

Tezimin bir kısmından veya tamamından
yararlanılabilir.

**BAZI 6-KLORO VE 6,7-DİKLORO-
2,3-DİSÜBSTİTÜE KİNOKSALİN
TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ, YAPI
AYDINLATMALARI, FİZİKOKİMYASAL
PARAMETRELERİ VE ANTİKANSER
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

Ecz. Derya AKAR

Yüksek Lisans Tezi

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Şubat - 2001

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Derya AKAR'ın " Bazı 6-kloro ve 6,7-Dikloro-2,3-Disübstitüe Kinoksalin Türevlerinin Sentezleri, Yapı Aydınlatmaları, Fizikokimyasal Parametreleri ve Antikanser Etkilerinin İncelenmesi Üzerine Çalışmalar" başlıklı Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki Yüksek Lisans Tezi 9.2.2001 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı):	Prof. Dr. İlhan İSİKDAĞ	
Üye	: Prof. Dr. Ningür NOYANALPAN	
Üye	: Prof. Dr. Ümit UĞUÇU	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 24.1.2001 tarih ve 3/1 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü



Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphanesi

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI 6-KLORO VE 6,7-DİKLORO-2,3-DİSÜBSTİTÜE KİNOKSALİN TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ, YAPI AYDINLATMALARI, FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELERİ VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN İNCELENMESİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Ecz. Derya AKAR

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ

2. Danışman : Yard. Doç. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN

ŞUBAT-2001

Bu tez çalışmasında ana yapı olarak 6-kloro-kinoksalin çekirdeğini içeren toplam 12 adet bileşik sentez edilmiştir. Bu bileşiklerden 6 adedi orijinal olup , diğer 6 adedine ise literatürde rastlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerden orijinal olanlar, rekristalizasyon yöntemi ile saflaştırıldıktan sonra, spektral ve elementel analiz sonuçlarına bakılarak yapıları aydınlatılmıştır. Literatürde kayıtlı bileşikler için ise, erime derecesi karşılaştırması yapılmıştır. Sentezlerde, 1,2-dikarbonil bileşiği 4-kloro veya 4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin ile glasiyel asetik asid'li ortamda reaksiyona sokularak kinoksalin türevlerine geçilmiştir.

Sentezlenen 6-kloro ve 6,7-dikloro-2,3-disübstitüe-kinoksalin türevi bileşiklerin MTT yöntemi ile toksisiteleri belirlenmiş ve in vitro olarak DNA sentezi analizi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulguların ışığında, test edilen bileşiklerin ilaç olarak kullanılabilir potansiyelde olmadıkları saptanmıştır.

Bu araştırmanın devamı olarak, ileride yapılması planlanan yapı-etki çalışmalarına baz oluşturulması amacı ile, bileşiklerin bazı fizikokimyasal parametreleri tayin edilmiştir. Çalışmalarda, sterik, elektronik ve bazı hidrofobik parametre değerleri, doğrudan tablo değerlerinden yararlanılarak hesaplanmış, R_M hidrofobik parametre değerleri ise, deneysel bulgulara dayandırılarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: 6-kloro veya 6,7-dikloro-2,3-disübstitüe kinoksalin, MTT, antikanser, fizikokimyasal parametreler

ABSTRACT

Master of Science Thesis

THE STUDIES ON THE SYNTHESSES, STRUCTURE
ELUCIDATIONS, PHYSICOCHEMICAL PARAMETERS AND
INVESTIGATION OF ANTICANCER EFFECTS OF 6-CHLORO AND
6,7-DICHLORO-2,3-DISUBSTITUTED-QUINOXALINE DERIVATES

Pharm. Derya AKAR

Anadolu University

Institute Of Health Science

Supervisor : Prof. Dr. İlhan İŞIKDAĞ

2nd Supervisor : Assist. Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN

February 2001

In this thesis, total of 12 compounds were synthesized whose main structures were 6-chloro-quinoxaline nuclei. Six of the synthesized compounds are reported the first time and the other six compounds are placed in literature. The original compounds were purified using recrystallization method and their structure elucidations were performed using spectral methods and elementary analysis. Melting points of the reported compounds were compared with melting point values in literature. Quinoxaline derivatives were obtained by the reaction of 1,2-dicarbonyl compounds with 4-chloro or 4,5-dichloro-1,2-phenylenediamine in the presence of glacial acetic acid.

Toxicities of 6-chloro and 6,7-dichloro-2,3-disubstituted quinoxaline derivatives were determined by MTT method and their effects on *in vitro* DNA production were analysed using cultures of normal and malignant cells. On the basis of findings obtained, tested compounds were found to have not potential usage as drugs.

Some physicochemical parameters of the compounds were determined to form the basis for the SAR studies which are planned as the continuation of this study. Steric, electronic and some hydrophobic parameters values were calculated directly using table values, while R_M hydrophobic parameter values were determined using experimental data.

Key Words: 6-chloro or 6,7-dichloro-2,3-disubstituted-quinioxaline, MTT, anticancer, physicochemical parameters

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans süresince ve tez çalışmalarında yardımlarını hiç bir zaman esirgemeyen, anlayış ve hoşgörüsü ile çalışmalarımı destekleyen tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ'a, çalışmalarım boyunca bilgi ve önerileriyle beni destekleyen tez 2.danışmanım Sayın Hocam Yard. Doç. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN'a, çalışmalarım süresince yardımları ile beni yönlendiren Sayın Hocam Prof. Dr. Ümit UÇUCU'ya, ve Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı'ndaki diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Bileşiklerin toksisite ve antikanserojen etki testlerini büyük bir özveri ile gerçekleştiren Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. Zerrin SELLER İNCESU'ya,

Maddi ve manevi destekleri, sonsuz anlayış ve sevgileri ile daima yanımda olan aileme,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen ve katkısı bulunanlara,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TERMİNOLOJİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK BİLGİLERİ	2
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	14
3.1.Kullanılan Kimyasal Madde ve Aletler	15
3.1.1.Kimyasal Maddeler	15
3.1.2.Aletler	16
3.2.Yöntemler	17
3.2.1.Genel Sentez Yöntemi	17
3.2.1.1.Reaksiyon Mekanizması	18
3.2.2. Fizikokimyasal Parametreler	20
3.2.2.1. Hidrofobik Parametreler	20
3.2.2.1.1. Partisyon Katsayısı	20
3.2.2.1.2. Parakor	23
3.2.2.1.3. Hidrofobik Sübstitüent Katsayısı	25
3.2.2.2. Sterik Parametreler	26
3.2.2.2.1. Molekül Ağırlığı	26

3.2.2.2.2. Moleküler Refraksiyon	27
3.2.2.2.3. Moleküler Hacim	29
3.2.2.2.4. Moleküler Konnektivite İndeksi	30
3.2.2.3. Elektronik Parametre	32
3.2.2.3.1. Elektronik Süstitüent Katsayısı	32
3.2.3. Farmakolojik Metod	35
3.2.3.1. Hücre Kültürü	35
3.2.3.2. Toksikite Çalışması [MTT Boya Redüksiyonu (İndirgenmesi) Yöntemi]	35
3.2.3.3. DNA Sentezi Analizi	36
3.2.3.4. Farmakolojik Etki Sonuçları	42
4. DENEYSEL KISIM	43
4.1. Sentezlenen Bileşikler	43
4.1.1. 6-kloro-2,3-difenilkinoksalin	43
4.1.2. 6-kloro-2,3-di-(p-toluil)kinoksalin	44
4.1.3. 6-kloro-2,3-di-(p-anisil)kinoksalin	45
4.1.4. 6-kloro-2,3-di-(2-furil)kinoksalin	46
4.1.5. 6-kloro-asenafto[1,2-b]kinoksalin	47
4.1.6. 6-kloro-fenantro[9,10-b]kinoksalin	48
4.1.7. 6,7-dikloro-2,3-difenilkinoksalin	49
4.1.8. 6,7-dikloro-2,3-di-(p-toluil)kinoksalin	50
4.1.9. 6,7-dikloro-2,3-di-(p-anisil)kinoksalin	54
4.1.10. 6,7-dikloro-2,3-di-(2-furil)kinoksalin	59
4.1.11. 6,7-dikloro-asenafto[1,2-b]kinoksalin	60
4.1.12. 6,7-dikloro-fenantro[9,10-b]kinoksalin	61

4.2.	İnce Tabaka Kromatografisi Yöntemi ile Çalışmalar	63
4.2.1.	R_f Değerinin Saptanması	63
4.2.2.	R_M Değerinin Saptanması	63
5.	SONUÇ VE TARTIŞMA	64
6.	KAYNAKLAR	66
	ÖZGEÇMİŞ	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 6-kloro-2,3-difenil-7-metilkinoksalin	2
Şekil 2. 6-kloro-2,3-bis(m-nitrofenil)kinoksalin	3
Şekil 3. 1,2-dikloro-4,5-dinitrobenzen ve 4,5-dikloro- 2-nitroanilin'in indirgenmesi.	5
Şekil 4. 2,3-dimetil-6-klorokinoksalin-1,4-dioksit	5
Şekil 5. 2,3-bis(bromometil)6-klorokinoksalin	7
Şekil 6. 1-iyodo-8,9-dinitroasenaftofenazin	8
Şekil 7. 6,7-dikloro-2-(nitrometil)kinoksalin	8
Şekil 8. 2-fenil-3-piperazinil-6-klorokinoksalin	9
Şekil 9. α -(3-metil-2-kinoksalinil)-N-metilnitron-1,4-dioksit	10
Şekil 10. 6,7-dikloro-2-metil-3-(p-metilfenil)kinoksalin	10
Şekil 11. 2-fenil-6,7-diklorokinoksalin	10
Şekil 12. 2-fenil-6,7-diklorokinoksalin	11
Şekil 13. 6,7-dikloro-2-metil-3-bromometilkinoksalin ve 6,7-dihalo- 2,3-diariletetilkinoksalin	12
Şekil 14. 6-kloro-2-fenilaminometilkinoksalin	12
Şekil 15. 6-kloro-2-fenilkinoksalin-1,4-dioksit	13
Şekil 16. 2-sübstitüe-3-metil-6,7-diklorokinoksalin-1,4-dioksit	13
Şekil 17. Bileşiklere ait genel sentez şeması	17
Şekil 18. Bileşiklere ait reaksiyon mekanizması	18
Şekil 19. Bileşik No.8'e ait NMR spektrumu	51
Şekil 20. Bileşik No. 9'a ait NMR spektrumu	55
Şekil 21. Bileşik No. 9 için önerilen Mass parçalanma şeması	58

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 1. Bileşiklere ait bazı özellikler	19
Tablo 2. Bazı süstitüentlerin log P değerleri	23
Tablo 3. Atomik ve yapısal sabiteler	24
Tablo 4. Bazı süstitüentlerin π değerleri	26
Tablo 5. Bazı bağların “Molar Refraksiyon” değerleri	28
Tablo 5. Bazı bağların “Molar Refraksiyon” değerleri (devam)	29
Tablo 6. Atomik hacim değerleri	29
Tablo 7. Heteroatomlar için valans delta değerleri	31
Tablo 8. Bazı süstitüentlerin σ değerleri	33
Tablo 9. Sentez edilen bileşiklere ait fizikokimyasal parametre değerleri . .	34
Tablo 10. Bileşiklere ait elementel analiz değerleri	62

KISALTMALAR DİZİNİ

DNA: Deoksi ribo nükleik asid

DMSO: Dimetilsülfoksid

DMEM: Dulbecco Modified Eagle Medium

EDTA: Etilendiamin tetra asetik asit

ELISA: Belirli bir enzimle işaretlenmiş test maddesi (antijen veya antikor) kullanılarak spesifik antijen veya antikorun belirlenmesi amacıyla uygulanan çok duyarlı bir laboratuvar yöntemi.

FCS: Foetal calf serum

İTK: İnce tabaka kromatografisi

MASS: Kütle spektrometre

MTT: [3-(4,5-Dimetiltiyazolil-2)-2,5-difeniltetrazolum bromür]

NMR: Nükleer Magnetik Rezonans

PDGF-RTK : Platelet-derived growth factor-receptor tyrosine kinase

RNA: Ribo nükleik asit

UV: Ultraviyole

TERMINOLOJİ

Absorbabilite: Emilebilme özelliği.

Alzheimer hastalığı: 40-50 yaşları arasında başlayan serebral kortekste atrofi ve beyin damarlarında arteriyoskleroza bağlı bunama.

Analjezik: Ağrıyı ortadan kaldıran; ağrı kesici ilaç.

Analog: Yapıları farklı olmasına rağmen aynı özellikleri gösteren iki madde veya bileşikten her biri.

Antibakteriyel: Bakterilerin gelişmesini durduran veya önleyen tedavi edici ilaç.

Antidepresan: Depresyonu önleyen, kişiye zindelik veren; depresyonu önleyici ilaç.

Antihelmentik: Bağırsak solucanlarını öldürücü ilaç.

Antiinflamatuvar: İltihabı önleyici, iltihabı tedavi edici.

Antikanser: Kötü huylu tümöreü önleyen.

Antimalaryal: Sıtmayı önleyen, sıtmayı önleyici veya tedavi edici ilaç.

Antimikotik: Mantarların gelişmesini durduran veya onları öldüren ilaç.

Antimikrobiyal: Mikropların gelişmesini önleyen; mikropları öldüren.

Antispazmodik: Spazm önleyen, spazmı çözen; spazmı önleyici veya ortadan kaldıracı ilaç.

Atopik dermatit: Allerjik durumla ilgili dermatit.

Bacterisid: Bakterileri öldürücü madde.

Crohn's hastalığı: Genellikle ileum'un son kısmını tutan barsak duvarında granümatöz doku artımının eşlik ettiği derin ülser oluşmasıyla belirgin çok kere fistül veya tıkanmaya uzanan barsak hastalığı.

Dispersiyon: Dağılma, ayrılma, çözülme.

Developman: Sürüklenerek yükselme.

Eliminasyon: Atılma, uzaklaştırma, özellikle metabolizma atıklarının vücuttan dışarı atılması.

Endotoksik şok: Bakteri toksinlerinin kana geçmesi ve dokulara yayılması sonucu gelişen şok.

Fibroblast: Kendisinden bağ dokusu hücresinin gelişeceği öncü hücre; fibrosit öncüsü madde.

Fikse etmek: Sabitleştirmek.

Fotoinitiasyon: Işık ile hareketle geçirmek, başlatmak.

Fotoliz: Işığa maruz kalma nedeniyle erime, ışık etkisiyle çözülme.

Fotopolimerizasyon: Işık maddesiyle aynı iki maddenin iki veya daha fazla molekülün birleşmesi ile molekül ağırlığı daha yüksek bileşik oluşması.

Fungusit: Mantarları öldürücü madde.

Germisid: Mikropları öldürücü madde.

Herbisidal: Bitki öldürücü.

Hücre proliferasyon: Hücrenin hızla çoğalması.

Immunoassay: Belli bir hastalık veya allerjik durumun analizi.

İnflamasyon: Enfeksiyon veya yarabiyet yaratıcı etkene karşı dokunun kendini savunma amacıyla gösterdiği reaksiyon; enfeksiyon veya yarabiyete karşı dokuda meydana gelen ağrı, şişme, kızarıklık, ısı artışı ve eksüdasyonla belirgin durum, iltihaplanma.

İnhibisyon: Önleme, durdurulma, baskı altında tutulma.

İnhibitor: Etkiyi gideren.

İnkübasyon: Etüve koyarak üremesini sağlamak.

İn vivo: Canlı içinde, canlı vücudunda.

İn vitro: Cam tüp içinde, test tübü içinde.

Malarya: Sıtma; Plasmodium cinsi parazitlerin sebep olduğu hastalık.

Mitokondriyal dehidrojenaz: Hücre protoplazması içinde serpilmiş bulunan küçük tanecikler.

Onkojen: Tümör oluşmasına sebep olucu, tümör yapıcı.

Platelet: Trombosit.

Polarizabilite: Polarlanabilme, birbirine zıt etkiye sahip iki kutba sahip olabilme.

Polimerizasyon: Aynı maddenin iki veya daha fazla molekülünün birleşmesi ile molekül ağırlığı daha yüksek bileşik oluşması.

Radyasyon: Belli bir odaktan çevreye enerji, ışın veya dalga yayılması.

Refraktivite: Işık ışınlarını kırmak.

Septik şok: Endotoksik şok.

Serotoninmimetik: Damar duvarlarını büzücü etkiye sahip bir maddeyi (serotonin) taklit edebilen.

Sitotoksik: Bakteri veya mantarlarla enfekte bitkisel gıda maddeleri.

Stimülasyon: Uyarma, harekete sevk etme, tembih etme.

Substrat: Enzimin etkilediği madde, enzim etkisi ile yapısı değişen bileşik.

Tremor: Titreme

Toksisite: Herhangi bir maddenin zehir etkisi gösterme derecesi.

1. GİRİŞ

DNA molekülü canlının özelliklerini tanımlayan bilgileri içerir ve bu bilgilerin gelecek nesillere iletilmesini sağlar. Bunun yanında DNA, hücre protein (RNA) sentezi ile de görevlidir. Proteinler DNA molekülünde kayıtlı bulunan genetik bilgilere göre üretilirler. Hücre içi protein sentezinin artmasının hücre bölünmesi üzerine stimüle edici bir etkisi vardır. Bu nedenle antikanser etkiye yönelik çalışmalarda DNA sentezini durdurucu bir özellik aranmaktadır.

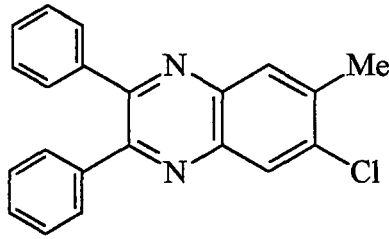
Bu amaçla seçilen kinoksalin yapısı, 1920'li yıllardan bu yana sentezlenen ve yapısı aydınlatılmış bir bileşiktir. Bileşik üzerinde günümüze dek yapılan çalışmalarda antikanser [1,2], antibakteriyel [3-11], antimalaryal [6,12-15], antimikotik [11,16], antispazmodik [17], antihelmentik [18] etkiler gözlenmiştir. Antikanser etkiye yönelik olarak literatüre geçen iki çalışma vardır. Bu çalışmalarda, kinoksalin ve kinoksalinyum bileşiklerinin kimyasal yapılarına bağlı etkileşimleri, tümöre hasar veren etkileri ve tremor oluşturan aktiviteleri gibi daha önce çalışılmayan etkileri çalışılmıştır.

Tez kapsamında sentezlenen 6-kloro ve 6,7-dikloro-2,3-disübstitüe kinoksalinler'in MTT yöntemiyle toksisiteleri belirlenmiştir. Antikanser etkiye yönelik çalışmalarda, SRP7 kanser hücrelerine verilen bileşiklerin bu hücreler üzerindeki olası inhibisyonları ölçülmüştür. Amaç, daha ileri seviyede yapılacak çalışmaların da katkısı ile, test edilen bileşiklerin ilaç olarak kullanılabilirliği konusunda bilgi edinmektir.

2. KAYNAK BİLGİLERİ

Ana yapısını kinoksalin çekirdeğinin oluşturduğu türevlere ait sentez çalışmaları 1920’li yıllarda başlamıştır. Sentezlerde genellikle aromatik diaminlerle benzil türevleri kondensasyona sokulmuştur. Daha sonraki yıllarda ise, aromatik 1,2-dikloro ve aromatik 1,2-dinitro türevlerinin Raney Ni kullanılarak indirgenmesine dayanan sentezler gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin biyolojik etkilerine yönelik çalışmaların başlangıcı ise 1940’lı yıllara rastlamaktadır. Biyolojik etki olarak antikanser [1,2], antibakteriyel [3-11], antimalaryal [6,12-15], antimikotik [11,16], antispazmodik [17] ve antihelmentik [18] etki çalışmaları yapılmıştır.

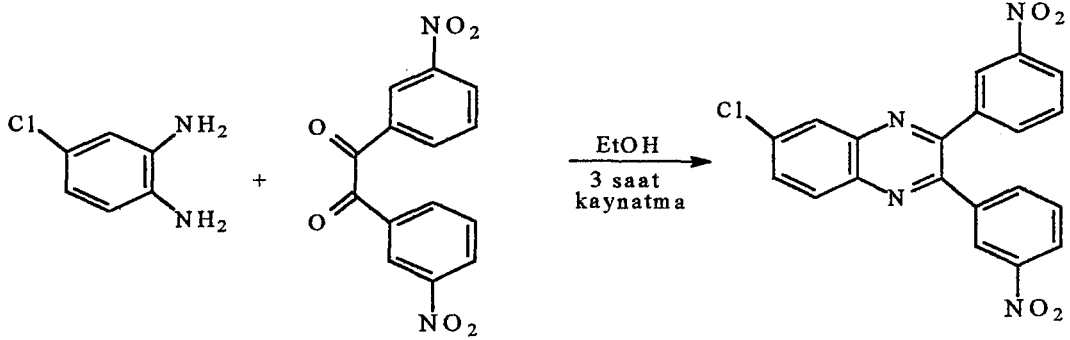
Bu konuda ilk çalışma 1921 yılında Morgan ve Challenor tarafından yapılmış ve benzil ile 4-kloro-5-metil-o-fenilendiaminin glasiyel asetik asit içinde 100 °C’de 15 dakika ısıtılması sonucunda 6(7)-kloro-2,3-difenil-7(6)-metilkinoksalin elde edilmiştir [19].



Şekil 1. 6-kloro-2,3-difenil-7-metilkinoksalin

1933 yılında Mangini ve Deliddo, 1-kloro-3,4-dinitrobenzen.2HCl üzerinde çalışmışlardır. Bu maddeyi Laubenheimer’in yöntemiyle elde ederek Groth ile Bruni ve Padoa’nın çalışmalarını geliştirmişlerdir. Araştırmalarında 1-kloro-3,4-dinitrobenzen.2HCl’i derişik HCl ve kalay içinde renksiz ürün oluşana kadar ısıtarak 1-kloro-3,4-diaminobenzen’i elde etmişlerdir. Sonuçta oluşan bu maddeyi, sodyum asetat ve benzil ile absolü alkol içinde refluks ederek α,β -difenil 3-klorokinoksalin’e ulaşmışlardır [20].

1945'te Hall ve Turner, 3,3' -dinitrobenzil ve 4-kloro-1,2-fenilendiamin'i etanol içinde kaynatarak 6-kloro-2,3-bis(m-nitrofenil)kinoksalin'i sentezlemişlerdir. Daha sonra, bu bileşiklerin yapı ve antimalaryal etkisi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir [12].



Şekil 2. 6-kloro-2,3-bis(m-nitrofenil)kinoksalin

C. N. Hand adlı araştırmacı 1948 yılında Vitamin K analoglarının Mycobacterium tuberculosis üzerine antibakteriyel etkisini araştırmıştır. Vitamin K benzeri maddelerin, Mycobacterium tuberculosis var. hominis metabolizması üzerinde rol oynayabileceğini saptamıştır. Long's medyumuna Tween 80 ve sığır plazması eklendikten 8 gün sonra, mikroorganizmaların kinoksalin-di-N-oksit, 2-metilkinoksalin-di-N-oksit ve türevleri tarafından inhibe edildiğini gözlemlemiştir. [4].

Yine 1948'de Hall tarafından kinoksalin'in S. lactis R'nin büyümesi üzerindeki inhibe edici etkisinin, folik asit ve pteroilglutamik asit tarafından tersine çevrildiğini bulunmuştur [5].

