasal reaksiyonların mekanizmalarını tahmin edip araştırmak ve nükleer manyetik rezonans spektrumlarını, IR spektrumlarını hemde UV-GB spektrumlarını analiz ve tahmin etmek için kuantum mekaniğini kullanılmaktadır [67][68].

1926'da Avusturyalı fizikçi Erwin Schrödinger kuantum mekaniği eşitliğinin, dalga fonksiyonu kavramı ile zaman içindeki değişimini düzenleyen denklemi öne çıkararak bu denklem sadece hidrojen (H) atomunun belirli durumlarının çözümü için mümkün olduğunu söylemiştir.

$$H\Psi = E\Psi$$

Çoklu atomik ya da poliatomik moleküller için elektronik dalga fonksiyonu; bağ uzunlukları, bağ açıları ile tekli bağların etrafında dönme gibi birkaç parametreye bağlıdır. Bir poliatomik molekülün bir teorik işlemi, bu parametrelerin her biri için bir elektronik dalga fonksiyonunun hesaplanmasını içerir. Moleküler özellikleri hesaplamak için dört ana yaklaşım var olup ve bu yaklaşımlar,

- 1) Moleküler-mekanik yöntem,
- 2) Ab-initio yöntemler,
- 3) Yarı deneysel (semi-empirical) yöntemler,
- 4) Yoğunluk fonksiyon teorisi (DFT) dir.

5.1. Moleküler Mekanik (MM) Yöntemi

Moleküler mekanik (MM), elektronik bir dalga fonksiyonu ve elektron yoğunluğu ile ilgilenmemektedir. Bağ gerilme ve bükülme kuvveti sabitleri gibi parametrelerden yararlanarak hem de bağlanmamış atomlar arasındaki etkileşimlere izin veren yöntem, atomik pozisyonların bir fonksiyonu olan potansiyel enerjisinin ifadesini yaratır. Çeşitli moleküler konformerler için bu ifadeyi en aza indirerek, MM metodu denge geometrilerini ve göreceli enerjileri tahmin etmektedir. Moleküler mekanik, moleküllerin elektronik enerjisindeki bağ gerilmesi ($V_{\text{stretching}}$), bağ açılı bükülme (V_{bend}), düzlem dışı bükülme (V_{oop}), bağlarda iç dönme burulması (V_{torsion}), bağ yapmamış atomlar arasındaki van der Waals çekme ve itmeleri (V_{vdW}) ve atomlar arasındaki elektrostatik etkileşim (V_{es}) katkıların toplamı, moleküldeki atomların hareketi için sterik enerji olarak adlandırılan moleküler mekanik potansiyel enerjiyi V_{total} denir [67].

Toplam enerjinin bileşenlerini gösteren denklemin genel bir formu aşağıdaki gibi gösterilebilir.

$$V_{\text{total}} = \sum V_{\text{stretching}} + \sum V_{\text{bend}} + \sum V_{\text{oop}} + \sum V_{\text{torsion}} + \sum V_{\text{vdW}} + \sum V_{\text{es}}$$

5.2. Ab-initio yöntemler

Ab Initio hesaplamaları Schrödinger denkleminde dayanmakta olup bir maddedeki elektronların nasıl davrandığını göstererek enerji ile dalga fonksiyonu verir. Elektron dağılımından molekülün ne kadar polar olup olmadığını, hangi kısımlarının nükleofilik veya elektrofilik olduğunu ve hangi yönden nükleofiller tarafından saldırıya uğrayabileceği tahmin edilebilir [69].

En basit yaklaşım ve en hızlı olan Hartree-Fock yöntemidir. Ab initio yönteminin ana kullanımları moleküler geometrileri, enerjileri, titreşim frekansları, spektrumları, iyonlaşma potansiyellerini aynı zamanda elektron ilgilerini ve elektron dağılımına bağlı dipol momentleri gibi niteliklerini hesaplamaktadır.

5.3. Yarı deneysel (semi-empirical) yöntemleri

Yarı-deneysel (semi-empirical) hesaplamalar yapılırken moleküler sistemdeki tüm orbitaller küresel simetrik kabul edilerek sadece değerlik elektronları göz önüne alınarak gerçekleştirilir. Hesaplama süresi Ab-initio yöntemlere göre daha kısa sürmektedir. Yarı-deneysel yöntemlerine,

- MNDO (Modified Neglect of Differential Overlap),

- AM1 (Austin Model 1),
- PM3-5-6 (Parametric Model 35-6),
- SAM1 (Semiempirical Ab-initio Model 1) vb. yöntemler dahildir [70].

5.4. Yoğunluk fonksiyon teorisi (DFT)

1927 yılında Thomas ve Fermi tarafından yapılan çalışmalarında yoğunluk fonksiyonu teorisinin (DFT) temeli atılmıştır. Daha sonra bu çalışmaları temel alan Hohenberg-Kohn (1964) teoremleri ve ardından Kohn-Sham (1965) teoremleri ile geliştirilmiştir. Yoğunluk fonksiyon teorisi de, ab initio ve semi empirik hesaplamalar gibi Schrödinger denkleminde dayanmaktadır ancak diğer iki yöntemle göre DFT yöntemi farklıdır. Yoğunluk fonksiyonel hesaplamaları (DFT) genellikle ab initio göre daha hızlıdır.

Kuantum mekaniksel olarak bir molekülün enerjisi,

$$E_e = E_T + E_V + E_J + E_{XC}$$

Burada, E_T elektronların hareketinden gelen kinetik enerjiyi, E_V çekirdek ve elektron çekimi ile çekirdek çiftlerin arasındaki itme potansiyel enerjisini göstermektedir. E_J elektron-elektron itme terimi, $E_{XC} = E_X + E_C$ ise E_X değiş tokuş, E_C ise korelasyon terimi olup elektron-elektron etkileşmelerinin diğer kalan kısımlarını içermektedir. Zıt spinli elektronlar arasındaki etkileşme enerjisine değiş tokuş enerjisi denir. Korelasyon enerjisi ise spinli elektronlar arasındaki etkileşme enerjisi gibidir [71].

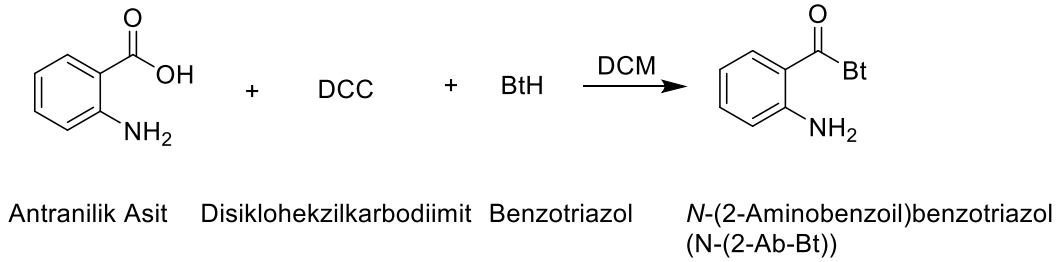
6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Sentezlenen ürünlerin NMR spektrumları DMSO-*d*6 içinde Agilent Premium Compact +AR spektrometresi ile ¹H için 400 MHz ve ¹³C için 100 MHz’de kaydedilmiştir. Erime noktaları MettlerToledo MP90 cihazı ile alınmıştır.

Bu tez çalışmasında Antranilik asit ticari olarak satın alınmıştır ve sonraki aşamalardaki maddeler sentezlenerek hedef molekülleri elde edilmiştir.

N-(2-Aminobenzoil) benzotriazol (1):

N-(2-Aminobenzoil) benzotriazol (Antranil Bt) bileşiği, Çelik ve arkadaşları tarafından daha önce rapor edilen yöntem uygulanarak, başlangıç maddesi olarak sentezlenmiştir. 2-Aminobenzoik asit (1.2 eşdeğer gram, 10.08 mmol) ve *N*, *N*-disikloheksilkarbodiimit (DCC) (1.4 eşdeğer gram, 11.76 mmol) ve benzotriazol (BtH) (1 eşdeğer gram, 8.4 mmol) ve 10 ml diklorometan (DCM) çözücüsü ile bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (İTK) 1:2-Etil asetat: Hegzan çözücü sistemi ile kontrol edildi ve 17 saat sonra düzenek bozuldu. DCM uçuruldu ve kolon kromatografisi (DCM) ile madde saflaştırma işlemi yapıldı.



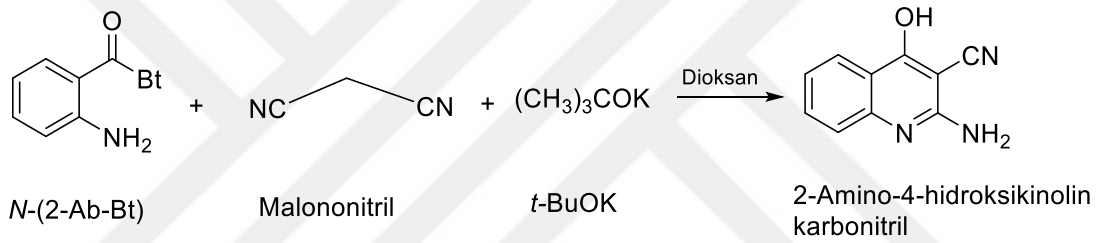
Şekil 6.1. *N*-(2-Aminobenzoil)benzotriazol bileşiğinin eldesi

Sarı katı (0.928 g, % 78); E.N. 132-133°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.84 – 6.79 (m, 2H), 5.81 (br s, 2H); ¹³C NMR δ 167.3, 151.9, 145.7, 135.4, 134.3, 132.7, 129.9, 125.9, 120.2, 117.0, 116.5, 114.5, 111.8; MS (EI): *m/z* [*M*⁺] C₁₃H₁₀N₄O için Hesaplanan: 238.08, Bulunan: 238.0; C₁₃H₁₀N₄O için Hesaplanan: C, 65.54; H, 4.23; N, 23.52, Bulunan: C, 65.63; H, 4.28; N, 23.63.

2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (2):

(Halka kapama reaksiyonu)

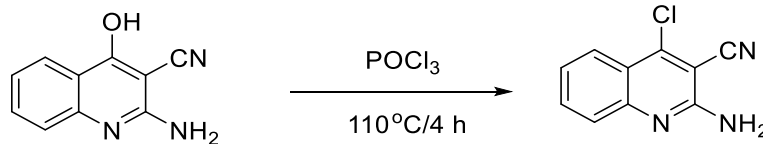
N-(2-Ab-Bt) (1 eşdeğer gram, 3.15mmol), malononitril (1 eşdeğer gram, 3.15 mmol) ve potasyum tersiyer butoksit (*t*-BuOK) (1 eşdeğer gram, 3.15 mmol) 2-5 ml dioksan çözücüsü içerisinde 110°C sıcaklıkta geri soğutucu altında kaynatıldı. 2,5 saat sonra, reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi (İTK) 1:2-Etil asetat: Hegzan çözücü sistemi ile görüldü. Dioksan uçurulduktan sonra reaksiyon karışımına 2-3ml saf su eklendi ve 2N HCl ile pH=2' ye ayarlandı. Oluşan katılar süzüldü ve vakum altında kurumaya bırakıldı. Kuruyan katı EtOH ile ısıtılarak çözülür ve tekrar kristallenmeye bırakıldı.



Şekil 6.2. 2-Amino-4-hidroksikinolin karbonitrillerin oluşum reaksiyonu

2-Amino-4-kloroksikinolin-3-karbonitril (3):

2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (1 eşdeğer gram, 1.09mmol) ve fosforoksiklorür (POCl_3) (3 eşdeğer gram, 3.27mmol) 110°C sıcaklıkta geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon. ince tabaka kromatografisi etilasetat çözücü sisteminde kontrol edildi ve 4 saat sonra bozuldu. Buz banyosunda bekletilen reaksiyon karışımının üstüne 2-3 ml saf su yavaş yavaş eklendi. %10'luk NaOH ile pH=10'a ayarlandı. Oluşan katılar süzüldü. Süzülen katılar saf su ile yıkandı.



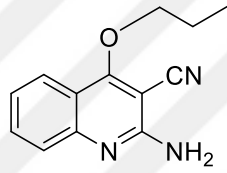
Şekil 6.3. Amino-4-klorokinolin-3-karbonitrillerin oluşum reaksiyonu

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H).

2-Amino-4-propoksikinolin-3-karbonitril (S1):

2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitril (1 eşdeğer gram, 1mmol), 1-propanol (5 eşdeğer gram, 5mmol) ve *t*-BuOK (1 eşdeğer gram, 1mmol) 110°C sıcaklıkta 1 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonrası alkolün fazlası uçuruldu ve karışım ile kolon kromatografisi 1:2-Etil asetat: Hegzan ile saflaştırıldı. Ürün verimi %39

Sarı katı E. N: 165°C



Şekil 6.4. 2-Amino-4-propoksikinolin-3-karbonitril (S1) yapısı

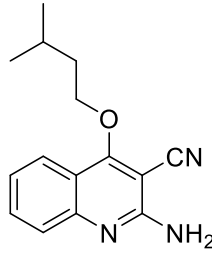
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (d, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.3, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.9, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 168.10, 157.76, 150.45, 133.35, 126.06, 122.93, 122.70, 116.87, 116.03, 82.52, 76.13, 23.39, 10.66.

2-Amino-4-(izopentiloksi)kinolin-3-karbonitril (S2):

2-Amino-4-klorokinolin-3- karbonitril (1 eşdeğer gram, 1mmol), 3-metilbutan-1-ol (5 eşdeğer gram, 5mmol) ve *t*-BuOK (1 eşdeğer gram, 1mmol) 110°C sıcaklıkta 1 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonrası alkolün fazlası uçuruldu ve karışım kolon kromatografisi 1:2-Etil asetat: Hegzan ile saflaştırıldı Ürün verimi %50.

Sarı katı E.N. 157°C



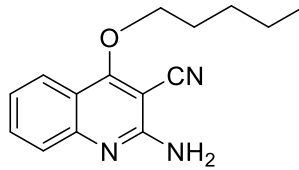
Şekil 6.5 2-Amino-4-(izopentiloksi)kinolin-3-karbonitril (**S2**) yapısı

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.5, 6.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.29 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.69 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.82 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 168.03, 157.77, 150.44, 133.34, 126.05, 122.91, 122.70, 116.87, 116.07, 82.50, 73.08, 24.90, 22.77.

2-Amino-4-(pentiloksi) kinolin-3-karbonitril (S3):

2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitril (1 eşdeğer gram, 1mmol), pentan-1-ol (5 eşdeğer gram, 5mmol) ve *t*-BuOK (1 eşdeğer gram, 1mmol) 110°C sıcaklıkta 1 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonrası alkolün fazlası uçuruldu ve karışım kolon kromatografisi 1:2-Etil asetat: Hegzan ile saflaştırıldı Ürün verimi %50. Sarı katı E.N. 140°C



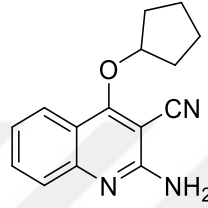
Şekil 6.6 2-Amino-4-(pentiloksi)kinolin-3-karbonitril (**S3**) yapısı

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (d, 1H), 7.63 (t, $J = 8.5, 6.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.61 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.54 – 1.30 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 168.11, 157.74, 150.34, 133.39, 125.99, 122.94, 122.74, 116.85, 116.02, 82.52, 74.67, 29.59, 27.85, 22.25, 14.35.

2-Amino-4-(siklopentil) kinolin-3-karbonitril (S4):

2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitril (1 eşdeğer gram, 1 mmol), siklopentan-1-ol (5 eşdeğer gram, 5 mmol) ve *t*-BuOK (1 eşdeğer gram, 1 mmol) 110°C sıcaklıkta 1 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonrası alkolün fazlası uçuruldu ve karışım kolon kromatografisi 1:2-Etil asetat: Hegzan ile saflaştırıldı Ürün verimi %40. Sarı katı E.N. 149°C



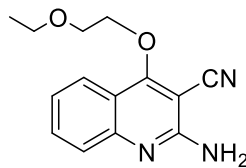
Şekil 6.7 2-Amino-4-(siklopentil) kinolin-3-karbonitril (S4) yapısı

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 (d, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 8.5, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.85 (s, 2H), 2.03 – 1.91 (m, 4H), 1.95 – 1.79 (m, 2H), 1.76 – 1.59 (m, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 166.79, 157.70, 134.29, 133.38, 126.66, 125.92, 125.11, 124.39, 123.15, 122.78, 117.41, 115.98, 86.85, 83.05, 33.62, 23.75, 23.39.

2-Amino-4-(2-etoksi) kinolin-3-karbonitril (S5):

2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitril (1 eşdeğer gram, 1mmol), 2-etoksietan-1-ol (5 eşdeğer gram, 5mmol) ve *t*-BuOK (1 eşdeğer gram, 1mmol) 110°C sıcaklıkta 1 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonrası alkolün fazlası uçuruldu ve karışım kolon kromatografisi 1:2-Etil asetat: Hegzan ile saflaştırıldı Ürün verimi %55. Sarı katı E.N. 138°C



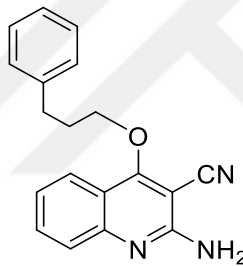
Şekil 6.8 2-Amino-4-(2-etoksi) kinolin-3-karbonitril (S5) yapısı

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (d, J = 8.3, 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.5, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.71 – 4.67 (m, 2H), 3.81 – 3.78 (m, 2H), 1.14 – 1.05 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 168.60, 157.66, 150.57, 133.40, 126.02, 123.17, 122.64, 117.06, 103.38, 83.74, 74.28, 69.25, 66.14, 15.48.

2-Amino-4-(fenilpropoksi) kinolin-3-karbonitril (S6):

2-Amino-4-klorokinolin-3-karbonitril (1 eşdeğer gram, 1 mmol) ve 3-fenil-1-propanol (5 eşdeğer gram, 5mmol) ve *t*-BuOK (1 eşdeğer gram, 1mmol) 110°C sıcaklıkta 1 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonrası alkolün fazlası uçuruldu ve karışım kolon kromatografisi 1:2-Etil asetat: Hegzan ile saflaştırıldı. Ürün verimi %30. Sarı katı E.N. 105°C



Şekil 6.9 2-Amino-4-(fenilpropoksi) kinolin-3-karbonitril (S6) yapısı

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.64 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 6H), 6.82 (s, 2H), 4.64 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.23 – 2.14 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 168.04, 157.74, 150.46, 142.64, 141.56, 133.38, 128.88, 128.84, 128.75, 128.69, 126.43, 126.05, 123.03, 122.74, 116.80, 116.04, 82.45, 74.05, 60.54, 34.81, 32.11, 31.82, 31.79.

7. SONUÇ VE TARTIŞMA

Tez çalışması kapsamında, geliştirilen yeni sentez yöntemiyle 6 adet özgün kinolin türevi bileşik (**S1-S6**) sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin verimleri %30-%55 arasında değişim göstermektedir. Kinolin türevlerinin antibakteriyel ve antimaleryal özelliklerinin araştırılmasına dair literatürde geniş bilgiler mevcuttur. Araştırmaların küçük bir kısmında, kinolinlerin antibakteriyel özellikleri laboratuvar ortamında incelenirken eş zamanlı molekül orbitallerinin özellikleri ve HOMO-LUMO bant enerji aralıkları hesaplanmıştır [72]. Daha sonra bu enerji aralıkları ile bileşiklerin antibakteriyel özellikleri ilişkilendirilmiştir. Bu bilgidan yola çıkarak bileşiklerin bilgisayar destekli kimyasal hesaplamalarla fiziksel ve kimyasal özellikleri araştırılmıştır. Buna göre HOMO-LUMO bant enerji aralıkları sırasıyla 3.5-3.6 eV (Tablo 7.1.2) arasında bulunmuştur.

7.1 Hesaplama Yöntem

Basitten karmaşığa doğru ilerlenmiş hesaplama sürecinde moleküler kuantum kimyasal hesaplamaları Intel Core i7 Extreme 3970x 3.50 GHz 6 çekirdek 12 izlek işlemci, 64GB (8x8GB) DDR3 1333 MHz RAM, Intel x79 çipset LGA2011 soket masaüstü bilgisayar kullanarak gerçekleştirilmiştir.

Kimyasal yapıların dijital ortama aktarılması ile moleküler mekanik hesaplamalar için ChemOfficei, Gaussian ve GaussView gibi programları kullanılmıştır.

