

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**N-SÜBSTİTÜE OKSİMLERİN SENTEZİ VE ANTIOKSİDAN
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

NAZLİCAN KILIÇ

KOCAELİ 2021

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA
ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

N-SÜBSTİTÜE OKSİMLERİN SENTEZİ VE ANTİOKSİDAN
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

NAZLICAN KILIÇ

Prof. Dr. Mehmet YILMAZ

Danışman, Kocaeli Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Arif BARAN

Jüri Üyesi, Sakarya Üniversitesi

.....

Doç. Dr. Selahaddin GÜNER

Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi

.....

Tezin Savunulduğu Tarih: 05.02.2021

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu tez kapsamında amin türevli N-sübstitüe oksim bileşikleri sentezlendi ve antioksidan aktivasyonları incelendi. Bu bileşiklerin çoğu literatürde ilk defa sentezlendiği için literatüre büyük katkıları olacağı düşünülmektedir.

Bu tez konusunu çalışmamı sağlayan, desteğini, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyerek bu süreci oldukça verimli şekilde tamamlamamı sağlayan değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet YILMAZ'a sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez Kocaeli Üniversitesi BAP birimi (FBA-2020-2072 ve FYL-2020-2208 numaralı projeler) tarafından desteklenmiştir.

HRMS analizleri için laboratuvar olanaklarını sağlayan UNAM'a (Bilkent Üniversitesi, Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi) teşekkür ederim.

NMR analizlerimi titizlikle ve özveriyle gerçekleştiren Prof. Dr. Hakan GÖKER'e (Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi) teşekkür ederim.

Bu zorlu tez sürecinde tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam Sait Sarı ve değerli arkadaşım Aslı Ustalar İnal 'a, tez çalışmam boyunca yanımda olan laboratuvar arkadaşlarım Özge Türkyılmaz ve Sümeyye Yalduz 'a teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, her türlü desteğini, sabrını, sevgisini esirgemeyen hayatımın en özel, en güçlü kadınına, kıymetli annem Gülcan Çimen 'e, hayatımın her anında olduğu gibi bu tez çalışmamın da her aşamasında yanımda olan değerli eşim Gökhan Kılıç 'a sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Şubat - 2021

Nazlıcan KILIÇ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	2
1.1. Oksimler	2
1.1.1. Oksimlerin genel özellikleri	2
1.1.2. Oksimlerin sentez yöntemleri.....	5
1.1.2.1. Aldehit ve ketonlardan sentez	5
1.1.2.2. Ketiminlerden sentez	5
1.1.2.3. Kloralhidrattan sentez.....	6
1.1.2.4. Primer aminlerin yükseltgenmesi ile sentez	6
1.1.2.5. Nitrolama yöntemiyle sentez	6
1.1.2.6. Nitro bileşiklerin indirgenmesi ile sentezi.....	7
1.1.2.7. Disiyan-di-N-oksit katılma reaksiyonu ile sentez	7
1.1.3. Oksimlerin kullanım alanları.....	8
1.1.3.1. Reaksiyonlardaki kullanımları.....	8
1.1.3.2. Endüstriyel uygulamaları.....	14
1.1.3.3. Biyolojik uygulamaları	16
1.2. Piperazin ve Piperidin	29
1.3. Antioksidanlar	30
1.3.1. Doğal antioksidanlar.....	31
1.3.1.1. Endojen antioksidanlar	31
1.3.1.2. Eksojen antioksidanlar.....	31
1.3.1.3. Doğal antioksidanların kullanım alanları	35
1.3.2. Sentetik antioksidanlar	36
1.3.2.1. Fenolik antioksidanlar	37
1.3.2.2. Antioksidan oksimler.....	40
1.3.3. Antioksidanların etki mekanizması	41
1.4. Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemleri	42
1.4.1. Spektrometre yöntemleri	43
1.4.2. Kromatografik teknikler	45
1.4.3. Elektrokimyasal teknikler	45
2. MALZEME VE YÖNTEM.....	47
2.1. Malzeme	47
2.1.1. Kullanılan malzemeler	47
2.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler.....	47
2.2. Yöntem	47
2.2.1. Aldehitlerden oksim bileşiklerinin genel sentez yöntemi	47
2.2.2. Oksimlerin N-hidroksi imidoil klorürlerine dönüştürülmesi	48

2.2.3. N-sübstitüe oksim bileşiklerinin genel sentez yöntemi.....	48
2.2.4. Antioksidan aktivite belirleme yöntemi	49
2.2.5. Hidrojen peroksit süpürücü kapasite belirleme yöntemi.....	50
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	51
3.1. Bulgular	51
3.1.1. Aldehitlerden oksim bileşiklerinin sentezi.....	51
3.1.2. N-hidroksi imidoil klorürlerin sentezi.....	51
3.1.3. N-sübstitüe oksim bileşiklerinin sentezi	52
3.1.3.1. N'-hidroksi-N-fenil benzimidamid (99a) in sentezi.....	52
3.1.3.2. (Z)-N"-hidroksibenzimidohidrazid (99b) in sentezi.....	53
3.1.3.3. (Z)-N'-hidroksibenzimidamid (99c) in sentezi.....	53
3.1.3.4. (Z)-N'-hidroksi-N-propilbenzimidamid (99d) in sentezi	53
3.1.3.5. (Z)-fenil(piperazin-1-il) metanon oksim (99e) in sentezi	54
3.1.3.6. (Z)-(4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanon oksim (99f) in sentezi.....	54
3.1.3.7. (Z)-furan-2-il(4-((hidroksiimino)(fenil)metil) piperazin-1-il)metanon (99g) un sentezi	55
3.1.3.8. Etil (Z)-4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin- 1-karboksilat (99h) in sentezi	55
3.1.3.9. (Z)-fenil(4-fenilpiperazin-1-il)metanon oksim (99i) in sentezi	56
3.1.3.10. (Z)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)bütan-1-on oksim (99j) in sentezi	56
3.1.3.11. (Z)-morfolin(fenil)metanon oksim (99k) in sentezi	57
3.1.3.12. (Z)-fenil(piperidin-1-il)metanon oksim (99l) in sentezi	57
3.1.3.13. (Z)-(2-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99m) in sentezi	57
3.1.3.14. (Z)-(4-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99n) in sentezi	58
3.1.3.15. (Z)-(4-metoksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99o) in sentezi	58
3.1.3.16. (Z)-1-(piperidin-1-il)bütan-1-on oksim (99p) in sentezi	59
3.1.3.17. (Z)-N,N-dietil-N'-hidroksibütirimidamid (99r) in sentezi	59
3.1.3.18. (Z)-N,N-dietil-N'-hidroksibenzimidamid (99s) in sentezi	60
3.1.4. N-sübstitüe oksimlerin antioksidan aktiviteleri.....	60
3.1.5. N-sübstitüe oksimlerin hidrojen peroksit süpürücü kapasiteleri	60
3.2. Tartışma.....	60
3.2.1. Oksim türevlerinin (97a-e) ve N-hidroksi imidoil klorürlerin (98a-e) sentezi	61
3.2.2. N- sübstitüe oksim bileşikleri (99a-s)	65
3.2.3. N-sübstitüe oksim bileşiklerinin antioksidan aktivitelerinin ve hidrojen peroksit süpürücü kapasitelerinin incelenmesi.....	66

3.2.3.1. Antioksidan aktivitelerinin incelenmesi	66
3.2.3.2. Hidrojen peroksit süpürücü kapasite	68
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	69
KAYNAKLAR	70
EKLER	90
KİŞİSEL YAYINLAR VE ESERLER	129
ÖZGEÇMİŞ	130



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1.	Aldoksim ve ketoksimin genel yapısı	2
Şekil 1. 2.	Oksim ester, amidoksim ve oksim eter bileşiklerinin genel yapısı	2
Şekil 1. 3.	Benzaldoksim molekülünün geometrik izomer yapıları.....	3
Şekil 1. 4.	Naftilmetilketoksim molekülünün Syn- ve Anti-izomer yapıları	4
Şekil 1. 5.	Oksim molekülünün tautomerleri.....	4
Şekil 1. 6.	Aldehit ve ketonlardan oksim sentezi	5
Şekil 1. 7.	Ketiminlerden oksim sentezi.....	5
Şekil 1. 8.	Kloralhidrattan oksim sentezi	6
Şekil 1. 9.	Primer aminlerin yükseltgenmesiyle oksim sentezi.....	6
Şekil 1. 10.	Ketonlardan sodyumnitrit ile hidroklorik asit ortamında oksimlerin sentezi	6
Şekil 1. 11.	Ketonlar ve alkilnitrit türevlerinin potasyum alkoksitli ortamda oksimlerin sentezi	7
Şekil 1. 12.	Alifatik nitro bileşiklerin indirgenmesiyle oksimlerin sentezi (a); paladyum katalizörlüğünde (b); trietanolamin ve karbonsülfür ortamında.....	7
Şekil 1. 13.	Disiyan-di-N-oksid katılmasıyla oksimlerin sentezi.....	8
Şekil 1. 14.	Oksimlerden izoksazolin ve izoksazol türevlerinin sentezi	8
Şekil 1. 15.	Oksim türevlerinden bakır katalizli ortamda oksazollerin sentezi.....	9
Şekil 1. 16.	Oksimlerden rodyum-katalizli spirohalka sentezi.....	9
Şekil 1. 17.	Oksimlerden gem- halonitro bileşikleri sentezi.....	10
Şekil 1. 18.	Asit katalizli hidroliz reaksiyonu ve hidroksilamin tuzu oluşumu.....	10
Şekil 1. 19.	H ₂ PtCl ₆ ·6H ₂ O varlığında 4-metilbenzaldehit oksimin O-silillenmesi.....	11
Şekil 1. 20.	Çift Michael katılması ile oksimlerden tetra-süstitüe pirollerin sentezi.....	12
Şekil 1. 21.	Asetofenon oksim eterin (35) THF içerisinde primer amine (36) indirgenmesi.....	13
Şekil 1. 22.	Ketoksim türevinden α- açiloksinitrozo bileşiğinin sentezi.....	13
Şekil 1. 23.	Syn-aldoksimin (R grubuna göre) nitril oksite dönüşümü.....	13
Şekil 1. 24.	Tetra süstitüe tiyofenlerin sentezi.....	16
Şekil 1. 25.	Anti-enflamatuar aktivite gösteren oksim ve O-nikotinil oksim türevi.....	17
Şekil 1. 26.	Oksimil dihidrokumik karboksilat bileşiklerinin genel sentez yöntemi	19
Şekil 1. 27.	Antitümör aktivite gösteren oksim kompleksleri	20
Şekil 1. 28.	Antiviral aktivite gösteren gossipol oksim türevleri	21
Şekil 1. 29.	Açıl klorür ile gerçekleştirilen reaksiyon	22
Şekil 1. 30.	Antidepresan etki gösteren oksim türevlerinin sentezi.....	23
Şekil 1. 31.	Antidepresan etki gösteren bileşikler.....	24

Şekil 1. 32.	Obacunone ve obacunone C7-oksim esteri	25
Şekil 1. 33.	İnsektisit aktiviteye sahip oksim bileşikleri	26
Şekil 1. 34.	Anti- hipertansif ve hipotansif aktivite gösteren amidoksimlerin genel yapıları.....	26
Şekil 1. 35.	2,6-bis (4-metoksifenil)-1-metilpiperidin-4-on oksim ester 87 (a-d) sentezi için reaksiyon protokolü.....	27
Şekil 1. 36.	Kumarin-4-karboksamidoksim bileşiğinin sentezi ve genel yapısı	28
Şekil 1. 37.	Biyolojik aktivite gösteren piperidin-4-on oksim esterleri	30
Şekil 1. 38.	Süperoksit radikalının katalizlenmesi	31
Şekil 1. 39.	Askorbit asit ve tokoferollerin molekül yapıları.....	32
Şekil 1. 40.	Karotenoidlerin genel molekül yapıları	33
Şekil 1. 41.	Fenolik bileşiklerin genel molekül yapıları.....	34
Şekil 1. 42.	BHA ve BHT 'nin yapıları	38
Şekil 1. 43.	Gıdalarda kullanılan antioksidanların yapısı.....	38
Şekil 1. 44.	Antioksidan olarak boyalarda kullanılan oksimler.....	40
Şekil 1. 45.	Sikloheksanon oksimin ϵ -kaprolaktama dönüşümü.....	41
Şekil 1. 46.	Serbest radikal ve metalle reaksiyona giren antioksidanların mekanizması.....	42
Şekil 1. 47.	DPPH radikalının antioksidan molekülü ile indirgenmesi.....	44
Şekil 2. 1.	Aldehitlerden oksim bileşiklerinin (97a-e) sentezi	47
Şekil 2. 2.	N-hidroksi imidoil klorürleri (98a-e)nin sentezi	48
Şekil 2. 3.	N-süstitüe oksim bileşikleri (99a-s) nin sentezi	48
Şekil 3. 1.	N'-hidroksi-N-fenil benzimidamid (99a) in sentezi.....	52
Şekil 3. 2.	(Z)-N"-hidroksibenzimidohidrazit (99b) in sentezi.....	53
Şekil 3. 3.	(Z)-N'-hidroksibenzimidamit (99c) in sentezi	53
Şekil 3. 4.	(Z)-N'-hidroksi-N-propilbenzimidamit (99d) in sentezi.....	53
Şekil 3. 5.	(Z)-fenil(piperazin-1-il) metanon oksim (99e) in sentezi.....	54
Şekil 3. 6.	(Z)-(4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanon oksim (99f) in sentezi.....	54
Şekil 3. 7.	(Z)-furan-2-il(4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-il)metanon (99g) un sentezi.....	55
Şekil 3. 8.	Etil (Z)-4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-karboksilat (99h) ın sentezi.....	55
Şekil 3. 9.	(Z)-fenil(4-fenilpiperazin-1-il)metanon oksim (99i) in sentezi.....	56
Şekil 3. 10.	(Z)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)bütan-1-on oksim (99j) in sentezi	56
Şekil 3. 11.	(Z)-morfolin(fenil)metanon oksim (99k) in sentezi.....	57
Şekil 3. 12.	(Z)-fenil(piperidin-1-il)metanon oksim (99l) in sentezi.....	57
Şekil 3. 13.	(Z)-(2-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99m) in sentezi.....	57
Şekil 3. 14.	(Z)-(4-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99n) in sentezi.....	58
Şekil 3. 15.	(Z)-(4-metoksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99o) in sentezi.....	58
Şekil 3. 16.	(Z)-1-(piperidin-1-il)bütan-1-on oksim (99p) in sentezi	59
Şekil 3. 17.	(Z)-N,N-dietil-N'-hidroksibütirimidamit (99r)in sentezi.....	59
Şekil 3. 18.	(Z)-N,N-dietil-N'-hidroksibenzimidamit (99s)in sentezi	60
Şekil 3. 19.	Stabilitesini artırmak için oksim radikali üzerinde molekül içi etkiler.....	69

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. 1.	Tiyofenin 5-alifatik oksim esterlerinin ibuprofen ile karşılaştırıldığında ödeme karşı biyolojik aktivitesi	17
Tablo 1. 2.	Nafimidon oksim türevleri	18
Tablo 1. 3.	Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri.....	18
Tablo 1. 4.	51a-c bileşiklerin inhibisyon bölgeleri	19
Tablo 1. 5.	Oksim ve metiloksim türevlerinin antikanser incelemesi (in vitro)	20
Tablo 1. 6.	Oksim komplekslerinin insan kanser hücrelerine karşı IC ₅₀ (µM)* değerleri.....	21
Tablo 1. 7.	Oksim ester grubu içeren pirazol türevlerinin TMV* in vivo 'ya karşı koruma, inaktivasyon ve iyileştirici etkisi	22
Tablo 1. 8.	Antidepresan aktivite	23
Tablo 1. 9.	Oksim esterlerinin insektisidal aktivitesi.....	25
Tablo 1. 10.	2,6-bis (4-metoksifenil)-1-metilpiperidin-4-on oksim ester 87 (a-d) bileşiklerinin radikal süpürücü ve antioksidan kapasitesi	28
Tablo 1. 11.	Kumarin-4-karboksamidoksim türevleri ve indirgeme kapasiteleri	29
Tablo 1. 12.	Bazı doğal antioksidanlar ve kaynakları.....	32
Tablo 1. 13.	Antioksidan etki gösteren bitki ve baharatlar	35
Tablo 1. 14.	Farklı sentetik antioksidanların yapıları ve kullanım alanları	39
Tablo 1. 15.	Spektrometre metodu ile antioksidan analiz yöntemleri	43
Tablo 3. 1.	Aldehitlerden sentezlenen oksim bileşikleri.....	51
Tablo 3. 2.	Sentezlenen N-hidroksi imidoil klorürler	52
Tablo 3. 3.	N-süstitüe oksim bileşiklerinin antioksidan aktiviteleri	61
Tablo 3. 4.	N-süstitüe oksim bileşiklerinin hidrojen peroksit süpürücü kapasiteleri.....	62
Tablo 3. 5.	Sentezlenen N- süstitüe oksim bileşikleri (99a-i)	64
Tablo 3. 6.	Sentezlenen N- süstitüe oksim bileşikleri (99j-s).....	65
Tablo 4. 1.	N-süstitüe oksim bileşiklerinin EC ₅₀ değerleri ve reaksiyon hızları.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama

Kısaltmalar

ABTS	: 2,2'-Azinobis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonat)
COX	: Cyclooxygenase (Siklooksijenaz)
d	: Doublet (İkili)
dd	: Doublet of doublets (İkilinin ikilisi)
dk	: Dakika
dt	: Doublet of triplets (İkilinin üçlüsü)
DPPH	: 1,1-Difenil 2-Pikrilhidrazil
m	: Multiplet (Çoklu)
NSAİD	: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar)
ROS	: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
RNS	: Reactive Nitrogen Species (Reaktif Azot Türleri)
q	: Quartet (Dörtlü)
s	: Singlet (Tekli)
t	: Triplet (Üçlü)

N-SÜBSTİTÜE OKSİMLERİN SENTEZİ VE ANTIOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Oksimler bileşikleri yüz yıldan fazla süredir bilinen ayrıca yaygın endüstriyel ve biyolojik kullanım alanlarına sahip yapılardır. Bu bileşikler anti-inflamatuvar, anti kanser, antibakteriyal ve antidepresan biyolojik aktivitelere sahiptir. Endüstride özellikle yüzey koruma işlemleri başta olmak üzere boya, pigment ve ışığa duyarlı bileşiklerin sentezinde oksim türevleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

Piperazin ve piperidin içeren heterosiklik moleküller çeşitli biyolojik aktivite gösterdikleri ve yaygın bir şekilde ilaç aktif maddesi olarak kullanıldıkları için önemli bileşik gruplarıdır. Bu bileşikler antimikrobiyal, antienflamatuvar, antiviral, genel anestetik, antioksidan ve gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahiptirler.

Bu çalışmada, öncelikle çeşitli aldehitlerin hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonları sonucunda oksim bileşikleri (97a-e) sentezlendi. Daha sonra bu bileşikler (97a-e) N-hidroksi imidoil klorürlerine dönüştürüldü (98a-e). Ardından 98a-e bileşiklerinden, yeni, piperazin, piperidin ve dietil amin sübstitüe aril ve alkil oksim türevleri (99a-s) sentezlendi. Elde edilen bileşiklerin (99a-s) DPPH yöntemiyle antioksidan aktiviteleri ve modifiye edilmiş Ruch metodu kullanılarak hidrojen peroksit süpürücü kapasiteleri incelendi. Sentezlenen bütün bileşiklerin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FTIR, HRMS gibi spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi.

Bu bileşiklerin (99a-s) büyük bir kısmı literatürde ilk defa sentezlendi. Bu nedenle bu bileşiklerinin antioksidan aktiviteleri göstermesinin literatüre ve ilaç sektörüne önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Hidrojen Peroksit Süpürücü, Oksim, Piperazin, Piperidin.

SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED OXIMES AND INVESTIGATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITIES

ABSTRACT

Oxime compounds are structures that are known more than a hundred years and have wide industrial and biological uses. These compounds have biological activities such as antiinflammatory, anticancer, antibacterial and antidepressant. In the industry, oxime compounds are widely used in the synthesis of dyes, pigments and light sensitive materials and especially, in the surface protection systems.

Piperazine and piperidine containing heterocycles are important class of compounds due to their biological activities and their use as active ingredients in drugs. These compounds have many important biological activities such as, antimicrobial, antiinflammatory, antiviral, general anesthetics, antioxidants.

In this work, firstly oxime compounds (97a-e) were synthesized from the reaction of various aldehydes with hydroxylamine hydrochloride. Then these compounds were converted into N-hydroxy imidoyl chlorides (98a-e). After that new piperazine, piperidine and diethylamine substituted aryl and alkyl oxime derivatives (99a-s) were obtained from (98a-e). Obtained compounds (99a-s) were evaluated in vitro for their antioxidant activities with DPPH method and hydrogen peroxide scavenging activities with modified Ruch method. All obtained compounds were characterized with ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FTIR and HRMS spectroscopies.

A major part of these molecules (99a-s) were obtained first time in literature. For this reason, it is thought that the antioxidant activities of these compounds will provide important contributions to the literature and pharmaceutical industry.

Keywords: Antioxidant, Peroxide Scavenging, Oxime, Piperazine, Piperidine.

GİRİŞ

Bu tezin amacı piperazin, piperidin ve dietil amin süstitüe aril ve alkil oksim türevlerinin sentezi ve bu bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesidir. Bu bileşikler sentezlemek amacıyla ilk olarak öncelikle çeşitli aldehitlerin hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonları sonucunda oksim bileşikleri (97a-e) sentezlendi ve elde edilen ürünler N-hidroksi imidoil klorürlerine dönüştürüldü (98a-e). Daha sonra 98a-e bileşiklerinden çeşitli amin süstitüe aril ve alkil oksim türevleri (99a-s) elde edildi. Elde edilen bileşiklerin (99a-s) DPPH yöntemiyle antioksidan aktiviteleri ve modifiye edilmiş Ruch metodu kullanılarak hidrojen peroksit süpürücü kapasiteleri incelendi.

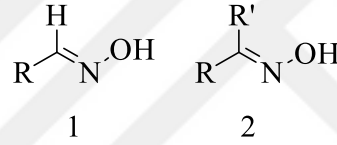
Bu bileşiklerin (99a-s) büyük bir kısmı literatürde ilk defa sentezlendi. Bu nedenle bu bileşiklerin antiradikal özelliklerinden yararlanılarak antioksidan aktiviteleri ilk defa incelendi. Bu tez kapsamında yeni piperazin, piperidin ve dietilamin süstitüe aril ve alkil oksim türevlerinin sentezi ve aktiviteleri hakkında detaylı bilgi verildi.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Oksimler

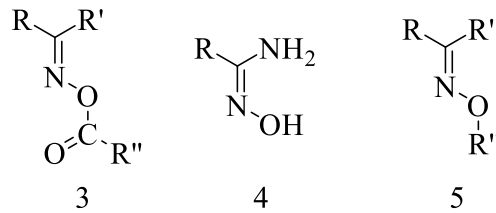
1.1.1. Oksimlerin genel özellikleri

Yapılarında karbon-azot çifte bağı (C=NOH) bulunan bileşiklere oksim adı verilir. Oksimler 100 yıldan fazla süredir bilinmektedir ve ilk oksim olan metilglioksim ($\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_3$), 1882 yılında alman kimyagerler Victor Meyer ve Alois Janny tarafından sentezlenmiştir [1]. Oksi-imin kısaltmasından adını alan oksimler genellikle aldehit ve ketonlardan elde edildikleri için aldoksim (1) veya ketoksim (2) olarak adlandırılırlar (Şekil 1.1) [2].



Şekil 1. 1. Aldoksim ve ketoksimin genel yapısı

Yapısında tek hidroksiimino grubu bulunduran oksimlere monoksim, iki hidroksiimino grubu bulunduran oksimlere ise dioksim denir. Oksimlerin açıl halojenür veya anhidritler ile reaksiyonundan oksim esterler (3) sentezlenmektedir [3, 4]. Amidoksim (4) ise aynı karbon üzerinde bir amino ve bir hidroksiimino fonksiyonuna sahip bileşiklerdir, nitril ve hidroksilaminin reaksiyonundan elde edilirler [5, 6]. Oksim eterler (5) oksim bileşiklerinin yapısında bulunan OH grubundaki protonun yerine alkil grubun gelmesiyle oluşan yeni yapılara verilen addır ve oksim bileşiklerinde olduğu gibi suda çözünmezler (Şekil 1.2).

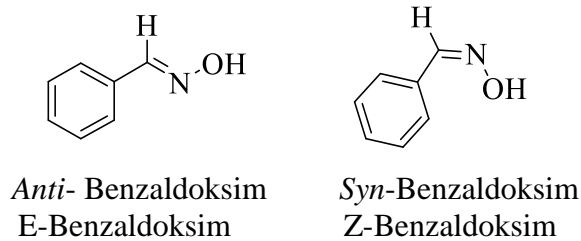


Şekil 1. 2. Oksim ester, amidoksim ve oksim eter bileşiklerinin genel yapısı

Basit oksimler dışında bağlı oldukları gruplara ve buldukları konumlara göre çeşitli sınıflara ayrılan oksimler şunlardır; *vic*-dioksimler, karbonil oksimler, nitrozofenoller, imin-oksimler, piridin oksimler, azo-oksimler, hidroksi-oksimler, amin-oksimler, amidoksimler [2]. Oksimler azot atomu üzerindeki elektron çiftinden dolayı kısmen bazik ve sahip olduğu protondan kaynaklı zayıf asidik bir hidroksil grubuna sahip oldukları için amfiprotik özelliğe sahiptirler [7]. Bu özelliklerinden dolayı suda az çözünürken, seyreltik NaOH ile çok çözünürler [8]. Ayrıca amfiprotik özelliklerine bağlı olarak kuvvetli asitler ve bazlar ile tuz oluştururlar [2] fakat amfiprotik özellikleri zayıf olduğu için asetik asit gibi zayıf bir asit ilavesiyle sodyum tuzuna benzer şekilde sulu sodyum hidroksit içerisinde çözünebilirler [9]. Katı fazda olan oksimler inter moleküler hidrojen bağı yapmanın yanısıra intramoleküler hidrojen bağı da yapmaktadırlar. Oksimlerdeki hidrojen bağları O-H \cdots N veya N-O \cdots H şeklinde olmakla birlikte, çoğunlukla O-H \cdots N arasında mümkün olmaktadır [10].

Oksim molekülleri sahip oldukları karbon-azot çifte bağından (C=N) kaynaklı Z/E veya *syn/anti* stereoizomerleri sergileyebilirler. Oksimlerde izomer ilk olarak Warner tarafından keşfedilmiştir [11].

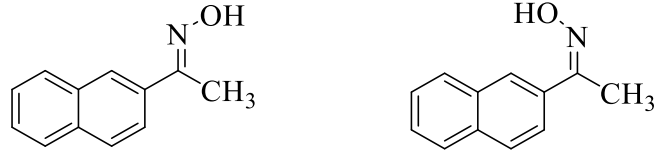
Monoksimlerde; aldehitlerden sentezlenen oksimlerde adlandırma yaparken genel olarak çift bağı yapan atomlara bağlı OH grubu ile H atomu aynı tarafta ise Z, farklı tarafta ise E olarak adlandırılır. Bu adlandırma sistemi Cahn–Ingold–Prelog metoduna dayanır. Oksimler genellikle Z izomer yerine *syn*, E izomer yerine *anti* olarak adlandırılırlar [12]. Yeni sistemde alkene bağlı öncelikli grup –OH grubu ile aynı yönde ise *syn* (Z), farklı yönde ise *anti* (E) ön ekini alır (Şekil 1.3).



Şekil 1. 3. Benzaldoksim molekülünün geometrik izomer yapıları

Keton türevlerinden sentezlenen oksimlerde ise süstitüente göre adlandırma ile ön ekler kullanır. Referans alınan süstitüent keton isminden önce geliyorsa ve yapıdaki

–OH grubu ile aynı konumda ve ise *syn*-, farklı konumda ise *anti*- ön ekini almaktadır [13]. Aldoksimlerde olduğu gibi yeni sistemde öncelikli grup –OH grubu ile aynı yönde ise *syn* (Z), farklı yönde ise *anti* (E) olarak adlandırılır (Şekil 1.4).



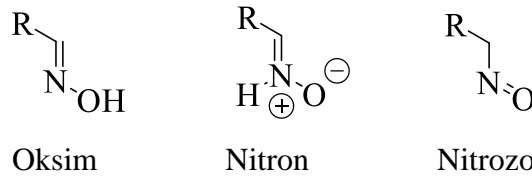
Syn- Naftilmetilketoksim
Anti- Metilnaftilketoksim

Syn- Metilnaftilketoksim
Anti- Naftilmetilketoksim

Şekil 1. 4. Naftilmetilketoksim molekülünün *Syn*- ve *Anti*-izomer yapıları

Oksimlerdeki E/Z izomerlerinin hidrojen bağları, çözünürlükleri, erime ve kaynama noktaları gibi fiziksel ve kimyasal farklılıkları vardır fakat sıcaklık, pH, çözücü ve asitlik gibi faktörlerle birbirine dönüşebilmektedir [14, 15]. Aromatik oksimler başta olmak üzere bazı oksim türleri için Z (*syn*) formun erime derecesinin E (*anti*) forma göre daha düşük olduğu saptanmıştır [10]. Fiziksel ve kimyasal özelliklerinden yararlanarak farklı alanlarda çalışmaları olan bu izomerleri ayırmak için çeşitli saflaştırma ve kromatografik yöntemler kullanılmaktadır [14, 16, 17].

Oksimler geometrik izomer yapılarının yanısıra yapı izomeri yani tautomerlere de sahiptirler [18, 19]. Oksim tautomerleri incelenmiş ve oksim, nitron ve nitrozo bileşiği olmak üzere üç ana tautomerik form tanımlanmıştır (Şekil 1.5). Fakat her iki tautomer formunun da kararlılığının oksimden daha az olduğu tespit edilmiştir [20]. Yapıya bağlı olarak siklik tautomerler de bulunmaktadır [21].

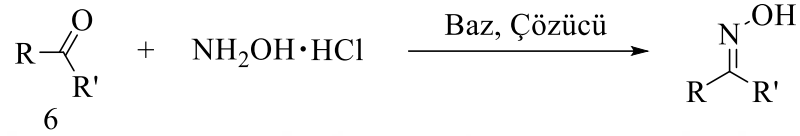


Şekil 1. 5. Oksim molekülünün tautomerleri

1.1.2. Oksimlerin sentez yöntemleri

1.1.2.1. Aldehit ve ketonlardan sentez

Oksimlerin elde edilmesinde yaygın olarak kullanılan bu yöntemde aldehit ve ketonların (6) uygun pH ve sıcaklıkta hidroksilamin hidroklorür veya türevleri ile kondenzasyon reaksiyonuna dayanmaktadır (Şekil 1.6). Reaksiyonda inorganik veya organik tuzlar, su ve alkol gibi polar çözücüler kullanılmaktadır [22-24].



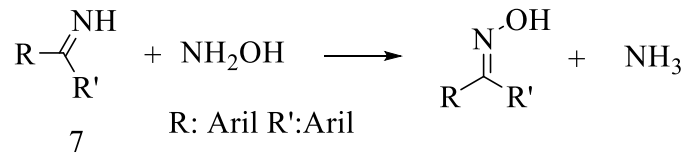
R: Aril, Alkil Baz: NaOH, NaOAc, Piridin vb.
R': Aril, Alkil Çözücü: H₂O, EtOH vb.

Şekil 1. 6. Aldehit ve ketonlardan oksim sentezi

Verimleri arttırmak ve yan ürün oluşumunu azaltmak için 1999 yılında Hajipour ve arkadaşları solvent içermeyen koşullarda mikrodalga ışıması altında hidroksilamin hidroklorür ve silika jel kullanarak 4 dakikalık reaksiyon süresi ile aldoksimin sentezi için daha yüksek verim elde edildiğini bildirmiştir [25]. Aynı metotla silika jel yerine çinko oksit kullanılarak 140-170 °C 'de gerçekleştirilen başka bir reaksiyonda ise yüksek verim elde edilmiştir [26].

1.1.2.2. Ketiminlerden sentez

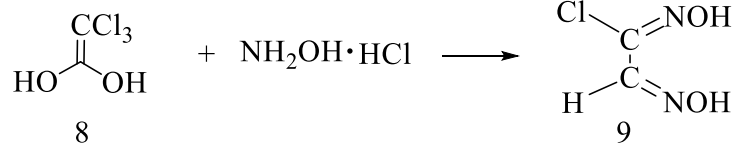
Yapılarında karbon-azot çifte bağ içeren ketiminler (7) ile hidroksilamin reaksiyonunda ketonlara kıyasla daha kolay oksim sentezlenmektedir (Şekil 1.7). Bu nedenle oksim sentezinde ketiminler sık tercih edilir [27].



Şekil 1. 7. Ketiminlerden oksim sentezi

1.1.2.3. Kloralhidrattan sentez

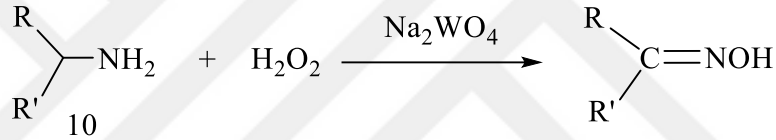
Kloralhidratlar (8) hidroksilamin hidroklorürleri ile klorogliksim (9) gibi dioksim reaksiyonu verirler (Şekil 1.8) [28].



Şekil 1. 8. Kloralhidrattan oksim sentezi

1.1.2.4. Primer aminlerin yükseltgenmesi ile sentez

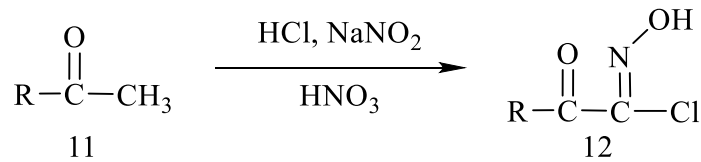
Hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi yükseltgenler primer aminler (10) ile sodyum tungstat katalizörlüğünde oksitlenerek oksimleri oluştururlar (Şekil 1.9) [29].



Şekil 1. 9. Primer aminlerin yükseltgenmesiyle oksim sentezi

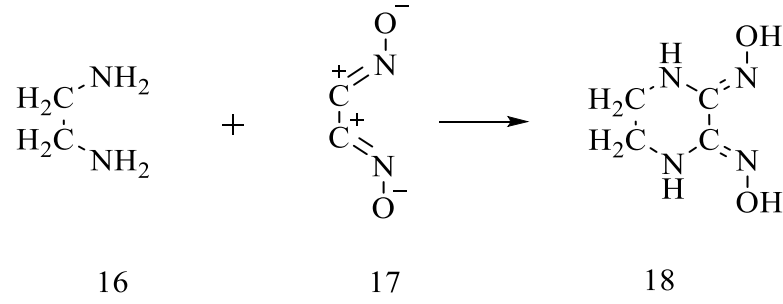
1.1.2.5. Nitrolama yöntemiyle sentez

Aktif metilen grubu taşıyan bileşiklerle (11 ve 13) hidroklorik asit, sodyum alkoksit veya potasyum alkoksit varlığında ketonlardan oksim sentezlenen bu yöntem özellikle α -ketoksimleri (12 ve 14) sentezlemek için en ideal yöntemdir [30]. Reaksiyon verimi metilen grubunun aktifliği ile doğru orantılıdır. Genellikle nitrik asit kullanılır fakat maddelerin reaktivitesini arttırmak için nitrit türevleri de kullanılmaktadır (Şekil 1.10 ve Şekil 1.11) [31, 32].



R: Alkil, Aril

Şekil 1. 10. Ketonlardan sodyumnitrit ile hidroklorik asit ortamında oksimlerin sentezi



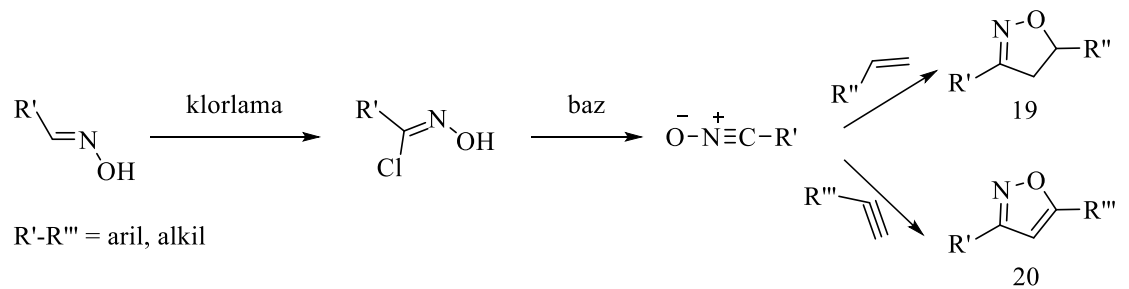
Şekil 1. 13. Disiyani-di-N-oksit katılmasıyla oksimlerin sentezi

1.1.3. Oksimlerin kullanım alanları

1.1.3.1. Reaksiyonlardaki kullanımları

- Siklokatılma reaksiyonları

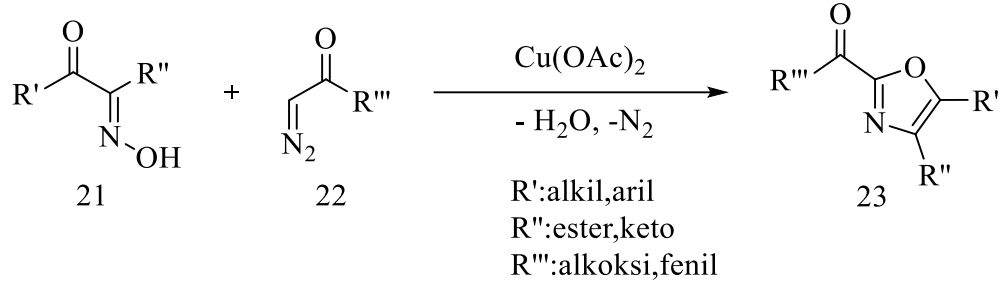
Siklokatılma reaksiyonları bisiklik heterosiklik bileşiklerin hazırlanmasında en önemli yöntemlerden biridir. Bu heterosikliklerin hazırlanmasında en yaygın kullanılan 1,3-dipoller, yüksek derecede regio- ve stereospesifiklikleri nedeniyle nitronlar, nitril oksitler ve diazoalkanlar olma eğilimindedir [36]. 1,3- dipolar siklokatılma reaksiyonu ile oksim türevlerinden izoksazolin (dihidroizoksazol) (19) ve izoksazol (20) sentezlenmektedir (Şekil 1.14). Bu bileşiklerin türevleri doğal ürünler, biyoaktif bileşikler ve kiral ligandlarda yaygın olarak bulunan önemli bir heterosiklik sistemi temsil eder [37, 38]. Bu katılma reaksiyonu oksimlerin klorlanması ardından alkenlerle kolayca reaksiyona giren reaktif nitril okside dönüşümlerini içermektedir [39].