Aynı yıllarda Haworth ve Robinson 2,3,6-triklorokinoksalin'i p-kloroanilin ile aşırı sıcaklıkta 140 °C'de etkileştirerek 6-kloro-2,3-bis(p-kloroanilino)kinoksalin'i elde etmişlerdir. Reaksiyon sıcaklığı 120 °C'ye ulaştığında oluşan ürünün saf olmayan 6-kloro-2,3-bis(2-dietilaminoetilamino)kinoksalin olduğunu saptamışlardır. Bu maddelerin bazıları için antimalaryal testler yapılmış ve 2,6-dikloro-3-(2-dietilaminoetilamino)kinoksalin'in etkisinin Mepakrin[®] 'den daha yüksek olduğu gözlenmiştir [13].

1949 yılında, Wolf ve arkadaşları çeşitli sübtitüe 2-hidroksikinoksalin'leri hazırlamışlardır. Bunlardan 6-kloro türevinin erime derecesi 156-7 °C ve 120-2 °C olarak bulunmuştur. Araştırmalarında sübtitüe 2-aminokinoksalin'leri genel olarak 2-kloro bileşiklerinden yola çıkarak hazırlamışlardır. Ayrıca bu bileşiğin 6-kloro türevlerini 100 °C 'de sentezlemişler ve erime derecesini 215-17 °C olarak bulmuşlardır [14].

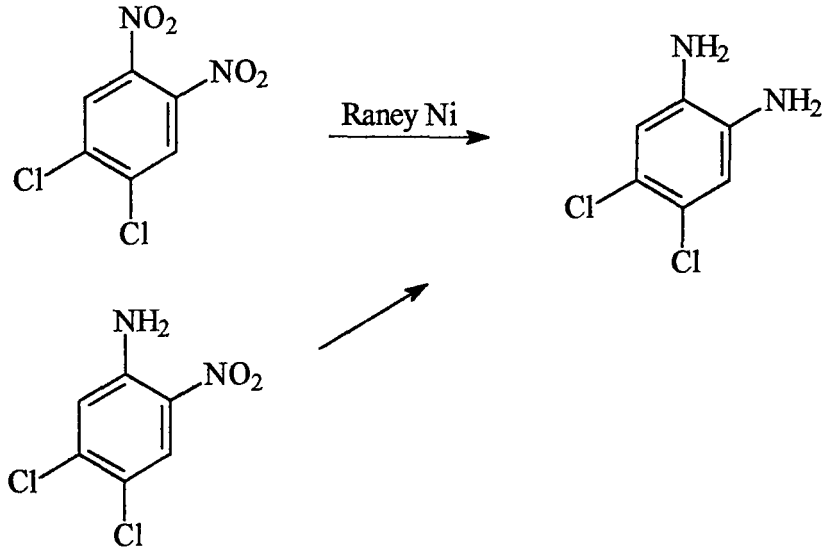
1950'de Crowther ve arkadaşları malarya'ya karşı etki gösteren 2,6-dikloro-3-(2-dietilaminoetilamino)kinoksalin'in yan zincirlerindeki çeşitliliğin artışının, 2. konumdaki klorun yerine, başka grupların gelmesi ile düşüş gösterdiğini gözlemişlerdir. Yaptıkları çalışmada elde ettikleri 6-kloro-2-hidroksikinoksalin'in erime derecesini 305 °C olarak bulmuşlardır [15].

Aynı yıl Curd ve arkadaşları, 2,6-dikloro-3-(2-dietilaminoetilamino) kinoksalin'e uyguladıkları sentezleri, bu bileşik kadar antimalaryal etki göstermeyen diğer 6-sübtitüe kinoksalin bileşiklerini de içine alacak şekilde genişletmişlerdir [15].

Deliwala ve Rajagopalan 1950 yılında, alkolde veya alkollü asetik asit içinde uygun diketon ile fenilendiaminin bir saat boyunca reaksiyonu sonucunda sübtitüe kinoksalinleri elde etmişlerdir [21].

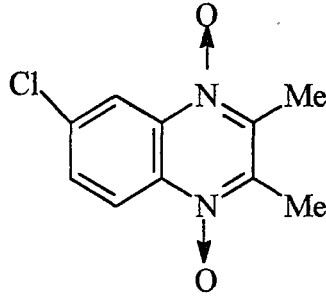
6-metil-2,3-bis(2-metoksi-5-klorofenil)kinoksalin	165.6 °C
6-kloro-2,3-difenilkinoksalin	123-124 °C
6-kloro-2,3-bis(o-klorofenil)kinoksalin	123-124 °C
6-kloro-2,3-dimetilkinoksalin	91-92 °C

1951 yılında Davis ve Ross, 1,2-dikloro-4,5-dinitrobenzen veya 4,5-dikloro-2-nitroanilin'i etanol içinde Raney Ni ile indirgemiş ve 4,5-dikloro-1,2-diaminobenzeni elde etmişlerdir. Bu maddenin erime derecesi 163 °C 'dir. Elde ettikleri bu bileşiği % 5'lik KOH'lu ortamda benzil klorür ile etkileştirerek N,N-dibenzil türevlerini, etanollü ortamda benzil ile su banyosunda ısıtmak sureti ile 6,7-dikloro-2,3-difenilkinoksalin'i, veya fenantrokinonla etkileştirerek 11,12-diklorobenzo[a,c]fenazin'i elde etmişlerdir [22].



Şekil 3. 1,2-dikloro-4,5-dinitrobenzen ve 4,5-dikloro-2-nitroanilin'in indirgenmesi

1952'de Landquist ve Stacey adlı araştırmacılar 2,3-dimetil-6-klorokinoksalin'i sentezlemişler ve hidrojen peroksitle oksitleyerek N-oksitlerini elde etmişlerdir. Bu maddenin amip infeksiyonları ve virüslere karşı terapötik etkisi olduğunu ve taşıyıcıya karşı toksisitesinin düşük olduğunu gözlemişlerdir [23].



Şekil 4. 2,3-dimetil-6-klorokinoksalin-1,4-dioksit

1953 yılında W. R. Jones ve arkadaşları kinoksalin-1,4-dioksit'i kedi,köpek, maymun ve farelerde amiplere karşı terapötik etkisi açısından kullanmışlardır. 6-kloro-2,3-dimetilkinoksalin-1,4-dioksit'in, insanlardaki infeksiyonlarda terapötik etkisinin olmadığını ve toksik olduğunu bulmuşlardır [24].

Yine 1953'te Justus K. Landquist 4-kloro-1,2-fenilendiamini, asetik asit içinde 1 saat ısıttıktan sonra 6-kloro-2,3-dimetilkinoksalin'i elde etmiştir.

Çalışmada, aynı yöntemle 4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin kullanılarak 6,7-dikloro-2,3-dimetilkinoksalin de elde edilmiştir [25].

Aynı yıl Karl Pfister III ve John Weijlard, 2-amino-6-klorokinoksalin'i sentezlemişler ve bunun türevi olan maddeleri bakteriyostatik ve antimalaryal ajanların sentezinde ara maddeler olarak kullanmışlardır [6].

Walter Ovist 1954 yılında 4,5-dikloro-1,2-dinitrobenzen ile fenantrokinonun reaksiyonu sonucunda 11,12-diklorodibenzo[a,c]fenazin'i elde etmiştir [26].

1956'da R. C. Hirt ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmada ftalazin, kinoksalin, 6-kloro ve 6-bromokinoksalin'in ultraviyole spektrumunda zayıf bandlar gözlediklerini belirtmişlerdir. [27].

1958'de Margaret G. Kelly ve arkadaşları, kinoksalin ve kinoksalinyum bileşiklerinin, kimyasal yapılarına bağlı etkileşimleri, tümöre hasar veren etkileri ve tremor oluşturan etkileri gibi, bu bileşiklerin daha önce çalışılmayan etkilerini çalışmışlardır [1].

Joseph J. Ursprung 1959'da 6-kloro-2,3-dimetilkinoksalin-N,N-dioksit ve buna benzer türevleri sentezleyerek bu maddelerin hayvanlarda oral yoldan antihelmantik olarak kullanılabileceğini saptamışlardır [17].

Kazuo Asano ve arkadaşları aynı yıllarda, bazı kinoksalin türevlerinin antibakteriyel etkileri üzerine çalışmışlar ve Mycobacterium tuberculosis üzerindeki etkilerini ölçmüşlerdir [7].

Yine aynı araştırmacılar, 2,3-diklorokinoksalin'den hareketle 2,3-dimerkaptokinoksalin'i, benzer yöntemle de 6-kloro-2,3-dimerkaptokinoksalin'i elde etmişler ve bu maddelerin Mycobacterium tuberculosis bakterilerinin gelişimini inhibe ettiğini bulmuşlardır [8].

1960 yılında H. H. Perkampus ve A. Roders yaptıkları bir IR spektrumu çalışmasında düzlem dışı C-H deformasyon titreşimlerinin kinoksalin ve 17 türevindeki benzen halkalarına ait olduğunu rapor etmişlerdir [28].

1963'te Thomas J. Halley ve arkadaşları 2,3-dimetilkinoksalin-1,4-dioksit ve 6-kloro-2,3-dimetilkinoksalin-1,4-dioksit'in farelerde radyasyona karşı koruyucu etkisi olduğunu saptamışlardır (250 mg/kg). Radyasyon sonrasında farelerin hayatta kalmasına bu maddelerin etkisini, 2-dimetil grubu içeren kinoksalin-1,4-dioksit'ten daha zayıf bulmuşlardır [29].

1966 yılında G. W. H. Cheeseman ve E. S. G. Torzs yaptıkları çalışmada, kinoksalin-1,4-dioksit'in dilüe HCl içinde fotolizinin, 2-klorokinoksalin-1-oksit'i verdiğini görmüşlerdir. Yine aynı çalışmada, 2,3-difenilkinoksalin-1-oksit'in fosforil klorürle muamele edilmesiyle 6-kloro-2,3-difenilkinoksalin'i, 1,4-dioksit'in buna benzer reaksiyonuyla da 5,7-dikloro-2,3-difenilkinoksalin'i elde etmişlerdir [30].

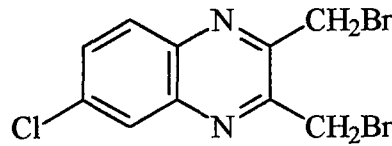
P. Vetesnik ve arkadaşları tarafından 1968'de yapılan bir araştırmada, süstitüe kinoksalinlerin bazisiteleri ve tatomerlik dengeleri çalışılmıştır [31].

1969 yılında Bannore ve çalışma arkadaşları, arilsinnolinlerin ve arilkinoksalinlerin genel parçalanma örneklerini göstermişlerdir [32].

1970 yılında Karjalainen ve Kriger yaptıkları çalışmada, kinoksalinlerin kütle parçalanmasında ilk olarak görülen durumun HCN veya RCN kaybı olduğunu belirtmişlerdir [33].

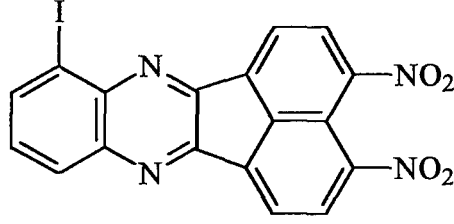
1971'de Clarence W. Huffman ve arkadaşları, 2,3-bis(bromometil) kinoksalin ve 2,3-bis(iyodometil)kinoksalin gibi bir veya daha fazla haloalkil grubu içeren kinoksalinler sentezlemişler ve bunların yaprak fungusiti olduklarını gözlemişlerdir. En yüksek etki bu iki kinoksalin türevinde gözlenmekle beraber 2-bromometil ve 2-iyodometilkinoksalin'lerin de yüksek etki gösterdiğini saptamışlardır [34].

Aynı yıl Richard R. Shaffer adlı araştırmacı, 2,3-bis(bromometil)-6-klorokinoksalin ve türevlerini elde etmiştir. Bu bileşikler pek çok mantar ve bakteriye karşı etki göstermiştir [9].



Şekil 5. 2,3-bis(bromometil)6-klorokinoksalin

Yine 1971'de Guha, Banerji ve Sen, asenaftokinon ve onun 3-Br, 3-Cl, 3,4-dinitro türevleri ile, 3-bromo, 3-kloro veya 4,5-dikloro-o-fenilendiamin'in reaksiyonu sonucu otuz üç bileşik elde etmişlerdir [35].

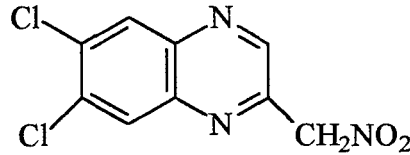


Şekil 6. 1-iyodo-8,9-dinitroasenaftokinoksalin

1972 yılında Sigrid Bauer ve arkadaşları, 300-450 nm'de akrilik ve metakrilik monomerlerin fotopolimerizasyonunun hızlandırılmasında, kinoksalin ve azakinoksalin türevlerinin diğer başlatıcılara göre daha üstün olduğunu bulmuşlardır [36].

Glentworth Lamb 1972'de 2,3-bis(bromometil)kinoksalin ve 6-kloro, 6-metoksi, 6-nitro gibi türevlerinin bitkilerde fungusit etkisi olduğunu bulmuştur [37].

1972'de Gum ve Goralski 2-(dihalonitrometil)kinoksalin'ler üzerinde çalışmışlardır. 6,7-dikloro-2-(nitrometil)kinoksalin ve türevlerini elde etmişler ve bu bileşiklerin antimikrobiyal etkili olduğunu ve germisidler gibi kullanılabileceğini saptamışlardır [16].



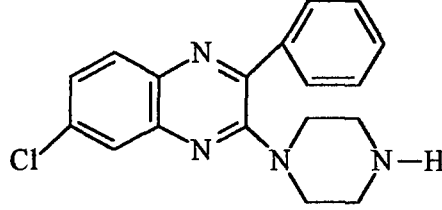
Şekil 7. 6,7-dikloro-2-(nitrometil)kinoksalin

Kovacik, Fedoronko ve Jezo 1973 yılında C-2 ve C-3 alkil, aril veya heterosiklik süstitüe kinoksalinlerin mass spektral parçalanmasını çalışmışlar ve bu mekanizmayı tartışmışlardır [38].

1973'te Yusuf Ahmad ve arkadaşları kinoksalin-1,4-dioksit ve türevlerinin asetil klorür ile olan reaksiyonlarını çalışmışlardır [39].

1974'te W. Czuba ve H. Poradowska 6-bromo veya 6-kloro-2,3-dimetilkinoksalin'in aminasyonundan 5-amino ve 6-amino türevlerine ulaşmışlardır [40].

1975'te Edward L. Engelhard ve arkadaşları piperazinilkinoksalin'lerin ve bunların türevleri olan bazı bileşiklerin antidepresan, iştah azaltıcı ve analjezik etkilerinin olduğunu saptamışlardır [41].

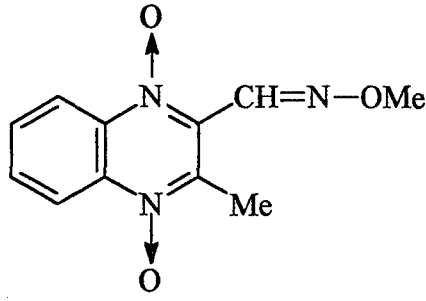


Şekil 8. 2-fenil-3-piperazinil-6-klorokinoksalin

1975'te Schlunke ve Baumann, kinoksalin tuzlarının redoks potansiyellerinin yüksek olması, renk ağartıcı banyolarda iyi solüsyon oluşturmaları ve iyi tonlamaya neden olmalarından dolayı fotografik renk ağartıcı ajanlar olarak kullanılabileceğini saptamışlardır [42].

Yine 1975-1976 yıllarında H. Paradowska ve W. Czuba adlı araştırmacılar 6-bromo ve 6-klorokinoksalin'lerin nükleofilik süstitüsyonlarını araştırdıkları çalışmalarında, bu maddelerin KNH_2NH_3 ile değişik yollarla etkileşmesi sonucunda oluşan ürünleri, benzimidazol; 2,3-kinoksalindiamin; 2-kinoksalinamin ve 6-kinoksalinamin olarak tanımlamışlardır. Daha ileri kademelerde oluşan ürünleri ise 7-kloro-2-kinoksalinamin ve 6-kloro-2,3-kinoksalinamin olarak bildirmişlerdir [43].

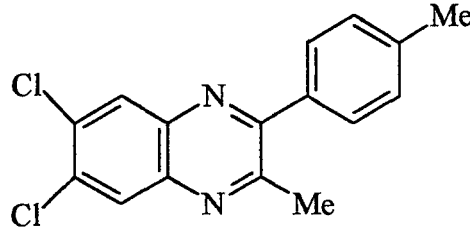
1977'de Hyun K. Kim ve arkadaşları, N-süstitüe hidroksilamin ile uygun karboksi aldehytlerin kondensasyonu sonucu, α -(3,6,7-trisüstitüe-2-kinoksalinil)-N-metilnitron-1,4-dioksit'leri sentezlemişler ve bu bileşiklerin Gram(+) ve Gram(-) bakterilere karşı in vivo ve in vitro etkilerini karşılaştırmışlardır. α -(3-metil-2-kinoksalinil)-N-metilnitron-1,4-dioksit bileşiği diğer türevlerden farklı olarak *Proteus vulgaris* ve *Salmonella schottmuelleri* 'ye karşı etkili olduğu görülmüştür [10].



Şekil 9. α -(3-metil-2-kinoksalinil)-N-metilnitron-1,4-dioksit

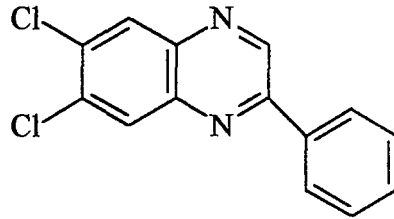
S. Bauer ve arkadaşlarının 1978’de, kinoksalin ana yapı türevler üzerinde yaptıkları bir araştırmada bu moleküllerin fotopolimerizasyon özellikleri hakkında birtakım bilgilere ulaşılmıştır [44].

Yine 1978’de Mahajansetti ve Balse, diamino benzenler ile perasetik asit türevlerinin halka kondensasyonu sonucunda metil kinoksalin’leri elde etmişlerdir [45].



Şekil 10. 6,7-dikloro-2-metil-3-(p-metilfenil)kinoksalin

Michael Thomas Clark 1979’da herbisidal etkileri olan fenilkinoksalinler üzerine çalışmıştır. 2-fenil-6,7-disüstitüe kinoksalin, kinoksalin tuzları, 1-oksit ve 1,4-dioksit türevlerini sentezlemişlerdir. Sonuçta 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ile 1-fenil-1,2-etandion’un etanoldeki reaksiyonu ile 2-fenil-6,7-diklorokinoksalin’i elde etmişlerdir [46].



Şekil 11. 2-fenil-6,7-diklorokinoksalin

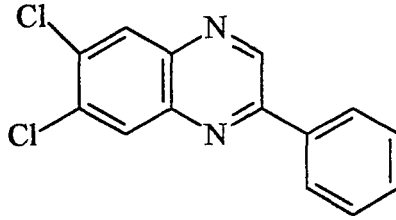
1979’da Czuba ve Poradowska, 6-klorokinoksalin’in sıvı amonyakta potasyum amid ile az miktarda 6-aminokinoksalin varlığında reaksiyona girmesi

sonucunda, 3-amino-6-klorokinoksalin ile 2,3-diamino-6-klorokinoksalin'i sentezlemişlerdir [47].

Yine 1979'da Klaus Sasse ve arkadaşları 2-sülfonilkinoksalin ve türevleri üzerinde çalışmış ve bu bileşiklerin antimikotik ve bakterisid etkileri olduğunu gözlemlemişlerdir [11].

William C. Jr. Lumma ve arkadaşları 1981 yılında çeşitli yöntemlerle hazırladıkları piperazinilkinoksalin'lerin seratonin gerilim blokajını ve seratoninmimetik etkilerini test etmişlerdir. 6. konuma süstitüent girdiğinde seratonin gerilim blokajı etkisinin arttığını, seratoninmimetik etkinin azaldığını gözlemişlerdir [48].

Aynı yıllarda, Shinzo Kano ve Yoko Yuasa o-fenilendiamin ile fenaçildimetilsülfonyum iyodürün reaksiyonundan 2-fenil-6,7-diklorokinoksalin ve türevlerini sentezlemişlerdir [49].

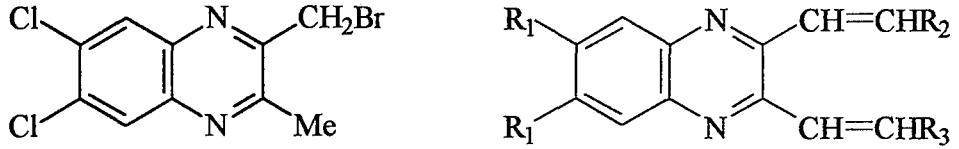


Şekil 12. 2-fenil-6,7-diklorokinoksalin

1982'de Yasukazu Ura ve arkadaşları kinoksalin türevleri ve herbisidal etkileri üzerine çalışmışlardır. Elde edilen bileşiklerden bazılarının *Echinochloa crus-galla*'nin acil kontrolünü sağlayan bileşikler olduğunu saptamışlardır [50].

1984'te Hiroshige Maruyama ve Shuji Tsuchiya adlı araştırmacılar, halokinoksalin'lerin düşük alifatik alkollerdeki peroksitler tarafından oksidasyonu ile 2-hidroksi-6-klorokinoksalin'leri elde etmişlerdir. Bunlar, beşeri ilaçlar ve tarım ilaçları ile boya sentezlerinin ara maddeleri olarak kullanılmıştır [51].

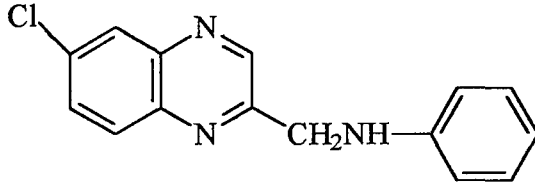
1987'de Georg Pawlowski ve arkadaşları, 6,7-dikloro-2-metil-3-bromometilkinoksalin ve türevlerini Arbusov reaksiyonuyla elde etmişler. Elde edilen bu maddeden hareketle 6,7-dihalo-2,3-diariletinilkinoksalin türevlerine geçmişlerdir [52].



Şekil 13. 6,7-dikloro-2-metil-3-bromometilkinoksalin ve 6,7-dihalo-2,3-diaril etenilkinoksalin

1989'da Juka Harada adlı araştırmacı kinoksalinlerin beşeri ilaç ve tarım ilacı olarak kullanılmaları üzerine çalışmıştır. 2-hidroksikinoksalinlerin klor gazı ile klorlanması sonucu, 6-kloro-2-hidroksikinoksalin ve 7-kloro-2-hidroksikinoksalin'i elde etmiştir [53].

Yine 1989'da, Gerhard Sarodnick ve arkadaşları N-süstitüe -2-(aminometil)kinoksalin'lerin antiinflamatuvar ve analjezik olarak kullanımları üzerinde çalışmışlardır. Bunların farmasötik olarak kabul edilebilir olan tuzları, insanlarda analjezik ve inflamasyon inhibitörü olarak yararlı bulunmuştur [54].

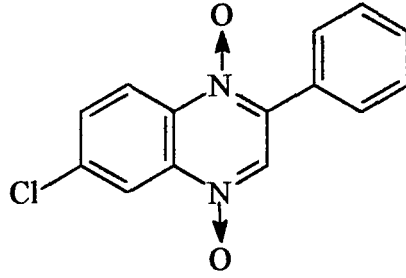


Şekil 14. 6-kloro-2-fenilaminometilkinoksalin

J. Nasielski ve arkadaşları 1989'da 2-kloro-, 5-kloro-, ve 6-klorokinoksalin'leri ve az miktarda 2-siyanokinoksalin'leri elde etmişlerdir [55].