Kuantum kimyasal hesaplamalarda kullanılacak çözücü dimetilsülfoksit (DMSO) olarak seçilmiştir. Hesaplamalarda çözücü olarak DMSO'nun seçilmesinin nedeni, sentezlenen maddelerin bu çözücü içerisinde iyi çözünmesi ve ¹H-NMR analizlerinin bu çözücüde alınmış olmasıdır. Böylece yapılan NMR hesapları ile deneysel analiz verileri karşılaştırılarak bu iki veri seti arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Geometrik bozulmaların kesin olarak belirlenmesi molekül içi ve moleküller arası doğayı etkileşimleri araştırmak için yararlı bir yöntemdir.

Konformasyonel kararlılık çalışması şu amaçlarla kullanılabilir: reaksiyonların seçiciliği, tepkiselliği ve mekanizmaları tahmin etmek ve açıklamak.

Bir bileşiğin farklı konformasyonları birçok fiziksel, kimyasal ve tıbbi özellikleri belirler. Literatürde, sentezlenen klorokin ve hidroksiklorokin türevlerinin büyük bir yelpazede biyolojik aktivite gösterdiğinden önceki kısımlarda bahsedilmiştir. İlaç

tasarımında kullanılan ve birçok tıbbi etkisi olan bileşiklerin kararlı konformerlerini belirlemek önemlidir. Bu nedenle, S1-S6 bileşiklerinin farklı konformasyonları üzerinde çalışılmış ve enerjice en düşük olan konformerlerinin en kararlı konformer oldukları kanısına varılmıştır. Böylelikle devam eden çalışmalar, S1-S6 bileşiklerinin kararlı konformerleri üzerinden devam etmiştir.

Bu çalışmadaki tüm hesaplamalar, Gaussian 09 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir [Gaussian 09, Revision D.01 M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, E.O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.]. S1-S7 bileşikleri herhangi bir simetri olmadan DFT yöntemi B3LYP seviyesinde 6-31G (d, p) kullanarak optimize edilmiştir. Orta-büyük boyutlu yapıların., titreşim frekanslarını ve enerjisi hesaplamak için yaygın olarak uygun maliyetli bir yöntem olarak kabul edilen gradyan düzeltilmiş yoğunluk fonksiyonel teorisi ile birleştirilmiş üç parametrelili hibrit fonksiyonel teorisi(B3) ile ni Lee-Yang-Parr (LYP) kullanılmıştır [73].

Koopmans'ın teoremine göre HOMO'nun enerjisi iyonlaşma potansiyeli, LUMO'nun enerjisi elektron afinitesi ile ilgilidir. Bir molekülde HOMO ve LUMO, molekülün kararlılığını ya da reaktivitesini belirleyen ana orbitallerdir. HOMO ve LUMO arasındaki bant enerji aralığı, molekülün biyolojik aktivitesi ile ilgilidir. Bu durum, temel olarak kısmi yükteki ve net dipol momentteki değişiklikten kaynaklanmaktadır [57].

Bu tez çalışması kapsamında, S1-S6 bileşiklerinin anti-bakteriyel gücü hakkında bilgi edinmek ve bu özelliği elektronik parametrelerle ilişkilendirmek için moleküler orbital hesaplamaları yapılmıştır. Tablo 7.1.2’de görüldüğü gibi moleküllerin HOMO-LUMO band enerji aralıkları birbirine oldukça yakındır. Bu benzerlik S1-S6 bileşiklerinin benzer biyolojik aktivite özelliğine sahip olabileceğini göstermektedir. İlerleyen çalışmalarımızda deneysel biyolojik aktivite çalışmaları yapılarak, hesaplamalar ile öngörülen özellikler karşılaştırılacaktır. S1-S6 bileşikleri arasında S1, S2, S3, en kararlı LUMO'ya ve bu nedenle bu serideki en güçlü elektron alıcısına sahiptir. Bu moleküllerin serideki en güçlü antibakteriyel ajan olma potansiyeline sahip olduklarını öngörmek mümkündür.

Her bir molekülün moleküler mekanik hesaplamalar sonucunu belirlerken en düşük enerjili geometrik yapısının atomik koordinat bilgileri kullanılarak gaz fazı ve DMSO için ayrı ayrı optimizasyon, frekans ve NMR hesaplamaları giriş (.gjf) dosyası ve kontrol (.chk) dosyası kullanılarak oluşturulmuştur. Sentezlenen bileşiklerin (S1-S6) gaz fazı ve DMSO çözücülerinde dipol moment, elektronik ve termal serbest enerji, kısmi atomik yükler ve optimizasyonu hesaplamalarını takip eden frekans hesaplamalarının sonuç dosyalarından (.log) dosyalarından alınmıştır.

Tablo 7.1.1. S1-S6 Moleküllerin gaz fazı ve çözücü (DMSO) fazındaki hesaplanan dipol moment hartree ve Elektronik ve Termal Serbest enerjisi

Molekül	ÇÖZÜCÜ	Dipole Moment	(Hartree)	ΔG (kcal/mol)
S1	GAS	2.0074	-742.5220	-465939.2145
	DMSO	2.8682	-742.5325	-465945.8096
S2	GAS	3,3024	-821,0957	-515244,9560
	DMSO	4,9381	-856.9595	-537749.7757
S3	GAS	2.1024	-821.1019	-515248.8378
	DMSO	2.9855	-821.1131	-515255.8678
S4	GAS	2.8098	-819.9039	-514497.0883
	DMSO	4.0715	-819.9153	-514504.2469
S5	GAS	2.5719	-857.0129	-537783.2953
	DMSO	3.5728	-856.9595	-537749.7757
S6	GAS	1.5822	-973.5021	-610881.3600
	DMSO	2.6362	-973.5142	-610888.9190

Yapılan hesaplamalar sonucunda S6 bileşiğinin en düşük enerjiye sahip olduğu Tablo (7.1.1)'de gör÷lmektedir. Böylelikle, S6 molekülünün diğeri bileşiklere göre daha kararlı bir yapı sergilediğı anlaşılmaktadır.

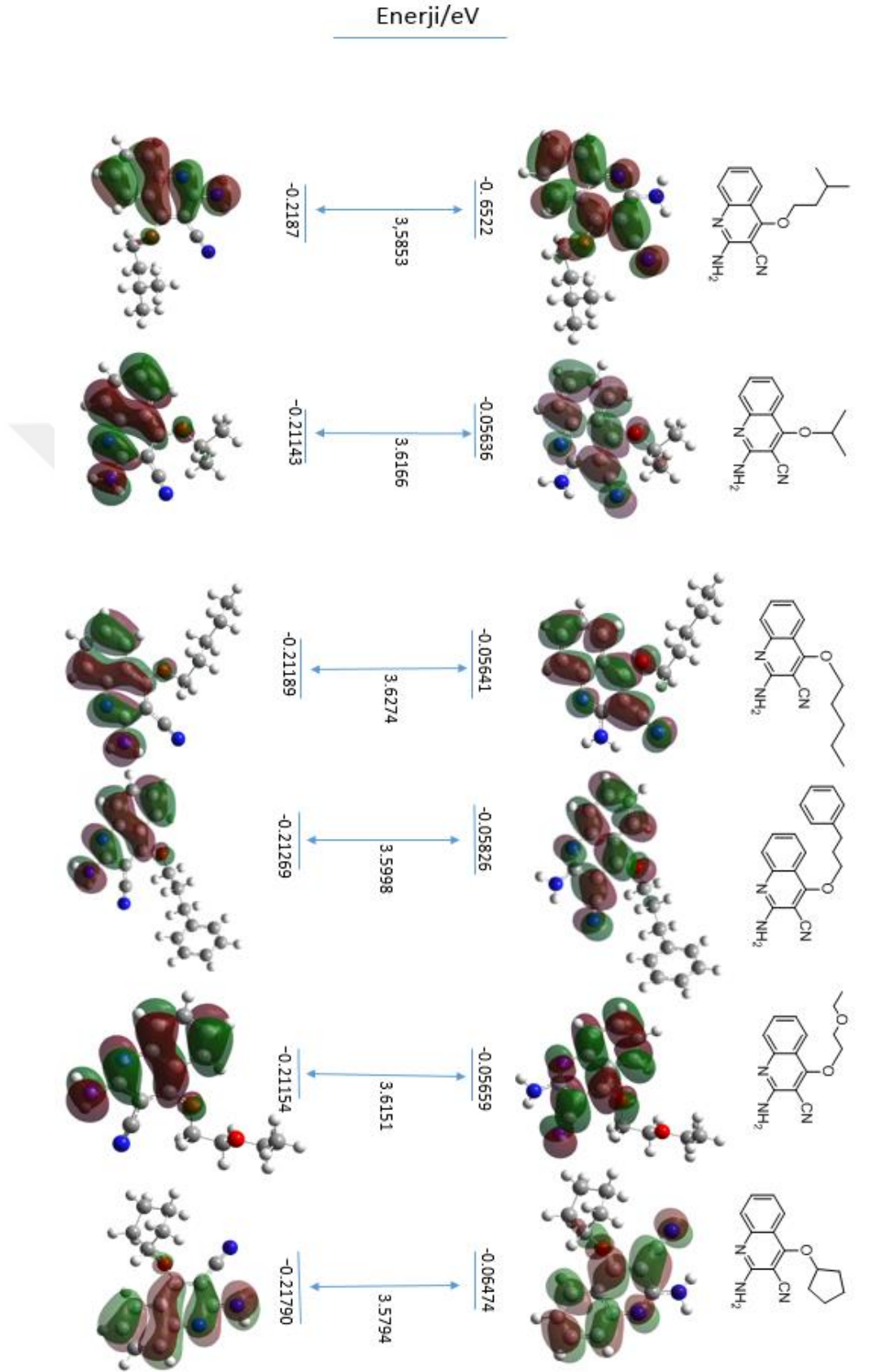


Tablo 7.1.2. S1-6 Bileşiklerin Gaz ve DMSO fazındaki UV absorbnsları ve HOMO-LUMO band enerjileri

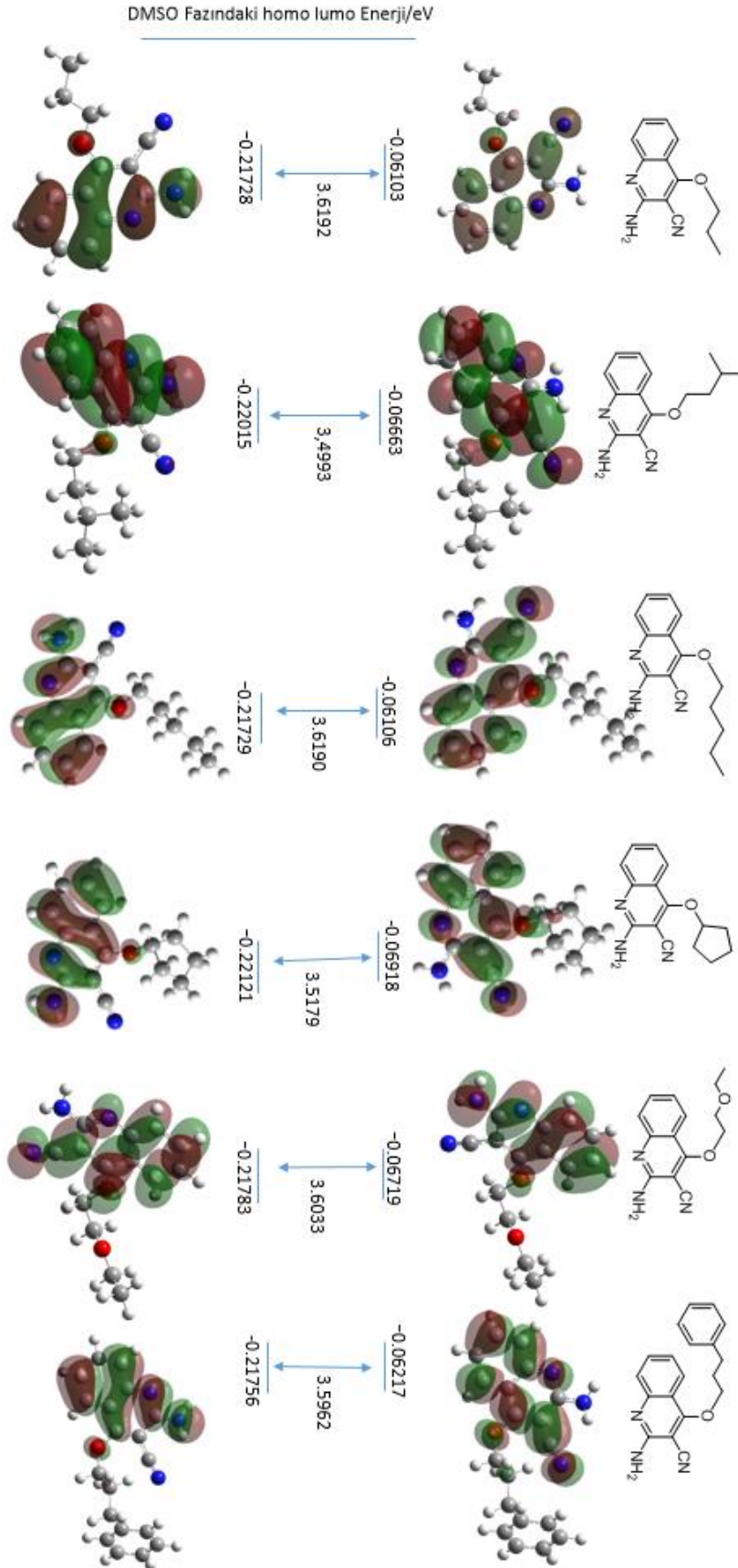
Molekül	ÇÖZÜCÜ	Sıralı Geçiş (HOMO-LUMO)	Osilatör Gücü	(nm)	(eV)
S 1	GAS	60 -> 61	0.6862	341.61	3.63
	DMSO	60 -> 61	0.6888	342.57	3.62
S 2	GAS	68 -> 69	0,6877	345,81	3,59
	DMSO	68 -> 69	0,6931	354,31	3,50
S 3	GAS	68 -> 69	0.6862	341.80	3.63
	DMSO	68 -> 69	0.6887	342.60	3.62
S 4	GAS	67 -> 68	0.6880	346.38	3.58
	DMSO	67 -> 68	0.6920	352.43	3.52
S 5	GAS	68 -> 69	0.6867	342.96	3.62
	DMSO	68 -> 69	0.6894	344.09	3.61
S 6	GAS	80 -> 81	0.6873	344.42	3.60
	DMSO	80 -> 81	0.6894	344.77	3.60

Tablo 7.1.3 Sentezlenen moleküllerin HOMO, LUMO ve Bant Gap enerjileri

Molekül	ÇÖZÜCÜ	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Band Gap (eV)
S 1	GAS	-5.76	-1.53	3.63
	DMSO	-5.91	-1.66	3.62
S 2	GAS	-5.75	-1.53	3,59
	DMSO	-5.90	-1.66	3,50
S 3	GAS	-5.76	-1.53	3.63
	DMSO	-5.91	-1.66	3.62
S 4	GAS	-5.93	-1.76	3.58
	DMSO	-6.02	-1.88	3.52
S 5	GAS	-5.76	-1.54	3.62
	DMSO	-5.93	-1.69	3.61
S 6	GAS	-5.76	-1.54	3,60
	DMSO	-5.92	-1.69	3,60



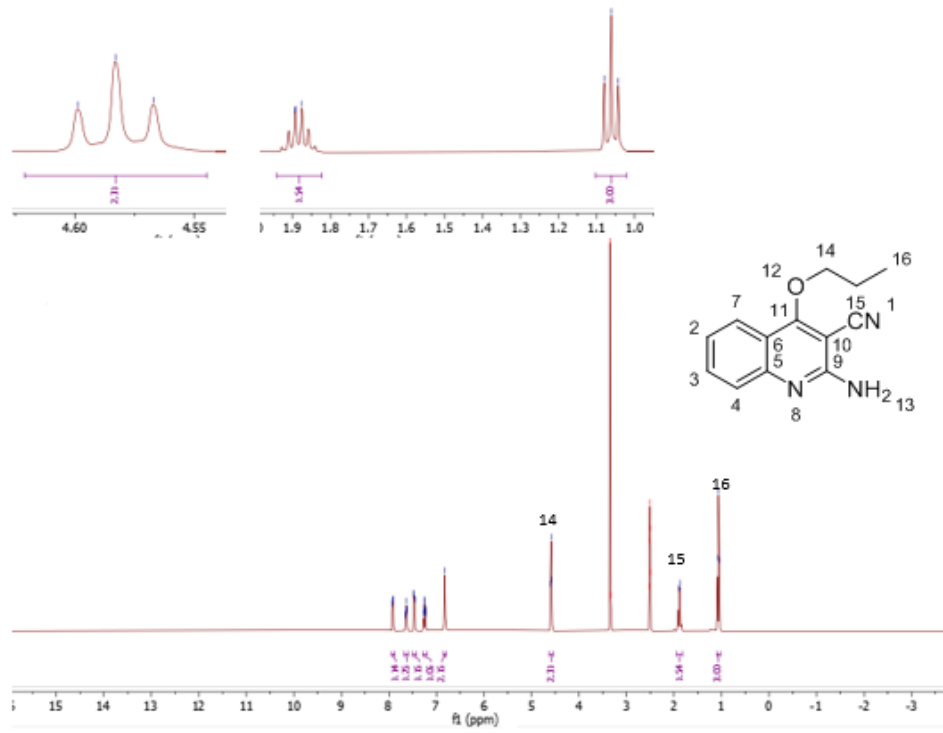
Şekil 7.1.1 S1-S6 Maddenin Gaz fazındaki HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları



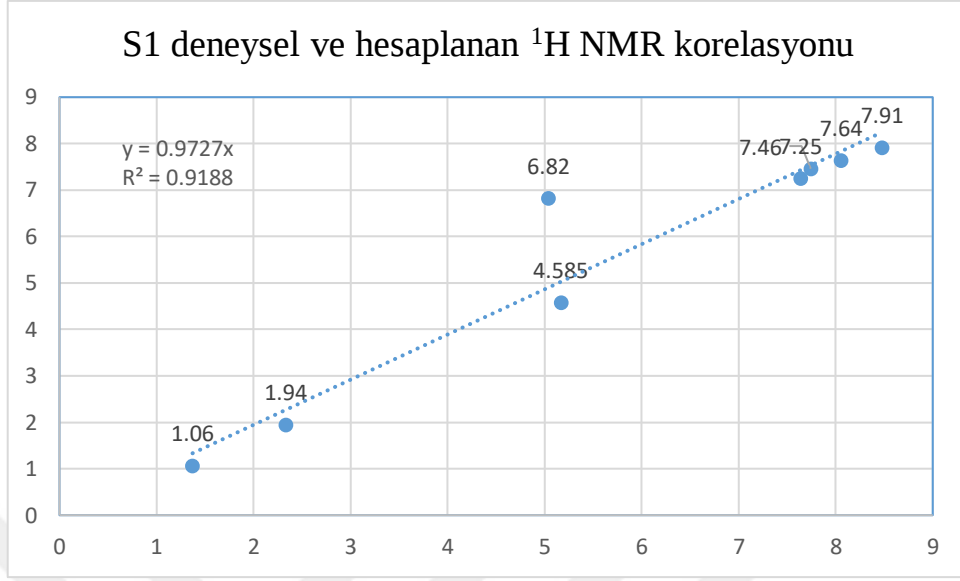
Şekil 7.1.2 S1-S6 Maddenin DMSO fazındaki HOMO-LUMO sınır orbitalleri ve bant enerji aralıkları

NMR Spektroskopisi, kimya alanında moleküllerin yapı analizi ya da tayininde kullanılan önemli bir tekniktir. Bu tez çalışmasında kullanılan çözücü (DMSO) ^1H -NMR spektroskopisinde verdiği sinyal 2.5-3.5 arasında belirtilmiştir. Alifatik karbon protonları karbon atomunun yaptığı bağ sayısına bağlı olarak farklı kimyasal kaymalar gösterirler. $\equiv\text{CH}$ (2.0-3.0 ppm), $=\text{CH}_2$ (4.5-6.5 ppm), CH_3 (0.9 ppm) vb.