Şekil 1. 14. Oksimlerden izoksazolin ve izoksazol türevlerinin sentezi

Tıbbi ve tarımsal-kimyasal alanlarda çeşitli potansiyel uygulamalara [40-42] sahip oksazol ve oksadiazol türevleri de farklı yöntemlerle oksim türevlerinden sentezlenmektedir. Bakır katalizli bir reaksiyonda karbonil oksim (21) ve diazo

karbonil (22) türevleri kullanılarak oksazol türevleri (23) sentezlenmiştir (Şekil 1.15) [43].

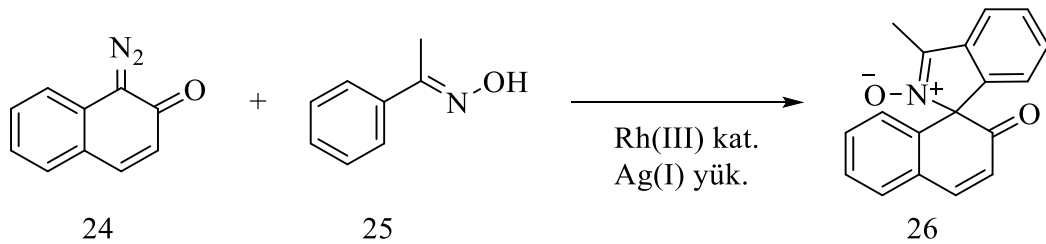


Şekil 1. 15. Oksim türevlerinden bakır katalizli ortamda oksazollerin sentezi

- Spirohalkalaşma sentezleri

C-H bağ aktivasyonu metal-katalizör ve yönlendirici grup açısından, spirohalkalılar dahil olmak üzere halkalı ve heterohalkalı moleküllerin sentezi için bir strateji olarak geliştirilmiştir. Kinon diazidler (24) ve oksimlerle (25) fonksiyonel grup uyumluluğundan yararlanılarak uygun koşullar altında oksidatif halkalaşma (26) ile C-H bağ aktivasyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.16) [44].

Oksim, spirohalkalaşma sentezinde nükleofilik yönlendirme olarak işlev görmektedir. Bir diğer çalışmada ise bakır katalizli halkalaşma reaksiyonunda oksim esterlerden aminopiridinler sentezlenmiştir [45]. Oksim kullanılarak geliştirilen paladyum katalizli sp^3 C-H asetoksilasyon, biyolojik olarak aktif birkaç doğal ürünün sentezinde kullanılmıştır [46].



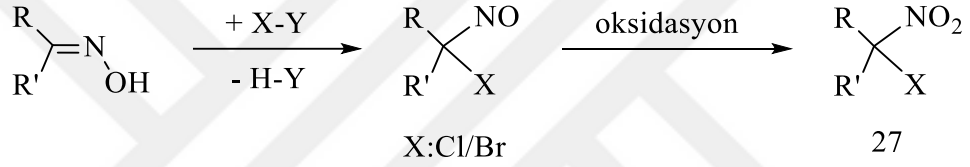
Şekil 1. 16. Oksimlerden rodyum-katalizli spirohalka sentezi

Doğal ve doğal olmayan spirohalkalı izoksazolin türevleride izoksazolinler gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle önemli bileşiklerdir [47].

Önemli yapılarından dolayı geniş kapsamlı biyolojik aktiviteler ve organik sentezlerde kullanılmak üzere oksim türevlerinden yola çıkarak çift 1,3 dipolar siklokatılma reaksiyonu yoluyla bir dizi yeni spirobioksazolin dibenzokinon türevlerinin sentezlendiği bildirilmiştir [48].

- *gem*- Halonitro bileşiklerin sentezi

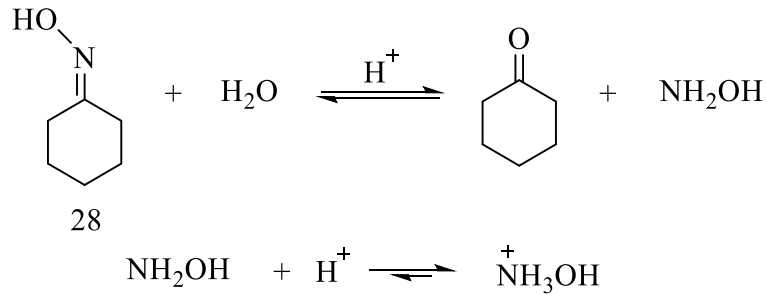
Bir halojenasyon-oksidasyon yoluyla oksimlerden *gem*-halonitro molekülleri (27) sentezlenmektedir (Şekil 1.17). Bu reaksiyonlar enerjik açıdan zengin polinitro kafes bileşiklerinin sentezine yönelik çalışmada uygun görülmüştür çünkü polisiklik çerçeveyi birleştirmek için kullanılan sentetik seriler sıklıkla karbonillerin karbon iskeletini tamamlama ile sonuçlanır [49].



Şekil 1. 17. Oksimlerden *gem*-halonitro bileşikleri sentezi

- Hidroksilamin sülfat eldesi

Hidroksilamin ve tuzları biyolojik ve endüstriyel birçok alanda kullanılmaktadır fakat hazırlamak için uygulanan yöntemlerin çoğu yan ürün, katalizörde geri kazanım ve üretim maliyeti gibi birçok dezavantaja sahiptir. Sülfürik asit varlığında sikloheksanon oksimin (28) hidroliz reaksiyonundan hidroksilamin ve tuzunun hazırlanması için basit ve etkili bir yaklaşım geliştirilmiştir (Şekil 1.18).



Şekil 1. 18. Asit katalizli hidroliz reaksiyonu ve hidroksilamin tuzu oluşumu

Bu hidroliz reaksiyonu üzerindeki etkiler araştırıldığında endotermik bir reaksiyon olduğu için yüksek sıcaklıkta hidroksilamin sülfat sentezi için hızlı, verimli ve ekonomik bir yöntem olduğu bildirilmiştir. Bu yöntemle çevresel olarak istenmeyen veya pahalı katalizörler kullanılmamaktadır ve neredeyse başka hiçbir yan ürün oluşmamaktadır [50].

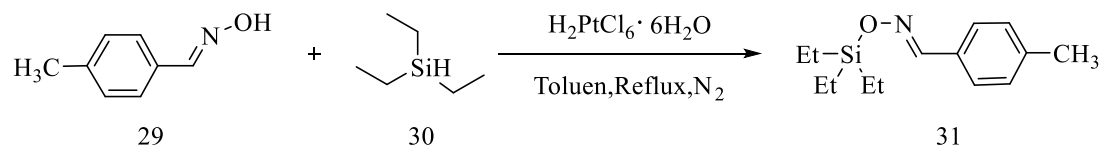
- Metal kompleksleri

Oksim içeren kompleksler ile ilgili Hantzsch ve Werner'ın öncülüğünden sonra pek çok çalışma yayınlanmıştır. Oksimler ve kompleksleri; organik, analitik, genel inorganik ve organometalik kimya alanlarını kapsamaktadır [51]. Oksim fonksiyonel grubunu içeren organik şelatlama ligandları, analitik kimyada metallerin tespiti veya ayrılması için yaygın olarak kullanılmıştır. İlk olarak dimetilglisoksim nikel tayini için gravimetrik reaktif olarak kullanılmış ve o zamandan beri dioksimler ve aromatik o-hidroksioksimler gibi çeşitli iki yönlü şelatlayıcı oksimler için analitik uygulamalar bulunmuştur [52]. Oksim ve oksim kompleksleri sentezlenen veya sentezlenecek olan çok çeşitli bileşikler için reaktif olarak kullanılmaktadır [53-56].

- O-Silillenmiş oksim türevleri

O-silillenmiş aldoksimler ve ketoksimler nitriller, aminler, nitronlar ve hidroksilaminlerin sentezinde kullanılan önemli ara maddelerdir. Ayrıca α -alkilsilillenmiş oksimler [57] ve α -hidroksi-süstitüe oksim eterler [58] için uygulamalar bulunmuştur.

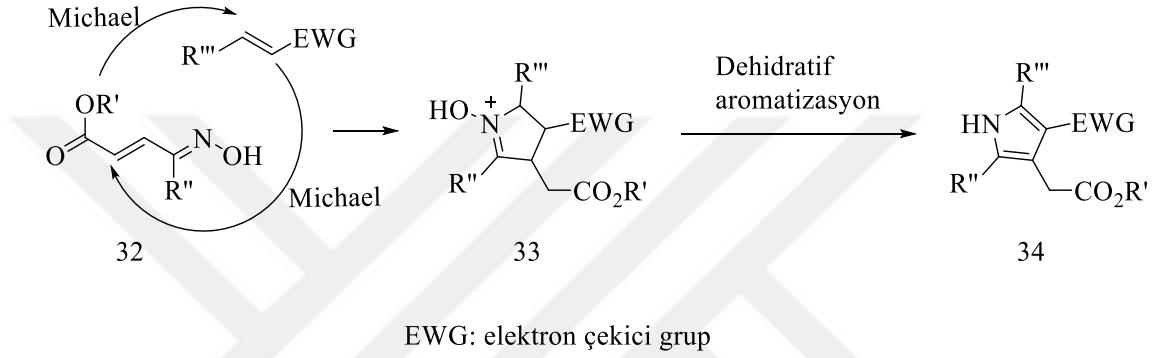
O-silillenmiş oksim türevleri sıcaklık, katalizör, çözücü veya baz gibi etkenler değiştirilerek çeşitli yöntemlerle sentezlenebilmektedir. Örneğin bir çalışmada 4-metilbenzaldehit oksim (29) tri-süstitüe organosilan (30) ile platin katalizörlüğünde oksim üzerinde O-sililleme (31) gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.19) [59].



Şekil 1. 19. $H_2PtCl_6 \cdot 6H_2O$ varlığında 4-metilbenzaldehit oksimin O-silillenmesi

- Tetra-sübstitüe pirollerin sentezi

Bu çalışmada güçlü baz ilavesiyle oksim-enoatlar (32) ve nitroolefinlerle (33) tetra-sübstitüe piroller (34) sentezlenmiştir (Şekil 1.20). Reaksiyon dehidratif aromatisasyon ve çift Michael katılmasına dayanmaktadır. Özellikle oksim-enoatlar, ilk Michael katılmasında N-seçici nükleofiller olarak işlev görmektedir. Bu yeni stratejik yöntemle biyolojik açıdan önemli heterosiklik bileşiklerin ve organik materyallerin sentezinde geniş uygulamaları olacağı düşünülmektedir [60].



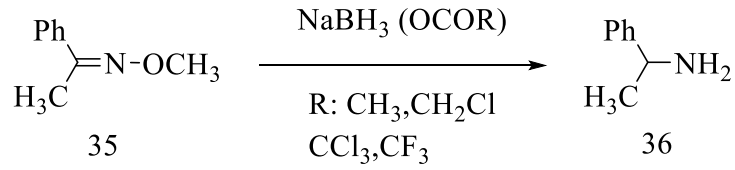
Şekil 1. 20. Çift Michael katılması ile oksimlerden tetra-sübstitüe pirollerin sentezi

- Aminlere indirgenme reaksiyonları

Oksimlerin yapısında bulunan imin grubunun indirgenmesiyle aminler, reaktifin özelliğine bağlı olarak bazı durumlarda aziridinler veya hidroksilaminler oluşmaktadır. Oksimlerin redüksiyonunda genellikle LiAlH_4 , ZnCl_2 gibi maddeler ve Raney Ni, Pd, Pt gibi katalizörler kullanılmaktadır [61, 62].

İndirgenme reaksiyonunda genellikle primer aminler oluşsa da oksimin yapısında aril grup bulunduğunda yan ürün olarak sekonder aminlerde oluşmaktadır. Oksimlerden elde edilen aminler özellikle farmakolojik olarak önem taşıyan amin grubu bileşiklerinin sentezi için kullanılmaktadır.

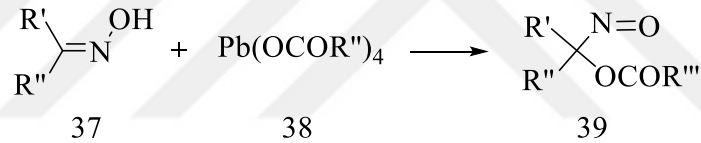
Nükleik asitin yapısının araştırılmasında yararlı olan bir kompleksin sentezinde ara basamak olarak oksimin indirgenmesi sonucundaki amin sentezinde reaktif olarak kullanılmıştır [62].



Şekil 1. 21. Asetofenon oksim eterin (35) THF içerisinde primer amine (36) indirgenmesi

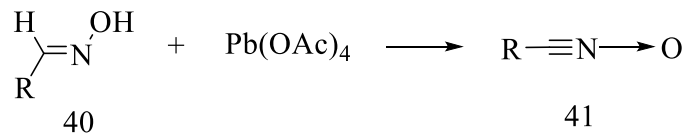
- Yükseltgenme reaksiyonları

Oksimlerin ketonlara doğrudan hidrolizinin yüksek verimlerde gerçekleşmediği, sterik etkilerden kaynaklı çok yavaş olduğu ve yan reaksiyonlara maruz kaldığı sıklıkla gözlenmiştir. Oksidasyon reaksiyonlarında alternatif yöntem olarak nitroz asit kaynaklı deoksimasyon araştırılmış ve perklorür florür [63], ozon [64] ve kurşun tetraasetat [65] gibi farklı reaktifler kullanılmıştır. Ketoksimler (37) kurşun tetrakarboksilatların (38) etkisi ile α -açiloksinitrozo bileşiklerine (39) dönüştürülmektedir (Şekil 1. 22) [66].



Şekil 1. 22. Ketoksim türevinden α - açiloksinitrozo bileşiğinin sentezi

Aldoksimler de ketoksimler gibi oksidasyon reaksiyonlarının çoğuna maruz kalırlar, ancak aldoksimin C-H bağındaki kararsızlık sentezde farklı ürünlere dönüştürülebilir. Örneğin -78°C ' de kurşun tetraasetat oksidasyonu ile *syn*-aldoksimler (40) nitril oksitlere (41) dönüşür fakat *anti*-aldoksimler α -asetoksinitrozo bileşiğine dönüşür (Şekil 1.23) [67].



Şekil 1. 23. *Syn*-aldoksimin (R grubuna göre) nitril oksite dönüşümü

1.1.3.2. Endüstriyel uygulamaları

- Sıvı kristal yapımında

Nikel(II), kobalt(II) ve kobalt(III) gibi metal iyonları merkez atom olacak şekilde, hafif asidik hidroksil grupları ve hafif bazik azot atomları ile korrin tipi kare düzlemsel, kare piramidal ve oktahedral kompleksler oluşturan amfoterik vic-glioksim ligandları oluşturmaktadır [68]. İkincil metal iyonları, kobalt(III) kompleksinin oksim parçasının içine yerleştirildiğinde ortaya çıkan polinükleer (çoklu çekirdekli) bileşikler, kobaltın heterometal iyonlarla manyetik etkileşimlerini araştırmak için kullanılmıştır [69, 70]. Bu tür bileşiklerin polimerik metal komplekslerinin, katalizörler, yarı iletkenler, ısıya dirençli malzemeler ve sıvı kristaller gibi ilginç özelliklere sahip oldukları bildirilmiştir [71]. Bu özelliklerden yola çıkılarak sıvı kristal yapılan bir çalışmada, dört ekzosiklik oksim grubu içeren yeni çift çekirdek makrosiklik bileşiklerden mononükleer (tek çekirdekli) ve hetero-polinükleer (hetero-çoklu çekirdekli) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu açıklanmaktadır [72].

- Yüzey koruma işlemlerinde

Özellikle deri kaplamalarda, boyalarda ve mürekkep boyalarında uygulanan yüzeylerde sıvı kaplama malzemesinin etkisiyle yüzeyde soyulma meydana gelmektedir. Soyulma önleyici olarak en yaygın kullanılan oksimler metil etil ketoksim (2-bütanon oksim), asetoksim (2-propanon oksim) ve sikloheksanon gibi ketoksim türeleri yüzey kaplama sıvılarına genellikle üretim aşamasında eklenerek soyulma karşıtı etki sağlamaktadır [73].

- Deniz suyundan uranyum eldesi

Organik iyon değiştiriciler uzun yıllardır laboratuvar ve sanayi tesislerinde kullanılmaktadır. Deniz suyundan uranil iyonunun geri kazanımı için birçok adsorban türü araştırılmıştır. Bunlar arasında, bir amidoksim grubu içeren polimerik adsorbanlar, yüksek uranil iyonu kazanımı, hızlı adsorpsiyon oranı, uranil için yüksek seçicilik, kolay kullanım ve çevrenin güvenliği nedeniyle bu adsorbanlar üzerine ilgi yoğunlaşmıştır. Bu malzemeler iyon değişim özelliklerinden sorumlu olan fonksiyonel gruplardan oluşur. Amidoksim içeren şelat reçineleri sentezlenerek deniz suyundan

uranyum eldesi [74, 75], uranyum çözeltileri ve sulu çözeltilerden eser miktardaki metallerin ayrılması için uygulanmaktadır [76, 77].

- Polimer ve reçine yapımı

Oksimler çeşitli uygulama alanı, dengeli ve hızlı reaksiyon avantajına sahip oldukları için polimer ve reçine sentezlerinde önemli reaktifler olarak ilgi görmektedir. Polimer içeren katalizörlerin geliştirilmesi, esneklik kaybı gibi etkenlere karşı polimerleri ve epoksit reçinelerini korumak için kullanılan oksimler ayrıca toksik olan ağır metallerin özellikle sulardan olmak üzere çevreden arındırılması için gereken reçine ve reaktif polimerlerin sentez çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır [78-82].

- Boya ve pigment sentezinde

Fizyoloji ve biyokimya alanlarında uygulanabilirliğe sahip aza-siyanın boyları doğrusal olmayan optiklerde, optik sensörlerde, kompleksleşme yetenekleri ve fotofiziksel özellikleri sayesinde organik fotokondüktörler olarak kullanılırlar. Bu özellikler dahilinde son zamanlarda birçok kullanım alanına sahip boyar azot maddeleri ve aza-siyanın boylarının sentezinde oksimler önemli bir yere sahiptir [83].

- Işığa duyarlı bileşiklerin sentezi

Modern bilgisayarlarda hesaplama hızını artırmanın bir yöntemi, işlemci çipindeki elektronik özelliklerin boyutunun azaltılmasıdır. Mikroçipler ile bilgisayar ve cep telefonlarının üretilmesinde fotolitografi kullanılır

Fotolitografi, bir maske kullanarak silikon devre levhası üzerinde kaplanan ışığa duyarlı maddenin şekillendirilmesi işlemidir. Maskenin şekli, ışığa duyarlı maddenin özellikleri ve bir takım kimyasal süreçler sonunda çip elde edilir. Geleneksel fotolitografi yönteminde kullanılan polimerin direncini değiştirmek için fotoasit üretici kullanılır.

Yeni bir yöntemle mikroelektronikte fotolitografi için geliştirilen ışığa duyarlı bileşiklerin sentezinde oksim ester kullanılmıştır [84].

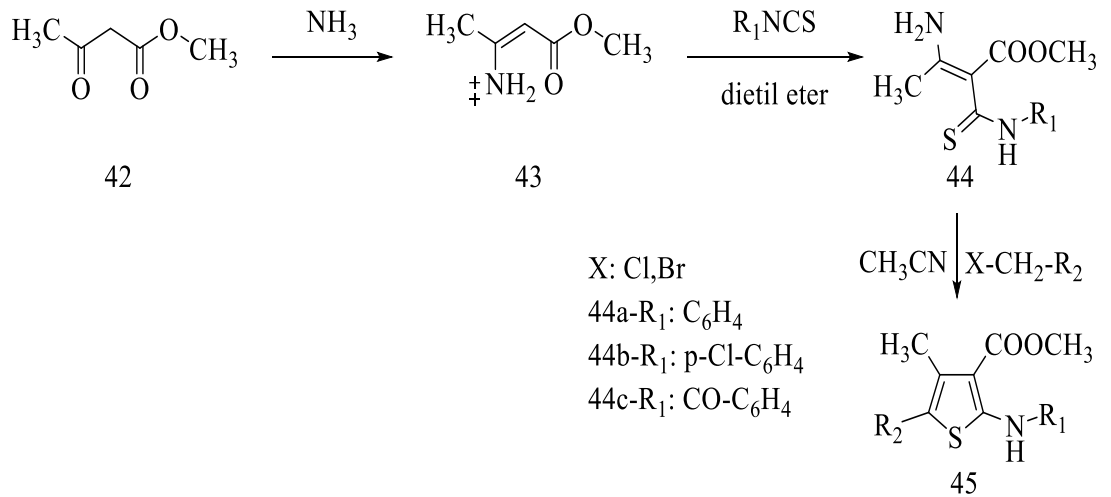
Ayrıca bir çalışmada suni tatlandırıcı olarak 1-siklohekzen-1-karboksialdehit oksim türevleri sentezlendiği bildirilmiştir [85].

1.1.3.3. Biyolojik uygulamaları

- Anti-enflamatuar aktivite

Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), analjezik veya antipiretik ajanlar olarak artrit, lumbago ve romatizma gibi enflamatuar hastalıkların klinik tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu NSAID'ler (örn. İbuprofen, aspirin ve indometasin) siklooksijenaz (COX) inhibitör bir etki göstermektedir [86]. Anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve COX-2 inhibitörleri, artrit gibi kronik enflamatuar hastalıklarda sınırlı bir fayda sağlar, bu yüzden anti-enflamatuara karşı yeni ajanlar geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir.

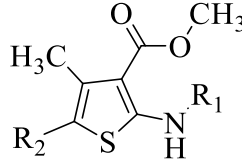
Metil asetoasetat (42)'in amonyak ile reaksiyonundan elde edilen enamin (43) ile çeşitli izotiyosiyanatların dietil eter içerisindeki reaksiyonundan üç farklı ürün elde edilmiştir (44a-c). Bu ürünlerin halo bileşikleriyle verdiği reaksiyondan dört sübstitüentli tiyofen analogu elde edilmiştir (45a-c). Bir keton köprüsü ile tiyofenin beşinci pozisyonuna bağlanan alifatik oksim esterleri ile aromatik oksimler anti-enflamatuar ajan olan ibuprofen ile karşılaştırılmalı olarak incelendiğinde yüksek anti-enflamatuar aktivite gösterdikleri ve alifatik oksim esterlerinin yeni bir anti-enflamatuar ajan sınıfı olabileceği bildirilmiştir. Bileşiklerin reaksiyonları Şekil 1.24 'de ve anti-enflamatuar aktivite Tablo 1.1. 'de verilmiştir [87].



Şekil 1. 24. Tetra sübstitüe tiyofenlerin sentezi

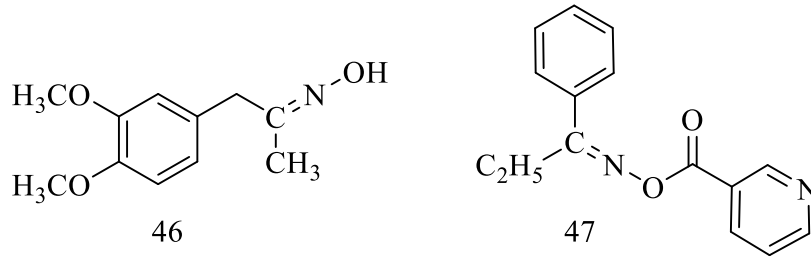
Tablo 1. 1. Tiyofenin 5-alifatik oksim esterlerinin ibuprofen ile karşılaştırıldığında ödeme karşı biyolojik aktivitesi

Ürün	R ₁	R ₂	% koruma
45a	-C ₆ H ₅	Z-CO-C(=N-OCH ₃)-COOCH ₂ CH ₃	60
45b	4-(Cl)-C ₆ H ₄ -	-Z-CO-C(=N-OH)-COOCH ₂ CH ₃	75
45c	4-(Cl)-C ₆ H ₄ -	Z-CO-C(=N-OCH ₃)-COOCH ₂ CH ₃	60
İbuprofen			60



Aldehit ve ketonların hidroksilamin ile reaksiyonundan oksimler, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid (EDCI) ve 4-dimetilaminopiridin (DMAP) metodu veya anhidritle karıştırma yöntemiyle O-lauroil, O-2-piridinkarbonil, O-nikotinoil ve O-izonikotinoil oksim esterleri sentezlenmiş ve oluşturulan ürünlerin (46 ve 47) prostaglandin inhibitörü olarak aspirinden daha yüksek anti-enflamatuar aktivite gösterdiği belirtilmiştir [86].

Aynı ürünlerle yapılan ikinci bir çalışmada ise O-açillenmiş oksimlerin COX-1 aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir [88]. Aktivite gösteren örnek bileşikler (46 ve 47) Şekil 1.25 'de gösterilmiştir.



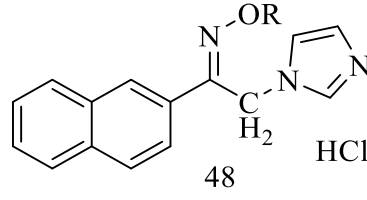
Şekil 1. 25. Anti-enflamatuar aktivite gösteren oksim ve O-nikotinoil oksim türevi

- Antibakteriyel ve antifungal aktivite

Sentezlenen nafimidon oksim bileşikleri (48a-c) kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra antimikrobiyal çalışma yapılmıştır. Saflaştırılan bu türevler Tablo 1. 2 'de gösterilmektedir.

Tablo 1. 2. Nafimidon oksim türevleri

ürün	R	Kristallendirme çözücüsü
48a(E)	-C ₂ H ₅	metanol/su,etilasetat
48b(Z)	-C ₂ H ₅	metanol/etilasetat
48c	2,4-CH ₂ C ₆ H ₃ Cl ₂	diokzan/eter

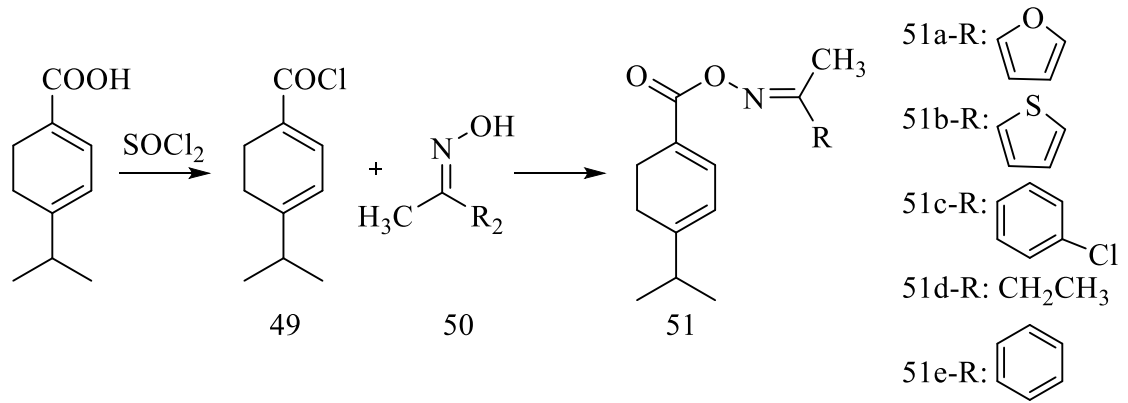


Bu bileşikler (48a-c) antibakteriyel ve antifungal olarak kullanılan ilaçlar referans alındığında (amikasin ve flukonazol) bazı bakteri ve mantar türlerinde ilaçlardan daha iyi aktivite göstermektedir (Tablo 1.3). Bu ürünlerden 48c bileşiği hariç diğer sentezlenen türevlerin antikonvülsan (anti-MES) aktivitesi olduğu bildirilmiştir [89].

Tablo 1. 3. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri

Bileşik	Bakteri		Fungi	
	<i>S.aureus</i>	<i>P.auruginosa</i>	<i>C.albicans</i>	<i>C.krusei</i>
48a	0.5	16	1	1
48b	8	16	2	4
48c	2	4	>64	>64
Fuluconazol	-	-	0,25	16
Amikasin	4	64	-	-

Dihidroksimik asit (49) ile farklı süstitüentli oksim bileşikleri (50) ile reaksiyonundan oksimil dihidroksimik karboksilat bileşikleri (51a-e) elde edilmiştir (Şekil 1.26). Bu ürünlerin referans olan bromgeramin bileşiğinden çok daha yüksek inhibisyon bölgesine sahip olduğu rapor edilmiştir (Tablo 1.4) [90].



Şekil 1. 26. Oksimil dihidrokumik karboksilat bileşiklerinin genel sentez yöntemi

Tablo 1. 4. 51a-c bileşiklerin inhibisyon bölgeleri

Bileşikler	<i>Escherichia Coli</i> (mm)*
51a	10,00
51b	12,00
51c	12,00
51d	10,30
51e	11,70
Bromgeramin	9,67

* inhibisyon bölgesi (inhibisyonun milimetre cinsinden çapı)

Oksim eter ve 1,2,3-triazol hibritleri de standartlara oranla yüksek antibakteriyel aktiviteye sahiptir [91].

- Antikanser ve antitümör aktivite

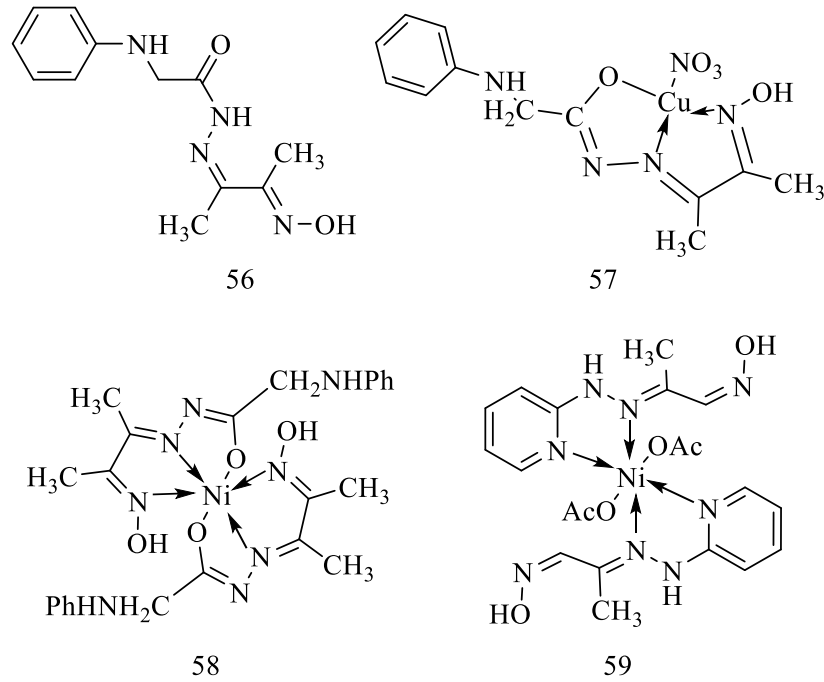
Oksim ve metiloksim içeren flavon (52,53), izoflavon (54) ve ksanton (55) içeren bileşiklerin kanser hücreleri ve kanın pıhtılaşması üzerine etkileri incelenmiş ve beş farklı ilaç konstarasyonu her bir kanser hücresi için referans alındığında antikanser (Tablo 1.5) aktiviteleri gözlenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin antiplatelet (kanın pıhtılaşmasının önlenmesi) aktivite de gösterdiği bildirilmiştir [92].

Kondenzasyon reaksiyonuyla elde edilen hidrazon-oksım ligantları, bakır (II) ve nikel (II) tuzlarıyla komplekslere (56-59) dönüştürülmüştür (Şekil 1.27). Bu komplekslerin yüksek antiproliferatif (hücrelerin büyümesini engelleme) aktiviteleri olduğu rapor edilmiştir [93].

Tablo 1. 5. Oksim ve metiloksim türevlerinin antikanser incelemesi (*in vitro*)

Bileşik	Süstitüent			Hücre büyümesi (%)			GI ₅₀ (μ M)**
	Ar	R ₁	R ₂	NCI-H460 (göğüs)	MCF7 (akciğer)	SF-268 (mss)*	
52	İzoflavon-7-il	CH ₃	OCH ₃	1	25	22	32,2
53a	İzoflavon-7-il	C ₆ H ₅	OH	1	12	20	16,5
53b	İzoflavon-7-il	4-F-C ₆ H ₄	OH	0	4	15	16,2
53c	İzoflavon-7-il	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	OH	7	0	3	2,84
54a	Flavon-7-il	C ₆ H ₅	OH	2	69	89	19,5
54b	Flavon-7-il	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	OH	13	47	60	12,3
55a	Ksanton-2-il	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	OH	9	5	2	20,9
55b	Ksanton-2-il	Bifenil-4-il	OH	3	0	0	29,3

* merkezi sinir sistemi ** ilaç konsantrasyonlarının neden olduğu %50 hücre büyüme inhibisyonu



Şekil 1. 27. Antitümör aktivite gösteren oksim kompleksleri

Bu bileşiklerin (56-59) antiproliferatif aktiviteleri standart ilaç olan doksorubisine karşı ölçülmüştür. Aktivite in vitro olarak üç insan hücre hattına (MCF-7, Hep-G2 ve HL-60) karşı incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 1. 6 'da verilmiştir [93].

Tablo 1. 6. Oksim komplekslerinin insan kanser hücrelerine karşı IC₅₀(μM)* değerleri

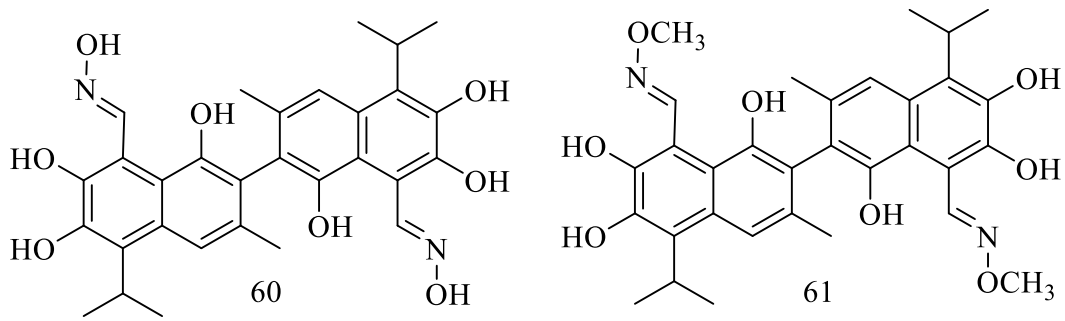
Bileşik	MCF-7	Hep-G2	HL-60
56	1,1 ± 0,21	15,9 ± 5,21	8,7 ± 2,10
57	2,5 ± 0,31	53,7 ± 8,26	3,8 ± 0,71
58	1,8 ± 0,22	1,1 ± 0,12	10,6 ± 2,81
59	1,6 ± 0,20	2,1 ± 0,81	5,9 ± 1,92
Doksorubisin	2,1 ± 0,30	0,7 ± 0,02	12,1 ± 3,81

*tedavi edilmemiş hücrelere kıyasla tümör hücrelerinin proliferasyon oranını % 50 önleyen bileşik konsantrasyonu

57 ve 59 numaralı bileşikler HL-60 hücre hattında doksorubisine karşı sırasıyla 3,21 ve 2,21 kat daha aktiftir.

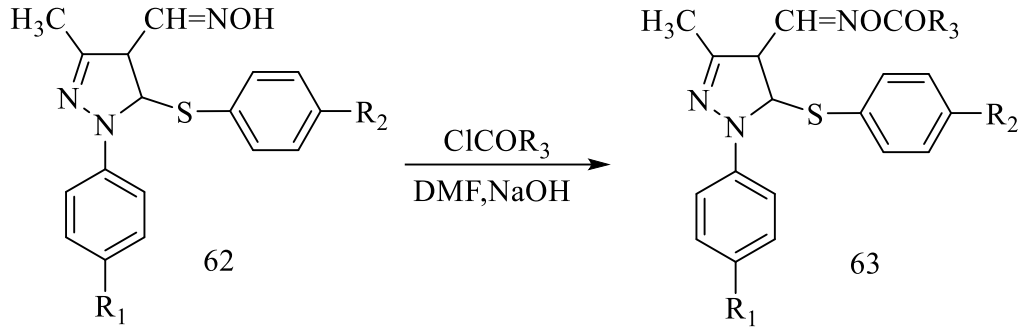
- Antiviral aktivite

Gossipol oksim türevleri (60 ve 61) referans ilaca kıyasla çok yüksek antiviral aktivite ve koruma sağlamaktadır (Şekil 1.28). Bu türevlerin aynı zamanda antifungal aktiviteye de sahip olduğu bildirilmiştir [94].



Şekil 1. 28. Antiviral aktivite gösteren gossipol oksim türevleri

1-süstitüentli fenil-3-metil-5-süstitüentli feniltiyo-4-pirazol aldoksimlerin (62) açıl klorür ile esterleşme reaksiyonu sonucu 63 numaralı bileşik elde edilmiştir (Şekil 1.29). Farklı süstitütetlerle türevleri elde edilmiş ve inceleme sonucunda ürünlerin antiviral aktivitesine sahip olduğu belirtilmiştir (Tablo 1.7) [95].