1991'de Albert Escuer ve arkadaşları 6-kloro-2,3-bis(2-piridil)kinoksalin ve benzeri türevleri tanımlamışlardır [56].

1991 yılında Gerhard Stumm ve grubu, benzofuranları keton ile bir Mg⁺⁺ tuzu ve amin varlığında reaksiyona sokarak kinoksalin-N-oksit'leri elde etmişlerdir [57].



Şekil 15. 6-kloro-2-fenilkinoksalin-1,4-dioksit

1992'de M. Hanmantha Rao ve arkadaşları, izoksazolonlarla 1,2-diaminobenzenlerin normal koşullar altında kondensasyonunun ara ürünleri olarak 6-klorokinoksalin ve türevlerini, yan ürünler olarak 2-arilbenzimidazol'leri elde etmişlerdir [58].

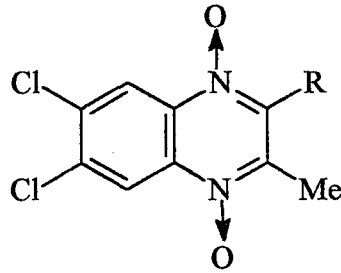
Aynı yıllarda Yoshihisa Kurasawa ve arkadaşları, 6-kloro-2-(1-metilhidrazino)kinoksalin-4-oksit'in metil veya fenil izotiyosiyanatla reaksiyonunun 6-kloro-2-[1-metil-2-(N-feniltiyokarbamoil)hidrazino] kinoksalin-4-oksit'i verdiğini bulmuşlardır [59].

1992'de Toshihoru Segawa ve arkadaşları gaz kromatografisinde protein glioksal bandlarının 4-kloro-o-fenilendiamin ile muamelesiyle 6-klorokinoksalin türevlerini elde etmişlerdir[60].

1994'te Masato Otsuka ve ekibi 4,5-dikloro-1,2-diaminobenzen ile diasetilin reaksiyonu sonucu 6,7-dikloro-2,3-dimetilkinoksalin'i elde etmişlerdir [61].

1995'te Long-Hu Zhou ve arkadaşları 1,2-diketonlar ile o-nitroanilinlerin reaksiyonlarından 2,3-dimetilkinoksalin'leri hazırlamışlardır [62].

A. Monge ve arkadaşları aynı yıl 2-süstitüe-3-metil-6,7-diklorokinoksalin-1,4-dioksit ve türevlerini sentezlemişler ve sitotoksik ajanlara karşı testlerini yapmışlardır [63].



Şekil 16. 2-süstitüe-3-metil-6,7-diklorokinoksalin-1,4-dioksit

Aviv Gazit ve grubu tarafından 1996 yılında yapılan yapı-etki ilişkisi kapsamındaki bir çalışmada, bazı indol, kinolin ve kinoksalin türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin Platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase (PDGF-RTK) enzimini inhibisyonları test edilmiştir. Alınan sonuçlara göre, inhibisyon potansiyelleri; kinazolin > kinolin > indol şeklinde bulunmuştur. Çalışmada ayrıca bu moleküller üzerindeki lipofilik grupların etkiden sorumlu oldukları kaydedilmiştir [64].

1996'da Alfred P. Spada ve arkadaşları 3-klorofenolü tetrahidrofuran içinde NaH ile etkileştirerek 4-kloro-6,7-dimetoksinoksalin'i elde etmişlerdir. Bu kinoksalin türevlerinin PDGF-R hücrelerinin serbest otofosforilasyonunu $IC_{50}=0,02-0,05 \mu M$ dozda inhibe ettiğini gözlemiştir [65].

İ. Işıkdag ve çalışma grubu 1996'da yayınladıkları bir çalışmada 2,3,6-trisüstitüe kinoksalin türevlerini, dikarbonil bileşikleri ile o-fenilendiamin 'i reaksiyona sokarak sentezlemişler ve bunların tüm spektral ve elementel analiz sonuçlarını vererek yapılarını aydınlatmışlardır. Çalışmada ayrıca, farmakolojik test olarak antispazmodik etki denenmiştir [66].

1998'de J. A. Maroulis ve arkadaşları benzil α -arilamino oksimlerin oksidatif siklizasyonu ile 2,3-difenilkinoksalin-1-oksit'leri sentezlemişlerdir [67].

Yine aynı yılda D. Thomas Connor ve arkadaşları kinoksalin bileşiklerini sentezlemişler ve spesifik reseptörlere bağlı olarak gerçekleşen kanser, atopik dermatit, astım, Crohn's hastalığı, ülseratif kolit, gastrik ülser, felç, kalp ve böbrek reperfüzyon zararı, Alzheimer hastalığı, septik şok ve endotoksik şok gibi rahatsızlıklarda kullanılabildiklerini saptamışlardır [2].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Madde ve Aletler

3.1.1. Kimyasal Maddeler

Asenaftokinon	(Merck)
Amonyak çözeltisi (% 25'lik)	(Merck)
Anisil	(Sentezlendi)
Asetik asid	(Merck)
Benzil	(Sentezlendi)
4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin	(Fluka)
Dimetil sülfoksid-d ₆	(Aldrich)
Etanol	(Yerli-Tekel)
Furil	(Sentezlendi)
4-kloro-1,2-fenilendiamin	(Fluka)
Metil alkol	(Merck, Carlo Erba)
9,10-fenantrokinon	(Fluka)
Silikajel 60 GF ₂₅₄	(Merck)
Silikajel 60 G	(Merck)
Toluil	(Sentezlendi)

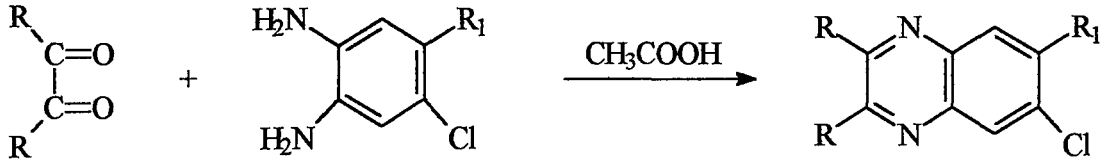
3.1.2. Aletler

Erime Derecesi	(Stuart Scientific Melting Point Smp1)
Isıtıcı-Karıştırıcı	(Heidolph MR 3003, MK 318 Nüve, Elektro-mag mantolu ısıtıcı)
Terazi	[(Libror EB-330 HU (Scimadzu)]
Ultraviyole Lambası	(Model UVGL-58 Mineralight ® Lamp) Multiband UV-254/366 nm)
NMR-Spektrometresi	(Bruker 400 MHz NMR Spektrometresi)
Kütle Spektrometresi	(VG Platform Kütle Spektrometre)

3.2.YÖNTEMLER

3.2.1.GENEL SENTEZ YÖNTEMİ

Hesaplı miktar 1,2-dikarbonil bileşiği, mono veya dikloro-1,2-fenilendiamin ve glasiyel asetik asit içinde 4-5 saat ısıtılıp karıştırıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon içeriği su-buz karışımı içine boşaltıldı ve amonyum hidroksid çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzülerek alındı ve kristallendirildi.

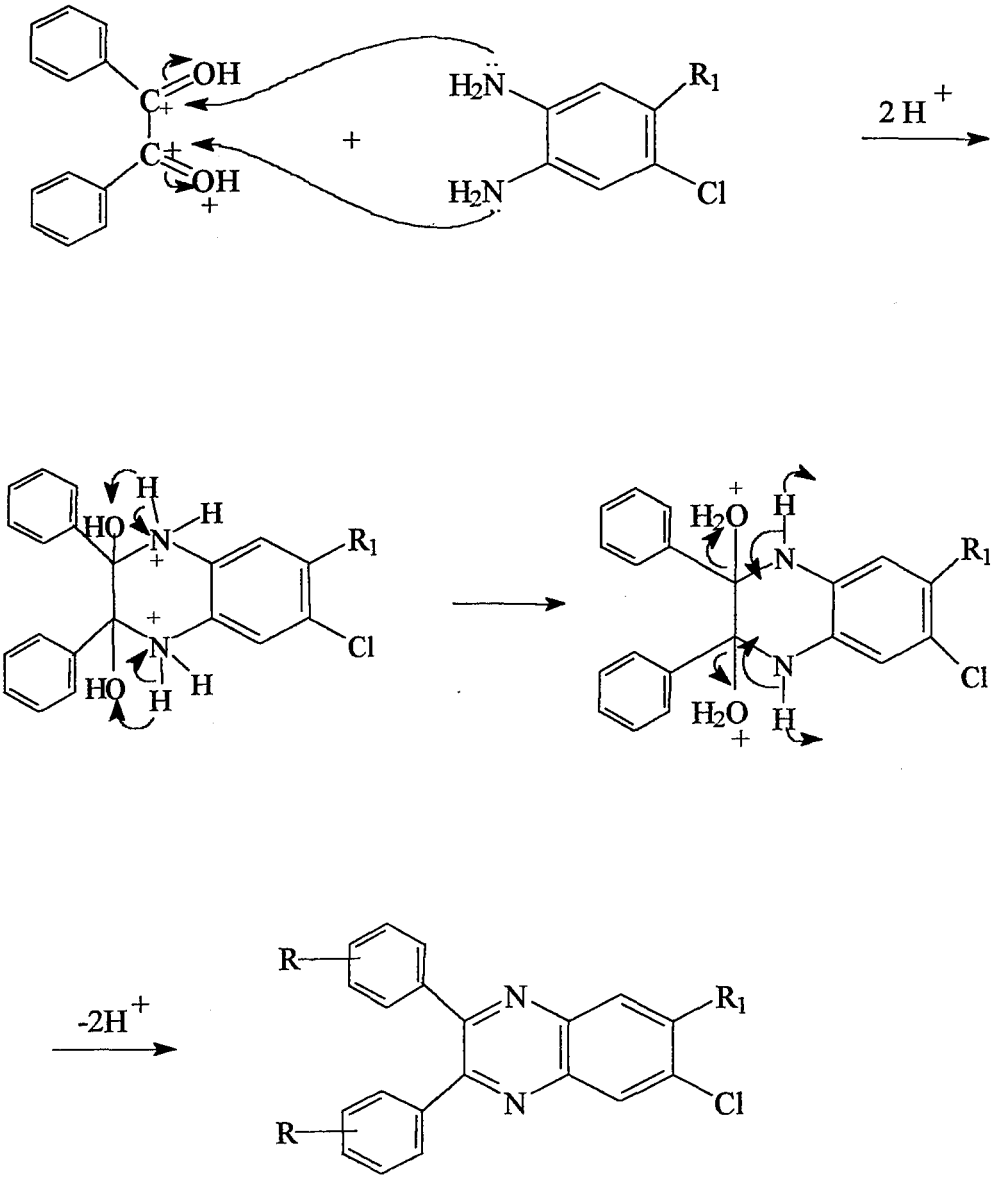


R = fenil, toluil, anisil, furil, asenaftil, fenantril

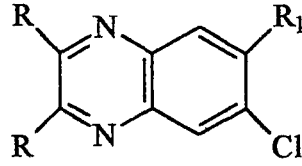
R = H, Cl

Şekil 17. Bileşiklere ait genel sentez şeması

3.2.1.1. REAKSIYON MEKANİZMASI



Şekil 18. Bileşiklere ait reaksiyon mekanizması



Bileşik No	R	R ₁	E. D. °C Deneysel	E. D. °C Literatür	M.A. (g/mol)	Verim(%)
1	Ph-	H	121-23	123-24 [17,21]	316.773	55
2	Ph-p-Me	H	163-65	162 [17]	344.833	53
3	Ph-p-Ome	H	143-45	145 [17]	376.83	60
4	2-fünil	H	122-24	115 [17]	296.705	72
5	Asenaftil	H	231-35	-	288.725	78
6	Fenantril	H	251-53	-	314.763	85
7	Ph-	Cl	157-59	153 [22]	351.218	67
8	Ph-p-Me	Cl	140-44	-	379.28	57
9	Ph-p-Ome	Cl	160-64	-	411.28	65
10	2-fünil	Cl	153-57	-	331.154	72
11	Asenaftil	Cl	325-27	-	323.174	80
12	Fenantril	Cl	271-73	264 [22], 271-72 [26]	349.21	83

Tablo 1. Bileşiklere ait bazı özellikler

3.2.2. Fizikokimyasal Parametreler

3.2.2.1. Hidrofobik Parametreler

3.2.2.1.1. Partisyon Katsayısı

Partisyon katsayısı aktiviteye etki eden faktörlerden birisidir ve ilacın yağda çözünme eğiliminin bir ölçüsüdür.

Partisyon katsayısı additif karakterli ve biyokimyasal sistemlerin yapı-etki çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir parametre türüdür. Belirli bir ısıda birbirleri ile çok az karışan veya hiç karışmayan iki çözücü sistemi arasında, bir bileşiğin çözünmüş konsantrasyonlarının oranı olarak genel tanımı yapılır ve "P" ile gösterilir. Burada çözücü sistemi olarak bir yağ, bir de su fazı kullanılır. Bileşiğin yağ fazı içindeki niceliğinin, su fazındaki niceliğe oranı, biyolojik etki ile grafiğe geçirildiğinde bir parabol elde edilir. Partisyon katsayısının logaritması alındığında bu ilişki doğrusal hale gelir [67,68].

Partisyon katsayısı üzerine ilk çalışmaları Meyer ve Overton yapmışlardır. Bu çalışmalarda birçok basit organik bileşiğin narkotik aktivitesinin yağ/su partisyon katsayısı (P) ile paralel olduğu gösterilmiş, bu nedenle organik bileşiklerin biyolojik aktivitesini saptamak için yağdaki çözünürlükleri incelenmiştir. Overton ve Meyer'in yaptıkları çalışmalardaki amaç, organik bileşiklerin yağlı sinir hücrelerine etkileyen karakteristikleri geliştirmektir. Bunun için model sistem olarak yağ/su sistemini seçmişlerdir [69]. Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda biyosistemle etkileşen model, lipofilik maddelere en iyi uyan solvanın polar, hidrojen bağlı solvanlar olduğu saptanmıştır.

Oktanöl/su partisyon katsayısı kullanılarak birçok istatistiksel ilişki çalışmaları yapılmaktadır. Ancak bu sistemin tüm model organik bileşikler için ideal solvan sistemi olduğu kesin değildir [70].

Pratikte uygulanan partisyon katsayısı tayini çalışmalarında su fazı olarak pH'sı 7.4 civarında olan tampon çözeltiler, yağ fazı olarak da, biyolojik ortama en uygun sistem kabul edilen n-oktanol kullanılmaktadır [71,72].

Partisyon katsayıları ilaçların (özellikle zar geçirgenliğinin önde geldiği durumlarda) biyolojik etkinlikleri ve etki süreleri ile ilgilidir. Tiyopental[®] in yağda çözünürlüğü Pentobarbital[®] den fazladır. Bu yüzden kan plazmasından hızla yok olur ve nötral yağ dokularına yerleşir. Onun için etki kısadır, kısa süreli genel anestezi olarak kullanılır. Ancak yağdaki çözünürlüğünün fazla olması nedeni ile vücutta depolandığı yerlerden atılımı uzun süreceğinden, kullanımından uzun süre sonra bile uyku verici özellik gösterir [67].

Organik moleküller, partisyon katsayılarının logaritması ile orantılı olarak hücreler arası yollarına devam ederler. Hansch'a göre [73,74], bir organik molekül, yapısal özelliklerine bağlı olarak, hücre dışındaki seyreltik çözeltilerden hücre içine yavaşça geçer. Bu durumda biyolojik yanıt için şu denklem yazılabilir:

$$\frac{d(\text{yanıt})}{dt} = ACk_x$$

k_x = Denge değişmezi

A = Molekülün belli bir yöreye belirli bir zaman biriminde ulaşması için olasılık

C = Bileşiğin hücre dışı konsantrasyonu

Yapı-etki ilişkilerine uygulanabilecek herhangi bir model varsa A ve k_x deneysel ölçümlerle bulunabilir olmalıdır. A değeri için serbest enerjiye bağlı bir değişmez olan π seçilmiştir. π değeri ile log P arasında bir bağıntı vardır:

$$\pi = \log P_{\text{süstitüe}} - \log P_{\text{nonsüstitüe}}$$

log P değeri molekülün tümünün partisyon katsayısının logaritmasıdır. π ise molekülün tek bir parçasına ait bir değerdir [67]. Negatif π değerinin süstitüentin ana yapıya göre yağdaki çözünürlük özelliğini azalttığı, pozitif π değerinin ise süstitüentin ana yapıya göre yağdaki çözünürlük özelliğini arttırdığı bilinmektedir. Madde ile su arasında hidrojen bağı meydana geliyorsa, molekülde COOH ve OH gibi grupların bir arada olması ile hidrojen bağı meydana geliyorsa log P değeri azalır. π değerleri katılımlı (additif) karakter gösterir. Molekülün

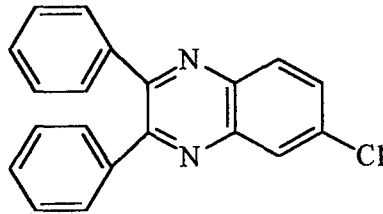
parçalarına ait π değerlerinin toplamı molekülün log P'sini vermektedir. Bu özellikten hareketle, bir seri bileşiğin tümünü deney yapmaksızın yalnız π değerlerinden faydalanarak gerekli hesaplamalar yapılabilir, ancak burada yan yana bulunan iki grubun hesaplanması sırasında molekül içi hidrofobik bağ oluşumundan kaynaklanan etkileşimler, apolar grupların etkileşimleri, elektronik etkileşimler, hidrojen bağı etkileşimleri göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışmada, teorik hesaplamalarda Rekker'in sayısal tablo değerleri kullanılmıştır [75]. Teorik olarak log P değerlerinin hesaplanmasında bazı özel durumlara dikkat etmek gerekir:

- -OH, -O-, -COOH, -NH₂ gibi iki elektronegatif grup bir veya iki C atomu ile ayrıldığında düzeltme faktörü 0.861 ve 0.574 katılmalıdır.
- H atomu, -COOH, -COOR, -COR, -CONH₂ gibi elektronegatif gruplara bağlı olduğunda $f_H = 0.175$ yerine $f_H = 0.462$ kullanılmalıdır (Burada "f_H" Rekker'e göre hidrojen atomunun lipofilité değeridir.).
- Bifenil gibi konjuge veya benzofenon gibi kros konjuge aromatik halka sistemlerinde 0.28 değerindeki düzeltme faktörü katılmalıdır.
- Kondanse aromatik sistemlerde (naftalen gibi) her bir C atom çifti için 0.31 düzeltme faktörü kullanılır.

Düzeltilme faktörleri ve alifatik, aromatik f değerleri "magic constant" denilen ve $C_M = 0.28$ ile ifade edilen bir değerle açıklanabilmektedir.

Teorik log P hesabına örnek olarak 6-kloro-2,3-difenil kinoksalin verilmiştir.



$$\begin{aligned}
 \log P &= f_{\text{kinolinil}} - f_{(\text{Ar})\text{C}} + f_{(\text{Ar})\text{N}} - 2 f_H + f_{(\text{Ar})\text{Cl}} \\
 &= -1.794 - (0.155) + (-0.929) - (2 \times 0.182) + (0.924) \\
 &= -1.794 - 0.155 - 0.929 - 0.364 + 0.924
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= 2.178-1.448 \\
&= 1.27 \\
\log P &= 1.27 + 2x f_{ph} \\
&= 1.27 +(2x1.84) \\
&= 1.27 + 3.68 \\
&= 4.95
\end{aligned}$$

MOLEKÜL	log P
C ₆ H ₅	1.840
H	0.182
CH ₃	0.701
İmidazolil	-0.081
Furil	1.016
OH (Ar)	-0.314
Br (Ar)	1.116
Cl (Ar)	0.924
N (Ar)	-0.929
NO ₂ (Ar)	-0.053
O (Ar)	-0.439

Tablo 2. Bazı süstitüentlerin log P değerleri [75]

3.2.2.1.2. Parakor (Par)

Toksisite çalışmalarında ilk kez Mc Govan tarafından kullanılan ve hidrofobik bir parametre olan parakor, molekülün molar hacmi ile yüzeysel gerilimini ifade etmektedir. Bir molekülün biyolojik sistemde etki yöresine ulaşınca kadar karşısına çıkan lipofilik ve hidrofilik engelleri aşmasında molekül hacminin, molekül içi çekici ve itici güçlerin bir ölçüsü durumunda olan yüzey geriliminin önemli rolleri üstlenmesi nedeni ile parakor, kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) çalışmalarında kullanılan bir parametre niteliğini kazanmıştır [76].

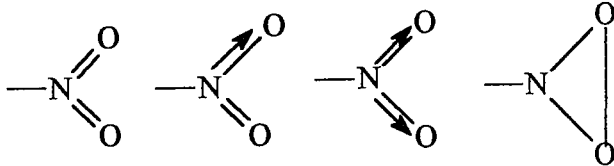
Bir molekülün parakor değeri, molekül hacmi ve yüzey gerilimi üzerinden yapılan bir takım deneyler sonucu bulunur. Bunun yanısıra Sugden, Mumford ve Phillips, Vogel ve Quayle'a ait atomik ve yapısal değerleri içeren tablolar yardımıyla da teorik olarak hesaplanabilmektedir [77,78].

	Sugden	Mumford Ve Phillips	Vogel	Quayle
CH ₂	39.0	40.0	40.0	40.0
C	4.8	9.2	8.6	9.0
H	17.1	15.4	15.7	15.5
O	20.0	20.0	19.8	-
O ₂ (ester)	60.0	60.0	54.8	-
N	12.5	17.5	-	14.5
S	48.2	50.0	49.1	-
F	25.7	25.5	-	-
Cl	54.3	55.0	55.2	-
Br	68.0	69.0	68.8	-
I	91.0	90.0	90.3	-
Tek bağ	-11.6	-9.5	-	-
Çift bağ	23.2	19.0	19.9	-
Üçlü bağ	46.6	38.0	40.6	-
Üç üyeli halka	16.7	12.5	-	-
Dört üyeli halka	11.6	6.0	-	-
Beş üyeli halka	8.5	3.0	-	-
Altı üyeli halka	6.1	0.8	-	-
Yedi üyeli halka	-	4.0	-	-

Tablo 3. Atomik ve yapısal sabiteler

Teorik parakor hesaplamalarında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır:

- Zincir dallanmaları
- Etilenik ve karbonil bağlanmaları
- Tersiyer dallanmalar
- Semipolar bağlar

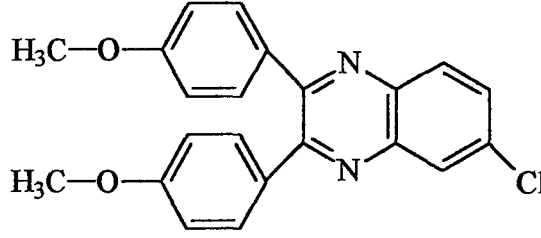


- Hidrojen köprüsü
- Halka kapanması

- Alkil benzenlerde pozisyon izomerisi

Kritik sıcaklık, basınç, moleküler refraktivite ve viskozite gibi açıklamaların sabiteleri de bulunmaktadır.

