

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

KİNOKSALİN VE TÜREVLERİNİN ELDE YÖNTEMLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Halise Büşra ALKAN
DANIŞMAN: Prof.Dr.Hasan GENÇ

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

KİNOKSALİN VE TÜREVLERİNİN ELDE YÖNTEMLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Halise Büşra ALKAN

VAN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Hasan GENÇ danışmanlığında, Halise Büşra ALKAN tarafından sunulan "KİNOKSALİN VE TÜREVLERİNİN ELDE YÖNTEMLERİ" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 24 / 06 / 2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/ oy çokluğu ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans/ Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :Prof. Dr. Emin ERDEM

İmza:


Üye :Prof. Dr. Hasan GENÇ (Danışman)

İmza:

Üye :Dr. Öğr. Ü. İsrail TOZLU

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 12 / 07 / 2019 tarih ve 2019 / 38-I sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Doç. Dr. Serhat KARACA
Enstitü Müdür Yrd.
Prof. Dr. Suat ŞENSOY
Enstitü Müdürü
...../...../20

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.


Halise Büşra ALKAN

ÖZET

KİNOKSALİN VE TÜREVLERİNİN ELDE YÖNTEMLERİ

ALKAN, Halise Büşra
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hasan GENÇ
Temmuz 2019, 67 sayfa

Bu çalışmada, etilbenzoilasetat ve dibenzoilmetanın oksalil klorür ile reaksiyonu sonucunda 4-etoksikarbonil-5-fenil-2,3-furandion ve 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşikleri aynı yöntemle farklı farklı elde edildi. Daha önce sentezlenen bu bileşikler benzende oda sıcaklığında 1,2-diaminobenzen ve 1,2-diaminopiridin ile yaklaşık 1 saat reaksiyona sokulduğunda sadece karşılık gelen kinoksalin türevi elde edilirken yapılan bu çalışmada farklı optimum şartlar araştırıldı. Kinoksalin türevleri yanında farklı bileşiklerinde oluştuğu tespit edildi. Önceki çalışmalarda 2,3-furandion bileşiklerinin etoksikarbonil ve benzoil grupları korunurken sıcakta benzen, ksilenve asetik asitte yapılan reaksiyonlarda bu grupların koptuğu gözlemlendi. Elde edilen kinoksalin türevleri ve yan ürünlerin reaksiyon mekanizmaları aydınlatıldı. Bu bileşiklerin yapıları ¹H-NMR ve ¹³C-NMR, IR ve Kütle Spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatıldı.

Anahtar kelimeler: 1,2-diaminopiridin,1,2-diaminobenzen furan, furandion kinoksalin



ABSTRACT

OBTAINING METHODS OF QUINOXALINE AND DERIVATIVES

ALKAN, Halise Büşra

M. Sc. Thesis Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Hasan GENÇ

July 2019, 67 pages

In this study, 4-ethoxycarbonyl-5-phenyl-2,3-furandione and 4-benzoyl-5-phenyl-2,3-furandione compounds were obtained by the reaction of ethylbenzoylacetate and dibenzoylmethane with oxalyl chloride. When these previously synthesized compounds were reacted in benzene with 1,2-diaminobenzene and 1,2-diaminopyridine at room temperature for about 1 hour, only the corresponding quinoxaline derivative was obtained, while different optimum conditions were investigated in this study. It was determined that it formed in different compounds besides quinoxaline derivatives. In the previous studies, the ethoxycarbonyl and benzoyl groups of 2,3-furandione compounds were protected, while these reactions were observed to break off in the reactions carried out in benzene xylene and acetic acid in heat. The reaction mechanisms of the quinoxaline derivatives and by-products obtained were clarified. The structures of these compounds were determined by $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$, IR and Mass Spectroscopy methods.

Keywords: 1,2-diaminopyridine, 1,2-diaminobenzene furan, furandione, quinoxaline

ÖN SÖZ

Bu tez çalışmasında, her türlü ilgi ve yardımlarını esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Hasan GENÇ'e teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmam sürecinde desteklerini esirgemeyen Bilim Araştırmaları ve Uygulama Merkezinden Öğr. Gör. Dr. Volkan TAŞDEMİR'e, Eğitim Fakültesi Kimya Bölümü öğrencisi Elçin KOÇ'a, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araş. Gör. Burak KUZU'ya, İnönü Üniversitesi Doktora Öğrencisi ve müzik öğretmeni değerli arkadaşım Siyar KÖKSAL'a, Eğitim Bilimleri Enstitüsünden Servet CAN'a ve Cesim ALADAĞ'a, Veteriner Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı babam Prof. Dr. İsmail ALKAN'a, canım annem Yıldız ALKAN'a, matematik öğretmeni ablam Gamze ALKAN'a, Mühendislik Fakültesi Jeofizik Mühendisliği Bölümü'nden abim Dr. Hamdi ALKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

2019

Halise Büşra ALKAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
EKLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Araştırmaya Giriş.....	1
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	5
2.1. Furan Bileşikleri ve Kinoksalin Eldesi	5
2.1.1. F-1 bileşiğinin reaksiyonları	6
2.1.2. Termoliz sonucu oluşan siklokatılmalar	6
2.1.3. F-1 ‘un direkt siklokatılma reaksiyonları	9
2.1.4. F-1’in nükleofillerle verdiği reaksiyonlar	12
2.2. Kinoksalin Türevleri	14
2.2.1. Kinoksalinlerin tersiyer aminler tarafından fotoindirgenmesi.....	15
2.2.2. o-diaminler ile α -dikarbonil bileşiklerinden elde edilmesi	16
2.2.3. Molekül içi siklizasyon reaksiyonları ile sentezi	17
2.2.4. Elektrofilik yerdeğiştirme reaksiyonları	18
2.2.5. Nükleofilik katılma reaksiyonları	19
2.2.6. İndirgenme reaksiyonları	19
2.2.7. Yükseltgenme reaksiyonları	20
3. MATERYAL VE YÖNTEM	21
3.1. Materyal	21
3.1.2. Deneyleerde faydalanılan araç ve cihazlar	21
3.2. Yöntem.....	22
4. BULGULAR	23
4.1. ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate sentezi.....	25
4.2. ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(quinoxalin-2-yl)acrylate sentezi.....	27
4.3. ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)acrylate sentezi	28

	Sayfa
4.4. 1,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-2,3-dione sentezi.....	30
4.5. 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione sentezi	32
4.6. 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione sentezi	33
4.7. ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(quinoxalin-2-yl)acrylate sentezi.....	34
4.8. ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate	34
4.9. 1,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-2,3-dione	35
4.10. ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)acrylate.....	35
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ.....	38
KAYNAKLAR.....	39
EKLER	41
ÖZ GEÇMİŞ.....	45



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin yapısı.	1
Şekil 1.2. 4-etoksikarbonil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin nükleofilik ekleme reaksiyonu.	2
Şekil 1.3. Etil benzoil asetat ile okzalil klorür reaksiyonu.	3
Şekil 1.4. 2,3-furandion bileşiğinin ortofenildiamin ile reaksiyonu.	4
Şekil 2.1. Furandion bileşiğinin 1,3-diketon ile tautomerisi.	5
Şekil 2.2. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin ROH grubu ile reaksiyonu.	6
Şekil 2.3. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin piroliz yöntemi ile reaksiyonu.	6
Şekil 2.4. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin siklokatalma reaksiyonları.	7
Şekil 2.5. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin nitriller, Schiff bazları ve ketonlarla reaksiyonları.	8
Şekil 2.6. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin heterosiklik bileşikler ile reaksiyonları.	9
Şekil 2.7. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin direkt siklokatalma reaksiyonları.	9
Şekil 2.8. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin [4+1] siklokatalma reaksiyonları.	10
Şekil 2.9. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin ketiminler, arilizosiyanatlar ve diaril- veya arilalkilkarbodiimlerle verdiği reaksiyonlar.	11
Şekil 2.10. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin nükleofillerle verdiği reaksiyonlar.	12
Şekil 2.11. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin aminler kullanılarak yaptığı reaksiyonlar.	13
Şekil 2.12. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin benzalanin ile reaksiyonu.	14
Şekil 2.13. Kinoksalin yapısı.	15
Şekil 2.14. Kinoksalinlerin tersiyer aminler tarafından fotoindirgenmesi.	16
Şekil 2.15. Genel Kinoksalin Sentezi.	16
Şekil 2.16. Kinoksalin türevlerinin bazı sentez şemaları.	17
Şekil 2.17. Fenilhidrazon türevlerinden kinoksalin sentezi.	18
Şekil 2.18. Kinoksalinin Nitrolanması.	18
Şekil 2.19. Kinoksalin parçalanma reaksiyonu.	19
Şekil 2.20. Kinoksalinin indirgenmesi.	20

Şekil 2.21. Kinoksalinlerin yükseltgenmesi	20
Şekil 4.1. 2,3-furandion eldesi.....	23
Şekil 4.2. 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione eldesi ve acrylate eldeleri.....	23
Şekil 4.3. 1,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-2,3-dione ve acrylate eldeleri.....	24
Şekil 4.4. ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (B1-1) bileşiğinin ¹ H NMR (%67/%33, 400 MHz, CDCl ₃).	26
Şekil 4.5. ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (B1-1) bileşiğinin ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃).....	27
Şekil 4.6. ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(quinoxalin-2-yl)acrylate (B1-2) bileşiğinin ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃).....	28
Şekil 4.7. ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)acrylate bileşiğinin ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃).....	29
Şekil 4.8. ethyl(E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)acrylate bileşiğinin ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃)	30
Şekil 4.9. 1,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-2,3-dione (H1) bileşiğinin ¹ H NMR (400 MHz, DMSO).	31
Şekil 4.10. ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(quinoxalin-2-yl)acrylate (B1-2) bileşiğinin ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃).....	31
Şekil 4.11. 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione (H2) bileşiğinin ¹ H NMR (400 MHz, DMSO).....	32
Şekil 4.12. 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione (H2) bileşiğinin ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃).....	33
Şekil 5.1. Reaksiyon mekanizması.....	37



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
Ar	Aril grubu
CDCI₃	Döterol kloroform
DMSO	Dimetilsulfoksit
Et	Etil
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
EtO	Etoksi
FRN-1	4- etoksikarbonil-5-fenil-2,3 furandion
GC-MS	Gaz Kromatografisi – Kütle Spektrometresi
Mmol	Milimol
MHz	MegaHertz
s	Singlet
IR	Infrared
o-	Orto
THF	Tetrahidrofur
°C	Santigrat Derece Sıcaklığı
¹H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
LC	Sıvı Kromatografisi
m	Multiplet
δ	Açı Bükülmesi
cm	Santimetre
dk	Dakika
g	Gram
h	Saat
L	Litre
ml	Mililitre
mmol	Milimol



EKLER DİZİNİ

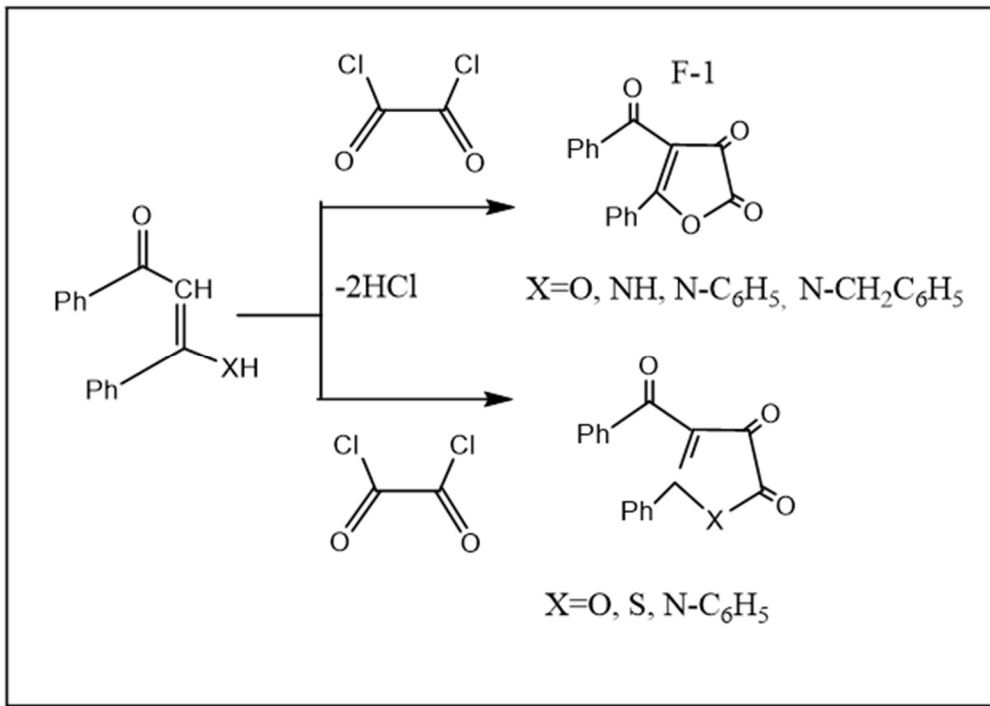
	Sayfa
Ek 1. 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione sentezinin LC-MS	41
Ek 2. 4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-2,3-dione LC-MS	43



1. GİRİŞ

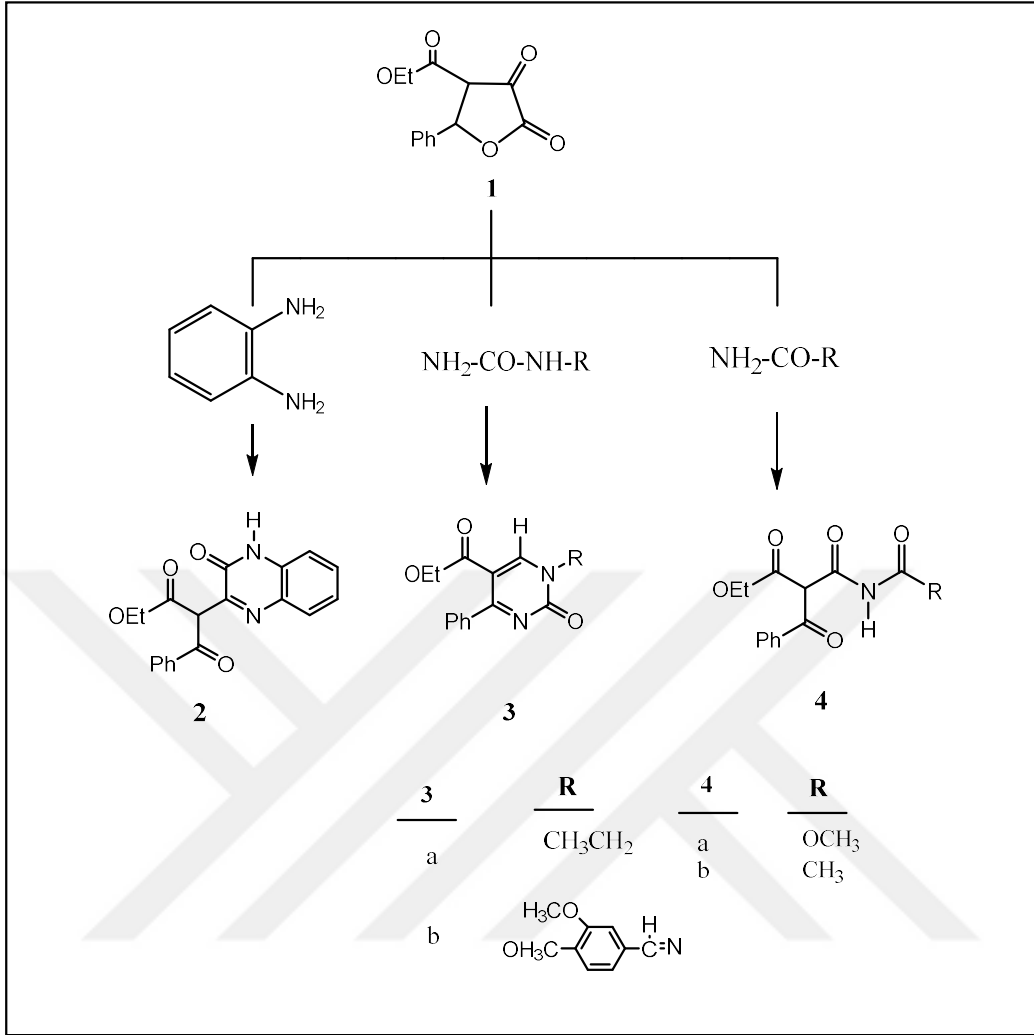
1.1. Araştırmaya Giriş

4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiği tez içerisinde **F-1** ve 4-etoksikarbonil-5-fenil-2,3-furandion ise **BA-1**olarak gösterilecektir. Bu bileşik dibenzoilmetan ile okzalil klorürün kondenzasyonu reaksiyonu sonucu sentezlenen oldukça aktif heterosiklik bir bileşiktir. (Zigler ve ark., 1967; Ott ve ark., 1976a).



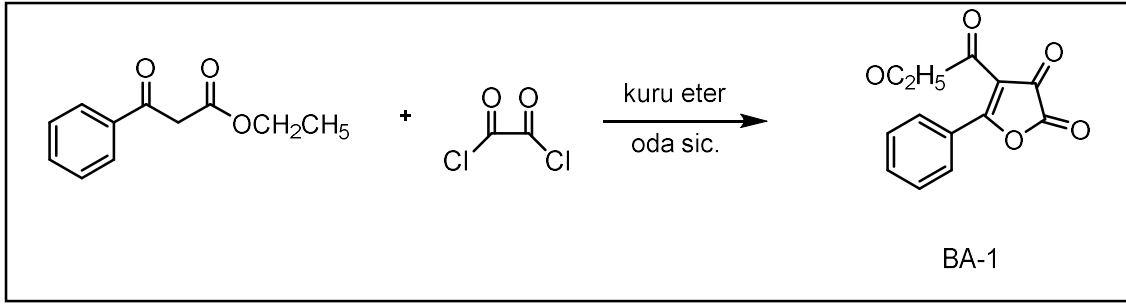
Şekil 1.1. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin yapısı.

4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion, 4-etoksikarbonil-5-fenil-2,3-furandion, 4-asetil-5-fenil-2,3-furandion, 4-pivaloil-5-tertbütül-2,3-furandion, 4-metoksikarbonil-5-tertbütül-2,3-furandion, 5-fenil-2,3-furandion ve 4-di (pmetoksikarbonil)metan-5-fenil-2,3-furandion bileşikleri pirazol karboksilikasitlerin temel başlangıç maddeleridir.



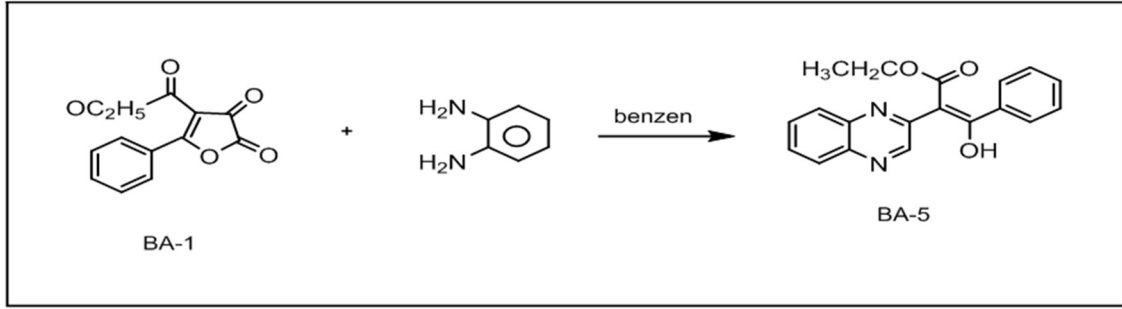
Şekil 1.2. 4-etoksikarbonil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin nükleofilik ekleme reaksiyonu.