Şekil 1. 29. Açıl klorür ile gerçekleştirilen reaksiyon

Tablo 1. 7. Oksim ester grubu içeren pirazol türevlerinin TMV* *in vivo* ‘ya karşı koruma, inaktivasyon ve iyileştirici etkisi

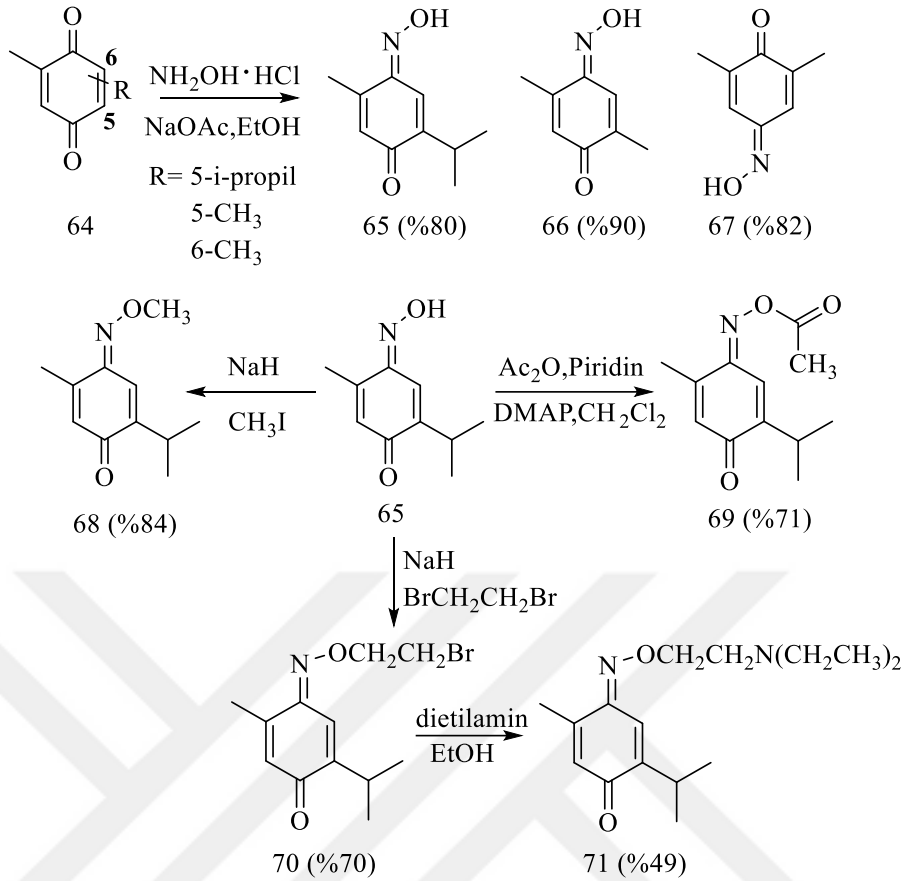
Ürün	R ₁	R ₂	R	Koruma etkisi (%)	İnaktivasyon etkisi (%)	İyileştirici etkisi (%)
63a	H	CH ₃	CH ₃	33,8 ± 1 ^a	68,3 ± 3 ^a	47,8 ± 2 ^a
63b	H	F	CH ₃	36,7 ± 4 ^a	81,4 ± 4 ^b	40,4 ± 3 ^a
63c	4-CH ₃	F	Ph	48,4 ± 7 ^a	69,2 ± 7 ^a	50,0 ± 9 ^a
63d	4-CH ₃	F	CH ₃ -CH=CH- CH=CH	26,0 ± 6 ^a	80,2 ± 4 ^b	46,4 ± 3 ^a
63e	H	F	CH ₃ -(CH ₂) ₄	28,9 ± 5 ^a	67,8 ± 4 ^a	40,2 ± 6 ^a
63f	4-Cl	F	CH ₃ -(CH ₂) ₄	31,0 ± 6 ^a	85,6 ± 4 ^b	62,0 ± 8 ^b
63g	4-Cl	F	CH ₃ -CH=CH- CH=CH	28,3 ± 5 ^a	82,9 ± 5 ^b	60,0 ± 8 ^a
63h	H	F	n-propil	25,9 ± 6 ^a	79,9 ± 4 ^b	34,0 ± 3 ^a
Ningnanmisin				68,0 ± 5 ^a	97,0 ± 6 ^b	56,0 ± 4 ^a

*Tobacco mosaic virus (tütünlerde mozaik hastalığına neden olan virüs) **anti-TMV için kullanılan en yaygın ilaç
a: p <0,05 b: p <0,01

- Antidepresan aktivite

Çeşitli faktörler depresyonun etiyolojisinde rol oynamaktadır. Bu nedenle, teorik olarak kesin sebebi bilinmediğinden depresyon ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Mevcut ilaçların tedaviyle uyumu azaltan istenmeyen yan etkileri vardır ve tedaviye yeterli miktarda yanıt vermedikleri için yeni antidepresanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bazı oksim türevleri terapötik potansiyele sahip oldukları için son yıllarda antidepresan aktiviteleri araştırılmak üzere oksimler üzerine birçok çalışma yapılmıştır [96].

para-Benzokinon (64) türevlerinden yola çıkılarak hidroksilamin hidroklorür ile üç farklı monooksim (65-67) sentezlenmiş ve 65 numaralı bileşiğin farklı reaktifler ile reaksiyonu sonucunda oluşan ürünler (68-71) Şekil 1. 30 ‘da gösterilmektedir [96].



Şekil 1. 30. Antidepresan etki gösteren oksim türevlerinin sentezi

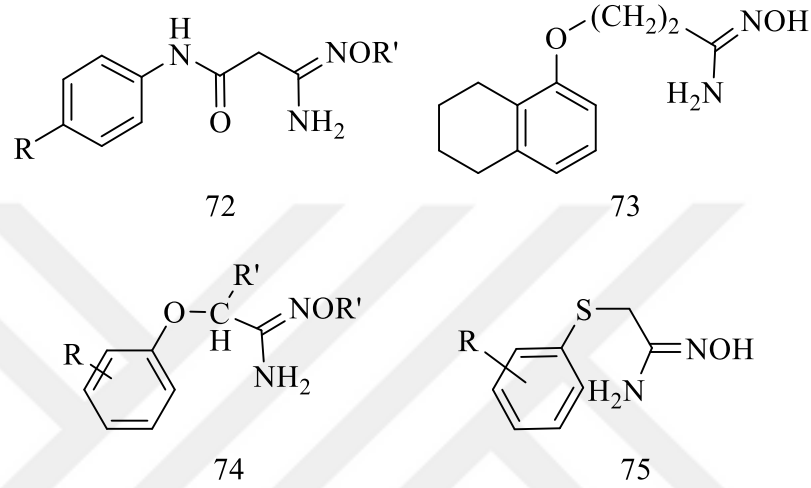
Tablo 1. 8 'de sentezlenen bileşiklerin aktiviteleri görülmektedir. Bu ürünlerden (4E) 2-izopropil-5-metil-para-benzokinon (65) ve 2-dietilamino-etil (71) oksim türevlerinin standart ilaç imi praminden daha aktif antidepresan potansiyele sahip olduğu rapor edilmiştir.

Tablo 1. 8. Antidepresan aktivite

Bileşik	Doz (mg/kg i.p.)	Sabitlik süresi (sec \pm S.E.M.)
Kontrol	---	205,5 \pm 4,4
İmipramin	15	178,3 \pm 7,8*
65	10	174,8 \pm 8,9*
66	10	188,8 \pm 12,7
67	10	183,8 \pm 14,6
68	10	207,1 \pm 6,0
69	10	212,5 \pm 4,3
70	10	189,5 \pm 5,8
71	10	175,1 \pm 7,8*

* $p < 0,05$

2- (N-fenilkarbamoil) asetamidoksimler (72) imipramin için değer olarak 40 ile kıyaslandığında 200-2000 arası terapötik indeksi olan psikotropik özelliklere sahipken, (5,6,7,8-tetrahidro-1-naftiloksi) propiyonamidoksim (73) ve 2-fenoksi alkanamidoksimler (74) anksiyolitik ajanlar olarak bildirilmiştir. Bir dizi ariltiyoasetamidoksim hidroklorür (75) ise farelerde potansiyel antidepresanlar olarak test edilmiştir (Şekil 1.31) [5].

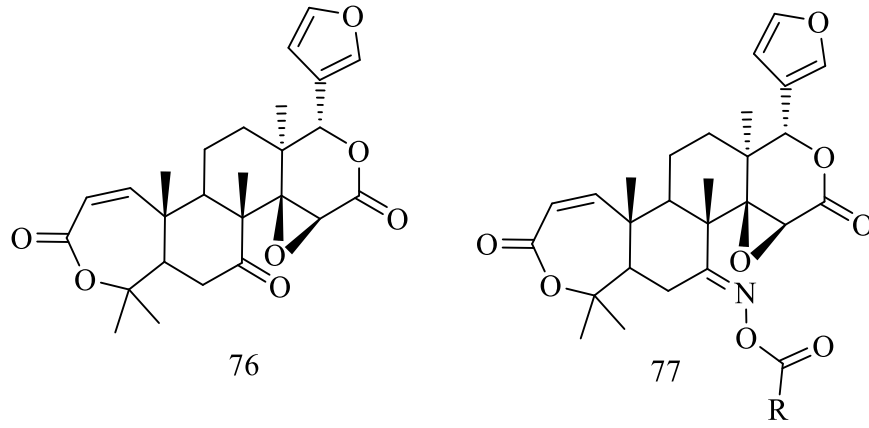


Şekil 1. 31. Antidepresan etki gösteren bileşikler

- İnsektisidal aktivite

Lepidopteran (kelebekler ve güveler içeren böcek familyası) böcek zararlıları, mahsul veriminde ve kalitesinde önemli düşüöşlere neden olabilir. Bu zararlı istilalarıyla mücadele etmek için çeşitli sentetik tarım kimyasalları (insektisitler) kullanılmıştır. Fakat sentetik agrokimyasalların sürekli olarak uygulanması, insektisite dirençli lepidopteran zararlılarının ortaya çıkmasına ve çevre sorunlarına neden olmaktadır. Bu sebeple böcek zararlılarının etkili kontrolü için yeni, seçici ve güvenli böcek öldürücü ajanların keşfi ve geliştirilmesi gerekmektedir. İnsektisidal aktiviteye sahip birçok çalışma oksim türevlerine aittir [97, 98].

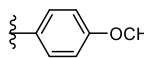
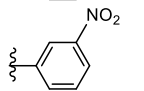
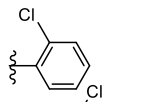
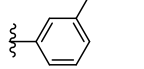
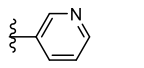
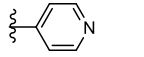
Doğal bir limonoid türevi olan obacunone (76) insektisidal aktivite gösterdiği için bu bileşikten yola çıkarak doğal ürün bazlı yeni böcek öldürücü olarak obacunone-C7-oksimester (77) türevleri sentezlenmiştir (Şekil 1. 32 ve Tablo 1.9) [99].



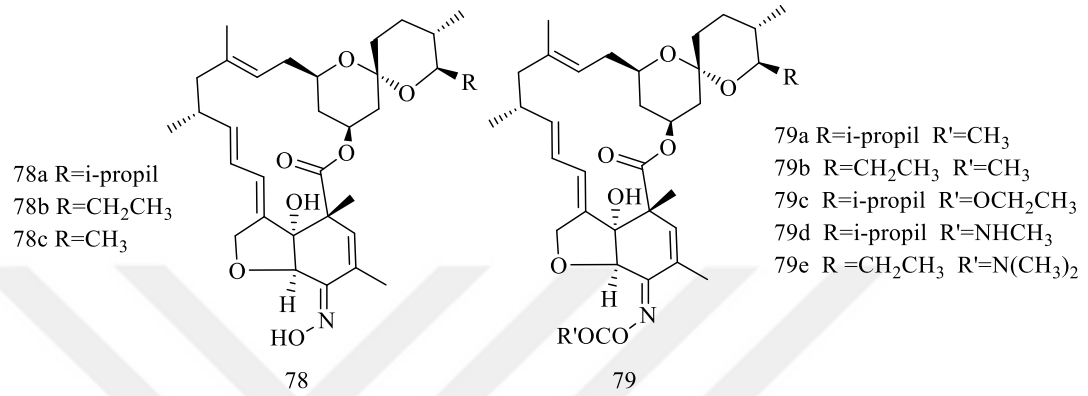
Şekil 1. 32. Obacunone ve obacunone C7-oksime esteri

Tablo 1.9 'da gösterildiği gibi, 77a-i bileşiklerinin in vivo oryantal ordu kurdu (*Mythimna separata* Walker) larvalarına karşı insektisidal aktivitesi, 1 mg / mL'de ölüm oranları olarak değerlendirilmiştir. Obacunone-C7 oksime esterlerinin, *M. separata*'ya karşı referans ilaç olan tosendanin 'den daha güçlü gecikmiş böcek öldürücü aktivitesi sergilediği bulunmuştur.

Tablo 1. 9. Oksime esterlerinin insektisidal aktivitesi

Ürün	R	Düzeltilmiş ölüm oranı (%)		
		10 gün	20 gün	30 gün
77a	CH ₂ CH ₃	13,3 ± 3,3	33,3 ± 3,3	55,2 ± 3,3
77b	(CH ₂) ₄ CH ₃	20,0 ± 0	46,7 ± 3,3	62,1 ± 3,3
77c	(CH ₂) ₁₄ CH ₃	10,0 ± 0	36,7 ± 3,3	55,2 ± 3,3
77d		13,3 ± 3,3	36,7 ± 3,3	51,7 ± 3,3
77e		13,3 ± 3,3	30,0 ± 0	51,7 ± 3,3
77f		20,0 ± 0	43,3 ± 6,7	72,4 ± 3,3
77g		23,3 ± 3,3	40,0 ± 5,8	65,5 ± 3,3
77h		20,0 ± 5,8	36,7 ± 3,3	62,1 ± 3,3
77i		10,0 ± 0	36,7 ± 6,7	58,6 ± 0
Tosendanin		23,3 ± 3,3	26,7 ± 3,3	48,3 ± 5,8
Kör kontrol		0 ± 0	0 ± 0	3,3 ± 3,3

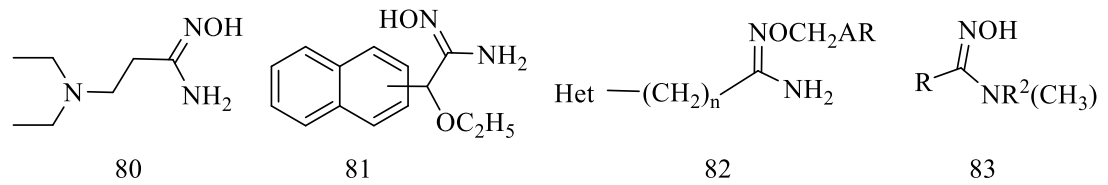
5-keto-5 oksim milbemisin (78) ve 5-O-açiloksim (79) türevleri *Dirofilaria immitis* 'in (kalp kurdu) mikrofilaryalarıyla doğal olarak istila edilen köpeklerde incelenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerden 5-keto-5 oksim milbemisinler (78a-c) mikrofilaryaları kontrol etmek için oldukça yüksek etkinliğe sahipken, 5-O-açiloksim türevlerinin (79a-e) de oldukça yüksek aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Şekil 1.33) [100].



Şekil 1. 33. İnsektisit aktiviteye sahip oksim bileşikleri

- Antihipertansif ve antihipotansif aktivite

Amidoksimler önemli derecede anti- hipertansif ve hipotansif aktiviteye sahiptir. Ellili yıllarda kaydedilen veriye göre heksahidro-1-azepin-propiyonamidoksim (80) [101] ve esas olarak hipoglisemik ajan olarak bilinen 2-etoksi-2-naftil-asetamidoksim (81) antihipertansif aktivite göstermiştir. Fareler üzerinde yapılan testlerde 1-indolil, 7-aza-1-indolil, 2-benzimidazolil, 10-fenotiazinil gibi farklı yapılarıdaki alkan amidoksimler (82) ve N-metil-N-heksil ve N-metil-N-butil amidoksimlerde (83) antihipotansif aktivite kaydedilmiştir (Şekil 1.34) [5].

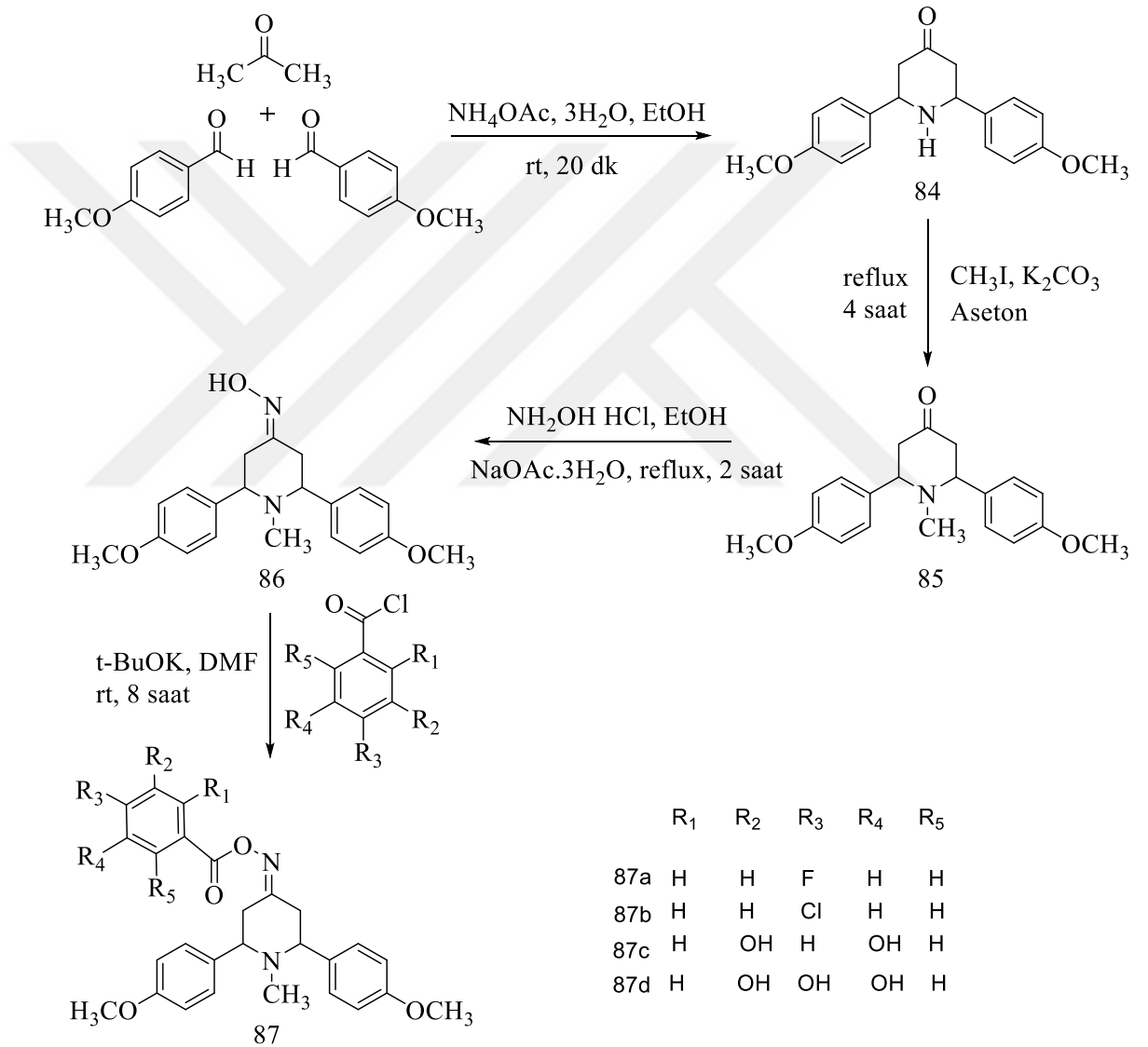


Şekil 1. 34. Anti- hipertansif ve hipotansif aktivite gösteren amidoksimlerin genel yapıları

- Antioksidan aktivite

Aseton ve amonyum asetat ile yoğunlaştırılan p-anisaldehit (Mannich reaksiyonu), % 70 verimle 2,6-bis (4-metoksifenil) piperidin-4-on (84) sentezlenmiş, daha sonra bu

bileşik N-metillenmiş ürüne (85) dönüştürülmek için iyodometan ve susuz potasyum karbonat ile reaksiyona sokulmuştur. Bir sonraki adımda, bileşik 85 'nin mutlak alkol içinde sodyum asetat trihidrat varlığında $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ile oksimasyonu ile 2,6-bis (4-metoksifenil)-1-metilpiperidin-4-on oksim (86) elde edilmiştir. Son aşamada bu oksimin (86) baz olarak t-BuOK ve süstitüe benzoil klorürler ile reaksiyonundan iyi verimlerle 2,6-bis (4-metoksifenil)-1-metilpiperidin-4-on oksim esterler (87a-d) sentezlenmiş ve aktiviteleri incelenmiştir (Şekil 1. 35 ve Tablo 1.10) [102].



Şekil 1. 35. 2,6-bis (4-metoksifenil)-1-metilpiperidin-4-on oksim ester 87 (a-d) sentezi için reaksiyon protokolü

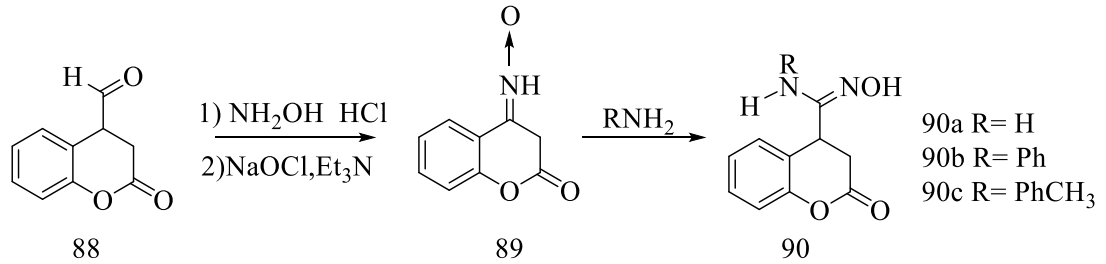
Tablo 1. 10. 2,6-bis (4-metoksifenil)-1-metilpiperidin-4-on oksim ester 87 (a-d) bileşiklerinin radikal süpürücü ve antioksidan kapasitesi

Bileşik	Süpürücü aktivite (IC50)*		İndirgeme yeteneği**	
	DPPH·	ABTS· ⁺	Fe ³⁺ -Fe ²⁺	Cu ²⁺ -Cu ⁺
87a	86 ± 0,5	152 ± 0,6	0,2364	0,1634
87b	98 ± 0,1	135 ± 0,2	0,2584	0,1924
87c	12 ± 0,8	19 ± 0,7	0,3524	0,3628
87d	11 ± 0,2	18 ± 0,6	0,3735	0,3615
BHA	13 ± 0,6	20 ± 0,1	0,3497	0,3247

* Düşük IC50, daha yüksek süpürücü aktivite ** Yüksek absorpsiyon değeri daha yüksek indirgeme gücü

Tablo 1.10 'da gösterilen standart antioksidan olan BHA ile karşılaştırmalı aktivitelere; DPPH ve ABTS yöntemiyle radikal süpürücü aktivite, FRAP ve CUPRAC metodu ile antioksidan kapasiteleri incelenmiştir. Değerlerde görüldüğü üzere 87c ve 87d oksim esterlerin süpürücü ve antioksidan etkisinin standarttan daha yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca 87a ve 87b bileşiklerinin antioksidan etkileri diğerlerine göre daha düşük olsa bile bu iki bileşik antibakteriyel aktivite, 87b ise antifungal aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir.

Nicolaides ve arkadaşlarının bir çalışmasında kumarin-4-karboksialdehit (88), kumarin-4-nitriloksit (89) ara ürününe dönüştürüldükten sonra kumarin-4-karboksamidoksım türevleri (90a-c) sentezlenmiş olup (Şekil 1.36), bu türevlerin referans ilaç olarak kullanılan asetilsalisilik asitten daha yüksek indirgeme yeteneğine sahip olduğu gözlemlenmiştir [103]. Bu türevler ve kapasiteleri Tablo 1.11 'de verilmiştir.



Şekil 1. 36. Kumarin-4-karboksamidoksım bileşığının sentezi ve genel yapısı

Tablo 1. 11. Kumarin-4-karboksamidoksim türevleri ve indirgeme kapasiteleri

Bileşik ismi	RA(%)*
90a	96,2
90b	86,2
90c	84,8
ASA**	80,5

* İndirgeme yeteneği (RA, 0,1 mM, %10)

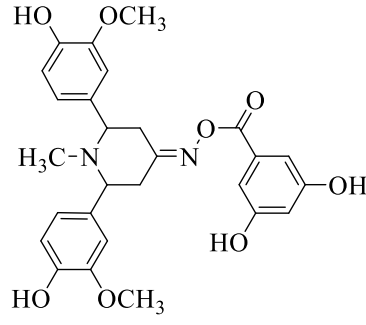
**Asetilsalisilikasit (ASA, 0,1 mM, %80,5)

Ayrıca oksimlerin diğer biyolojik uygulama alanlarını şu şekilde sıralamak mümkündür; anti-kandidal [104], 5 α -redüktaz inhibitörü olarak oksim esterler [105], antitüberküloz [106], lokal anestetik etki ve antihistaminik [107], antiamnezi [108], antineoplastik [109], herbisidal aktivite [110], antihelmintik [111], antikoagülan [112], antiplatelet [92, 113], hepatoprotektif etki [114], tirozinaz inhibitörleri olarak [115].

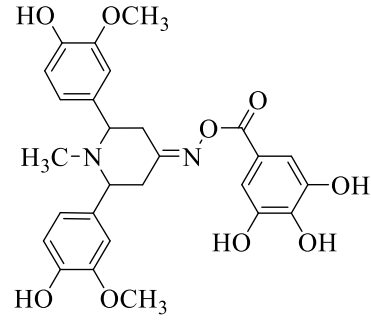
1.2. Piperazin ve Piperidin

Piperazin ve piperidin içeren heterosiklik moleküller çeşitli biyolojik aktivite gösterdikleri ve yaygın bir şekilde ilaç aktif maddesi olarak kullanıldıkları için önemli bileşik gruplarıdır. Piperazin içeren ve klinik olarak mevcut olan ilaçlar ; antianginal, antidepresanlar, antihistaminler ve antipiskotikler [116-119] ana başlıkları altında toplanabilir. Ayrıca bu heterosiklik moleküller antimikrobiyal [120-123], antienflamatuar [120-122], antiviral [124], antimalaryal [125], genel anestezi [120, 126], antidepresan [127, 128], antioksidan [123, 126, 128], anti epileptik [126, 129], antitümör-antikanser [123, 129, 130], antikonvülsan [126, 131] gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahiptirler.

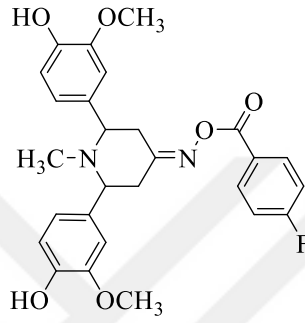
Vanilin türevi piperidin-4-on oksim esterlerinin biyolojik aktiviteleri incelenmiş ve yapısında fenolik grup bulunduran oksim türevleri (91 ve 92) standart antioksidan olan bütillenmiş hidroksi anisol (BHA) 'den daha iyi aktivite sergilerken, *p*-F-fenil (93) ve *p*-Cl-fenil (94) sübstitüentli oksim esterler referans ilaçlardan daha iyi antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir [132]. Bileşikler Şekil 1.37 'te gösterilmiştir.



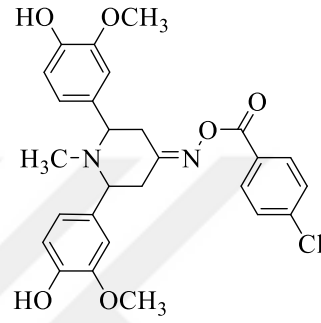
91



92



93



94

Şekil 1. 37. Biyolojik aktivite gösteren piperidin-4-on oksim esterleri

1.3. Antioksidanlar

Çevre kirliliği, kontamine sular, radyasyon, pestisitler ve canlı hücrelerdeki oksijen metabolizması gibi birçok etmen serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Süperoksit (O_2^-), hidroksil (HO), peroksil (ROO), alkoksil (RO) gibi oksijen merkezli radikaller (ROS olarak da bilinir) ve nitrik oksit (NO) ler çok reaktif olup hızlı biçimde hücrelere saldırarak vücut hücrelerinin membranına, hücre yapısındaki lipidlere, proteinlere, nükleik asitlere, DNA'ya zarar vererek hücre ölümüne yol açmakta ve kanser [133], karaciğer tahribatı [134], Alzheimer hastalığı [135], yaşlanma [136], artirit [137], inflamasyon [138], diyabet [139, 140], Parkinson hastalığı [141, 142], ateroskleroz [143] ve AIDS [144] gibi bir çok hastalığa yol açmaktadır. Antioksidanlar reaktif azot türleri (RNS) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) etkisiyle meydana gelen oksidatif stresi geciktirebilme veya inhibe edebilme özelliğine sahiptir.

Antioksidanlar serbest radikallerle reaksiyona girerek metal şelatlama, radikal süpürücü, oksijen tutucu, otooksidasyon/peroksidasyonu engelleme özelliğinden

dolayı ve bunların sebep olduğu hastalıklara karşı oksidatif stresi azaltarak bu hastalıkları önlemeye yardımcı olduğu kanıtlanmıştır [145-147].

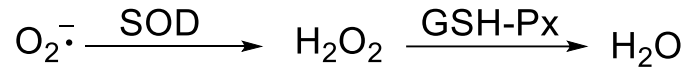
1.3.1. Doğal antioksidanlar

Doğal antioksidanlar, endojen (organizma tarafından sentezlenen) ya da ekzojen (dışarıdan besinlerle alınan) antioksidanlar olarak ikiye ayrılır.

1.3.1.1. Endojen antioksidanlar

Organizma tarafından sentezlenen glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi oksidatif toksik ara maddeleri metabolize eden enzimatik antioksidanlar ve selenyum, seruloplazmin, transferrin, albümin gibi non-enzimatik antioksidanlardır.

Endojenik antioksidanlar serbest radikal kaynaklı hasara karşı savunma hattı oluştururlar. Örneğin süperoksit dismutaz süperoksit radikalini ($O_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) 'e katalizlerken oluşan hidrojen peroksit daha sonra glutatyon peroksidaz (GPx) ile ortamdan uzaklaştırılır (Şekil 1.38).



Şekil 1. 38. Süperoksit radikalinin katalizlenmesi

Non-enzimatik olan glutatyon ise lipid peroksitleri gibi reaktif oksijen türleri (ROS)'ni doğrudan söndüren suda çözünebilir önemli bir antioksidandır [148].

1.3.1.2. Eksojen antioksidanlar

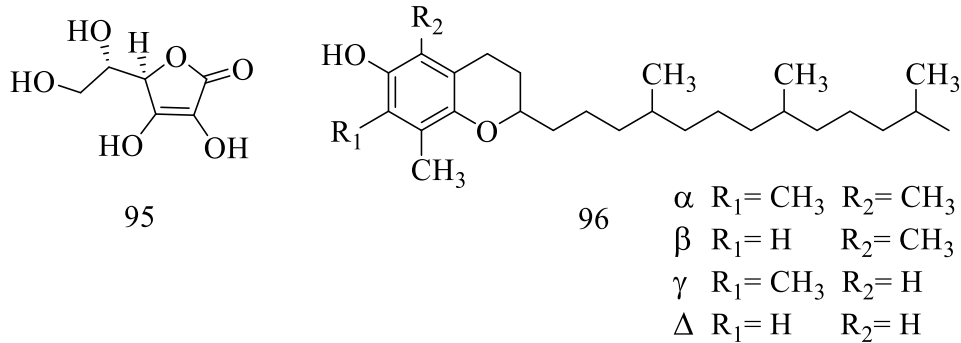
Ekzojen antioksidanlar vücutta sentezlenmeyip bitkiler, baharatlar, meyveler veya tahıllar gibi gıda bileşenlerinin tohum, yaprak ve kabuklarından karşılanabilmektedir. Bu bileşenlerin antioksidan aktiviteleri yapılarındaki vitaminler, fenolik bileşikler veya karotenoidlerden kaynaklanmaktadır [149]. Doğal antioksidan içeren bazı kaynaklar Tablo 1. 12 'de gösterilmektedir [150, 151].

Tablo 1. 12. Bazı doğal antioksidanlar ve kaynakları

Bileşik	Doğal kaynak
Karotenoidler	Koyu yapraklı sebzeler, havuç, tatlı patates, domates, kayısı, narenciye, lahana, papaya
Kateşinler	Yeşil çay, çilek, bazı yağlı tohumlar
Flavonoidler (polifenoller)	Yağlı tohumlar, marul, çilek, patlıcan, biber, narenciye, meyveler, turpgiller, soğan, siyah çay
Likopen	Domates, papaya, karpuz, guava
Fenolik asitler	Yağlı tohumlar ve bazı yağlar, tahıllar, tahıllar
C vitamini	Meyve ve sebzeler, meyveler, narenciye, yeşil biber, patates
E vitamini	Yağlı tohum, palmye yağı, fındık, yumurta, süt ürünleri, bütün tahıllar, sebzeler, tahıllar, margarin vb.
Ekstraktlar	Yeşil çay, biberiye, adaçayı, karanfil, kekik, yulaf, pirinç kepeği

• Vitaminler

Askorbik asit (95) olarak da bilinen C vitamini (Şekil 1.39), reaktif oksijen türleri (süperoksit, hidroperoksil, singlet oksijen, ozon) ve reaktif nitrojen türlerini (peroksinitrit, nitrojen dioksit, hipokloröz asit) temizler ve oksidatif hasara karşı etkin bir koruma sağlar. Güçlü bir C vitamini kaynağı olan elmanın elmaların çok güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu, kanser hücresi çoğalmasını önlediği, lipid oksidasyonunu azalttığı ve kolesterolü düşürdüğü rapor edilmiştir [151].



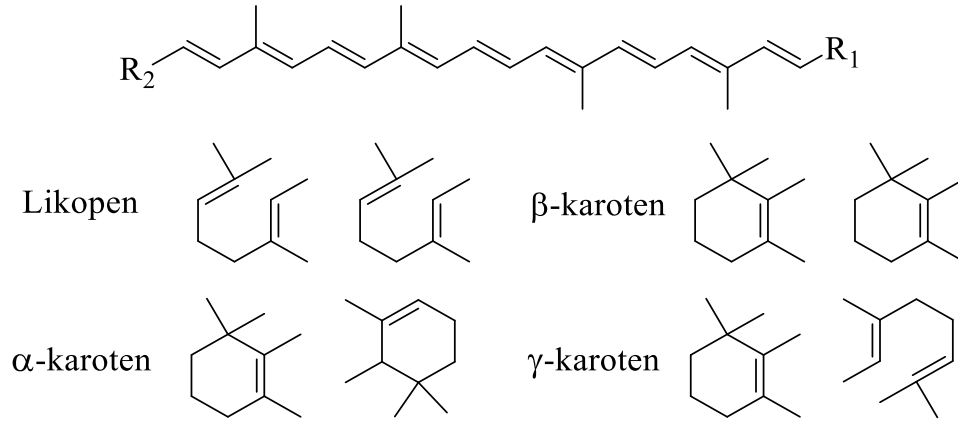
Şekil 1. 39. Askorbik asit ve tokoferollerin molekül yapıları

E vitamini olarak bilinen tokoferoller (96) sahip oldukları hidroksil grubundan hidrojen atom transferi veya elektron transferiyle oksidasyonu inhibe ederek radikallerin yok edilmesi, baskılama, bozulan yapıların onarılması ve endojen savunma sistemlerini güçlendirdiği için antioksidan kapasitesi çok geniş ve yüksektir [152].

Alfa-tokoferol biyolojik olarak daha aktifken delta-tokoferol daha güçlü antioksidan kapasitesine sahiptir Antioksidan gücü delta > gama > beta > alfa olarak sıralanabilir fakat ortam sıcaklığı gibi değişkenlerde sıralama farklılık gösterebilmektedir. Tokoferollerin genel yapısı Şekil 1.39 'da verilmektedir.

- Karotenoidler

Sebzelere ve meyvelere sarı, kırmızı ve turuncu, yeşil yapraklı sebzelere de yeşil rengini veren pigmentlere karotenoidler denir. Karotenoidler sahip oldukları konjuge bağlardan dolayı serbest radikallere karşı singlet oksijen yakalayıcı ve süpürücü göreve sahiptir. Yüzlerce karotenoid bulunmaktadır fakat antioksidan veya diğer biyolojik aktiviteleri belirsiz olduğundan antioksidan kapasiteye sahip olduğu bilinenler α , β , γ karotenoidler ve likopendir (Şekil 1.40) [153, 154].



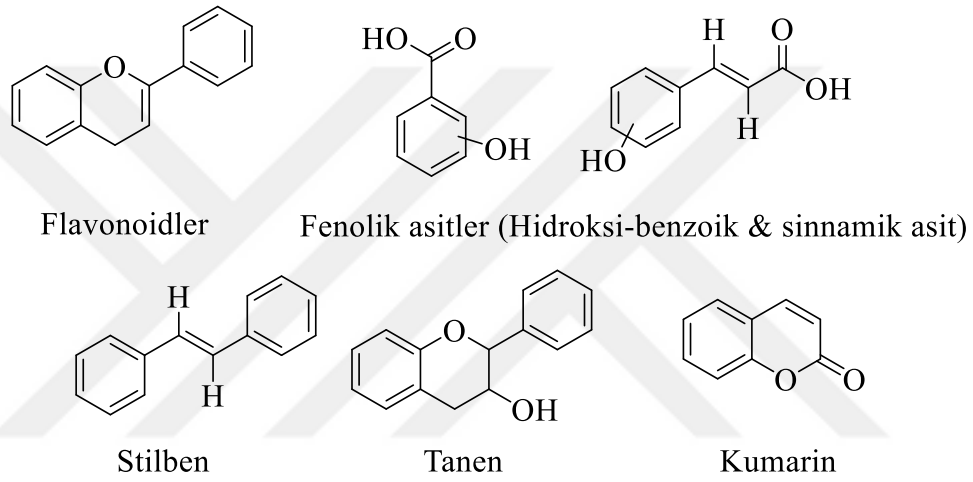
Şekil 1. 40. Karotenoidlerin genel molekül yapıları

- Fenolik bileşikler

Aromatik karboksilik asitlerin hidroksi türevleri olan fenolik asitler aromatik yapılarındaki hidroksil karbonların konumları ve sayılarındaki farklar nedeniyle yapısı

içinde değişiklik gösterebilirler. Polifenoller, bitki ham maddelerinin antioksidan özellikleri için en önemli bileşiklerdir.

Polifenollerin en yaygın grubu olan flavonoidler, peroksi radikalleriyle reaksiyona girerek elektron transferi ile hidroksil ve süperoksit radikallerini yakalayarak lipid oksidasyonunu engellemektedirler. Tıbbi bitki kısımları yaygın olarak flavonoidler, fenolik asitler, stilbenler, tanenler, kumarinler gibi fenolik bileşikler (Şekil 1.41) bakımından zengindir. Bu bileşikler, antioksidan aktivite dahil olmak üzere birçok biyolojik etkiye sahiptir [155].



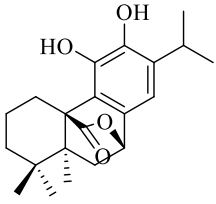
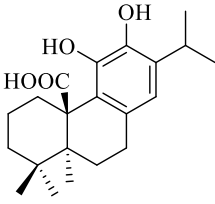
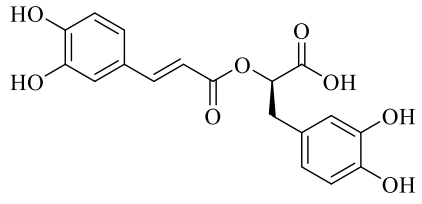
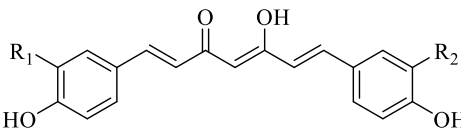
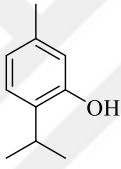
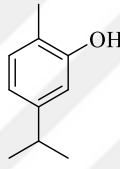
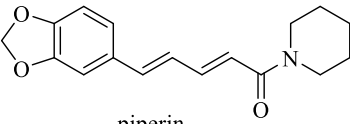
Şekil 1. 41. Fenolik bileşiklerin genel moleköl yapıları

- Bitki ve baharatlar

Antioksidan özelliğe sahip çoğu bitki ve baharat *labiatae* adı verilen familyaya aittir. Bu familyaya ait bitkiler yapısında bulunan flavonoidler ve fenolik asitlerin sahip olduğu aromatik halkadaki hidrojeni vererek lipidler, proteinler ve karbonhidratların serbest radikallerce okside olmasını engellemektedir.

En çok bilinen familya üyeleri biberiye, kekik, karabiber ve zerdeçal 'dir. Bu bitki ve baharatların antioksidan özellik kazanmasına sebep olan, ekstrakte edilerek elde edilmiş bileşikler Tablo 1.13 'de gösterilmiştir [156].