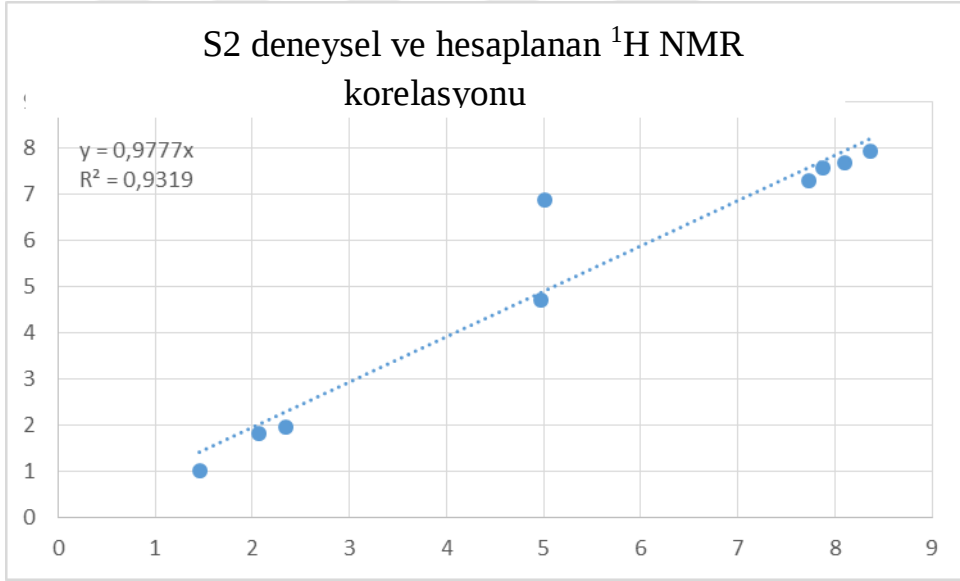
Tez kapsamında sentezlenen moleküllerin NMR spektrumundan yapı karakterizasyonu yaparken pratik olarak alifatik bölgeye bakıp sağlama yapılmıştır. Çünkü bileşik 3'deki Cl yerine alkoksi grubu bağlanmıştır ve seçilen alkollerde alkil grubu mevcuttur. Spektrumlar incelenirken aromatik bölge protonlarının kimyasal kayma değişimleri de incelenmiştir. Örnek olarak S1 maddesinin ^1H -NMR spektumunu inceleyebiliriz. 1.06 ppm de bir triplet CH_3 (16) grubuna komşu CH_2 (15)'nin varlığını desteklemektedir çünkü CH_2 grubuna ait protonların pikleri üçe ayrılmıştır. 15 numaralı proton multiplet gelmiştir. Bu protona ait pikin sağındaki CH_2 , solundaki CH_3 gruplarındaki protonların etkisiyle 6'ya ayrılması beklenmektedir. Analizi gerçekleştirdiğimiz cihaza göre çoklu yarılmaları net ve iyi ayrılmış gözlemleyemeyebiliriz. Spektrumda 1.89 ppm' de bir multiplet daha gözlenmiştir. Bu çoklu pik, komşu karbonunda 3 tane proton olan CH_2 (14)'ye aittir. 4.58 ppm' de bir triplet daha gözlenmektedir. Bu protonlara ait piki aşağı alanda gelmesinin sebebi elektronegatif bir atom olan oksijene yakın olması ve elektronların oksijene çekilerek ilgili protonların elektronca fakirleşmesidir.



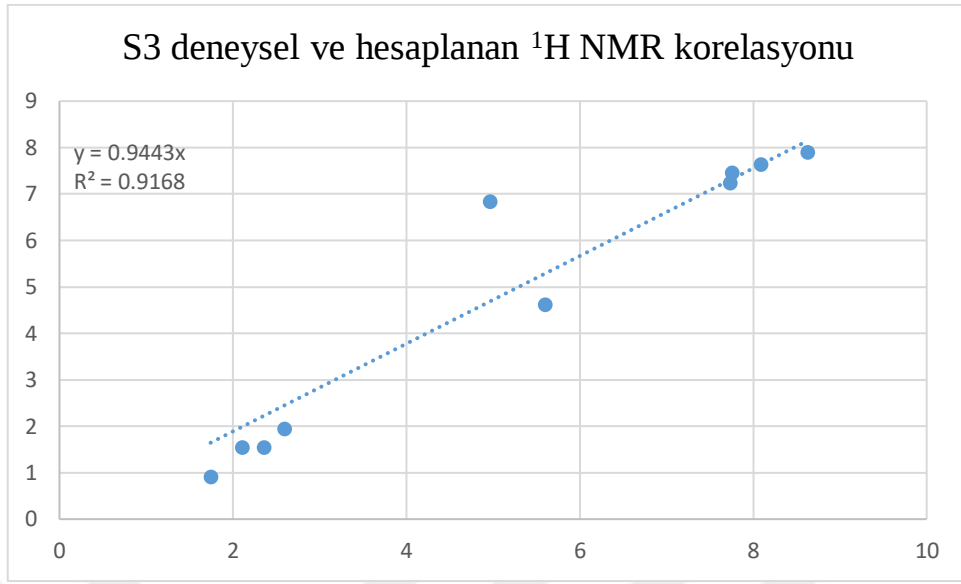
Şekil 7.1.3. S2 molekülün NMR spektrumu



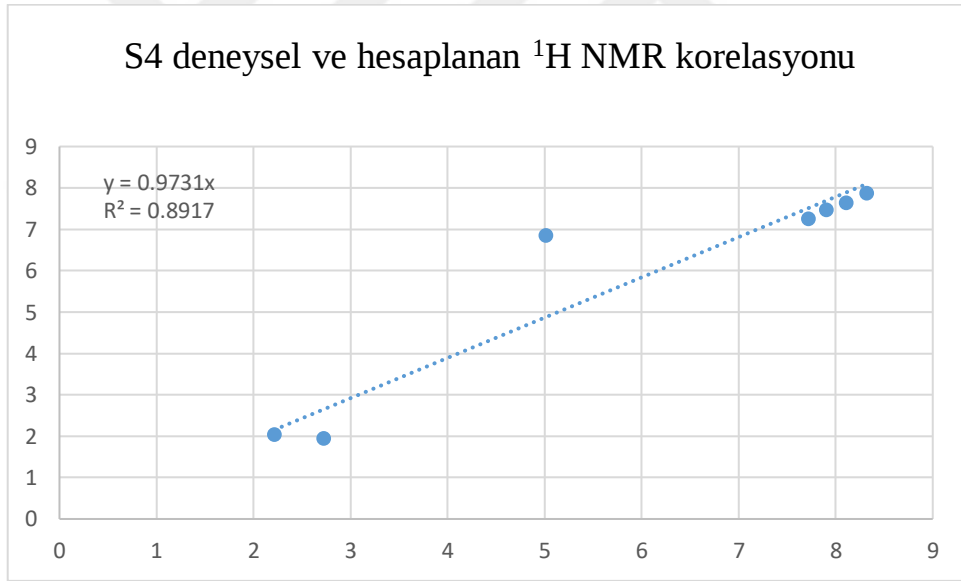
Şekil 7.1.4 S1 bileşiğine ait deneysel ve teorik ^1H -NMR kimyasal kayması için korelasyon grafiği



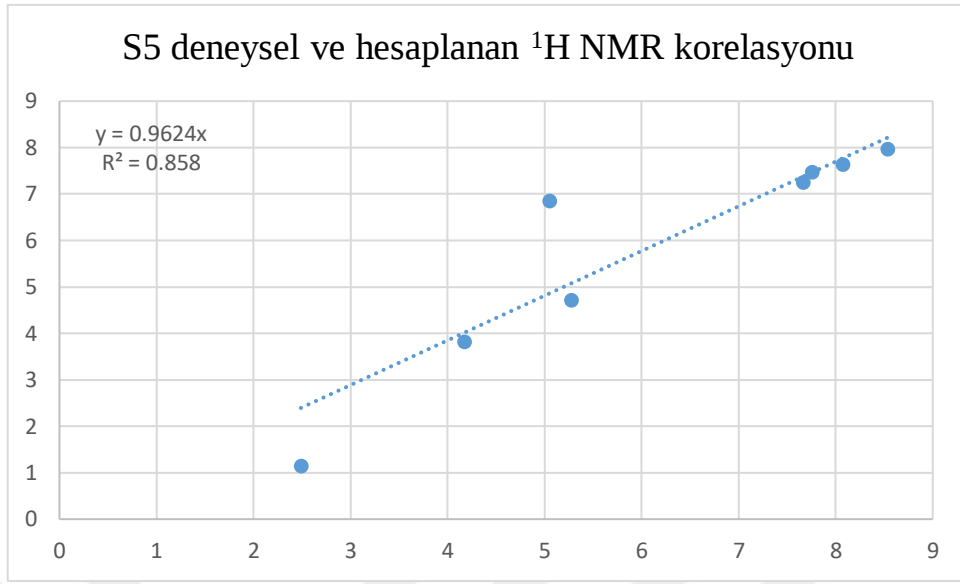
Şekil 7.1.5 S2 bileşiğine ait deneysel ve teorik ^1H -NMR kimyasal kayması için korelasyon grafiği



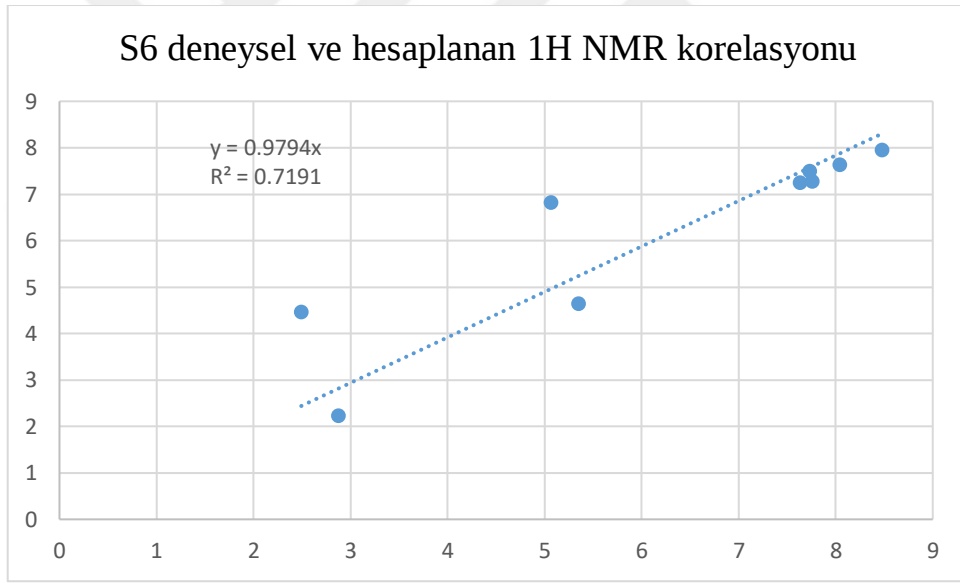
Şekil 7.1.6 S3 bileşiğine ait deneysel ve teorik ^1H -NMR kimyasal kayması için korelasyon grafiği



Şekil 7.1.7 S4 bileşiğine ait deneysel ve teorik ^1H -NMR kimyasal kayması için korelasyon grafiği



Şekil 7.1.8. S5 bileşiğine ait deneysel ve teorik ^1H -NMR kimyasal kayması için korelasyon grafiği



Şekil 7.1.9 S6 bileşiğine ait deneysel ve teorik ^1H -NMR kimyasal kayması için korelasyon grafiği

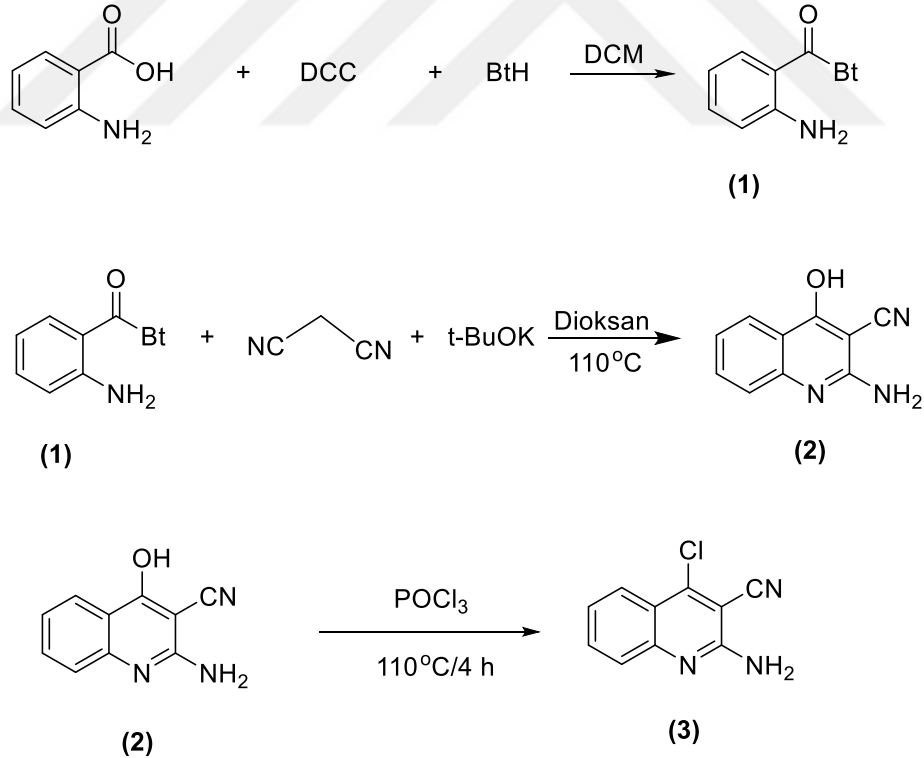
S1-S6 bileşiklerinin deneysel ve hesaplamalı yöntemle elde edilen ^1H -NMR kimyasal kayma değerlerinin korelasyonu incelenmiştir. Korelasyonda R^2 değerleri %93 ile en düşük S2’de, %98, 6 ile en yüksek S1’de gözlenmiştir. Buna göre, hesaplamaların en başında yapılan molekül geometri optimizasyonları ve devam eden diğer hesaplamalar ile deneysel değerler yüksek ölçüde uyum göstermektedir. Bilgisayar

destekli hesaplama için kullanılan DFT Yöntemi B3LYP seviyesinde seçilen 6-31 G (d,p) temel seti, sentezlenen S1-S6 molekülleri için uyumlu olduğu görülmüştür.

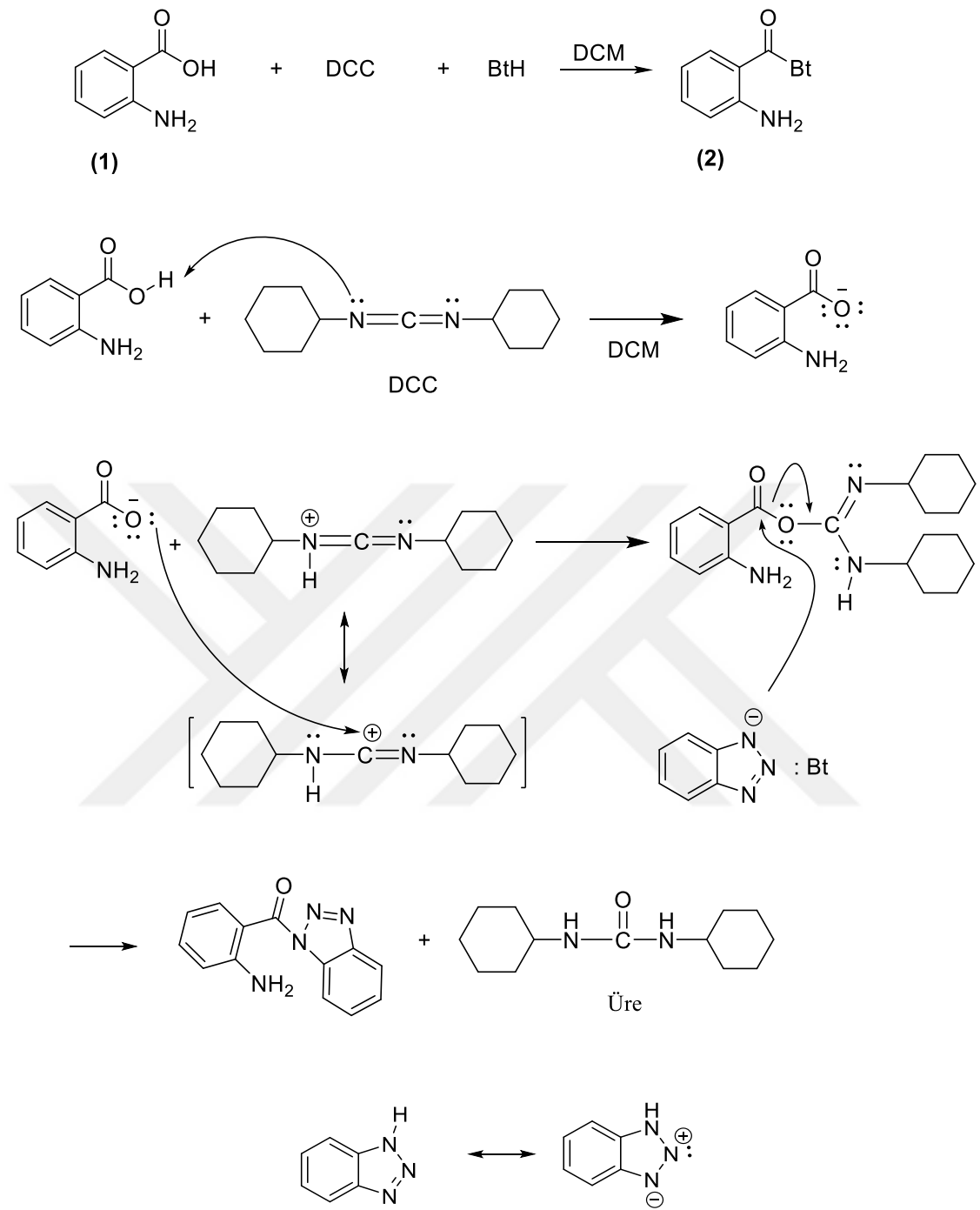


7.2 Reaksiyonlar ve Mekanizmalar

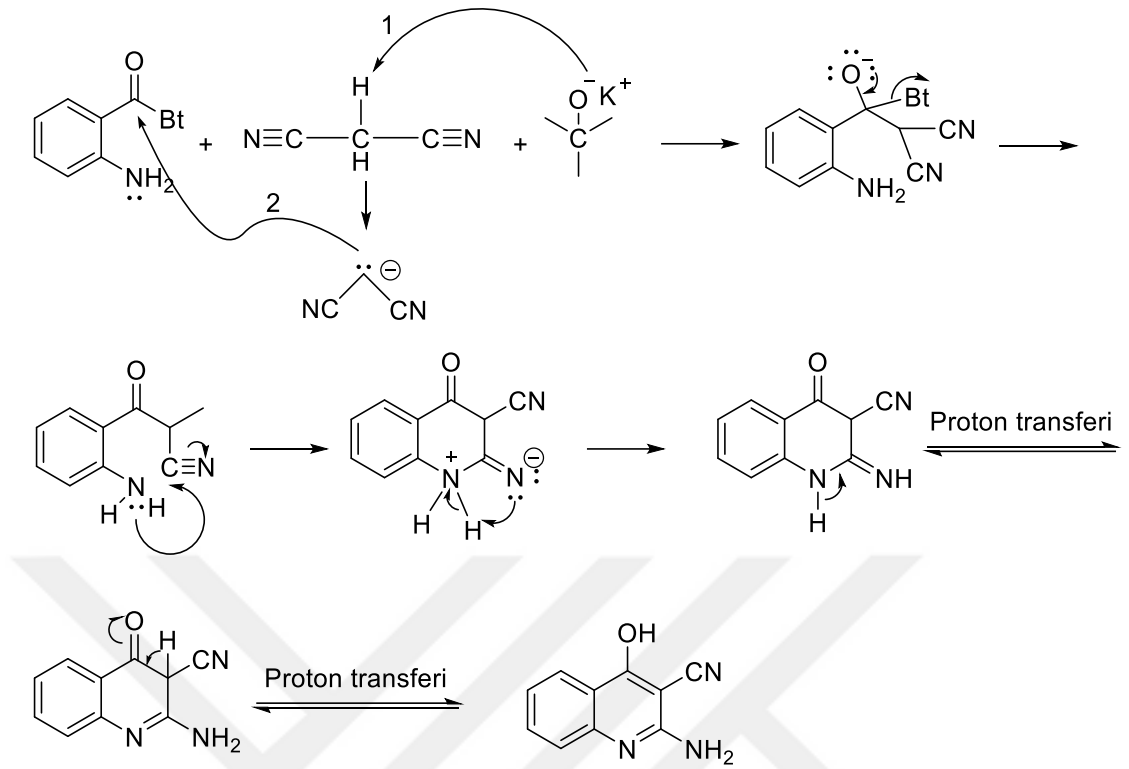
Antranilik asitten yola çıkarak, *N*-(2-Aminobenzoil) benzotriazol (**1**) elde etmek üzere, DCM içerisinde AA bileşiğine DCC ve BtH ekleyerek reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Sonraki aşamada 2-amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitril (**2**) eldesi için *N*-(2-Ab-Bt), malononitril ve *t*-BuOK, dioksan içinde geri soğutucu altında ısıtılarak halka kapama reaksiyonu tamamlanmıştır. Halka kapama reaksiyonunun ardından, S1-S6 için başlangıç maddesi olan, 2-amino-4-klorokinolin-3-karbonitril (**3**) sentezine devam edilmiştir. Bu reaksiyonda 4 konumundaki hidroksil grubu yerine, POCl₃ kullanılarak, daha iyi bir çıkıcı grup olan klor (Cl) atomunun bağlanması sağlanmıştır. Son aşamada 4 konumundaki Cl ile 6 farklı alkolün yer değiştirme reaksiyonları yürütülmüştür (Şekil 7.2.4). Tez çalışması kapsamında sentezlenen S1-S6 bileşiklerinin sentezi için kullanılan yöntem aynı olup ilgili reaksiyon ve mekanizmalar Şekil 7.2.1 ,7.2.2 ve 7.2.3’de gösterilmiştir.