1 mmol etil benzoil asetat (a) ve 1,2 mmol Okzalil klorür direk olarak kalsiyum klorülü kurutma başlığı altında erlende reaksiyona koyuldu. Bir gün bekletilen reaksiyon kuru etere alındı. Yıkanan sarı madde (2,3-furandion) (BA-1) molekülü elde edildi.



Şekil 1.3. Etil benzoil asetat ile okzalil klorür reaksiyonu.

Elde edilen BA-1 (1mmol) alınarak kuru benzende çözülerek yine 1mmol ortofenildiamin ile oda sıcaklığında 40dk karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanması TLC yöntemi ile kontrol edildi. Elde edilen çökelti süzülerek ayrıldı. Kolondan alınan diğer madde NMR ile yapısı karakterize edildiğinde şekilde (pdf)'deki gösterilen mekanizmada belirtildiği (BA-5) yapısının olduğu belirlendi. Bu bileşikler dibenzoilmetan, etilbenzoilasetat, benzoilaseton, dipivaloilmetan, pivaloilmetilasetat, 1-fenil-1-trimetilsiloksietilen ve di(p-metoksibenzoil)metan bileşiklerinin okzalilklorür ile siklokondenzasyonu sonucu oluşan oldukça aktifheterosiklik bileşiklerdir. Ziegler ve arkadaşları ve Ott ve arkadaşları tarafından daha önceki çalışmalarında bilindiği gibi dibenzoilmetan, etilbenzoilasetat ve benzoilaseton'un okzalilklorür ile siklokondenzasyonu sonucu besli dion, malonilklorür ile siklokondenzasyonundanise _piron sistemleri elde edilmiştir. Benzer siklokondenzasyonları Kollenz ve arkadaşları dipivaloilmetan ve pivaloilmetilasetat ile, Saitoh ve arkadaşları 1-fenil-1-trimetilsiloksietilen ile ve Sarıpınar ve arkadaşları 4-di(metoksikarbonil)metan ile elde etmişlerdir.(Ziegler ve ark., 1967; Ott ve ark., 1976a; Kollenz ve ark., 1992; Saitoh ve ark., 1996; Sarıpınar ve ark., 2000; Kollenz ve ark., 2001).



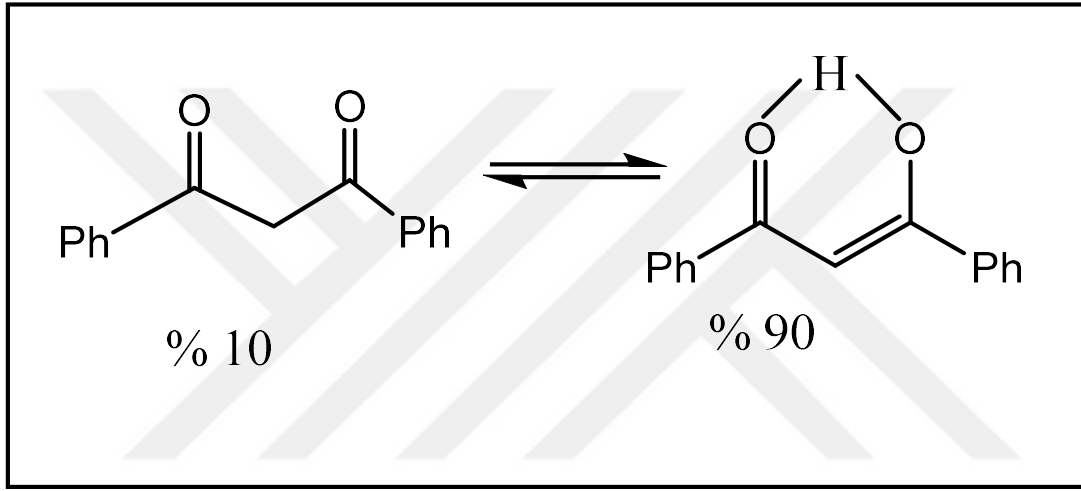
Şekil 1.4. 2,3-furandion bileşiğinin ortofenildiamin ile reaksiyonu.



2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

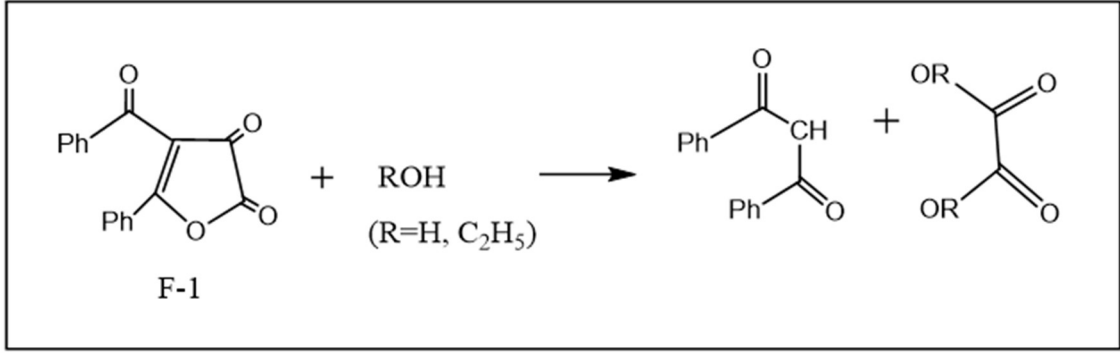
2.1. Furan Bileşikleri ve Kinoksalin Eldesi

F-1 bileşiğinin sentezi için kullanılan dibenzoilmetan, bir seri reaksiyonlar sonucu elde edilmektedir. Dibenzoilmetan 1,3-diketon olup aşağıdaki gibi KetonEnol tautomerisi gösterir.



Şekil 2.1. Furandion bileşiğinin 1,3-diketon ile tautomerisi.

Aktif bir heterosiklik bileşik olan F-1 bileşiği yapısında lakton halkası bulundurduğundan dolayı birçok heterosiklik bileşiğin başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır. F-1 bir bileşiğinin aşırı aktif olduğundan su ve etilalkol gibi nükleofillerle parçalanarak başlangıç maddeleri olan dimenzoilmetan ve okzalik asidin dietilesterine dönüşür. Bu nedenle, vakumda P₂O₅ üzerinde saklanmaktadır (Ziegler ve ark., 1967; Kollenz ve ark., 1976).



Şekil 2.2. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin ROH grubu ile reaksiyonu.

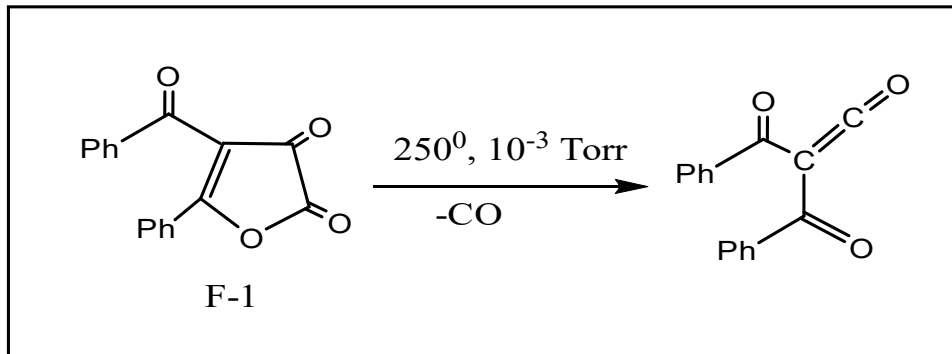
2.1.1. F-1 bileşiğinin reaksiyonları

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar araştırıldığında, F-1 bileşiğinin üç tür reaksiyon verdiği tespit edilmiştir.

- 1-Termoliz sonucu oluşan siklokatılmalar.
- 2-Direkt siklokatılmalar.
- 3-Nükleofillerle verdiği reaksiyonlar.

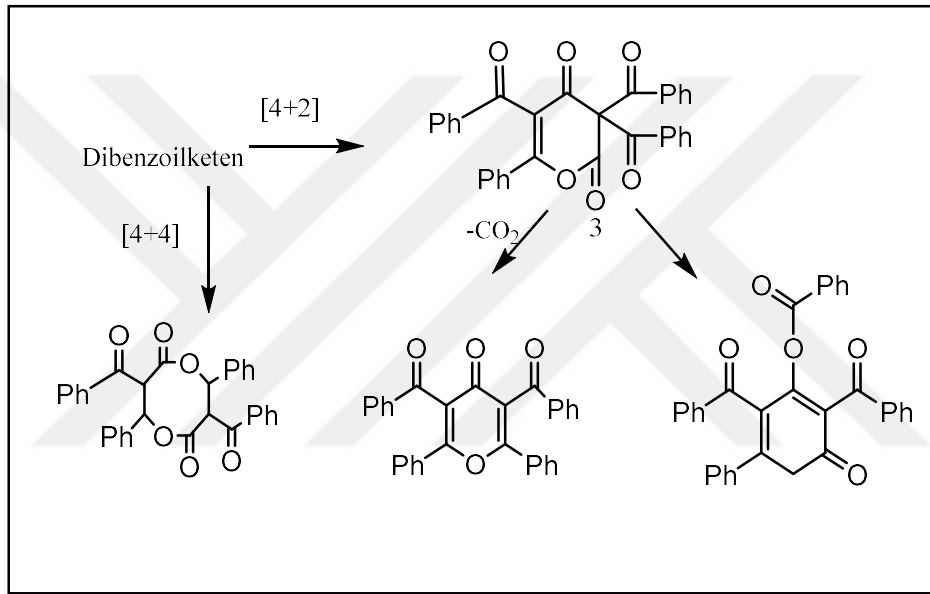
2.1.2. Termoliz sonucu oluşan siklokatılmalar

Bu tür siklokatılma reaksiyonları F-1 bileşiğinin uygun şartlardaki termolizinden 1 mol CO kaybetmesi ile oluşan diaçilketon ara kademe ürünü üzerinden [2+4] ve [4+4] siklokatılma reaksiyonları gerçekleşmektedir. F-1 'ın gaz fazı piroliz yöntemi kullanılarak yapılan termolizinde, molekülden 1 mol CO ayrılarak dibenzoilketen oluşmaktadır (Ziegler ve ark., 1971; Wentrup ve ark., 1984; Wentrup ve Kollenz, 1985).



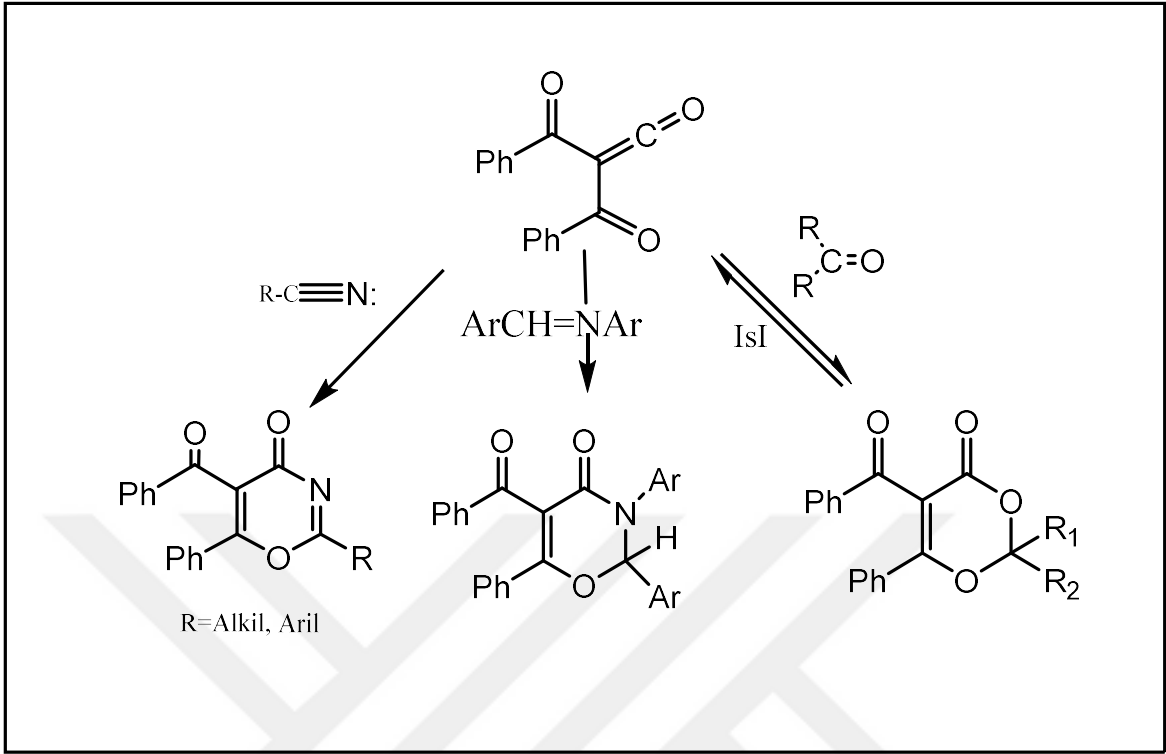
Şekil 2.3. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin piroliz yöntemi ile reaksiyonu.

F-1 'in dikarbonilleme reaksiyonu sonucu oluşan dibenzoilketon, eğer ortamda siklokatalıma yapacak substrat bulamazsa, reaksiyon ortamına göre iki şekilde dimerleşir (Kollenz ve Akçamur, 1981a; Wentrup ve ark., 1984). Örneğin; 130°C 'de çözelti fazında F-1 termolizi sonucunda, 2+4 siklokatalıma ile 3,5-di-benzoil-2,6-dion bileşikleri elde edilmiştir (Ziegler ve ark., 1971a). Daha sonra, X-Ray kristallografi yöntemi ile yapılan çalışmalar sonucunda dibenzoil-difenil-dioksazin-2,6-dion bileşiğinin oluşmadığı, bunun yerine 4+2 siklokatalıma ile 3,5-dibenzoil-6-fenil-2-piron türevi olan başka bir bileşiğin oluştuğu belirlenmiştir (Wentrup ve ark., 1984).



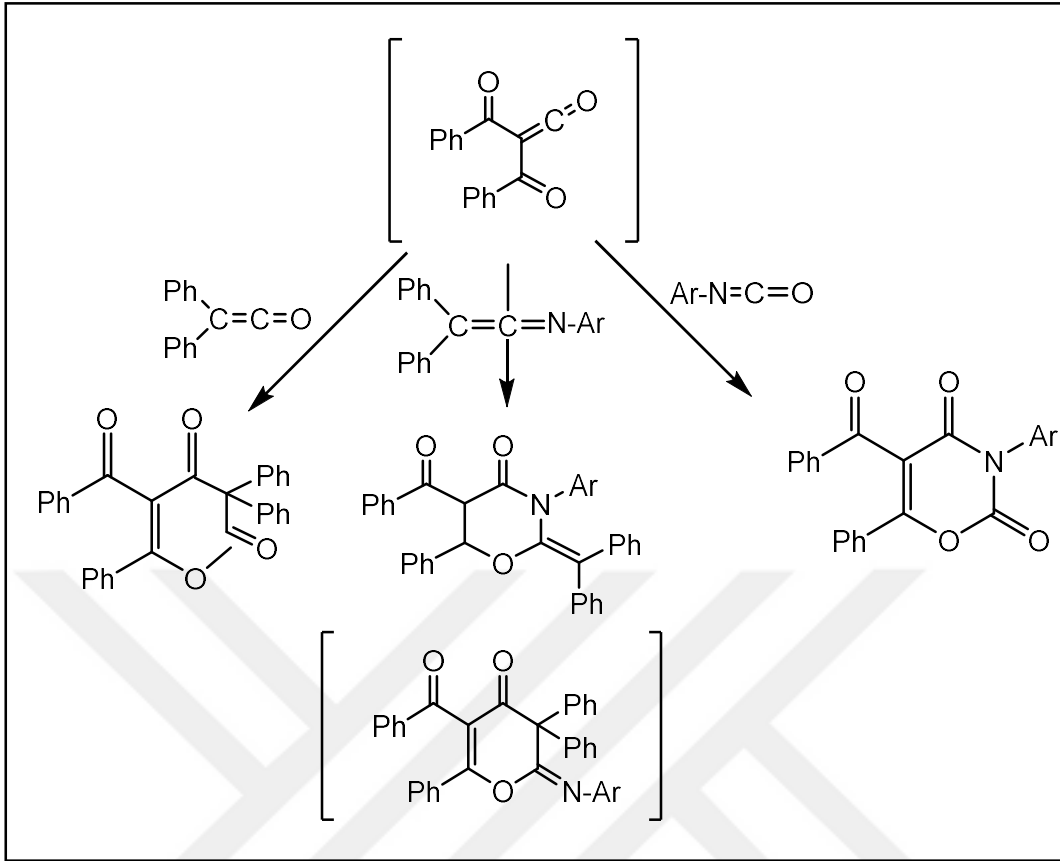
Şekil 2.4. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin siklokatalıma reaksiyonları.

Organik kimyada çeşitli karboksilik ve heterosiklik bileşiklerin elde edilmesi bakımından siklokatalıma reaksiyonları oldukça önemlidir. Bilindiği gibi [2+1], [2+2], [2+3] ve [2+4] şeklinde olan siklokatalımalardan [2+4] şeklinde olanlar Diels-Alder reaksiyonları olarak tanımlanmaktadır. F-1'in termolizi ile ara kademedede oluşan dibenzoilketon üzerinden, çok sayıda yeni bileşik çeşitli dienofillerle, Diels-Alder reaksiyonları sonucunda sentezlenmiştir. F-1'in bu tür reaksiyonlarına; arilzosiyanatlar; karbodiimidler gibi heterokumulenler, nitriller, Schiff bazları, ketonlar, ketenler ve ketiminlerle verdiği reaksiyonlar örnek olarak verilebilir (Ziegler ve ark., 1971a; Kollenz ve Akçamur, 1981b). F-1'in nitriller, Schiff bazları ve ketonlarla reaksiyonlarından birçok yeni 1,3-oksazin ve 1,3-dioksan türevleri elde edilir.



Şekil 2.5. 4-benzoyl-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin nitriller, Schiff bazları ve ketonlarla reaksiyonları.

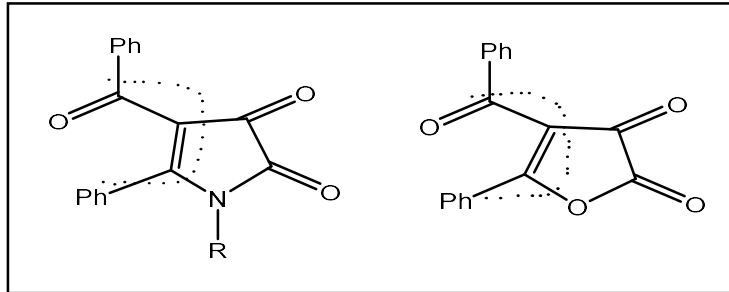
F-1 bileşiği ile ketenler, ketiminler ve izosiyanatlar benzer altılı heterosiklik bileşikler verir.



Şekil 2.6. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin heterosiklik bileşikler ile reaksiyonları.