Tablo 1. 13. Antioksidan etki gösteren bitki ve baharatlar

Bitki adı	Etken bileşen		
Biberiye & <i>Rosemarinus officinalis</i>			
	karnosol	karnosik asit	rosmarinik asit
Zerdeçal & <i>Curcuma longa L.</i>			
	kurkumin I	R ₁ = OCH ₃ R ₂ = OCH ₃	
	kurkumin II	R ₁ = OCH ₃ R ₂ = H	
	kurkumin III	R ₁ = H R ₂ = H	
Kekik & <i>Thymus vulgaris</i>			
	timol	karvakrol	
Karabiber & <i>Piper nigrum</i>			
	piperin		

1.3.1.3. Doğal antioksidanların kullanım alanları

- Gıda endüstrisinde kullanımları

Doğal Antioksidanlar katı ve sıvı yağların oksidasyonunu önlemek için gıdalarda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Et ve et ürünlerindeki oksidatif süreçleri geciktirmek için etkili yöntemlerin araştırılması, araştırmacıların doğal antioksidanları araştırmasına neden olmuştur. Bu koruyucular arasında vitaminler (askorbik asit ve α -tokoferol) (Şekil 1.39), bitki fenoller, birçok bitki ve baharat (biberiye, kekik, kekik, adaçayı, fesleğen, biber, karanfil, tarçın) (Tablo 1.12 ve Tablo 1.13) antioksidan bileşenler içerir, böylece antioksidan özellikler kazandırarak gıdanın raf ömrünü uzatmaya yardımcı olurlar [157].

Polifenollerin bir kısmı tarafından meyve ve sebzelere farklı renkleri ve flavonoid bileşikler arasında yer alan antosiyaninler tarafından da mavi, kırmızı, mor rengi veren pigmentler olarak gıda sanayinde kullanılırlar [158].

- Medikal alanlarda kullanımları

Şimdiye kadar yapılan çeşitli araştırmalar, lantanitler, selenyum, flavonoidler, likopen ve glutatyonun biyo-koordinasyon kimyasında antikanser bileşikler olarak rolünü doğrulamıştır [157]. Son yıllarda, çeşitli epidemiyolojik çalışmalar doğal antioksidan bakımından zengin gıdaların alımının koroner kalp hastalığı riskinde azalması ile ilişkili bulunmuştur [159].

Fenolik bileşiklerde; polifenollerin kardiyovasküler hastalıkların, kanserlerin ve osteoporozun önlenmesi, nörodejeneratif hastalıkların ve diabet mellitus'un önlenmesinde rol oynadığını göstermektedir [160]. Flavonoidler (Şekil 1.41) antioksidan ve diğer biyolojik özelliklerinden dolayı anti-enflamatuvar, antialerjenik, antiviral, yaşlanma karşıtı ve anti-kanserojen aktiviteye sahipken [161-163], fenolik asitler bağışıklık sistemlerini güçlendirici, iltihap önleyici ve kan dolaşımını düzenleyici özelliklerinden dolayı vücutta yaşlanma karşıtı etki gösterirler [164].

Ayrıca önemli karotenoidlerden olan likopen ve β -karoten (Şekil 1.40), kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gelişimine yol açan hücre zarlarındaki reaktif oksijen moleküllerini ve serbest radikalleri nötralize etmeye yardımcı olarak kronik hastalıkların meydana gelme riskini azalttığı ileri sürülmektedir [165, 166].

1.3.2. Sentetik antioksidanlar

Besinlerdeki yağların oksitlenerek bozunması istenmeyen koku ve tatların oluşmasının yanısıra toksik potansiyele sahip bileşiklerin de oluşmasına neden olur. Gıdalardaki tat ve vitamin değerlerinin korunması için antioksidan ilave edilmesi gerekir. Her ne kadar besinlere doğal antioksidanlar ilave edilebilsede çoğunlukla yetersiz kaldıklarından endüstride daha çok sentetik antioksidanlar kullanılır. Sentetik antioksidanlar, kimyasal olarak sentezlenen ve gıda ürünlerine eklendiği gibi lipid oksidasyonunu önlemeye yardımcı olan koruyucu maddelerdir [167]. Sentetik antioksidanları doğal antioksidanlarla karşılaştırmak ve gıdalara eklemek için standart

bir antioksidan aktivite ölçüm sistemi geliştirilmiştir. Bu saf bileşikler gıdalara eklenerek raf ömrünü uzatmanın yanı sıra çeşitli koşullara dayanılabilir hale getirmiştir. Günümüzde izin verilen günlük alım dahilinde sentetik antioksidan içeren işlenmiş gıdaların neredeyse tümünün güvenli olduğu rapor edilmiştir [168]. Doğal antioksidanlara oranla, sentetik antioksidanlar daha düşük maliyetli , yüksek stabilite ve yüksek etkinlik özellikleri nedeniyle yaygın kullanım alanlarına sahiptir. 1940'lı yıllardan beri çok fazla sayıda sentetik antioksidan sentezlenmesine karşın günümüzde bunların ancak bir kısmı gıdalarda kullanılmaktadır.

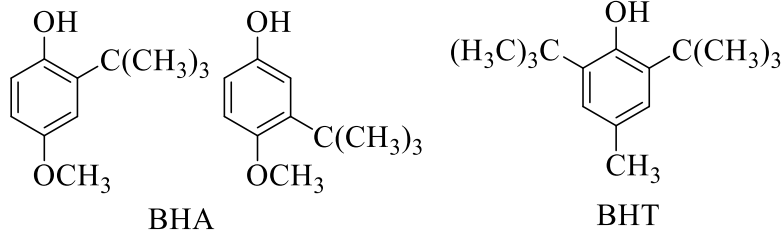
1.3.2.1. Fenolik antioksidanlar

Antioksidanların gıdalara uygulanması federal düzenlemelere tabidir. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) yönetmelikleri, antioksidanların ve taşıyıcılarının, ürünlerin içerik etiketlerinde beyan edilmesini gerektirir. Gıdalarda en çok kullanılan sentetik antioksidanlar; bütillenmiş hidroksitoluen (BHT), bütillenmiş hidroksianisol (BHA), propil gallat (PG), dodesil gallat (DG), ve tersiyer-bütihidrokinon (TBHQ).

- Bütillenmiş hidroksianisol (BHA) ve bütillenmiş hidroksitoluen (BHT)

BHA ve BHT (Şekil 1.42), gıda endüstrisinde kullanılmadan önce, petrolü oksidatif yapışkanlığa karşı korumak için kullanılan monohidrik fenolik antioksidanlardır [169]. Kimyasal olarak, BHA, 3-terciyer-bütıl-4-hidroksianisol (% 90) ve 2-terciyer-bütıl-4-hidroksianisol (%10) olmak üzere iki izomer karışımıdır.

BHA, ticari olarak beyaz mumsu pullar halinde ve BHT, beyaz kristalli bir bileşik olarak bulunmaktadır. Her ikisi de yağlarda son derece çözünür ve suda çözünmezler. Ayrıca, BHA bu açıdan BHT'den biraz daha iyi olmasına rağmen, her ikisi de etkilerini iyi şekilde yerine getirmektedir. Bununla birlikte BHT, hayvansal yağların oksidasyonunun bastırılmasında bitkisel yağlardan daha etkilidir. Çoklu uygulamaları arasında, BHA özellikle uçucu yağların lezzetini ve rengini korumak için yararlıdır ve gıda onaylı tüm antioksidanların en etkilisi olduğu düşünülmektedir [170].



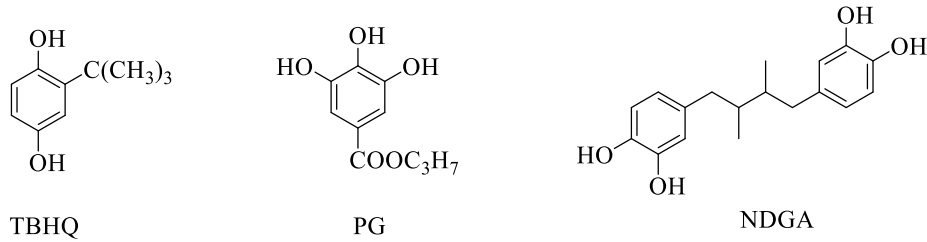
3-tertiyer-bütül-4-hidroksianisol 3,5-di-tertiyer-bütül-4-hidroksitoluen
 2-tertiyer-bütül-4-hidroksianisol 2,6-di-tertiyer-bütül-4-metilfenol

Şekil 1. 42. BHA ve BHT 'nin yapıları

- Terziyer-bütülhidrokinon (TBHQ)

Terziyer-butülhidrokinon (Şekil 1.43), kızartma yağlarını oksidasyona karşı korumak için en iyi antioksidan olarak kabul edilir. TBHQ yağlarda yeterince çözünür ve PG için gözlemlendiği gibi demir veya bakır ile kompleks oluşturmaz; bu nedenle, işlenmiş ürünlerin rengini değiştirmez.

TBHQ, gıdaların yağ içeriğine bağlı olarak maksimum % 0,02 veya 200 ppm oranında kullanılmak üzere bej renkli bir toz halinde mevcuttur. Difenolik antioksidan olarak TBHQ 'nun propil gallat ile kombinasyon halinde kullanılmasına izin verilmez ancak ham yağların iyi bir stabilizörü olduğu gösterilmiştir [167, 171].



Terziyer-bütülhidrokinon 3,4,5-trihidroksi propilbenzoat 4,4'-(2,3-dimetil-1,4-bütandiil)bis(piroasetol)

Şekil 1. 43. Gıdalarda kullanılan antioksidanların yapısı

- Propil gallat (PG)

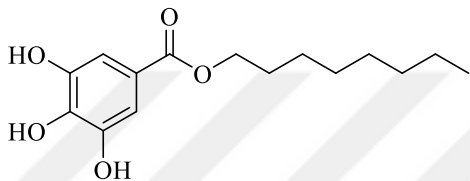
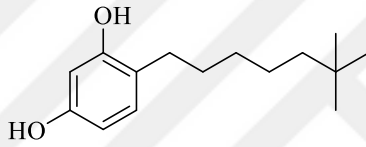
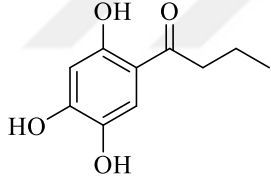
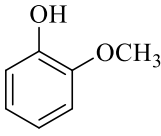
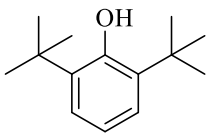
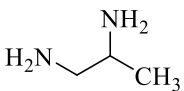
PG (Şekil 1.43) ticari olarak gallik asidin propil alkol ile esterleştirilmesi ve ardından fazla alkolü uzaklaştırmak için damıtma yoluyla hazırlanır. PG beyaz bir kristal toz olarak bulunur ve suda az çözünür.

PG, bitkisel ve hayvansal yağların, taze ve dondurulmuş sosler dahil et ürünlerinin ve atıştırmalıkların oksidasyonunu inhibe etmek için kullanılabilir. Ancak erime

noktası 148 ° C olan PG, ısıtma işlemi sırasında etkinliğini kaybeder ve bu nedenle 190 ° C 'yi aşan sıcaklıkları içeren kızartma uygulamalarında uygun değildir.

PG demir iyonlarını şelatlar ve hoş olmayan bir mavimsi siyah kompleks oluşturur. Bu nedenle PG, proksidatif demir ve bakır katalizörlerini ortadan kaldırmak için her zaman sitrik asit gibi şelatörlerle kullanılır. BHA ve BHT ile iyi sinerjizm elde edilir; ancak, TBHQ ile uygulamaya izin verilmez [172].

Tablo 1. 14. Farklı sentetik antioksidanların yapıları ve kullanım alanları

Bileşik ismi	Molekül yapısı	Kullanım alanı
Oktil gallat		Gıda ve kozmetik Antifungal [173]
4-hekzilresorsinol		Gıda kararmasının Önlenmesi [174]
2,4,5-trihidroksi butirofenon		Gıda sanayinde [175]
2-metoksifenol		Gıdada aroma verici [176]
2,6-di-terciyer bütilfenol		Polimerlerde antioksidan ve UV stabilizatörü [177]
1,2-diaminopropan		Motor yağlarında kullanılan maddelerin sentezinde [178]

- Nordihidroguaretik asit (NDGA)

NDGA (Şekil 1.43), 1950'lerde ve 1960'larda hayvansal yağlarda antioksidan olarak yaygın bir şekilde kullanılan grimsi beyaz bir kristal bileşiktir.

Avantajları ve dezavantajları da dahil olmak üzere gallatlara benzer fenolik özelliklere sahiptir. Olumsuz toksikolojik bulgular nedeniyle, NDGA artık gıda endüstrisinde uygulanabilir bir öneme sahip değildir [167].

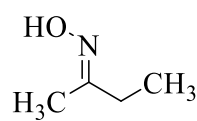
Gıdalarda kullanılan sentetik antioksidanların yanısıra çeşitli kullanım alanlarına sahip diğer sentetik antioksidanlar ve kullanım alanları Tablo 1.14 'de gösterilmektedir.

1.3.2.2. Antioksidan oksimler

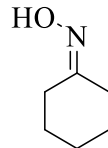
Daha önceki bölümlerde çok çeşitli endüstriyel ve biyolojik uygulama alanları anlatılan oksimler ve türevleri birçok alanda kullanılan antioksidan özellikler de sergilemektedirler. Çok sayıda kronik hastalığa neden olan serbest radikallere karşı temizleme ve oluşumlarına karşı koymak için kullanılan oksimler çoğunlukla organofosfatların (OP) neden olduğu asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyonunu tersine çevirmek için kullanılan bileşiklerdir. Oksimlerin antioksidan aktiviteleri ve toksisiteleri farklı yöntemlerle test edilmektedir [179].

- Endüstriyel uygulama alanları

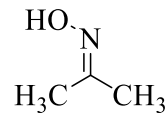
Fenolik antioksidanlar, kuruma süresi üzerindeki güçlü geciktirme etkileri, beyaz kaplamalarda sararmaya neden olma ve boyalarda metallerle kompleks oluşturma gibi olumsuz etkilerinden dolayı oksidatif olarak kuruyan baskı mürekkebi formülasyonlarında sınırlı bir ölçüde kullanılmaktadır. Bu nedenle oksim antioksidanlar (Şekil 1.44), özellikle boyalarda ve yüzeylerde soyulma önleyici olarak kullanılırlar ve anti-soyulma grubunun en önemli temsilcileridir.



Metil etil ketoksim



Sikloheksanon oksim

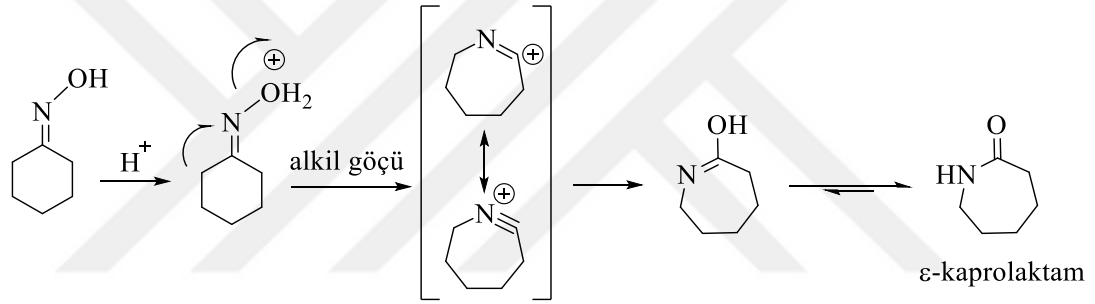


Aseton oksim

Şekil 1. 44. Antioksidan olarak boyalarda kullanılan oksimler

Metil etil ketoksim (MEKO), havayla kuruyan boyalarda en yaygın kullanılan soyulma önleyici maddedir. Sikloheksanon oksim katı bir maddedir ve MEKO 'ya kıyasla çok yavaş buharlaşır; kurutma süresini geciktirir ve büyük oranda kaplama yüzeyinde kalır. Sikloheksanon oksimin kullanımı, havayla kuruyan ofset mürekkepleri gibi baskı mürekkepleriyle sınırlıdır. Bu oksim türevinin avantajı bir gece boyunca beklese bile, silindirlerde soyulma oluşumunun önlenmesidir. Dezavantajı ise ; toz formunun, kaplama sistemlerine veya alifatik hidrokarbonlar gibi çözücü maddelere eklenmesi zordur [73].

Yaygın olarak kullanılan bir polimer olan naylon 6 'nın üretiminde önemli bir ara madde olan sikloheksanon oksimin ticari olarak en önemli reaksiyonu Beckmann çevrilmesi ile ϵ -kaprolaktama dönüşmesidir (Şekil 1. 45) [180].



Şekil 1. 45. Sikloheksanon oksimin ϵ -kaprolaktama dönüşümü

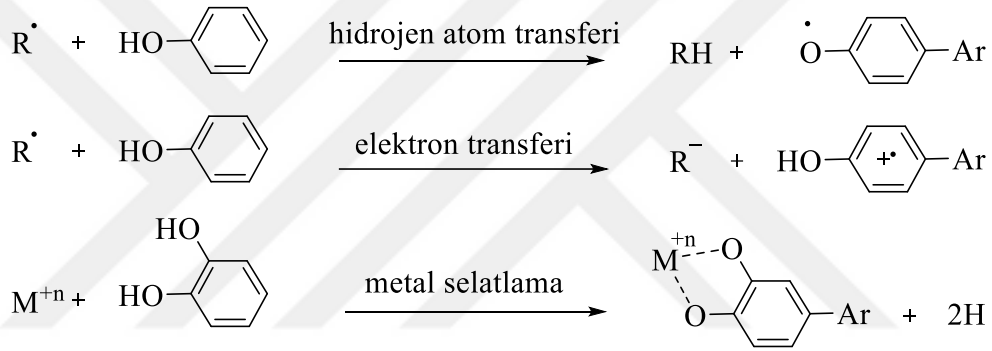
Aseton oksim ise toz halinde mevcuttur; bu oksim kaplama katmanında sikloheksanon oksime göre daha hızlı buharlaşır. Kokusuzdur ve kokusuz kaplama sistemlerinde sıklıkla uygulanmaktadır. Aseton oksim organik sentezlerde reaktif [181] ve stabilizeye sahip mükemmel bir korozyon inhibitörü [182] olarak kullanılmaktadır.

1.3.3. Antioksidanların etki mekanizması

Bir antioksidan oksitlenebilir bir substrata kıyasla düşük konsantrasyonlarda, substratın oksidasyonunu geciktiren veya inhibe eden, diğer bir deyişle yörüngesinde eşleştirilmemiş bir elektron içeren ve kendilerini nötralize etmek için diğer maddelerden elektron koparan serbest radikaller ile antioksidanların yarışmalı reaksiyon kinetiğine hidrojen atomu transferi (HAT) esaslı yöntemler antioksidan aktivite olarak adlandırılır. Elektron transferi (ET) esaslı analiz yöntemleri ise oksidantı indirgeme yeteneğine sahip bir antioksidan ve bu indirgeme sonunda renk değişimi ile

ölçülebilir reaksiyonlardır. ET temelli yöntemler antioksidan kapasite olarak adlandırılırlar.

Antioksidanlar için önerilen iki temel etki mekanizmasından birincisi, primer antioksidanların sistemde bulunan serbest radikallere elektron verdiği bir zincir kırma mekanizmasıdır [183]. Zincir kırıcı antioksidanlar serbest radikalleri süpürerek ve hidrojen atomları bağışlayarak hareket ederler. İkinci mekanizma ROS ve RNS başlatıcısının zincir başlatıcı katalizörünü söndürerek uzaklaştırılmasını içerir. Önleyici antioksidanlar ise genellikle in vivo olarak diğer antioksidanları ayırabilen metal şelatörler ve indirgeyicilerdir [184]. Antioksidan mekanizmaları Şekil 1. 46 'da verilmiştir.



Şekil 1. 46. Serbest radikal ve metalle reaksiyona giren antioksidanların mekanizması

1.4. Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemleri

Her biri belli bir kalıp içinde avantajlara ve dezavantajlara sahip çok çeşitli antioksidan aktivite belirleme yöntemleri vardır. Kesin sonuçlar sağlayabilecek tek bir yöntem yoktur ve en iyi çözüm, tek boyutlu bir yaklaşım yerine çeşitli yöntemler kullanmaktır. Bu prosedürlerin bazıları sentetik antioksidanlar veya serbest radikaller kullanır, bazıları ise lipit peroksidasyonuna özgüdür. Tayin yöntemlerini antioksidan aktivitesi olarak tek bir kategori altında toplamak yerine süpürücü aktivite, indirgeme gücü ve antioksidan kapasite olarak değerlendirmek daha uygundur.

1.4.1. Spektrometre yöntemleri

Spektrometrik teknikler hidrojen atomu bağışlayan bir antioksidan molekül ile radikal kation veya kompleks oluşturabilen radikalın reaksiyonu temeline dayanmaktadır. Tablo 1. 15 'de spektrometre ile antioksidan belirleme yöntemleri gösterilmektedir.

Tablo 1. 15. Spektrometre metodu ile antioksidan analiz yöntemleri

Yöntem	Yöntemin prensibi	Mekanizma	Ürün tespiti
DPPH	Organik radikal ile antioksidan reaksiyonu	Süpürücü aktivite	Kolorimetre [185]
ABTS	Organik radikal kasyonu ile antioksidan reaksiyonu	Süpürücü aktivite	Kolorimetre [186]
HO•	HO• radikali ile antioksidan reaksiyonu	Süpürücü aktivite	Kolorimetre [187]
H ₂ O ₂	H ₂ O ₂ ile antioksidan reaksiyonu	Süpürücü aktivite	Kolorimetre [188]
FRAP	Fe(III) kompleksi ile antioksidan reaksiyonu	İndirgeme gücü	Kolorimetre [189]
PFRAP	Antioksidanlar ile potasyum ferrisiyanürün indirgenmesi ve daha sonra potasyum ferrosiyanidin Fe ³⁺ ile reaksiyonu	İndirgeme gücü	Kolorimetre [190]
CUPRAC	Antioksidanlar ile Cu(II) 'nin Cu(I) 'e indirgenmesi	İndirgeme gücü	Kolorimetre [191]
ORAC	AAPH (2,2'-azobis-2-amidino-propan) tarafından indüklenen peroksil radikalleri ile antioksidan reaksiyonu	Süpürücü aktivite	Floresans kaybı [192]
TRAP	AAPH ayrışmasından kaynaklanan luminol türevi radikalleri temizleme	Antioksidan aktivite	Kemilüminesans söndürme [193]

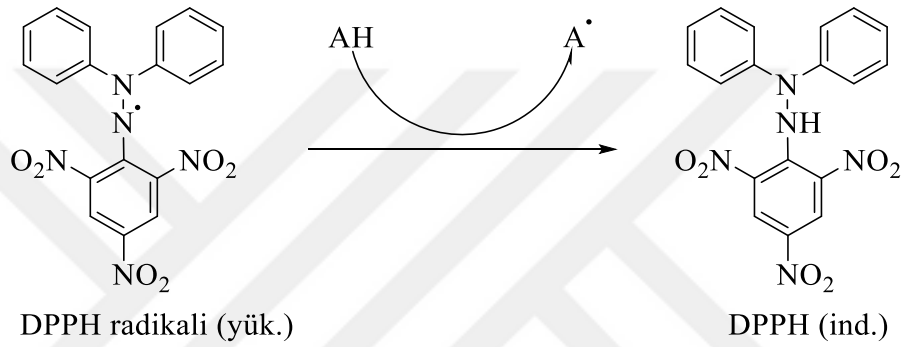
- DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal süpürücü aktivite yöntemi

DPPH• (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil), boş elektronun tüm molekül üzerindeki delokalizasyonu nedeniyle kararlı bir serbest radikaldir. Bu nedenle, DPPH• çoğu serbest radikalde olduğu gibi dimerleşmez.

DPPH• molekülü üzerindeki delokalizasyon, maksimum 515 nm civarında bir absorpsiyon bandı ile mor bir rengin oluşumunu belirlemektedir. Antioksidan aktivite değerleri başlangıçtaki DPPH derişiminin % 50 konsantrasyonunun azalması için harcanan antioksidan miktarını ifade eden IC₅₀ veya yarı maksimum yanıt veren

konsantrasyon olan EC₅₀ ile verilir. Bu metot basit, hızlı ve birçok örneğin radikal süpürme aktivitesini izlemek için farklı örneklerin çözünürlüklerine elverişli bir metot olarak tarif edilir. Ancak ışığa, oksijene ve kirliliğe olan hassasiyeti bu metodun kullanımda belli oranda sınırlamalara sebebiyet vermektedir [194, 195].

DPPH•, hidrojen veren bir bileşik ile reaksiyona girdiğinde, menekşe renginin sarıya dönüşmesi eşliğinde indirgenmiş (moleküler) formu (DPPH) üretilir (Şekil 1.47). Bu nedenle, absorbans azalması doğrusal olarak antioksidan konsantrasyonuna bağlıdır. Troloks standart antioksidan olarak kullanılmaktadır [196, 197].



Şekil 1. 47. DPPH radikalının antioksidan molekülü ile indirgenmesi

- H₂O₂ süpürücü kapasite yöntemi

H₂O₂ düşük konsantrasyonlarda oldukça inerttir. Biyolojik olarak H₂O₂, katalaz tarafından oksijene ve suya dönüştürülür. Gıda antioksidanlarının H₂O₂ temizleme kapasitesini ölçtüğü iddia edilen bu yöntemde, bazı bitkilerin köklerinde bulunan, kumarin türevi olan scopoletin'i floresans olmayan bir ürüne oksitlemek için yaban turpu peroksidazı kullanılır. Antioksidanların varlığında oksidasyon inhibe edilir. Fakat inhibisyonun doğası belirsizdir, çünkü birkaç potansiyel inhibisyon yolu vardır. Antioksidanlar, doğrudan H₂O₂ ile reaksiyona girerek, enzim ve H₂O₂ 'den oluşan ara maddeler ile reaksiyona girerek veya yaban turpu peroksidazının H₂O₂ 'ye bağlanmasını engelleyerek reaksiyonu inhibe edebilmektedir. Bu nedenle, reaksiyon olarak gerçek kimyasal anlamı açıklanamamaktadır [198].

Reaktif oksijen türleri (radikalleri) süpürücü kapasiteye sahip antioksidanların hidrojen peroksidi temizleme kabiliyeti, fosfat tamponu içinde hazırlanmış H₂O₂ 'nin 230 nm 'deki emilimden belirlenmektedir. Antioksidan veya kullanılan standartın

süpürücü H₂O₂ yüzdesi % süpürülen (H₂O₂) = [(A₀-A₁) / A₀ x 100] denklemine göre hesaplanmaktadır. Burada “A₀” kontrolün absorbansı ve “A₁” standartların veya antioksidanların emilimidir [199].

1.4.2. Kromatografik teknikler

- Gaz kromatografisi (GC)

Ayrışma olmadan buharlaştırılabilen bileşikleri ayırmak ve analiz etmek için kullanılan yaygın bir kromatografidir ve bir karışımdaki bileşiklerin ayrılması, bir sıvı durağan faz ve bir hareketli gaz faz arasında gerçekleştirilir. Bu yöntemde ürün alev iyonizasyonu veya termal iletkenlik ile tespit edilir. Zerdeçal yağının antioksidan kapasitesi bu yöntemle bulunmuştur [200].

- HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi)

Katı bir sabit faz ile bir sıvı mobil faz arasında, mobil fazın farklı polarite, yüksek akış hızı ve basıncından yararlanılarak bir karışımdaki bileşiklerin ayrılmasıdır. Son ürün UV-VIS (örn. diyot dizisi) tespiti, floresans, kütle spektrometre veya elektrokimyasal algılama ile bulunur. ABTS radikal süpürme aktivitesinde kullanılan bu kromatografik yöntem kahvenin antioksidan aktivitesini ölçmek için kullanılmıştır [201].

Ayrıca floresans tespitli HPLC yöntemi, yemeklik yağlar ve gıdalardaki propil gallat, nordihidroguaiaretik asit, bütillenmiş hidroksianisol, tert-butilhidrokinon ve oktil gallat tayini için geliştirilmiştir [202].

1.4.3. Elektrokimyasal teknikler

Antioksidanlara içerikleri ve antioksidan kapasite tayini için elektrokimyasal teknikler de uygulanmıştır. Dönüşümlü voltametre ve biamperometre en yaygın kullanılanlardır.

- Dönüşümlü voltametre

Bir tür potansiyodinamik elektrokimyasal ölçümdür. Dönüşümlü voltametre deneylerinde, çalışan elektrot potansiyeli zamana karşı doğrusal olarak yükselir. Sırasıyla akım yoğunluğu kaydedilirken, çalışan bir elektrotun potansiyeli başlangıç

değerinden son değere doğrusal olarak taranır. Son aşamada çalışan elektrotun akımı gerilime karşı çizilir. Bu yöntemde ürün, katodik/anodik pik yoğunluğu ile bulunur. Karabuğday ürünlerinde antioksidan kapasite tayininin siklik voltametre sonuçları, spektrofotometre ile elde edilen verilerle iyi korelasyon göstermiştir [203].

- Amperometrik yöntem

Çalışan bir elektrot ile bir referans elektrot arasındaki akım yoğunluğunun, sabit (uygulanan) bir potansiyel değerinde ölçülmesini içerir. Akım, bir elektroaktif analitin yükseltgenmesi / indirgenmesi ile üretilir. Potansiyelin değeri, bir referans elektroda göre ayarlanmış bir değerde tutulur. Kısaca ürün, elektroaktif analitin yükseltgenmesi / indirgenmesi tarafından üretilen akımın yoğunluğu ölçülerek bulunur. Antioksidan aktivitenin amperometrik olarak belirlenmesi örneğinde camsı karbon elektrotta 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH•) 'in indirgenmesine dayanmaktadır [204].

- Biamperometrik yöntem

Küçük bir potansiyel farkında polarize edilmiş ve geri dönüşümlü bir redoks çifti içeren bir çözeltiye daldırılmış iki özdeş çalışma elektrodu arasındaki akışın ölçülmesine dayanmaktadır. Fe^{3+} / Fe^{2+} , I_2 / I^- , $Fe(CN)_6^{3-} / Fe(CN)_6^{4-}$ biamperometrik ölçümlerde yaygın olarak kullanılan redoks çiftleridir [205].

Biamperometrik çalışmalarda seçilen yaygın bir diğer redoks çifti DPPH • / DPPH 'dır. Antioksidanlar, DPPH (radikal form) ile reaksiyona girerek, DPPH (indirgenmiş form) üretir. Sonuç olarak analit (antioksidan) ile reaksiyonundan sonra elde edilen akımın yoğunluğu, kalan DPPH • konsantrasyonu ile orantılıdır [206].

2. MALZEME VE YÖNTEM

2.1. Malzeme

2.1.1. Kullanılan malzemeler

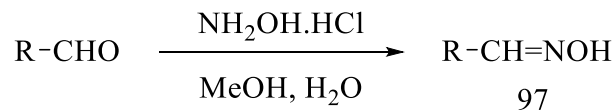
Elde edilen bileşiklerin erime noktaları Stuart SMP30 cihazı ile tayin edildi. IR spektrumları (ATR) Bruker Tensor27 400-4000 cm^{-1} aralıkta 2cm^{-1} çözünürlükte kaydedildi. ^1H NMR (400 MHz) ve ^{13}C NMR (100 MHz) spektrumları Varian Mercury 400 High Performance Digital FT-NMR spektroskopisinde kaydedildi. HRMS analizleri LC/MS - High Resolution Mass Time-of-Flight (TOF) cihazında ölçüldü. UV absorbansları Rigol Ultra-3000 UV-VIS Spectrometre cihazı ile tayin edildi. Elde edilen bileşiklerin saflaştırılmasında kolon kromatografisi için silika jel-60 (40-60 μm), preparatif ince tabaka kromatografisi için silika jel-60-PF_{254-366 nm} dolgu maddeleri ve ince tabaka kromatografisi için Merck alüminyum tabaka silika jel kullanıldı. 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ve tüm reaktifler ticari olarak temin edildi.

2.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Bu çalışmada çözücü olarak kullanılan metanol, N,N-dimetilformamid, tetrahidrofuran, dietil eter, etil asetat, hekzan, diklorometan ve kloroform en yüksek saflıklarda kullanıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Aldehitlerden oksim bileşiklerinin genel sentez yöntemi

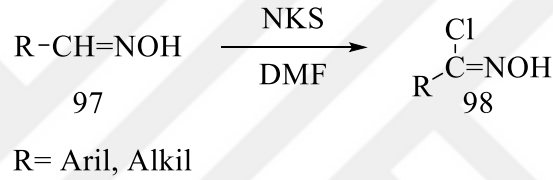


R= Aril, Alkil

Şekil 2. 1. Aldehitlerden oksim bileşiklerinin (97a-e) sentezi

250 mL 'lik balona ilgili aldehit (100 mmol) metanol (40 mL) de çözülerek buz banyosunda soğutuldu. Daha sonra hidroksilamin hidroklorürün (120 mmol) sudaki (40 mL) çözeltisi damlatma hunisi ile ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten yarım saat sonra buz banyosu kaldırıldı ve reaksiyon bir gece oda sıcaklığında karışmaya devam etti. Reaksiyonun tamamlanması ince tabaka kromatografisi ile (hekzan:EtOAc (3:1)) kontrol edildi. Metanol damıtıldı ve kalıntıya etilasetat ile (3x30 mL) ekstraksiyon yapıldı. Etilasetat fazı su ile (2x30 mL) yıkandı ve susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Organik faz uçurulduktan sonra oksimler (97a-e) elde edildi (Şekil 2.1) Elde edilen bileşikler bir sonraki aşamada direkt kullanılacak kadar saftır [207-209].

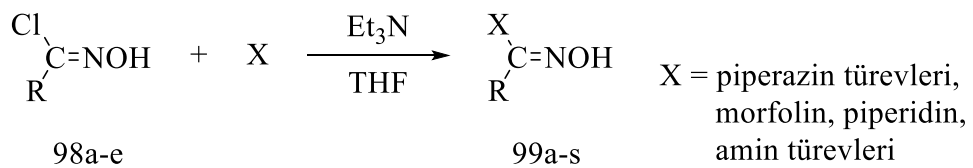
2.2.2. Oksimlerin N-hidroksi imidoil klorürlerine dönüştürülmesi



Şekil 2. 2. N-hidroksi imidoil klorürleri (98a-e) nin sentezi

250 mL 'lik balona oksim (97a-e) (100 mmol) konularak DMF de çözüldü. Buz banyosunda 15 dakika karıştırıldıktan sonra 3 dakika arayla parça parça N-kloro süksinimit (NKS) (120 mmol) eklendi. Katma işleminden sonra buz banyosu kaldırıldı ve oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisi ile (hekzan:EtOAc (3:1)) kontrol edildi. DMF hacmi kadar su ilave edildi ve dietil eter ile (3x150 mL) ekstraksiyon yapıldı. Eterli faz bol su ile (3x100 mL) yıkandı ve susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Eter fazı uçurulur ve oksim klorürler (98a-e) elde edilir. (Şekil 2.2) [207-209]. Katı ürünler hekzan-EtOAc ile kristallendirildi, yağimsı ham ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (hekzan:EtOAc (3:1)).

2.2.3. N-sübstitüe oksim bileşiklerinin genel sentez yöntemi



Şekil 2. 3. N-sübstitüe oksim bileşikleri (99a-s) nin sentezi

100 mL 'lik balona ilgili çıkış maddesi (X, 1,2 mmol) ve Et₃N (3,0 mmol) konularak 5 mL THF 'de çözüldü ve yaklaşık 15 dakika buz banyosunda soğutuldu. 2 mL THF 'de çözülen N-hidroksibenzimidazol klorür (98a-e) (1,0 mmol) damla damla balona eklendi. Damlatma işlemi bittikten sonra buz banyosu kaldırılarak reaksiyon bir gece karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı ince tabaka kromatografisinde gözlemlendi. Reaksiyon 50 mL su ile sonlandırılarak kloroform (3x50) ile ekstrakte edildi. Kloroform fazı su (2x30) ile yıkanarak susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Kloroform fazı damıtıldıktan sonra ürün etil asetat ile kristallendirildi. Kristaller süzildükten sonra kalan süzüntü hekzan-etilasetat çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı ve N-süstitüe oksim bileşikleri elde edildi (Şekil 2.3).

2.2.4. Antioksidan aktivite belirleme yöntemi

Sentezlenen moleküllerin antioksidan aktiviteleri, Brand-Williams tarafından geliştirilen DPPH (2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil) yöntemine [195] göre yapıldı. DPPH 'ın metanoldeki 6×10^{-5} M çözeltisi, standart antioksidan olan trolox ve oksimlerin farklı konsantrasyonlardaki (10^{-2} M, 5×10^{-3} M, 25×10^{-4} M, 125×10^{-5} M, 625×10^{-6} M) örnekler metanolde hazırlandı. 3,9 mL DPPH çözeltisi ve 100 µL hacmindeki örneklerin reaksiyonlarının; 0., 1., 15. ve her 15 dk' da bir absorbans değeri platoya ulaşana kadar 515 nm de UV spektrofotometre cihazı ile belirlendi ve reaksiyon ortamındaki gerçek DPPH konsantrasyonu denklem (2.1)'e göre kalibrasyon eğrisi çizilerek hesaplandı.

$$Ab_{S_{515 \text{ nm}}} = 12.509 \times [C_{DPPH}] - 2.58 \times 10^{-3} \quad (2.1)$$

Reaksiyon ortamındaki kalan DPPH yüzdesi denklem (2.2)'e göre hesaplanmıştır.

$$\% DPPH_{\text{rem}} = [C_{DPPH}] / [C_{DPPH}]_{T=0} \times 100 \quad (2.2)$$

Bu formülde $[C_{DPPH}]_{T=0}$ başlangıç DPPH konsantrasyonunu ifade etmektedir. Reaksiyonun kararlı hale ulaşma zamanının (dk) belirlenmesi için her antioksidan numunesi konsantrasyonu için kalan % DPPH oranının zamana karşı grafiği çizildi. Daha sonra kararlı haldeki kalan DPPH yüzdesi belirlendi ve bu değerler EC₅₀ verilerini hesaplamak için antioksidan numunelerinin konsantrasyonlarına karşı grafiğe geçirildi. Buradaki antioksidan konsantrasyonu antioksidan konsantrasyonu/

DPPH konsantrasyonu olarak ifade edildi. EC₅₀ değeri antioksidan gücüyle ters orantılıdır, değer ne kadar düşükse antioksidan o kadar güçlü etki göstermektedir.