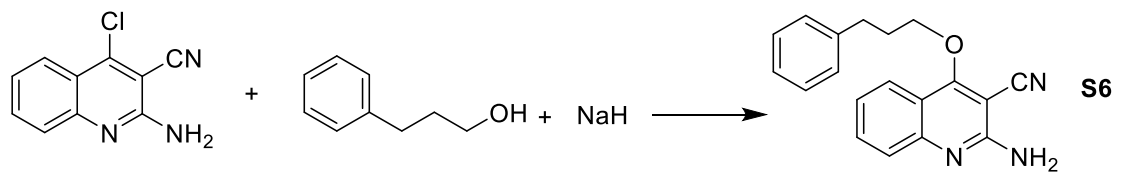
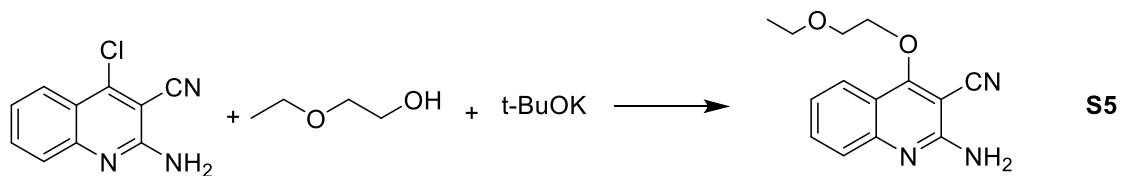
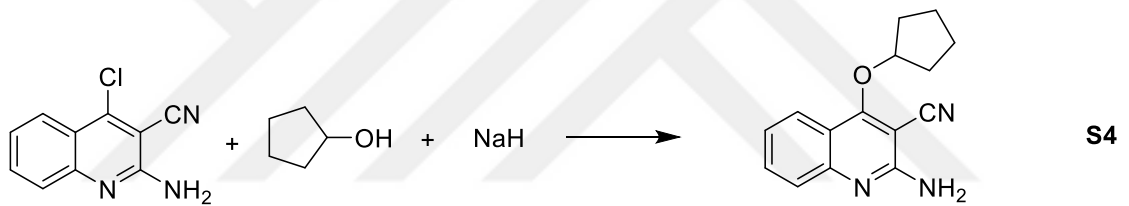
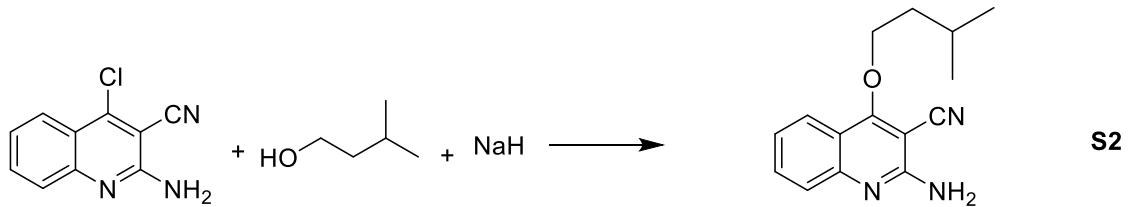
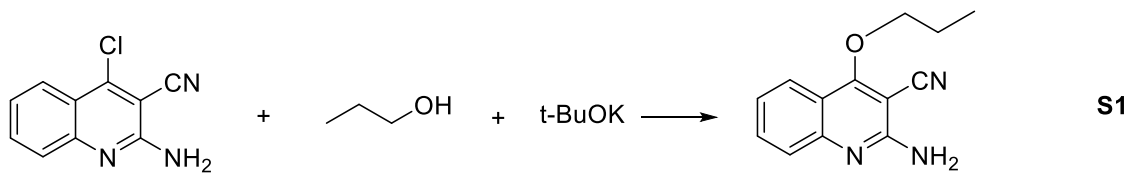
Şekil 7.2.1 BtH bağlama, halka kapama ve klorlama reaksiyonları



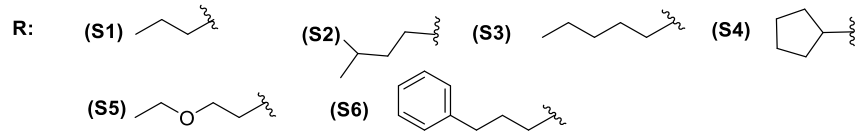
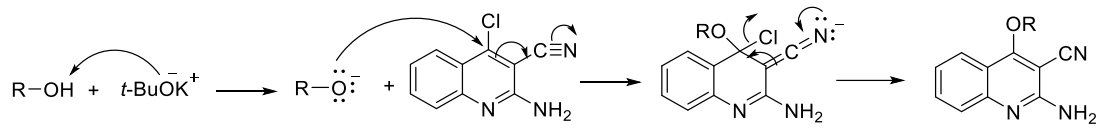
Şekil 7.2.2 *N*-(2-Aminobenzoil)benzotriazoolerin eldesine ait reaksiyon mekanizması



Şekil 7.2.3 2-Amino-4-hidroksikinolin-3-karbonitrillerin eldesine ait reaksiyonun mekanizması



Şekil 7.2.4 S1-S6 Maddelerine ait sentez reaksiyonları



Şekil 7.2.5 S1-S6 maddelerin sentezleri için önerilen reaksiyon mekanizması

Tablo 7.2.1. S1,S2 ve S3 bileşiklerin DMSO çözücü fazı için ^1H -NMR hesaplamaları sonucu elde edilen kimyasal kayma değerleri

S1		S2		S3	
Atom	Kimyasal Kayma	Atom	Kimyasal Kayma	Atom	Kimyasal Kayma
18-H	7.64	20-H	7.73	18-H	7.64
19-H	8.06	21-H	8.11	19-H	8.06
20-H	7.75	22-H	7.89	20-H	7.75
21-H	8.48	23-H	8.36	21-H	8.48
22-H	5.16	24-H	4.86	22-H	5.16
23-H	5.18	25-H	5.17	23-H	5.18
24-H	2.34	26-H	5.45	24-H	2.34
25-H	2.33	27-H	4.52	25-H	2.33
26-H	1.55	28-H	1.98	26-H	1.55
27-H	1.29	29-H	2.15	27-H	1.29
28-H	1.29	30-H	2.35	28-H	1.29
29-H	4.79	31-H	1.38	29-H	4.79
30-H	5.30	32-H	1.35	30-H	5.30
		33-H	1.22		
		34-H	1.38		
		35-H	2.12		
		36-H	1.36		

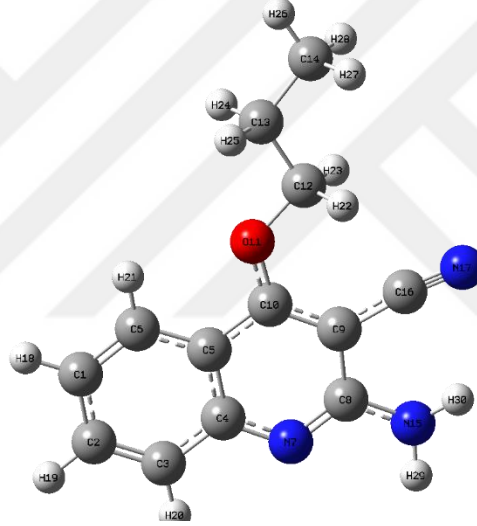
Tablo 7.2.2 S4,S5, ve S6 bileşiklerin DMSO çözücü fazı için ^1H -NMR hesaplamaları sonucu elde edilen kimyasal kayma değerleri

S4		S5		S6	
Atom	Kimyasal Kayma	Atom	Kimyasal Kayma	Atom	Kimyasal Kayma
20-H	7.72	20-H	7.67	24-H	8,66
21-H	8.11	21-H	8.08	25-H	8,18
22-H	7.91	22-H	7.76	26-H	7,95
23-H	8.32	23-H	8.54	27-H	7,94
24-H	4.91	24-H	4.80	28-H	7,90
25-H	5.14	25-H	5.31	29-H	7,86
26-H	5.46	26-H	5.21	30-H	7,84
27-H	1.65	27-H	5.36	31-H	7,81
28-H	2.47	28-H	4.03	32-H	7,76
29-H	2.49	29-H	4.33	33-H	5,73
30-H	2.08	30-H	3.92	34-H	5,44
31-H	1.93	31-H	4.00	35-H	5,43
32-H	2.37	32-H	1.57	36-H	5,16
		33-H	1.36	37-H	3,38
		34-H	1.62	38-H	3,38
				39-H	2,80
				40-H	2,79

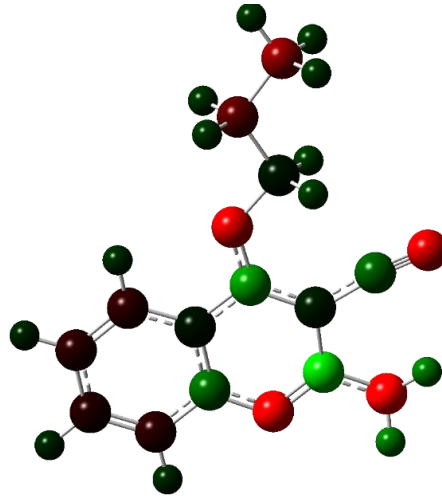
Bir moleküldeki atomların kısmi yüklerinin tahmini Robert S. Mulliken tarafından geliştirilen Mulliken populasyon analizi sayesinde mümkün hale gelmiştir. Bu analiz, kuantum kimyasal hesaplama sırasında MO yöntemine LCAO yaklaşımının uygulanması sonucu gerçekleşir [74].

S1-S6 moleküllerinin Mulliken kısmi atomik yükleri incelenmiş ve EK kısmında yük dağılımları tablo halinde verilmiştir. S1-S6 moleküllerinin gaz fazı Mulliken yük dağılımı Şekil 7.2.6-17'de verilmiştir. Bu şekillerde kırmızı renge sahip olan atomlar elektronegatif, yeşil renge sahip olan elektropozitif ve siyah renkle belirlenmiş olan atomlar kısmi nötr bir atomu göstermektedir.

S1-S6 Moleküllerin üç boyutlu moleküler yapısı ve mulliken yük yapısı aşağıda verilmiştir.



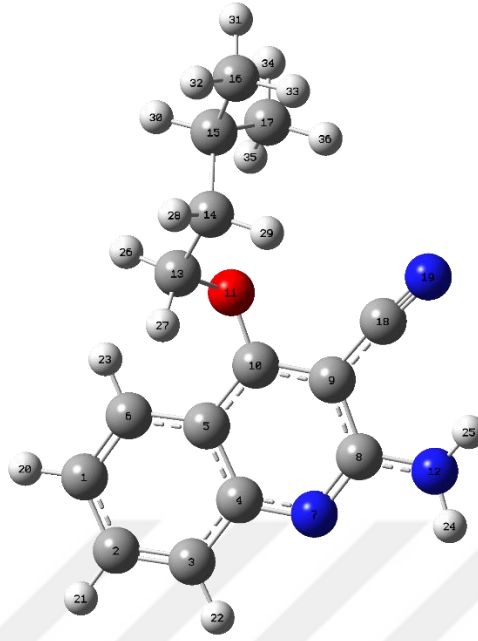
Şekil 7.2.6 S1 Bileşiğin 3D- yapısı



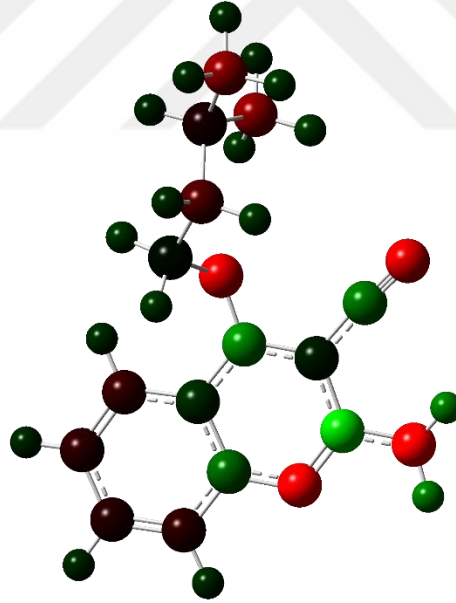
-0.546

+0.546

Şekil 7.2.7 S1 bileşiğin mulliken yük dağılımı



Şekil 7.2.8 S2 Bileşiğın 3D yapısı



-0.546

+0.546

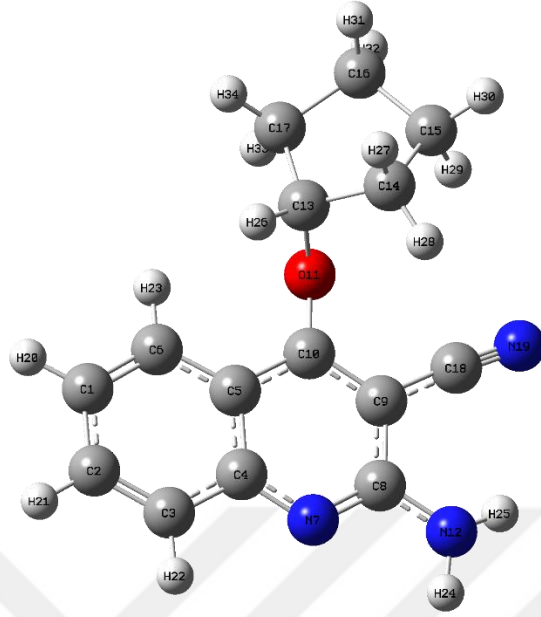
Şekil 7.2.9 S2 Bileşiğın mulliken yük dağılımı



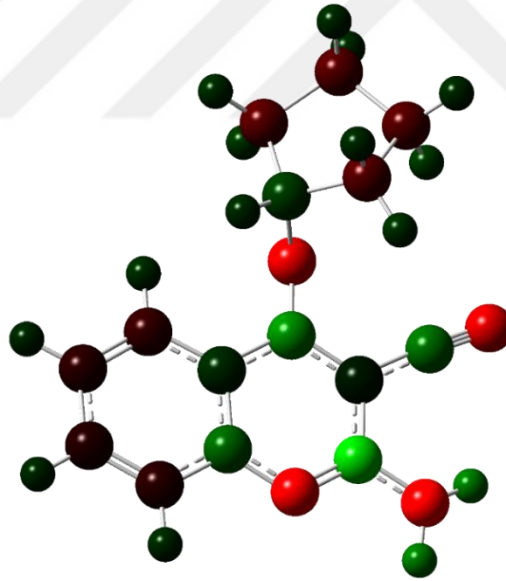
A 3D ball-and-stick model of a complex organic molecule, likely a nucleotide derivative. The structure features a purine-like base (a fused bicyclic system with nitrogen atoms represented by blue spheres) connected to a sugar (a five-membered ring with oxygen atoms represented by red spheres). The sugar is further connected to a phosphate group (a central phosphorus atom represented by a green sphere, bonded to four oxygen atoms, one of which is double-bonded). The model is shown in a perspective view, highlighting the spatial arrangement of the atoms.



Şekil 7.2.11 S3 Bileşiğın mulliken yük dağılımı



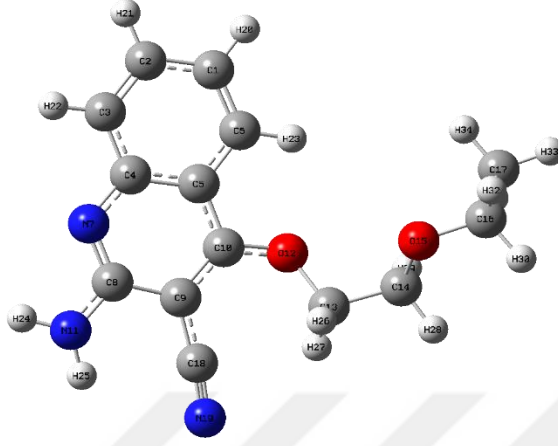
Şekil 7.2.12 S4 Bileşiğın 3D yapısı



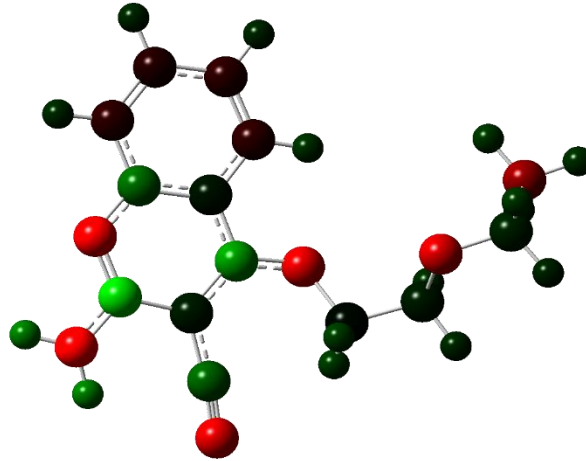
-0.546

+0.546

Şekil 7.2.13 S4 Bileşiğın mulliken yük dağılımı



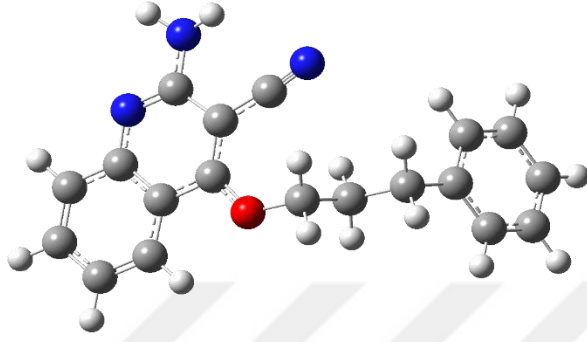
Şekil 7.2.14 S5 Bileşiğinin 3D yapısı



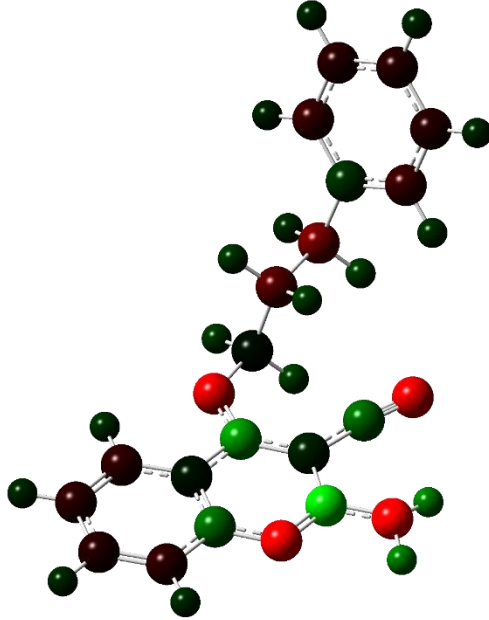
-0.546

+0.546

Şekil 7.2.15 S5 Bileşiğinin mulliken yük dağılımı



Şekil 7.2.16 S6 Bileşiğinin 3D yapısı



-0.546

+0.546

KAYNAKÇA

- [1] A. Eissberger and E. C. Taylor, “The Chemistry of Heterocyclic Compounds,” *Indoles Part One*, vol. B, 2008, doi: 10.1002/9780470186923.fmatter.
- [2] A. Czarnik, “Acc.Chem.Res,” vol. 29, p. 112, 1996.
- [3] A. Kozikowski, “Comprehensive Heterocyclic Chemistry,” *Pergamon Press*, vol. 1, p. 567, 1984.
- [4] P. Arora, V. Arora, H. S. Lamba, and D. Wadhwa, “Importance of Heterocyclic Chemistry: a Review,” *Ijpsr*, vol. 3, no. 9, 2947–2954, 2012, [Online]. Available: www.ijpsr.com.
- [5] S. G. Alegaon *et al.*, “Quinoline-azetidinone hybrids: Synthesis and in vitro antiproliferation activity against Hep G2 and Hep 3B human cell lines,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 27, no. 7, 1566–1571, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.bmcl.2017.02.043.
- [6] Z. H. Skraup, “Eine Synthese des Chinolins,” *Monatshefte für Chemie*, vol. 1, no. 1, 316–318, 1880, doi: 10.1007/BF01517073.
- [7] F. W. Bergstrom, “Part II A . G . The action of bases on pyridine H . Alkylated and arylated pyridines Preparation The Frie,” 77–277, 1944.
- [8] D. Berger *et al.*, “Synthesis and Evaluation of 4-Anilino-6 , 7-dialkoxy-3-quinolinecarbonitriles as Inhibitors of Kinases of the Ras-MAPK Signaling Cascade,” vol. 13, 3031–3034, 2003, doi: 10.1016/S0960-894X(03)00640-1.
- [9] F. F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar, L. Funk, and B. C. Shook, “Nitrile-containing pharmaceuticals: Efficacious roles of the nitrile pharmacophore,” *J. Med. Chem.*, vol. 53, no. 22, 7902–7917, Nov. 2010, doi: 10.1021/jm100762r.
- [10] Ş. Kökten and İ. Çelik, “N-(2-Aminobenzoyl)benzotriazole mediated and t-BuOK promoted synthesis of 2-substituted quinolone 3-carboxylates,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 56, no. 45, 6254–6256, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.tetlet.2015.09.109.