Bu çalışmadaki bileşiklerin parakor değerleri Mumford ve Phillips'in atomik ve yapısal sabitelerinden faydalanılarak hesaplanmıştır. Parakor değerinin hesaplanmasına ait bir örnek aşağıda gösterilmiştir.



$$\begin{aligned}
 \text{Par} &= (22 \times 9.2) + (17 \times 15.4) + (2 \times 17.5) + (55) + (4 \times 0.8) + [25 \times (-9.5)] + (11 \times 19) + \\
 & (4 \times 20) \\
 &= 202.4 + 261.8 + 35 + 55 + 3.2 + (-237.5) + 209 + 80 \\
 &= 608.9
 \end{aligned}$$

$$\log \text{Par} = 2.7845$$

3.2.2.1.3. Hidrofobik Sübstitüent Katsayısı (π)

P, partiyon katsayısı olarak tanınan değişmezdir. Belirli bir sıcaklıkta birbirleri ile çok az karışan veya hiç karışmayan iki çözücü sistemi arasında, bir bileşiğin çözünmüş konsantrasyonlarının oranıdır. Bu değişmezin logaritması log P olarak verilir. Bu değer bir molekülün tümünün partiyon katsayısının logaritmasıdır. π ise molekülün bir grubuna özgü olan değerdir [67].

π değerleri katımlı özellik gösterir. Bir molekülün parçalarına özgü olan π değerlerinin toplamı o molekülün log P'sini verir. Bu nedenle bir seri bileşiğin tümünü deneymeden yalnız π değerlerinden yararlanarak gerekli hesaplamaları yapmak mümkündür. Ancak π değerlerinin hesaplanmasında dikkatli olmak gerekir. Yan yana bulunan iki grubun hesaplanması sırasında, molekül içi

hidrofobik bağ oluşumu ile etkileşimler, apolar grupların etkileşimleri, elektronik etkileşimler, hidrojen bağı etkileşimleri dikkate alınmalıdır [67].

π değerleri hesaplamalarında tablo değerlerinden yararlanılmıştır [72].

GRUPLAR	π	GRUPLAR	π
Ph	1.96	o-N(CH ₃) ₂	0.18
2-Furil	1.22	m-N(CH ₃) ₂	0.18
o-CH ₃	0.56	p-N(CH ₃) ₂	0.18
m-CH ₃	0.56	o-NO ₂	-0.28
p-CH ₃	0.56	m-NO ₂	-0.28
o-OH	-0.67	p-NO ₂	-0.28
m-OH	-0.67	o-OCH ₃	-0.02
p-OH	-0.67	m-OCH ₃	-0.02
o-Cl	0.71	p-OCH ₃	-0.02
m-Cl	0.71	p-Cl	0.71

Tablo 4. Bazı süstitüentlerin π değerleri

Örnek: 6-kloro-2,3-difenil kinoksalin

Bileşğin π değeri; ana yapı değeri 0 olduğu için 2,3-difenil'in π değerine eşittir.

$$\begin{aligned}\pi &= 1.96 + 1.96 \\ &= 3.92\end{aligned}$$

3.2.2.2. Sterik Parametreler

3.2.2.2.1. Molekül Ağırlığı (MW)

Örnek: C22H16N2Cl2

$$\begin{aligned}\text{MW} &= 264.22 + 16.13 + 28.02 + 70.91 \\ &= 379.28\end{aligned}$$

$$\log \text{MW} = 2.5789$$

3.2.2.2.2. Moleküler Refraksiyon (Molar Kırılma, MR)

Bir ortama gelen ışının, gelme ve kırılma açılarının sinüslerinin oranına “kırılma indisi” denir. Bir sıvının belli bir dalga boyundaki ışın için kırılma indisi “n” ise, spesifik kırılma;

$$r = \frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{1}{d} \quad \text{bağıntısıyla gösterilir.}$$

d = Cismin kırılma indisinin ölçüldüğü temperatürdeki yoğunluğu

n = Kırılma indisi

Spesifik kırılmanın mol tartısı ile çarpımına “Molar Kırılma” denir. MR ile ifade edilen molar kırılma Lorentz-Lorentz denklemi ile açıklanabilir;

$$MR = \frac{n^2-1}{n^2+2} \cdot \frac{MW}{d}$$

n = Kırılma indisi

d = Yoğunluk

MW = Molekül ağırlığı

Herhangi bir ortamın kırılma indisi, ışığın vakumdaki hızının ortamdaki hızına oranıdır. Bu “Refraktometre” denilen optik araçlarla ölçülür. Ancak bu yolla ölçülen kırılma indisi sabit değildir. Işığın dalga boyu azaldıkça kırılma indisi artar. Bu yüzden sonuçları karşılaştırabilmek için sabit frekanslı bir ışık kullanılır. Bu amaçla pratikte sodyum buharı lambasından yararlanır.

Molar kırılma (MR), katılımlı etki gösteren sterik bir fizikokimyasal parametredir. Bu katılımlı özelliğinden dolayı molekülün herbir parçasının refraktivitesinin hesaplanmasına olanak tanımış ve bu değerlerle ilgili olarak geniş tablolar hazırlanmıştır. [79] Bu sonuçlar kullanılarak herhangi bir grubun o moleküle katkısı hesaplanabilir ve buradan yola çıkarak da o bileşiğin biyolojik etkisi ile korelasyonunu kurmak mümkün olur.

MR'ın toplamsal ve yapısal özelliği şu şekilde formüle edilir:

$$MR = \sum nr + \Sigma l$$

r = Atomik kırılma

n = Atom sayısı

Σl = Yapıya ait değer

MR'ın London dispersiyon kuvvetleri ile olan ilişkisi şu denklemlerle ifade edilebilir:

$$E = \frac{-3\alpha_a\alpha_b}{2r^6} \cdot \frac{I_a I_b}{I_a + I_b} \quad MR = \frac{4\pi N\alpha}{3}$$

E = İki atom (a ve b atomları) arasındaki yaklaşıcı (cohesive) enerji

α = a ve b atomlarının polarizabiliteleri

r = a ve b atomları arasındaki uzaklık

I = İyonizasyon potansiyeli

N = Avagadro sayısı

π = 3.14

Yapı-etki ilişkilerini geliştirmek amacıyla Agin ve arkadaşlarının ortaya çıkardıkları MR parametresi [80], molar hacmin tam olarak düzeltilmiş formudur [81].

Bağ Şekli	Bağ Değerleri	Bağ Şekli	Bağ Değerleri
C-H	1.676	C \equiv C	5.87
C-C	1.296	C \equiv N	4.82
C-N	1.57	N-H	1.76
C-S	4.61	N-N	1.99
C-O	1.54	N-O	2.43
C-Cl	6.51	N=N	4.12
C-Br	9.39	N=O	4.00
C-F	1.45	S-H	4.80

C-I	14.61	S-S	8.11
C=C	4.17	S-O	4.94
C=N	3.75	O-H (alkol)	1.66
C=S	11.91	O-H (asid)	1.80
C=O	3.32		

Tablo 5. Bazı bağların “Molar Refraksiyon” değerleri

Örnek: 6-kloro-asenafto[1,2-b]kinoksalin

$$\begin{aligned}
 MR &= [9x(C-H)] + [14x(C-C)] + [8x(C=C)] + [2x(C-N)] + [2x(C=N)] + [2x(C-Cl)] \\
 &= (9x1.676) + (14x1.296) + (8x4.17) + (2x1.57) + (2x3.75) + (1x6.51) \\
 &= 15.084 + 18.144 + 33.36 + 3.14 + 7.5 + 6.51 \\
 &= 83.738
 \end{aligned}$$

$$\log MR = 1.9229$$

3.2.2.2.3. Moleküler Hacim (Mv)

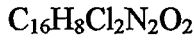
Molar hacim, molekül tartısı ile spesifik hacmin (gram başına hacim) çarpımına eşittir. Molar hacim = $Mv = Vm = M / d$ (d = yoğunluk)

Molar hacim de toplamsal ve yapısal bir özelliktir, atomik hacimlerin toplamına eşittir [82].

Atom	Hacim (cm ³)
H	3.7
C	14.8
Cl	22.2
Br	27
I	37
N	15.6
-O-	7.4
=O	12.0
-S-	15.51

Tablo 6. Atomik hacim değerleri

Örnek: 6,7-dikloro-2,3-di-(2-furil)kinoksalin



$$\begin{aligned} MV &= (16 \times 14.8) + (8 \times 3.7) + (2 \times 15.6) + (2 \times 22.2) + (2 \times 7.4) \\ &= 236.8 + 29.6 + 31.2 + 44.4 + 14.8 \\ &= 356.8 \end{aligned}$$

$$\log MV = 2.5524$$

3.2.2.2.4. Moleküler Konnektivite İndeksi (MCI)

Biyolojik sistem aktivasyonunda kimyasal yapı-etki etkileşiminde rol oynayan klasik termodinamik faktörlerin yanı sıra moleküllerin topolojik özelliklerinin de önemli olduğu ortaya konulmuştur [83,84]. İlaçların etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yeni bir boyut kazandıran ve moleküler yapının rölatif bir ölçütü olarak açıklanan topolojik parametreler, reseptör yapısı söz konusu olmadığı durumlarda, reseptör tarafından tanınmayı ya da reseptöre bağlanmayı karakterize etmek amacıyla kullanılmaktadır [85].

Moleküler konnektivite indeksi, topolojik bir parametre olup Randic [86] tarafından çeşitli aşamalarla açıklanmış, Kier ve Hall [87] tarafından da teorisi geliştirilerek Medisinal Kimya araştırmalarında çeşitli moleküler yapılara ve biyolojik aktivitelere uygulanmıştır [88,89]. Bu parametre moleküler yapının büyüklüğü, biçimi, bağ tipleri, doymamışlığı, siklizasyonu, dallanması ve hetero element içeriği ile açıklanmaktadır [90,91].

Randic'in ilk geliştirdiği parametre, esas olarak molekülün dallanma özelliklerini ilgilendiren molekül dallanma indeksi idi. Bu indeksin, homolog serilerde belli fiziksel özelliklerle (kaynama derecesi, yüzey alanı gibi) önemli istatistiksel ilişkiler göstermesi üzerine, bu fiziksel özelliklerle yakın ilişkisi olan biyolojik özelliklerin de bu parametre ile ilişkisi olup olmadığını düşündürmüştür. Çok önemli olduğu düşüncesinden hareketle bu konudaki çalışmaların sayısı artmış, ayrıca kolay hesaplanabilir bir parametre olması da konuyu cazip hale getirmiştir [89].

Moleküler konnektivite indeksi (X), Kier ve Hall'ın heteroatom içeriği göz önüne alınarak ortaya koydukları modifiye yöntem ile MCI alogaritması olarak hesaplanmıştır [92,93].

Buna göre moleküler iskelet, hidrojen atomları ihmal edilmek üzere ele alınabilir. Her bir karbon atomu, komşu karbonlara bağlanma sayısına göre 1, 2, 3, 4 ($\delta_i\delta_j$) şeklinde numaralandırılır. Heteroatoma bağlı hidrojen sayısının da çıkarılmasından sonra valans elektron sayısına eşit olan değer, heteroatoma ait olarak ele alınır. Daha sonra her bağ için, bağı oluşturan atomların almış oldukları sayıların çarpımı ile bir değer bulunur. Bu değerlerin toplanması ile de molekülün valans konnektivite indeksi ($^1X^v$) elde edilir. Bu hesaplar aşağıdaki formül ile gösterilebilir:

$$X = \sum_{k=1}^N C_k = \sum_k \frac{1}{(\sqrt{\delta_i \times \delta_j})^k}$$

X = Konnektivite indeksi

δ_i = Molekül iskeletindeki her bir köşeyi (atomu) ve bunun diğer köşelerle bağlantısının sayısal değeri

N = Bağ (yani iskelettteki kenar) sayısı

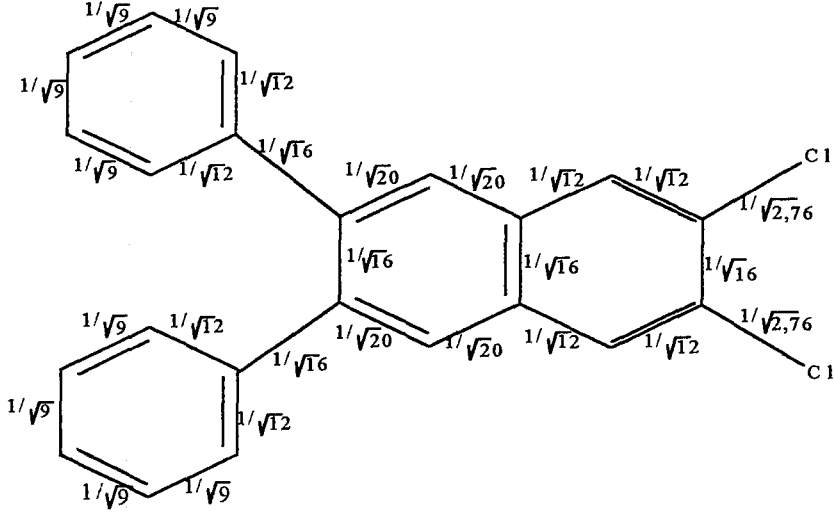
C_k = Bağlantıların toplamı

Heteroatomlar için alınması gereken değerler (δ^v) Kier ve Hall tarafından tablolar halinde verilmiştir [87,92].

Atom	δ	Atom	δ
-NH ₂	3	-OH	5
-NH	4	-O-	6
>N-	5	-C=O	6
-C≡N	5	Furan O	6
-C=NH	4	O=N-O	6
Piridin N	5	H ₂ O	4
Nitro N	6	H ₃ O ⁺	3
NH ₃	2	F	7
NH ₄ ⁺	1	Cl	0.690
>N<	6	Br	0.254
=NH ₂	3	I	0.085

Tablo 7. Heteroatomlar için valans delta değerleri

Örnek: 6,7-dikloro-2,3-difenil kinoksalin



$$\begin{aligned} {}^1X_v &= 8 \cdot \frac{1}{\sqrt{9}} + 8 \cdot \frac{1}{\sqrt{12}} + 5 \cdot \frac{1}{\sqrt{16}} + 4 \cdot \frac{1}{\sqrt{20}} + 2 \cdot \frac{1}{\sqrt{2.76}} \\ &= 2.6664 + 2.3094 + 1.25 + 0.8944 + 1.2038 \\ &= 8.324 \end{aligned}$$

$$\log \text{MCI} = 0.9203$$

3.2.2.3. Elektronik Parametre

3.2.2.3.1. Elektronik Sübstitüent Katsayısı (σ)

σ değışmezi bir elektronik parametredir. Hammett'in çalışmalarından yararlanılarak bir çok sübstitüent değışmezi bulunmuştur. Bunlar özel, elektronik ve bazen de sterik etkenleri açıklarlar [67].

Reaksiyon merkezleri ile diğeri sübstitüentlerin doğrudan etkileşimleri için σ^- ve σ^+ değışmezi kullanılmıştır. Bu işaretler reseptör yöresinin nükleofilik ya

da elektrofilik olmasına dayanmaktadır. Böylece σ değerinin işareti saptanarak reseptör ile etkileşme mekanizması ortaya konulabilir. Ayrıca meta ve para'da bulunan süstitüentler için σ_m ve σ_p değişmezleri kullanılır [67].

Alifatik seride rezonans ve sterik etkileri, Taft'ın σ^* değişmezi ile incelemek mümkündür. Yine Taft tarafından ortaya atılan σ_1 , E_s ve σ_R değişmezleri, polar, sterik ve rezonans etkilerinin ayrılmasını sağlar. E_s basit organik moleküller için çözelti içinde saptandığında, bulunan değerlerin enzimatik reaksiyonlar ile çok iyi korele olduğu bilinmektedir [67].

σ değerleri konu ile ilgili tablolardan alınmıştır [67].

Gruplar	σ	Gruplar	σ
Ph	-0.01	p-N(CH ₃) ₂	-0.83
o-OH	-0.37	Ph-3,4-(OCH ₂ O)	-0.17
m-OH	0.12	o-Cl	0.23
p-OH	-0.37	m-Cl	0.37
o-OCH ₃	-0.27	p-Cl	0.23
m-OCH ₃	0.12	o-CH ₃	-0.17
p-OCH ₃	-0.27	m-CH ₃	-0.07
o-NO ₂	0.78	p-CH ₃	-0.17
m-NO ₂	0.71	o-Br	0.23
p-NO ₂	0.78	m-Br	0.39
o-N(CH ₃) ₂	-0.83	p-Br	0.23
m-N(CH ₃) ₂	-0.15	2-Furil	-0.044

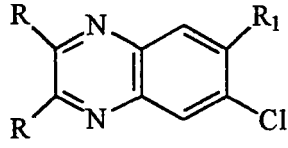
Tablo 8. Bazı süstitüentlerin σ değerleri

Örnek: 6-kloro-2,3-di-(2-furil) kinoksalin

Bileşiğin σ değeri; ana yapı değeri 0 olduğu için 2,3-bis(2-furil)'in σ değerine eşittir.

$$\sigma = 2 \times (-0.044)$$

$$= -0.088$$



No	Hidroforobik Parametreler				Sterik Parametreler				Elekt. Para.
	log P	log Par	π	$R_M(ort)$	Log MW	Log MR	log MV	log MCI	σ
1	4.950	2.7367	3.92	-0.6345	2.5007	1.9638	2.6337	0.8924	-0.02
2	5.988	2.5773	5.04	-0.6515	2.5376	2.0166	2.6760	0.9099	-0.36
3	2.798	2.7845	3.88	-0.6020	2.5761	2.0033	2.6596	0.9265	-0.56
4	3.302	2.6147	2.44	-0.5555	2.4723	1.8918	2.5293	0.8308	-0.088
5	4.201	2.6602	6.06	-0.4702	2.4604	1.9229	2.5478	0.8586	-0.04
6	4.875	2.6945	5.88	-0.5118	2.4979	1.9540	2.5911	0.8970	-0.03
7	5.692	2.7573	4.63	-0.5862	2.5455	1.9861	2.6190	0.9203	0.21
8	6.730	2.7619	5.75	-0.5555	2.5789	2.0259	2.6631	0.9240	-0.15
9	3.540	2.8065	4.59	-0.5259	2.6141	2.0402	2.6768	0.9524	-0.33
10	4.044	2.6454	3.15	-0.5707	2.5200	1.9179	2.5245	0.8629	0.142
11	4.943	2.6794	6.77	-0.5406	2.5094	1.9598	2.5700	0.8887	0.19
12	5.617	2.7355	6.59	-0.5406	2.5430	1.9572	2.6112	0.9246	0.20

Tablo 9. Sentez edilen bileşiklere ait fizikokimyasal parametre değerleri

3.2.3. FARMAKOLOJİK METOD

3.2.3.1. Hücre Kültürü

F2408 (Normal hücre, rat embriyo fibroblast benzeri hücre) ve 5RP7 (H-ras aktive hücreler) hücreleri; % 10 foetal calf serum (FCS) (Gibco), 100 ünite/ml penisilin/streptomisin ve glutamin ile tamamlanan Dulbecco Modified Eagle Medium (DMEM) (Sigma) içerisinde tek faz halinde muhafaza edilmiştir. Hücreler nemli bir atmosferde, % 5 CO₂ ve % 95 hava altında 37 °C'de inkübe edilmiştir.

3.2.3.2. Toksikite Çalışması [MTT Boya Redüksiyonu (İndirgenmesi) Yöntemi]

Bu yöntem sarı renkli ve suda çözünen monotetrazolyum tuzunun [3-(4,5-dimetiltiyazolil-2-)-2,5-difenil tetrazolyum bromür, (MTT)]; indirgenerek suda çözünmeyen pembe formazon'a çevrilmesine dayanır. Mitokondrial dehidrojenaz, NAD veya NADP diaforoz'lardan elektron transportu yoluyla MTT redüksiyonunu sağlarlar. Ölü olanlar değil, sadece yaşayan hücreler MTT' yi indirgeyebilir. Hücreler, MTT boya indirgenmesi, hücre sayısı bakımından lineer olmalıdır. Bu önemlidir, çünkü optimum hücre sayısı ve yöntemin süresi, kullanılan her bir hücre için belirlenir.

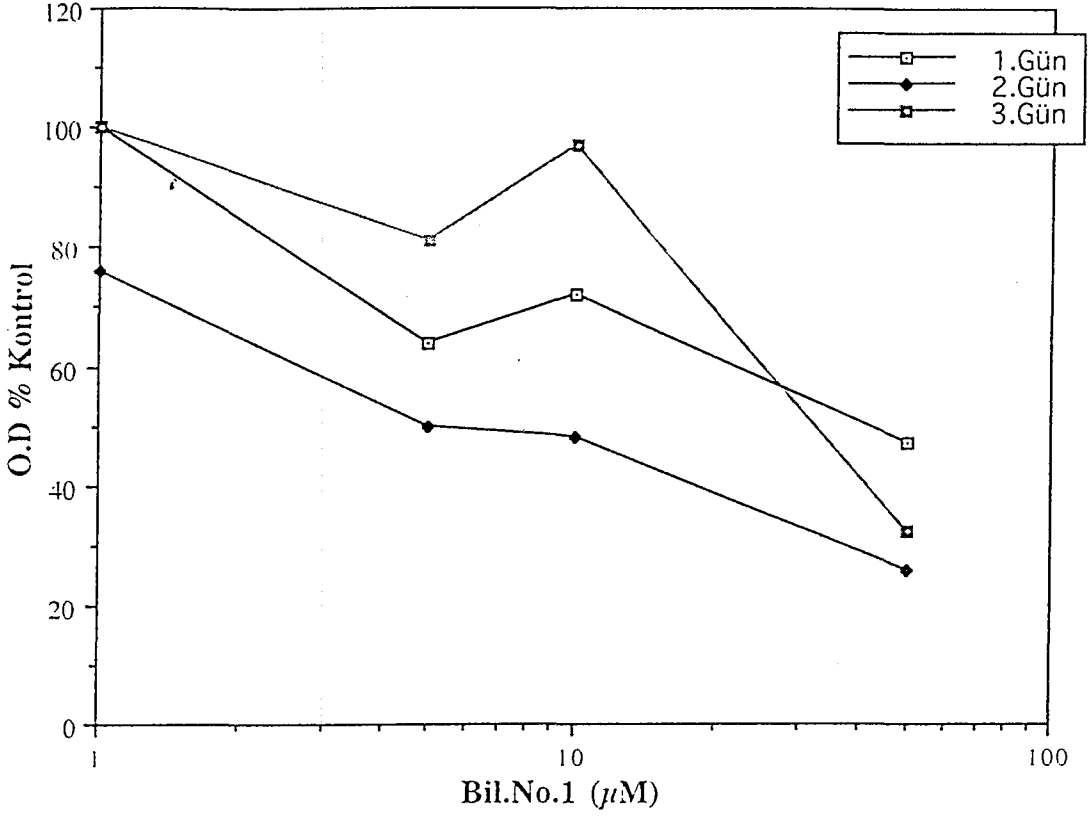
F2408 hücreleri, düz bir tabaka halinde yetiştirildikten sonra, % 80 yoğunluğa sahip hücrelerin, % 0.25 tripsin yardımıyla yüzeyle olan bağlantıları kesildi ve % 10 FCS medium ile muamele edildi. 1×10^3 hücre/ml gelecek şekilde hesaplandıktan sonra 200 µl hücre solüsyonu 96 gözlü plakalara ekildi. Ekim işlemi tamamlandıktan sonra farklı konsantrasyonlardaki Bil. No. 1, 8 ve 10 maddeleri (8µg, 16µg, 32µg, 64µg) hücrelere ilave edilip plakalar 24, 48, 72 saat % 5 CO₂ atmosferde 37 °C' de inkübe edildi.