2.2.5. Hidrojen peroksit süpürücü kapasite belirleme yöntemi

Oksim bileşiklerinin hidrojen peroksit süpürücü kapasitesini ölçmek için modifiye edilmiş Ruch [199] yöntemi kullanıldı. H₂O₂ (40 mM) çözeltisi fosfat buffer (100 mM, pH 7,4) ile hazırlandı. H₂O₂ 'nin absorbansı hidrojen peroksit içermeyen fosfat tampona karşı 230 nm 'deki absorbansı kör kontrol olarak ölçüldü. DMSO 'da çözülen örneklerden (oksimler ve trolox) 10 ve 20 µM konsantrasyonlarda, 3,4 mL alınarak, 0,6 mL H₂O₂ çözeltisine eklendi. Toplam karışım 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda örneklerin değerleri H₂O₂ çözeltisi olan köre karşı 230 nm 'de ölçüldü. Oksimlerin ve standardın süpürücü yüzdesi denklem (2.3)'e göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ süpürülen (H}_2\text{O}_2) = [(A_0 - A_1) / A_0 \times 100] \quad (2.3)$$

A₀ = kontrolün absorbansı

A₁ = standartların veya oksimlerin absorbansı

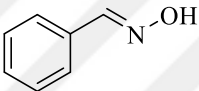
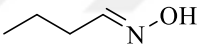
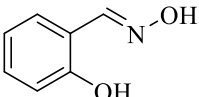
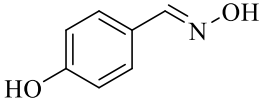
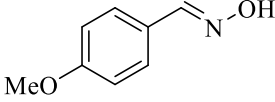
3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Bulgular

3.1.1. Aldehitlerden oksim bileşiklerinin sentezi

Oksim bileşikleri (97a-e) yöntem bölümünde (2.2.1, Şekil 2.1) açıklanan yönteme göre sentezlenmiştir. Sentezlenen oksim bileşikleri Tablo 3.1 'de gösterilmektedir.

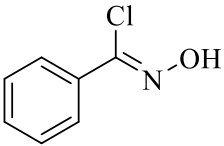
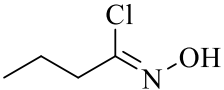
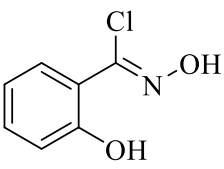
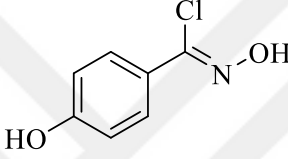
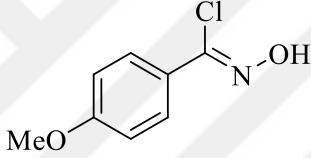
Tablo 3. 1. Aldehitlerden sentezlenen oksim bileşikleri

Bileşik	Yapı	Verim(%) (lit)	E.N/K.N(lit)(°C)	Referans
97a		95 (90)	34-35 (35)	[210]
97b		40 (70)	149 (148)	[211]
97c		98 (87)	55-57 (56-57)	[212]
97d		99 (79)	69-71 (68-70)	[213]
97e		98 (100) (syn ve anti)	127-129 (128-130)	[214]

3.1.2. N-hidroksi imidoil klorürlerin sentezi

N-hidroksi imidoil klorürler (98a-e) yöntem bölümünde (2.2.2, Şekil 2.2) açıklanan yönteme göre sentezlenmiştir. Elde edilen ürünler Tablo 3.2 'de verilmiştir.

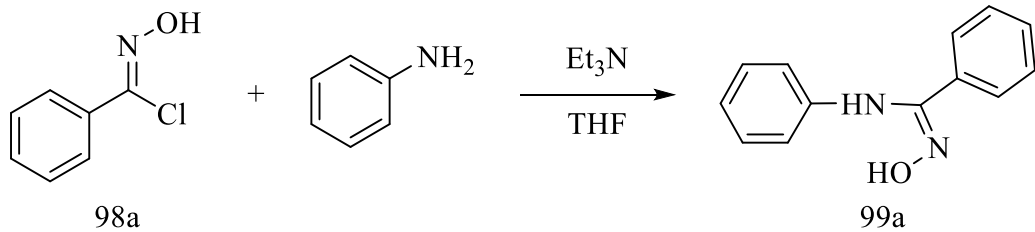
Tablo 3. 2. Sentezlenen N-hidroksi imidoil klorürler

Bileşik	Yapı	Verim(%) (lit)	E.N(lit)(°C)	Referans
98a		97 (55)	43-45 (42-46)	[215]
98b		84 (66)	Oil	[216]
98c		99 (59)	Oil	[217]
98d		96 (90)	Oil	[218]
98e		97 (>85) (syn ve anti)	88-90 (89-91)	[219]

3.1.3. N-sübstitüe oksim bileşiklerinin sentezi

N-sübstitüe oksim bileşikleri (99a-s) 2.2.3 başlıklı yöntem bölümünde açıklanan ve Şekil 2.3 'te gösterilen yöntemle göre sentezlenmiştir.

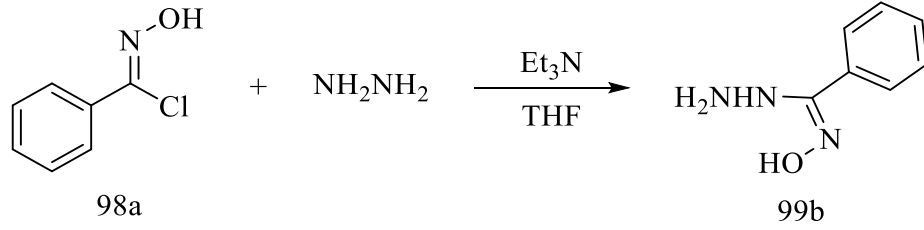
3.1.3.1. N'-hidroksi-N-fenil benzimidamid (99a) in sentezi



Şekil 3. 1. N'-hidroksi-N-fenil benzimidamid (99a) in sentezi

Sarı katı ürün, verim: % 43 (0,29 g), e.n: 119-121 °C (lit verim: %30, e.n: 132-134 °C [220]; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d₆), δ (ppm): 10,52 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,36-7,26 (5H, m), 7,02 (2H, t, J = 7,6 Hz), 6,74 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,62 (2H, d, J = 8,0 Hz).

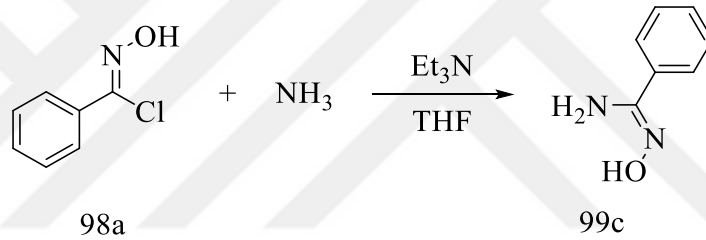
3.1.3.2. (Z)-N''-hidroksibenzimidohidrazid (99b) in sentezi



Şekil 3. 2. (Z)-N''-hidroksibenzimidohidrazit (99b) in sentezi

Bileşik 99 'un yöntemine göre sentezlenmiştir. Sarı yağmsı ürün, verim: %31 (0,15 g); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d₆), δ (ppm): 9,64 (1H, s), 7,67-7,63 (2H, m), 7,37-7,35 (3H, m), 5,85 (1H, s).

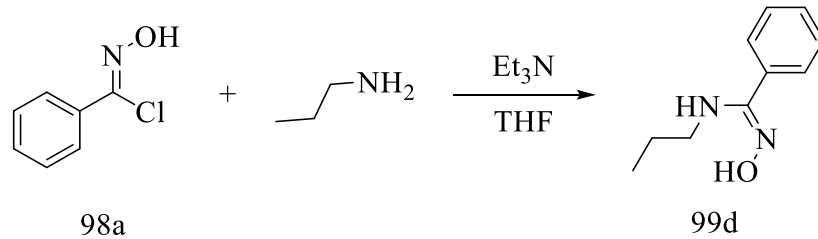
3.1.3.3. (Z)-N'-hidroksibenzimidamit (99c) in sentezi



Şekil 3. 3. (Z)-N'-hidroksibenzimidamit (99c) in sentezi

Sarı yağmsı ürün, verim: % 45 (0,195 g), (lit verim: %81 [220]); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d₆), δ (ppm): 9,61 (1H, s), 7,66-7,63 (2H, m), 7,36-7,34 (3H, m).

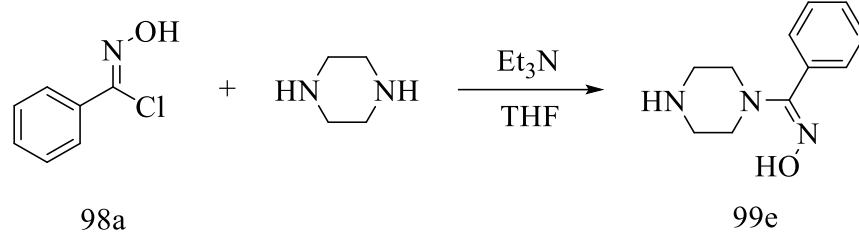
3.1.3.4. (Z)-N'-hidroksi-N-propilbenzimidamit (99d) in sentezi



Şekil 3. 4. (Z)-N'-hidroksi-N-propilbenzimidamit (99d) in sentezi

Koyu sarı yağmsı ürün, verim: %65 (0,75 g) (lit verim: %92 [221]); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), 7,47-7,35 (5H, m), 5,33 (1H, d, J = 2,8 Hz), 2,96 (2H, t, J = 6,0 Hz), 1,43 (2H, q, J = 7,2 Hz), 0,8 (3H, t, J = 7,2 Hz).

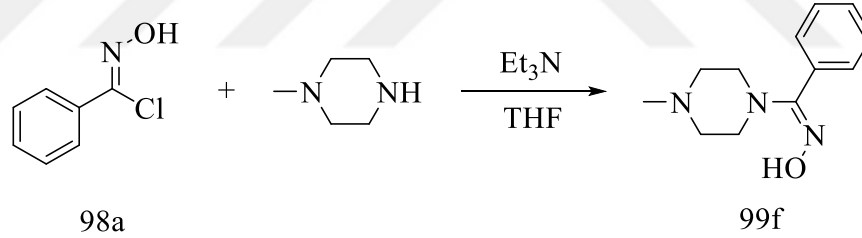
3.1.3.5. (Z)-fenil(piperazin-1-il) metanon oksim (99e) in sentezi



Şekil 3. 5. (Z)-fenil(piperazin-1-il) metanon oksim (99e) in sentezi

Açık sarı katı ürün, verim: %42 (0,993 g), e.n: 170-172 °C ; IR (ATR) 3299, 3200, 3057, 2863, 1632, 1139, 770, 698 ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d₆), δ (ppm): 9,28 (1H, s), 7,42-7,31 (5H, m), 3,27 (1H, s), 2,80 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,68 (4H, t, J = 4,8 Hz); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO- d₆), δ (ppm): 158,37, 131,49, 128,89, 128,58, 128,00, 48,18, 45,05 ; HRMS (m/z); (M+H)⁺, C₁₁H₁₅N₃O bulunan: 206,12971 hesaplanan: 206,12878.

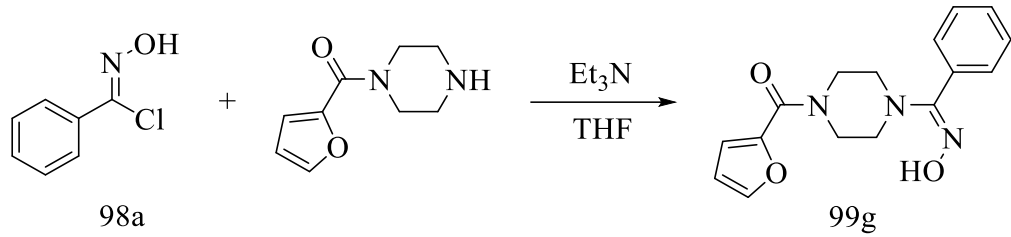
3.1.3.6. (Z)-(4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanon oksim (99f) in sentezi



Şekil 3. 6. (Z)-(4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanon oksim (99f) in sentezi

Beyaz katı ürün, verim: %60 (3 g) e.n: 140-142 °C ; IR (ATR) 3145, 3057, 2840, 1624, 1139, 770, 693 ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,43-7,40 (5H, m), 3,06 (4H, t, J = 5,2 Hz), 2,40 (4H, t, J = 5,2 Hz), 2,28 (3H, s) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 160,34, 130,80, 129,31, 128,95, 128,33, 54,67, 46,86, 46,15 ; HRMS (m/z); (M+H)⁺, C₁₂H₁₇N₃O bulunan: 220,14419 hesaplanan: 220,14443.

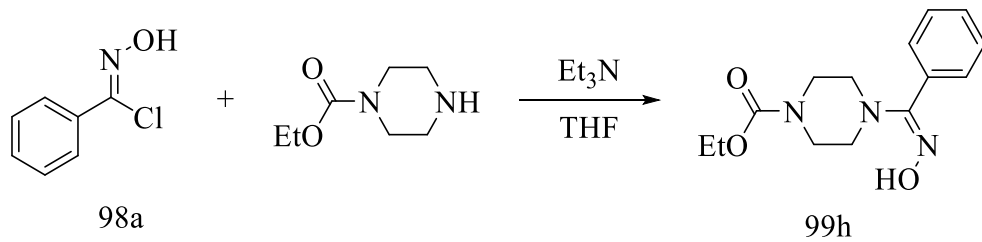
3.1.3.7. (Z)-furan-2-il(4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-il)metanon (99g) un sentezi



Şekil 3. 7. (Z)-furan-2-il(4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-il)metanon (99g) un sentezi

Beyaz katı ürün, verim: % 69 (5,78 g) e.n: 125-127 °C ; IR (ATR) 3284, 3110, 2834, 1660, 1618, 1563, 1147, 765, 700 ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,48-7,34 (5H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 3,2-1,6 Hz), 3,82 (4H, s), 3,42 (4H, t, J = 5,2 Hz), 3,11 (1H, t, J = 5,2 Hz) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 159,28, 153,90, 147,84, 143,71, 129,89, 129,66, 128,89, 128,53, 116,65, 111,34, 49,01, 47,35 ; HRMS (m/z); (M+H)⁺, C₁₂H₁₇N₃O₃ bulunan: 300,13566 hesaplanan: 300,13426.

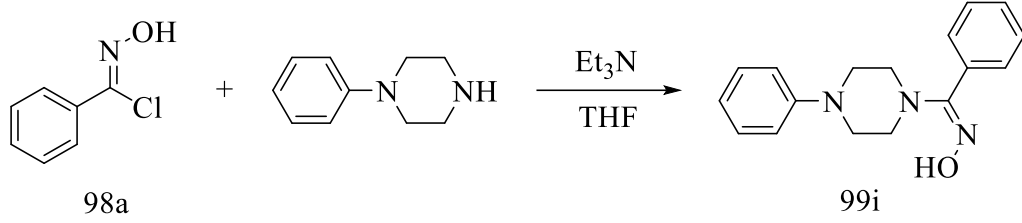
3.1.3.8. Etil (Z)-4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-karboksilat (99h) in sentezi



Şekil 3. 8. Etil (Z)-4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-karboksilat (99h) in sentezi

Beyaz kristal ürün, verim: %54 (4,74 g) e.n: 131-133 °C ; IR (ATR) 3284, 3067, 2834, 1665, 1620, 1136, 768, 694 ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,44 (5H, m), 4,13 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,46 (4H, t, J = 5,2 Hz), 3,00 (4H, t, J = 5,2 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 160,12, 155,46, 129,65, 128,96, 128,48, 61,50, 46,95, 43,23, 14,61, 50,18 ; HRMS (m/z); (M+H)⁺, C₁₄H₁₉N₃O₃ bulunan: 278,14952 hesaplanan: 278,14991.

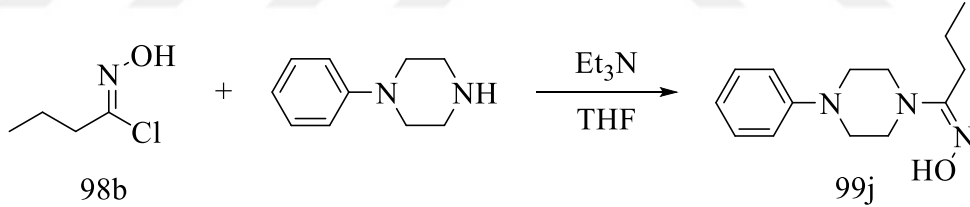
3.1.3.9. (Z)-fenil(4-fenilpiperazin-1-il)metanon oksim (99i) in sentezi



Şekil 3. 9. (Z)-fenil(4-fenilpiperazin-1-il)metanon oksim (99i) in sentezi

Beyaz katı ürün, verim: % 68 (5,76 g) e.n: 114-116 °C ; IR (ATR) 3296, 3051, 2827, 1230, 754, 688 ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,52 (1H, dd, J = 8,0-1,2 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 2,4-1,2 Hz), 7,39 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,95-6,86 (4H, m), 3,56 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,27-3,14 (6H, m) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 154,38, 151,49, 133,96, 129,69, 120,15, 129,01, 128,44, 120,13, 116,47, 50,18, 48,82 ; HRMS (m/z); (M+H)⁺, C₁₇H₁₉N₃O bulunan: 282,15959 hesaplanan: 282,16008.

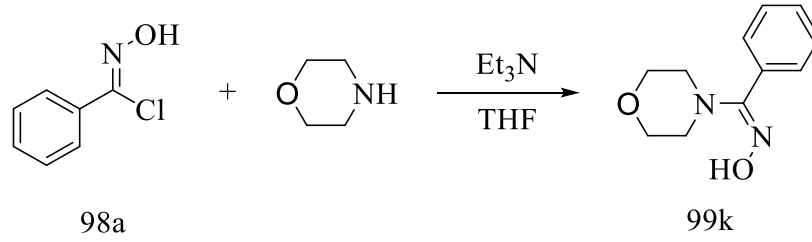
3.1.3.10. (Z)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)bütan-1-on oksim (99j) in sentezi



Şekil 3. 10. (Z)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)bütan-1-on oksim (99j) in sentezi

Beyaz kristal ürün, verim: %43 (0,436 g) e.n: 124-126 °C ; IR (ATR) 3279, 3061, 2827, 1629, 1234, 755, 684; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,10 (1H, s), 7,28 (2H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 6,94 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,6 Hz), 3,27 (4H, dt, J = 5,6, 2,4 Hz), 3,20 (4H, dt, J = 5,6, 2,4 Hz), 2,49 (2H, dt, J = 8,0, 4,0 Hz), 1,65-1,55 (2H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,6 Hz) ; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 161,63, 151,23, 129,15, 120,15, 116,40, 49,14, 46,07, 26,41, 19,69, 14,23 ; HRMS (m/z); (M+H)⁺, C₁₄H₂₁N₃O bulunan: 248,17662 hesaplanan: 248,17573.

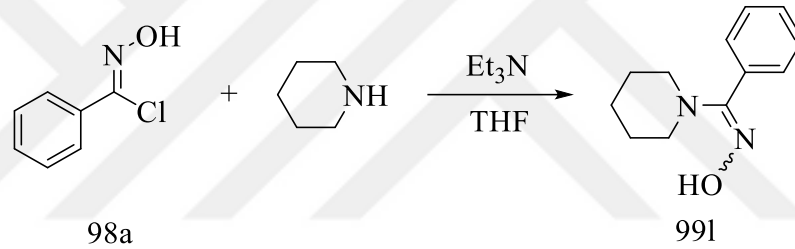
3.1.3.11. (Z)-morfolin(fenil)metanon oksim (99k) in sentezi



Şekil 3. 11. (Z)-morfolin(fenil)metanon oksim (99k) in sentezi

Beyaz kristal ürün, verim: %50 (6,0 g) e.n: 118-120 °C (lit e.n: 121-122 °C [222]) ;
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,47-7,41 (5H, m), 3,68 (4H, t, J = 5,2 Hz),
3,00 (4H, t, J = 4,8 Hz).

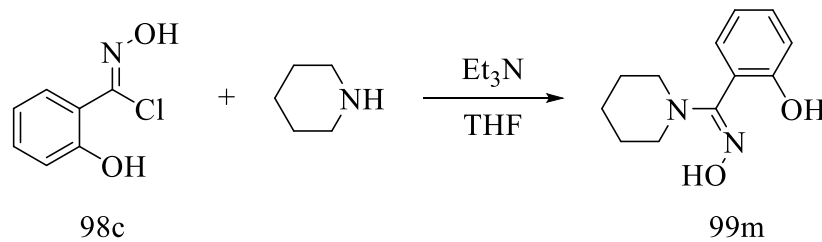
3.1.3.12. (Z)-fenil(piperidin-1-il)metanon oksim (99l) in sentezi



Şekil 3. 12. (Z)-fenil(piperidin-1-il)metanon oksim (99l) in sentezi

Beyaz kristal ürün, verim: %67 (6,68 g) e.n: 140-142 °C (lit e.n: 136-137 °C [223]) ;
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), (Z/E): (98,5:1,5); Z isomer δ (ppm): 7,47-7,39 (5H, m),
2,98 (4H, t, J = 5,6 Hz), 1,53 (6H, s) ; E isomer, δ (ppm): 7,38-7,25 (5H, m), 3,11 (4H,
t, J = 5,2 Hz), 1,61 (6H, s).

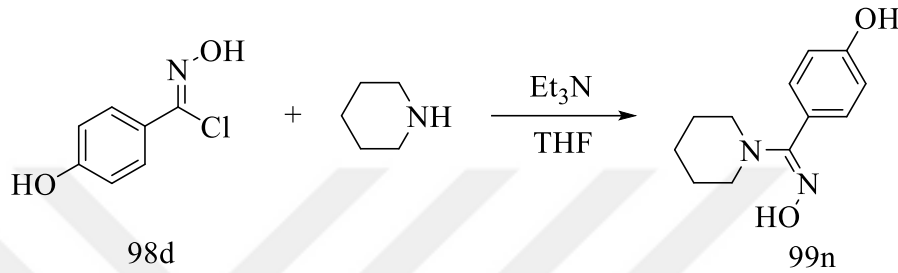
3.1.3.13. (Z)-(2-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99m) in sentezi



Şekil 3. 13. (Z)-(2-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99m) in sentezi

Beyaz katı ürün, verim: %83 (0,182 g) e.n: 156-158 °C ; IR (ATR) 3223, 3080, 2928, 1638, 1224, 722 ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d₆), δ (ppm): 9,32 (1H, s), 9,06 (1H, s), 7,44 (2H, dd, J = 6,8-2,0 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 6,8-2,0 Hz), 2,85 (3H, t, J = 5,2 Hz), 2,48-2,47 (6H, m); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO- d₆), δ (ppm): 157,37, 133,19, 130,75, 130,61, 128,11, 47,97, 24,86 , 24,14.

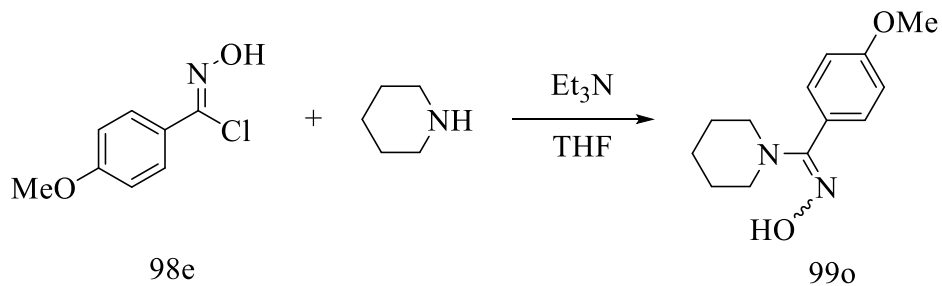
3.1.3.14. (Z)-(4-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99n) in sentezi



Şekil 3. 14. (Z)-(4-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99n) in sentezi

Kahverengi yağmsı ürün, verim: %78 (5,0 g); IR (ATR) 3205, 2932, 2853, 1620, 1223, 749 ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d₆), δ (ppm): 9,59 (1H, s), 9,06 (1H, s), 7,16 (2H, dd, J = 6,8-1,6 Hz), 6,74 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz), 2,84 (4H, t, J = 5,2 Hz), 2,48-2,47 (6H, m) ; ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO- d₆), δ (ppm): 158,44, 157,64, 130,43, 122,12, 114,69, 48,23, 25,05 , 24,33.

3.1.3.15. (Z)-(4-metoksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99o) in sentezi

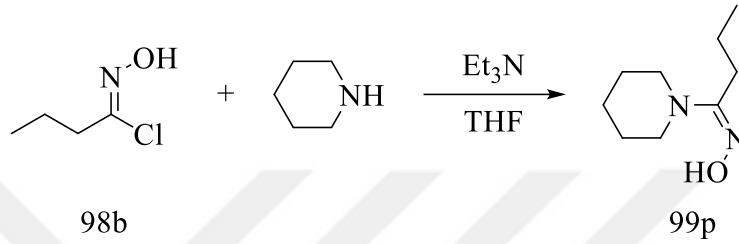


Şekil 3. 15. (Z)-(4-metoksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99o) in sentezi

Beyaz katı ürün, verim: % 65 (1,8 g) e.n: 174-176 °C ; IR (ATR) 3186, 2967, 2852, 1624, 1247, 1121, 732 ; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d₆), (Z/E): (62:38); Z izomer δ (ppm): 9,33 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 2,4 Hz), 6,92 (2H, dd, J = 6,8-2,4 Hz), 3,85 (3H,

s), 1,47 (10H, s); E izomer, δ (ppm): 9,14 (1H, s), 7,36 (2H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,75 (3H, s), 2,86 (10H, d, $J = 4,4$ Hz); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 160,15, 159,16, 130,51, 113,67, 111,56, 48,30, 48,22, 25,43, 24,50; HRMS (m/z); ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ bulunan: 235,14319 hesaplanan: 235,14410.

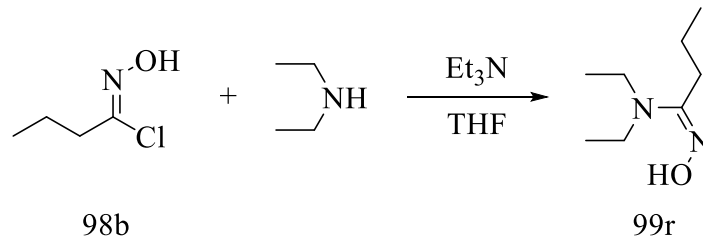
3.1.3.16. (Z)-1-(piperidin-1-il)bütan-1-on oksim (99p) in sentezi



Şekil 3. 16. (Z)-1-(piperidin-1-il)bütan-1-on oksim (99p) in sentezi

Açık sarı yağimsı ürün, verim: %82,5 (0,30 g); IR (ATR) 3273, 2871, 1638, 1255; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3,06 (2H, s), 2,43 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 1,71-1,49 (8H, s), 0,96 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 162.5, 46.9, 35.5, 25.5, 19.7, 14.2; HRMS (m/z); ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ bulunan: 171,14860 hesaplanan: 171,14919.

3.1.3.17. (Z)-N,N-dietil-N'-hidroksibütirimidamit (99r) in sentezi

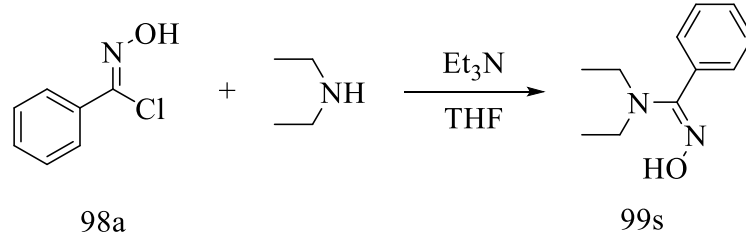


Şekil 3. 17. (Z)-N,N-dietil-N'-hidroksibütirimidamit (99r) in sentezi

Sarı yağimsı ürün, verim: %80 (2 g); IR (ATR) 3273, 2871, 1638, 1255; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3,14 (4H, q, $J = 6,8$ Hz), 2,42 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 1,61-1,51 (2H, m), 1,07 (6H, t, $J = 6,8$ Hz), 0,97 (3H, t, $J = 7,6$ Hz); ^{13}C -NMR (100 MHz,

CDCl₃), δ (ppm): 160,26, 41,76, 26,31, 20,10, 14,18, 13,24; HRMS (m/z); (M+H)⁺, C₈H₁₈N₂O bulunan: 159,14986 hesaplanan: 159,14919.

3.1.3.18. (Z)-N,N-dietil-N'-hidroksibenzimidamit (99s) in sentezi



Şekil 3. 18. (Z)-N,N-dietil-N'-hidroksibenzimidamit (99s) in sentezi

Sarı kristal ürün, verim: %74 (0,29 g) e.n: 68-70 °C (lit e.n: 79 °C [224]) ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,45 (5H, m), 3,06 (4H, q, J = 6,8 Hz), 1,03 (6H, t, J = 6,8 Hz).

3.1.4. N-süstitüe oksimlerin antioksidan aktiviteleri

Sentezlenen oksim bileşiklerinin (99a-s) antioksidan aktiviteleri yöntem bölümünde (2.2.4) açıklanan Brand Williams metoduna göre incelenmiştir. Antioksidan aktivite sonuçları Tablo 3.3'te gösterilmektedir.

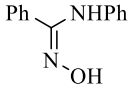
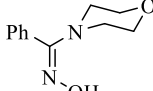
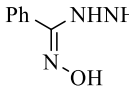
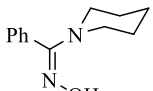
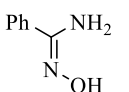
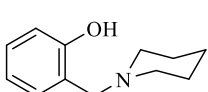
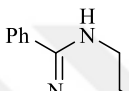
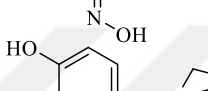
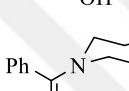
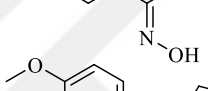
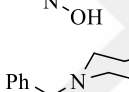
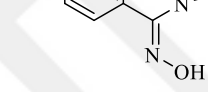
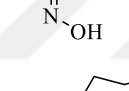
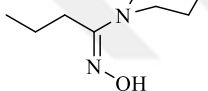
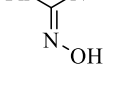
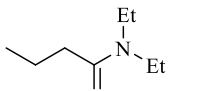
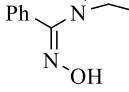
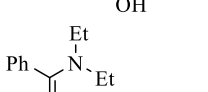
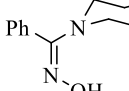
3.1.5. N-süstitüe oksimlerin hidrojen peroksit süpürücü kapasiteleri

Sentezlenen N-süstitüe oksim bileşiklerinin (99a-s) hidrojen peroksit süpürme kapasiteleri yöntem bölümünde (2.2.5) açıklanan modifiye edilmiş Ruch metoduna göre incelenmiştir. Hidrojen peroksit süpürme kapasitesi değerleri Tablo 3.4 'te verilmektedir.

3.2. Tartışma

Bu çalışmada öncelikle oksim türevleri (97a-e) sentezlendi ve bu bileşikler N- hidroksi imidoil klorürlere (98a-e) dönüştürüldü. N-hidroksi imidoil klorürlerin çeşitli reaktiflerle reaksiyonu sonucunda N- süstitüe oksim klorürleri (99a-s) elde edildi. Bu bileşiklerin standart antioksidan trolox 'a karşı antioksidan ve hidrojen peroksit süpürücü aktiviteleri incelendi.

Tablo 3. 3. N-sübstitüe oksim bileşiklerinin antioksidan aktiviteleri

Ürün	Bileşik	60. dk aktivite (%)					Ürün	Bileşik	60. dk aktivite (%)				
		a	b	c	d	e			a	b	c	d	e
99a		30	13	11	7	3	99k		63	40	25	15	8
99b		35	15	15	4	1	99l		85	83	68	46	26
99c		32	15	13	4	1	99m		88	63	52	35	3
99d		60	31	26	5	5	99n		90	88	81	58	39
99e		22	10	5	1	1	99o		88	86	68	49	30
99f		66	40	33	8	6	99p		88	87	86	73	49
99g		31	22	21	5	3	99r		91	91	89	71	38
99h		47	30	29	9	2	99s		91	91	83	51	33
99i		78	45	44	20	1	Trolox*		94	90	88	86	68
99j		91	84	73	58	35							

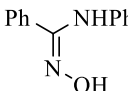
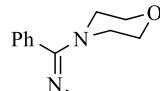
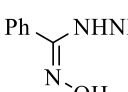
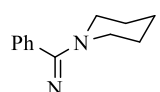
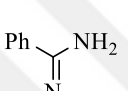
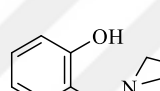
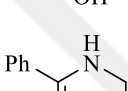
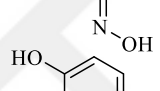
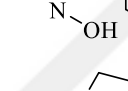
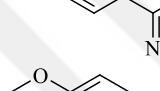
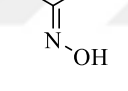
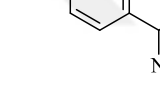
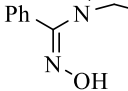
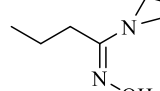
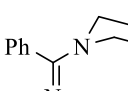
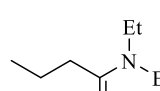
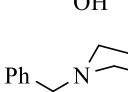
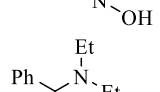
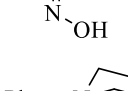
a: 10^{-2} M b: $5 \cdot 10^{-3}$ M c: $25 \cdot 10^{-4}$ M d: $125 \cdot 10^{-5}$ M e: $625 \cdot 10^{-6}$ M; *: standart antioksidan

3.2.1. Oksim türevlerinin (97a-e) ve N-hidroksi imidoil klorürlerin (98a-e) sentezi

Oksim bileşiklerinin çeşitli türevlerinin ve N- hidroksi imidoil klorürlerin farklı yöntemler, çeşitli reaktifler ve değişken verimlerle sentezlendiği literatürde bilinmektedir. Bulgular bölümünde verilen Tablo 3.1 'deki 97c ve 97d oksim

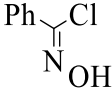
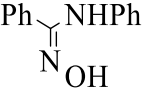
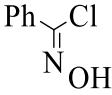
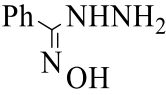
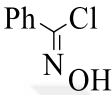
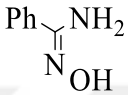
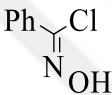

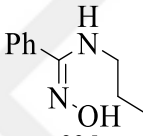
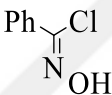
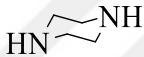
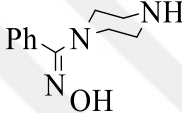
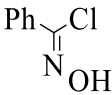
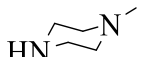
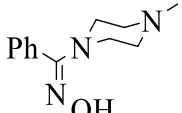
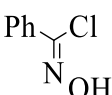
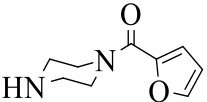
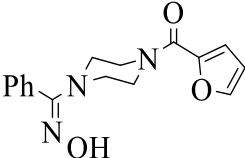
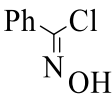
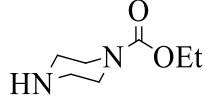
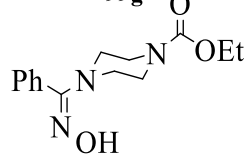
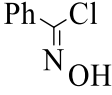
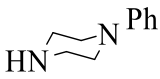
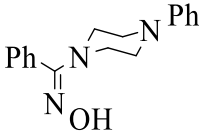
bileşikleri ve Tablo 3.2 'de verilen 98a-e imidoil klorürler literatürde belirtilen verimlere kıyasla çok daha yüksek verimle elde edilmiştir.

Tablo 3. 4. N-süstitüe oksim bileşiklerinin hidrojen peroksit süpürücü kapasiteleri

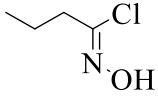
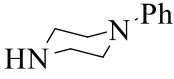
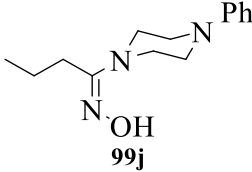
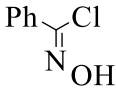

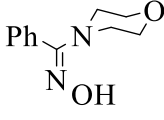
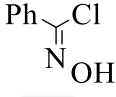

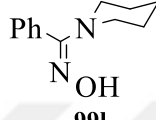
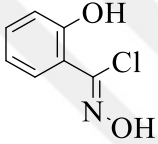
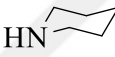
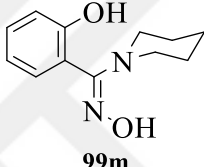
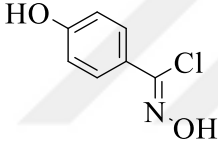

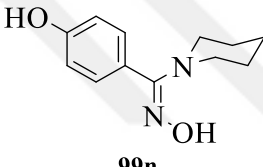
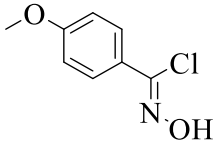

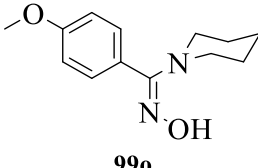
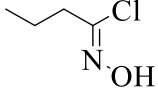

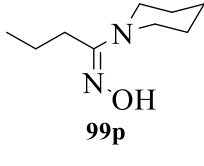
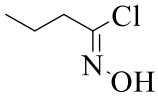

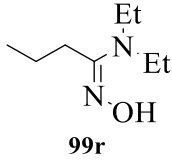
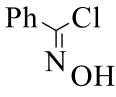

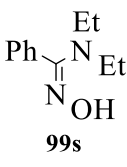
Ürün	Bileşik	Süpürme kapasitesi (%)		Ürün	Bileşik	Süpürme kapasitesi (%)	
		a	b			a	b
99a		55	70	99k		50	60
99b		20	73	99l		28	41
99c		34	42	99m		48	58
99d		24	54	99n		32	51
99e		8	12	99o		58	94
99f		45	70	99p		13	31
99g		64	70	99r		25	51
99h		43	63	99s		19	40
99i		67	81	Trolox*		17	40
99j		41	66				

a: 10 µM b: 20 µM *: standart antioksidan

Tablo 3. 5. Sentezlenen N- süstitüe oksim bileşikleri (99a-i)

Oksim klorür	Amin türevi	Ürün, % verim(lit)	
 98a	PhNH ₂	 99a	99a, 43(30)
 98a	H ₂ NNH ₂	 99b	99b, 31
 98a	NH ₃	 99c	99c, 45(81)
 98a		 99d	99d, 65(92)
 98a		 99e	99e, 42
 98a		 99f	99f, 60
 98a		 99g	99g, 69
 98a		 99h	99h, 54
 98a		 99i	99i, 68

Tablo 3. 6. Sentezlenen N- süstitüe oksim bileşikleri (99j-s)

Oksim klorür	Amin türevi	Ürün, % verim(lit)
 <p>98b</p>		 <p>99j, 43</p>
 <p>98a</p>		 <p>99k, 50</p>
 <p>98a</p>		 <p>99l, 67</p>
 <p>98c</p>		 <p>99m, 83</p>
 <p>98d</p>		 <p>99n, 78</p>
 <p>98e</p>		 <p>99o, 65</p>
 <p>98b</p>		 <p>99p, 82,5</p>
 <p>98b</p>		 <p>99r, 80</p>
 <p>98a</p>		 <p>99s, 74</p>

3.2.2. N- süstitüe oksim bileşikleri (99a-s)

Sentezlenen N-süstitüe oksim bileşikleri (99a-s) ve verimleri Tablo 3.5 ve Tablo 3.6 'da görölmektedir. Buna göre; N'-hidroksi-N-fenil benzimidamid (99a) bileşiği N-hidroksi benzimidoil klorür (98a) ve anilin kullanılarak %43 verimle sentezlendi (lit.:%30, [220]).