- [11] S. Jain, V. Chandra, P. Kumar Jain, K. Pathak, D. Pathak, and A. Vaidya, "Comprehensive review on current developments of quinoline-based anticancer agents," *Arab. J. Chem.*, vol. 12, no. 8, 4920–4946, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.arabjc.2016.10.009.
- [12] R. Álvarez *et al.*, "Pyridine Based Antitumour Compounds Acting at the Colchicine Site," *Curr. Med. Chem.*, vol. 23, no. 11, 1100–1130, Apr. 2016, doi: 10.2174/092986732311160420104823.
- [13] "A Novel Synthesis of 2-Aryl-4-quinolones from 2-Aminobenzoic Acids," *Bull. Korean Chem. Soc.*, vol. 29, no. 9, 1853–1856, Sep. 2008, doi: 10.5012/bkcs.2008.29.9.1853.
- [14] H. Ma *et al.*, "Transition-metal-free oxidative intermolecular cyclization reaction: synthesis of 2-aryl-4-quinolones," *New J. Chem.*, vol. 41, no. 13, 5280–5283, 2017, doi: 10.1039/C7NJ01293D.
- [15] K. Metwally, H. Pratsinis, and D. Kletsas, "Pyrimido[4,5-c]quinolin-1(2H)-ones as a novel class of antimitotic agents: Synthesis and in vitro cytotoxic activity," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 42, no. 3, 344–350, Mar. 2007, doi: 10.1016/j.ejmech.2006.10.008.
- [16] J. P. Ryckebusch, A., Garcin, D., Lansiaux, A., Goossens, J.F., Baldeyrou, B., Houssin, R. Bailly, C., Hénichart, "Ryckebusch, A., Garcin, D., Lansiaux, A., Goossens, J.F., Baldeyrou, B., Houssin, R. Bailly, C., Hénichart, J.P.," *J. Med. Chem.*, vol. 51, 3617, 2008.
- [17] F. Schmidt, C. Knobbe, B. Frank, H. Wolburg, and M. Weller, "The topoisomerase II inhibitor, genistein, induces G2/M arrest and apoptosis in human malignant glioma cell lines," *Oncol. Rep.*, Apr. 2008, doi: 10.3892/or.19.4.1061.
- [18] K. Krafts, E. Hempelmann, and A. Skórska-Stania, "From methylene blue to chloroquine: a brief review of the development of an antimalarial therapy," *Parasitol. Res.*, vol. 111, no. 1, 1–6, Jul. 2012, doi: 10.1007/s00436-012-2886-x.
- [19] U. D. Bommu, K. K. Konidala, R. Pamanji, and S. Yeguvapalli, "Structural

Probing, Screening and Structure-Based Drug Repositioning Insights into the Identification of Potential Cox-2 Inhibitors from Selective Coxibs,” *Interdiscip. Sci. Comput. Life Sci.*, vol. 11, no. 2, 153–169, Jun. 2019, doi: 10.1007/s12539-017-0244-5.

- [20] A. Daina, O. Michielin, and V. Zoete, “SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, 42717, May 2017, doi: 10.1038/srep42717.
- [21] P. Diseases, “Medicines for the Prevention of Malaria While Traveling Chloroquine (AralenTM).”
- [22] E. B. Golden, H.-Y. Cho, F. M. Hofman, S. G. Louie, A. H. Schönthal, and T. C. Chen, “Quinoline-based antimalarial drugs: a novel class of autophagy inhibitors,” *Neurosurg. Focus*, vol. 38, no. 3, E12, Mar. 2015, doi: 10.3171/2014.12.FOCUS14748.
- [23] G. Information, “Chloroquine and hydroxychloroquine,” *Meyler’s Side Eff. Drugs*, 253–267, 2016, doi: 10.1016/b978-0-444-53717-1.00478-9.
- [24] F. Trémolières, “Chimioprophylaxie du paludisme sur terrains particuliers,” *Médecine Mal. Infect.*, vol. 29, S397–S405, Dec. 1999, doi: 10.1016/S0399-077X(00)88278-5.
- [25] J. Lesbin and K. LeSaint, “Brief Review of Chloroquine and Hydroxychloroquine Toxicity and Management,” *West. J. Emerg. Med.*, vol. 21, no. 4, Jun. 2020, doi: 10.5811/westjem.2020.5.47810.
- [26] A. Sowunmi, “A randomized comparison of chloroquine and chloroquine plus ketotifen in the treatment of acute, uncomplicated, *Plasmodium falciparum* malaria in children,” *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, vol. 97, no. 2, 103–117, Mar. 2003, doi: 10.1179/000349803235001516.
- [27] E. Scholar, “Chloroquine,” vol. 4, ss. 1–7, 2007.
- [28] R. J. Herr, “4-N-, 4-S-, and 4-O-chloroquine analogues: Influence of side chain length and quinolyl nitrogen pK_a on activity vs. chloroquine-resistant malaria,”

Chemtracts, vol. 21, no. 5, 172–178, 2008.

- [29] G. S. Tillotson, “Quinolones: structure-activity relationships and future predictions,” *J. Med. Microbiol.*, vol. 44, no. 5, 320–324, May 1996, doi: 10.1099/00222615-44-5-320.
- [30] N. Mor, J. Vanderkolk, and L. Heifets, “Inhibitory and bactericidal activities of levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* in vitro and in human macrophages,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 38, no. 5, 1161–1164, May 1994, doi: 10.1128/AAC.38.5.1161.
- [31] K. E. Brighty and T. D. Gootz, “Chemistry and Mechanism of Action of the Quinolone Antibacterials,” *The Quinolones*, 33–97, 2000, doi: 10.1016/b978-012059517-4/50003-9.
- [32] S. Rádl, “From Chloroquine to Antineoplastic Drugs? The Story of Antibacterial Quinolones,” *Arch. Pharm. (Weinheim)*, vol. 329, no. 3, 115–119, 1996, doi: 10.1002/ardp.19963290302.
- [33] R. C. Moellering, Jr., “The Place of Quinolones in Everyday Clinical Practice,” *Chemotherapy*, vol. 42, no. 1, 54–61, 1996, doi: 10.1159/000239492.
- [34] T. Koga, H. Itoh, A. Murayama, S. Suzue, S., and Irikura, “Structure–activity relationships of antibacterial 6,7- and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids,” *J. Med. Chem.*, vol. 23, 1358–1363, 1980.
- [35] J. S. Wolfson and D. C. Hooper, “The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 28, no. 4, 581–586, Oct. 1985, doi: 10.1128/AAC.28.4.581.
- [36] P. Wiklund and J. Bergman, “The Chemistry of Anthranilic Acid,” *Curr. Org. Synth.*, vol. 3, no. 3, 379–402, Aug. 2006, doi: 10.2174/157017906777934926.
- [37] T. Stadlbauer, “Kappe,” *W. Adv. Heterocycl. Chem*, vol. 28, 127–182, 1981.
- [38] P. Wiklund and J. Bergman, “8. Wiklund, P., & Bergman, J. The chemistry of anthranilic acid. *Curr Org Synth*, 3, 379-402 (2006).,” *Curr. Org. Synth.*, vol. 3, no. 3, pp. 379–402, 2006.

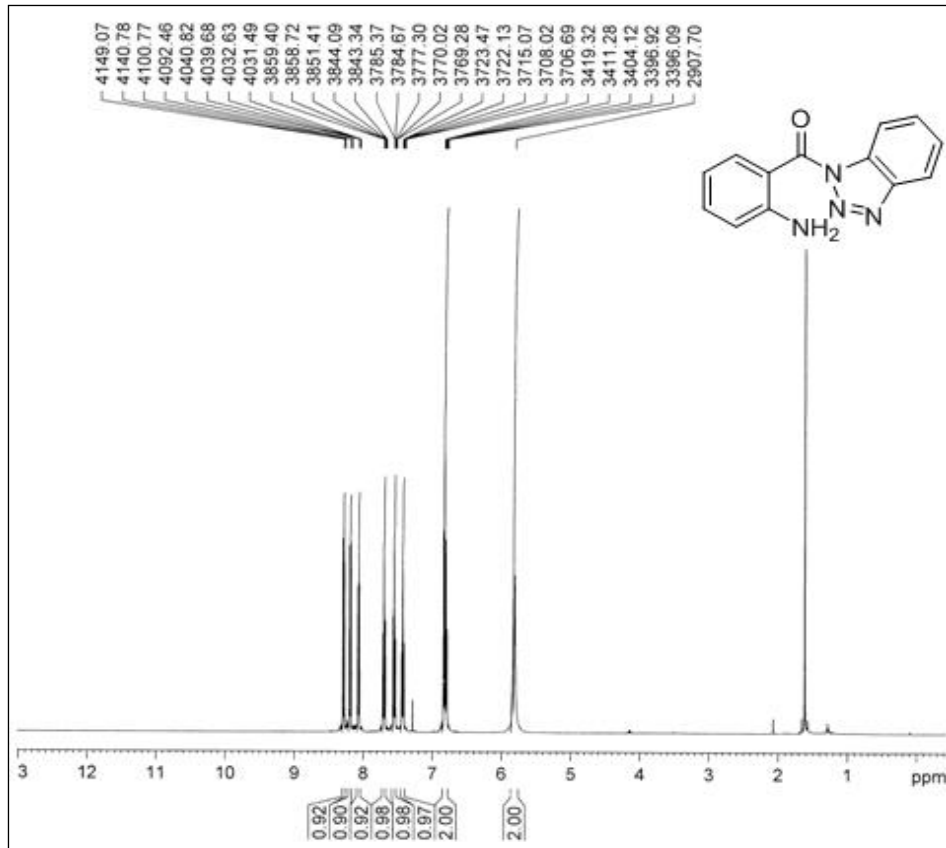
- [39] F. Urbach, "The historical aspects of sunscreens," *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 64, no. 2–3, 99–104, Nov. 2001, doi: 10.1016/S1011-1344(01)00202-0.
- [40] G. D. Yadav and M. S. Krishnan, "An Ecofriendly Catalytic Route for the Preparation of Perfumery Grade Methyl Anthranilate from Anthranilic Acid and Methanol," *Org. Process Res. Dev.*, vol. 2, no. 2, 86–95, Mar. 1998, doi: 10.1021/op970047d.
- [41] A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, and O. V. Denisko, "Properties and Synthetic Utility of N -Substituted Benzotriazoles," *Chem. Rev.*, vol. 98, no. 2, 409–548, Apr. 1998, doi: 10.1021/cr941170v.
- [42] A. Katritzky, A. Shestopalov, and K. Suzuki, "A New Convenient Preparation of Thiol Esters Utilizing N -Acylbenzotriazoles," *Synthesis (Stuttg.)*, vol. 2004, no. 11, 1806–1813, Jul. 2004, doi: 10.1055/s-2004-829126.
- [43] M. Yalavarty, C. M. Paradise, T. A. L. Klein, and D. H. Miles, "Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Methyl 13-Iodo-O-methylpodocarpate and Alcohols," *Synth. Commun.*, vol. 40, no. 11, pp. 1625–1630, May 2010, doi: 10.1080/00397910903134642.
- [44] F. M. Al Kharafi, A. M. Abdullah, and B. G. Ateya, "A quartz crystal microbalance study of the kinetics of interaction of benzotriazole with copper," *J. Appl. Electrochem.*, vol. 37, no. 10, 1177–1182, Sep. 2007, doi: 10.1007/s10800-007-9383-4.
- [45] P. Wiklund, A. and J. Bergman, and B, "The Chemistry of Anthranilic Acid," *Curr. Org. Synth.*, vol. 3, 379–402, 2006.
- [46] J. B. Cotton and I. R. Scholes, "Benzotriazole and Related Compounds as Corrosion Inhibitors For Copper," *Br. Corros. J.*, vol. 2, no. 1, 1–5, Jan. 1967, doi: 10.1179/000705967798327235.
- [47] S. Niementowski, "Synthesen der Chinolinderivate," *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, vol. 27, no. 2, 1394–1403, May 1894, doi: 10.1002/cber.18940270242.

- [48] S. Niementowski and B. Orzechowski, "Synthesen der Chinolinderivate aus Anthranilsäure und Aldehyden," *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, vol. 28, no. 3, 2809–2822, Oct. 1895, doi: 10.1002/cber.18950280393.
- [49] S. v. Niementowski, "Ueber die Einwirkung des Benzoylessigesters auf Anthranilsäure (III. Mittheilung über Synthesen der Chinolinderivate)," *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, vol. 38, no. 2, 2044–2051, Mar. 1905, doi: 10.1002/cber.190503802142.
- [50] S. v. Niementowski, "Über die Einwirkung des Benzoylessigesters auf Anthranilsäure auf Anthrailsäure," *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, vol. 40, no. 4, 4285–4294, Oct. 1907, doi: 10.1002/cber.19070400444.
- [51] R. H. Manske, "Manske, R. H.," *Chem. Rev*, vol. 30, 127–144, 1942.
- [52] Y. Son, J. K.; Kim, S., III; Jahng, "Son, J. K.; Kim, S., III; Jahng, Y.," *Heterocycles*, vol. 55, 1981–1986, 2001.
- [53] R. F. Roberts, "X-ray photoelectron spectroscopic characterization of copper oxide surfaces treated with benzotriazole," *J. Electron Spectros. Relat. Phenomena*, vol. 4, no. 4, 273–291, Jan. 1974, doi: 10.1016/0368-2048(74)80060-5.
- [54] R. RF, "Roberts RF," *J Electron Spectrosc Relat Phenom*, vol. 4, s. 273, 1974.
- [55] J. E. Fagel and G. W. Ewing, "The Ultraviolet Absorption of Benzotriazole 1a," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 73, no. 9, 4360–4362, Sep. 1951, doi: 10.1021/ja01153a096.
- [56] R. F. Roberts, "F. ROBERTS Bell," vol. 4, ss. 273–291, 1974.
- [57] A. R. Katritzky, M. El Khatib, O. Bol'shakov, L. Khelashvili, and P. J. Steel, "Benzotriazol-1-yl-sulfonyl Azide for Diazotransfer and Preparation of Azidoacylbenzotriazoles," *J. Org. Chem.*, vol. 75, no. 19, 6532–6539, Oct. 2010, doi: 10.1021/jo101296s.
- [58] D. G. O'SULLIVAN, "Vibrational Frequency Correlations in Heterocyclic Molecules: Benzo- 1,2,3-triazole," *J. Chem. Soc.*, 3653.

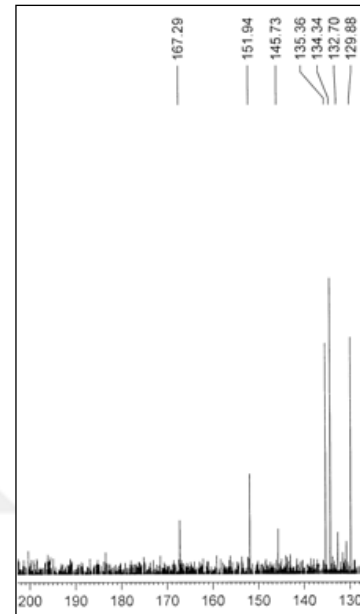
- [59] M. Schmitt, C. Plützer, and K. Kleinermmans, "Determination of the structures of benzotriazole(H₂O)_{1, 2} clusters by IR-UV spectroscopy and ab initio theory," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 3, no. 19, 4218–4227, 2001, doi: 10.1039/b104889a.
- [60] I. Milošev, "Inhibition of copper corrosion by 1, 2, 3-benzotriazole : A review," vol. 52, 2737–2749, 2010, doi: 10.1016/j.corsci.2010.05.002.
- [61] E. A. Ashour, "A review of the effects of benzotriazole on the corrosion of copper and copper alloys in clean and polluted environments," 961–969, 2009, doi: 10.1007/s10800-009-9779-4.
- [62] D. Chadwick and T. Hashemi, "Adsorbed corrosion inhibitors studied by electron spectroscopy: Benzotriazole on copper and copper alloys," *Corros. Sci.*, vol. 18, no. 1, 39–51, Jan. 1978, doi: 10.1016/S0010-938X(78)80074-2.
- [63] C. Sease, "Benzotriazole: A review for conservators," *Stud. Conserv.*, vol. 23, no. 2, 76–85, 1978, doi: 10.1179/sic.1978.011.
- [64] A. R. Katritzky, H.-Y. He, and K. Suzuki, "N -Acylbenzotriazoles: Neutral Acylating Reagents for the Preparation of Primary, Secondary, and Tertiary Amides," *J. Org. Chem.*, vol. 65, no. 24, 8210–8213, Dec. 2000, doi: 10.1021/jo000792f.
- [65] A. R. Katritzky, A. Pastor, and M. V. Voronkov, "An efficient general synthesis of 1-(benzotriazol-1-yl)alkyl esters," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 36, no. 3, 777–781, May 1999, doi: 10.1002/jhet.5570360333.
- [66] A. R. Katritzky and A. Pastor, "Synthesis of β -Dicarbonyl Compounds Using 1-Acylbenzotriazoles as Regioselective C-Acylating Reagents," *J. Org. Chem.*, vol. 65, no. 12, 3679–3682, Jun. 2000, doi: 10.1021/jo991878f.
- [67] I. N. Levine, "Quantum Chemistry," *Chem. Dep. Brooklyn Coll. City Univ. New York*, 2014.
- [68] E. T. Stewart, "Quantum Chemistry," *Nature*, vol. 226, no. 5243, 383, 1970, doi: 10.1038/226383b0.

- [69] E. G. Lewars, *Computational Chemistry*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2011.
- [70] and R. M. K. G. A. Elsayed, S. A. Omara, "Utility of N'-((2-chloroquinolin-3-yl)methylene)-2-cyanoacetohydrazide as a Source of Biologically Active Novel Heterocycles," *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 54, no. 6, 3427–3433, 2017.
- [71] E. G. Lewars, "Computational chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics.," *Canada Springer Dordr. Heidelb. London New York*, 2010.
- [72] A. R. S.S. Thakkar, P. Thakor, H. Doshi, "Bioorganic & Medicinal Chemistry," vol. 25, 4064–4075, 2017.
- [73] B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, and H. Preuss, "Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr," *Chem. Phys. Lett.*, vol. 157, no. 3, 200–206, May 1989, doi: 10.1016/0009-2614(89)87234-3.
- [74] R. S. Mulliken, "Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. II. Overlap populations, bond orders, and covalent bond energies," *J. Chem. Phys.*, vol. 23, no. 10, 1841–1846, 1955, doi: 10.1063/1.1740589.