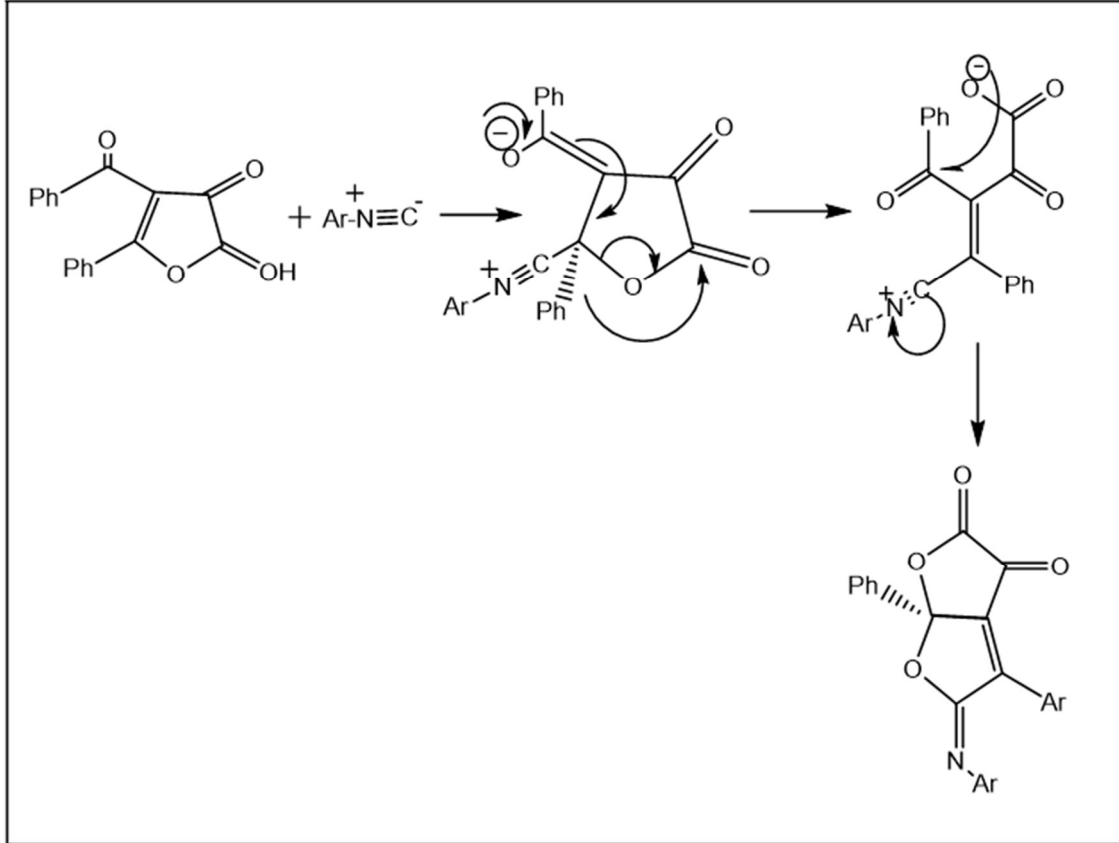
2.1.3. F-1 'un direkt siklokatılma reaksiyonları

F-1'nin dienofillerle, dibenzoilketen oluşturmadan, kendisi bir heterodien gibi davranarak siklokatılma reaksiyonları vermektedir (Kollenz ve Akçamur, 1981a).



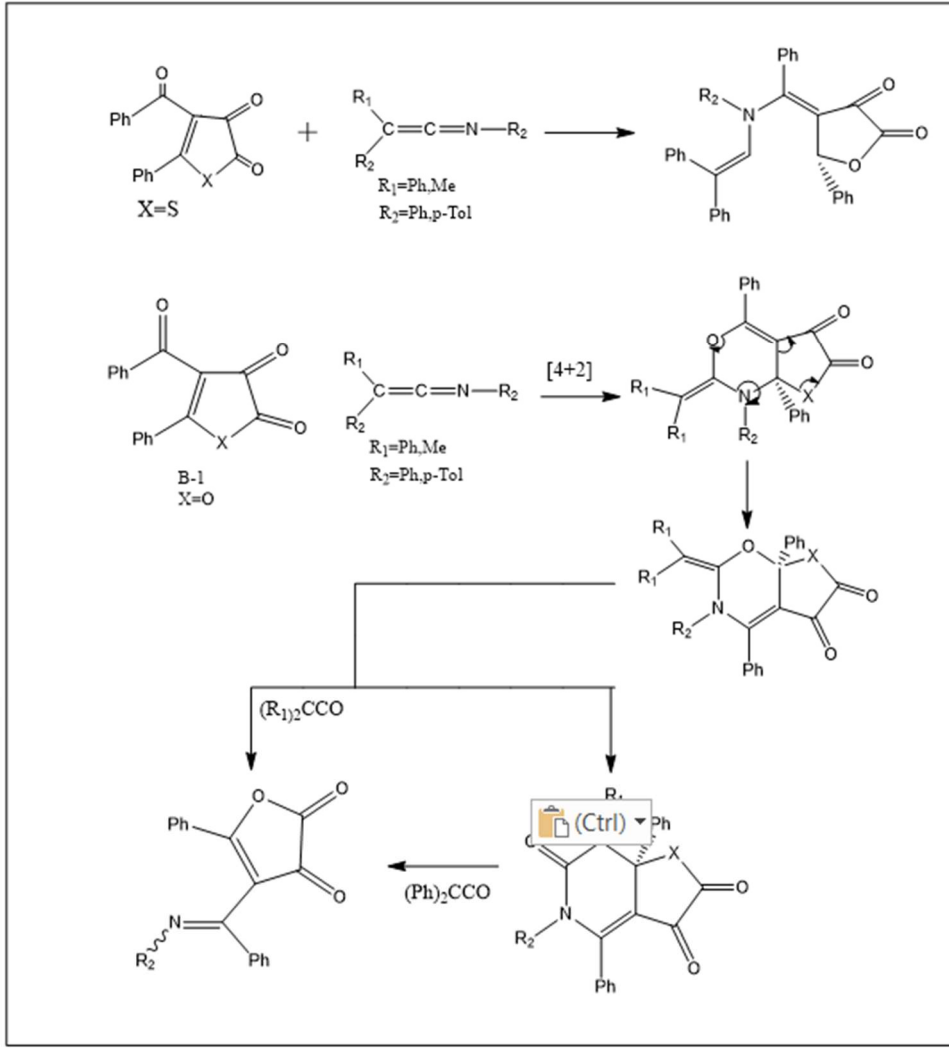
Şekil 2.7. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin direkt siklokatılma reaksiyonları.

Yukarıdaki her iki bileşiğin [4+1] siklokatılma reaksiyonları verdikleri yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Örnek; fenilizonitril, pirrol-2,3-dion ile furo-[3,4-b]-pirrol türevleri verirken F-1 bileşiği ile furo[2,3-b]-furan türevi bileşikler vermektedir. (Obata ve Takizawa, 1969; Kollenz ve ark., 1980; Kollenz ve ark., 1984a).



Şekil 2.8. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin [4+1] siklokatılma reaksiyonları.

F-1'in [4+2] siklokatılma reaksiyonlarına; ketiminler, arilzosiyanatlar ve diaril-veya arilalkilkarbodiimlerle verdiği reaksiyonlar örnek olarak gösterilebilir. F-1'in ketiminlerle verdiği [4+2] siklokatılma reaksiyonlarına, özel çevrilmeler de eşlik ederek, heteroanalog deazapurin sistemleri olan yeni furo[3,2-e]-tiazin (3), furo-[3,2-e]-oksazin türevleri oluşturması örnek olarak verilebilir. (Kollenz ve ark., 1987).

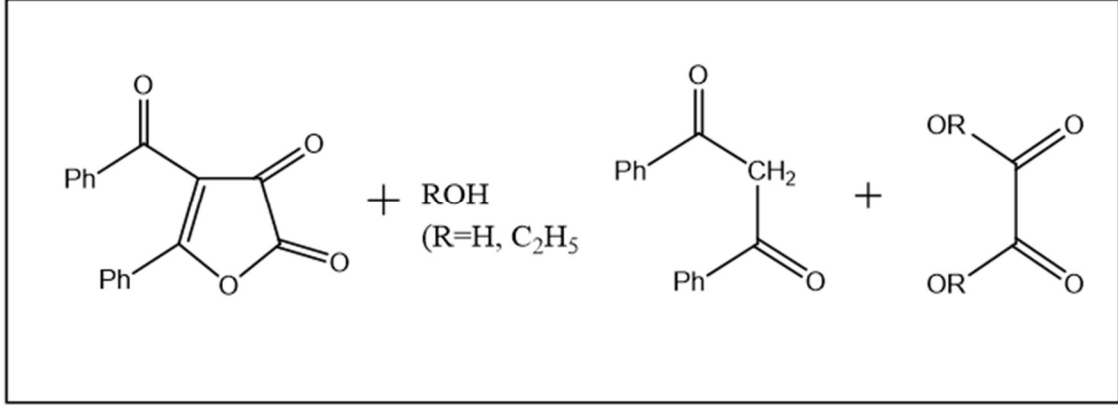


Şekil 2.9. 4-benzoyl-5-fenil-2,3-furandion bileşiminin ketiminler, arilizosiyanatlar ve diaril- veya arilalkilkarbodiimlerle verdiği reaksiyonları.

Çeşitli arilizosiyanatlarla FRN-1'in reaksiyonlarında ise önce bir molizosiyanatın [4+2] siklokatılması gerçekleşmekte, sonrasında dekarboksilasyon ve çevrilmeler sonucunda ikinci ve üçüncü mol izosiyanatın katılmasıyla pirrolo-[2,3-d]-pirimidin sistemleri oluşmaktadır. (Kollenz ve ark., 1984b).

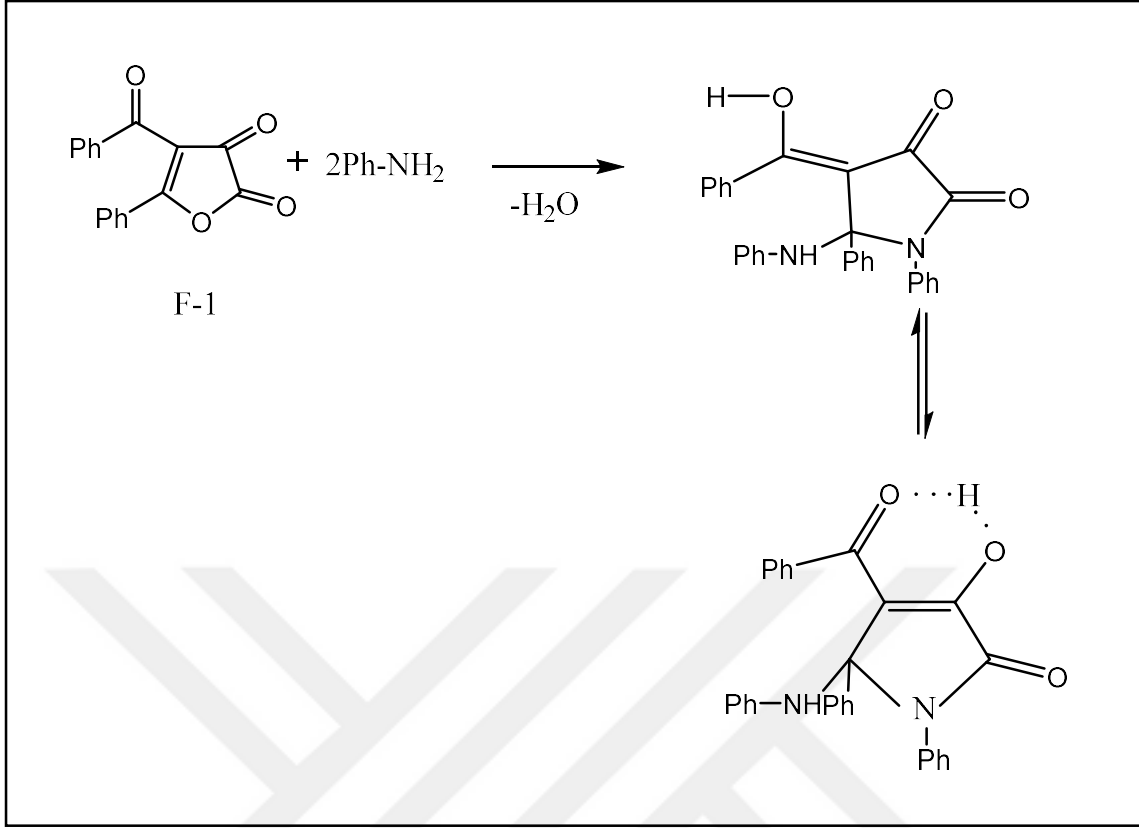
2.1.4. F-1'in nükleofillerle verdiği reaksiyonlar

F-1 bileşiğinin su etanol gibi nükleofillerle hızlı bir şekilde etkileşir ve kendisini oluşturan dibenzoilmetan ile okzalik asit (veya okzalik asit esteri) vererek bozunduğunu başlangıçta belirtmiştir (Ziegler, 1967; Ziegler, 1971; Kollenz, 1976).



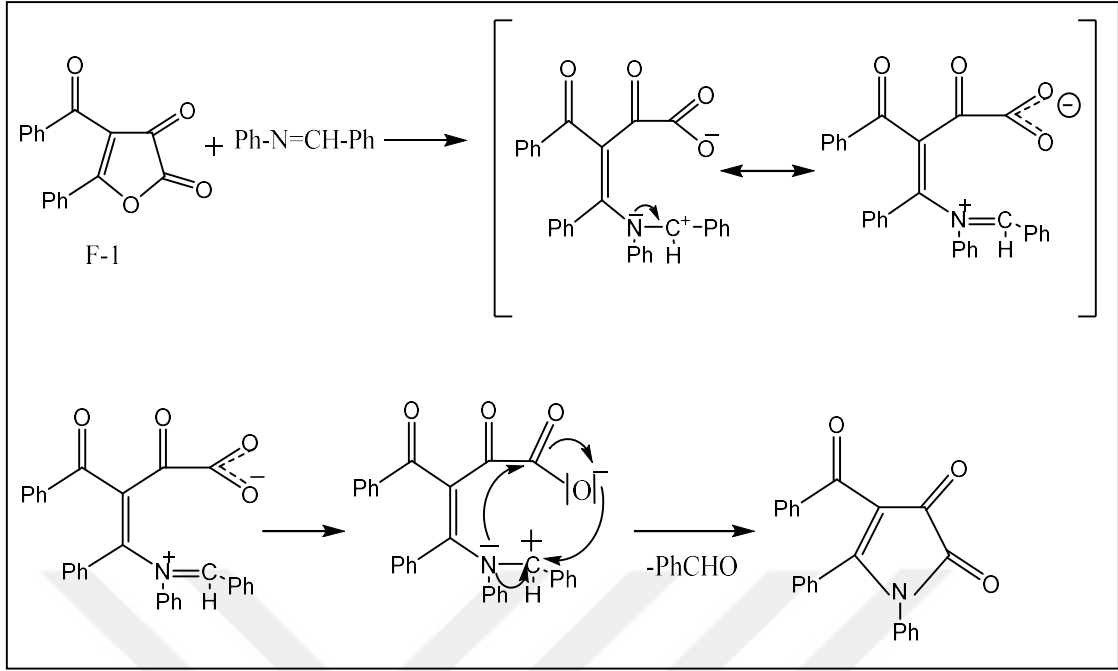
Şekil 2.10. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin nükleofillerle verdiği reaksiyonlar.

Reaksiyonlarda görüldüğü gibi, F-1 bileşiğinin nükleofillere karşı oldukça aktif bir bileşiktir. Bu yüzden değişik birçok nükleofil ile kolayca reaksiyon vermektedir. Bu reaksiyonlar sonucu nükleofilin yapısı ve reaksiyon ortamına göre değişik heterosiklik bileşikler oluşmaktadır. F-1'in bu tür reaksiyonlarına göre çeşitli amin, Schiff bazı, semi-ve tiyosemikarbazon, fenilhidrazin, hidrazon, o-fenilendiamin, üre ve tiyoüre ile reaksiyonları bu tür reaksiyonlara örnek olarak verilebilir. Nükleofil olarak, değişik türde aminler kullanılarak yapılan reaksiyonlar sonucu 2,3-pirroldion türevleri elde edilmiştir (Penn, G., 1984).



Şekil 2.11. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin aminler kullanılarak yaptığı reaksiyonlar.

Bir Schiff bazı olan benzalanin ile F-1 bileşiğinin reaksiyonu sonucu, pirol-2,3-dion sınıfı bir bileşik oluşur. Bu reaksiyonda önce yedili bir sistem olan 1,3-oksazpin türevi meydana gelir. Bu yedili lakton türevi düşük sıcaklıklarda tamamen kararlı olup, 20°C'de yedi ile on dört gün içerisinde, benzaldehit ayrılmasıyla 2,3-irrodion sistemine dönüşür (Ott ve Kollenz, 1975; Ott ve ark., 1976a).



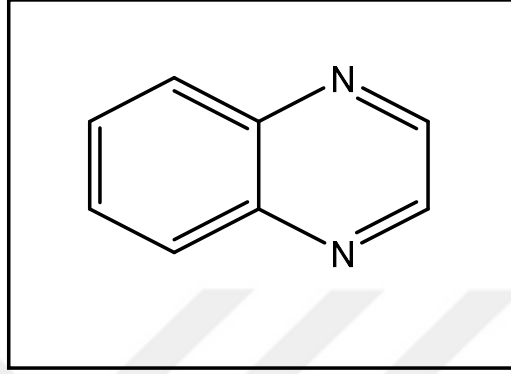
Şekil 2.12. 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin benzalanin ile reaksiyonu.

F-1 bileşiğinin, o-fenilendiaminle uygun şartlardaki reaksiyonu ile kinoksalin türevi bir bileşik elde edilmekte ve daha ileri reaksiyonlarıyla da değişik heterosiklik türevleri elde edilmiştir. (Ott ve ark., 1976b).

2.2. Kinoksalin Türevleri

Körner ve Hinsberg tarafından 1884 yıllarında birbirinden bağımsız olarak sentezlenmesinin ardından çok fazla ilgi görmeyen kinoksalin ve türevleri daha sonra tıp alanlarında, özellikle kemoterapi ve farmasotik alanında potansiyel değerleri nedeniyle dikkat çekmiştir. Hinsberg, ürünler ve türevleriyle ilgili sistematik bir çalışma yapmış, kinolinler ve glioksal ile olan ilişkisini göstermek için elde edilen bileşiğe kinoksalin ismini önermiştir. Bu bileşiğin halka yapısı, kinoksalini pirazini-2-3-dikarboksilik aside yükseltgeyerek kinoksalinler ile pirazinler arasındaki ilişkiyi deneysel olarak gösteren Gabriel ve Sonn tarafından da doğrulanmıştır. (Aydoğan, F., 1999). Kinoksalinler; tıbbi uygulamalarda antibiyotik, antidepresan ve istem dışı kasılmaları önleyici olarak çokça kullanılır. Ayrıca, tarımda ve kozmetikte de kullanımı vardır. Yapılan çalışmalar sonucunda kinoksalin ve türevlerinin antibiyotik, antibakteriyel, antihelmintik, antiinflamatuvar, trankilizan, antidepresan etkiler

gösterdikleri bulunmuştur. Bazı kinoksalin türevleri önemli antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Bu grubun ilaçlarının, diğer antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilmesi zor olan enfeksiyonlar dâhil olmak üzere akut bakteriyel enfeksiyonlarda oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu grubun ilaçları arasında kuinoksidin ve dioksidin bulunur.