Benzer şekilde 98a bileşiğinin hidrazin monohidrat ve amonyak kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonları sonucunda sırasıyla (Z)-N"-hidroksibenzimidohidrazit (99b) ve (Z)-N'-hidroksi benzimidamid (99c) bileşikleri %31 ve %45 (lit.:%81, [220]) verimler ile elde edildi. Propan-1-amin kullanılarak aynı yöntemle (Z)-N'-hidroksi-N-propilbenzimidamid (99d) bileşiği sentezlendi (%65, lit.:%92, [221]).

Piperazin, piperazin türevleri ve N-hidroksi benzimidoil klorür (98a) bileşiği ile aynı reaksiyon yöntemi kullanılarak iyi verimlerle 99e-i bileşikleri sentezlendi. Bunun sonucunda, piperazin ve 1-metil piperazin ile sırasıyla (Z)-fenil(piperazin-1-il) metanon oksim (99e) bileşiği %42 verimle, (Z)-(4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanon oksim (99f) bileşiği ise %60 verimle elde edildi. Daha sonra süstitüent etkisini gözlemlemek için piperazin türevleri olan furan-2-il(piperazin-1-il) metanon ve etil piperazin-1-karboksilat maddeleri, N-hidroksi benzimidoil klorür (98a) ile reaksiyona sokulduğunda sırasıyla (Z)-furan-2-il(4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-il) metanon (99g) ve etil (Z)-4-((hidroksiimino)(fenil) metil) piperazin-1-karboksilat (99h) bileşikleri sentezlendi. Her ikisi de elektron çekici gruba sahip olmasına rağmen 99g bileşiği %69 verimle elde edilirken, 99h bileşiği %54 verimle elde edildi. Diğer bir piperazin türevi olan 1-fenil piperazin ile elde edilen (Z)-fenil(4-fenilpiperazin-1-il)metanon oksim (99i) ürünü %68 verime sahiptir. (Z)-N-hidroksi bütirimidoil klorür (98b) bileşiği ile sentezlenen (Z)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)bütan-1-on oksim (99j) bileşiği ise %43 verime sahiptir. 98a ve morfolin bileşiğinden (Z)-morfolin(fenil)metanon oksim (99k) [222] sentezlendi (%50). Piperidin bileşiği ve farklı N-hidroksi benzimidoil klorürleri (98a-e) kullanılarak 99l-p bileşikleri elde edildi. Piperidin ve N-hidroksi benzimidoil klorür (98a) bileşiği kullanılarak %67 verimle [223] (literatürde verime dair bilgi yoktur) (Z)-fenil(piperidin-1-il)metanon oksim (99l) sentezlendi. (Z)-N,2-dihidroksi benzimidoil klorür (98c) bileşiği kullanıldığında (Z)-(2-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99m) ürünü, diğer

bir imididoil türevi olan (Z)-N,4-dihidroksi benzimidoil klorür (98d) kullanıldığında ise (Z)-(4-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99n) ürünü elde edildi. Bu bileşiklerin (99m ve 99n) verimi sırasıyla %83 ve %78 'dir. (Z)-N-hidroksi-4-metoksi benzimidoil klorür (98e) ile piperidin bileşiğinden %65 verimle (Z)-(4-metoksifenil) (piperidin-1-il)metanon oksim (99o) bileşiği sentezlendi. Son olarak piperidin ve bir diğer imididoil türevi olan (Z)-N-hidroksi bütirimidoil klorür (98b) bileşiği reaksiyona sokulduğunda %83 verimle (Z)-1-(piperidin-1-il)bütan-1-on oksim (99p) bileşiği elde edildi. Dietil amin ve 98b bileşiğinden (Z)-N,N-dietil-N'-hidroksi bütirimidamit (99r) bileşiği (%80), 98a bileşiğinden ise (Z)-N,N-dietil-N'-hidroksibenzimidamit (99s) bileşiği (%74) sentezlendi (Tablo 3.5 ve 3.6).

3.2.3. N-süstitüe oksim bileşiklerinin antioksidan aktivitelerinin ve hidrojen peroksit süpürücü kapasitelerinin incelenmesi

N-süstitüe oksimlerin (99a-s) antioksidan aktiviteleri ve hidrojen peroksit süpürücü kapasiteleri yöntem bölümünde (2.2.4 ve 2.2.5) açıklanan metotlara göre incelendi. Aktivite sonuçları Tablo 3.3 ve Tablo 3.4 'te gösterilmektedir.

3.2.3.1. Antioksidan aktivitelerinin incelenmesi

Şekil 1.47 'de gösterilen reaksiyon mekanizmasına göre, DPPH 'ın antioksidan molekül (HA) ile reaksiyonu, elektron eksikliği olan bir radikal A üretir. Oluşan radikal A ne kadar kararlıysa, antioksidan bileşik HA 'nın DPPH 'ye karşı reaktivitesi o kadar yüksek olur, böylece HA 'yı güçlü bir antioksidan bileşik yapar.

Bu radikaller üzerindeki indüktif (elektron veren) ve mezomerik etkiler, stabilitesini artırır ve bu çalışmadaki bileşikler bu etkiler dikkate alınarak tasarlandı, böylece aril ve alifatik grupları taşıyan N-ikameli oksimler (99a-s) hazırlandı. Sentezlenen tüm bileşikler ve Trolox standardı antioksidan (Tablo 3.3) ve peroksit temizleme aktiviteleri (Tablo 3.4) açısından değerlendirildi. Trolox ve tüm bileşikler 10^{-2} M, $5 \cdot 10^{-3}$ M, $25 \cdot 10^{-4}$ M, $125 \cdot 10^{-5}$ M ve $625 \cdot 10^{-6}$ M olmak üzere beş farklı konantrasyona bağlı olarak incelendi.

Bileşik 99c, 0,40 ' bir EC_{50} değeriyle iyi antioksidan aktivite ve hızlı reaksiyon hızı gösterirken, 99a aktivitesi, yavaş reaksiyon hızı ile radikal olarak düşüktür ($EC_{50} = 10$).

Bununla birlikte, N, N-dietil (99s, $EC_{50} = 3,71$) ve N-propil (99d, $EC_{50} = 3,71$) oksim türevlerini taşıyan elektron veren gruplar, 99a 'dan çok daha yüksek antioksidan aktivite göstermektedir.

Piperazin taşıyan oksim türevi 99e, EC_{50} değeri 31 olan çok düşük antioksidan aktiviteye sahip olduğundan, morfolin ikameli 99k ($EC_{50} = 9,51$), 99e 'ye kıyasla daha yüksek aktivite gösterir. Bununla birlikte, ilginç bir şekilde, N-metil piperazin taşıyan oksim türevi 99f, 2,78 'lik bir EC_{50} ile daha yüksek antioksidan etkiye sahiptir. Bunun, metil grubunun piperazin üzerindeki elektron veren etkisinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Ayrıca, düşük antioksidan güçlere sahip N-furoil (99g, $EC_{50} = 7,81$) ve N-karbetoksi (99h, $EC_{50} = 5,55$) ikameli oksim türevleri, piperazin kısmı üzerindeki elektron çekme gruplarının bileşiklerin antioksidan yeteneklerini düşürdüğünü göstermektedir.

Fenil ve N-fenil piperazin ikameli oksim türevi 99i, 1,65 'lik bir EC_{50} ile yüksek antioksidan aktivite gösterirken, propil ve N-fenil piperazin ikameli oksim türevi 99j daha yüksek antioksidan aktivite gösterir ($EC_{50} = 0,41$). Bu sonuç, N-propil grubunun neden olduğu indüktif elektron verme etkisinin, bu oksim molekülleri üzerindeki fenil grubuna bağlı olarak mezomerik etkiden daha etkili olduğunu göstermektedir.

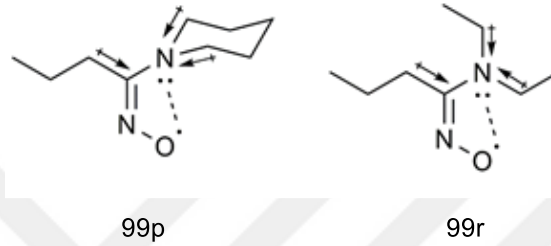
Morfolin (99k, $EC_{50} = 9,51$), piperazin (99e, $EC_{50} = 31$) ve piperidin (99l, $EC_{50} = 0,56$) ikameli oksim bileşiklerinin antioksidan aktivitesini karşılaştırırken, bu sıklık gruplardan antioksidan etkinliği üzerinde piperidin ikamesinin morfolin ve piperazin parçalarından çok daha etkili olduğu görülebilir.

Fenil ikamesinin antioksidan aktivite üzerindeki etkisini araştırmak için *o*-OH (99m, $EC_{50} = 0,96$), *p*-OH (99n, $EC_{50} = 0,38$) ve *p*-OMe (99o, $EC_{50} = 0,49$) gibi fenil ikameli oksim bileşikleri hazırlandı. Bu bileşikler arasında en iyi antioksidan etkinliği, *p*-OH-fenil ikameli oksim bileşiği ile 99n' de gözlemlendi.

Bu veriler incelendiğinde N-alkil ikameli oksimlerin (99j, 99l, 99s, 99d) ve bütriloksimin (99j) antioksidan aktivitelerinin elde ettiğimiz diğer bileşiklerden daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu nedenle, bu bileşiklerin antioksidan aktivitelerini araştırmak için piperidin-bütril ikameli oksim bileşiği 99p ve piperidin-N, N-dietil

ikameli oksim bileşiği 99r tasarlandı. Beklendiği gibi 99p ve 99r, sırasıyla 0,26 ve 0,28 EC₅₀ değerleri ile bu çalışmada en fazla antioksidan güce sahiptir.

Bu bilgiler ışığında oksimlerde N-alkil ikamesinin oluşan oksijen radikalini daha kararlı hale getirdiğini düşünülmektedir. Bu elektron eksikliği olan radikal, N üzerindeki yalnız elektron çifti ile molekül içi etkileşimler yapar ve bu nedenle radikali daha kararlı ve daha kolay oluşturulmasını sağlar. Ayrıca oksimlerde elektron veren ikame ediciler bu kararlılığı daha da artırır (Şekil 3.19).



Şekil 3. 19. Stabilitesini artırmak için oksim radikali üzerinde molekül içi etkiler

Ayrıca, 2-butanonoksim taşıyan hiçbir N ikamesi, bunu N ikameli oksim türevleri ile karşılaştırmak için antioksidan aktivite açısından değerlendirilmedi ve 35.10 EC₅₀ değeriyle düşük antioksidan aktivite gösterdi. Bu sonuç ayrıca, N-alkil ikamesinin oksimlerin antiradikal verimliliğini artırdığı teorisini desteklemektedir.

3.2.3.2. Hidrojen peroksit süpürücü kapasite

Tablo 3.4 'te, N-süstitüe oksimler tarafından hidrojen peroksit süpürme etkisinin yüzdesi, 10 ve 20 µM dozlarında standartın (Trolox) etkisi ile karşılaştırmasını göstermektedir. 99a, 99g, 99i, 99k ve 99o bileşiklerinin yüksek konantrasyondaki peroksit süpürme etkisine ek olarak daha düşük konantrasyonlarda bile standarttan 3-3,5 kat daha yüksek hidrojen peroksit süpürme aktivitesi gösterdi. Kayda değer aktivite gösteren diğer bileşiklerde ise 99c, 99h, 99j, 99m ve 99n bileşikleri trolox 'a göre 2-2,5 kat daha fazla hidrojen peroksit süpürücü kapasiteye sahiptir. 99e ve 99p bileşikleri hariç diğer bileşiklerde standarta göre iyi süpürücü etki göstermektedir. Genel olarak tüm bu antioksidan aktivite verilerine göre; örnek olarak 99i ve 99j bileşiklerine bakıldığında 99i bileşiği, 99j bileşiğine göre daha düşük radikal süpürme aktivitesi gösterirken, hidrojen peroksit süpürücü etki açısından 99j ye göre daha iyi kapasiteye sahiptir.

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında N-sübstitüe oksim klorürleri (99a-s) sentezlemek amacıyla öncelikle oksim türevleri (97a-e) sentezlendi ve N-hidroksi imidoil klorürlere (98a-e) dönüştürüldü. N-hidroksi imidoil klorürlerin çeşitli reaktiflerle reaksiyonu sonucunda istenen bileşikler (99a-s) elde edildi. Sentezlenen 99a-s bileşiklerinden 99a, 99c, 99d, 99k, 99l ve 99s bileşikleri literatürde bilinmektedir fakat diğer tüm bileşikler ilk defa sentezlendi. Sentezlenen oksim bileşiklerinin standart antioksidan trolox 'a karşı antioksidan ve hidrojen peroksit süpürücü aktiviteleri incelendi. Değerlendirilen oksim molekülleri, 0.26 - 31 arasında EC₅₀ değerleri (Tablo 4) ile antioksidan aktiviteler gösterdi. Piperidin-bütiril (99p, EC₅₀=0,26) ve dietilamin-bütiril (99r, EC₅₀=0,28) sübstitüeli bileşiklerin düşük EC₅₀ değerleri, oksimlerdeki amino ve alkil sübstituentlerin oksim radikalleri ile molekül içi etkileşimler ve azotun tekli elektron çifti ve N-alkil sübstitüe indüktif elektron veren etkilerinden dolayı antioksidan aktivitelerin oldukça artırdığını göstermektedir. Her iki etki de oksim radikalının kararlılığını artırır. Buna ek olarak, yüksek hidrojen peroksit süpürücü etki gösteren oksim bileşiklerinden, özellikle 99i ve 99o bileşikleri standart trolox'a göre 3-3,5 kat daha iyi süpürücü kapasiteye sahiptir. Bu bileşiklerde incelenen her iki aktivite için de sonuçlar oldukça ümit vericidir ve bu N-sübstitüeli oksim türevleri, oksidasyonu önleyen gıda ve endüstriyel katkı maddeleri olarak kullanılma potansiyeline sahiptir.

Tablo 4 .1. N-sübstitüe oksim bileşiklerinin EC₅₀ değerleri ve reaksiyon hızları

Bileşik	EC ₅₀ ^a	Reaksiyon hızı ^b	Bileşik	EC ₅₀ ^a	Reaksiyon hızı ^b
99a	10,04	yavaş	99k	9,51	yavaş
99c	0,40	hızlı	99l	0,56	orta
99d	3,71	yavaş	99m	0,96	orta
99e	31,00	yavaş	99n	0,38	hızlı
99f	2,78	yavaş	99o	0,49	hızlı
99g	7,81	yavaş	99p	0,26	hızlı
99h	5,55	yavaş	99r	0,28	hızlı
99i	1,65	yavaş	99s	2,75	yavaş
99j	0,41	orta	Trolox	0,11	hızlı

a :EC₅₀ değeri burada antioksidan konsantrasyonu/DPPH konsantrasyonu. b:Reaksiyon hızı, reaksiyonun kararlı duruma ulaşma süresi anlamına gelir (hızlı: <30 dakika, orta: 30 dakika-1 saat ve yavaş:> 1 saat).

KAYNAKLAR

- [1] Meyer V., Janny A., Ueber stickstoffhaltige Acetonderivate, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1882, **15**(1), 1164-1167.
- [2] Singh R. B., Garg B. S., Singh R. P., Oximes as spectrophotometric reagents-a review, *Talanta*, 1979, **26**(6), 425-444.
- [3] Kundu S. K., Rahman M., Dhara P., Hajra A., Majee A., Efficient and Alternative Approach for Preparation of O-Benzoyloximes Using Benzoyl Peroxide, *Synthetic Communications*, 2012, **42**(12), 1848-1854.
- [4] Dikumar E. A., Zhukovskaya N. A., Preparative synthesis of cyclohexanone oxime esters, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2008, **44**(9), 1389-1391.
- [5] Fylaktakidou K. C., Hadjipavlou-Litina D. J., Litinas K. E., Varella E. A., Nicolaides D. N., Recent developments in the chemistry and in the biological applications of amidoximes, *Curr Pharm Des*, 2008, **14**(10), 1001-1047.
- [6] Tiemann F., Ueber die Einwirkung von Hydroxylamin auf Nitrile, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1884, **17**(1), 126-129.
- [7] Bolotin D. S., Bokach N. A., Kukushkin V. Y., Coordination chemistry and metal-involving reactions of amidoximes: Relevance to the chemistry of oximes and oxime ligands, *Coordination Chemistry Reviews*, 2016, **313**, 62-93.
- [8] Brady O. L., Chokshi N. M., CXXXVI.—The isomerism of the oximes. Part XXXIV. The dissociation constants of isomeric oximes and their influence on the production of the isomerides in alkaline solution, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1929(0), 946-951.
- [9] Mann F. G., Saunders B. C., *Practical Organic Chemistry*, 4rd ed., Longman, New York 1978.
- [10] Jerslev B., Crystal Structure of Oximes, *Nature*, 1957, **180**(4599), 1410-1412.
- [11] Hantzsch A., Werner A., Ueber räumliche Anordnung der Atome in stickstoffhaltigen Molekülen, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1890, **23**(1), 11-30.
- [12] Smith M. B., March J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th ed., Wiley, New Jersey, 2007.
- [13] Noller C. R., *Chemistry of organic compounds* 3rd ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1966.

- [14] Haney W. G., Brown R. G., Isaacson E. I., Delgado J. N., Synthesis and Structure-Activity Relationships of Selected Isomeric Oxime O-Ethers as Anticholinergic Agents, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1977, **66**(11), 1602-1606.
- [15] Dobashi T. S., Parker D. R., Grubbs E. J., Rearrangements of nitrones to O-alkyl oximes via geometrically isomerizing iminoxy radicals, *Journal of the American Chemical Society*, 1977, **99**(16), 5382-5387.
- [16] Matlin S. A., Jiang L.-X., Roshdy S., Zhou R.-H., Resolution and Identification of Steroid Oxime Syn and Antiisomers by HPLC, *Journal of Liquid Chromatography*, 1990, **13**(17), 3455-3463.
- [17] Bodor A., Barabás A., Geometrical isomerism of the o-substituted oximes of some keto-steroids, *Tetrahedron*, 1979, **35**(2), 233-240.
- [18] Sahyoun T., Arrault A., Schneider R., Amidoximes and Oximes: Synthesis, Structure, and Their Key Role as NO Donors, *Molecules*, 2019, **24**(13), 2470.
- [19] Su C.-C., Lin C.-K., Wu C.-C., Lien M.-H., Ab Initio Study on the Keto–Enol Tautomerism of the α -Substituted Acetaldehydes XH_2CCHO ($X = H, BH_2, CH_3, NH_2, OH, F, CN, NC, \text{ and } Cl$): Comparison with the Tautomerism in α -Substituted Acetaldimines and Acetyl Derivatives, *The Journal of Physical Chemistry A*, 1999, **103**(17), 3289-3293.
- [20] Long J. A., Harris N. J., Lammertsma K., Formaldehyde Oxime \rightleftharpoons Nitrosomethane Tautomerism, *The Journal of Organic Chemistry*, 2001, **66**(20), 6762-6767.
- [21] Blatt A. H., THE TAUTOMERISM OF OXIMES, *The Journal of Organic Chemistry*, 1938, **03**(2), 91-98.
- [22] Milios C. J., Stamatatos T. C., Perlepes S. P., The coordination chemistry of pyridyl oximes, *Polyhedron*, 2006, **25**(1), 134-194.
- [23] Kool E. T., Crisalli P., Chan K. M., Fast Alpha Nucleophiles: Structures that Undergo Rapid Hydrazone/Oxime Formation at Neutral pH, *Organic Letters*, 2014, **16**(5), 1454-1457.
- [24] Kukushkin V. Y., Pakhomova T. B., Bokach N. A., Wagner G., Kuznetsov M. L., Galanski M., Pombeiro A. J. L., Iminoacylation. 3. Formation of Platinum(IV)-Based Metallaligands Due to Facile One-End Addition of vic-Dioximes to Coordinated Organonitriles 1-3, *Inorganic Chemistry*, 2000, **39**(2), 216-225.
- [25] Hajipour A. R., Mallakpour S. E., Imanzadeh G., A Rapid and Convenient Synthesis of Oximes in Dry Media under Microwave Irradiation, *Journal of Chemical Research*, 1999, **23**(3), 228-229.

- [26] Sharghi H., Hosseini M., Solvent-Free and One-Step Beckmann Rearrangement of Ketones and Aldehydes by Zinc Oxide, *Synthesis*, 2002, **2002**, 1057-1060.
- [27] Hauser C. R., Hoffenberg D. S., Formation of Certain Mesityl Ketoximes from Ketimines. Beckmann Rearrangements¹, *Journal of the American Chemical Society*, 1955, **77**(18), 4885-4887.
- [28] Houben J., Kauffmann H., Über Chlor-glyoxime, Oxim-Derivate des Oxalylchlorids und Oxalsäure-halbchlorids und über Cyan-formylchloridoxim, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1913, **46**(3), 2821-2835.
- [29] Rheinboldt H., Über die Reaktionsweisen des Nitrosylchlorids. II. Einwirkung von Nitrosylchlorid auf aromatische Aldoxime, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1927, **451**(1), 161-178.
- [30] Hesse G., Krehbiel G., Die Nitrosierung einiger Chlorketone, ein neuer Weg zu Hydroxamsäurechloriden, *Chemische Berichte*, 1955, **88**(1), 130-133.
- [31] Norman J. J., Heggie R. M., Larose J. B., OXIMES: I. THE SYNTHESIS OF SOME SUBSTITUTED 2-OXIMINOACETOPHENONES, *Canadian Journal of Chemistry*, 1962, **40**(8), 1547-1553.
- [32] Touster O., The Nitrosation of Aliphatic Carbon Atoms, *Organic Reactions*, 1953, **7**, 327-377.
- [33] Barton D. H. R., Fernandez I., Richard C. S., Zard S. Z., A mild procedure for the reduction of aliphatic nitro compounds to oximes, *Tetrahedron*, 1987, **43**(3), 551-558.
- [34] Grundmann C., Mini V., Dean J. M., Frommeld H. D., Über Nitriloxyde, IV. Dicyan-di-N-oxyd, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1965, **687**(1), 191-214.
- [35] Alexandrou N. E., Nicolaidis D. N., 1,3-Addition reactions of cyanogen di-N-oxide, *Journal of the Chemical Society C: Organic*, 1969(18), 2319-2321.
- [36] Chiacchio U., Corsaro A., Gumina G., Pistarà V., Rescifina A., Alessi M., Piperno A., Romeo G., Romeo R., Stereoselective synthesis of isoxazole and pyrazole annulated sultams via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions, *Tetrahedron*, 1997, **53**(40), 13855-13866.
- [37] Yoshimura A., Middleton K. R., Todora A. D., Kastern B. J., Koski S. R., MaskaeV A. V., Zhdankin V. V., Hypervalent Iodine Catalyzed Generation of Nitrile Oxides from Oximes and their Cycloaddition with Alkenes or Alkynes, *Organic Letters*, 2013, **15**(15), 4010-4013.
- [38] Zghab I., Trimeche B., Mansour M. B., Hassine M., Touboul D., Jannet H. B., Regiospecific synthesis, antibacterial and anticoagulant activities of novel

isoxazoline chromene derivatives, *Arabian Journal of Chemistry*, 2017, **10**, S2651-S2658.

- [39] Kudryavtseva T. N., Lamanov A. Y., Sysoev P. I., Klimova L. G., Synthesis and Antibacterial Activity of New Acridone Derivatives Containing an Isoxazoline Fragment, *Russian Journal of General Chemistry*, 2020, **90**(1), 45-49.
- [40] Dai H., Chen J., Li G., Ge S., Shi Y., Fang Y., Ling Y., Design, synthesis, and bioactivities of novel oxadiazole-substituted pyrazole oximes, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2017, **27**(4), 950-953.
- [41] Abhale Y. K., Sasane A. V., Chavan A. P., Shekh S. H., Deshmukh K. K., Bhansali S., Nawale L., Sarkar D., Mhaske P. C., Synthesis and antimycobacterial screening of new thiazolyl-oxazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, **132**, 333-340.
- [42] Senger J., Melesina J., Marek M., Romier C., Oehme I., Witt O., Sippl W., Jung M., Synthesis and Biological Investigation of Oxazole Hydroxamates as Highly Selective Histone Deacetylase 6 (HDAC6) Inhibitors, *Journal of medicinal chemistry*, 2016, **59**(4), 1545-1555.
- [43] Nagaraju A., Sandeep K., Kumara Swamy K. C., Copper catalyzed access to functionalized oxazoles from oximes via carbenoids, *Tetrahedron Letters*, 2018, **59**(23), 2238-2242.
- [44] Han X., Kong L., Feng J., Li X., Rhodium(iii)-catalyzed synthesis of spirocyclic isoindole N-oxides and isobenzofuranones via C–H activation and spiroannulation, *Chemical Communications*, 2020, **56**(41), 5528-5531.
- [45] Li X., Yu Y., Qi R., Bai D., Facile access to fluoroalkylated 2-aminopyridines by Cu-catalyzed [3 + 3] couplings of oxime esters with β -CF₃ acrylonitrile, *Tetrahedron Letters*, 2020, **61**(20), 151858.
- [46] Hui C., Xu J., Palladium-catalyzed sp³ C–H oxidation using oxime as directing group—applications in total synthesis, *Tetrahedron Letters*, 2016, **57**(25), 2692-2696.
- [47] Howe R. K., Shelton B. R., Spiroheterocycles from the reaction of nitrile oxides with 3-methylenephthalimidines, *The Journal of Organic Chemistry*, 1990, **55**(15), 4603-4607.
- [48] Swapnaja K. J. M., Yennam S., Chavali M., Design and synthesis of spirobiisoxazoline dibenzoquinone derivatives via [3 + 2] double 1,3-dipolar cycloaddition reaction, *Tetrahedron Letters*, 2019, **60**(6), 461-464.
- [49] Walters T. R., Zajac W. W., Woods J. M., New reagents for the synthesis of gem-halonitro compounds from oximes, *The Journal of Organic Chemistry*, 1991, **56**(1), 316-321.

- [50] Zhao F., You K., Peng C., Tan S., Li R., Liu P., Wu J., Luo H. a., A simple and efficient approach for preparation of hydroxylamine sulfate from the acid-catalyzed hydrolysis reaction of cyclohexanone oxime, *Chemical Engineering Journal*, 2015, **272**, 102-107.
- [51] Kukushkin V. Y., Tudela D., Pombeiro A. J. L., Metal-ion assisted reactions of oximes and reactivity of oxime-containing metal complexes, *Coordination Chemistry Reviews*, 1996, **156**, 333-362.
- [52] Keeney M. E., Osseo-Asare K., Woode K. A., Transition metal hydroxyoxime complexes, *Coordination Chemistry Reviews*, 1984, **59**, 141-201.
- [53] Kukushkin V. Y., Pombeiro A. J. L., Oxime and oximate metal complexes: unconventional synthesis and reactivity, *Coordination Chemistry Reviews*, 1999, **181**(1), 147-175.
- [54] M. P. Ferreira C., Fátima C. Guedes da Silva M., Yu. Kukushkin V., J. R. Fraústo da Silva J., J. L. Pombeiro A., The first direct observation of N–O bond cleavage in the oxidative addition of an oxime to a metal centre. Synthesis and crystal structure of the methyleneamide complex trans-[Re(OH)(N \heartsuit CMe₂)(Ph₂PCH₂CH₂PPh₂)₂][HSO₄], *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 1998(3), 325-326.
- [55] Koichi N., Hiroyuki K., Yuko Y., Hiroshi S., Beckmann Rearrangement Catalyzed by the Combined Use of Tetrabutylammonium Perrhenate(VII) and Trifluoromethanesulfonic Acid, *Chemistry Letters*, 1993, **22**(3), 489-492.
- [56] Zerbib V., Robert F., Gouzerh P., Reactivity of oximes and amide oximes towards oxo-vanadium compounds, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1994(18), 2179-2180.
- [57] Ortiz-Marciales M., De Jesús M., Quiñones L., Figueroa D., Montes Y. L., Burgos C., Moctezuma B., Efficient α -alkylation and silylation of aromatic O-tert-butyl dimethylsilyl ketoximes, *Tetrahedron*, 1999, **55**(42), 12275-12286.
- [58] Dong X., Kita Y., Oestreich M., Kinetic Resolution of α -Hydroxy-Substituted Oxime Ethers by Enantioselective Cu–H-Catalyzed Si–O Coupling, *Angewandte Chemie International Edition*, 2018, **57**(33), 10728-10731.
- [59] Bhatt S. V., Bhatt S. V., Fotie J., Pt-catalyzed O-silylation of oximes by tri-substituted organosilanes, *Tetrahedron Letters*, 2019, **60**(25), 1636-1639.
- [60] Kuroda Y., Imaizumi K., Yamada K.-i., Yamaoka Y., Takasu K., Synthesis of 2,3,4,5-tetra-substituted pyrroles via a base-promoted double Michael reaction of oxime-enoates with nitroolefins, *Tetrahedron Letters*, 2013, **54**(31), 4073-4075.
- [61] Umino N., Iwakuma T., Ikezaki M., Itoh N., A Convenient Method for the Reduction of Oxime Ethers to the Corresponding Amines, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1978, **26**(9), 2897-2898.

- [62] Shearer J. M., Rokita S. E., Diamine preparation for synthesis of a water soluble Ni(II) salen complex, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1999, **9**(3), 501-504.
- [63] Freeman J. P., The Reactions of Certain Oxidized Nitrogen Compounds with Perchloryl Fluoride¹, *Journal of the American Chemical Society*, 1960, **82**(15), 3869-3873.
- [64] Erickson R. E., Andrulis P. J., Collins J. C., Lungle M. L., Mercer G. D., Mechanism of ozonation reactions. IV. Carbon-nitrogen double bonds, *The Journal of Organic Chemistry*, 1969, **34**(10), 2961-2966.
- [65] Yukawa Y., Sakai M., Suzuki S., The Lead Tetraacetate Oxidation of Aromatic Compounds, *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, 1966, **24**(1), 66-68.
- [66] Kropf H., Lambeck R., Reaktionen mit Bleitetraacetat, I. Über gem.-Nitroso-acyloxy-alkane und deren Dimere, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1966, **700**(1), 1-17.
- [67] Freeman J. P., Less familiar reactions of oximes, *Chemical Reviews*, 1973, **73**(4), 283-292.
- [68] Chakravorty A., Structural chemistry of transition metal complexes of oximes, *Coordination Chemistry Reviews*, 1974, **13**(1), 1-46.
- [69] Ōkawa H., Koikawa M., Kida S., Luneau D., Oshio H., Synthesis, structure, and spectral and magnetic properties of trinuclear copper(II) complexes bridged by glyoximate groups, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 1990(2), 469-475.
- [70] Lloret F., Ruiz R., Cervera B., Castro I., Julve M., Faus J., Real J. A., Sapiña F., Journaux Y., Colin J. C., Verdaguer M., Ferro- and ferri-magnetism in oximate-bridged MCu chains (M = Mn and Fe). A molecular based ferromagnet with $T_c = 9$ K: [MnCu-bis(1,2-cyclohexanedioneoximato)(acetato)(H₂O)₂], *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1994(22), 2615-2616.
- [71] Carfagna C., Caruso U., Roviello A., Sirigu A., Metal containing liquid-crystal polymers, *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications*, 1987, **8**(7), 345-351.
- [72] Karabocek S., Karabocek N., A new binucleating macrocycle incorporating exocyclic oxime groups and its polynuclear complexes, *Transition Metal Chemistry*, 1997, **23**(1), 29-32.
- [73] Bieleman J., Glaser J.K., Spang R., Bolle T., Braig A., Köhler M., Valet A., Additives for Special Functions, Editors: Bieleman J. H., *Additives for Coatings*, WILEY VCH, Weinheim, 257-352, 2007.

- [74] Kabay N., Hayashi T., Jyo A., Egawa H., Amidoxime resins based on poly(acrylonitrile-co-vinylidene chloride-co-divinylbenzene) and their behavior in uptake of uranium from sea water, *Journal of Applied Polymer Science*, 1994, **54**(3), 333-338.
- [75] Nakayama M., Uemura K., Nonaka T., Egawa H., Recovery of uranium from seawater. VI. Uranium adsorption ability and stability of macroporous chelating resin containing amidoxime groups prepared by the simultaneous use of divinylbenzene and ethyleneglycol dimethacrylate as crosslinking reagent, *Journal of Applied Polymer Science*, 1988, **36**(7), 1617-1625.
- [76] Coutinho F., Rezende S., Barbosa C., Influence of the morphological structure of macroreticular amidoxime resins on their complexation capacity, *Reactive and Functional Polymers*, 2001, **49**, 235-248.
- [77] Choi S.-H., Nho Y. C., Adsorption of UO_2^{2+} by polyethylene adsorbents with amidoxime, carboxyl, and amidoxime/carboxyl group, *Radiation Physics and Chemistry*, 2000, **57**(2), 187-193.
- [78] Metz N., Theato P., Controlled synthesis of poly(acetone oxime acrylate) as a new reactive polymer: Stimuli-responsive reactive copolymers, *European Polymer Journal*, 2007, **43**(4), 1202-1209.
- [79] Wang L., Huang C., Cai C., Polymer-supported copper complex for the direct synthesis of O-aryloxime ethers via cross-coupling of oximes and arylboronic acids, *Catalysis Communications*, 2010, **11**(6), 532-536.
- [80] Goher M. A. S., Mautner F. A., Dimeric and polymeric copper(I) complexes. Synthesis and characterization of copper(I) complexes of di-2-pyridyl ketone oxime (DPKox) and crystal structures of $[Cu(DPKox)Cl]_2 \cdot 2H_2O$ and $[Cu(DPKox)(NCS)]_n$, *Polyhedron*, 1999, **18**(26), 3425-3431.
- [81] McComb M. E., Gesser H. D., Analysis of trace metals in water by in-situ sample pre-concentration combined with wavelength dispersive X-ray fluorescence spectroscopy and inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy, *Talanta*, 1999, **49**(4), 869-879.
- [82] Sugii A., Ogawa N., Hashizume H., Synthesis and properties of a new chelating resin containing the oxime group, *Talanta*, 1979, **26**(3), 189-192.
- [83] Koraiem A. I. M., Abd El-Aal R. M., Salah El-Deen N. M., The use of N-bridgehead heterocyclic indolizinium ylide in the synthesis of aza-cyanine dyes, *Dyes and Pigments*, 2006, **68**(2), 235-242.
- [84] Turro N. J., Li Y., Jockusch S., Hagiwara Y., Okazaki M., Mesch R. A., Schuster D. I., Willson C. G., Study of a Two-Stage Photobase Generator for Photolithography in Microelectronics, *The Journal of Organic Chemistry*, 2013, **78**(5), 1735-1741.
- [85] Unterhalt B., Ghorri M., Oxime mit Süßstoffeigenschaften, *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*, 1980, **170**(1), 34-35.

- [86] Katagi T., Kataoka H., Takahashi K., Fujioka T., Kunitomo M., Yamaguchi Y., Fujiwara M., Inoi T., Syntheses and anti-inflammatory activity of novel oximes and O-acyloximes, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 1992, **40**(9), 2419-2422.
- [87] Pillai A. D., Rathod P. D., Franklin P. X., Padh H., Vasu K. K., Sudarsanam V., Design, synthesis, and SAR studies of some 5-aliphatic oximino esters of thiophene as potential anti-inflammatory leads: comparative biological activity profile of aliphatic oximes vs aromatic oximes, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2004, **317**(4), 1067-1074.
- [88] Katagi T., Kataoka H., Konishi Y., Takata Y., Kitano S., Yamaki M., Inoi T., Yamamoto K., Yamamoto S., Yamagata Y., Syntheses and anti-inflammatory activities of O-acyloximes. II, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1996, **44**(1), 145-149.
- [89] Karakurt A., Dalkara S., Ozalp M., Ozbey S., Kendi E., Stables J. P., Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities, *Eur J Med Chem*, 2001, **36**(5), 421-433.
- [90] Gao Y., Song J., Shang S., Wang D., Li J., Synthesis and antibacterial activity of oxime esters from dihydrocumic acid, *Bioresources*, 2012, **7**(3), 4150-4160.
- [91] Swetha Y., Reddy E. R., Kumar J. R., Trivedi R., Giribabu L., Sridhar B., Rathod B., Prakasham R. S., Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of ferrocene-oxime ether benzyl 1H-1,2,3-triazole hybrids, *New Journal of Chemistry*, 2019, **43**(21), 8341-8351.
- [92] Wang T.-C., Chen I.-L., Lu C.-M., Kuo D.-H., Liao C.-H., Synthesis, and Cytotoxic and Antiplatelet Activities of Oxime- and Methyloxime-Containing Flavone, Isoflavone, and Xanthone Derivatives, *Chemistry & Biodiversity*, 2005, **2**(2), 253-263.
- [93] El-Saied F. A., Salem T. A., Shakhdofa M. M. E., Al-Hakimi A. N., Radwan A. S., Antitumor activity of synthesized and characterized Cu(II), Ni(II) and Co(II) complexes of hydrazone-oxime ligands derived from 3-(hydroxyimino) butan-2-one, *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 2018, **7**(4), 420-429.
- [94] Li L., Li Z., Wang K., Liu Y., Li Y., Wang Q., Synthesis and antiviral, insecticidal, and fungicidal activities of gossypol derivatives containing alkylimine, oxime or hydrazine moiety, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2016, **24**(3), 474-483.
- [95] Ouyang G., Chen Z., Cai X.-J., Song B.-A., Bhadury P. S., Yang S., Jin L.-H., Xue W., Hu D.-Y., Zeng S., Synthesis and antiviral activity of novel pyrazole derivatives containing oxime esters group, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, **16**(22), 9699-9707.

- [96] Sousa D., Schefer R., Brocksom U., Brocksom T., Synthesis and Antidepressant Evaluation of Three para-Benzoquinone Mono-oximes and Their Oxy Derivatives, *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2006, **11**, 148-155.
- [97] Sun R., Li Y., Lü M., Xiong L., Wang Q., Synthesis, larvicidal activity, and SAR studies of new benzoylphenylureas containing oxime ether and oxime ester group, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, **20**(15), 4693-4699.
- [98] Song H., Liu Y., Xiong L., Li Y., Yang N., Wang Q., Design, synthesis, and insecticidal evaluation of new pyrazole derivatives containing imine, oxime ether, oxime ester, and dihydroisoxazoline groups based on the inhibitor binding pocket of respiratory complex I, *Journal of agricultural and food chemistry*, 2013, **61**(37), 8730-8736.
- [99] Yu X., Shi D., Zhi X., Li Q., Yao X., Xu H., Synthesis and quantitative structure–activity relationship (QSAR) study of C7-oxime ester derivatives of obacunone as insecticidal agents, *RSC Advances*, 2015, **5**(40), 31700-31707.
- [100] Tsukamoto Y., Sato K., Mio S., Sugai S., Yanai T., Kitano N., Muramatsu S., Nakada Y., Ide J., Synthesis of 5-keto-5-oxime derivatives of milbemycins and their activities against microfilariae, *Agricultural and biological chemistry*, 1991, **55**(10), 2615-2621.
- [101] Mull R. P., Maxwell R. A., Plummer A. J., Antihypertensive activity of hexahydro-1-azepinepropionamidoxime, *Nature*, 1957, **180**(4596), 1200-1201.
- [102] Harini S., Honnaiah V. K., Peethambar S., Rangaswamy J., Naik N., Novel 2,6-bis(4-methoxyphenyl)-1-methylpiperidin-4-one oxime esters: Synthesis and a new insight into their antioxidant and antimicrobial potential, *Medicinal Chemistry Research*, 2014, **23**, 1887-1898.
- [103] Nicolaides D. N., Fylaktakidou K. C., Litinas K. E., Hadjipavlou-Litina D., Synthesis and biological evaluation of several coumarin-4-carboxamidoxime and 3-(coumarin-4-yl)-1,2,4-oxadiazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, **33**(9), 715-724.
- [104] Attia M. I., Zakaria A. S., Almutairi M. S., Ghoneim S. W., In vitro anti-Candida activity of certain new 3-(1H-imidazol-1-yl)propan-1-one oxime esters, *Molecules*, 2013, **18**(10), 12208-12221.
- [105] Chen S.-R., Shen F.-J., Liu S.-Q., Synthesis of Some Novel 4-Acyl-3-Oxo-4-Aza-5-Pregnene-20E-Oxime Ester Derivatives as Potent 5 α -Reductase Inhibitors, *Journal of Chemical Research*, 2014, **38**(6), 334-336.
- [106] Buu-Hoï N. P., Welsch M., Xuong N. D., Thang K. V., Une nouvelle famille de composés tuberculostatiques: les amidoximes, *Experientia*, 1954, **10**(4), 169-169.