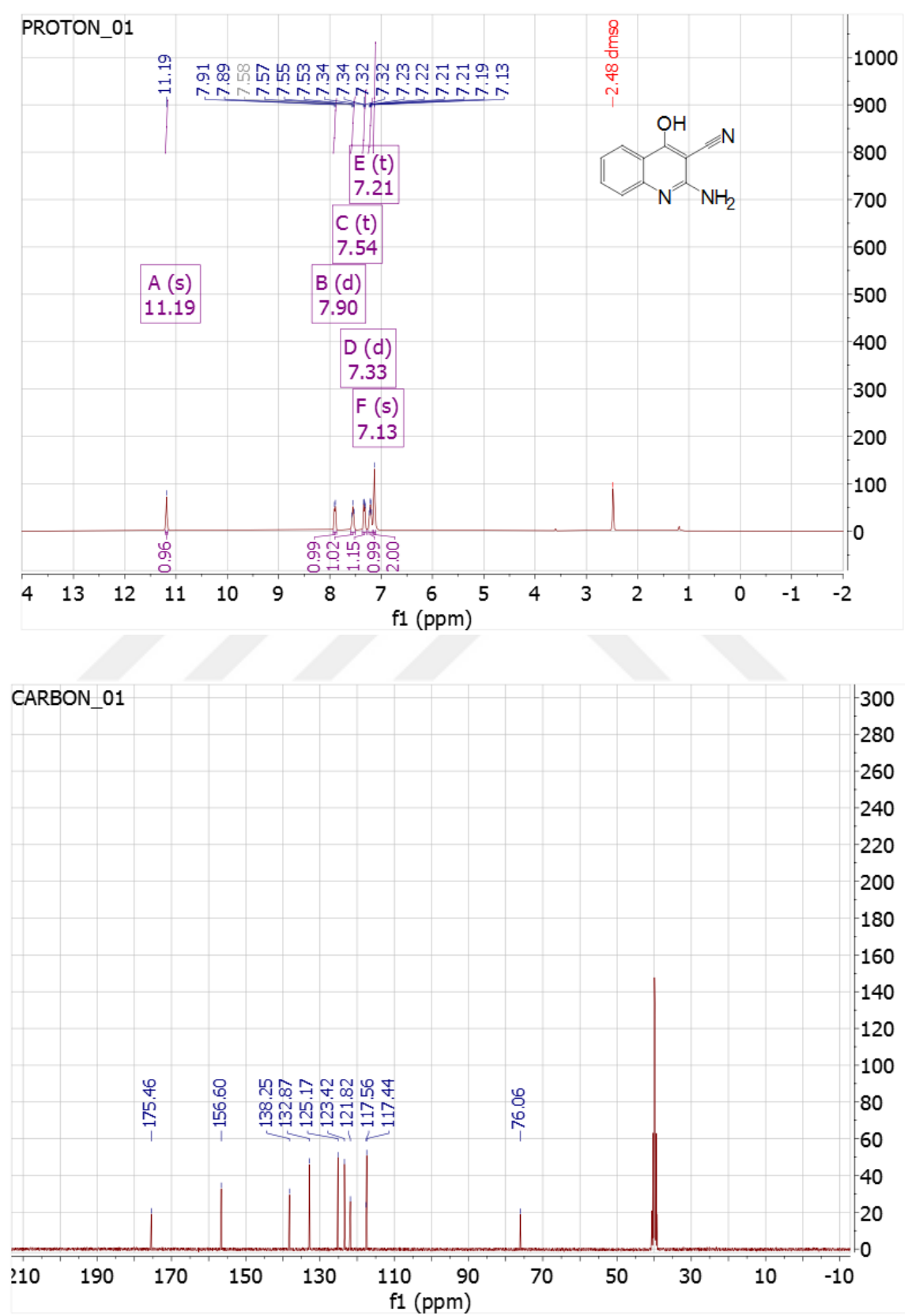
EKLER

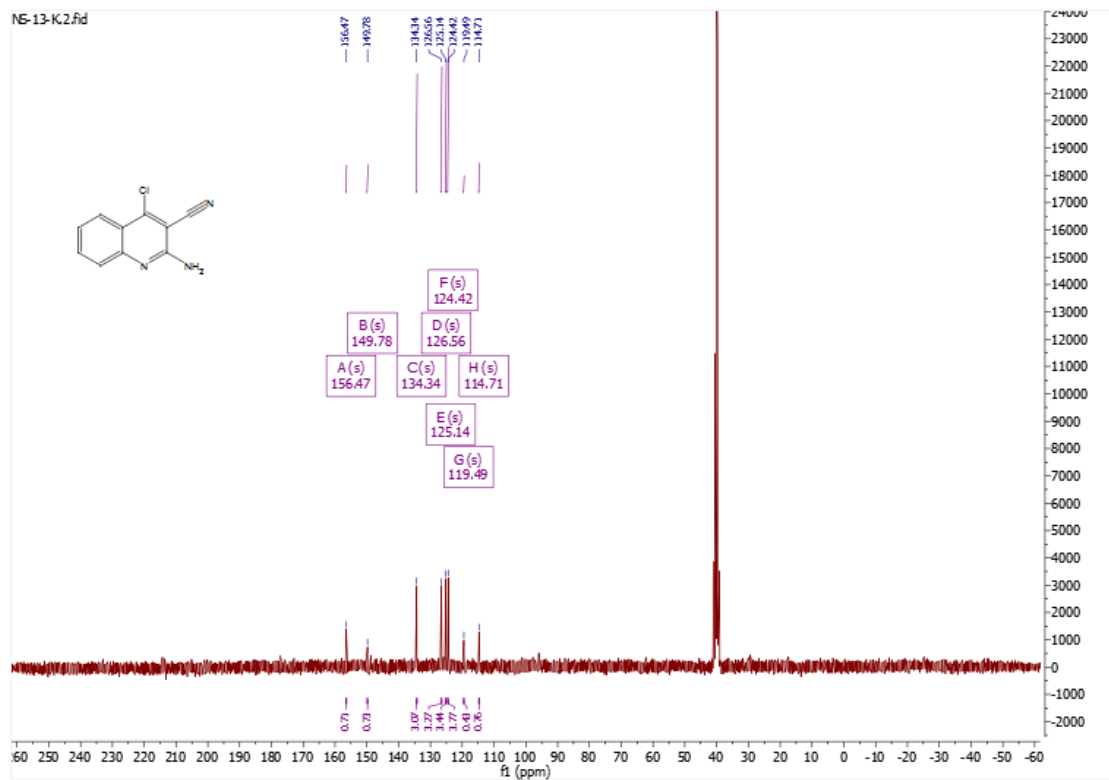
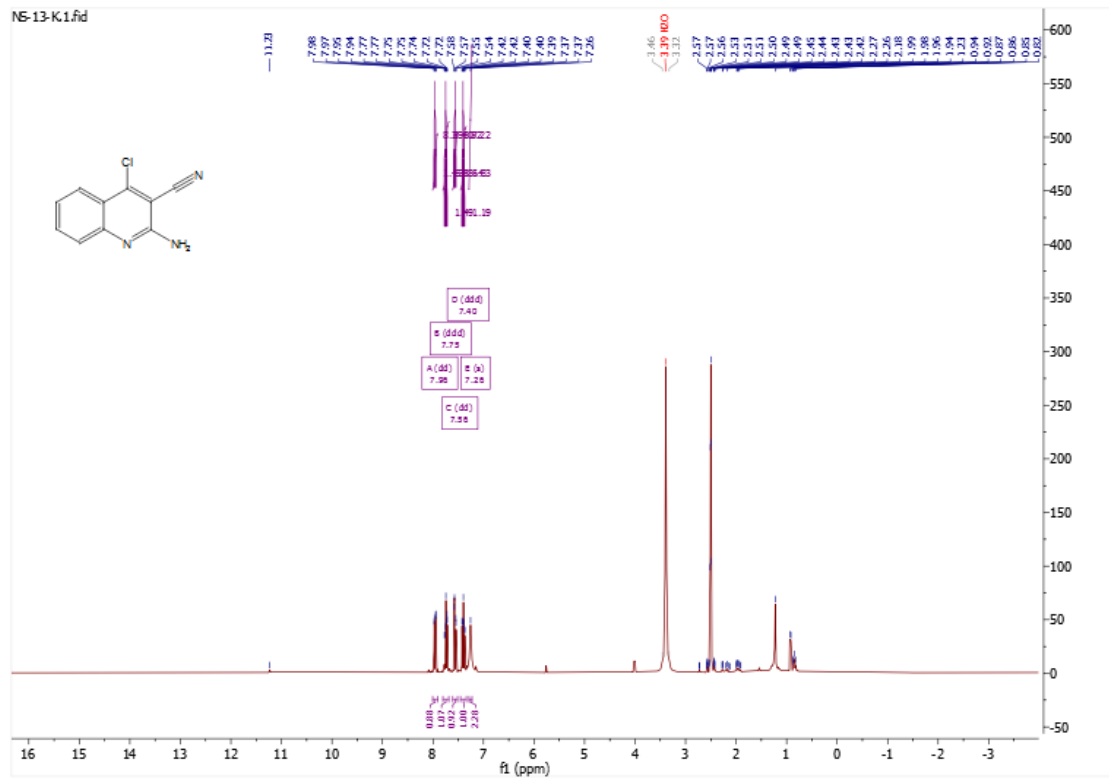


EK-1: (2-Aminofenil) (benzotriazol-1-il)metanon
(1) ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumu

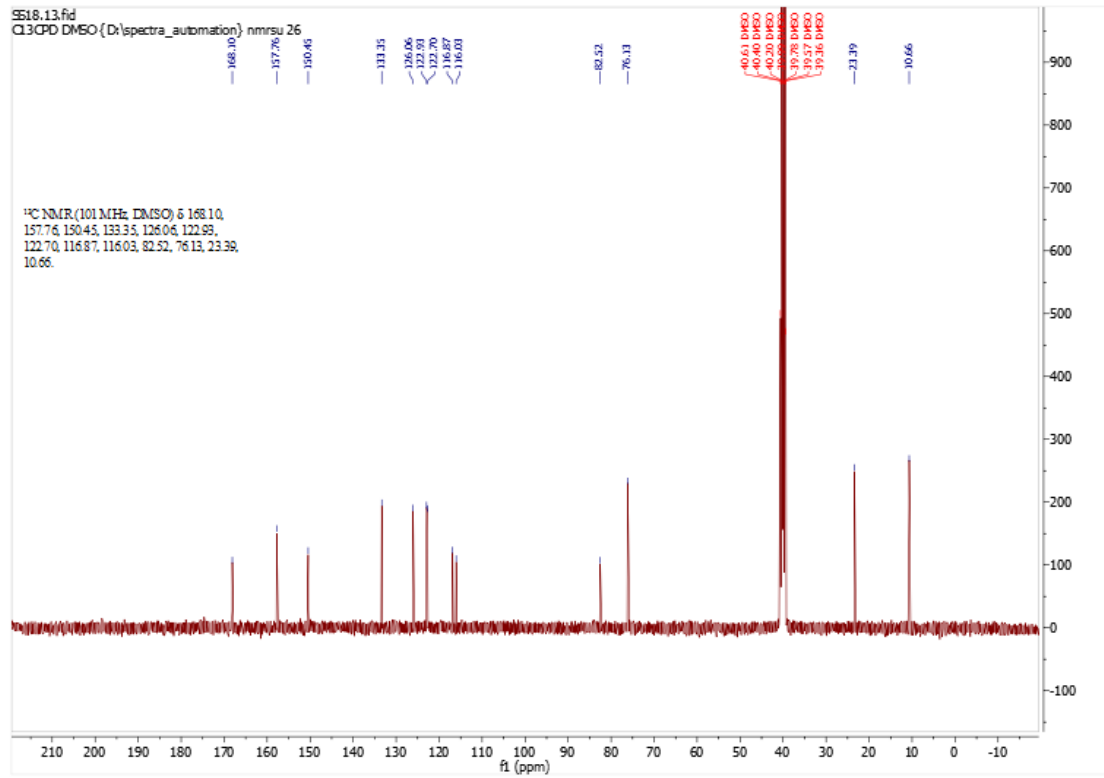
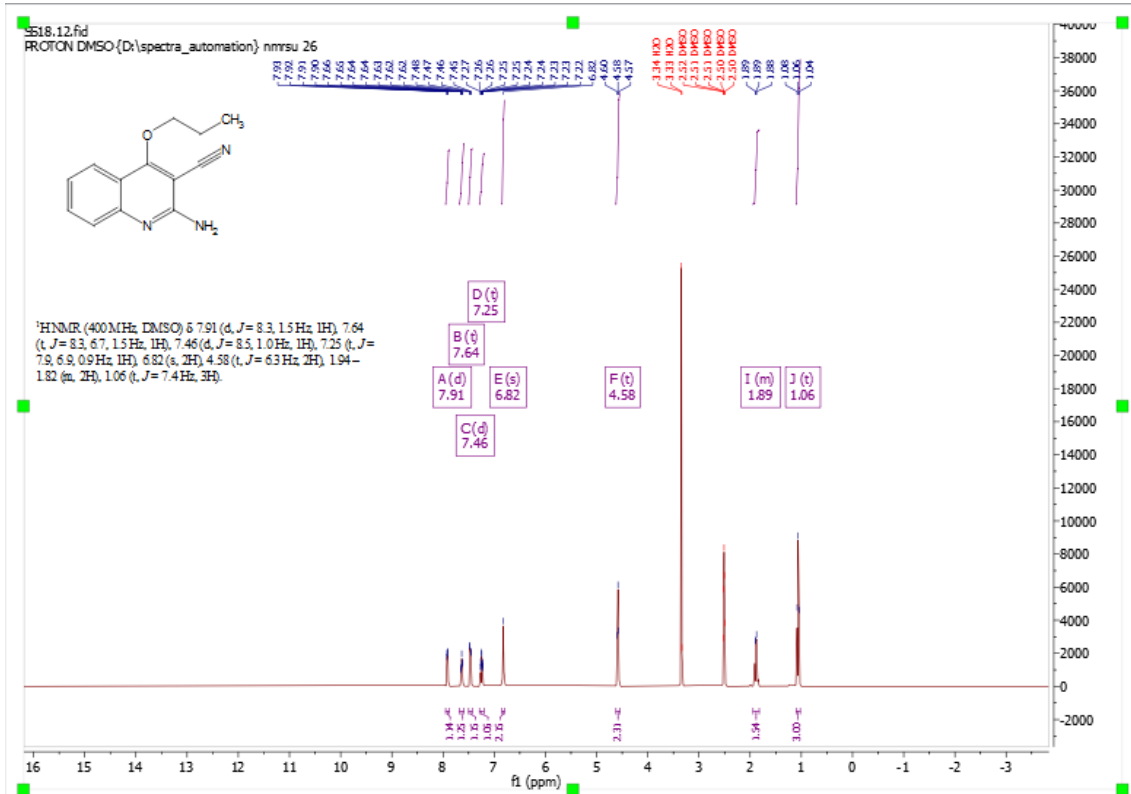


EK-2: (2) Numaralı yapının ^1H -NHR ve ^{13}C -NMR spektrumu

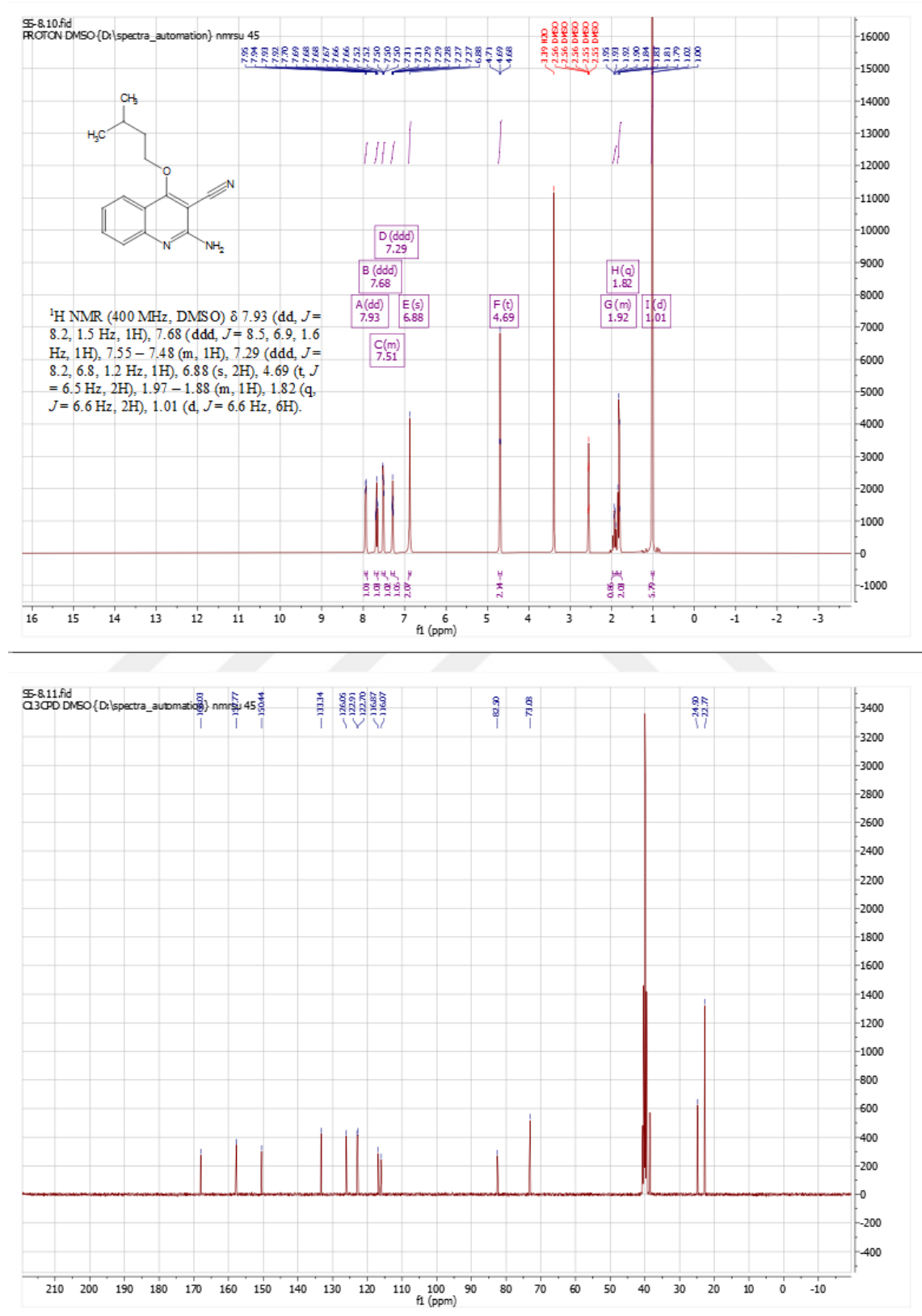




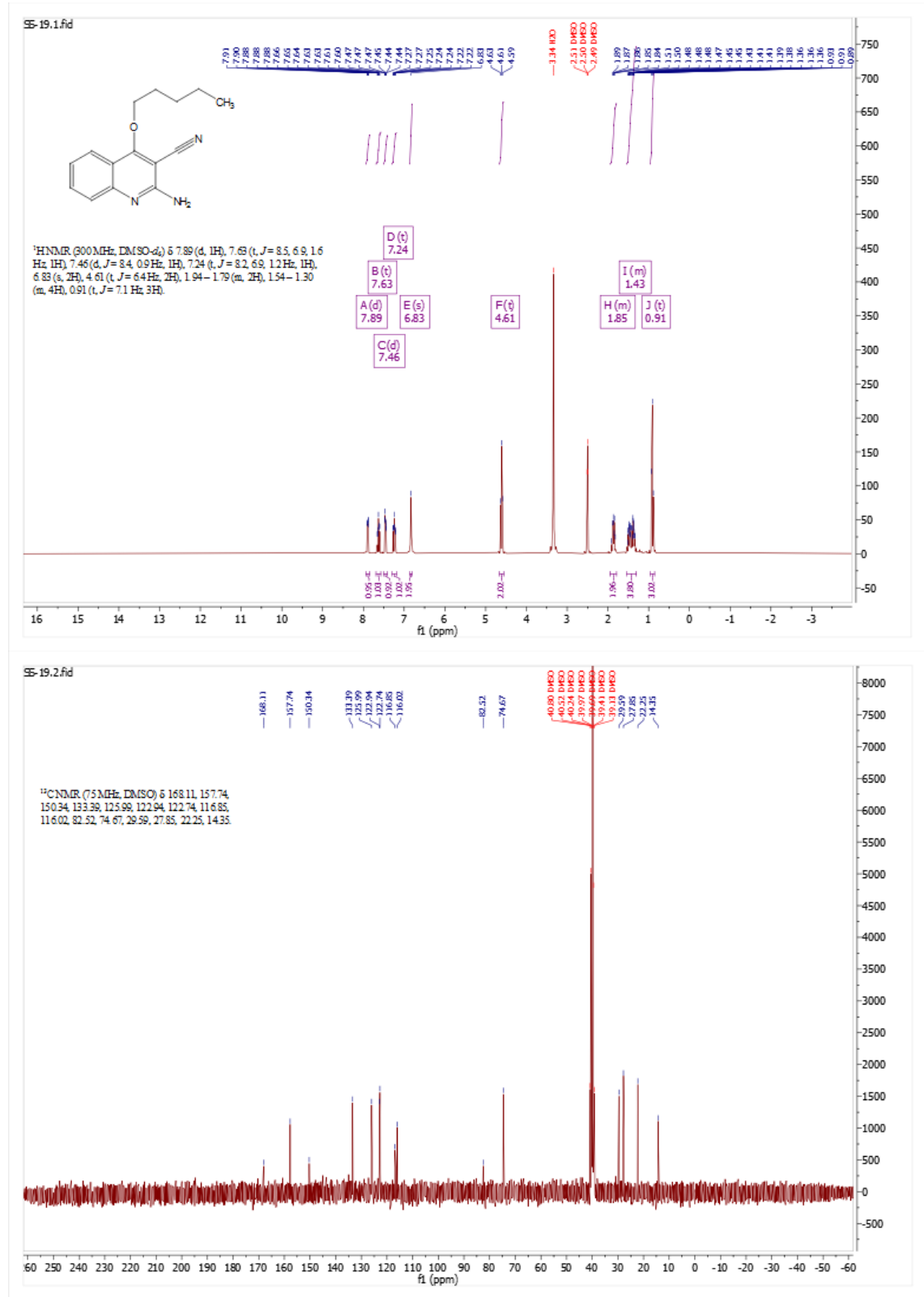
EK-4: S1 Numaralı yapının ^1H -NHR ve ^{13}C -NMR spektrumu