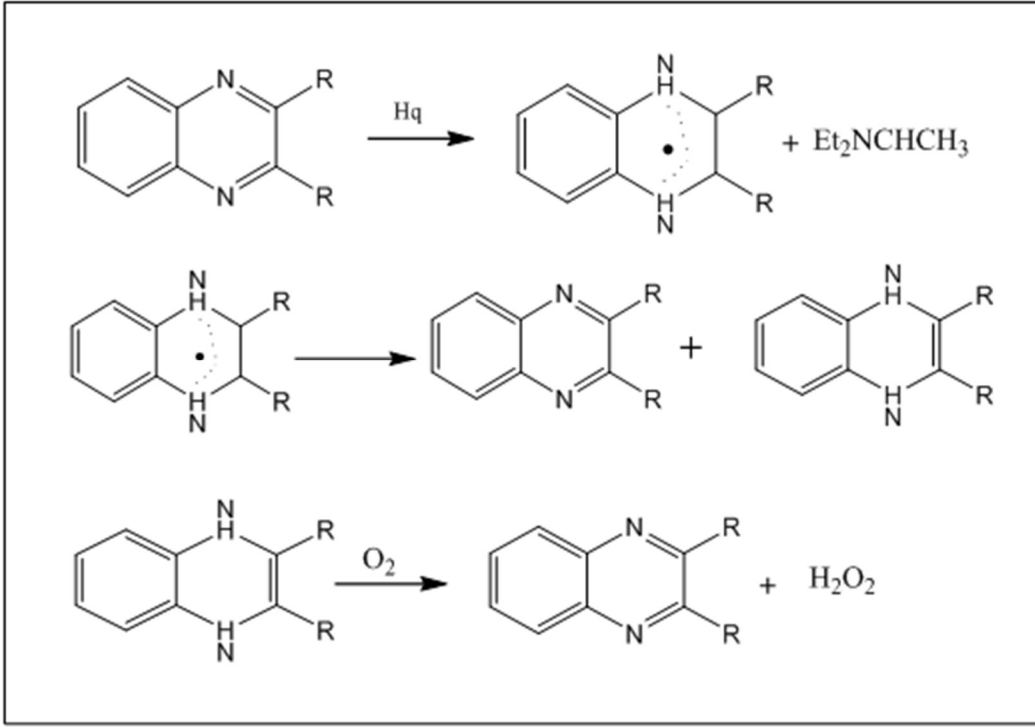


Şekil 2.13. Kinoksalin yapısı.

Kapalı formülü $C_8H_6N_2$ kinoksalinen $30\text{ }^\circ\text{C}$, k.n. $229\text{ }^\circ\text{C}$ olan suda ve Organik çözücülerde çözünen organik bir bileşiktir. Bazlığı oldukça zayıftır. Kimi türevleri doğada bulunur (Hepbay, Ç., 2013). Kinoksalinlerin ve ilgili Heterosiklik bileşiklerin ^1H , ^{13}C ve ^{14}N -NMR spektrumları sistemin pi elektron yoğunluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aromatik hidrokarbonların aksine, kinoksalinlerin ve benzer heterosiklik bileşiklerin ^1H -NMR spektrumlarındaki çözücü piklerinin reaksiyon parametreleri ile ilgili olmadığı tespit edilmiştir (Patmavathy ve ark., 2011).

2.2.1. Kinoksalinlerin tersiyer aminler tarafından fotoindirgenmesi

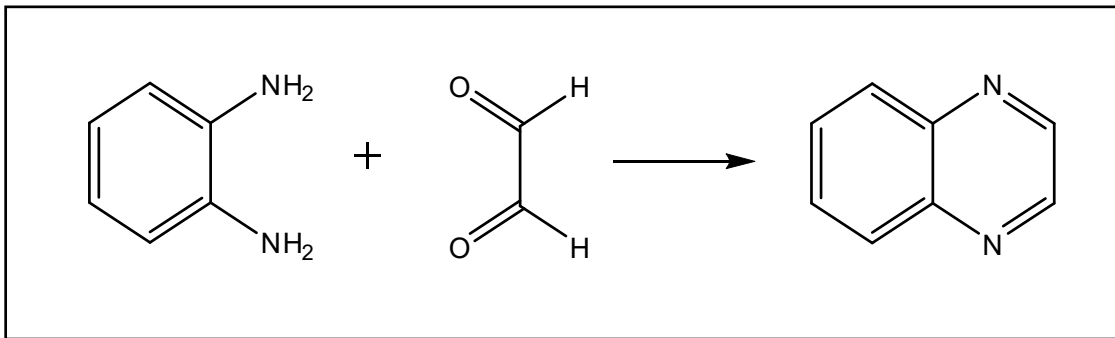
Kinoksalin yapısı bazı boyar maddelerde ve riboflavin gibi benzer yapılarda bulunur. Kinoksalinler, kinolinler gibi, alkanlardan hidrojen abstraksiyonu ile serbest radikal polimerizasyonu gerçekleştirirler. Bu maddeler fotobeyazlaşabilir ve geri dönüştürülebilir fotobaşlatıcılar olarak sınıflandırılabilir. Davidson tarafından gerçekleştirilen bazı çalışmalarda kinoksalinlerin tersiyer aminler tarafından fotoindirgenliği ve bu indirgeme ürünlerinin oksijenle yeniden oksitlenerek başlangıç maddesini verdiği saptanmıştır (Aydın ve Arsu, 1999a-2005b).



Şekil 2.14. Kinoksalinlerin tersiyer aminler tarafından fotoindirgenmesi.

2.2.2.o-diaminler ile α -dikarbonil bileşiklerinden elde edilmesi

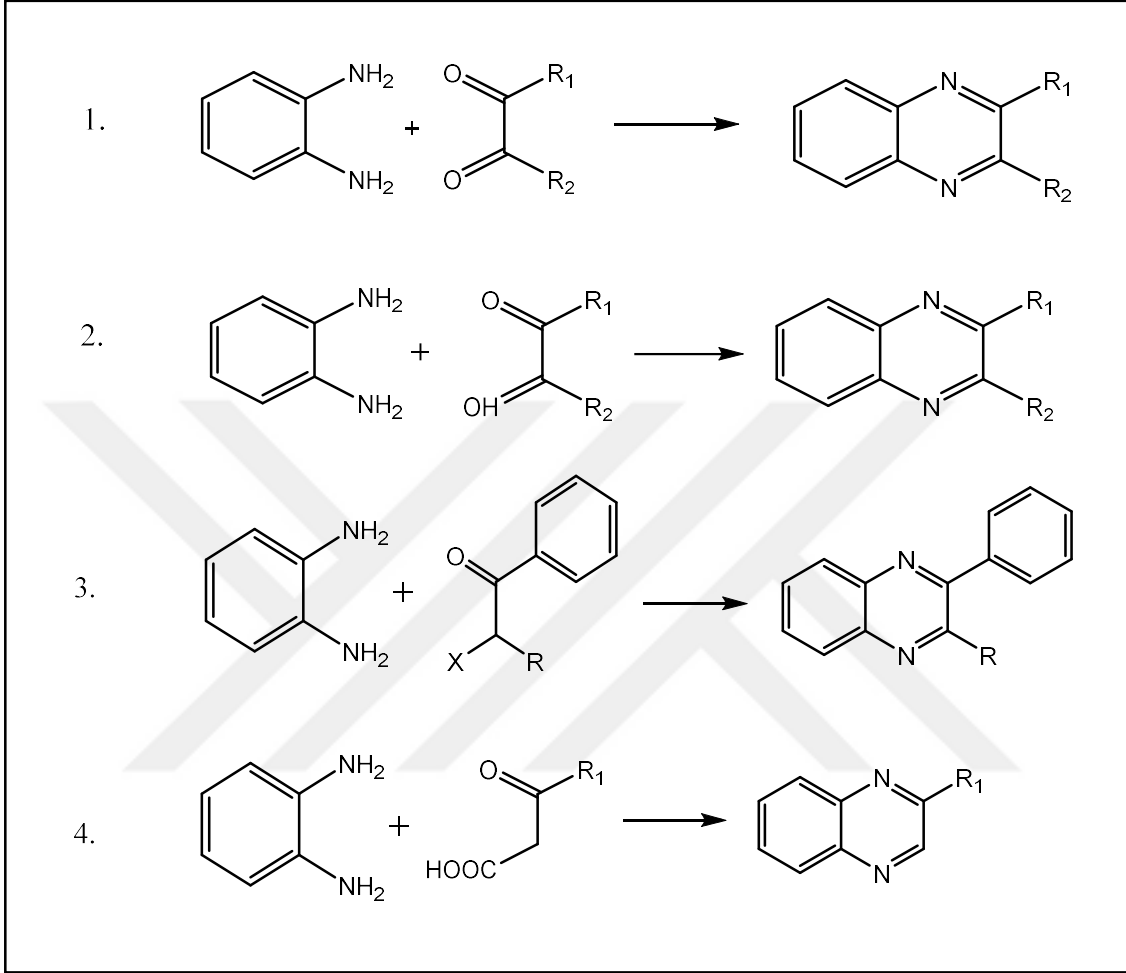
Kinoksalinlerin en önemli klasik sentezi aromatik *o*-diaminlerin ve α -dikarbonil bileşiklerinin kondenzasyonudur. Örneğin, glioksal ile *o*-fenilendiaminin kondenzasyonundan çok kolay kinoksalin elde edilir. (Maxer ve ark., 1971).



Şekil 2.15. Genel Kinoksalin Sentezi.

Süstitüekinoksalinler ise, *o*-fenilendiaminin uygun α -dikarbonil bileşiklerinin (α -hidroksi ketonlar, α -ketonlar, α -keto karboksilik asitler, oksalik asit olabilir) ile

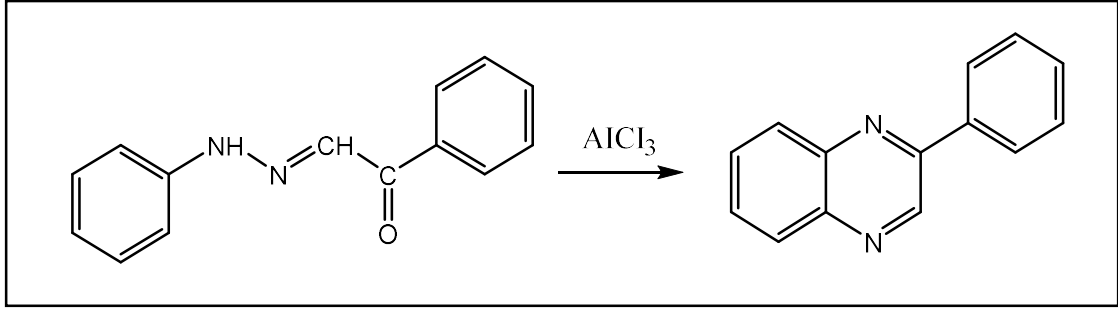
reaksiyonundan elde edilebilirler. Aşağıda bazı süstitüekinoksalinler için sentezleri verilmiştir.



Şekil 2.16. Kinoksalin türevlerinin bazı sentez şemaları.

2.2.3. Molekül içi siklizasyon reaksiyonları ile sentezi

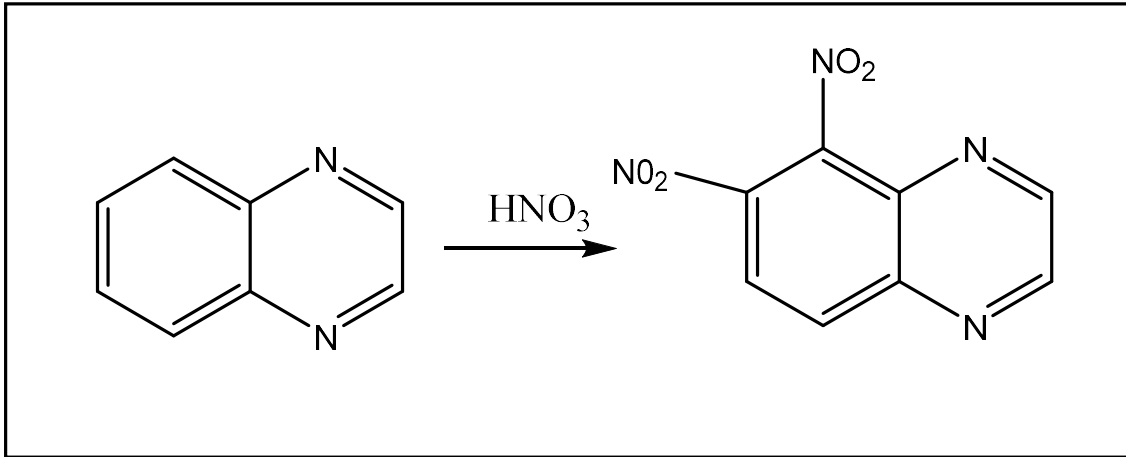
Molekül içi siklizasyon reaksiyonları ile bazı özel bileşiklerden çıkılarak kinoksalinler elde edilir. Örneğin, cis-fenilglioksal-2-fenilhidrazon'un 150-160 °C susuz AlCl₃ ve NaCl katalizörlüğünde siklohidratasyonu sonucu 2-fenil-kinoksalin oluşur, bunun yanında 4-fenilkinolin de yan ürün olarak meydana gelir. Benzer şekilde ve aynı şartlar altında o-hidroksifenilglioksal-2-fenilhidrazonun siklizasyonu sonucu 2-(o-hidroksifenil) kinoksalin elde edilir. (Brown, D.J., 2004).



Şekil 2.17. Fenilhidrazon türevlerinden kinoksalin sentezi.

2.2.4. Elektrofilyerdeğiştirme reaksiyonları

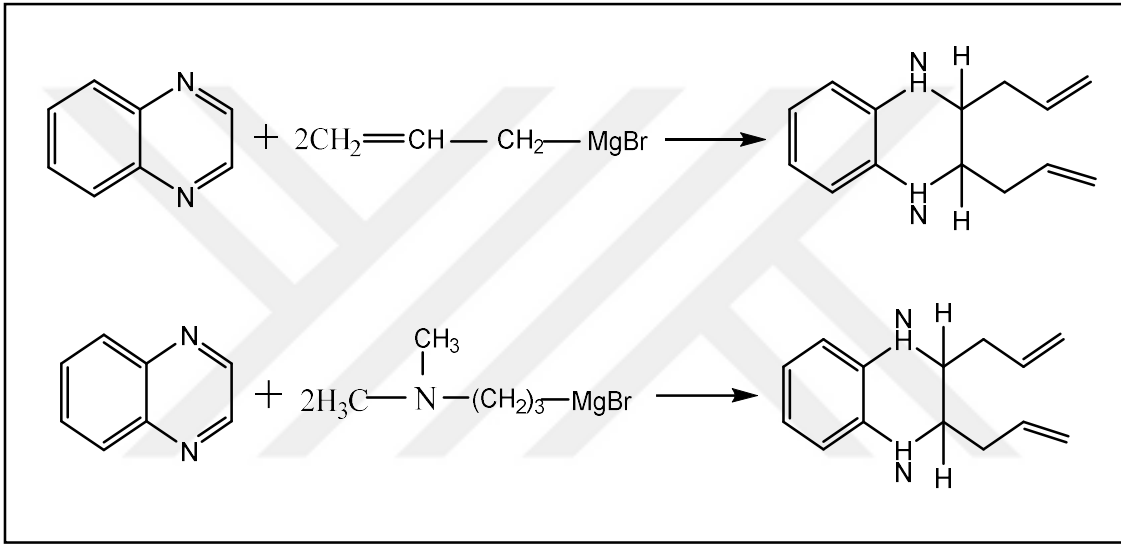
Elektrofilyerdeğiştirme reaksiyonlarının bir parçası olan pirimidinin bilinendirenci (isteksizliği), halka yapısında ikinci bir azot atomunun bulunması elektrofille karşı olan reaktifin daha az olduğunu göstermektedir. Kinoksalin halkasının simetrisi 6 ve 7 konumlarını eşdeğer yapar. Elektrofilyerdeğiştirmeler benzen halkasında genellikle daha kolay olur, heterosiklik halkasında ise durum reaksiyon şartlarına bağlı olarak değişir. (Hepbay, F., 2013).



Şekil 2.18. Kinoksalinin Nitrolanması.

2.2.5. Nükleofilik katılma reaksiyonları

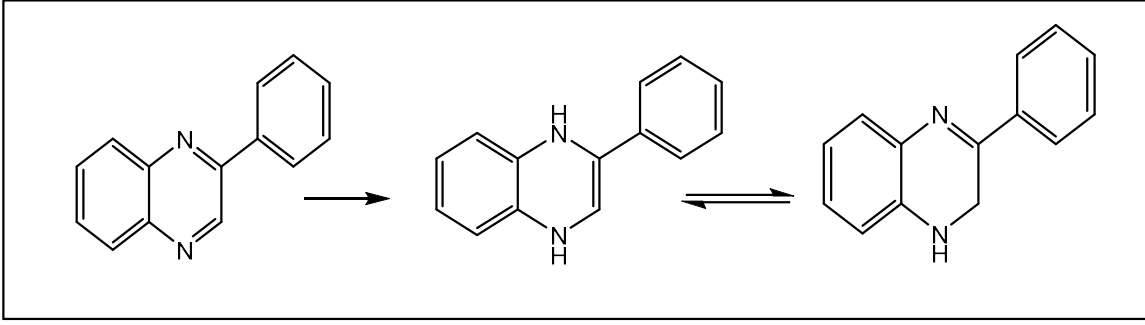
Kinoksalinlernükleofilik reaktiflerle basit katılma reaksiyonları verir. Grignardreaktifinin iki moleküler oranı kinoksalin molekülüne karşı eklenebilir. Allilmagnezyum bromit ile kinoksalinin tepkimeye girmesiyle %86 2,3-diiallil-1,2,3,4-tetrahidrokinoksalin oluşur. 3-(dimetilamino) propil magnezyum bromür ile kinoksalinin reaksiyonundan 2,3-Bis(3-(dimetilamino) propil)-1,2,3,4-tetrahidrokinoksalinin türevleri oluşur (Maxer ve ark., 1971).



Şekil 2.19. Kinoksalin parçalanma reaksiyonu.

2.2.6. İndirgenme reaksiyonları

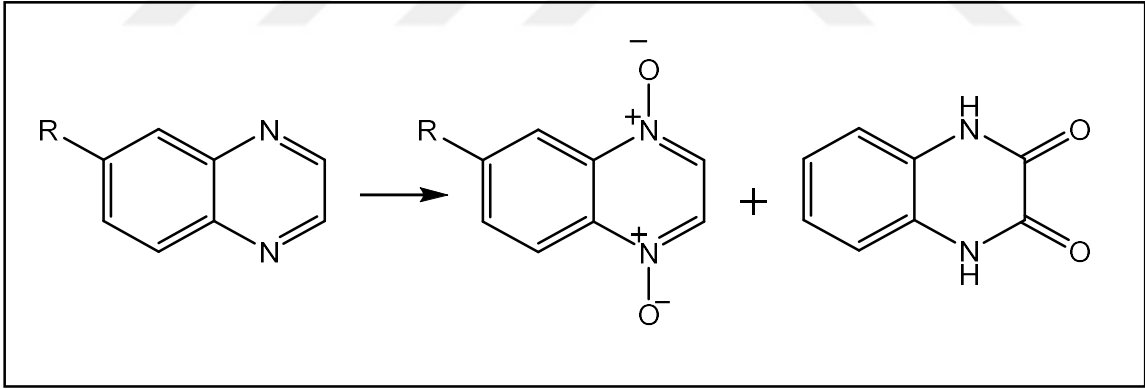
Kinoksalinin, 20⁰C de ve tetrahidrofuran içindeki metalik sodyum ile indirgenmesi sonucu 1,4-dehidrokinoksalin oluşur (Hammerand ve ark., 1963). Örneğin 2-fenilkinoksalinin indirgenmesi sonucu önce 2-fenil-1,4-dehidrokinoksalin oluşur ki bu yapıda termodinamik olarak daha kararlı olan 1,2-dehidro izomerine dönüşür. (Schellenberg, M., 1970).



Şekil 2.20. Kinoksalinin indirgenmesi.