Plakaların dikey ve yatay ilk sıralarındaki 8 gözü, kontrol için yalnızca 200 µl % 10 FCS ile dolduruldu. Her günün sonunda 20 µl MTT boya (steril PBSA-fosfat tamponu içinde 5 mg/ml stok konsantrasyonu) her bir göz içerisine eklenip

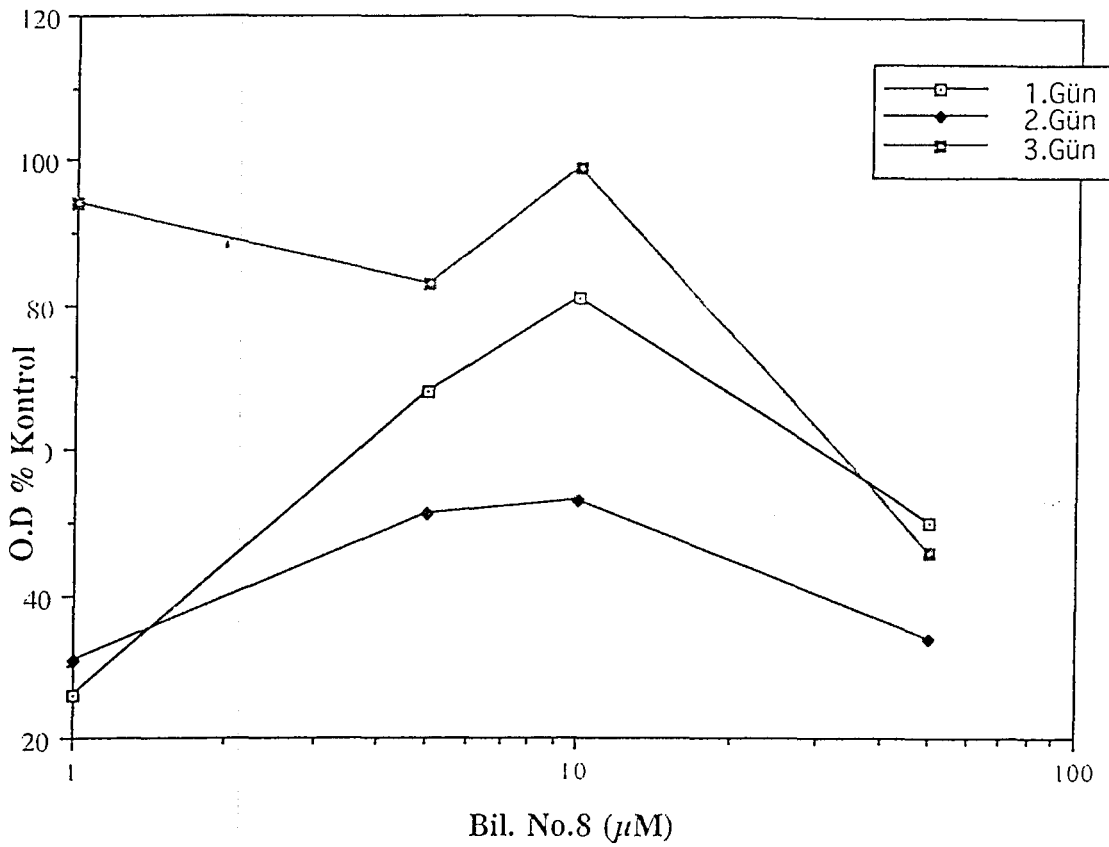
2 saat 37 °C'de inkübe edildi. Bu inkübasyon süresince MTT canlı hücreler tarafından çözülme özelliğine sahip olmayan mavi renkte bir ürüne dönüştürüldü. MTT solüsyonunu içeren medium dikkatlice ortamdan uzaklaştırıldı ve indirgenmiş tetrazol tuzu mavi kristaller halinde gözlerin dibinde kaldı. Bu boya renk değişimi $\lambda = 540$ nm dalga boyunda optik dansite cinsinden okundu. Her kimyasal madde konsantrasyonu 4 kere tekrar edildi. Standart sapma her deney için daima < % 10 olarak hesaplandı.

3.2.3.3. DNA Sentezi Analizi [94-97]

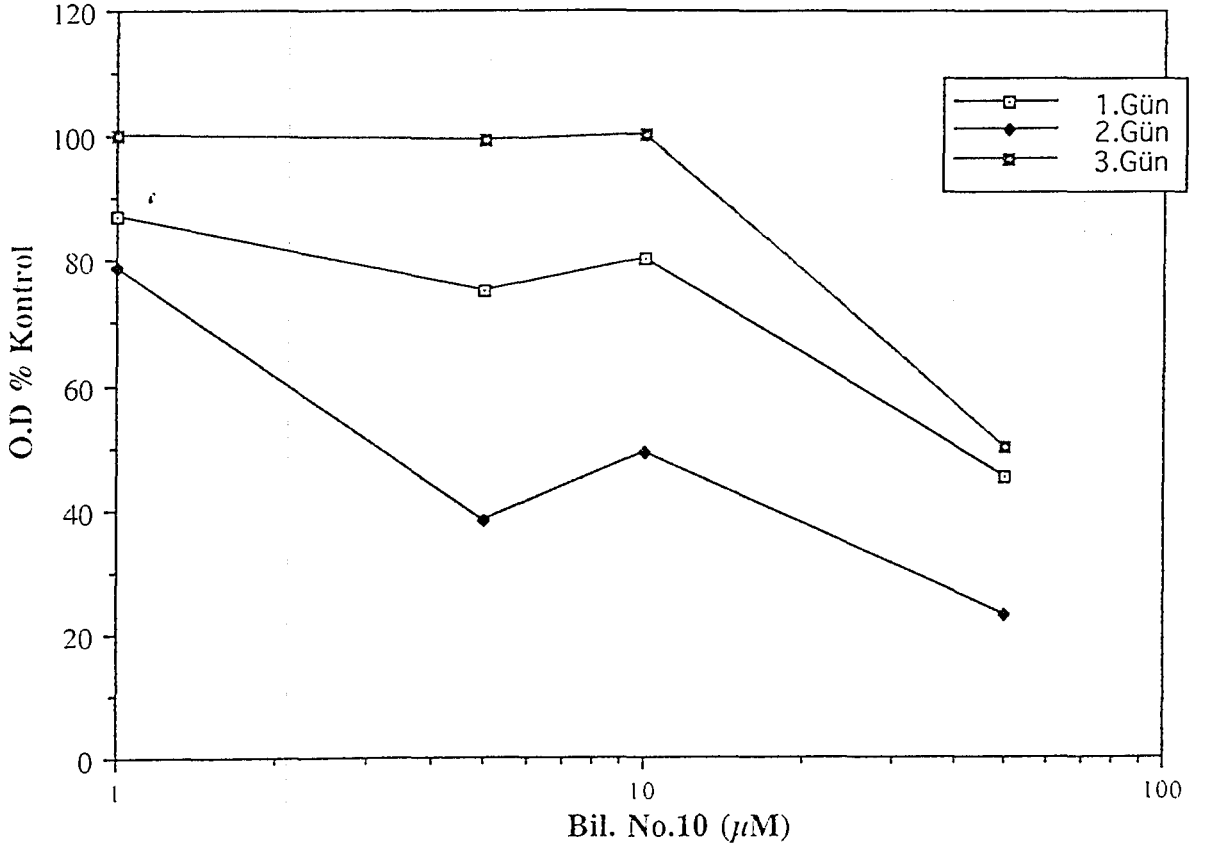
Hücresinin çoğalma hızları 96 gözlü plakalarda (Nunclon) ve BrdU kolorimetrik kit (Boehringer Mannheim) yardımıyla tespit edilmiştir. 5RP7 (H-ras geni aktif) kanser hücreleri kültürde tutulduktan sonra % 0.25 tripsin/EDTA ile muamele edildi ve 1×10^3 hücre/ml gelecek şekilde % 10 FCS'lik medium içinde her bir kuyucuğa transfer edildi. Maddelerin hepsi DMSO içinde çözündürülüp, etkileri iki konsantrasyon üzerinden (8 $\mu\text{g/ml}$ ve 16 $\mu\text{g/ml}$) araştırıldı. Bu konsantrasyonlar MTT yönteminin sonucuna göre tespit edilmiştir. Her günün sonunda, hücreler 10 μl BrdU-flüoresan boya solüsyonu ile 37 °C'de 2 saat inkübe edilmek suretiyle işaretlenmişlerdir. Daha sonra hücreler fikse edilip, 100 μl anti-BrdU-antibody solüsyonu ile 90 dakika inkübe edilmiştir. PSBA ile yıkama aşamalarından sonra da substrat solüsyonu eklenmiş plakaların, ELISA (Organum, Technica) yardımıyla 492 nm'de optik dansiteleri okunmuştur.



Bil. No. 1'in sitotoksik etkisi Bil. No. 10 ile benzeşmektedir. En düşük konsantrasyon'da (0.01 µM) her üç günde toksik bir etkiye rastlanmazken en yüksek konsantrasyon olan 0.20 µM % 70 oranında hücre ölümüne neden olmuştur. Yine diğer maddelerde olduğu gibi kanserli hücrelerin çoğalmalarına olan etkilerinin incelenmesi için 0.01 µM - 0.05 µM ve 0.10 µM'luk konsantrasyonlardan faydalanılmıştır. IC₅₀ değeri yine 1. gün için IC₅₀ = 0.02 µM.

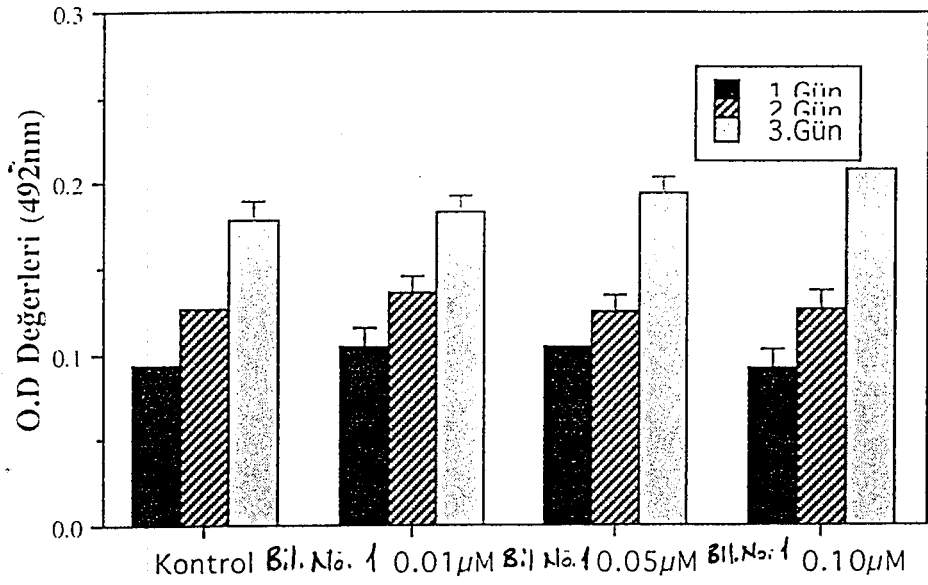


Bil. No. 8 'in sitotoksik etkisi tetrazolin yani MTT yöntemi ile materyel ve metod bölümünde açıklandığı gibi incelenmiştir. MTT, hücre sayısının ve canlılık derecesinin bir göstergesidir. MTT boyası canlı olan hücrelerin mitokondrial dehidrojenaz enzimi yardımı ile renkli formazan türevine çevrilmiştir. Ekspantiyal büyüme fazına erişmiş olan H-ras onkojeni aktif rat embriyo fibroblast kanser hücreleri (5RP7), farklı konsantrasyonlardaki Bil. No.8 (0.01 µM-0.05 µM ve 0.10 µM, 0.20 µM DMSO içerisinde) ile 24, 48 ve 72 saat inkübe edildiler ve her gün sonunda toksik etkileri 540 nm'de okundu. Düşük konsantrasyondaki Bil. No. 8 özellikle 1. ve 2. günlerde toksik etki göstermesine rağmen, 3. günde bu etkinin değiştiği gözlenmiştir. Her üç günde ise 0.20 µM (en yüksek konsantrasyon) Bil. No. 8 tamamen hücrelerin %40 oranında ölümüne neden olmuştur. Bu maddenin 0.05 µM ve 0.10 µM konsantrasyonları düşük toksisiteye (1. ve 2. günlerde %10-%20) sahip olduklarından dolayı etki deneylerinde bu konsantrasyonlar kullanılmıştır. IC₅₀ değeri 0.03 µM olarak hesaplanmıştır. Deneylerde kontrol olarak çözücünün (DMSO) etkisi de incelenmiştir, fakat maddenin etkisini değiştirici herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir. Sonuçlar iki kez ve her bir konsantrasyon için aynı plak içinde 4 farklı kuyucuğun ortalaması alınarak değerlendirilmiştir.



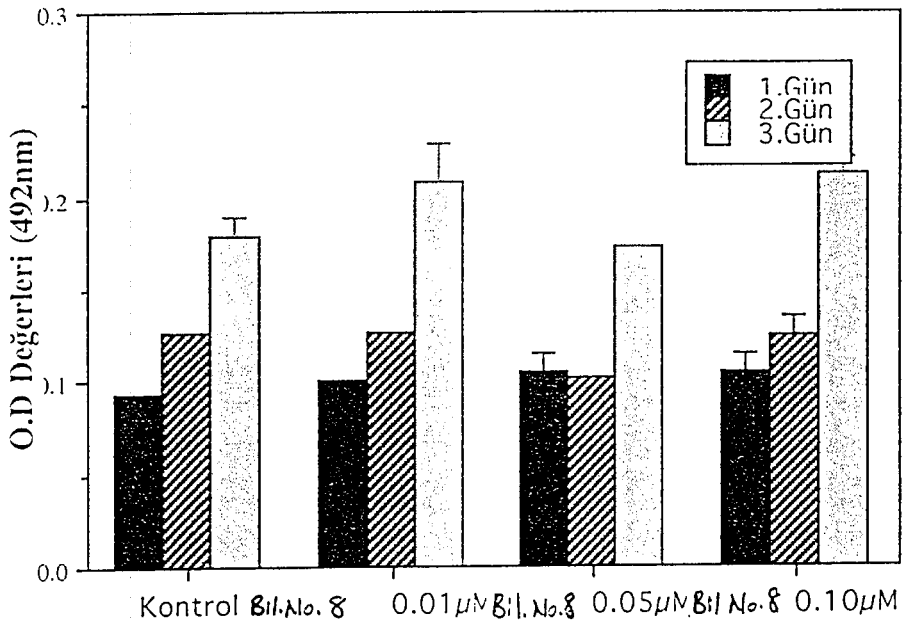
Bil. No. 10'un toksik etkisi ve madde konsantrasyonları Bil. No.8 ile aynı şekilde belirlenmiştir. Bu maddenin de 0.01 µM, 0.05 µM, 0.10 µM ve 0.20 µM konsantrasyonlarının etkileri her üç günün sonunda UV spektrofotometre ile ölçülmüştür. 0.01 µM, 0.05 µM, 0.10 µM Bil.No. 8'in 5RP7 kanser hücreleri üzerine %20-30'luk bir toksik etkisi olduğu gözlenmiştir. Yüksek konsantrasyonda ise (0.20 µM), özellikle 2. gün sonunda %80'lik bir hücre kaybı gözlenmiştir. Etki deneylerinde de bu maddenin aynı konsantrasyonları (0.01 µM, 0.05 µM, 0.10 µM) kullanılmıştır. 1. gün sonundaki IC₅₀ değeri 0.20 µM olarak gösterilebilir.

Bil. No 1'in 5RP7 kanser hücrelerinin DNA sentezine olan etkileri



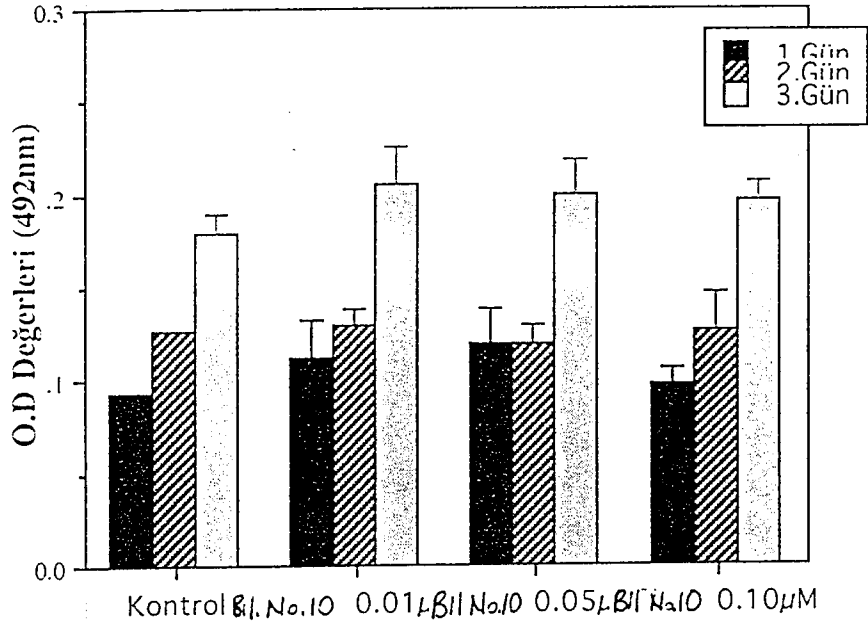
Bil. No 1'in 1., 2. ve 3. günlerde DNA sentezinde artış gözlenmiştir.

Bil. No 8'in 5RP7 kanser hücrelerinin DNA sentezine olan etkisi



Bil.No. 8, 1. ve 2. günlerde fazla bir değişiklik gözlenmemiştir. 3.günde ise DNA sentezinde artış gözlenmiştir.

Bil. No 10'un 5RP7 kanser hücrelerinin DNA sentezine olan etkisi



Bil. No 10'nun 1., 2. ve 3. günlerde DNA sentezinde artış gözlenmiştir.

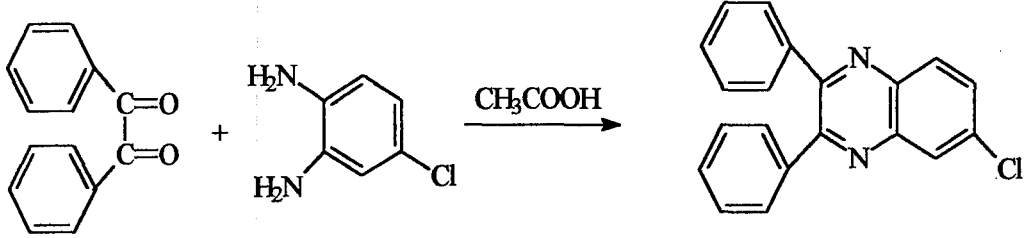
3.2.3.4. Farmakolojik Etki Sonuçları

Bil. No. 1, 8 ve 10'un toksik olmayan konsantrasyonları MTT yöntemiyle tesbit edildikten sonra bu bileşiklerin antikanser etkileri kolorimetrik immunoassay yardımıyla araştırıldı. Bu metod DNA sentezi sırasında BrdU 'nun hücre DNA'sına bağlanmasına ve buna bağlı olarak renk değişiminin ELISA 'da ölçülmesine dayanmaktadır. Radyoaktif olan [3H]-timidin metoduna alternatif olarak geliştirilmiş bir metoddur. Bu deneysel ortamda her üç maddenin de farklı konsantrasyonları kullanılmıştır ve bu maddelerin 5RP7 kanser hücrelerinin DNA sentezine olan etkileri incelenmiştir. Grafikten de anlaşıldığı üzere, her günün sonunda yapılan ölçümler sonunda, kontrol hücreleri beklenen büyüme eğrisini göstermiştir ve her üç maddenin de kanser hücrelerinin DNA sentezini durdurucu bir etki yerine, çok küçük de olsa DNA sentezini artırıcı bir etki gösterdiği gözlenmiştir. Etki konsantrasyonunun tam olarak tesbit edilebilmesi için, kullanılan doz aralıklarının açılmasının uygun olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda, yapılan çözücü kontrol deneylerinde de, çözücünün (DMSO) istatistiksel bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

4. DENEYSEL KISIM

4.1.1.Sentezlenen Bileşikler

4.1.1. 6-kloro-2,3-difenilkinoksalin



Benzil	0,005 mol	1,5839 g
4-kloro-1,2-fenilendiamin	0,005 mol	0,7129 g
Asetik asid		30-40 ml

Benzil, 4-kloro-1,2-fenilendiamin ve glasiyel asetik asid içinde 4-5 saat karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği su-buz karışımına boşaltılarak amonyum hidroksid çözeltisi ile nötralize edildi. Sonuçta, oluşan çökelti süzülerek alındı. Etanolden kristallendirildi.

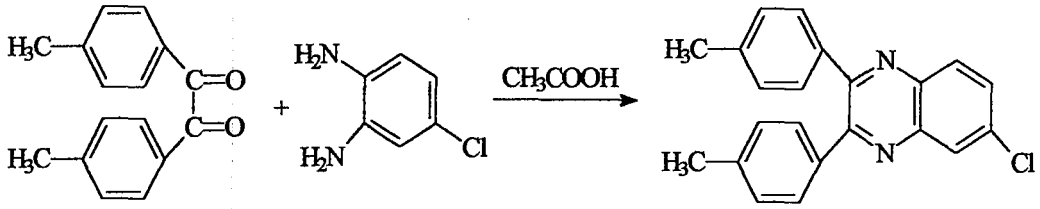
Verim : % 55

Deneysel erime derecesi : 121-23 °C

Literatür erime derecesi : 123-24 °C [17,21]

¹H NMR (400 MHz), (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.12-7.26 (10H, m, Ar-H), 7.67-7.70 (1H, d, kinoksalin, 8.C), 7.95-7.97 (1H, d, kinoksalin, 7.C), 8.02 (1H, s, kinoksalin, 5.C)

4.1.2. 6-kloro-2,3-di-(p-toluil)kinoksalin



Toluil	0,005 mol	1,7242 g
4-kloro-1,2-fenilendiamin	0,005 mol	1,7129 g
Asetik asid		30-40 ml

Toluil, 4-kloro-1,2-fenilendiamin ve glasiyel asetik asid ile 4-5 saat karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Kromatografi sonucu göz önüne alınarak reaksiyona son verildi. Su-buz karışımına boşaltılan balon içeriği amonyum hidroksid çözeltisi ile nötralize edildi. Sonuçta, oluşan çökelti süzülerek alındı. Etanolden kristallendirildi.

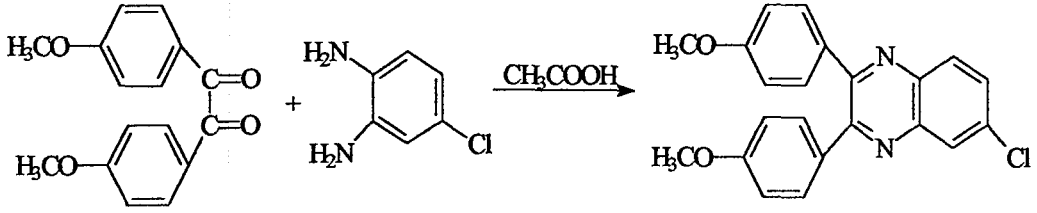
Verim : % 53

Deneysel erime derecesi : 163-165 °C

Literatür erime derecesi : 162 °C [17]

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.00 (6H,s,Ar-CH₃), 7.80-8.20 (8H,d,Ar-H), 8.30-8.60 (2H,q,kinoksalin,7. ve 8.C), 9.10 (1H,s,kinoksalin,5.C).