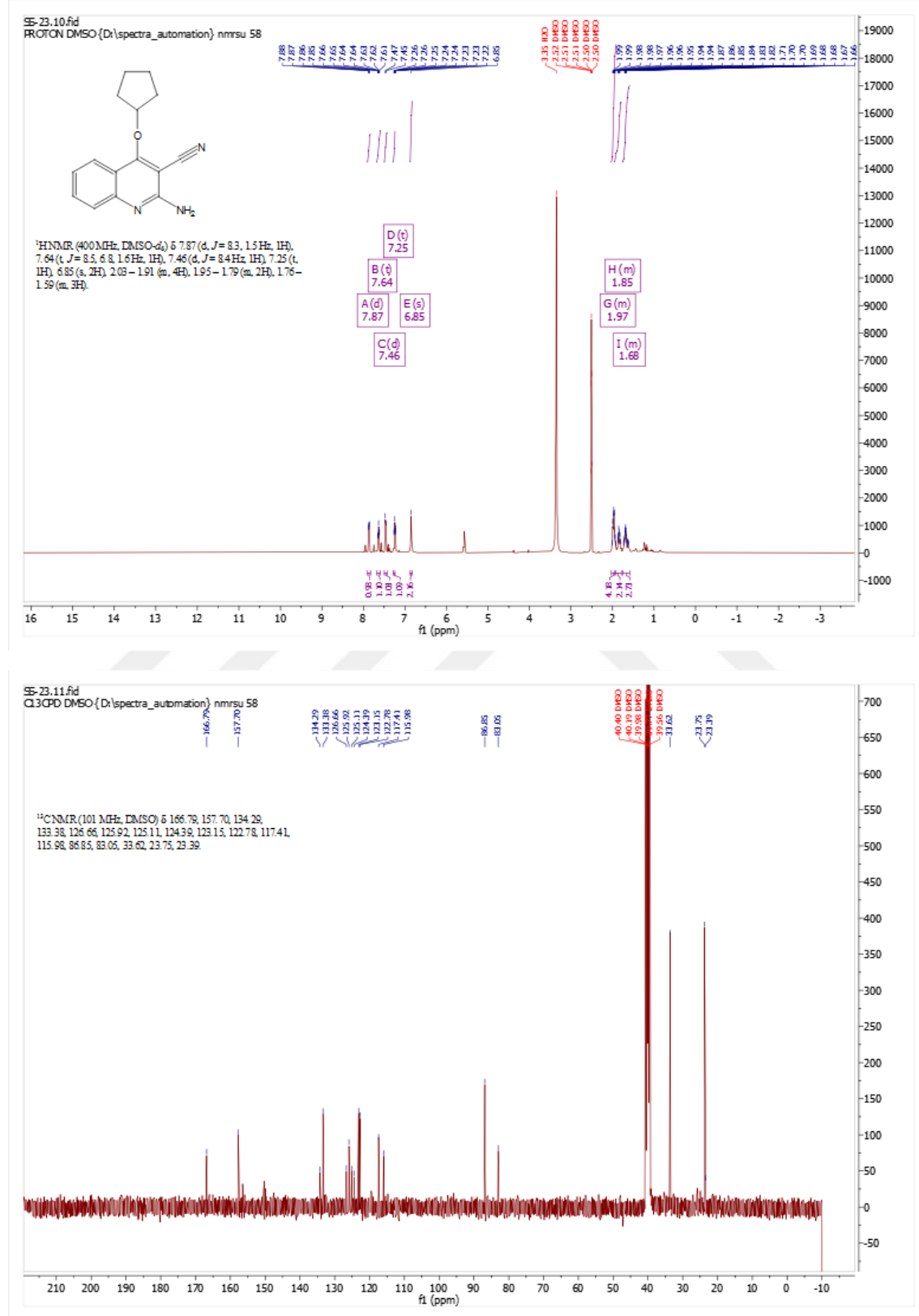
EK-5: S2 Numaralı yapının ^1H -NHR ve ^{13}C -NMR spektrumu



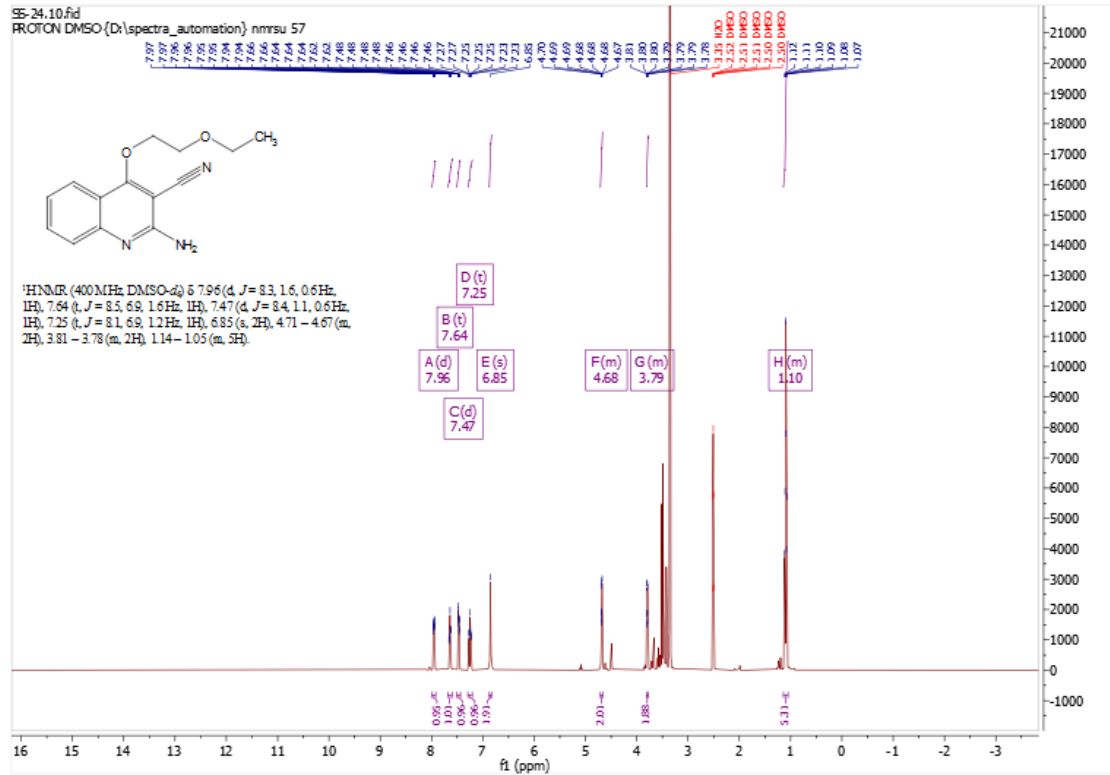
EK-6: S3 Numaralı yapının ^1H -NHR ve ^{13}C -NMR spektrumu



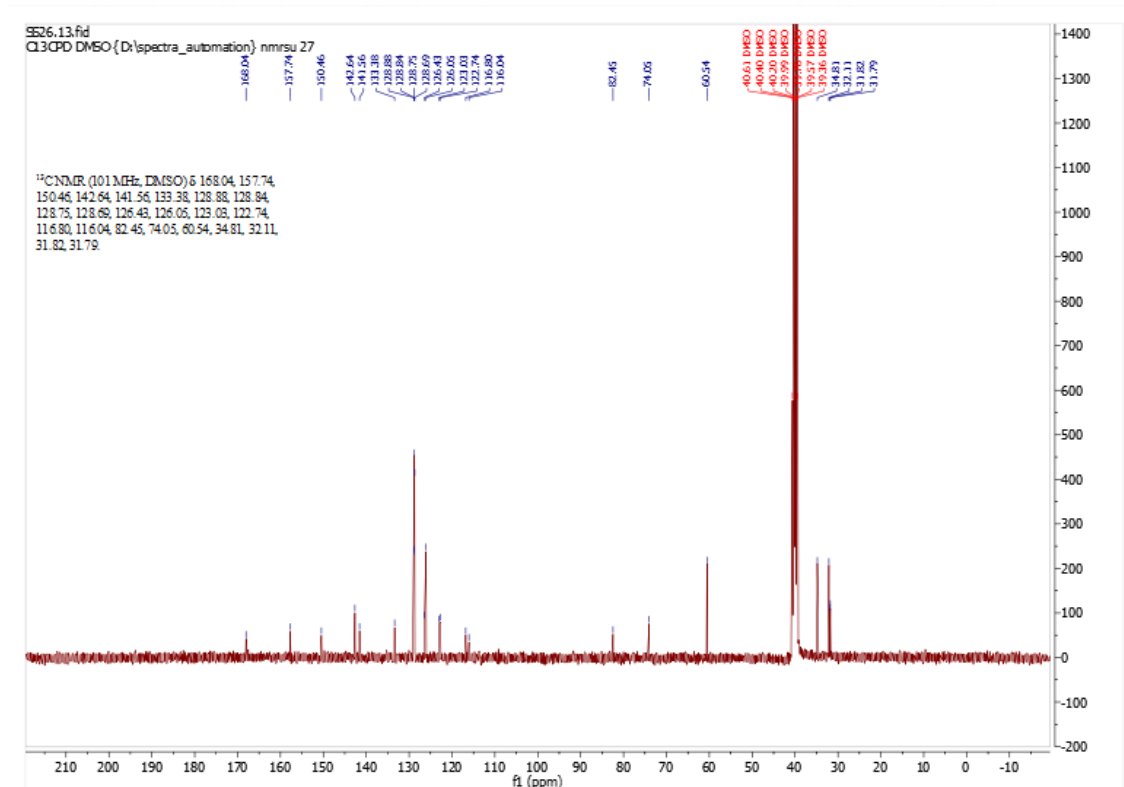
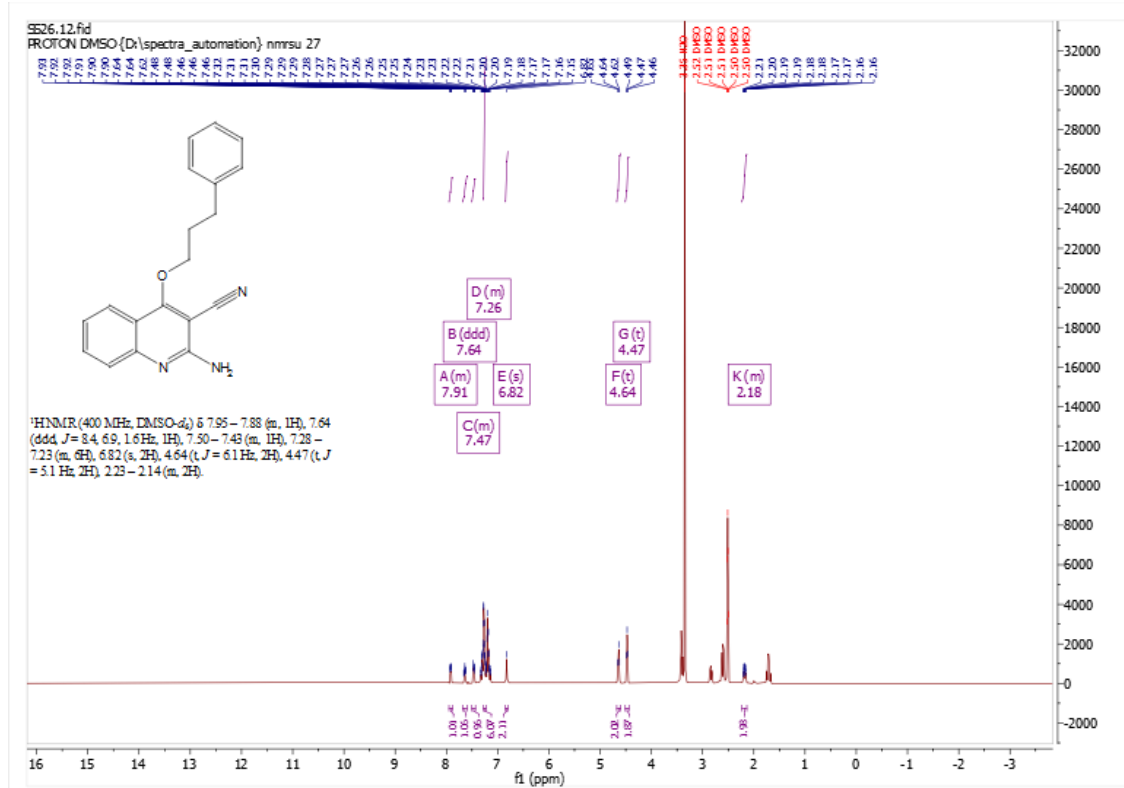
EK-7: S4 Numaralı yapının ^1H -NHR ve ^{13}C -NMR spektrumu



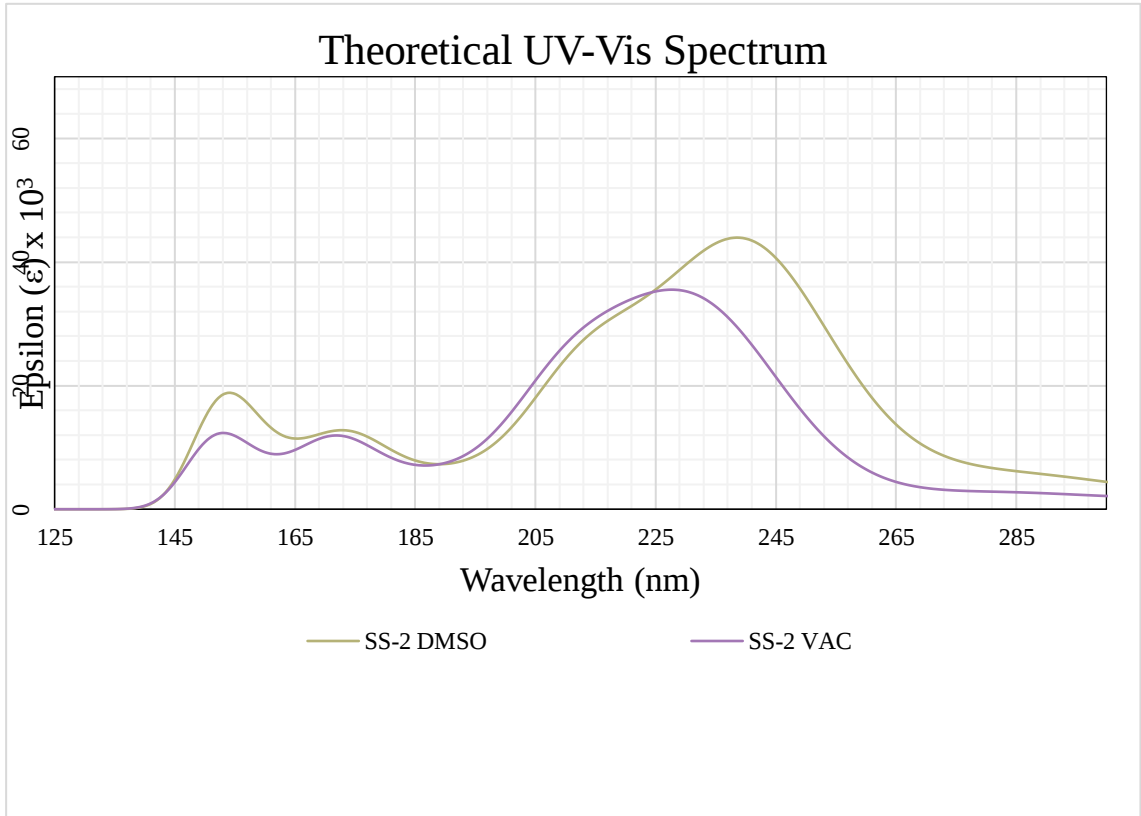
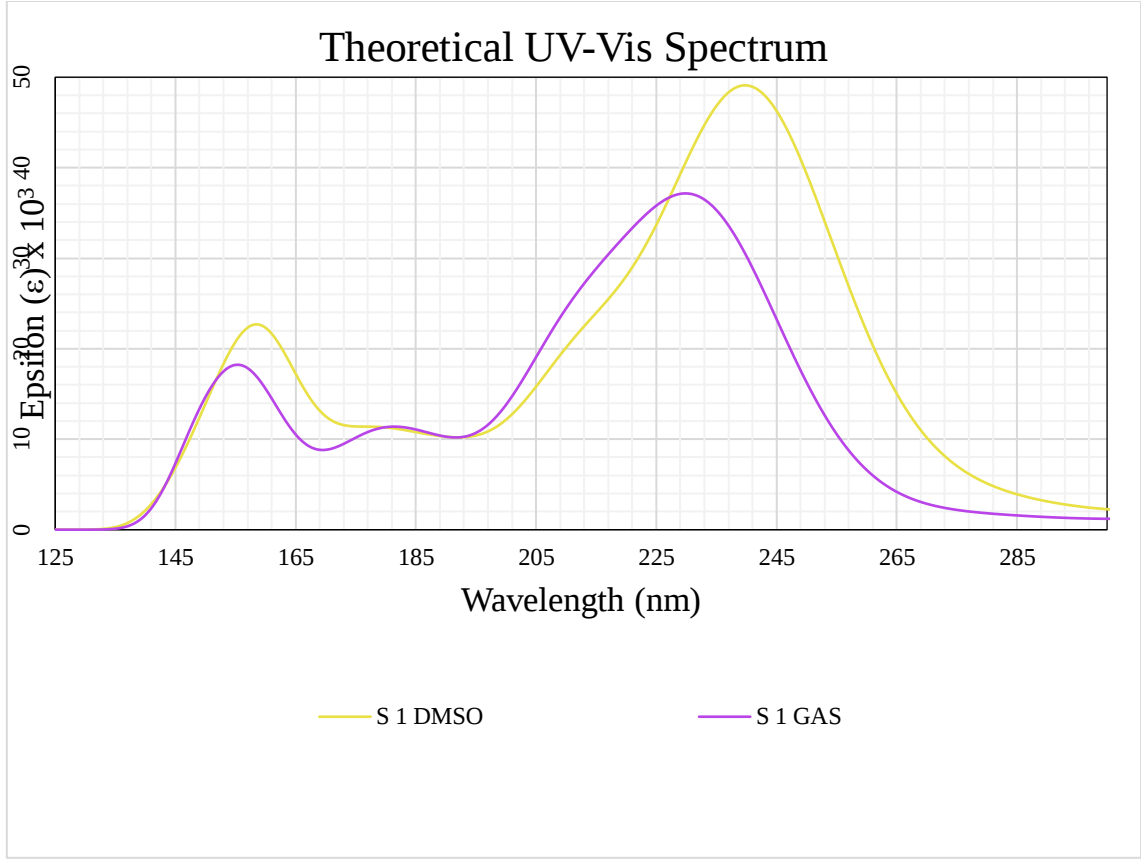
EK-8: S5 Numaralı yapının ^1H -NHR ve ^{13}C -NMR spektrumu