2.2.7. Yükseltgenme reaksiyonları

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



Şekil 2.21. Kinoksalinlerin yükseltgenmesi.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler

Deneyleerimizde kullanılan kimyasal maddeler; Sigma Aldrich, Fluka ve Alfa Easer, Merck gibi firmalardan ithal edilen reaktifler olup, analitik saflıktadırlar. Reaksiyon ortamında ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan toluen, THF, benzen, etil alkol gibi organik çözücüler delaboratuvarımızda çeşitli işlemlerle saflaştırılarak kullanıldı. Deneyleerde kullanılan araç ve cihazlar aşağıda belirtilmiş olup, bu cihazlardan bileşiklerin sentezlenmesi ve analiz sonuçlarının kontrolü için gerektiği yerlerde kullanılacaktır.

3.1.2. Deneyleerde faydalanılan araç ve cihazlar

Deneyleerde kullanılan araçlar ve cihazlar aşağıda sıralanmıştır;

- Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı.
- Heidolp 4100 Marka Rotary Evaporator.
- Memmert UN55 marka etüv.
- Millipore marka vakum pompası.
- Denver instnument SI-234 marka hassas terazi.
- DC Alufolienkieselgen 60 F 254 meik ITK levhalan.
- Camag ITK (254/366' nın) lambası.
- WiseStir marka çoklu magnetik ısıtıcılar.

Sentezlenen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları, FT-IR spekturumları. GC-MS spektrumlarıve LC-MS-MS spektrumları Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilim Uygulama ve Araştırma Merkez (BUAM) Laboratuvarında;

- Thermo LC-MS-MS (QExactive) analiz cihazı.
- Thermo ITQ 900 MS-Trace GC-Ultra.

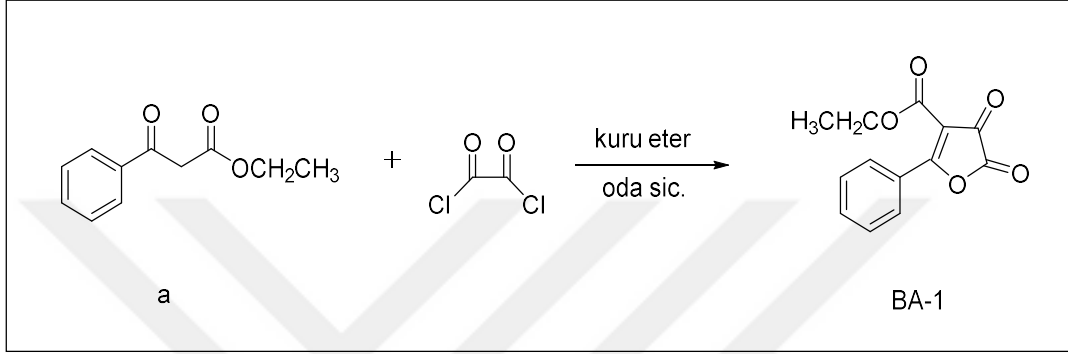
- ^1H ve ^{13}C NMR için 400/54/A5C Premium marka NMR cihazı (içerisinde referans miktarda TMS bulunan CDCl_3 ve DMSO çözücüleri kullanılmıştır. Kimyasal kaymalar (δ) ppm birimi ile verilmiştir).
- Termo Nicolet iS10 FT-IR (fourier dönüştürücü kızılötesi spektrometresi (FTIR)) cihazı üzerinden alınmıştır. Bant genişlikleri cm^{-1} cinsinden verilmiştir.

3.2. Yöntem

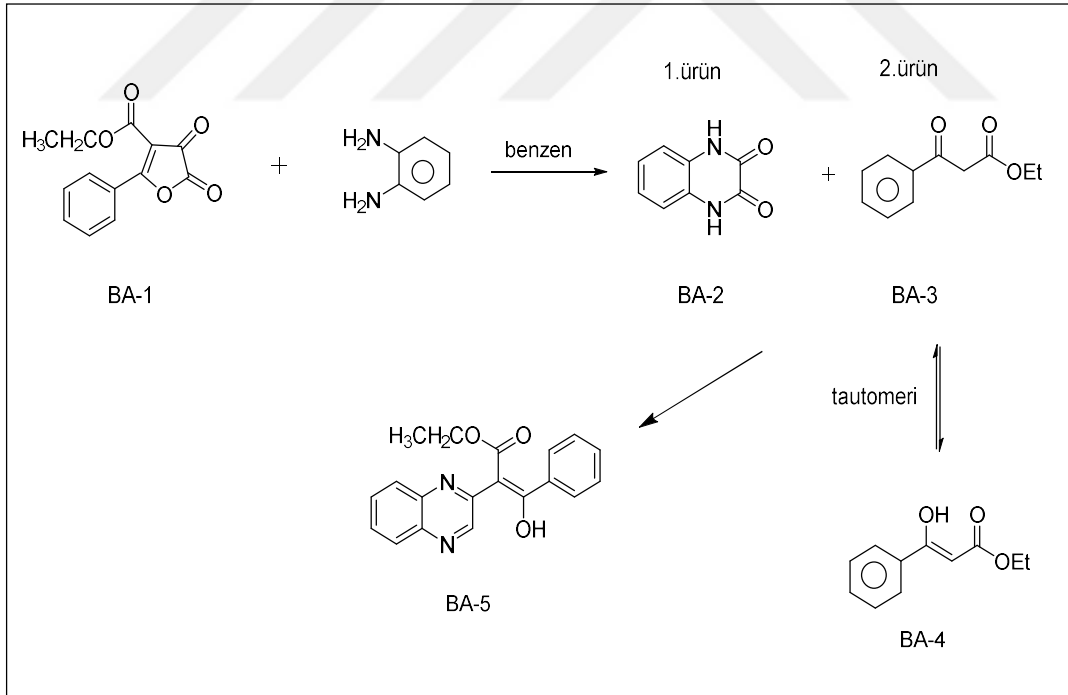
Yaptığımız çalışmada sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin bir kısmı, sentezlenen bileşik reaksiyon yönünden yeni oldukları için, gerekli sentez yöntemleri çeşitli denemeler sonucunda ortaya çıkarılmıştır. Preparatif çalışma metotları dahilinde, kimyasal reaksiyonların verimi ve hızı üzerinde etkili olan sıcaklık, zaman, konsantrasyon kullanılan çözücü vereaksiyona giren maddelerin yapısı gibi etkenler göz önüne alınarak, en uygun reaksiyon şartları bulunmaya çalışılmıştır. Bunun için her reaksiyonda, eksilen, toluen, benzen, asetik asit, alkol vs. gibi değişik çözücüler kullanılarak, sıcaklık ve zaman taramaları yapıldı. Reaksiyonun gidişi TLC ile takip edildi. Çözelti ortamında herhangi bir sonuç alınamaması durumunda çözücüsüz ortamdareaksiyon (katı faz) denemeleri yapıldı. Her türlü ortamda çalışılmasına rağmen sonuç alınamayan denemeler de oldu. Sentezlenen bileşiklerin yapılarında elementel analiz; ^1H NMR, ^{13}C -NMR ve IR spektrumlarından faydalanılmıştır. Bu spektroskopik cihazlarından elde edilen spektrumların organik bileşiklerdeki fonksiyonel grupların yorumlanmasının tespit edilmesi ve yapılarının aydınlatılma işlemleri yapılmıştır. Elde edilen spektrumların yorumlanarak değerlendirilmesinde korelasyon tabloları ve bazı yardımcı kitaplar kullanılmıştır (Günzler ve Böck, 1975; Williams ve Fleming, 1975; Weast, 1980; Meritt ve Settle, 1981; Silverstein ve ark., 1991; Balcı, 2000).

4. BULGULAR

1 mmol etil benzoil asetat (a) ve 1,2 mmol Okzalil klorür direk olarak kalsiyum klorürlü kurutma başlığı altında erlende reaksiyona koyuldu. Bir gün bekletilen reaksiyon kuru etere alındı. Yıkanan sarı madde (2,3-furandion) (BA-1) molekülü elde edildi (Şekil 4.1).

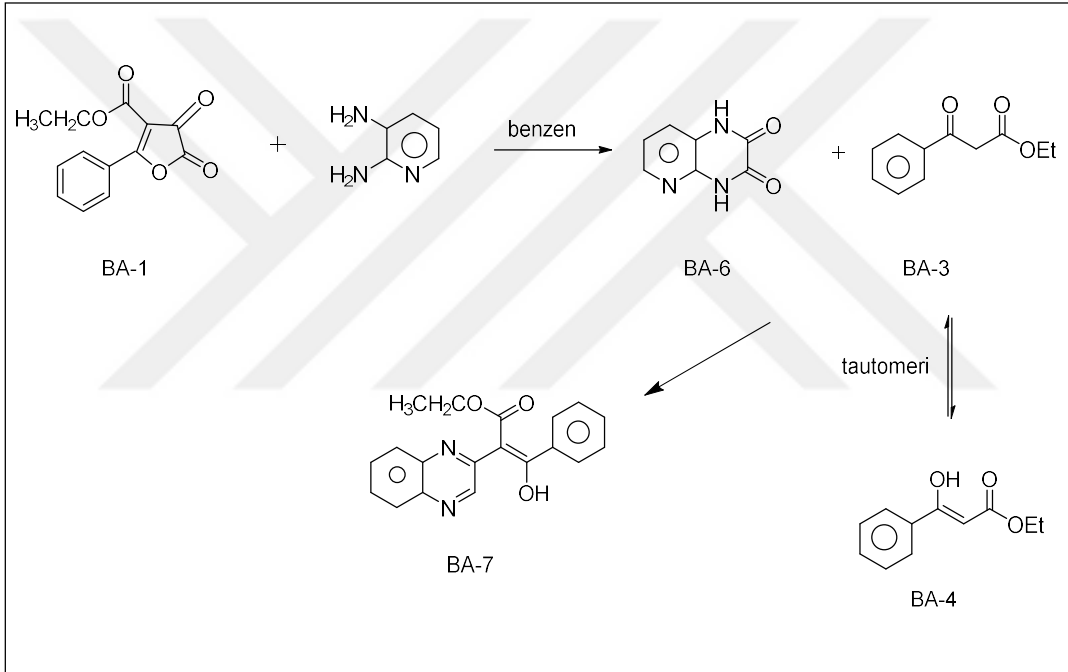


Şekil 4.1. 2,3-furandion eldesi.



Şekil 4.2. 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione eldesi ve acrylate eldeleri.

Elde edilen BA-1 (1mmol) alınarak kuru benzende çözülerek yine 1mmol ortofenildiamin ile oda sıcaklığında 40dk karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanması TLC yöntemi ile kontrol edildi. Elde edilen çökelti süzülerek ayrıldı. Çökeltinin BA-2 olduğu NMR ile anlaşıldı. Süzüntü ise buharlaştırılıp 1/5 (etilasetat-n-hegzan) çözücü sisteminde kolon kromatografisi yapıldı. NMR verisinde ürünün BA-3 olduğu ve tautomerik formunun BA-4 olduğu anlaşıldı. Ancak bu ürünler yan ürün olarak %20 oranında olduğu belirlendi. Kolondan alınan diğer madde NMR ile yapısı karakterize edildiğinde şekilde (pdf)'deki gösterilen mekanizmada belirtildiği (BA-5) yapısının olduğu belirlendi.

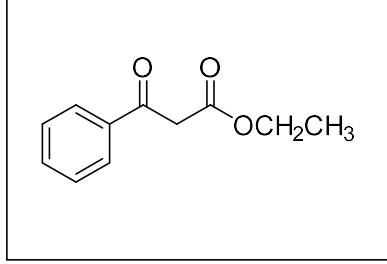


Şekil 4.3. 1,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-2,3-dione ve acrylate eldeleri.

Elde edilen BA-1 (1mmol) alınarak kuru benzende çözülerek yine 1mmol 2,3 diaminopiridin ile oda sıcaklığında 40dk karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanması TLC yöntemi ile kontrol edildi. Elde edilen çökelti süzülerek ayrıldı. Çökeltinin BA-6 olduğu NMR ile anlaşıldı. Süzüntü ise buharlaştırılıp 1/5 (etilasetat-n-hegzan) çözücü sisteminde kolon kromatografisi yapıldı. NMR verisinde ürünün BA-3 olduğu ve tautomerik formunun BA-4 olduğu anlaşıldı. Ancak bu ürünler yan ürün olarak %20 oranında olduğu belirlendi. Kolondan alınan diğer madde NMR ile yapısı karakterize

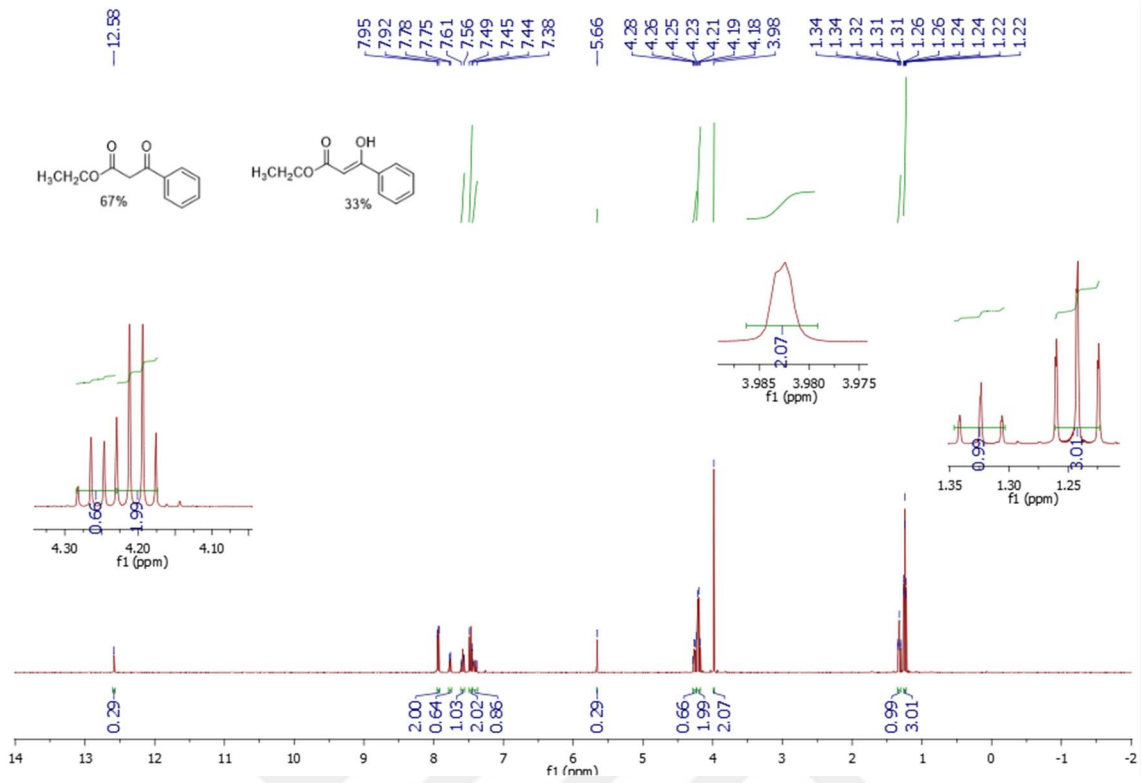
edildiğinde şekilde (pdf)'deki gösterilen mekanizmada belirtildiği (BA-7) yapısının olduğu belirlendi.

4.1. ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate sentezi

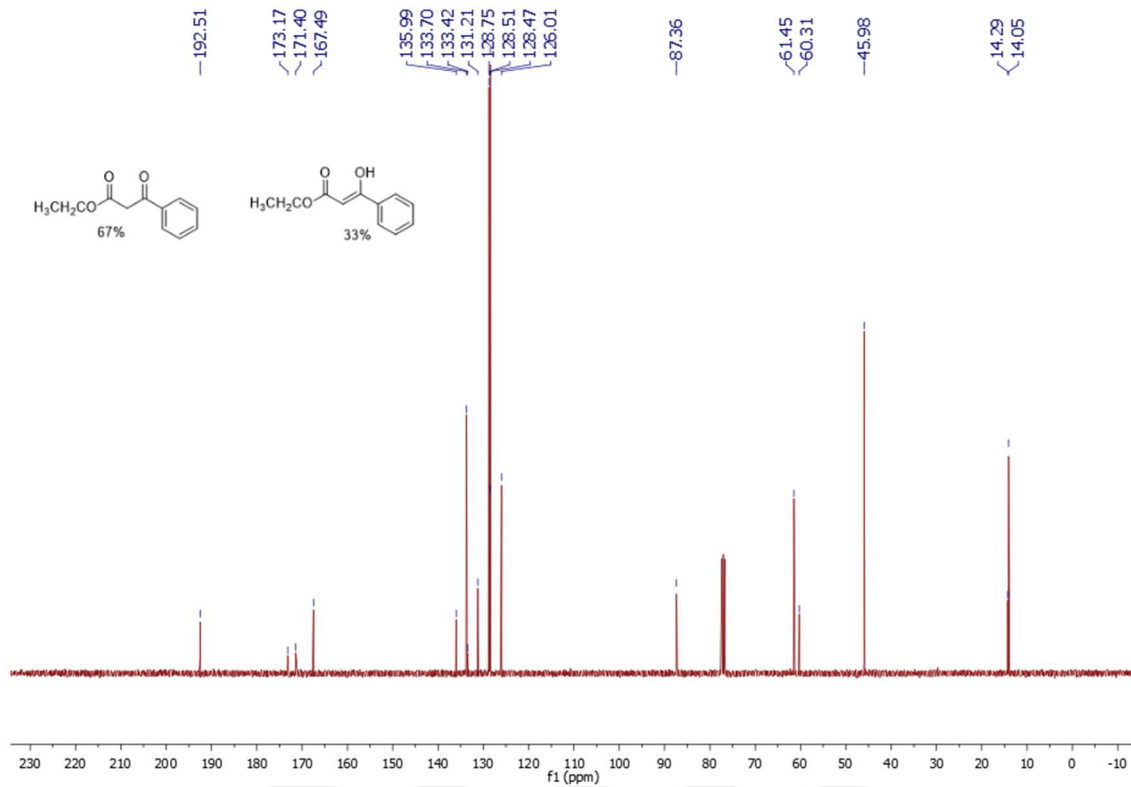


Verim; %67, Renk; beyaz jel.

^1H NMR (%67/%33, 400 MHz, CDCl_3) δ = 12.58 (s, 0.29H, OH), 7.95-7.92 (m, 2H, Ar-H), 7.78-7.75 (m, 0.64H, Ar-H), 7.61-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.49-7.45(m, 2H, Ar-H), 7.44-7.38 (m, 0.86H, Ar-H), 5.66 (s, 0.29H, OH), 4.28-4.23 (m, 0.66H, OCH_2), 4.23-4.18 (m, 2 H, OCH_2), 3.98 (s, 2H, CH_2), 1.34-1.31 (m, 0.99H, CH_3), 1.26-1.22 (m, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 192.5, 173.2, 171.4, 167.5, 136.0, 133.7, 133.4, 131.2, 128.8, 128.5, 126.0, 87.4, 61.5, 60.3, 46.0, 14.3, 14.1.

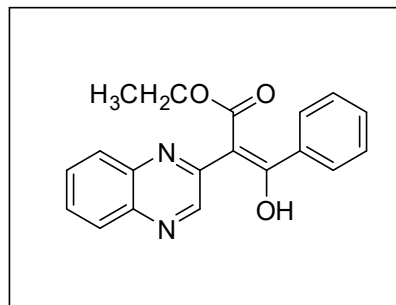


Şekil 4.4. ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (B1-1) bileşiğinin ^1H NMR (%67/%33, 400 MHz, CDCl_3).