- [107] Šindelář K., Šedivý Z., Hrubantová M., Valchář M., Metyaová J., Protiva M., Synthesis of (2-(phenylthio)phenyl)acetamidines and related amidoximes as potential antidepressants, *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 1988, **53**, 381-388.
- [108] Glozman O. M., Voronina T. A., Orlova É. K., Meshcheryakova L. M., Rakhmankulova I. K., Kazanskaya A. A., Smirnov L. D., Rostok A., Zigmund K., Synthesis and pharmacological activities of amidoximes of (2-oxopyrrolidino)alkanoic acids and their O-acyl derivatives, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1989, **23**(9), 779-784.
- [109] Larocca J. P., Gibson C. A., New compounds: N-arylglyoxylohydroxamyl derivatives of nitrogen mustard, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1967, **56**(12), 1683-1684.
- [110] Abele E., Lukevics E., Furan and Thiophene Oximes: Synthesis, Reactions, and Biological Activity. (Review), *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2001, **37**(2), 141-169.
- [111] Jeschke P., Harder A., Samson-Himmelstjerna G. v., Etzel W., Gau W., Thielking G., Bonse G., Synthesis of anthelmintically active N-methylated amidoxime analogues of the cyclic octadepsipeptide PF1022A, *Pest Management Science*, 2002, **58**(12), 1205-1215.
- [112] Koshio H., Hirayama F., Ishihara T., Kaizawa H., Shigenaga T., Taniuchi Y., Sato K., Moritani Y., Iwatsuki Y., Uemura T., Kaku S., Kawasaki T., Matsumoto Y., Sakamoto S., Tsukamoto S.-i., Orally active factor Xa inhibitor: synthesis and biological activity of masked amidines as prodrugs of novel 1,4-diazepane derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2004, **12**(20), 5415-5426.
- [113] Rehse K., Bade S., Harsdorf A., Clement B., New NO-Donors with Antithrombotic and Vasodilating Activities, Part 17. Arylazoamidoximes and 3-Arylazo-1,2,4-oxadiazol-5-ones, *Archiv der Pharmazie*, 1997, **330**(12), 392-398.
- [114] Kul'magambetova E. A., Yamovoi V. I., Kusainova D. D., Pak R. N., Kulyyasov A. T., Turdybekov K. M., Adekenov S. M., Gatilov Y. V., Synthesis and Structure of Pinostrobin Oxime and Its Biological Activity, *Chemistry of Natural Compounds*, 2002, **38**(6), 527-531.
- [115] Ley J. P., Bertram H.-J., Hydroxy- or Methoxy-Substituted Benzaldoximes and Benzaldehyde-O-alkyloximes as Tyrosinase Inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2001, **9**(7), 1879-1885.
- [116] Shaquiquzzaman M., Verma G., Marella A., Akhter M., Akhtar W., Khan M. F., Tasneem S., Alam M. M., Piperazine scaffold: A remarkable tool in generation of diverse pharmacological agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, **102**, 487-529.

- [117] Ye Z., Gettys K. E., Dai M., Opportunities and challenges for direct C–H functionalization of piperazines, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2016, **12**, 702-715.
- [118] Al-Ghorbani M., Bushra B., Zabiulla S., S. V M., Khanum S., Piperazine and Morpholine: Synthetic Preview and Pharmaceutical Applications, *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2015, **8**, 611.
- [119] Markandewar R. A., Baseer M. A., Exploring Pharmacological Significance of piperazine Scaffold, *World Journal of Pharmaceutical Research*, 2016, **5**(7), 1409-1420.
- [120] Aridoss G., Parthiban P., Ramachandran R., Prakash M., Kabilan S., Jeong Y. T., Synthesis and spectral characterization of a new class of N-(N-methylpiperazinoacetyl)-2,6-diarylpiperidin-4-ones: Antimicrobial, analgesic and antipyretic studies, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, **44**(2), 577-592.
- [121] Parthiban P., Aridoss G., Rathika P., Ramkumar V., Kabilan S., Synthesis, stereochemistry and antimicrobial studies of novel oxime ethers of aza/diazabicycles, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, **19**(24), 6981-6985.
- [122] Hatnapure G. D., Keche A. P., Rodge A. H., Birajdar S. S., Tale R. H., Kamble V. M., Synthesis and biological evaluation of novel piperazine derivatives of flavone as potent anti-inflammatory and antimicrobial agent, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012, **22**(20), 6385-6390.
- [123] Paulrasu K., Duraikannu A., Palrasu M., Shanmugasundaram A., Kuppusamy M., Thirunavukkarasu B., Synthesis of 4-methyl-N'-(3-alkyl-2r,6c-diarylpiperidin-4-ylidene)-1,2,3-thiadiazole-5-carbohydrazides with antioxidant, antitumor and antimicrobial activities, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2014, **12**(31), 5911-5921.
- [124] McCombie S. W., Tagat J. R., Vice S. F., Lin S.-I., Steensma R., Palani A., Neustadt B. R., Baroudy B. M., Strizki J. M., Endres M., Cox K., Dan N., Chou C.-C., Piperazine-based CCR5 antagonists as HIV-1 inhibitors. III: synthesis, antiviral and pharmacokinetic profiles of symmetrical heteroaryl carboxamides, *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, **13**(3), 567-571.
- [125] Ibezim E., Duchowicz P. R., Ortiz E. V., Castro E. A., QSAR on aryl-piperazine derivatives with activity on malaria, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 2012, **110**(1), 81-88.
- [126] Salat K., Moniczewski A., Salat R., Janaszek M., Filipek B., Malawska B., Wieckowski K., Analgesic, anticonvulsant and antioxidant activities of 3-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-dihydrofuran-2-one dihydrochloride in mice, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2012, **101**(1), 138-147.

- [127] Abdul Rafique D., Khurshid M., Nazim S., Baig I., Memon T., Rahil M., The Importance of Six Membered Saturated Nitrogen Containing Ring in Psychological disorders, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2012, **4**(1), 872-880.
- [128] Prashanth M. K., Revanasiddappa H. D., Lokanatha Rai K. M., Veeresh B., Synthesis, characterization, antidepressant and antioxidant activity of novel piperamides bearing piperidine and piperazine analogues, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012, **22**(23), 7065-7070.
- [129] Kiasalari Z., Khalili M., Roghani M., Ahmadi A., Mireie M., Antioxidant And Antiepileptic Activity Of 1-[1-(3-Methoxyphenyl) (Tetra-yl)] Piperidine As A New Derivative Of Phencyclidine On Pentylentetrazole-Induced Kindling Mice, *Iranian Journal Of Pathology (Ijp)*, 2014, **9**(2), 138-148.
- [130] Akkoc Koksall M., Yarim M., Durmaz Sahin I., Cetin-Atalay R., Design, synthesis, and biological evaluation of indole-based 1,4-disubstituted piperazines as cytotoxic agents, *Turkish Journal of Chemistry*, 2012, **36**, 515-525.
- [131] Mukherjee D., Mukhopadhyay A., Bhat K. S., Shridhara A. M., Rao K. S., Synthesis, characterization and anticonvulsant activity of substituted 4-chloro-2-(4-piperazin-1-yl) quinazolines, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2014, **6**, 567-571.
- [132] Harini S. T., Kumar H. V., Rangaswamy J., Naik N., Synthesis, antioxidant and antimicrobial activity of novel vanillin derived piperidin-4-one oxime esters: Preponderant role of the phenyl ester substituents on the piperidin-4-one oxime core, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012, **22**(24), 7588-7592.
- [133] Paz-Elizur T., Sevilya Z., Leitner-Dagan Y., Elinger D., Roisman L. C., Livneh Z., DNA repair of oxidative DNA damage in human carcinogenesis: Potential application for cancer risk assessment and prevention, *Cancer Letters*, 2008, **266**(1), 60-72.
- [134] Preedy V. R., Reilly M. E., Mantle D., Peters T. J., Oxidative damage in liver disease, *J. Int. Fed. Clin. Chem.*, 1998, **10**, 16-20.
- [135] Moreira P. I., Smith M. A., Zhu X., Honda K., Lee H. G., Aliev G., Perry G., Oxidative damage and Alzheimer's disease: are antioxidant therapies useful?, *Drug news & perspectives*, 2005, **18**(1), 13-19.
- [136] Liu J., Mori A., Oxidative damage hypothesis of stress-associated aging acceleration: neuroprotective effects of natural and nutritional antioxidants, *Research Communications in Biological Psychology, Psychiatry and Neurosciences*, 2005, **30**, 103-119.
- [137] Čolak E., New Markers of Oxidative Damage to Macromolecules, *Journal of Medical Biochemistry*, 2008, **27**(1), 1-16.

- [138] Mukherjee A. B., Zhang Z., Chilton B. S., Uteroglobin: a steroid-inducible immunomodulatory protein that founded the Secretoglobin superfamily, *Endocrine reviews*, 2007, **28**(7), 707-725.
- [139] Yoshikawa T., Uchiyama K., Naito Y., Oxidative Stress Involvement in Diabetic Nephropathy and Its Prevention by Astaxanthin, *Oxid. Stress Disease* 2006, **21**, 235-242.
- [140] Jain S. K., Superoxide dismutase overexpression and cellular oxidative damage in diabetes. A commentary on "Overexpression of mitochondrial superoxide dismutase in mice protects the retina from diabetes-induced oxidative stress", *Free radical biology & medicine*, 2006, **41**(8), 1187-1190.
- [141] Beal M., Mitochondria, Oxidative Damage, and Inflammation in Parkinson's Disease, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003, **991**, 120-131.
- [142] Chaturvedi R. K., Beal M. F., PPAR: a therapeutic target in Parkinson's disease, *Journal of Neurochemistry*, 2008, **106**(2), 506-518.
- [143] Heinecke J. W., Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis, *Current opinion in lipidology*, 1997, **8**(5), 268-274.
- [144] Sepulveda R. T., Watson R. R., Treatment of antioxidant deficiencies in AIDS patients, *Nutrition Research*, 2002, **22**(1), 27-37.
- [145] Bendary E., Francis R. R., Ali H. M. G., Sarwat M. I., El Hady S., Antioxidant and structure–activity relationships (SARs) of some phenolic and anilines compounds, *Annals of Agricultural Sciences*, 2013, **58**(2), 173-181.
- [146] Hajhashemi V., Vaseghi G., Pourfarzam M., Abdollahi A., Are antioxidants helpful for disease prevention?, *Res Pharm Sci*, 2010, **5**(1), 1-8.
- [147] Marambaud P., Zhao H., Davies P., Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides, *The Journal of biological chemistry*, 2005, **280**(45), 37377-37382.
- [148] Jacob R. A., The integrated antioxidant system, *Nutrition Research*, 1995, **15**(5), 755-766.
- [149] Butnariu M., Grozea I., Antioxidant (Antiradical) Compounds, *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, 2012, **4**(6), 17-19.
- [150] Balasundram N., Sundram K., Samman S., Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses, *Food Chemistry*, 2006, **99**(1), 191-203.
- [151] Akbarirad H., Ardabili A., Kazemeini S., Mousavi Khaneghah A., An overview on some of important sources of natural antioxidants, 2016, **23**, 928-933.

- [152] Rezk B. M., Haenen G. R. M. M., van der Vijgh W. J. F., Bast A., The extraordinary antioxidant activity of vitamin E phosphate, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2004, **1683**(1), 16-21.
- [153] Sies H., Stahl W., Sundquist A. R., Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids, *Ann N Y Acad Sci*, 1992, **669**, 7-20.
- [154] Krinsky N. I., Overview of Lycopene, Carotenoids, and Disease Prevention, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1998, **218**(2), 95-97.
- [155] Sharma S.K, Singh L., Singh S., A REVIEW ON MEDICINAL PLANTS HAVING ANTIOXIDANT POTENTIAL, *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*, 2013, **1**(3), 404-409.
- [156] Çoban Ö. E., Patir B., Antioksidan Etkili Bazı Bitki ve Baharatların Gıdalarda Kullanımı, *Electronic Journal of Food Technologies*, 2010, **5**(2), 7-19.
- [157] Sindhi V., Gupta V., Sharma K., Bhatnagar S., Kumari R., Dhaka N., Potential applications of antioxidants – A review, *Journal of Pharmacy Research*, 2013, **7**(9), 828-835.
- [158] Clifford M. N., Anthocyanins – nature, occurrence and dietary burden, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2000, **80**(7), 1063-1072.
- [159] Yordi E. G., Pérez E. M., Matos M. J., Villares E. U., Antioxidant and Pro-Oxidant Effects of Polyphenolic Compounds and Structure-Activity Relationship Evidence, Editors: Bouayed J., *Nutrition, Well-Being and Health*, InTech, Croatia, 23-48, 2012.
- [160] Scalbert A., Manach C., Morand C., Rémésy C., Jiménez L., Dietary polyphenols and the prevention of diseases, *Critical reviews in food science and nutrition*, 2005, **45**(4), 287-306.
- [161] Tapas D. A., Sakarkar D. M., Kakde R., Flavonoids as Nutraceuticals: A Review, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2008, **7**(3), 1089-1099.
- [162] Kühnau J., The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition, *World review of nutrition and dietetics*, 1976, **24**, 117-191.
- [163] Havsteen B., Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency, *Biochemical Pharmacology*, 1983, **32**(7), 1141-1148.
- [164] Ravichandran K., Ahmed A. R., Knorr D., Smetanska I., The effect of different processing methods on phenolic acid content and antioxidant activity of red beet, *Food Research International*, 2012, **48**(1), 16-20.

- [165] Agarwal S., Rao V., Tomato lycopene and its role in chronic diseases, *Canadian Medical Association Journal*, 2000, **163**(6), 739-744.
- [166] Paiva S. A., Russell R. M., Beta-carotene and other carotenoids as antioxidants, *Journal of the American College of Nutrition*, 1999, **18**(5), 426-433.
- [167] Shahidi F., Janitha P. K., Wanasundara P. D., Phenolic antioxidants, *Critical reviews in food science and nutrition*, 1992, **32**(1), 67-103.
- [168] Carocho M., Ferreira I. C. F. R., A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives, *Food and Chemical Toxicology*, 2013, **51**, 15-25.
- [169] Porter W. L., Recent trends in food applications of antioxidants, Editors: Simic M. G., Karel M., *Autoxidation in Food and Biological Systems*, Plenum Press, New York, 295, 1980.
- [170] Branen A. L., Toxicology and biochemistry of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene, *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 1975, **52**(2), 59.
- [171] Gharavi N., El-Kadi A. O., tert-Butylhydroquinone is a novel aryl hydrocarbon receptor ligand, *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 2005, **33**(3), 365-372.
- [172] Buck D. F., Food antioxidants--applications and uses in snack foods, *Cereal foods world.*, 1984, **29**(5), 301-303.
- [173] Kubo I., Xiao P., Fujita K. i., Antifungal activity of octyl gallate: structural criteria and mode of action, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2001, **11**(3), 347-350.
- [174] Chen Q.-X., Ke L.-N., Song K.-K., Huang H., Liu X.-D., Inhibitory Effects of Hexylresorcinol and Dodecylresorcinol on Mushroom (*Agaricus bisporus*) Tyrosinase, *The Protein Journal*, 2004, **23**(2), 135-141.
- [175] Astill B. D., Fassett D. W., Roudabush R. L., The metabolism of 2:4:5-trihydroxybutyrophenone in the rat and dog, *Biochemical Journal*, 1959, **72**(3), 451-459.
- [176] Allen C. F. H., Gates J. W., o-EUGENOL, *Organic Syntheses*, 1955, **3**, 418.
- [177] Klemchuk P. P., Antioxidants, Editor: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, CIBA-GEIGY Corporation, New York, 157-177, 2000.
- [178] Dabelstein W., Reglitzky A., Schütze A., Reders K., Automotive Fuels, Editor: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, 426-457, 2007.

- [179] Puntel G. O., de Carvalho N. R., Gubert P., Palma A. S., Corte C. L. D., Ávila D. S., Pereira M. E., Carratu V. S., Bresolin L., da Rocha J. B. T., Soares F. A. A., Butane-2,3-dionethiosemicarbazone: An oxime with antioxidant properties, *Chemico-Biological Interactions*, 2009, **177**(2), 153-160.
- [180] Eck J. C., Marvel C. S., ϵ -Benzoylaminocaproic Acid, *Org. Synth.*, 1939, **19**, 20.
- [181] Weinreb S. M., Borstnik K., Acetone Oxime, *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1-4, 2007.
- [182] Liang X., Mi Z., Wang Y., Wang L., Zhang X., Synthesis of acetone oxime through acetone ammoximation over TS-1, *Reaction Kinetics and Catalysis Letters*, 2004, **82**(2), 333-337.
- [183] Babizhayev M. A., Seguin M. C., Gueyne J., Evstigneeva R. P., Ageyeva E. A., Zheltukhina G. A., l-carnosine (β -alanyl-l-histidine) and carcinine (β -alanylhistamine) act as natural antioxidants with hydroxyl-radical-scavenging and lipid-peroxidase activities, *Biochemical Journal*, 1994, **304**(2), 509-516.
- [184] de Beer D., Joubert E., Gelderblom W. C. A., Manley M., Phenolic Compounds: A Review of Their Possible Role as In Vivo Antioxidants of Wine, *South African Journal of Enology and Viticulture*, 2017, **23**(2), 14.
- [185] Amarowicz R., Pegg R. B., Rahimi-Moghaddam P., Barl B., Weil J. A., Free-radical scavenging capacity and antioxidant activity of selected plant species from the Canadian prairies, *Food Chemistry*, 2004, **84**(4), 551-562.
- [186] Marc F., Davin A., Deglène-Benbrahim L., Ferrand C., Baccaunaud M., Fritsch P., Méthodes d'évaluation du potentiel antioxydant dans les aliments, *Med Sci*, 2004, **20**(4), 458-463.
- [187] Moon J.-K., Shibamoto T., Antioxidant Assays for Plant and Food Components, *Journal of agricultural and food chemistry*, 2009, **57**(5), 1655-1666.
- [188] Huang D., Ou B., Prior R. L., The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays, *Journal of agricultural and food chemistry*, 2005, **53**(6), 1841-1856.
- [189] Gil M. I., Tomás-Barberán F. A., Hess-Pierce B., Kader A. A., Antioxidant capacities, phenolic compounds, carotenoids, and vitamin C contents of nectarine, peach, and plum cultivars from California, *Journal of agricultural and food chemistry*, 2002, **50**(17), 4976-4982.
- [190] Meng J., Fang Y., Zhang A., Chen S., Xu T., Ren Z., Han G., Liu J., Li H., Zhang Z., Wang H., Phenolic content and antioxidant capacity of Chinese raisins produced in Xinjiang Province, *Food Research International*, 2011, **44**(9), 2830-2836.

- [191] Apak R., Güçlü K., Özyürek M., Karademir S. E., Novel Total Antioxidant Capacity Index for Dietary Polyphenols and Vitamins C and E, Using Their Cupric Ion Reducing Capability in the Presence of Neocuproine: CUPRAC Method, *Journal of agricultural and food chemistry*, 2004, **52**(26), 7970-7981.
- [192] Bisby R. H., Brooke R., Navaratnam S., Effect of antioxidant oxidation potential in the oxygen radical absorption capacity (ORAC) assay, *Food Chemistry*, 2008, **108**(3), 1002-1007.
- [193] Slavíková H., Lojek A., Hamar J., Dusková M., Kubala L., Vondráček J., Cíz M., Total antioxidant capacity of serum increased in early but not late period after intestinal ischemia in rats, *Free radical biology & medicine*, 1998, **25**(1), 9-18.
- [194] Molyneux P., The use of the stable radical Diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity, *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 2003, **26**(2), 211-219.
- [195] Brand-Williams W., Cuvelier M. E., Berset C., Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity, *LWT - Food Science and Technology*, 1995, **28**(1), 25-30.
- [196] Thaipong K., Boonprakob U., Crosby K., Cisneros-Zevallos L., Hawkins Byrne D., Comparison of ABTS, DPPH, FRAP, and ORAC assays for estimating antioxidant activity from guava fruit extracts, *Journal of Food Composition and Analysis*, 2006, **19**(6), 669-675.
- [197] Pisoschi A. M., Cheregi M. C., Danet A. F., Total antioxidant capacity of some commercial fruit juices: electrochemical and spectrophotometrical approaches, *Molecules*, 2009, **14**(1), 480-493.
- [198] Martínez-Tomé M., García-Carmona F., Murcia M. A., Comparison of the antioxidant and pro-oxidant activities of broccoli amino acids with those of common food additives, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2001, **81**(10), 1019-1026.
- [199] Ruch R. J., Cheng S. J., Klaunig J. E., Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea, *Carcinogenesis*, 1989, **10**(6), 1003-1008.
- [200] Jayaprakasha G. K., Jena B. S., Negi P. S., Sakariah K. K., Evaluation of antioxidant activities and antimutagenicity of turmeric oil: a byproduct from curcumin production, *Zeitschrift für Naturforschung. C, Journal of biosciences*, 2002, **57**(9-10), 828-835.
- [201] Stalmach A., Mullen W., Nagai C., Crozier A., On-line HPLC analysis of the antioxidant activity of phenolic compounds in brewed, paper-filtered coffee, *Brazilian Journal of Plant Physiology*, 2006, **18**, 253-262.

- [202] Oishi M., Matsuda T., Nojiri S., Saito K., Simultaneous Determination of Five Antioxidants in Food by HPLC with Fluorescence Detection, *Shokuhin eiseigaku zasshi. Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 2002, **43**, 104-109.
- [203] Zielinska D., Szawara-Nowak D., Zielinski H., Comparison of Spectrophotometric and Electrochemical Methods for the Evaluation of the Antioxidant Capacity of Buckwheat Products after Hydrothermal Treatment, *Journal of agricultural and food chemistry*, 2007, **55**(15), 6124-6131.
- [204] Milardović S., Iveković D., Grabarić B. S., A novel amperometric method for antioxidant activity determination using DPPH free radical, *Bioelectrochemistry*, 2006, **68**(2), 175-180.
- [205] Tougas T. P., Jannetti J. M., Collier W. G., Theoretical and experimental response of a biamprometric detector for flow injection analysis, *Analytical Chemistry*, 1985, **57**(7), 1377-1381.
- [206] Milardovic S., Iveković D., Rumenjak V., Grabarić B. S., Use of DPPH·|DPPH Redox Couple for Biamperometric Determination of Antioxidant Activity, *Electroanalysis*, 2005, **17**(20), 1847-1853.
- [207] Chu J.-H., Chen C.-C., Wu M.-J., Palladium-Catalyzed Arylation and Alkylation of 3,5-Diphenylisoxazole with Boronic Acids via C–H Activation, *Organometallics*, 2008, **27**(20), 5173-5176.
- [208] Tully D. C., Rucker P. V., Chianelli D., Williams J., Vidal A., Alper P. B., Mutnick D., Bursulaya B., Schmeits J., Wu X., Bao D., Zoll J., Kim Y., Groessl T., McNamara P., Seidel H. M., Molteni V., Liu B., Phimister A., Joseph S. B., Laffitte B., Discovery of Tropifexor (LJN452), a Highly Potent Non-bile Acid FXR Agonist for the Treatment of Cholestatic Liver Diseases and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH), *Journal of medicinal chemistry*, 2017, **60**(24), 9960-9973.
- [209] Coffman K. C., Palazzo T. A., Hartley T. P., Fettinger J. C., Tantillo D. J., Kurth M. J., Heterocycle–Heterocycle Strategies: (2-Nitrophenyl)isoxazole Precursors to 4-Aminoquinolines, 1H-Indoles, and Quinolin-4(1H)-ones, *Organic Letters*, 2013, **15**(8), 2062-2065.
- [210] Badri R., Shushizadeh M. R., An Efficient Tandem Oxidative-Protection Reaction of Benzylic Alcohols to Corresponding Arylhydrazones and Oximes, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2007, **182**(3), 601-605.
- [211] Moosavifar M., Naseri S., Host (dealuminated Y zeolite)–guest (zirconium tetraphenylporphyrin) nanocomposite materials. An efficient catalyst in the oximation of aldehydes, *Comptes Rendus Chimie*, 2017, **20**(4), 395-401.

- [212] Babu M. S. S., Krishna P. G., Reddy K. H., Philip G. H., Synthesis, characterization, electrochemical studies, DNA binding, and cleavage activity of mixed copper(II)oxime DMSO complexes, *Main Group Chemistry*, 2009, **8**(2), 101-114.
- [213] Sekiya M., Yanaihara N., Masui T., Reaction of Amide Homologs. V. Acetamidomethylation of Phenol and Anisole with N, N'-Methylenediacetamide, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1961, **9**(12), 945-948.
- [214] Mokhtari J., Naimi-Jamal M. R., Hamzeali H., Dekamin M. G., Kaupp G., Kneading Ball-Milling and Stoichiometric Melts for the Quantitative Derivatization of Carbonyl Compounds with Gas-Solid Recovery, *ChemSusChem*, 2009, **2**(3), 248-254.
- [215] Baruah A. K., Prajapati D., Sandhu J. S., Studies in chromone derivatives: cycloaddition reactions of 4-oxo 4h-1-benzopyran-3-carboxaldehyde imines with benzonitrile oxide and nitrilimine of 4-oxo-4h-1-benzopyran-3-carboxaldehyde with alkenes, *Tetrahedron*, 1988, **44**(4), 1241-1246.
- [216] Slagbrand T., Kervefors G., Tinnis F., Adolfsson H., An Efficient One-pot Procedure for the Direct Preparation of 4,5-Dihydroisoxazoles from Amides, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2017, **359**(11), 1990-1995.
- [217] Zhu J., Ye Y., Ning M., Mándi A., Feng Y., Zou Q., Kurtán T., Leng Y., Shen J., Design, synthesis, and structure-activity relationships of 3,4,5-trisubstituted 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles as TGR5 agonists, *ChemMedChem*, 2013, **8**(7), 1210-1223.
- [218] Munagala G., Yempalla K. R., Singh S., Sharma S., Kalia N. P., Rajput V. S., Kumar S., Sawant S. D., Khan I. A., Vishwakarma R. A., Singh P. P., Synthesis of new generation triazolyl- and isoxazolyl-containing 6-nitro-2,3-dihydroimidazo oxazoles as anti-TB agents: in vitro, structure-activity relationship, pharmacokinetics and in vivo evaluation, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2015, **13**(12), 3610-3624.
- [219] Ismail T., Shafi S., Singh P., Naveed Q., Ali I., Khan I., Sampath Kumar H., Qazi G., Alam S., Biologically active hydroxymoyl chlorides as antifungal agents, *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*, 2008, **47**, 740-747.
- [220] Lin C.-C., Hsieh T.-H., Liao P.-Y., Liao Z.-Y., Chang C.-W., Shih Y.-C., Yeh W.-H., Chien T.-C., Practical Synthesis of N-Substituted Cyanamides via Tiemann Rearrangement of Amidoximes, *Organic Letters*, 2014, **16**(3), 892-895.
- [221] Thipyapong K., Uehara T., Tooyama Y., Braband H., Alberto R., Arano Y., Insight into Technetium Amidoxime Complex: Oxo Technetium(V) Complex of N-Substituted Benzamidoxime as New Basic Structure for Molecular Imaging, *Inorganic Chemistry*, 2011, **50**(3), 992-998.

- [222] Okecha S. A., Reactions of N,N,S,S'-tetramethyldithiocarbamidium iodide, *Chemistry & Industry*, 1979(15), 526.
- [223] Ley H., Krafft P., Über anomale Metallsalze der Oxyamidine und verwandten Verbindungen. Beitrag zur Theorie der inneren Metallkomplexsalze, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1907, **40**(1), 697-704.
- [224] Exnera O., Motekov N., Configuration and conformation of amidoximes. N,N-Dialkyl derivatives, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1982, **47**(3), 814-827.



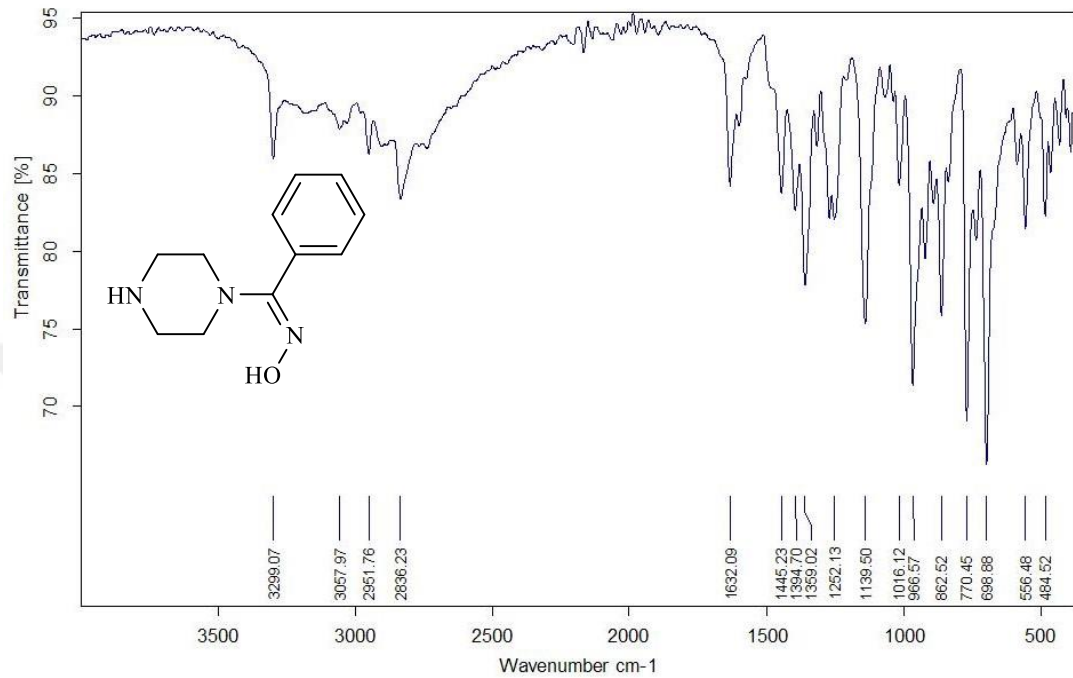


EKLER

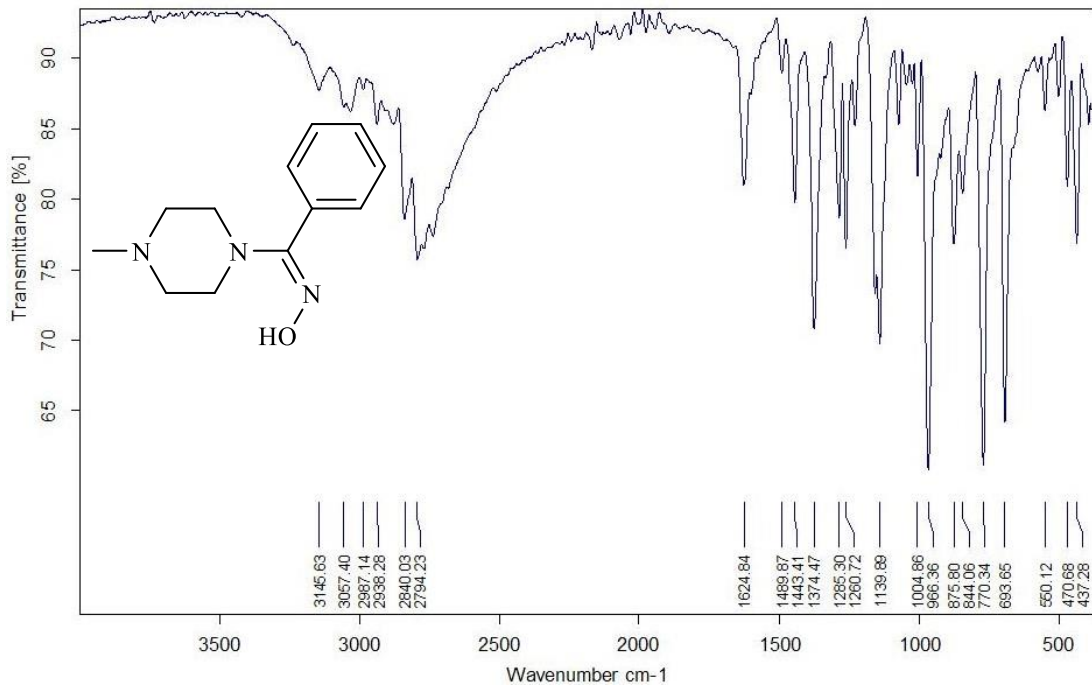
EK-A

IR Spektrumları

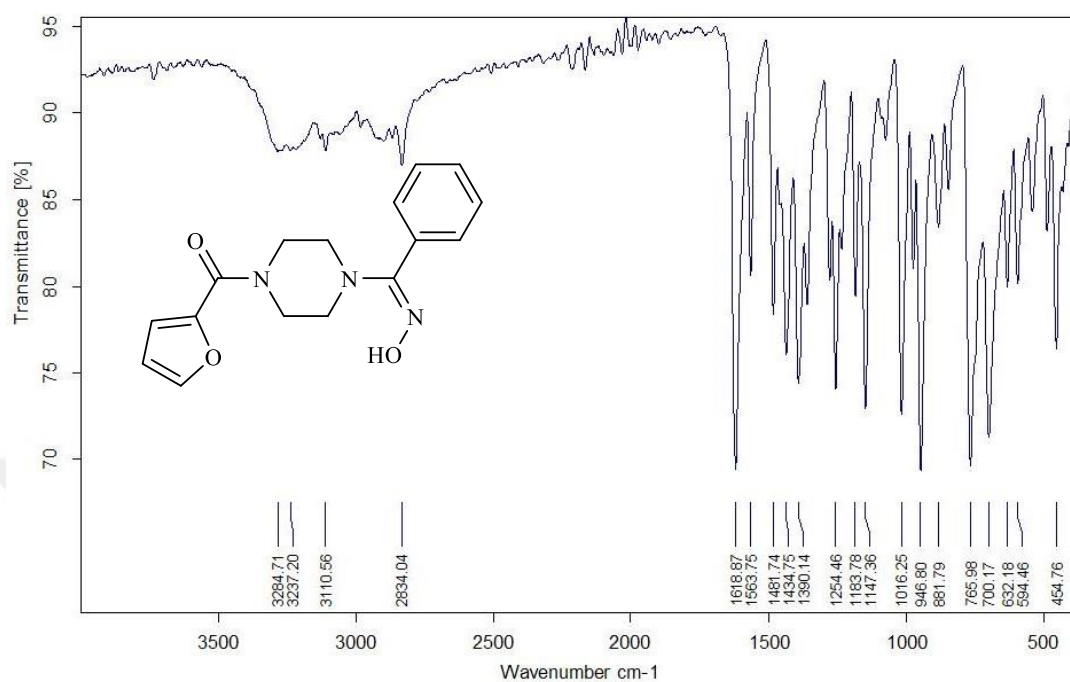
(Z)-fenil(piperazin-1-il) metanon oksim (99e)



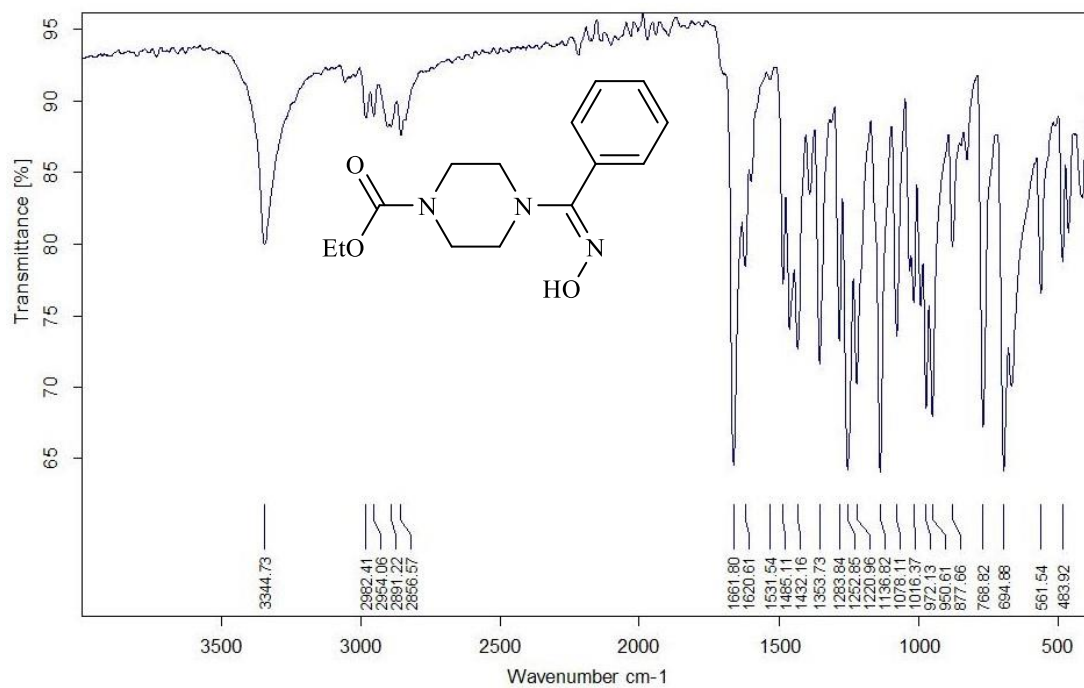
(Z)-(4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanon oksim (99f)