4.1.3. 6-kloro-2,3-di-(p-anisil)kinoksalin



Anisil	0,005 mol	1,8842 g
4-kloro-1,2-fenilendiamin	0,005 mol	1,7129 g
Asetik asid		30-40 ml

Anisil, 4-kloro-1,2-fenilendiamin ve glasiyel asetik asid içinde 4-5 saat karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Kromatografi sonucu göz önüne alınarak reaksiyona son verildi. Su-buz karışımına boşaltılan balon içeriği amonyum hidroksid çözeltisi ile nötralize edildi. Sonuçta, oluşan çökelti süzülerek alındı. Etanolden kristallendirildi.

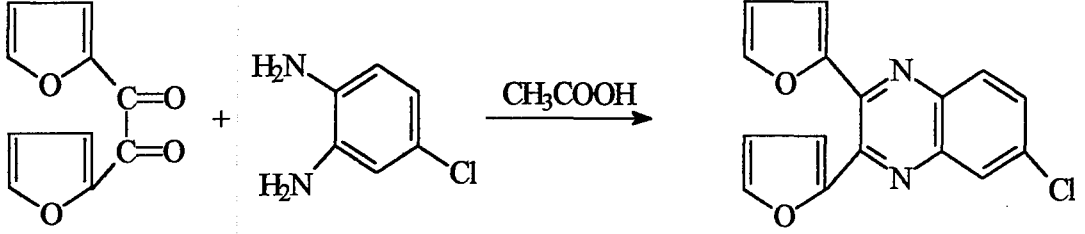
Verim : % 60

Deneysel erime derecesi : 145°C

Literatür erime derecesi : 143-145°C [17]

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.30 (6H,s,Ar-OCH₃), 8.25-8.60 (10H,m,Ar-H), 9.10 (1H,s,kinoksalin, 5.C).

4.1.4. 6-kloro-2,3-di-(2-furil)kinoksalin



Furil	0,005 mol	1,4835 g
4-kloro-1,2-fenilendiamin	0,005 mol	1,7129 g
Asetik asid		30-40 ml

Furil, 4-kloro-1,2-fenilendiamin ve glasiyel asetik asid varlığında geri çeviren soğutucu altında 4-5 saat ısıtıldı. Kromatografi sonucu dikkate alınarak reaksiyona son verildi. Balon içeriği su-buz karışımına boşaltılarak amonyum hidroksid çözeltisi ile nötralize edildi. Sonuçta, oluşan çökelti süzülerek alındı. Etanolden kristallendirildi.

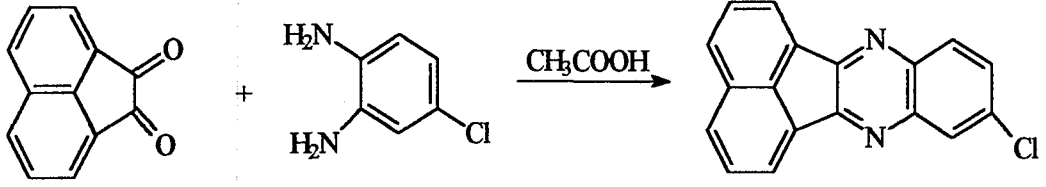
Verim : % 72

Deneysel erime derecesi : 115-17 °C

Literatür erime derecesi : 115 °C [17]

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.10-8.70 (6H,m,furil-H), 9.10 (1H,s,kinoksalin), 9.40-9.50 (2H,d,kinoksalin, 7. ve 8.C)

4.1.5. 6-kloro-asenafto[1,2-b]kinoksalin



Asenaftakinon	0,005 mol	1,4436 g
4-kloro-1,2-fenilendiamin	0,005 mol	1,7129 g
Asetik asid		30-40 ml

Asenaftakinon, 4-kloro-1,2-fenilendiamin ve glasiyel asetik asid ile 4-5 saat karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Kromatografi sonucu göz önüne alınarak reaksiyona son verildi. Su-buz karışımına boşaltılan balon içeriği amonyum hidroksid çözeltisi ile nötralize edildi. Sonuçta, oluşan çökelti süzülerek alındı ve kristallendirildi.

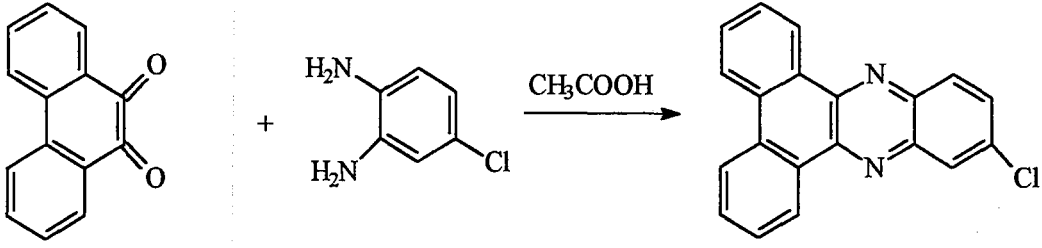
Verim : % 78

DeneySEL erime derecesi : 231-35°C

Literatür erime derecesi : Erime derecesine literatürde rastlanmadı.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.89-8.62 (9H, m, Ar-H)

4.1.6. 6-kloro-fenantro [9,10-b] kinoksalin



Fenantrokinon	0,005 mol	1,5738 g
4-kloro-1,2-fenilendiamin	0,005 mol	1,7129 g
Asetik asid		30-40 ml

Fenantrokinon, 4-kloro-1,2-fenilendiamin ve glasiyel asetik asid ile 4-5 saat karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Kromatografi sonucu göz önüne alınarak reaksiyona son verildi. Su-buz karışımına boşaltılan balon içeriği amonyum hidroksid çözeltisi ile nötralize edildi. Sonuçta, oluşan çökelti süzülerek alındı ve kristallendirildi.

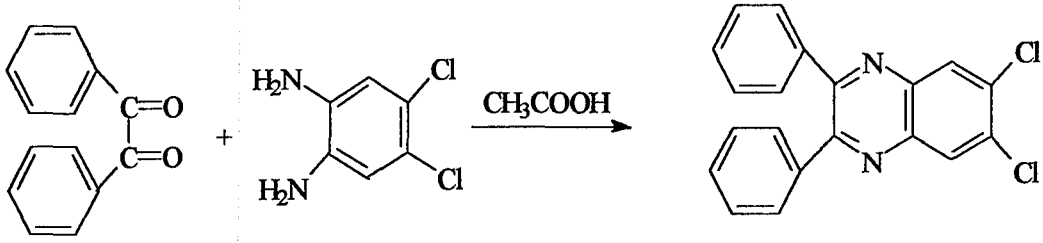
Verim : % 85

Deneysel erime derecesi : 251-53 °C

Literatür erime derecesi : Literatürde erime derecesine rastlanmadı.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.78-8.52 (11H, m, Ar-H)

4.1.7. 6,7-dikloro-2,3-difenilkinoksalin



Benzil	0,005 mol	1,5839 g
4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin	0,005 mol	0,8851 g
Asetik asid		30-40 ml

Benzil, 4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin ve glasiyel asetik asid içinde 4-5 saat karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Balon içeriği su-buz karışımına boşaltılarak amonyum hidroksid çözeltisi ile nötrale edildi. Sonuçta, oluşan çökelti süzülerek alındı. Etanolden kristallendirildi.

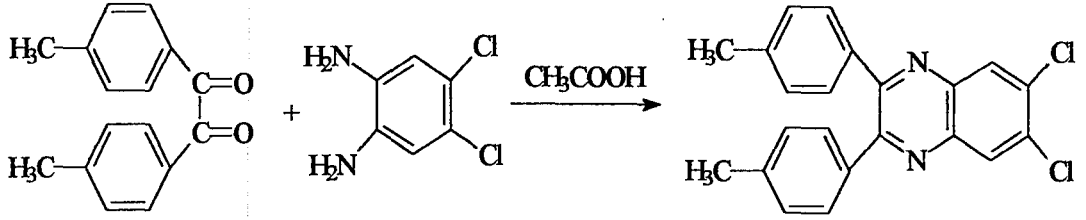
Verim : % 67

Deneyisel erime derecesi : 154-56 °C

Literatür erime derecesi : 153 °C [22]

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.37-7.49 (10H, m, Ar-H), 8.50 (2H, s, kinoksalin)

4.1.8. 6,7-dikloro-2,3-di-(p-toluil)kinoksalin



Toluil	0,005 mol	1,7242 g
4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin	0,005 mol	0,8851 g
Asetik asid		30-40 ml

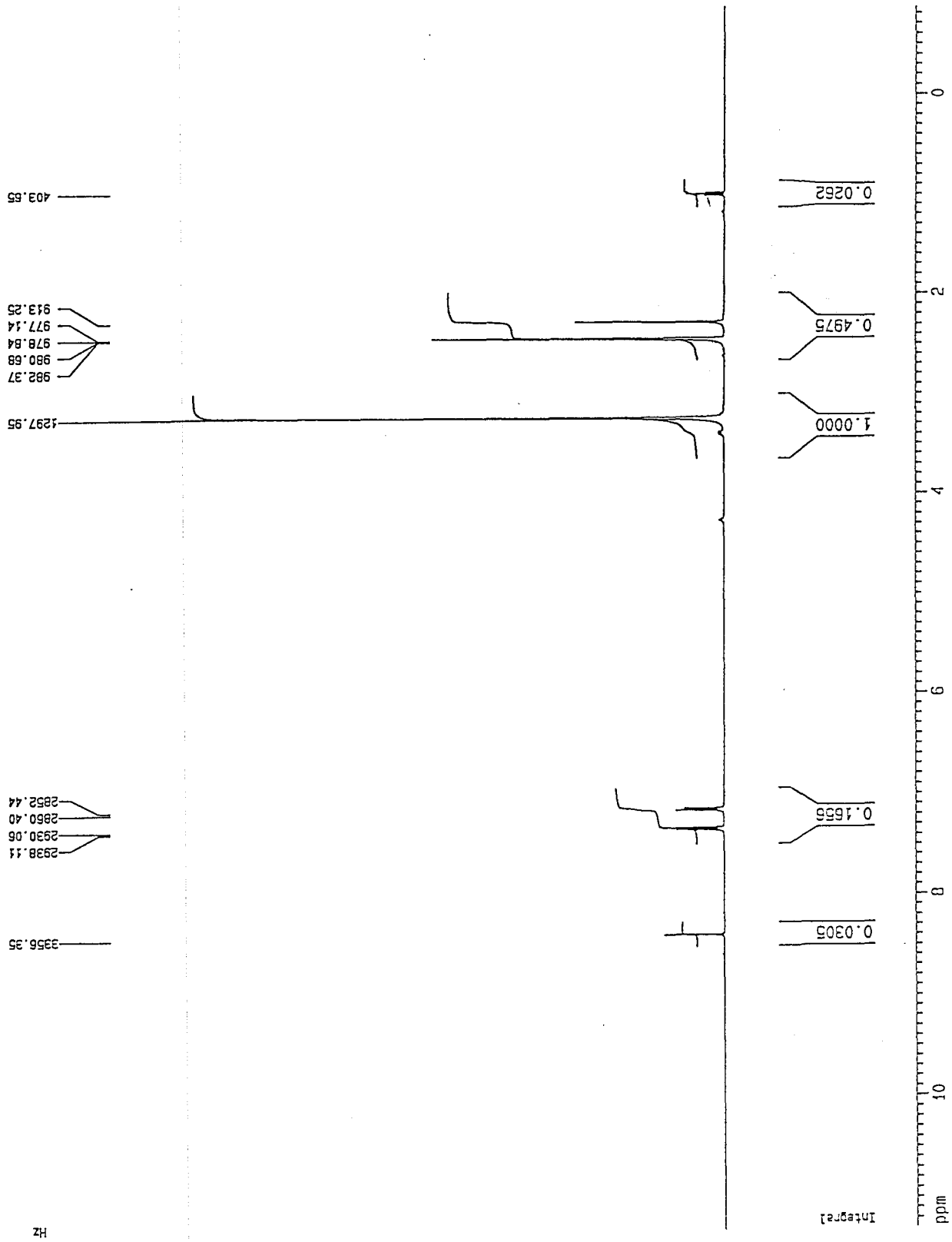
Toluil, 4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin ve glasiyel asetik asid içinde 4-5 saat karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Kromatografi sonucu göz önüne alınarak reaksiyona son verildi. Su-buz karışımına boşaltılan balon içeriği amonyum hidroksid çözeltisi ile nötrale edildi. Sonuçta, oluşan çökelti süzülerek alındı. Etanolden kristallendirildi.

Verim : % 57

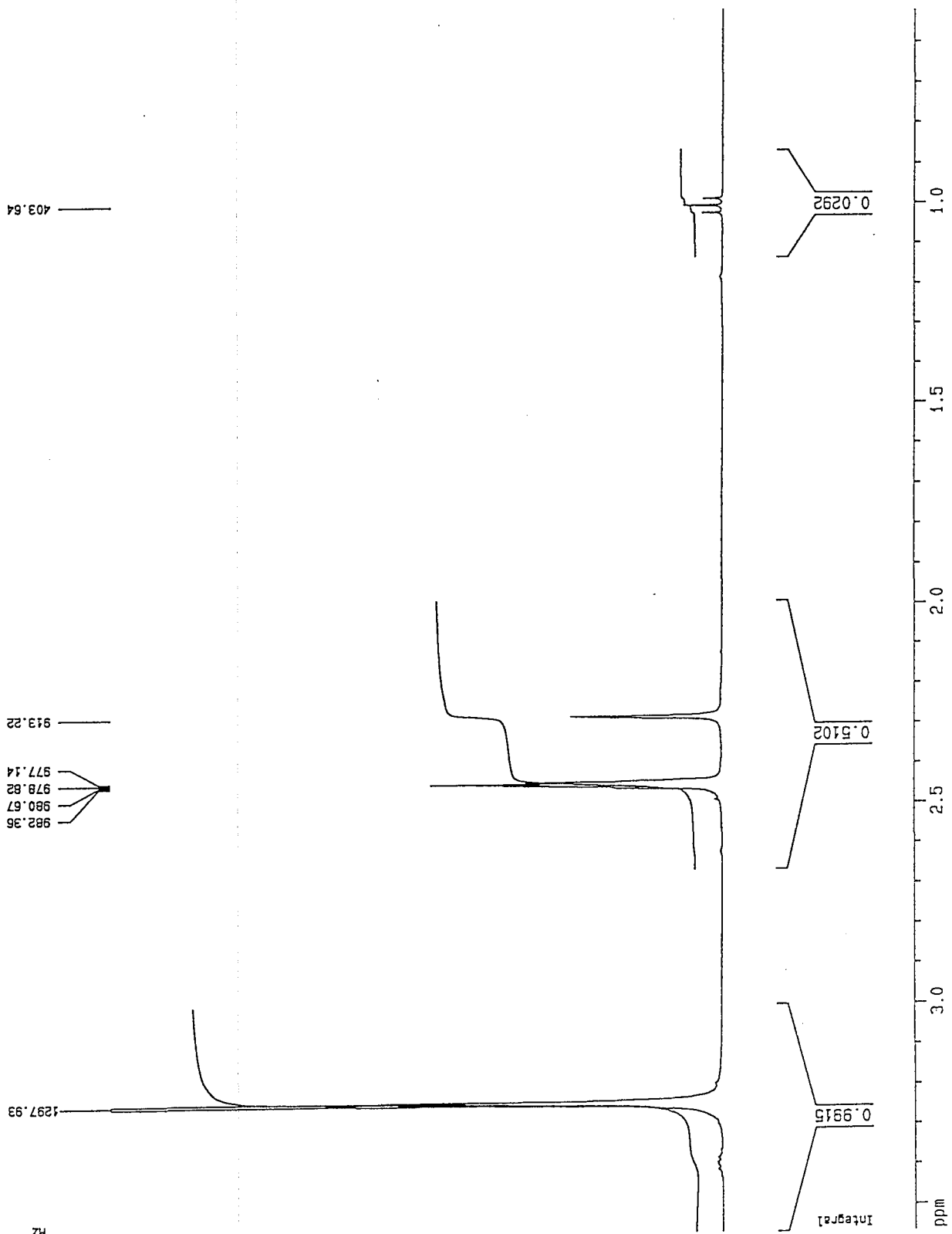
DeneySEL erime derecesi : 140-44 °C

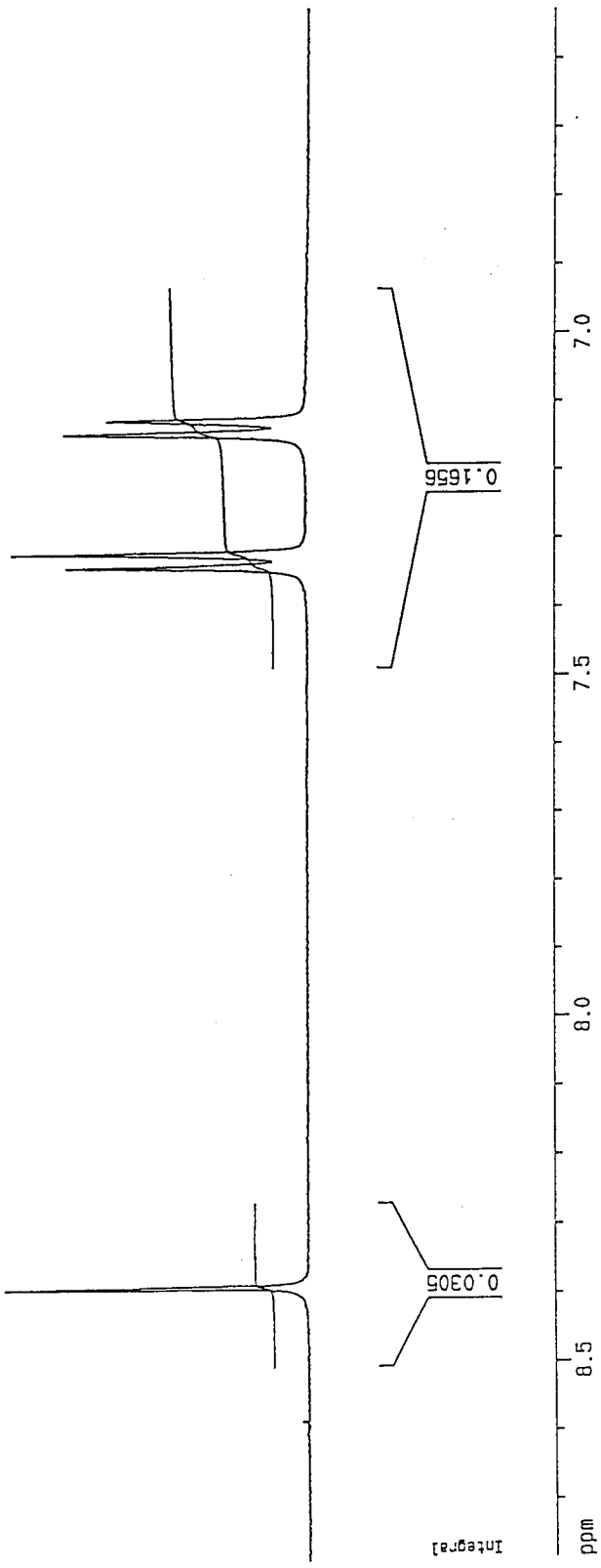
Literatür erime derecesi : Erime derecesine literatürde rastlanmadı.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.28 (6H, s, Ar-CH₃), 7.12-7.14 (4H, d, j; 7.95), 7.32-7.34 (4H, d, j; 8.05), 8.88 (2H, s, kinoksalin)



Şekil 19. Bileşik No.8'e ait NMRspektrumu



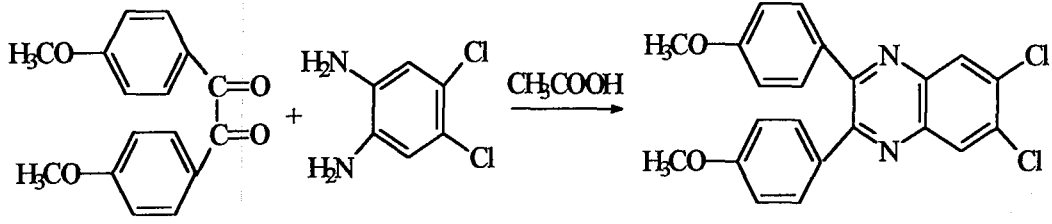


2852.44
 2860.40
 2930.06
 2938.11

3356.35

Hz

4.1.9. 6,7-dikloro-2,3-di-(p-anisil)kinoksalin



Anisil	0,005 mol	1,8842 g
4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin	0,005 mol	0,8851 g
Asetik asid		30-40 ml

Anisil, 4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin ile glasiyel asetik asid içinde 4-5 saat karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıldı. Kromatografi sonucuna göre reaksiyona son verildi. Su-buz karışımına boşaltılan balon içeriği amonyum hidroksid çözeltisi ile nötralize edildi. Sonuçta, oluşan çökelti süzülerek alındı. Etanolden kristallendirildi.