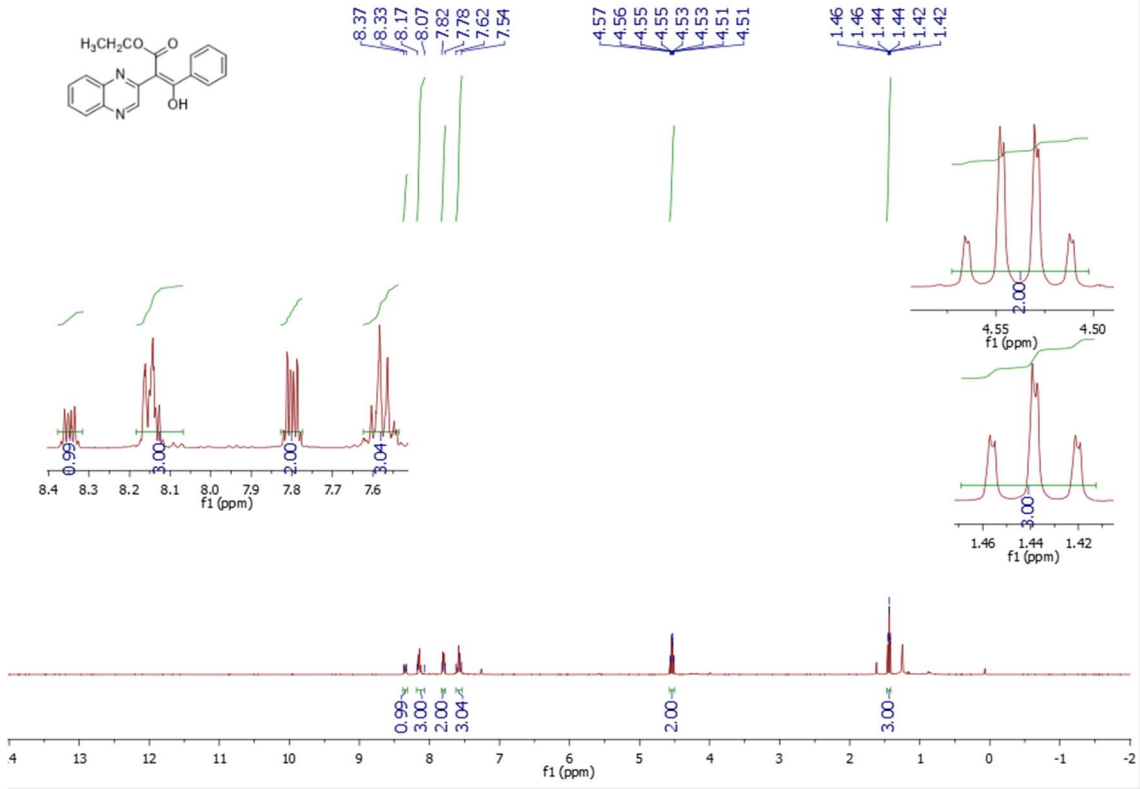
Şekil 4.5. ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (B1-1) bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3).

4.2. ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(quinoxalin-2-yl)acrylate sentezi



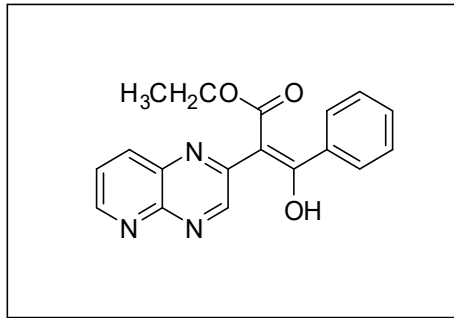
Verim; %20, m.p: --, Renk; beyaz katı.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.37-8.33 (m, 1H, Ar-H), 8.17-8.07 (m, 3H, Ar-H), 7.82-7.78 (m, 2H, Ar-H), 7.62-7.54 (m, 3H, Ar-H), 4.54 (qd, $J=0.74, 7.14$, 2H, OCH_2), 1.44 (td, $J= 0.74, 7.14$, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 165.9, 162.3, 152.8, 142.7, 141.8, 138.9, 132.2, 129.7, 129.7, 129.6, 128.7, 128.6, 128.5, 108.9, 61.7, 14.2.



Şekil 4.6. ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(quinoxalin-2-yl)acrylate (B1-2) bileşiğinin ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3).

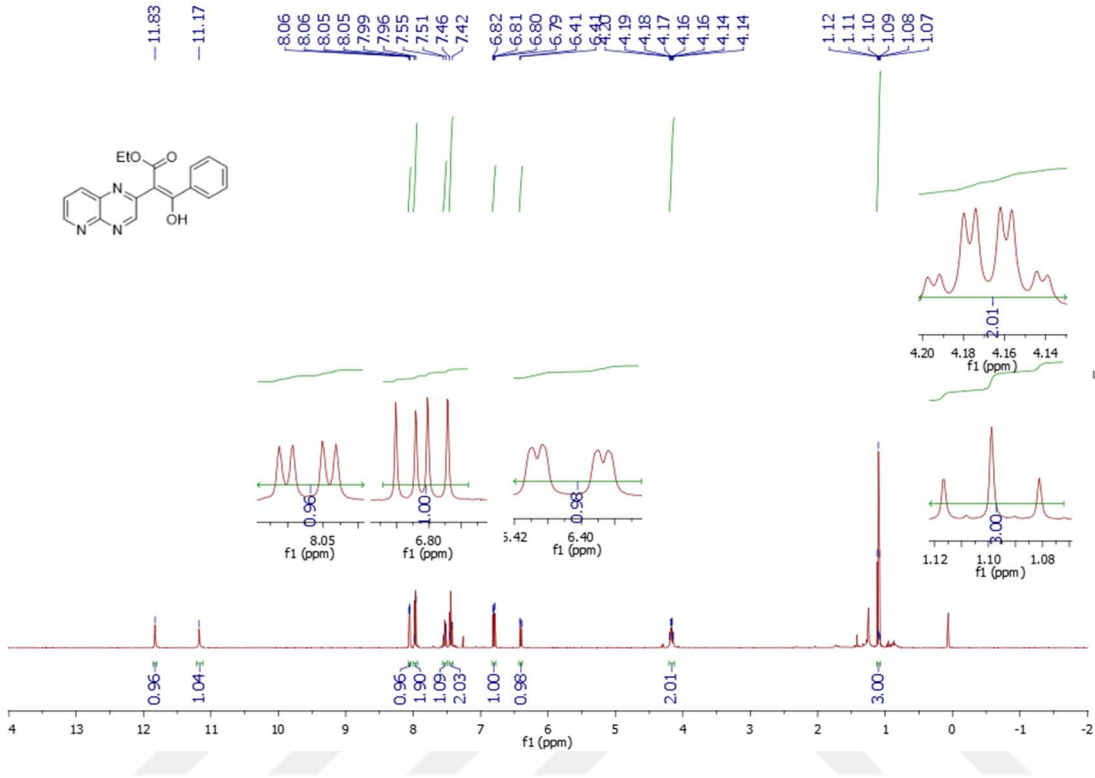
4.3. ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)acrylate sentezi



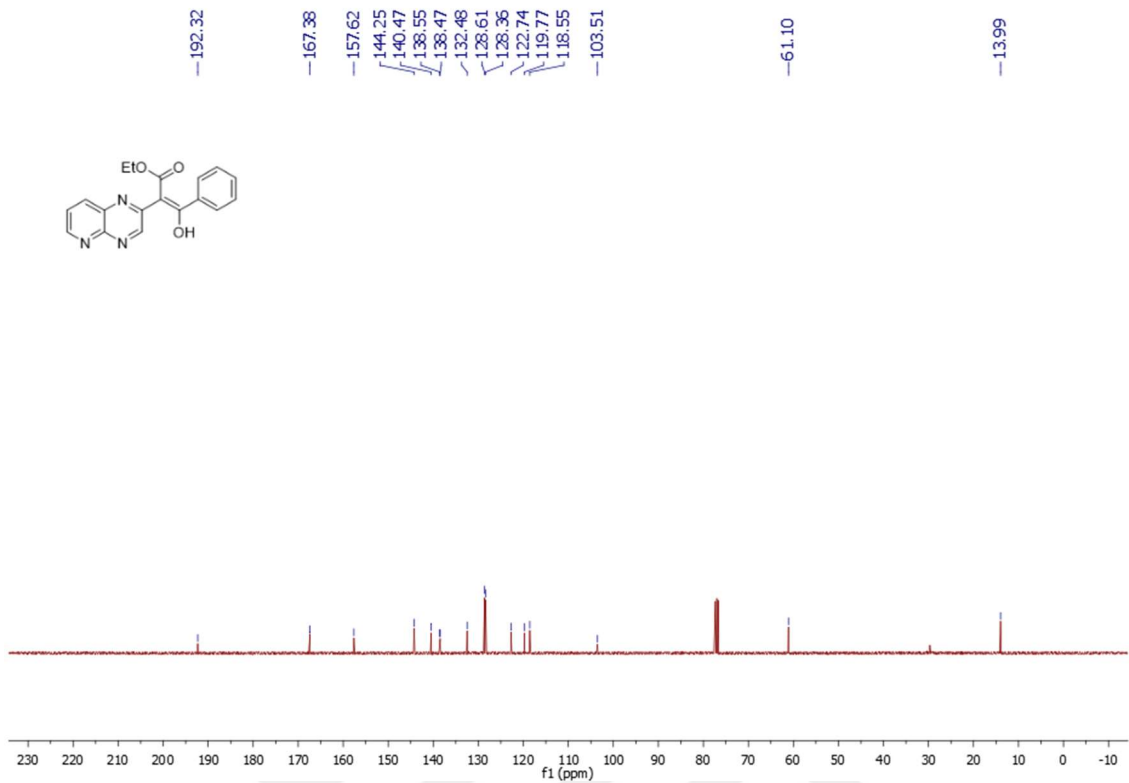
Verim; %70, m.p: --, Renk; sarı katı.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 11.83 (s, 1H, OH), 11.17 (s, 1H, CH), 8.05 (dd, J = 1.37, 4.93, 1H, Ar-H), 7.99-7.96 (m, 2H, Ar-H), 7.55-7.51 (m, 1H, Ar-H), 7.46-7.42 (m, 2H, Ar-H), 6.80 (dd, J = 4.93, 7.86, 1H, AR-H), 6.40 (dd, J = 1.37, 7.86, 1H, Ar-H), 4.17 (qd, J = 2.21, 7.07, 2H, OCH_2), 1.10 (t, J = 7.07, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

$\delta = 192.3, 167.4, 157.6, 144.3, 140.5, 138.6, 138.5, 132.5, 128.6, 128.4, 122.7, 119.8, 118.6, 103.5, 61.1, 14.0.$

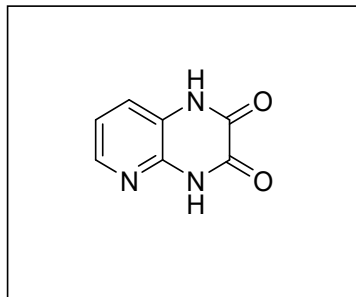


Şekil 4.7. ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)acrylate bileşiminin ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).



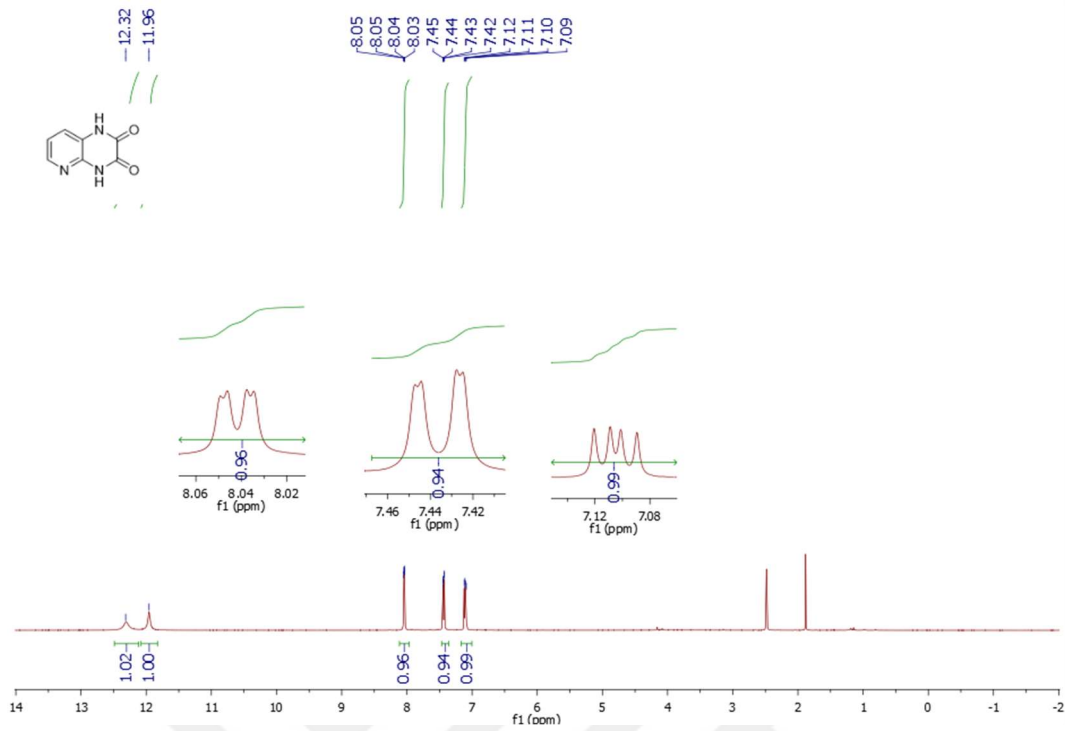
Şekil 4.8. ethyl(E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)acrylate bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3).

4.4. 1,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-2,3-dione sentezi

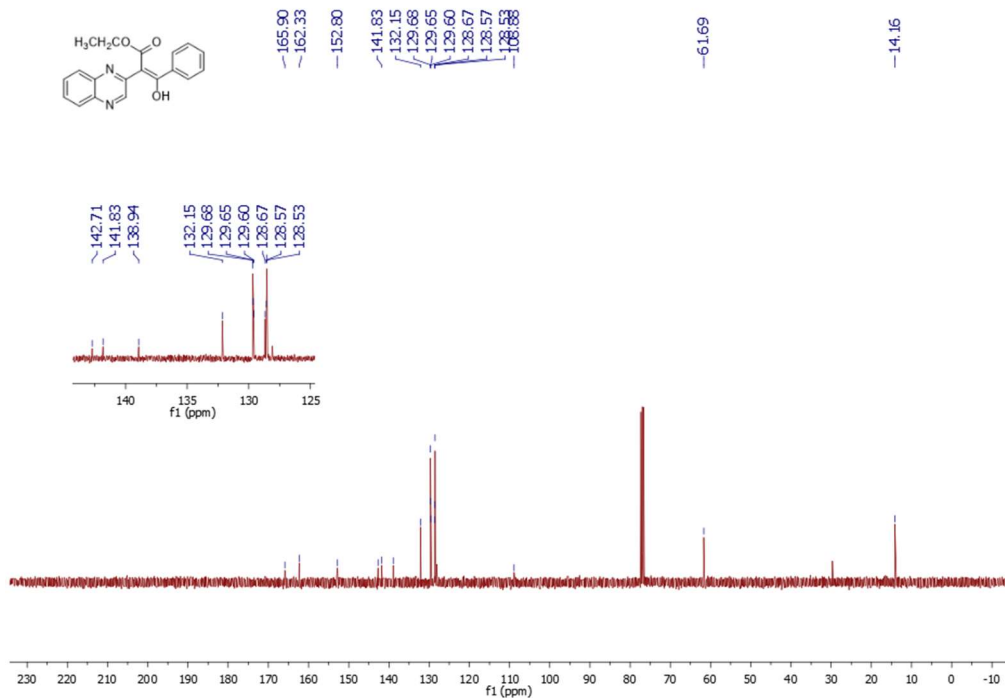


Verim; %35, m.p: --, Renk; koyu gri katı.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.32 (s, 1H, NH), 11.96 (s, 1H, NH), 8.04 (dd, J = 1.15, 4.67, 1H, Ar-H), 7.44 (dd, J = 1.15, 7.77, 1H, Ar-H), 7.11 (dd, J = 4.67, 7.77, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ = 156.4, 155.2, 142.4, 139.6, 122.7, 122.2, 119.2.

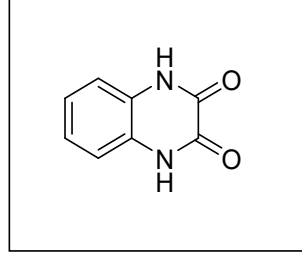


Şekil 4.9. 1,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-2,3-dione (H1) bileşiğinin ^1H NMR (400 MHz, DMSO).



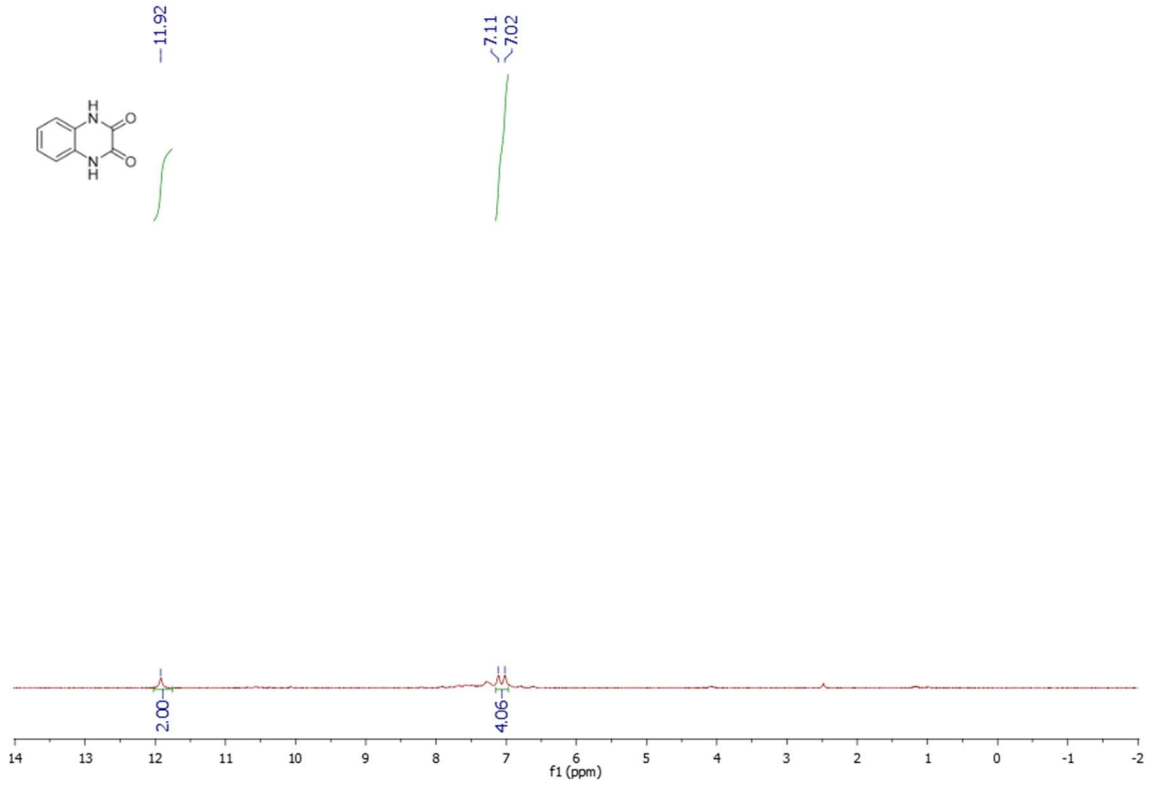
Şekil 4.10. ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(quinoxalin-2-yl)acrylate (B1-2) bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3).