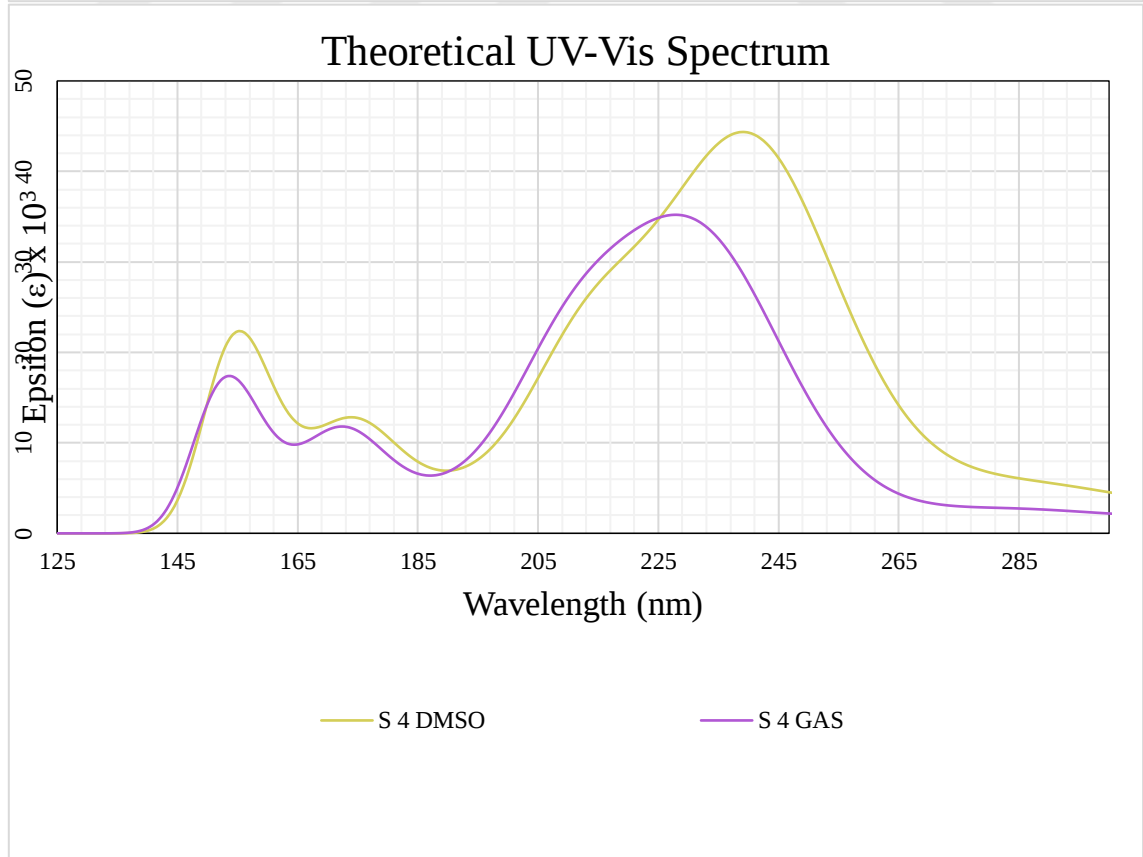
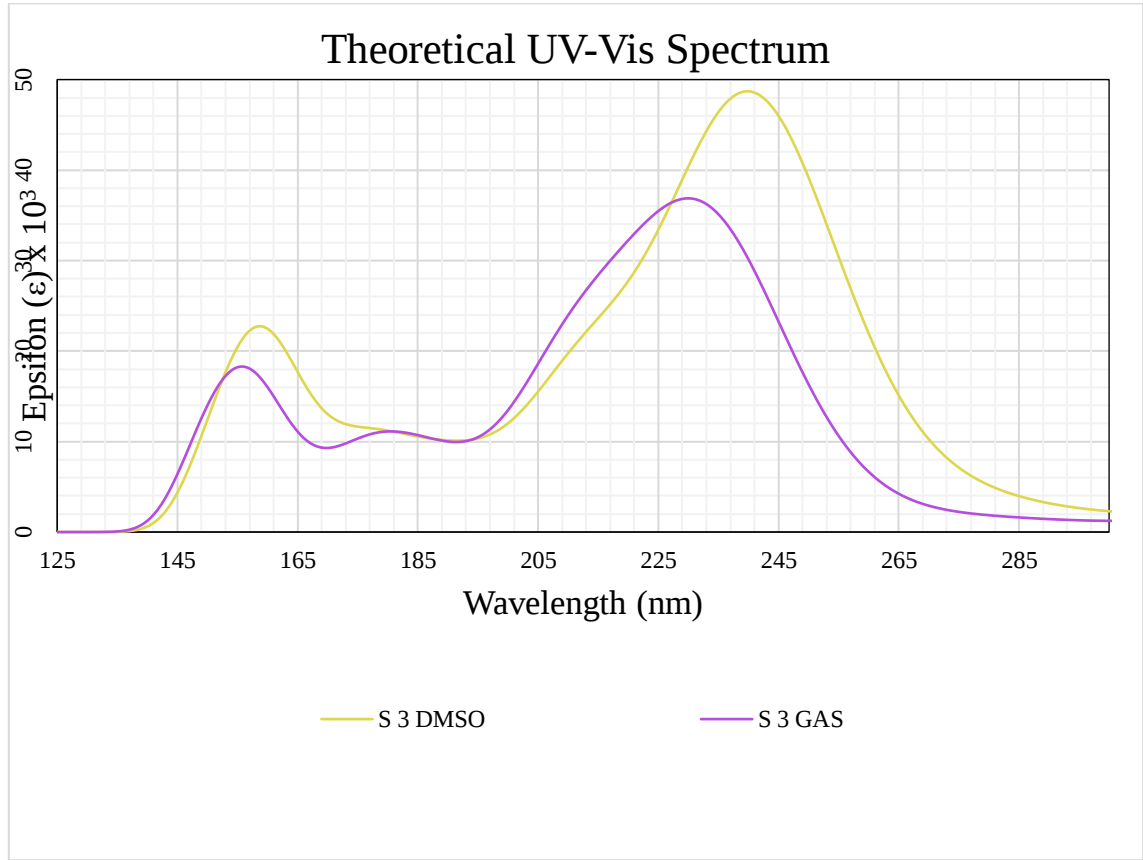
EK-9: S6 Numaralı yapının ^1H -NHR ve ^{13}C -NMR spektrumu



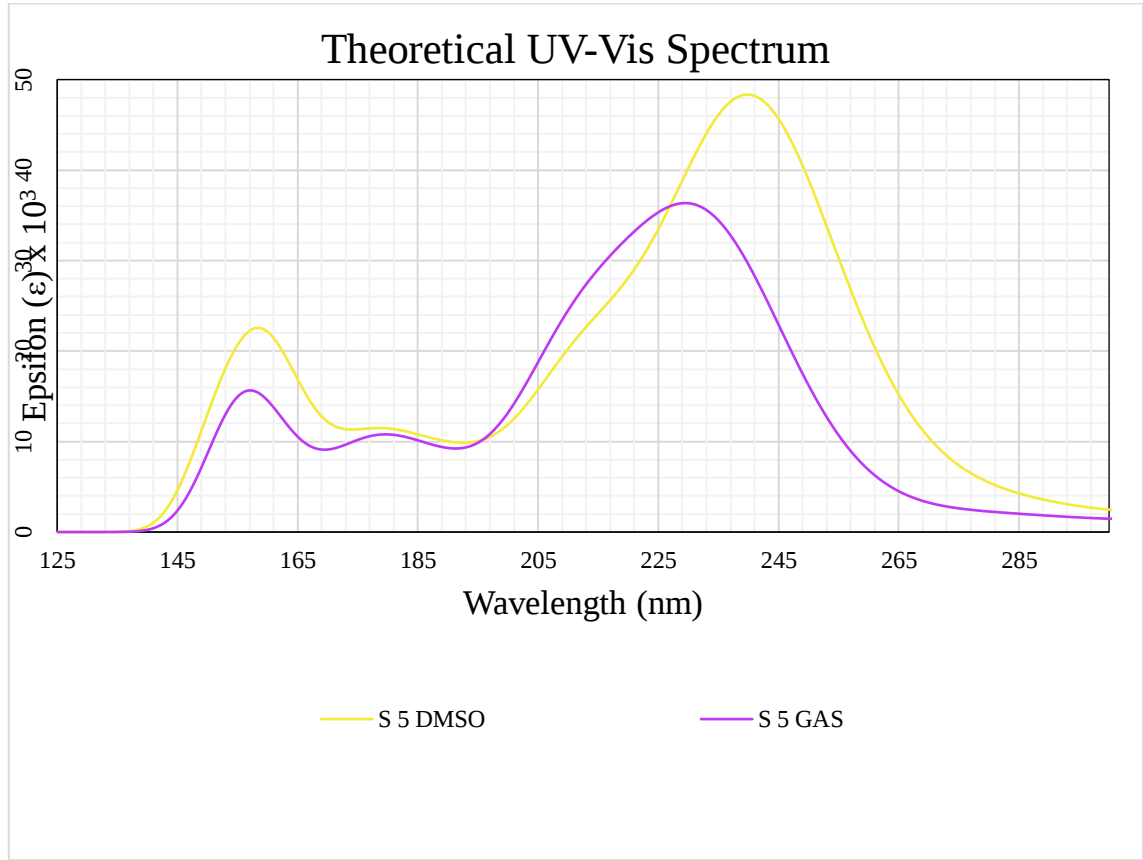
EK-10: S1-S2 yapıların Gaz ve DMSO fazındaki UV Grafikleri

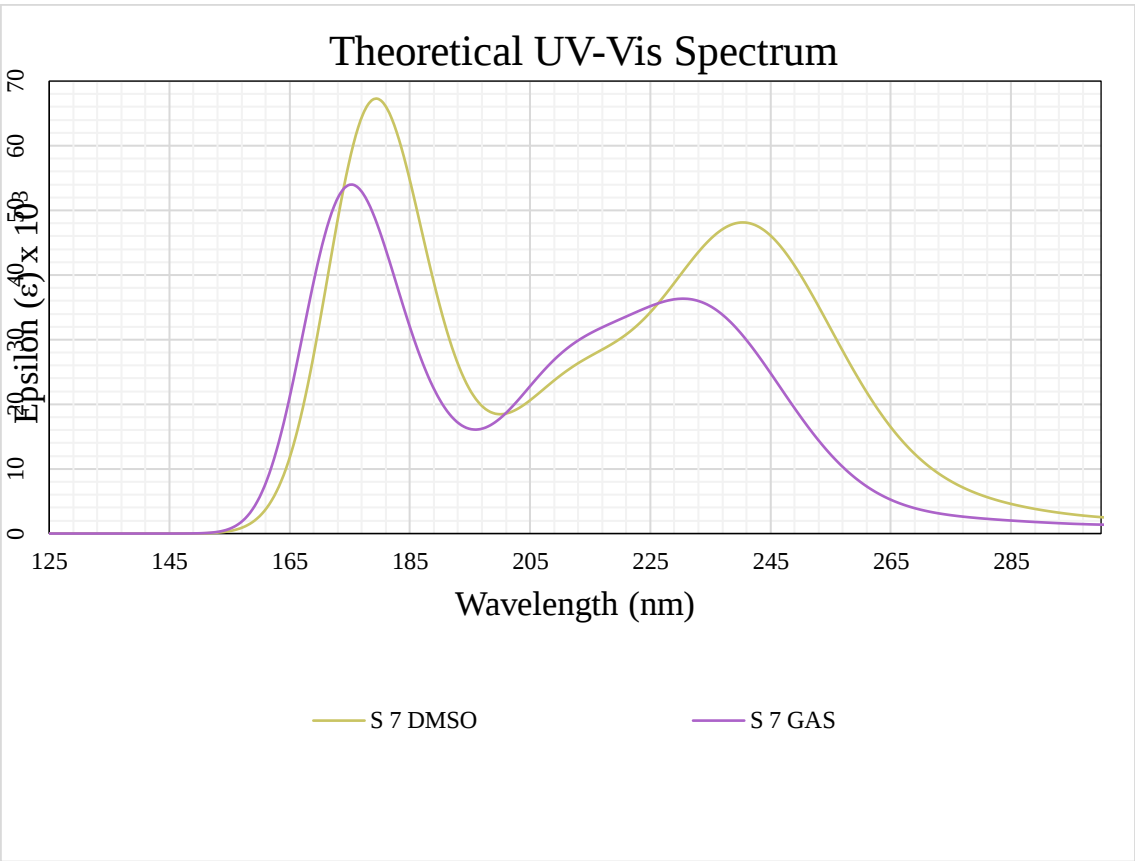


EK-11: S3-S4 yapıların Gaz ve DMSO fazındaki UV Grafikleri



EK-12: S5 ve S6 yapıların Gaz ve DMSO fazındaki UV Grafikleri





EK-13: S1 ve S2 kodlu bileşiklerin gaz fazı için hesaplanmış Mulliken atomik yükleri

	S1			S2	
Atom No	DMSO	GAS	Atom No	DMSO	GAS
1 C	-0.1175	-0.1035	1 C	-0,1148	-0,1084
2 C	-0.0958	-0.0841	2 C	-0,0940	-0,0867
3 C	-0.1600	-0.1400	3 C	-0,1154	-0,0869
4 C	0.1094	0.1134	4 C	0,2360	0,2297
5 C	0.0322	0.0172	5 C	0,0954	0,0916
6 C	-0.1170	-0.0934	6 C	-0,1283	-0,1058
7 C	-0.2033	-0.1900	7 N	-0,6345	-0,6210
8 C	0.3051	0.3185	8 C	0,5058	0,5000
9 C	0.0698	0.1051	9 C	0,0561	0,0365
10 C	0.2797	0.2828	10 C	0,3219	0,3389
11 N	-0.6955	-0.6971	11 O	-0,5449	-0,5335
12 O	-0.5409	-0.5453	12 N	-0,6585	-0,6579
13 C	0.0456	0.0539	13 C	0,0208	0,0359
14 C	-0.2050	-0.2032	14 C	-0,1816	-0,1980
15 C	-0.3339	-0.3288	15 C	-0,0564	-0,0587
16 C	0.2558	0.2170	16 C	-0,3178	-0,3119
17 N	-0.5634	-0.5229	17 C	-0,3147	-0,3101
18 H	0.1024	0.0842	18 C	0,2738	0,2375
19 H	0.1061	0.0860	19 N	-0,5600	-0,4990
20 H	0.1036	0.0823	20 H	0,1107	0,0895
21 H	0.1121	0.1054	21 H	0,1130	0,0930
22 H	0.1027	0.0735	22 H	0,1035	0,1022
23 H	0.2850	0.2776	23 H	0,1169	0,0741
24 H	0.2912	0.2675	24 H	0,2964	0,2841
25 H	0.1250	0.1321	25 H	0,2965	0,2834
26 H	0.1292	0.1323	26 H	0,1269	0,1239
27 H	0.1161	0.1128	27 H	0,1271	0,1237
28 H	0.1151	0.1128	28 H	0,1077	0,0937
29 H	0.1151	0.1122	29 H	0,1087	0,1359
30 H	0.1163	0.1094	30 H	0,0894	0,0784
31 H	0.1149	0.1123	31 H	0,1016	0,1006
			32 H	0,1014	0,0964
			33 H	0,1036	0,1072
			34 H	0,0949	0,0955
			35 H	0,1082	0,1122
			36 H	0,1046	0,1140

EK-14: S3 ve S4 kodlu bileşiklerin gaz fazı için hesaplanmış Mulliken atomik yükleri

S3		
Atom No	DMSO	GAS
1 C	-0.1139	-0.0996
2 C	-0.0946	-0.0837
3 C	-0.1212	-0.1024
4 C	0.2440	0.2456
5 C	0.0376	0.0434
6 C	-0.1210	-0.1094
7 N	-0.6433	-0.6178
8 C	0.5067	0.5096
9 C	0.0605	0.0634
10 C	0.3620	0.3486
11 N	-0.6590	-0.6557
12 C	0.2424	0.2222
13 N	-0.5576	-0.5205
14 O	-0.5230	-0.5245
15 C	-0.3254	-0.3189
16 C	-0.1756	-0.1749
17 C	-0.1719	-0.1705
18 C	-0.2126	-0.2110
19 C	0.0282	0.0350
20 H	0.1068	0.0869
21 H	0.1098	0.0902
22 H	0.1003	0.0961
23 H	0.1198	0.1046
24 H	0.2942	0.2802
25 H	0.2948	0.2828
26 H	0.1028	0.1028
27 H	0.1053	0.1046
28 H	0.1052	0.1044
29 H	0.0967	0.0944
30 H	0.0962	0.0936
31 H	0.0967	0.0927
32 H	0.1062	0.1098
33 H	0.1147	0.1108
34 H	0.1162	0.1073
35 H	0.1355	0.1278
36 H	0.1364	0.1323

S4		
Atom No	DMSO	GAS
1 C	-0.1145	-0.1015
2 C	-0.0942	-0.0850
3 C	-0.1154	-0.0978
4 C	0.2354	0.2353
5 C	0.0968	0.0984
6 C	-0.1361	-0.1278
7 N	-0.6327	-0.6088
8 C	0.5040	0.5041
9 C	0.0562	0.0586
10 C	0.3283	0.3216
11 O	-0.5676	-0.5577
12 N	-0.6583	-0.6556
13 C	0.1434	0.1449
14 C	-0.1977	-0.1942
15 C	-0.1947	-0.1932
16 C	-0.1983	-0.1955
17 C	-0.2058	-0.2053
18 C	0.2681	0.2558
19 N	-0.5563	-0.5167
20 H	0.1107	0.0900
21 H	0.1129	0.0927
22 H	0.1036	0.0987
23 H	0.1220	0.1041
24 H	0.2963	0.2812
25 H	0.2964	0.2831
26 H	0.1120	0.0975
27 H	0.1145	0.0991
28 H	0.1077	0.1118
29 H	0.1116	0.1332
30 H	0.1008	0.0973
31 H	0.1072	0.0982
32 H	0.1028	0.1025
33 H	0.1234	0.1281
34 H	0.1173	0.1026

EK-15: S5 ve S6 kodlu bileşiklerin gaz fazı için hesaplanmış Mulliken atomik yükleri

S5		
Atom No	DMSO	GAS
1 C	-0.1139	-0.0996
2 C	-0.0946	-0.0837
3 C	-0.1212	-0.1024
4 C	0.2440	0.2456
5 C	0.0376	0.0434
6 C	-0.1210	-0.1094
7 N	-0.6433	-0.6178
8 C	0.5067	0.5096
9 C	0.0605	0.0634
10 C	0.3620	0.3486
11 N	-0.6590	-0.6557
12 C	0.2424	0.2222
13 N	-0.5576	-0.5205
14 O	-0.5230	-0.5245
15 C	-0.3254	-0.3189
16 C	-0.1756	-0.1749
17 C	-0.1719	-0.1705
18 C	-0.2126	-0.2110
19 C	0.0282	0.0350
20 H	0.1068	0.0869
21 H	0.1098	0.0902
22 H	0.1003	0.0961
23 H	0.1198	0.1046
24 H	0.2942	0.2802
25 H	0.2948	0.2828
26 H	0.1028	0.1028
27 H	0.1053	0.1046
28 H	0.1052	0.1044
29 H	0.0967	0.0944
30 H	0.0962	0.0936
31 H	0.0967	0.0927
32 H	0.1062	0.1098
33 H	0.1147	0.1108
34 H	0.1162	0.1073
35 H	0.1355	0.1278
36 H	0.1364	0.1323

S6		
Atom No	DMSO	GAS
1 C	-0.1133	-0.0988
2 C	-0.0947	-0.0868
3 C	-0.1208	-0.0930
4 C	0.2433	0.2386
5 C	0.0377	0.0352
6 C	-0.1171	-0.1008
7 N	-0.6424	-0.6222
8 C	0.5080	0.4953
9 C	0.0736	0.0966
10 C	0.3557	0.3446
11 N	-0.6596	-0.6561
12 O	-0.5284	-0.5359
13 C	0.0264	0.0312
14 C	-0.1919	-0.1875
15 C	-0.2544	-0.2589
16 C	0.1037	0.1025
17 C	-0.1324	-0.1230
18 C	-0.1024	-0.0882
19 C	-0.1033	-0.0851
20 C	-0.1017	-0.0876
21 C	-0.1337	-0.1139
22 C	0.2520	0.2338
23 N	-0.5699	-0.5403
24 H	0.1069	0.0881
25 H	0.1102	0.0910
26 H	0.1006	0.0985
27 H	0.1170	0.1055
28 H	0.2945	0.2852
29 H	0.2952	0.2809
30 H	0.1364	0.1354
31 H	0.1389	0.1210
32 H	0.1203	0.1123
33 H	0.1195	0.1249
34 H	0.1204	0.1298
35 H	0.1145	0.0966
36 H	0.0973	0.1068
37 H	0.1001	0.0849
38 H	0.0989	0.0822
39 H	0.1001	0.0823
40 H	0.0950	0.0753

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Shukria Sadat

Yabancı Dil: Türkçe ve İngilizce

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- 2019-2021, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü
- 2011-2015, Sar-E Pol Üniversitesi, Biyokimya

İş Deneyimi:

- 2013-2017, İmam Yahya Kız öğrenci okulu, öğretmen