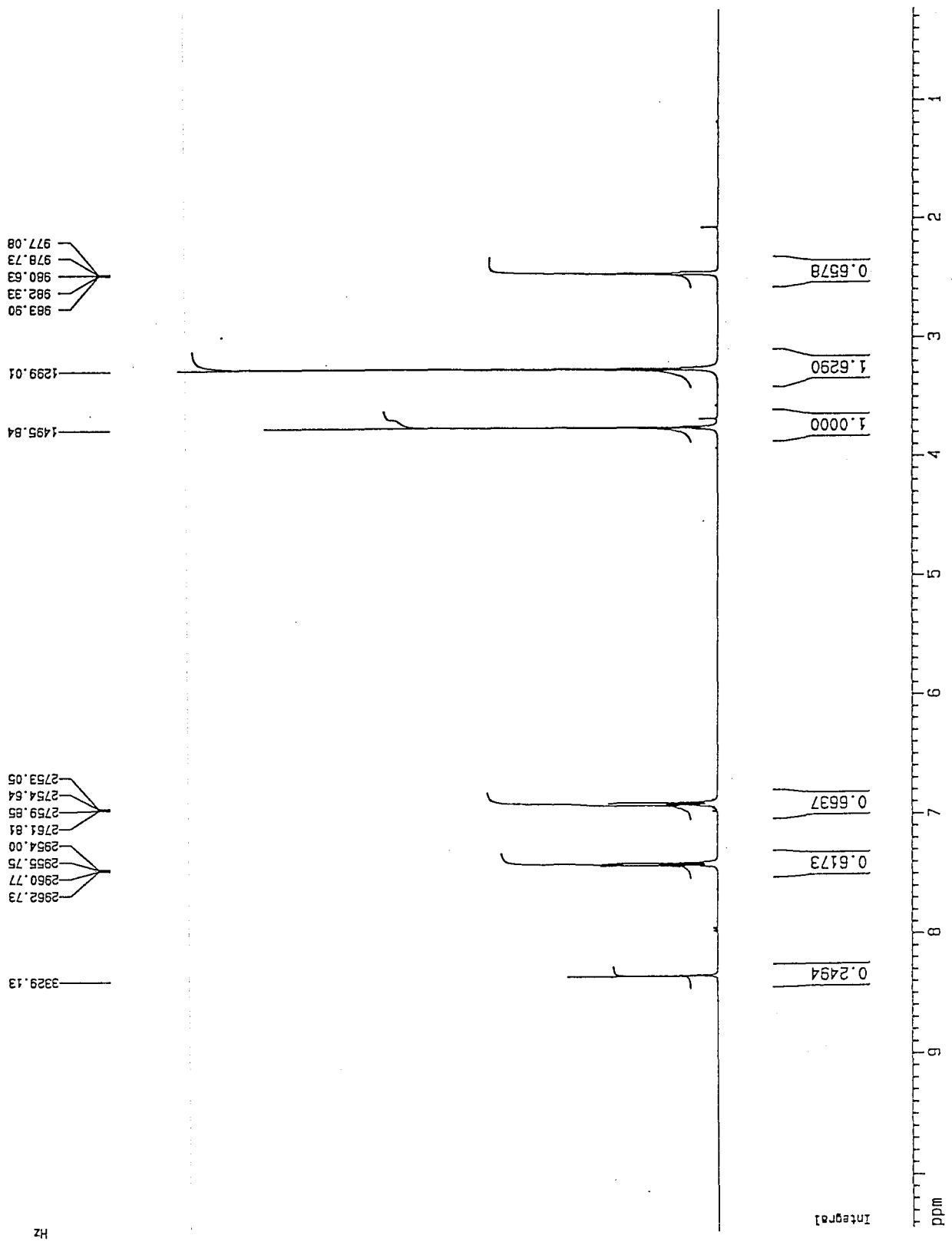
Verim : % 65

Deneysel erime derecesi : 160-64 °C

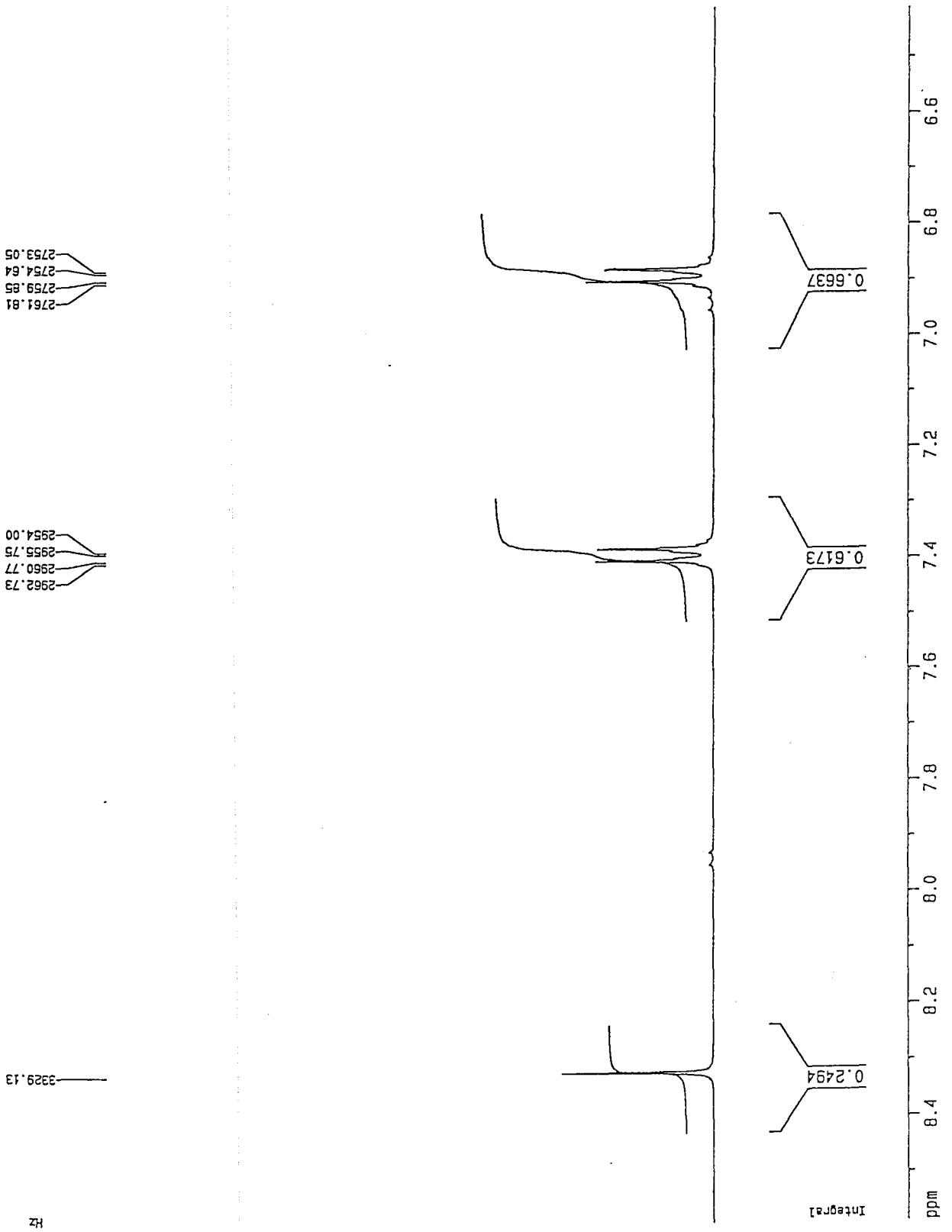
Literatür erime derecesi : Erime derecesine literatürde rastlanmadı.

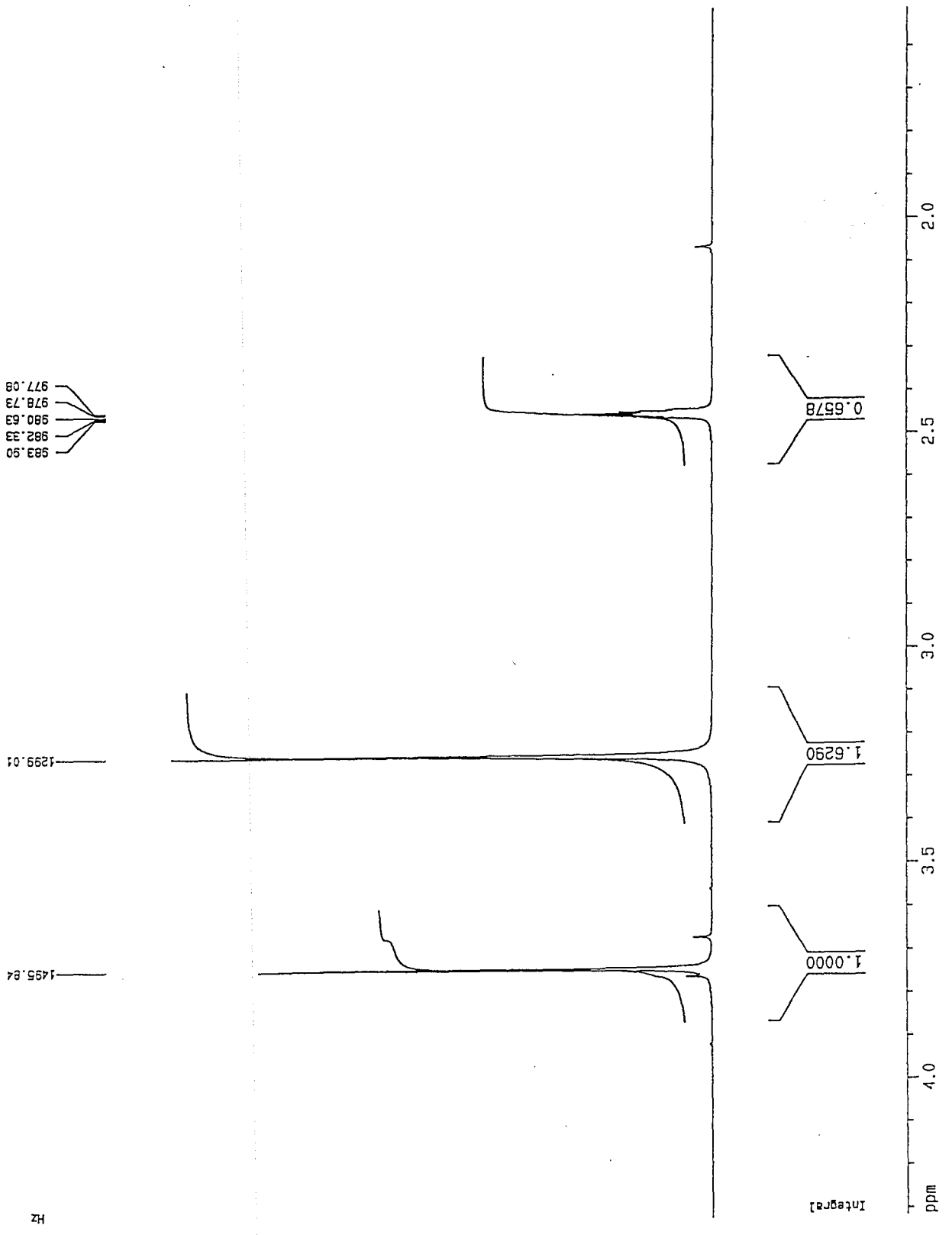
¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.73 (6H, s, Ar-OCH₃), 6.88-6.90 (4H, d,j; 8.75), 7.38-7.40 (4H, d,j; 8.73), 8.32 (2H, s, kinoksalin)

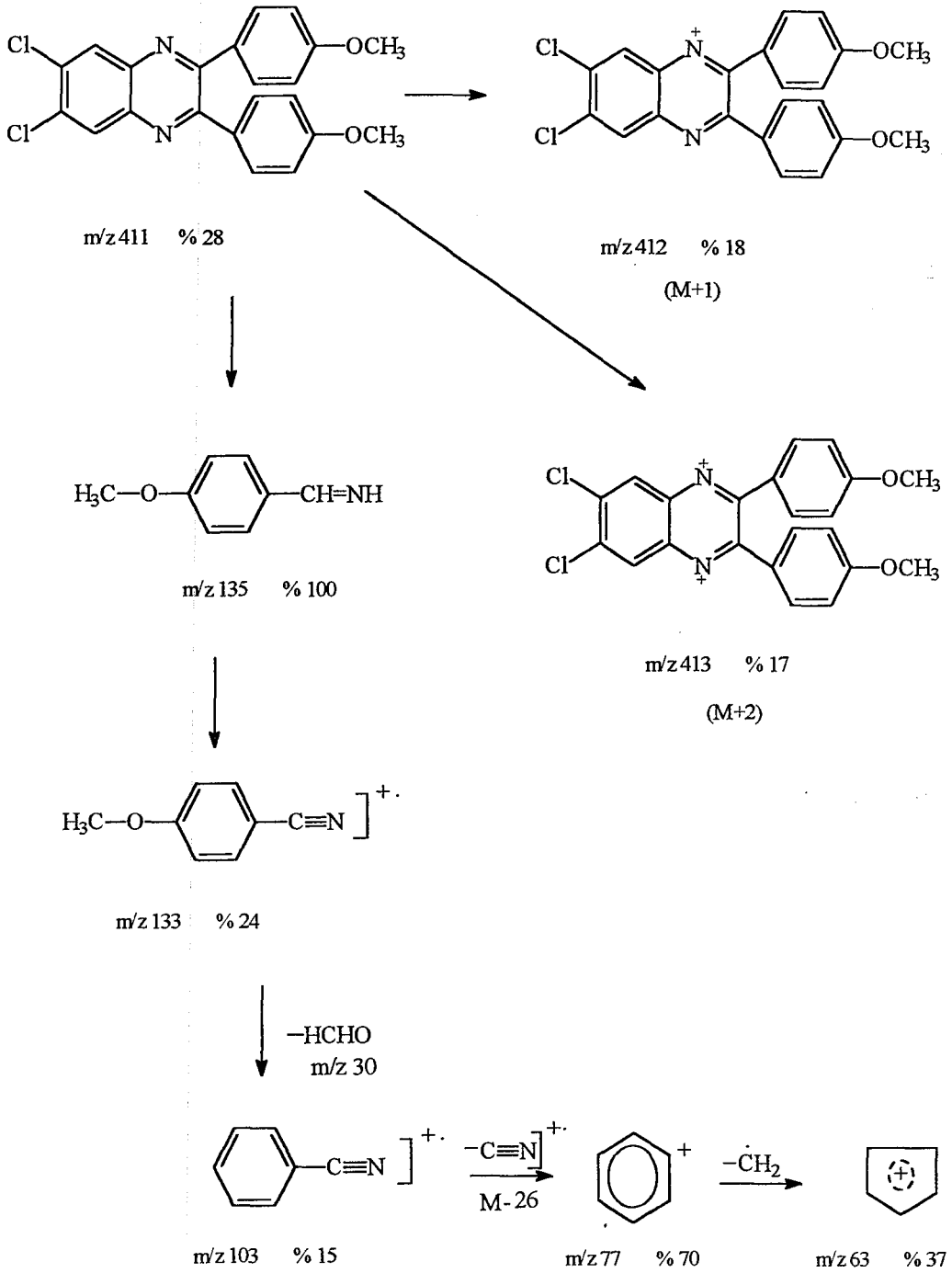
EI-MS : m/z : 411 (M⁺, % 28), 135 (% 100), 133 (% 24), 103 (% 15), 77 (% 70), 63 (% 37).



Şekil 20. Bileşik No.9'a ait NMRspektrumu

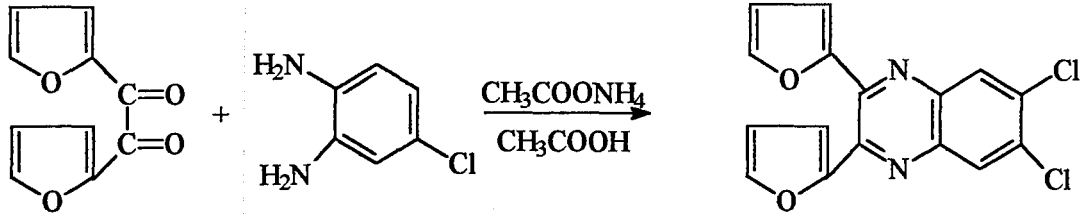






Şekil 21. Bileşik No. 9 için önerilen Mass parçalanma şeması

4.1.10. 6,7-dikloro-2,3-di-(2-furil)kinoksalin



Furil	0,005 mol	1,4835 g
4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin	0,005 mol	0,8851 g
Asetik asid		30-40 ml

Furil, 4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin ve glasiyel asetik asid varlığında geri çeviren soğutucu altında 4-5 saat ısıtıldı. Kromatografi sonucuna dikkate alınarak reaksiyona son verildi. Balon içeriği su-buz karışımına boşaltılarak amonyum hidroksid çözeltisi ile nötrale edildi. Sonuçta, oluşan çökelti süzülerek alındı. Etanolden kristallendirildi.

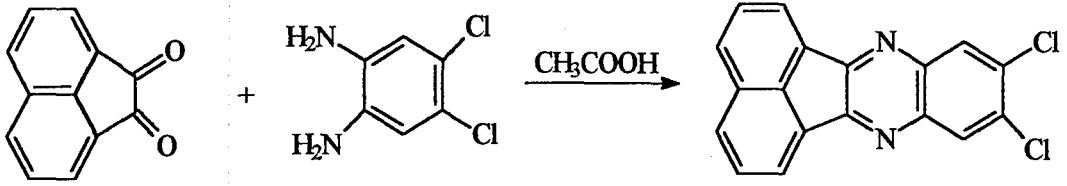
Verim : % 72

Deneysel erime derecesi : 153-57 °C

Literatür erime derecesi : Erime derecesine literatürde rastlanmadı.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm) : 6.51-7.73 (6H, m, furil-H), 8.20 (2H, s, kinoksalin)

4.1.11. 6,7-dikloro-asenafto[1,2-b]kinoksalin



Asenaftakinon	0,005 mol	1,4436 g
4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin	0,005 mol	0,8851 g
Asetik asid		30-40 ml

Asenaftakinon, 4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin ile glasiyel asetik asid içinde 4-5 saat karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Kromatografi sonucu göz önüne alınarak reaksiyona son verildi. Su-buz karışımına boşaltılan balon içeriği amonyum hidroksid çözeltisi ile nötralize edildi. Sonuçta, oluşan çökelti süzülerek alındı ve kristallendirildi.

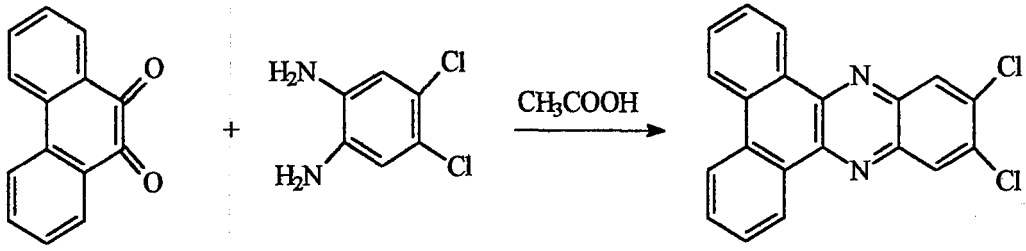
Verim : % 80

Deneysel erime derecesi : 325-27°C

Literatür erime derecesi : Erime derecesi literatürde rastlanmadı.

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.04-8.55 (6H, m, Ar-H), 8.61 (2H, s, kinoksalin)

4.1.12. 6,7-dikloro- fenantro [9,10-b] kinoksalin



Fenantrokinon	0,005 mol	1,5738 g
4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin	0,005 mol	0,8851 g
Asetik asid		30-40 ml

Fenantrokinon, 4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin ve glasiyel asetik asid ile 4-5 saat karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Kromatografi sonucu göz önüne alınarak reaksiyona son verildi. Su-buz karışımına boşaltılan balon içeriği amonyum hidroksid çözeltisi ile nötrale edildi. Sonuçta, oluşan çökelti süzülerek alındı ve kristallendirildi.

Verim : % 83

Deneyisel erime derecesi : 271-73 °C

Literatür erime derecesi : 264 °C [22] ve 271-72 °C [26]

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.03-8.56 (8H, m, Ar-H), 8.65 (2H, s, kinoksalin)

Bileşik No	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Elementel Analiz (Hesaplanan/Bulunan)		
			% C	% H	% N
1	C ₂₀ H ₁₃ N ₂ Cl	316.773	75.82/75.78	4.13/4.09	8.84/8.90
2	C ₂₂ H ₁₇ N ₂ Cl	344.833	76.62/76.67	4.97/4.91	8.12/8.15
3	C ₂₂ H ₁₇ N ₂ O ₂ Cl	376.833	70.11/70.16	4.54/4.60	7.43/7.38
4	C ₁₆ H ₉ N ₂ O ₂ Cl	296.705	64.76/64.70	3.05/3.09	9.44/9.50
5	C ₁₈ H ₉ N ₂ Cl	288.725	74.87/74.80	3.14/3.17	9.70/9.76
6	C ₂₀ H ₁₁ N ₂ Cl	314.763	76.31/76.39	3.52/3.48	8.90/8.97
7	C ₂₀ H ₁₂ N ₂ Cl ₂	351.23	68.83/68.78	3.44/3.50	7.97/7.92
8	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ Cl ₂	379.28	69.66/69.73	4.25/4.32	7.38/7.42
9	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ Cl ₂	411.28	64.24/64.17	3.92/4.10	6.81/6.87
10	C ₁₆ H ₈ N ₂ O ₂ Cl ₂	331.154	58.02/58.10	2.43/2.38	8.46/8.54
11	C ₁₈ H ₈ N ₂ Cl ₂	323.174	66.89/66.82	2.49/2.43	8.67/8.70
12	C ₂₀ H ₁₀ N ₂ Cl ₂	349.21	68.78/68.84	2.88/2.93	8.02/8.08

Tablo 10. Bileşiklere ait elementel analiz değerleri

4.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.) Yöntemi ile Çalışmalar

4.2.1. R_f Değerinin Saptanması

Bu araştırmada, yapılan sentezlerde tüm bileşikler için reaksiyon süresi ve reaksiyonlar sonucu elde edilen ürünlerin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiştir. İ.T.K. çalışmalarında aşağıdaki solvan sistemleri; Kloroform:Metanol (99:1), Kloroform:Metanol (98:2), Kloroform:Metanol (97:3), Kloroform: Metanol (95:5) ve Kloroform:Metanol (90:10) denenmiş ve denemeler sonunda bu sistemlerden en uygun olarak Kloroform:Metanol (97:3) sistemi seçilmiştir. Çalışmalarda adsorban olarak Silikajel GF₂₅₄ ve Silikajel G₆₀ (15:25) oranında kullanılmıştır. Belirli orandaki Silikajel karışımı bir erlende yaklaşık 95 ml distile su ile süpanse hale getirildikten sonra bu süpanse jel karışımı, 20x20 cm ve 20x10 cm boyutlarındaki cam plaklara 0.25 ml kalınlığında çekilip, 110 °C 'de 1 saat etüvde bekletilerek aktive edilmişler ve yukarıdaki solvan sistemleri ile doyurulduktan sonra işleme sokulmuşlardır.

Madde çözeltileri alkolde hazırlanıp adsorban kaplı cam plaklara kılcal boru yardımı ile yaklaşık 0.01 ml civarında tatbik edilmiş ve developman sonrası lekelerin belirlenmesi UV ışığı altında 254 ve 366 nanometrelerde yapılmıştır.

4.2.2. R_M Değerinin Saptanması

Absorbabilite katsayısı R_M hidrofobik bir parametre olup, kromatografik çalışmalarla bulunan R_M değerlerinden aşağıdaki formül yardımı ile hesaplanabilmektedir:

$$R_M = \log \left[\left(\frac{1}{R_f} \right) - 1 \right]$$

R_M değeri, bileşiğin absorbabilitesinin ölçüsü durumundadır. Bileşiğin etki yerine bağlanması bir absorpsiyon olayına dayandığından bu parametre yapı-etki ilişkilerinde kullanım alanı bulmuştur.

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Tez kapsamında, ana yapısını kinoksalin çekirdeğinin oluşturduğu 6-kloro ve 6,7-dikloro-2,3-disübstitüe kinoksalin türevlerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Sentez edilen 12 adet bileşik kristallendirme yöntemi ile saflaştırılmış ve saflık kontrolleri kromatografik olarak yapılmıştır. Ayrıca tüm bileşiklerin erime dereceleri saptanmıştır. Literatürde kaydına rastlanmayan türevlerin NMR, MASS, elementel analiz yöntemleri ile yapıları aydınlatılmıştır. Literatürde kayıtlı bileşiklerin ise, deneysel erime derecelerinin, literatür erime dereceleri ile karşılaştırılması yapılmıştır.

Bileşiklerin sentezlerinde, 4-kloro ve 4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin türevleri disübstitüe veya nonsübstitüe benzil türevleri ile asetik asitli ortamda kondensasyona sokularak kinoksalin türevlerine geçilmiştir.

Sentezlenen bileşiklere ait fizikokimyasal parametrelerin saptanmasına yönelik çalışmalarda, bileşiklere ait bazı hidrofobik, sterik ve elektronik parametreler hesaplama yolu ile veya deneysel olarak bulunmuştur. Çalışmalarda hidrofobik parametreler olarak; $\log P$, $\log P_{ar}$, π , R_M , sterik parametreler olarak; $\log MW$, $\log MR$, $\log M_v$, $\log MCI$, elektronik parametre olarak da δ değerleri hesaplanmıştır.

Deneysel bulgulara dayanılarak sadece hidrofobik R_M değerleri tayin edilmiştir. Kromatografik olarak yapılan çalışmalarda, aynı plak üzerinde bileşiklerin R_f değerleri bulunmuş ve buradan hesaplama yolu ile R_M değerlerine geçilmiştir.