4.5. 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione sentezi

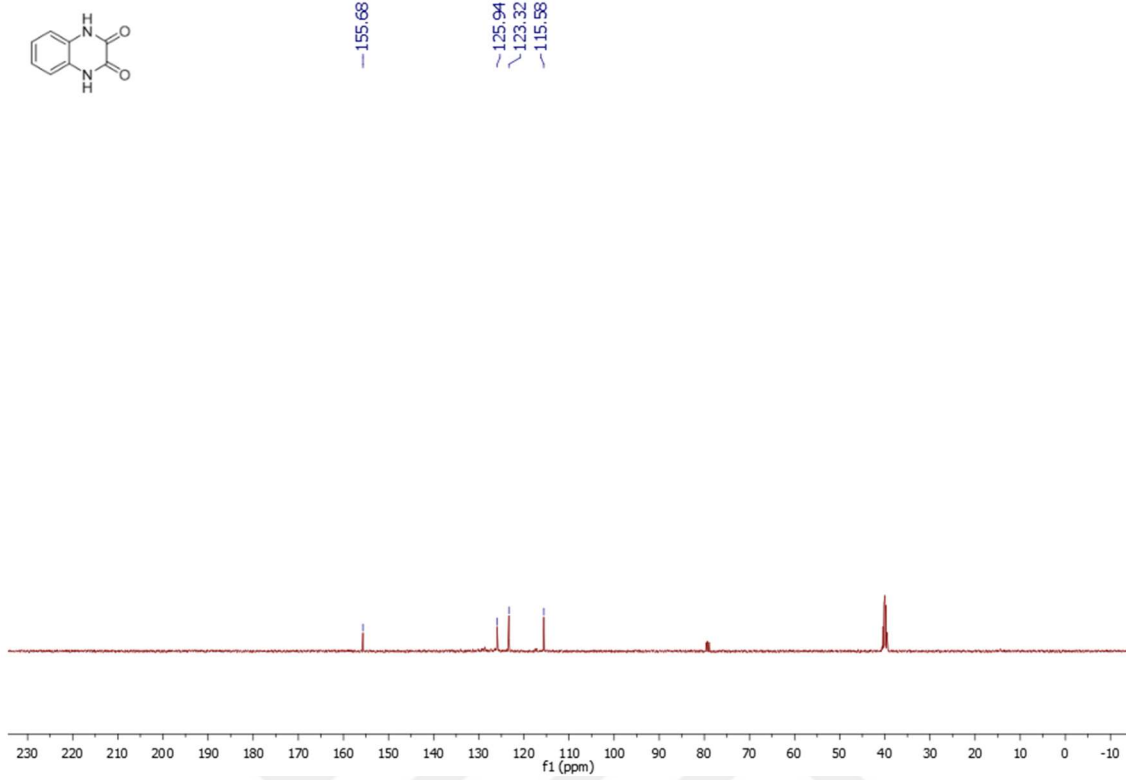


Verim; %76, m.p: --, Renk; sarı katı.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 11.92 (s, 2H, NH), 7.11-7.02 (m, 4H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ = 155.7, 126.0, 123.3, 115.6.

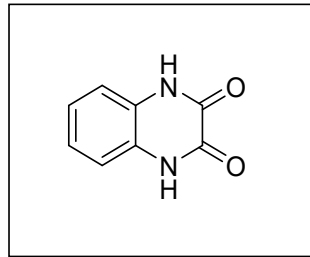


Şekil 4.11. 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione (H2) bileşiğinin ^1H NMR (400 MHz, DMSO).



Şekil 4.12. 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione (H2) bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3).

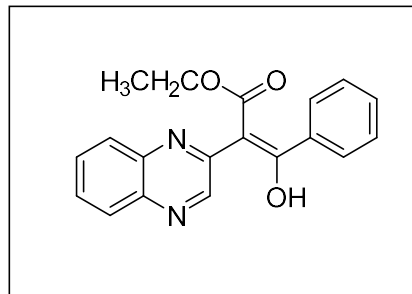
4.6. 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione sentezi



Verim; %76, m.p: --, Renk; sarı katı.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 11.92 (s, 2H, NH), 7.11-7.02 (m, 4H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ = 155.7, 126.0, 123.3, 115.6.

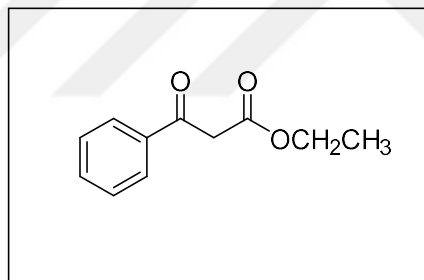
4.7. ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(quinoxalin-2-yl)acrylate sentezi



Verim; %20, m.p: --, Renk; beyaz katı.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.37-8.33 (m, 1H, Ar-H), 8.17-8.07 (m, 3H, Ar-H), 7.82-7.78 (m, 2H, Ar-H), 7.62-7.54 (m, 3H, Ar-H), 4.54 (qd, $J=0.74, 7.14$, 2H, OCH_2), 1.44 (td, $J= 0.74, 7.14$, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 165.9, 162.3, 152.8, 142.7, 141.8, 138.9, 132.2, 129.7, 129.7, 129.6, 128.7, 128.6, 128.5, 108.9, 61.7, 14.2.

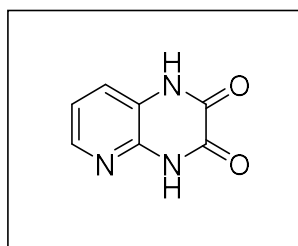
4.8. ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate



Verim; %67, Renk; beyaz jel.

^1H NMR (%67/%33, 400 MHz, CDCl_3) δ = 12.58 (s, 0.29H, OH), 7.95-7.92 (m, 2H, Ar-H), 7.78-7.75 (m, 0.64H, Ar-H), 7.61-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.49-7.45(m, 2H, Ar-H), 7.44-7.38 (m, 0.86H, Ar-H), 5.66 (s, 0.29H, OH), 4.28-4.23 (m, 0.66H, OCH_2), 4.23-4.18 (m, 2 H, OCH_2), 3.98 (s, 2H, CH_2), 1.34-1.31 (m, 0.99H, CH_3), 1.26-1.22 (m, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 192.5, 173.2, 171.4, 167.5, 136.0, 133.7, 133.4, 131.2, 128.8, 128.5, 126.0, 87.4, 61.5, 60.3, 46.0, 14.3, 14.1.

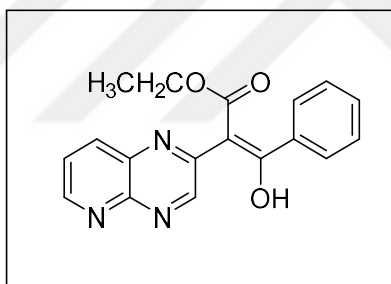
4.9. 1,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-2,3-dione



Verim; %35, m.p: --, Renk; koyu gri kati.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12.32 (s, 1H, NH), 11.96 (s, 1H, NH), 8.04 (dd, J = 1.15, 4.67, 1H, Ar-H), 7.44 (dd, J = 1.15, 7.77, 1H, Ar-H), 7.11 (dd, J = 4.67, 7.77, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ = 156.4, 155.2, 142.4, 139.6, 122.7, 122.2, 119.2.

4.10. ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)acrylate

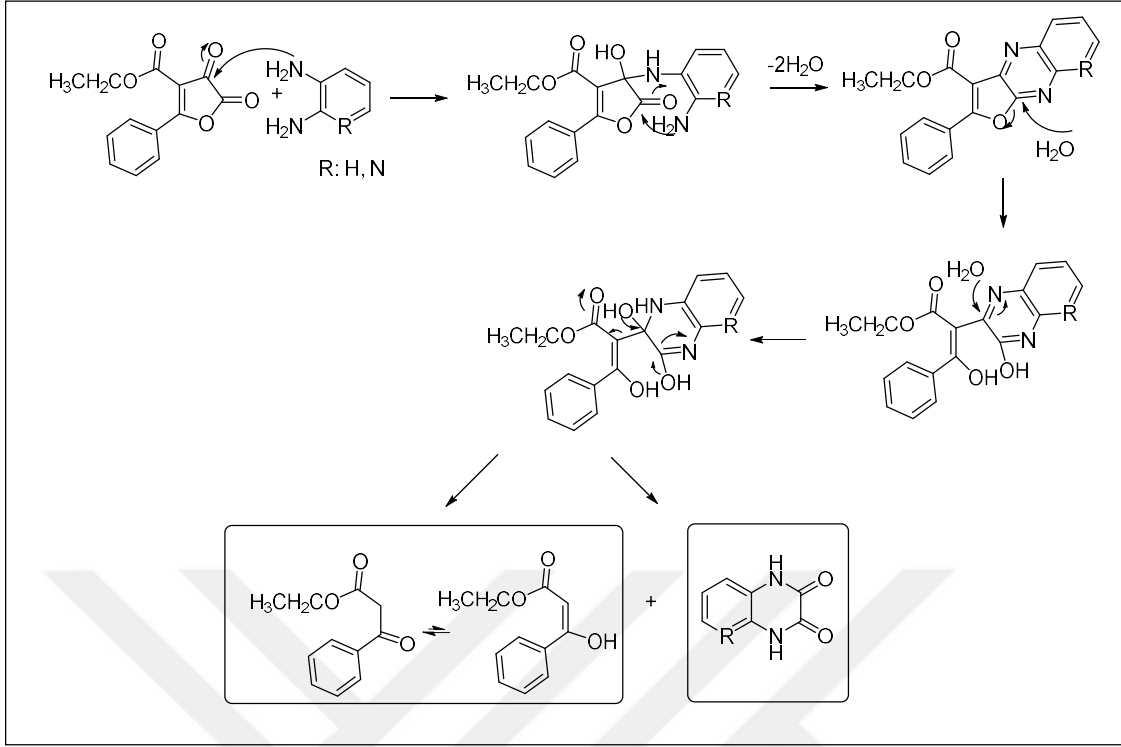


Verim; %70, m.p: --, Renk; sarı kati.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 11.83 (s, 1H, OH), 11.17 (s, 1H, CH), 8.05 (dd, J = 1.37, 4.93, 1H, Ar-H), 7.99-7.96 (m, 2H, Ar-H), 7.55-7.51 (m, 1H, Ar-H), 7.46-7.42 (m, 2H, Ar-H), 6.80 (dd, J = 4.93, 7.86, 1H, AR-H), 6.40 (dd, J = 1.37, 7.86, 1H, Ar-H), 4.17 (qd, J = 2.21, 7.07, 2H, OCH_2), 1.10 (t, J = 7.07, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 192.3, 167.4, 157.6, 144.3, 140.5, 138.6, 138.5, 132.5, 128.6, 128.4, 122.7, 119.8, 118.6, 103.5, 61.1, 14.0.

5. TARTIŞMA

Kinoksalin türevleri literatürde 2,3-furandion bileşiklerinin orto-fenilendiamin ile olan reaksiyonlarından elde edildiği rapor edilmiştir. Daha önce sentezlenen bu bileşikler benzene oda sıcaklığında 1,2-diaminobenzen ve 1,2-diaminopiridin ile yaklaşık 1 saat reaksiyona sokulduğunda sadece karşılık gelen kinoksalin türevi elde edilirken yapılan bu çalışmada farklı optimum şartlar araştırıldı. Kinoksalin türevleri yanında farklı bileşiklerinde oluştuğu tespit edildi. Önceki çalışmalarda 2,3-furandion bileşiklerinin etoksikarbonil ve benzoil grupları korunurken sıcakta benzen, ksilen ve asetik asitte yapılan reaksiyonlarda bu grupların koptuğu gözlemlendi. Elde edilen kinoksalin türevleri ve yan ürünlerin reaksiyon mekanizmaları aydınlatıldı. Bu bileşiklerin yapıları ¹H-NMR ve ¹³C-NMR, IR ve Kütle Spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatıldı. Grubumuz tarafından 4-etoksi-5-fenil-2,3-furandion bileşiği ile benzene-1,2-diamine bileşiğinden kinoksalin türevlerinin sentezi ilk defa gerçekleştirilmiştir. 4-etoksi-5-fenil-2,3-furandion bileşiği etilbenzoil asetat ile okzalil klorürün oda sıcaklığındaki reaksiyonundan elde edildi. Elde edilen furandion (1mmol) bileşiği benzene-1,2-diamine (1mmol) ile oda sıcaklığında kuru benzene yaklaşık 40 dk sonra reaksiyonun bittiği TLC metod ile belirlendi. Elde edilen çökelti süzülerek alındı. Çökeltinin 1,4-dihidroquinoxaline-2,3-dione olduğu NMR spektroskopisi ile karakterizasyonu sonucu belirlendi. Süzüntü evapore edilerek kolon kromatografi yöntemiyle 1/5 etil asetat/n-hekzan karışımında saflaştırıldı. Alınan ham NMR verileri %80 ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(quinoxalin-2-yl)acrylate ve %20 ise ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate olduğunu, hatta totomerik formunda görüldüğü yan ürünler karakterize edildi. Şekil 6.1' de gösterilen reaksiyon mekanizmasında öncelikle ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(quinoxalin-2-yl)acrylate bileşiğinin oluştuğu, daha sonra ortamda bulunan su molekülünün, azot atomlarının bağlı olduğu C₂ ve C₃ karbon atomuna atak ederek 1,4-dihidroquinoxaline-2,3-dione türevini ve ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate yan ürünlerinin önerilen reaksiyon mekanizması üzerinden yürüdüğü tahmin edilmektedir. Alınan NMR, IR ve LC-MS-MS verileri elde edilen molekülleri desteklemektedir.



Şekil 5.1. Reaksiyon mekanizması.

Deney 4-etoksi-5-fenil-2,3-furandion bileşiği ile pyridine-2,3-diamine de yapıldığında, % 35 oranında 1,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-2,3-dione ana ürün olarak elde edilirken yan ürün olarak süzükten alınan ham NMR ile % 70 ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)acrylate, %30 oranında tautomerik yapıda ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate elde edildi. Reaksiyonun NMR spektroskopisi verilerinin karakterizasyonu ile önerilen mekanizma ile yürüdüğü görüldü. Çalışmamızda ana ürünün 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione türevleri olduğunu yan ürün olarak ethyl (E)-3-hydroxy-3-phenyl-2-(quinoxalin-2-yl)acrylate türevlerinin oluştuğu reaksiyon mekanizmasıyla ortaya koyuldu.

6. SONUÇ

4-etoksi-5-fenil-2,3-furandion bileşigi ile kinoksalin türevlerinin sentezi şimdiye kadar araştırmacılar tarafından hiç rapor edilmemiştir. İlk defa grubumuz tarafından 4-etoksi-5-fenil-2,3-furandion bileşigi ile kinoksalin bu tür türevlerinin eldesi gerçekleştirilmiştir. Gerek 40 dk gibi çok kısa zaman aralığında sentezlenmiş olması ve gerekse oluşan kinoksalin türevlerinin saflaştırmaya ihtiyaç duyulmaması bakımından ekonomik bir sentez yöntemi ortaya konulmuştur. Bu alışmada Kinoksalin türevleri yanında farklı bileşiklerinde oluştuğu tespit edildi. Önceki çalışmalarda 2,3-furandion bileşiklerinin etoksikarbonil ve benzoil grupları korunurken sıcakta benzen, ksilen ve asetik asitte yapılan reaksiyonlarda bu grupların koptuğu gözlendi.

KAYNAKLAR

- Aydın, M., Arsu, N., Yagci, Y., 2005. Mechanistic Study of Photoinitiated Free Radical Polymerization Using Thioxanthone Thioacetic Acid as One-Component Type II Photoinitiator. *Mechanistic Study of Photoinitiated Free Radical*, **38**: (10) 4133-4138.
- Aydoğan, F., 1999. *Fenil-substitue Diazinin İndirgenmesi, Dianyonunun Oluşumu ve Nükleofilik Substitusyon Reaksiyonları*. Yıldız Teknik Üniversitesi, Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Hepbay, Ç., 2013. *Bazı Kinoksalin Türevlerinin Sentezi*. Selçuk Üniversitesi, Doktora Tezi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Khier, S.C., Deleuze-Masquéfa, G., Moarbess, F., Gattacceca, D., Margout, I., Solassol, J.F., Cooperd, F., Pinguet, P.A., Bonnet, F.M.M., Bressolle, Eur. J., 2010. *Pharm. Sci.*, **39**: 23-29.
- Kinashi, H., Otten, S.L., Duncan, J.S., Hutchinson, C.R., 1988. Frequent loss and restoration of antibiotic production by *Streptomyces Iaseliensis*, *Journal of Antibiotics*, **41**: 624-637.
- Kollenz, G., Igel, H. und Ziegler, E., 1972. *Synthesis Heterobicyclic Compound*, **11**:679-680.
- Kollenz, G., Ziegler, E., Ott, W., 1973a. Synthesis of 5-benzoyl-6-phenyl-1,3 oxazinones. *Organic Preparations and Procedures International*, **5**: 261-264.
- Kollenz, G., Ziegler, E., Ott, W., und Igel, H., 1976. Zur reaction von furandion mit Haktiven nucleophilen. *Synthesen Von Heterocyclen*, **31b**:1511-1514.
- Kollenz, G., Ott, W., Ziegler, E., Peters, K., Von Schnering, H.G. und Quast, H., 1980. Struktur der [4+1] cycloaddukte aus phenylisocyanid und pyrroldionen. *Liebigs Ann. Chem*, 1801-1813.
- Kollenz, G., Akçamur, Y., 1981a. Cycloadditionen Nach Thermolyse Heterocyclischer Fünfiring-dionen, *İstanbul Üniversitesi. Fen Fakültesi Mec.*, **46**: 59-74.
- Kollenz, G., Akçamur, Y. 1981b. Cycloadditionen an Heterocyclischer Fünfiringdionen, *İstanbul Üniv. Fen Fak. Mec.*, **46**:75-79.
- Kollenz, G., Akçamur, Y., 1981a. Cycloadditionen Nach Thermolyse Heterocyclischer Fünfiring-dionen, *İstanbul Üniv. Fen Fak. Mec.*, **46**:59-74.
- Kollenz, G., Ott, W., Ziegler, E., Peters, E.M., Peters, K., Von Schnering, H.G., Formacek, V., Quast, H., 1984a. Struktur der 1: 1 addukte Von arylisocyaniden an furandion. *Liebigs Ann. Chem.*, **1**:1137-1164.
- Kollenz, G., Penn, G., Ott, W., Peters, K., Peters, E.M., Von Schnering, H. G. 1987. Heteroanalogous deazapurines via novel 4+2 cycloadditione. *Heterocycles*, **26**: 625.
- Landquist, J.K., 1953. Quinoxaline n-oxides part 1. the oxidation of quinoxaline and itsbz-substituted derivatives *J. Chem. Soc.*, **1**: 2816-2821.
- Maxer, A., Salzmann, U., Hofer, F., 1971. Die Amino alkylierung von ⁴C hinoxalinenund Chinoxalonen 6. Mitteilung über grignard-reaktionenmit halogen alkyl aminen, *Helv. Chim. Acta*, **54** (8): 2507-2516.
- Obata, N., Takizawa, T., 1969. A Simple Synthesis Pirandion Derivatives (1) *Tetrahedron Lett.*, **39**: 3403-3406.
- Ott, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1976a. Cyclocondansation von Oxalyl Chlorid mit 1,3-H Aktiven Carbonyl-varbindungen. *Synthesis*, **8**: 546.