Seri içerisinde seçilen 3 adet bileşiğin (Bileşik No 1, 8 ve 10) toksik olmayan konsantrasyonları MTT yöntemi ile saptandıktan sonra bu bileşiklerin antikanser etkileri kolorimetrik immunoassay yöntemi ile araştırılmıştır. Sonuçta, seçilen her 3 maddeden, kanser hücrelerinin DNA sentezini durdurucu bir etki göstermesi beklenirken, çok az da olsa DNA sentezini artırıcı bir etki gözlenmiştir. Alınan sonuç, beklentilerimizin tersi bir durumdur. Bu sonuçlar bize, kanserojen etkinin ana yapıdan mı, yoksa buna bağlı olarak seçilen gruplardan mı kaynaklandığı hakkında kesin bir bilgi vermemektedir. İleride yapacağımız çalışmalarda, gerek türev sayısında ve gerekse DNA analizlerinde artış sağlayarak daha detaylı sonuçlar alabileceğimiz kanısındayız.

Bu araştırmalarımıza yapı-etki çalışmaları ile de destek vererek, daha kesin sonuçlara ulaşmamız mümkün olabilecektir.

6. KAYNAKLAR

1. KELLY, M.G., SMITH, N.H., LEITER, J. *Relation of tumor damage and body tremors in a series of phenazines and related compounds*, J. Natl. Cancer Inst. **20**, 1113 – 22 (1958); cf C A 45. 2575g. **52: 17492 g, h**
2. CONNOR, D.T., LI, J.J., LOW, J.E., MILLER, S. R., ROTH B. D., TRIVEDI B. K., *Substituted quinoxaline derivatives as interleukin-8-receptor antagonists*, PCT Int. Appl. 1999, US Appl. PV75, **551**, 23 Feb 1998, 92 pp. **131:165309u**
3. SCHALES, O., SCHALES, S.S., FRIEDMAN, D.A., *Antibacterial activity of some phenazine and quinoxaline derivatives*, Arch. Biochem. **6**, 329 – 35 (1945), **39: 5276^{7,8}**
4. HAND, C.N., *Effect of antibacterial analogs of vitamin K on Mycobacterium tuberculosis*, Nature **161**, 1010 (1948), **42: 7366 i**
5. HALL, D.A., *Folic acid group of growth factors. The effects of folic acid on acid production by growing cultures of Streptococcus lactis R*, Ibid 299 – 304 (1947), **42: 946d**
6. PFISTER, K. III, WEILARD, J., *2-Aminoquinoxalines*, U.S. **2,650,221**, Aug. 25, 1953. **48: 11502 c**
7. ASANO, K., ASAI, S., INOUE, N., *Chemotherapeutics; Antibacterial activity of some quinoxaline derivatives on various bacteria*, Yakugalw Zasshi **79**, 24-8 (1959), cf. CA. 52, 18428 b, **53: 10242 d, e**
8. ASANO, K., ASAI, S., *Dimercaptoquinoxaline*, Daiichi Industrial Drug Manufg. Co. Japan. **3375** (1959). **54: 14278 b**
9. SHAFFER, R.R. (du Pont de Nemours, E.I. and Co.), *Protecting vegetation using quinoxaline foliar fungicides*, U.S. **3, 560**, 616 (Cl 424 – 250; A 01n) (1971), Appl. (1968), 10 pp. **75: 47839u**
10. KIM, H.K., MILLER, L.F., BAMBURY, R.E., RITTER, H.W., *Nitrones, α -quinoxalinylnyl-N-substituted nitrane 1,4-dioxides*, J. Med. Chem. (1977), **20(4)**, 557-60. **86: 114982 f**
11. SASSE K., HALLER I., PLEMPPEL M., ZEILER H.J., METZGER K.G., HABERKON, A., *Microbiocidal 2-sulfonylquinoxalines*, Ger. Offen. **2, 913**, 728 (Cl. CO7D241/44) (1980), Appl.(1979) 38pp **94: 121600 v**
12. HALL, D. M., TURNER, E.E., *Structure and antimalarial activity, isalloxazines, quinoxalines and quinoxalocyclopentadienes*, Ibid 699-702 (1945) **40: 2152⁹**

13. HAWORT, R.D., ROBINSON, S., *Synthetic antimalarials, Some derivatives of phthalazine and isoquinoline*, J. Chem. Soc. 1948, 777 – 82, cf. C.A. 42, 6826 e, (1948).42: 7776 d
14. WOLF, F.J., PFISTER, K. III, BEUTEL, R.H., WILSON, R.M., ROBINSON, C.A., STEVENS, J.R., *Substituted sulfaquinoxalines, Extension of the glyoxalate synthesis of 2-aminoquinoxaline*, J. Am. Chem. Soc. 71, 6-10 (1949) cf. C.A. 43, 174c, 43: 3383 g
15. CROWTHER, A.F., CURD, F.H.S., DAVEY, D.G., STACEY, G.J., *Synthetic antimalarials, Dialkylaminoalkylaminoquinoxalines*, Ibid 1260 – 71 (1949), 44: 3497 i – 3498 a
16. GUM, W. F.Jr., GORALSKI C.T., *2-(Dihalonitromethyl)quinoxalines*, U.S.3, 703, 515 (Cl. 260-250 R, C 07 d) (1972), Appl. 94, 625, (1970), 2 pp. 78: 43525 c
17. IŞIKDAĞ, I., UÇUCU, Ü., BENKLİ, K., GÜNDOĞDU, N., ÖZTÜRK, Y., AYDIN, S., ERGUN, B., *Syntheses of some 2,3,6-trisubstituted quinoxaline derivatives and investigation of their antispasmodic activities*, Boll. Chim. Farm., 1996, 135(3), 199-203, 1996. 125: 316188 h
18. URSPRUNG, J.J., *Antihelmentic compositions*, U.S. 2, 890, 981, (1959), 53: 17441 a
19. MORGAN, G.T., CHALLENGOR, W.A.P., *o-chlorodinitrotoluenes, Bases derived from 2-chloro-4,5-dinitrotoluene*, J. Chem. Soc. 119, 1537-46 (1921), cf. C.A. 14, 1782, 15, 1504. 16: 675
20. MANGINI, A., DELIDDO, C., *The 1-chloro-3,4-dinitrobenzene series*, Gazz. Chim. Ital. 63, 612-29 (1933). 28:1991⁶⁻⁸
21. DELIWALA, C.V., RAJAGOPALAN, S., *Chemotherapy of tuberculosis, Preparation of 5,5'-dichlorosalicyl and heterocyclic derivatives from dichlorosalicyl and related α -diketones*, Proc. Indian Acad. Sci. 31A, 107-16 (1950), cf. C.A. 44, 74406, 45: 61781
22. DAVIS, W., ROSS, W.C.J., *4,5-dichloro-o-phenylenediamine*, J. Chem. Soc. 3258 (1951) 46. 9110 f – g
23. LANDQUIST, J.K., STACEY, G.J. and Imperial Chemical Industries Ltd., *Quinoxaline derivatives*, Brit. 668, 412 (1952), 47: 5458 i
24. JONES, W.R., LANDQUIST, J.K., STEWART, G.T., *Synthetic amebicides. The antiamebic action of quinoxaline 1,4-dioxide and some derivatives*, Brit. J. Pharmacol. 8, 286-9(1953) cf C.A.47, 3986e 48: 883i

25. LANDQUIST, J.K., STACEY, G.J., *Quinoxaline N-oxides. Oxides of py-substituted quinoxalines*, *Ibid* 2822-30 (1953), **48: 11428 e**
26. QUIST, W., *The reaction of ammonia and various nitrogen bases on aromatic halo dinitro compounds, 4,5-dichloro-1,2-dinitrobenzene*, *Ibid* 19, Na. 5, 3 - 15. (1953). **49: 8994 a - b**
27. PADHYE, M.R., PATEL, J.C., *Near ultraviolet absorption spectrum of benzoselenophene in solution and vapor phase*, *J. Sci. Ind. Research* **15 B**, 171 - 4 (1956). **51: 854 c**
28. PERKAMPUS, H.H., RODERS, A., *Infrared spectra of unsaturated N-heterocyclic compounds. Quinoxaline and derivatives*, *Z. Naturforsch.* **156**, 1 - 4 (1960). **54: 20481 b**
29. HALEY, T.J., FLESHER, A.M., KOMESU, N., *Prophylactic effects of amine oxides on radiation injuries of mice*, *Nature* **184**, 198 (1959). **58: 2630 f-g**
30. CHEESEMAN, G.W.H., TORZS, E.S.G., *Quinoxalines and related compounds, Some reactions of quinoxaline N-oxides*, *J. Chem. Soc. Org.* 157-60, (1966), cf. C.A. 57, 816 h. **64: 8181 d**
31. VETESNIK, P., KAVALEK, J., BERANEK, V., EXNER, O., *Protonation of polybasic organic bases. Basicity and tautomerism equilibrium of substituted quinoxalines*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **33**, 566 - 76 (1968). **68: 68324 t**
32. BANNORE, S.N., BOSE, J.L., DAS, K.G., GOGTE, V.N., *Mass spectra compounds, Mass spectral identification of arylcinnolines and arylquinoxalines*, *Indian J. Chem.*, **1969**, 7(7), 654-7, 1969. **71: 80513 y**
33. KARJALAINEN, A., KRIEGER, H., *Mass-spectrometric fragmentation of quinoxalines*, *Suom. Kemistilehti B*, **1970**, 43(7-8), 273-9, 1970. **73: 114332x**
34. HUFFMAN, C.W., KRAJEWSKI, J.J., KOTZ, P.J., TRAKSLER, J.T., RISTICH, S.S., *Fungusidal activity of holomethylquinoxalines*, *J. Agr. Food Chem.* **1971**, 1(2), 298-301, (1971). **74: 110756 m**
35. GUHA, S.K., BANERJI, K.D., SEN, K.K., *Acenophthophenazines*, *J. Indian Chem. Soc.* **48(11)**, 1011-16. (1971). **76: 128780 r**
36. BAUER, S., BRAHM, R., DIETRICH, R., *Heterocyclic initiators for photopolymerizable copying materials*, *Ger. Offen.*, **2**, 039, 861 (Cl. G 03 c), (1972), Appl. P 20 39 861.2, (1970) 51pp. **76: 134184 r**
37. LAMB, G., *Fungicidal 2,3-bis (bromomethyl) quinoxalines and their 1,4-dioksides*, (American Cyanamid Co.) *Ger.Offen.*, **2**, 140, 743 (Cl. C 07d), (1972), US Appl. 63, 594, (1970) 21 pp. **77: 19675 k.**

38. KOVACIK, V., FEDORONKO, M., JEZO, I., *Effect of 2,3-substituents upon the mass spectrometric fragmentation of quinoxalines*, *Org. Mass Spectrom.* **1973**, 7(4), 449-57, 1973. **78: 158478g**
39. AHMAD, Y., HABIB, M.S., QURESHI, M.I., FAROOGI, M.A., *Quinoxaline derivates, Reaction of quinoxaline 1,4-dioxide and some of its derivates with acetyl chloride*, *J. Org. Chem.* **38(12)**, 2176-9 (1973). **79: 32009 g**
40. CZUBA, W., PORADOWSKA, H., *Reactions of 6-chloro and 6-bromo-2,3-dimethyl-quinoxaline with potassium amide in liquid ammonia*, *Reel. Trav. Chim. Pays-Bas*, **93(6)**, 162-3 (1974). **81: 136107 y**
41. ENGELHARD, E.L., LUMMA, W.C.Jr., SAARI, W. S., *Piperazinyl quinoxalines*, *Ger. Offen.* **2, 433, 397**, (Cl. C 07d), (1975), US Appl. 379, 022, (1973). **82: 156377 g**
42. SCHUNKLE, H. P., BAUMANN, N., *Quinoxalinium salts as photographic bleaching catalysts*, *Ger. Offen.* **2, 415, 454**, (Cl B 01j, G 03c), (1974), Swiss Appl. 4681/73, (1973) 58 pp. **82: 9988 d**
43. PORADOWSKA, H., CZUBA, W., *Nucleophilic substitution of 6-bromo and 6-chloroquinoxaline*, *Uniw. Adama Mickiewicza Poznaniu, Wydz. Mat., Fiz. Chem., [Pr]*, *Ser. Chem.* **18**, 299-302 (1975). **84: 120749 g**
44. BAUER, S., BRAHM, R., DIETRICH, R., *Photopolymerizable copying composition*, *Swiss* **599, 569** (Cl. G03C1/68), (1978), *Ger. Appl.* **2, 039, 961**, (1070) 10 pp. **90: 95448 x**
45. MAHASANSHETTI, C.S., BALSE, M.N., *Quinoxaline 1,4-dioxides*, *Indian J. Chem., Sect. B* **16B(9)**, 830-2 (1978), **90: 168546 g**
46. CLARK, M.T., *Improvements in and relating to herbicidal compositions containing phenylquinoxaline compounds*, *Brit.* **1, 543, 560** (Cl. C07D241/42), (1979), *Appl.* **75/17, 748**, (1975) 8 pp. **91: 193335 y**
47. CZUBA, W., PORADOWSKA, H., *Reaction of 6-chloroquinoxaline with potassium amide in liquid ammonia*, *Zesz. Nauk. Uniw. Jagiellon., Pr. Chem.* **24**, 7-12 (1979). **92: 76440 p**
48. LUMMA, W. C. Jr., HARTMAN, R.D., SAARI, W.S., ENGELHARDT, E.L., LOTTI, V. J., STONE, C. A., *Piperazinylquinoxalines with central serotoninmimetic activity*, *J. Med. Chem.*, **24(1)**, 93-101 (1981). **94: 30709 w**
49. KANO, S., YUASA, Y., *Reaction of phenacyldimethylsulfonium iodide with o-phenylenediamines*, *Heterocycles* **16(9)**, 1448-52 (1981). **95: 169136 w**
50. URA, Y., SAKATA, G., MAKINO, K., KAWAMURA, Y., KAWAMURA, Y., IKAI, T., OGUTI, T., *Quinoxaline derivates and herbicidal compositions*,

Eur. Pat. Appl. EP 46, 467 (Cl. C07D241/44), (1982), Appl. 80/302, 908, (1980) 36 pp. **97: 72387 g**

51. MARUYAMA, H., TSUCHIYA, S., *6-halo-2-hydroxyquinoxalines*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61 44, 877 [86 44, 877]* (Cl. C07D241/44), (1986), Appl. 84/167, 450 (1984) 3 pp. **105: 78961 y**

52. PAWLOWSKI, G., FRASS, W., MOHR, D., *A convenient synthesis of new arylethenylquinoxalines*, *Synthesis* **1987** (7), 638-40 (1987), C.A. **108: 56066 s**

53. HARADA, J., *Preparation of chloroquinoxalines as drugs and agrochemicals*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01 75, 474 [89, 75, 474]* (Cl. C07D241/40), (1989), Appl. 87/228, 594 (1987) 15 pp. **111: 194793 g**

54. SARADNICK, G., KEMPTER, G., GOERES, E., DOVE, B., MORGEMSTERN, E., *Preparation of N-substitued 2-(amino-methyl) quinoxalines as antiinflammatories and analgesics*, *Ger. (East) DD 269, 620* (Cl. C07D241/42) (1989), Appl. 272,581 (1985) 6pp. **112: 139053 u**

55. NASIELSKI, J., HEILPORN, S., NASIELSKI-HINKENS, R., TITANT, B., DECLERCQ, J.P., *An unexpected ring-opening in the Reissert reaction on 2,3-diphenylquinoxaline N-oxide*, *Tetrahedron* **45(24)**, 7795-804 (1989). **113: 78336 k**

56. ESCUER, A., VICENTE, R., COMAS, T., RIBAS, J., GOMEZ, M., SOLANS, X., GATTESCHI, D., ZANCHINI, C., *Complexes with diimine ligands, Synthesis, structure and magnetic studies of mixed acetylacetonate cobalt (II) derivatives*, *Inorg. Chim. Acta* **181(1)**, 51-60 (1991). **115: 148925 u**

57. STUMM, G., NICLAS, H. J., ZOELCH, L., MEISSNER, D., SCHELLE, R., *Preparation of quinoxaline di-N-oxides*, *Ger. (East) DD 292,652* (Cl.C07D241/52) (1991), Appl. 306, 507 (1987) 5 pp. **116: 83699 x**

58. RAO, M.H., REDDY, A.P.R., VEERANAGAI AH, V., *A convenient approach to the synthesis of quinoxalines from isoxazolones and 1,2-diaminobenzenes*, *Indian J. Chem., Sect B* **31 B(2)**, 88-91 (1992). **116: 128865 s**

59. KURASAWA, Y., KATOH, R., TAKADA, A., KIM, H.S., OKAMOTO, Y., *Reaction of 6-chloro-2-[1-methyl-2-(N-methyl-thiocarbomoyl)] hydrazinoquinoxaline 4-oxide with dimethyl acethylenedicarboxylate*, *J. Heterocycl. Chem.* **29(4)**, 1001-4 (1992). **117: 171382 g**

60. SEGEWA, T., UENO, H., NAKAMURO, K., SAYATO, Y., *Detection of glyoxal bound to protein by gas chromatography after derivatization to quinoxaline and its application for biological sample*, *Jpn. J. Toxicol. Environ Health* **38(5)**, 465-70 (1992) **118: 17500 r**

61. OTSUKO, M., OHMURI, S., *Simple and sensitive determination of 2,3-butandiol in biological samples by gas chromatography with electron-capture detection, J. Chromatogr., B: Biomed. Appl* **654(1)**, 1-7 (1994). **120: 263159 n**
62. ZHOU, L.U., DAI, GUAI, Y., SHI, D.Q., CHEN, W.X., *Titanium trichloride-promoted reductive cyclization of ketones and nitro compounds, Youji Xuzhou* **15(2)**, 209-11 (1995). **123: 55806 f**
63. MONGE, A., PALOP, J.A., GONZALES, M., MARTINEZ-CREPSO, F.J., LOPEZ DE CERAIN, A., SAINZ, Y., NARRO, S., BERKER, A.J., HAMILTON, E., *New hypoxia-selective cytotoxins derived from quinoxaline 1,4-dioxides, J. Heterocycl. Chem.* **32(4)**, 1213-7 (1995). **123: 340002 x**
64. GAZIT, A., APP, H., McMAHON, G., CHEN, J., LEVITZKI, A., BOHMER, F.D., *Tyrphostins, Potent Inhibitors of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase, Structure Activity Relationships in Quinoxalines, Quinolines Indole tyrphostins, J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2170-77, 1996.
65. SPADA, A.P., MYERS, M.R., MAGUIRE, M.P., PERSONS, P.E., *Bis.mono-and bicyclic aryl and heteroaryl compounds which inhibit EGF and/or PDGF receptor tyrosine kinase, U.S. US 5, 480, 883* (Cl. 514-249, A61K31/495) (1996), US Appl. 698, 420, (1991) 33 p. **124: 261073 p**
66. MAROULIS, A.J., DOMZARIDOU, K.C., HADJANTONIOU-MAROULIS, C.P., *Synthesis of 2,3-diphenylquinoxaline 1-oxides by oxidative cyclization of benzil α -arylimino oximes, Synthesis* **1998** (12), 1769-1772, (1998). (C.A 130: 139317 e)
67. NOYANALPAN, N., *Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı, A.Ü.Basımevi, Ankara* (1978)
68. MURRAY, W.J., HALL, L.H., KIER, L.B., *Molecular Connectivity III: Relationship to Partition Coefficients, J. Pharm. Sci.* **64**, 1978-81 (1975)
69. HANSCH, C., LEO, A., *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology., Hydrophobic Parametres.* John Wiley&Sons. New York February 13-37 (1979)
70. LEO, A., JOW, P.Y.C., SILIPO, C., HANSCH, C., *Calculation of Hydrophobic Constant (log P) from and f Constants, J. Med. Chem.* **18**, 865-8 (1975)
71. HANSCH, C., DUNN, W.J., *Linear Relationships Between Liphophylic Character and Biological Activity of Drugs, J. Pharm. Sci.* **61**, 1 (1972)
72. HANSCH, C., LEO, A., UNGER, S.H., KİM, K.H., NİKAİTANI, D., LIEN, E.J., *Aromatic Substituent Constant for Structure Activity Correlations, J. Med. Chem.* **16**, 1207- 26 (1973)

73. HANSCH, C., LIEN, E.J., HELMER, F., Arch. Biochem. Biophys. **128**, 319 (1968)
74. LEO, A., HANSCH, C., CHURCH, C., J. Med. Chem. **12**, 766 (1969)
75. REKKER, R.F., DE KORT, H.M., *The hydrophobic fragmental constant, an extension to a 1000 data point set*, Eur. J. Med.-Chim. Ther. **14**, No:6, 479-88 (1979)
76. QUAYLE, O.R., *The Parachors of Organic Compounds*, Chem. Rev. **53**, 439-89 (1953)
77. SUGDEN, S., J. Chem. Soc. **125**, 1177 (1924)
78. VOGEL, A.I., J. Chem. Soc. **133** (1946)
79. VOGEL, A.I., J. Chem. Soc. **1833** (1948)
80. AĞIN, D., HERSCH, L., HOLTZMAN, D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **53**, 952 (1965)
81. DUNN, W.J., Eur. J. Med. Chem. **12**, 109 (1977)
82. BERKEM, A.R., BAYKUT, S., Fizikokimya Kitabı, İstanbul Üniversitesi Yayınları, Sayı:2735
83. PARKER, G.R., *Correlation of log P with Molecular Connectivity in Hydroxyureas: Influence of conformational system on log P*, J. Pharm. Sci. **67**, 513-6 (1978)
84. RAY, S.K., BAŞAK, S.C., RAYCHAUDHORY, C.A.B., GHOSH, J.J., *The utility of information content, hydrophobicity and Van der Waals volume in design of barbiturates and tumor inhibitory triazines*, Arzneim. Forsch./Drug Res. **33**, 352-6 (1983)
85. BAŞAK, S.C., MAGNUSON, V.R., *Molecular Topology and Narcosis*, Arzneim. Forsch./Drug Res. **33**, 501-3 (1983)
86. RANDIĆ, M., *On characterization of molecular branching*, J. Am. Chem. Soc. **97**, 6609-15 (1975)
87. KIER, L.B., HALL, L.H., *Derivation and significance of valence molecular connectivity*, J. Pharm. Sci. **70**, 583-9 (1981)
88. KIER, L.B., HALL, L.H., *Molecular connectivity study of muscarinic receptor affinity of acetylcholine antagonists*, J. Pharm. Sci. **67**, 1408-12 (1978)

89. KIER, L.B., MURRAY, W.J., *Molecular connectivity 4 relationships to biological activities*, J. Med. Chem. **18**, 1272-4 (1975)
90. HALL, L.H., KIER, L.B., *Molecular connectivity and substructure analysis*, J. Pharm. Sci. **67**, 1743-7 (1978)
91. HALL, L.H., KIER, L.B., *Molecular connectivity. VII. Specific treatment of heteroatoms*, J. Pharm. Sci. **65**, 1806-9 (1976)
92. HALL, L.H., KIER, L.B., *Structure-Activity Studies Using Valence Molecular Connectivity*, J. Pharm. Sci. **66**, 642-4 (1977)
93. KIER, L.B., HALL, L.H., *General definition of valence delta values for molecular connectivity*, J. Pharm. Sci. **72**, 1170-3 (1983)
94. MAGAUD, J. P., SARGENT, I., MASON, D.Y., J. Immunol. Methods, **106**,95-100 (1998)
95. HUONG, P.L.T., et al, J. Immunol. Methods, **140**, 243-8 (1991)
96. HEIL, J., REIFFERSCHIED, G, Carcinogenesis, **13**, 2389-94 (1992)
97. JANDRESKI, M.A., *Novel methods of DNA analysis*, Clinics in Laboratory Medicine, **15** (4), 817-37 (1995)