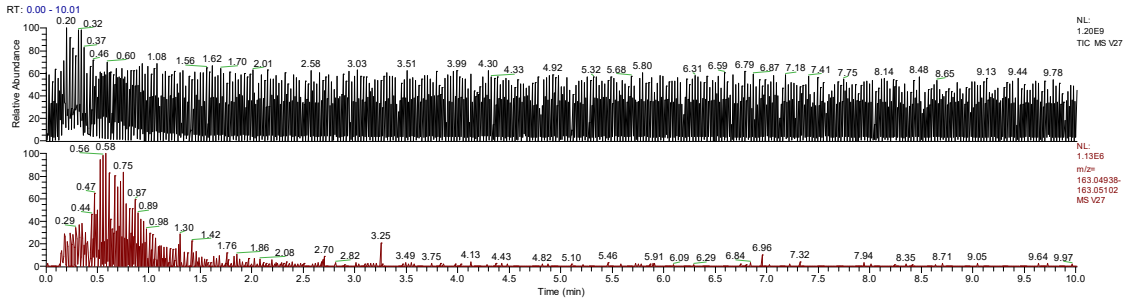
- Ott, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1975. Reaktionen von Furandion mit Schiffschén Basen. *Synthesis*, **7**: 433-434.
- Ott, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1976b. Umzotzung von Furandion mit Ophenylendiamin. *Synthesis*, **7**: 477-478.
- Ott, W., Terpetsching, E., Sterk, H., Kollenz, G., 1987. Struktur der cycloaddukte Vonalkylimien an furandion eine rinchtigstellung. *Synthesis*, **7**:176-179.
- Padmavathy, K., Gopalpur, N., Geetha, K.V., 2011. A rapid synthesis of quinoxalines starting from ketones, *Tehrahedron Letters.*, **52**: 544-547.
- Penn, G., 1984. Diss. Universty Graz., P., 53 ff. Terpetsching E., 1986. Dipl. Universty. Graz. Sano T., Horiguchi Y., Toda J., Imafuku K., Tsuda Y., 1984. Reaktions ofFurandione with arylamin. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**: 497.
- Sarges, R., Howard, H.R., Browne, R.G., Lebel, L.A., Seymour, P.A., Koe, B.K., 1990. 4-Amino[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalines. A novel class ofpotent adenosine receptor antagonists and potential rapid-onset antidepressants, *Journal of Medicinal Chemistry*, **33**: 2240-2254.
- Schellenberg, M., 1970. Die tautomeri eglei chge wichte von dihydro chinoxalinen, *Helv. Chim. Acta*, **53** (5): 1151-1168.
- Şener, A., Genç, H., Tozlu, İ., Şener, M.K., 2004. Studies on the Reactions of 4-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-2,3-dihydro-2,3-furandione with some NH Nucleophiles, *Turk J. Chem.* **28**: 659-665.
- Şener, A., Tozlu, İ., Genç, H., Bildirici, İ., Arısoy, K., 2007. Synthesis and some reactions of 4-(Ethoxycarbonyl)-1,5-Diphenyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic Acid, *J. Heterocyclic Chem.*, **44**: 1077-1081.
- Şener, A., Eskinoba, S., Bildirici, İ., Genç, H., Kasımoğulları, R., 2007. A Study on Chemical Behaviors of Some 4-Pyrones Synthesized By One-Step Reactions towards Various Amines, *J. Heterocyclic Chem.*, **44**: 337-341.
- Wentrup, C., Winter, H.W., Gross, G., Netsch, K.P., Kollenz, G., Ott, W., Und Biedermann, A.G., 1984. Acyl and Thioacyl Ketenes. *Angewandte Chemie.*, **10** (23): 800-802.
- Wentrup, C., Kollenz, G., 1985. ¹³C and ¹⁷O-lakoling Studies of Novel Rearrangements with Dioxoheterocycles. *Syntesis and Applications of İzotopically Labeled compounds*, **35**: 515-516.
- Ziegler, E., Eder, M., Beleggratis, C., Prewedourakis, E., 1967. Reaktionen von Furandion mit o-nücleophilen. *Monats.Chem.*, **98**: 2249-2251.
- Ziegler, E., Kollenz, G., Igel, H., 1971a. Cycloadditionen nach Thermolyse Furandionen. *Monats. Chem.*, **102**: 1769.
- Ziegler, E., Kollenz, G., Ott, W., 1973. Reaktionen von Furandion mit Schiffshen Basen. *Synthesis*, **11**: 679-680.
- Ziegler, E., Kollenz, G., Ott, W., 1976. Zur reaktion von heterocyclischenfunfiring 2,3-dionen mit phenylisocyanid. *Liebigs Ann.Chem.*, **11**: 2071-2082.

EKLER

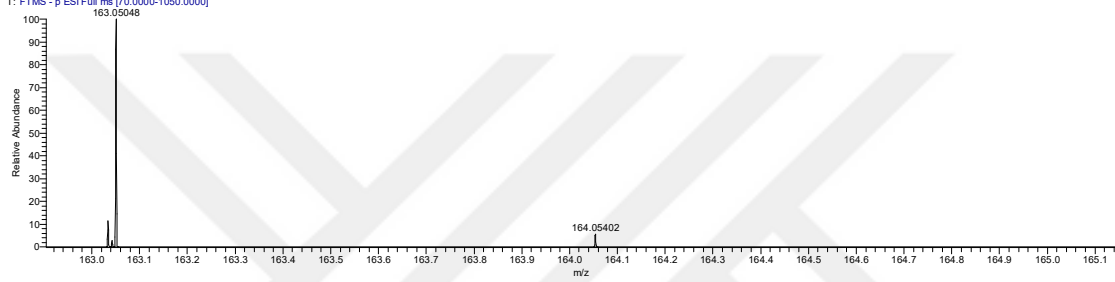
Ek 1.1. 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione sentezinin LC-MS

C:\TraceFinderData\...Data\V27

01/31/18 18:40:24

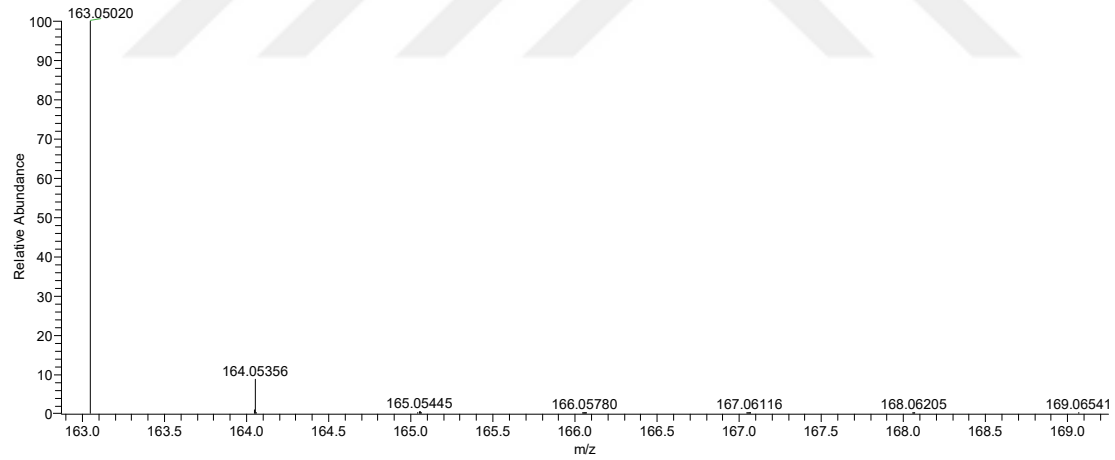


V27 #83 RT: 0.58 AV: 1 NL: 1.11E8
T: FTMS - p ESI Full ms [70.0000-1050.0000]



V27 ⁺H

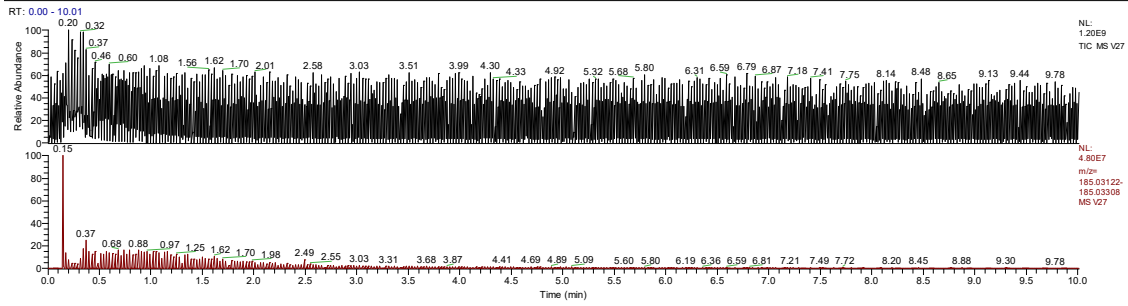
C₈H₆N₂O₂ ⁺H: C₈H₇N₂O₂ pa Chrg 1



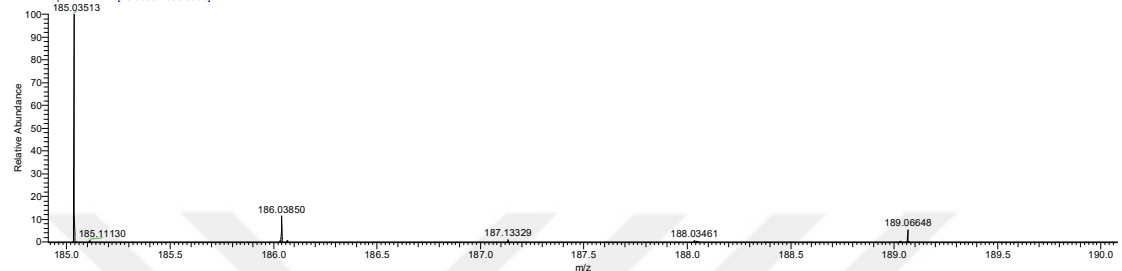
⁺NA

C:\TraceFinderData\...Data\V27

01/31/18 18:40:24

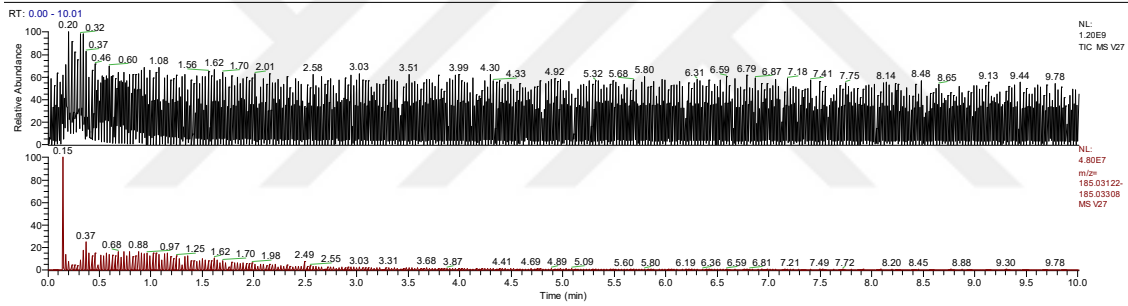


V27 #59 RT: 0.42 AV: 1 NL: 2.04E6
T: FTMS - p ESI Full ms [70.0000-1050.0000]

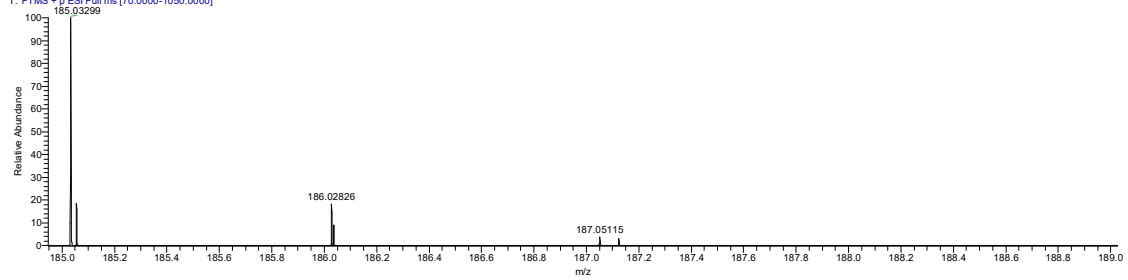


C:\TraceFinderData\...Data\V27

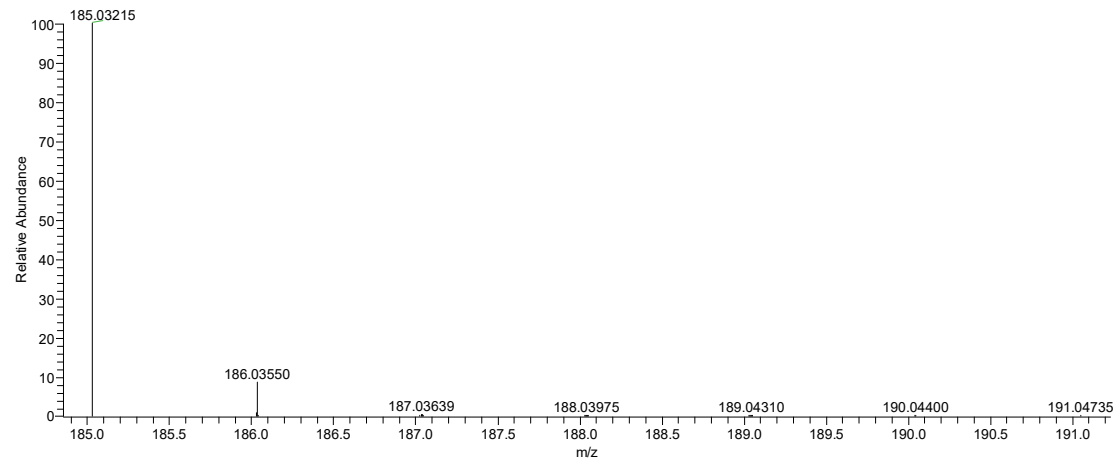
01/31/18 18:40:24



V27 #49 RT: 0.34 AV: 1 NL: 7.93E6
T: FTMS - p ESI Full ms [70.0000-1050.0000]



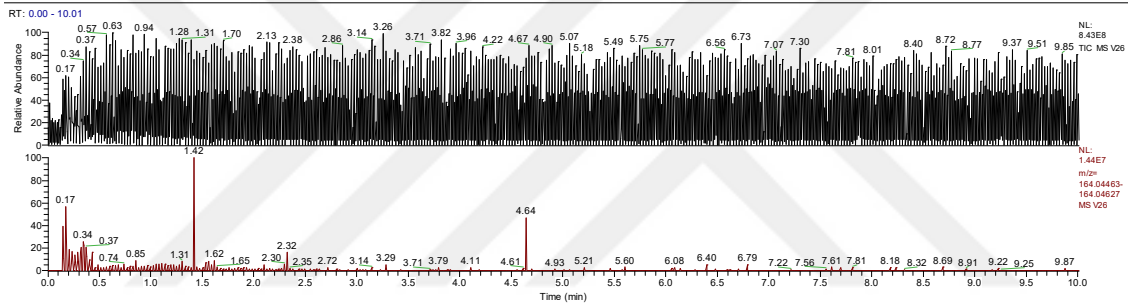
C8H6N2O2 +Na: C8 H6 N2 O2 Na1 pa Chrg 1



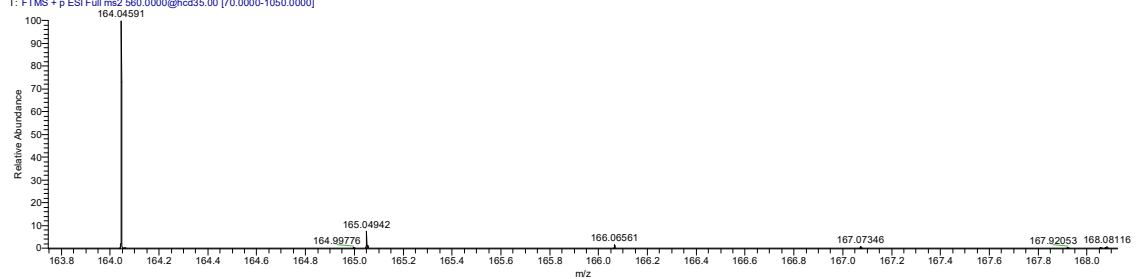
Ek 2.4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-2,3-dione LC-MS

C:\TraceFinderData\1\Data1\V26

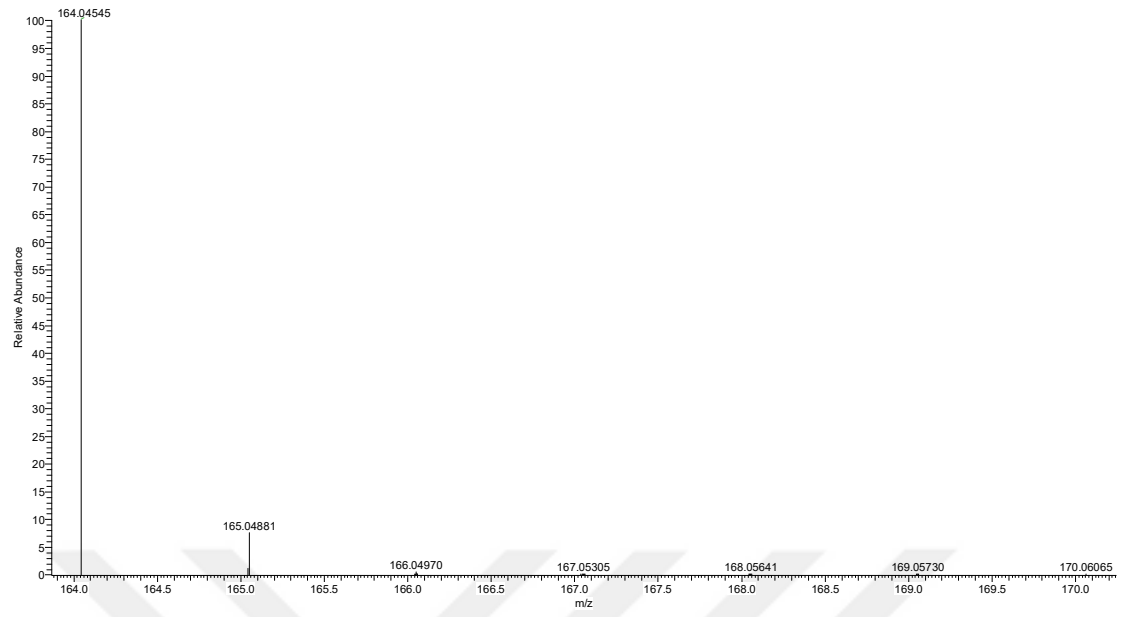
01/31/18 18:29:46



V26 #26 RT: 0.18 AV: 1 NL: 3.81E8
 T: FTMS + p ESI Full ms2 560.0000@ncd35.00 [70.0000-1050.0000]

V26 ⁺H

C7H5N3O2 +H: C7 H6 N3 O2 pa Chrg 1

⁺H

ÖZ GEÇMİŞ

1992 yılında Trabzon'da doğdu. İlk öğretimini TED Van Koleji, lise eğitimini Şehit Koray Akoğuz Lisesi'nde tamamladı. 2009 – 2010 akademik yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde lisans eğitimine, 2014 yılında ise Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Eğitimine başladı. 2019 yılında Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Eğitimini tamamladı.



T.C
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 04.07/2019

Tez Başlığı / Konusu:

..... KİNOGRAFIN VE TÜZENLERİNİN ELDE
..... YÖNTEMLERİ

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam ...64..... sayfalık kısmına ilişkin, ..04../..07../2019. tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından ..Tuzaitin...intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinalite raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % ..12..... (00.12...) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinalite Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

16.07.2019
Tarih ve İmza


Adı Soyadı: ..Halise Büşra ALKAN.....

Öğrenci No: ..189.1000.2073.....

Anabilim Dalı: ..Kimya Ana Bilim Dalı.....

Programı:

Statüsü: Y. Lisans Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR

Prof. Dr. Harun GENCİ

(Unvan, Ad Soyad, İmza)

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR

Doç. Dr. Serhat KARACA
Enstitü Müdür Yrd.

(Unvan, Ad Soyad, İmza)