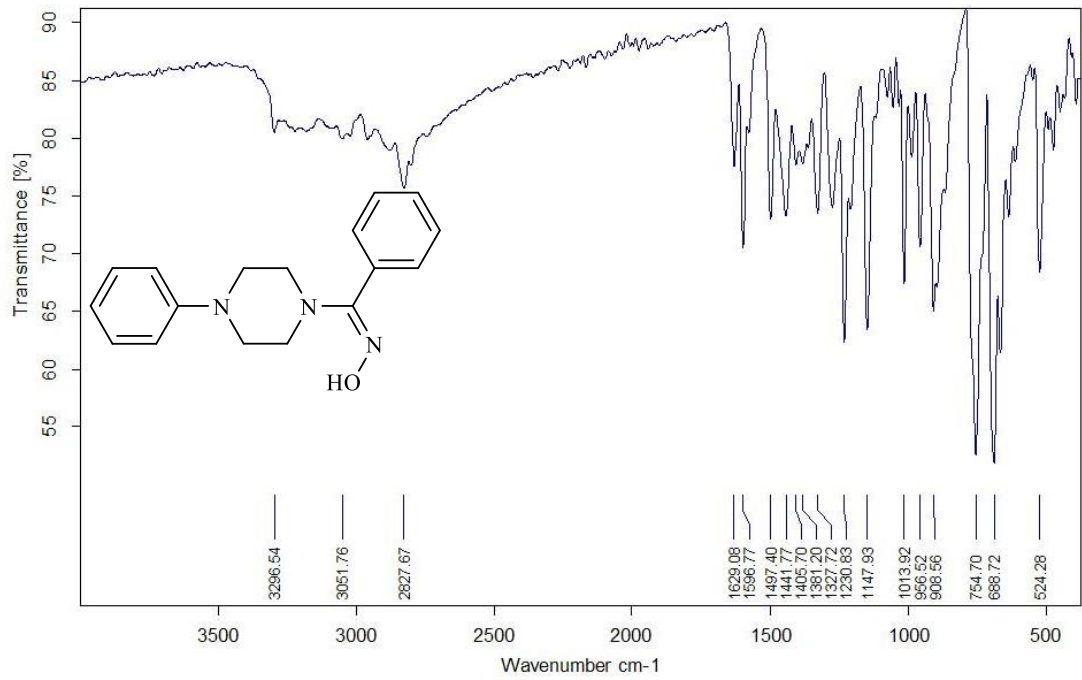
(Z)-furan-2-il(4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-il)metanon (99g)



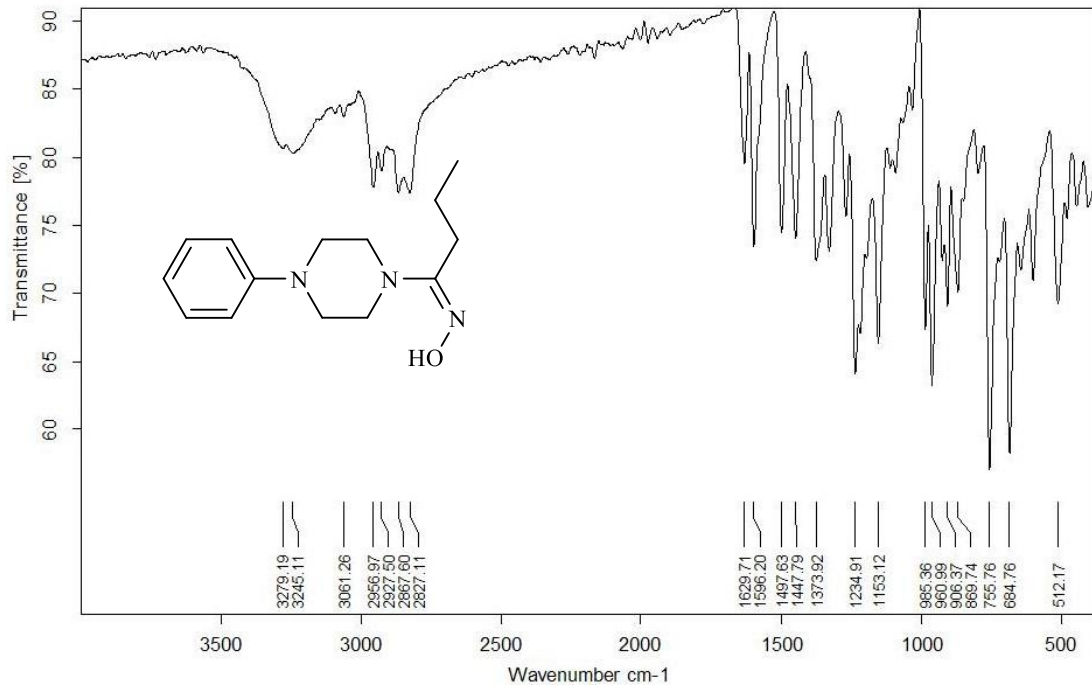
Etil (Z)-4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-karboksilat (99h)



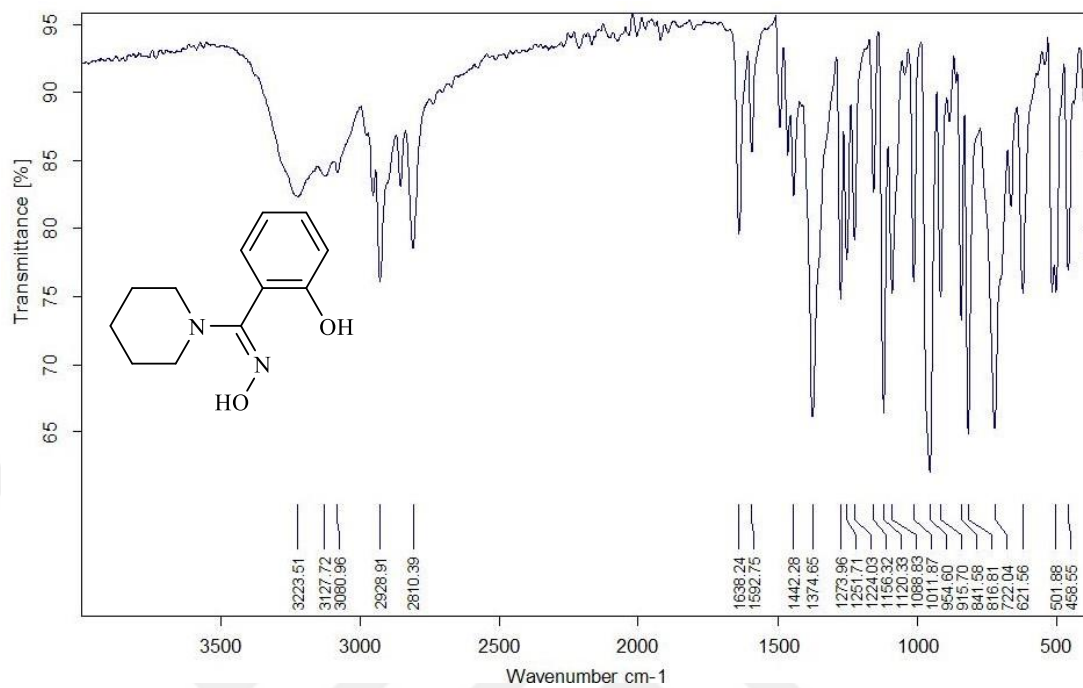
(Z)-fenil(4-fenilpiperazin-1-il)metanon oksim (99i)



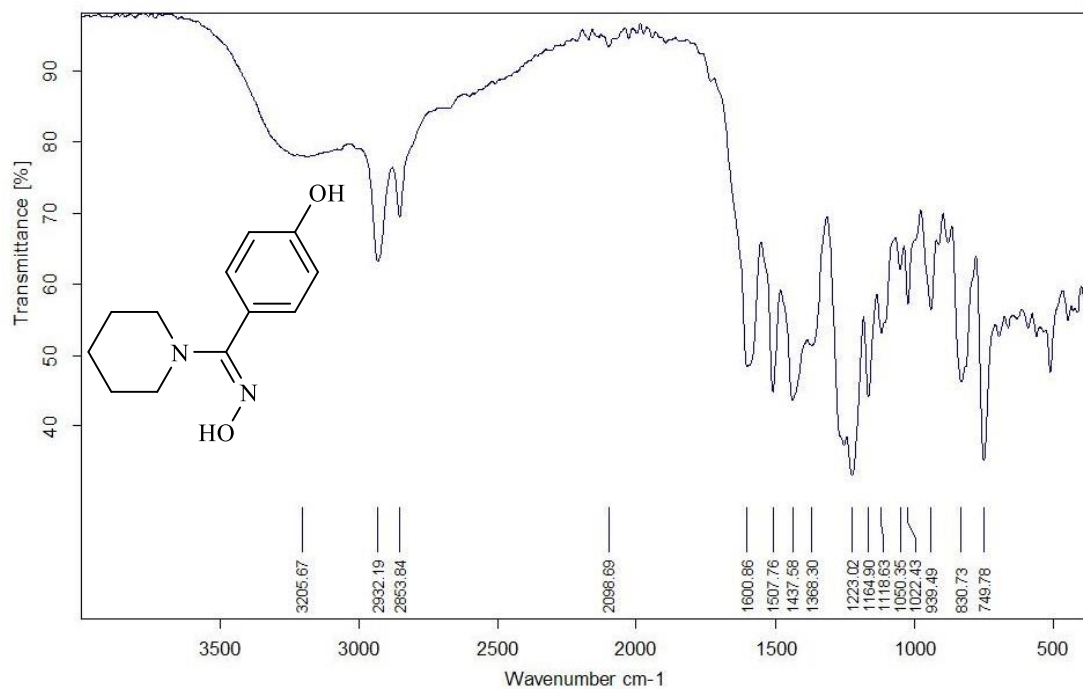
(Z)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)bütan-1-on oksim (99j)



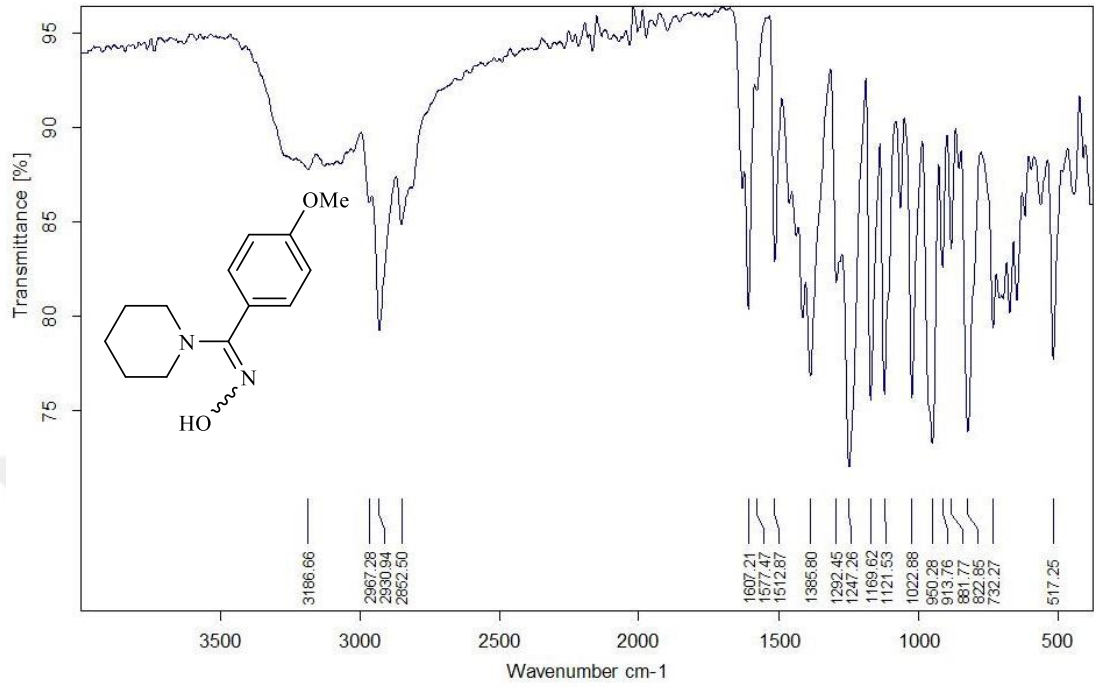
(Z)-(2-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99m)



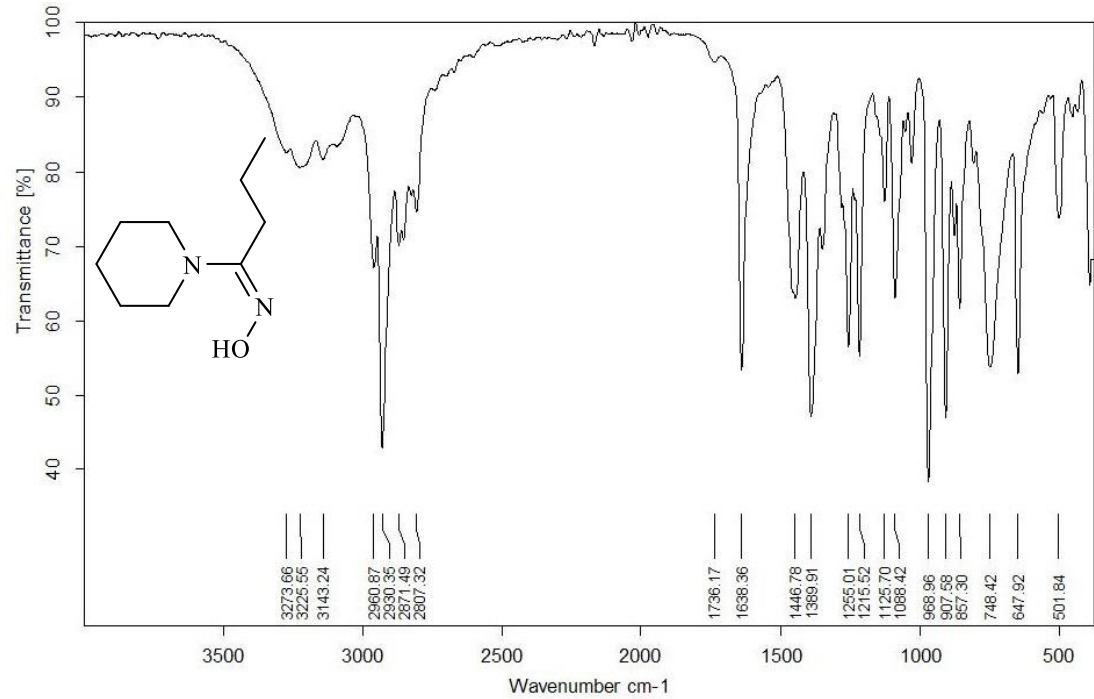
(Z)-(4-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99n)



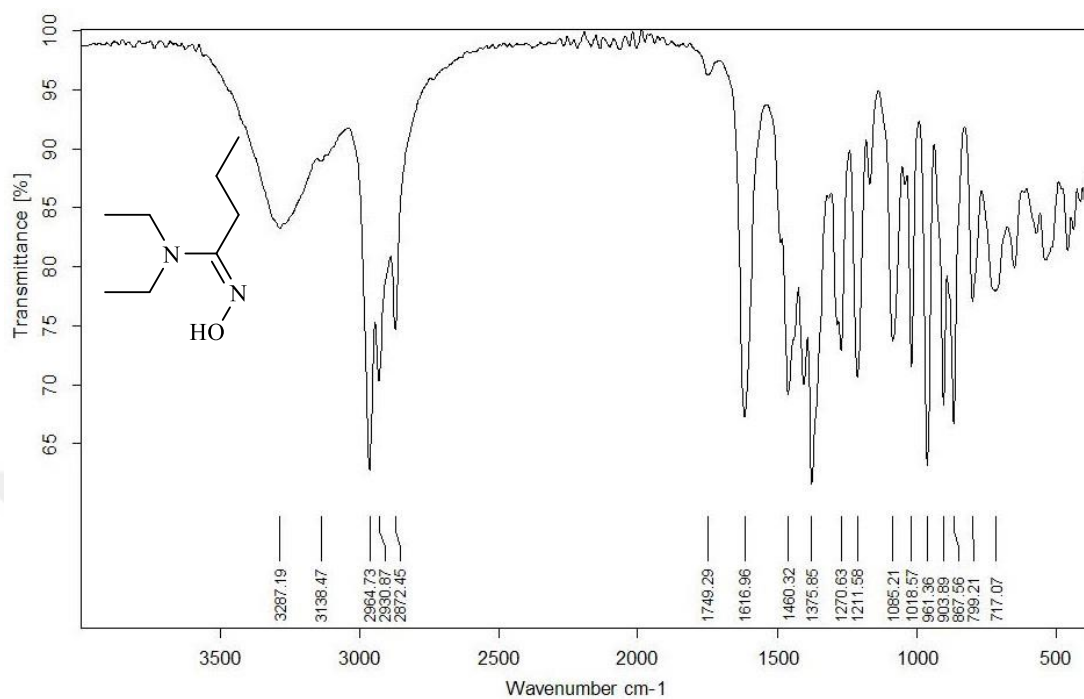
(Z)-(4-metoksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99o)



(Z)-1-(piperidin-1-il)bütan-1-on oksim (99p)



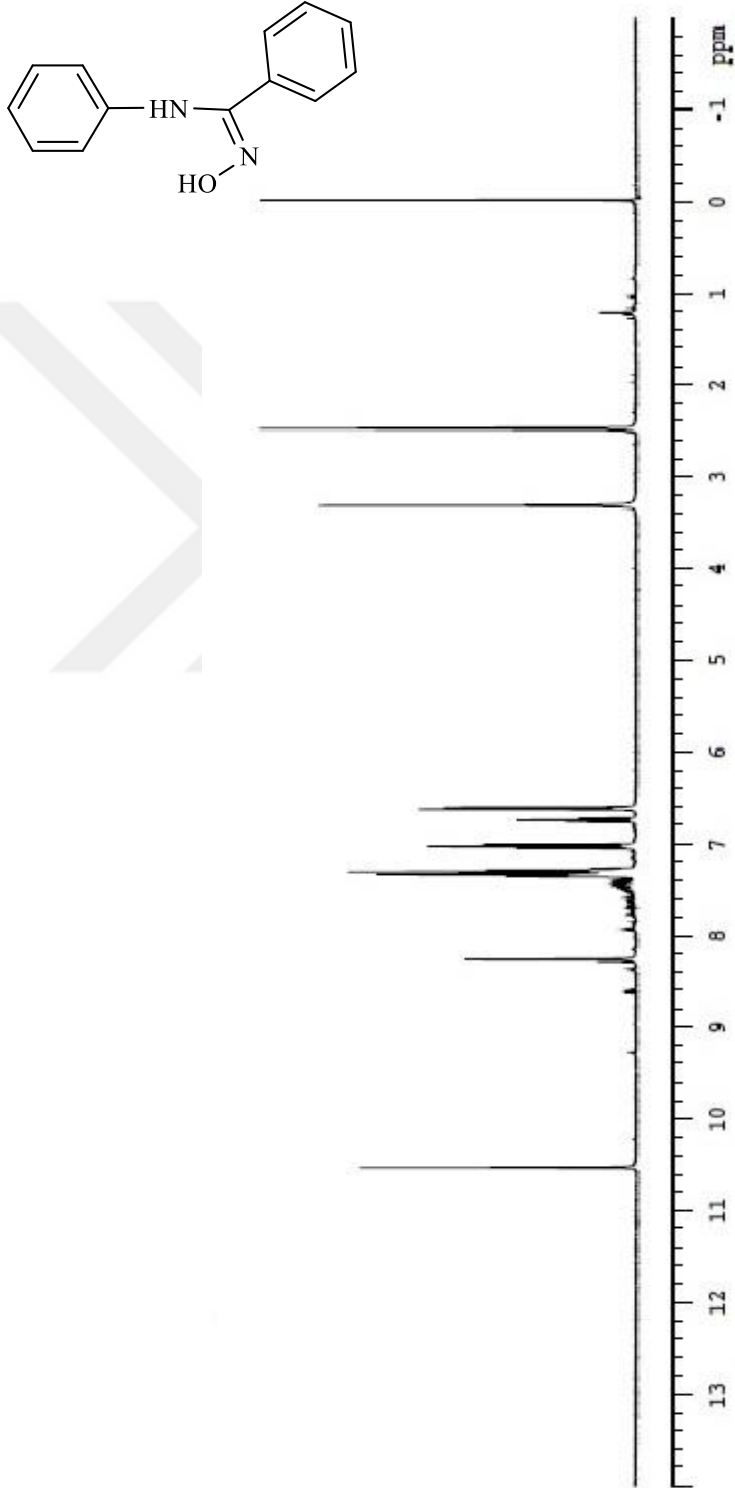
(Z)-N,N-diethyl-N'-hidroksibütirimidamit (99r)



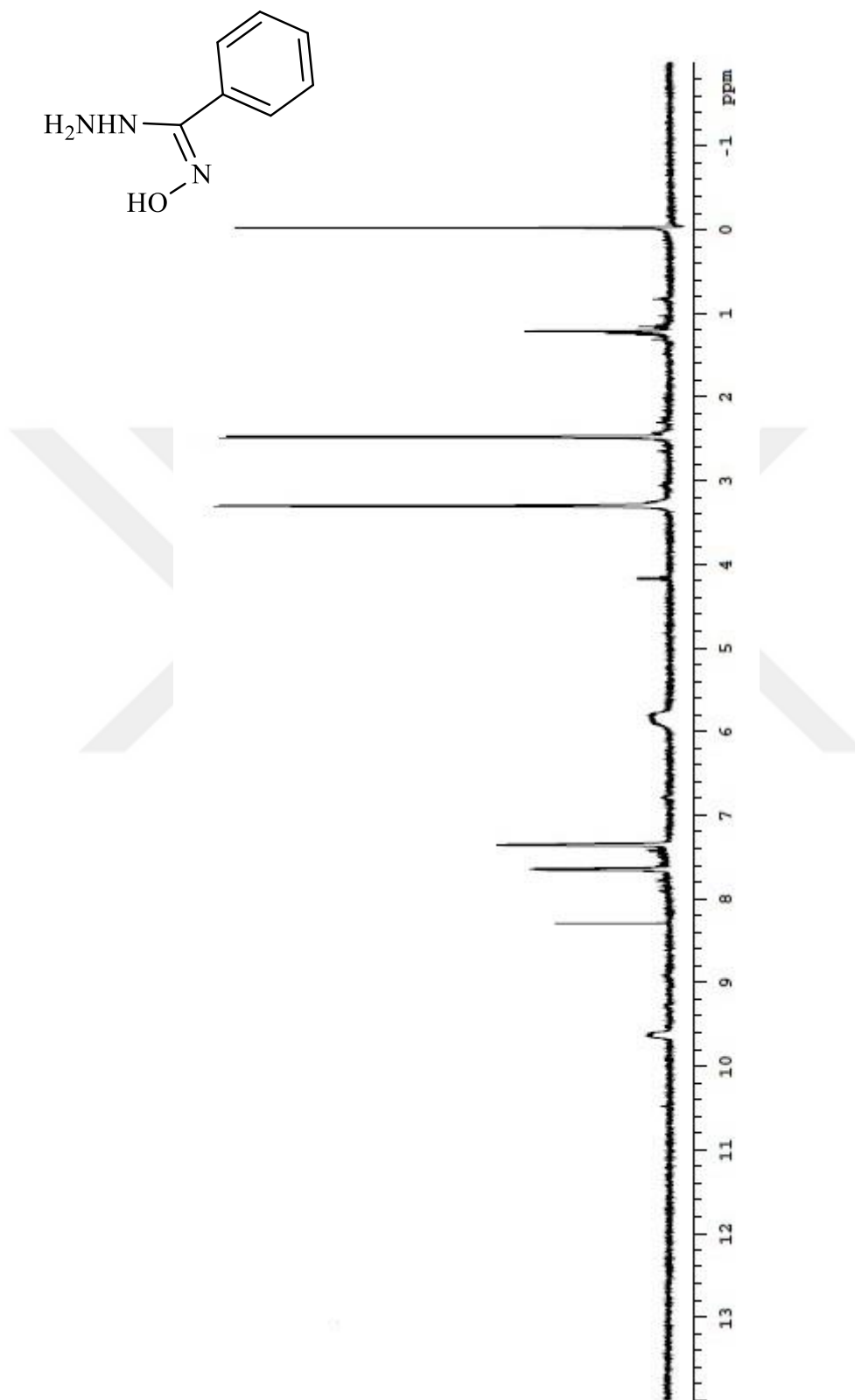
EK-B

¹H NMR Spektrumları

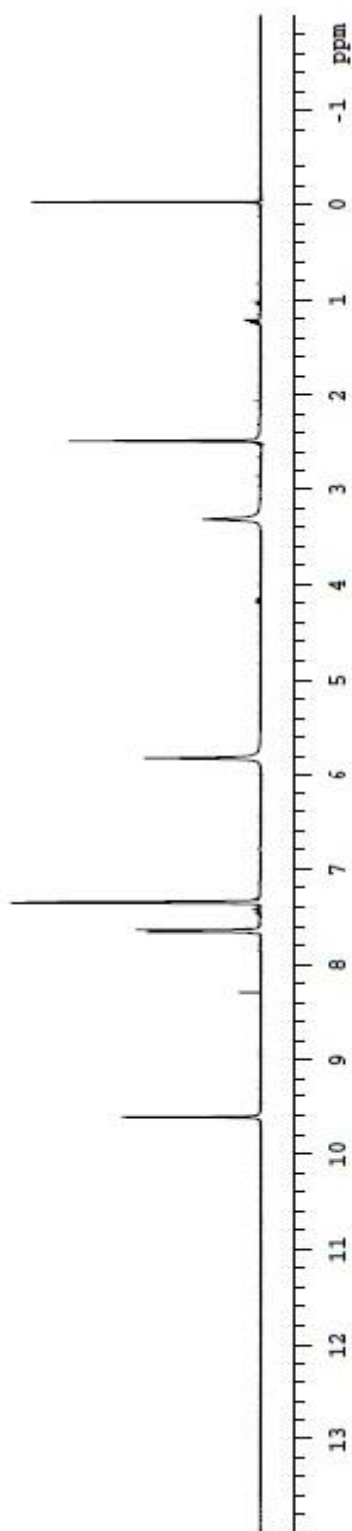
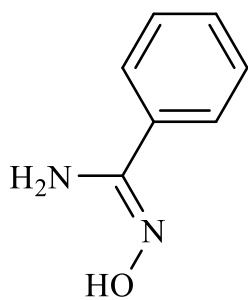
N'-hidroksi-N-fenil benzimidamid (99a)



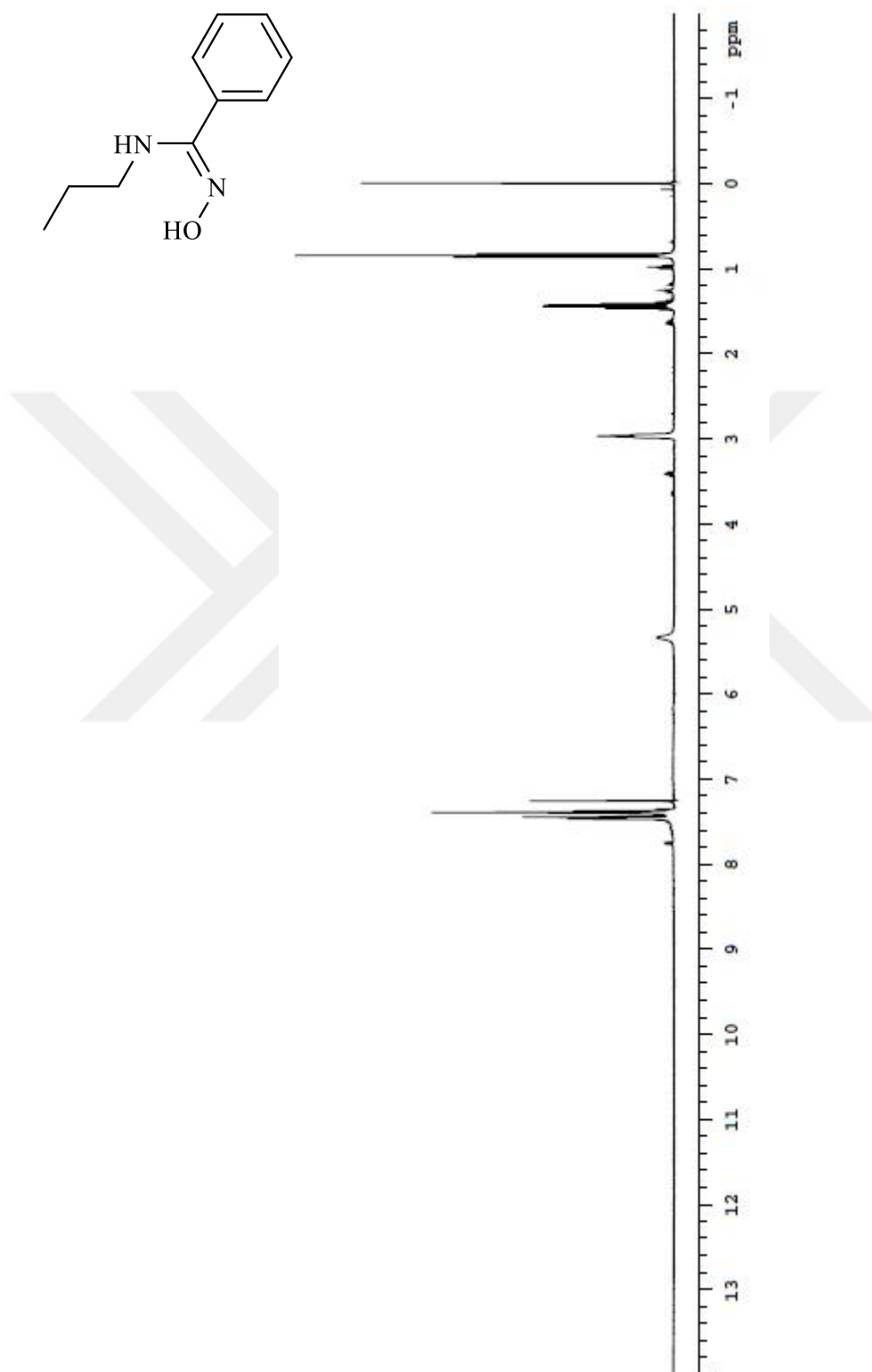
(Z)-N''-hidroksibenzimidohidrazid (99b)



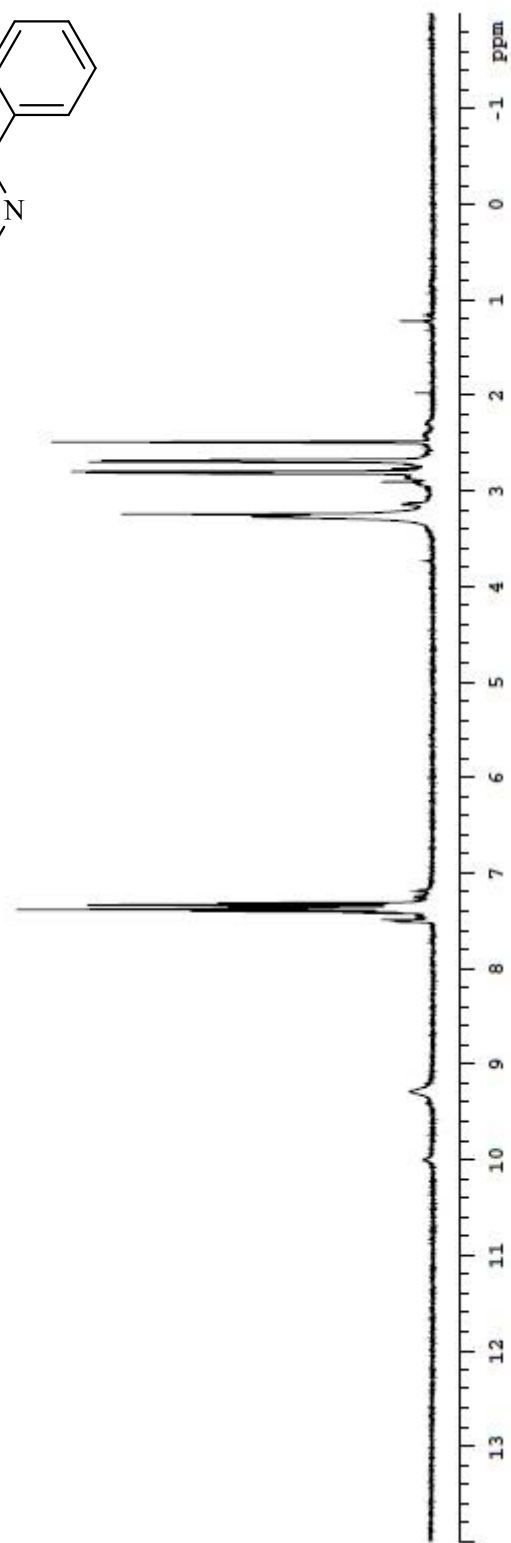
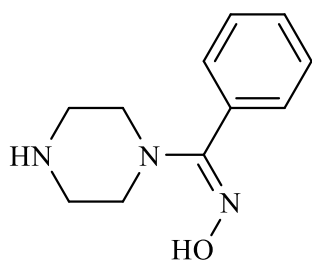
(Z)-N'-Hidroksibenzimidamit (99c)



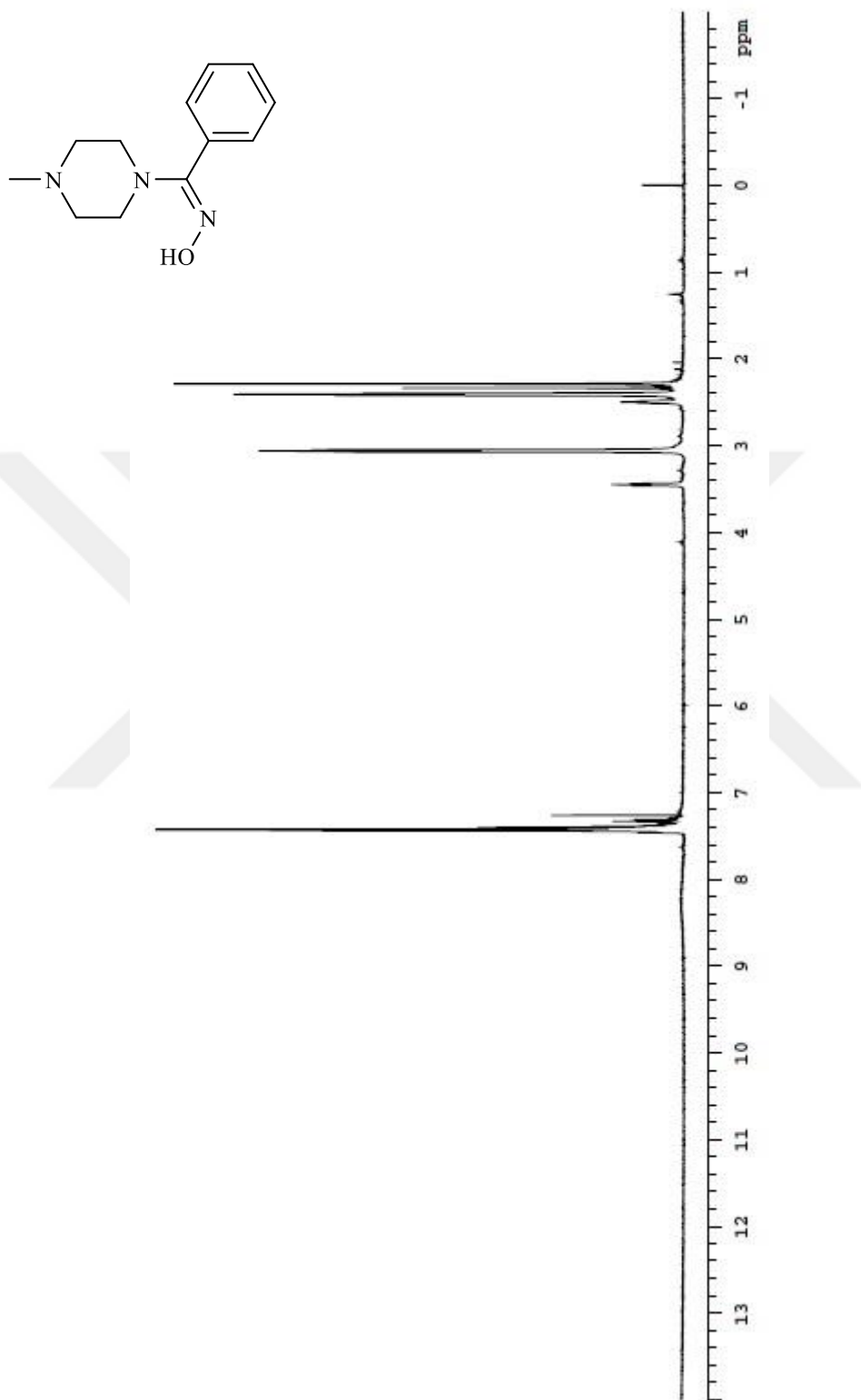
(Z)-N'-hidroksi-N-propilbenzimidamit (99d)



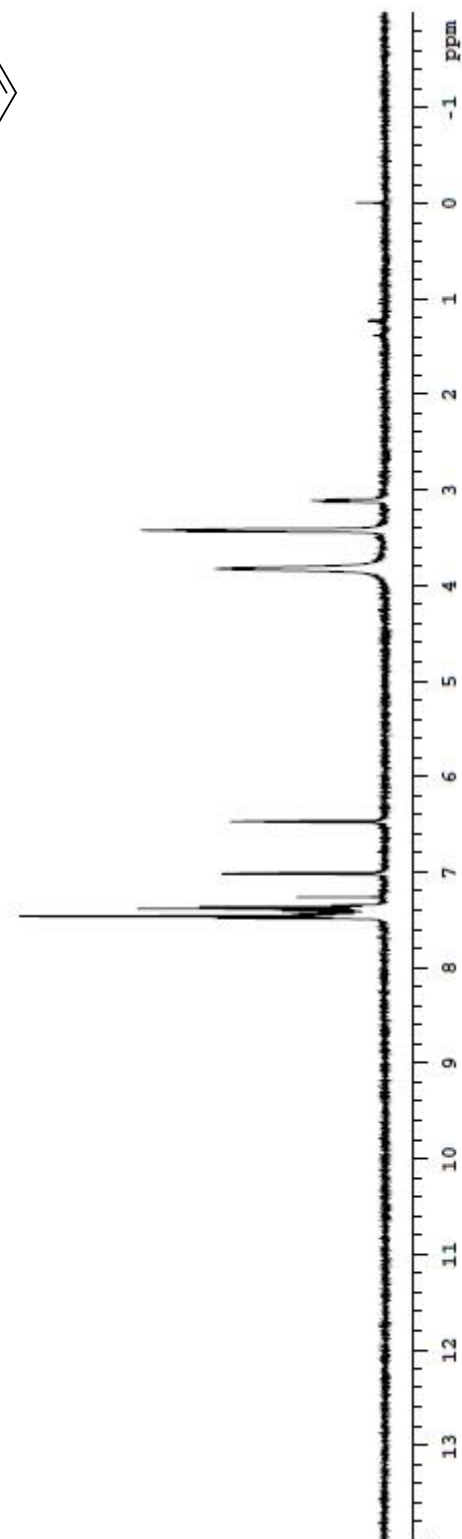
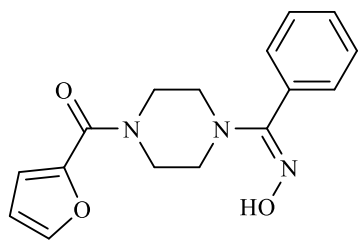
(Z)-fenil(piperazin-1-il) metanon oksim (99e)



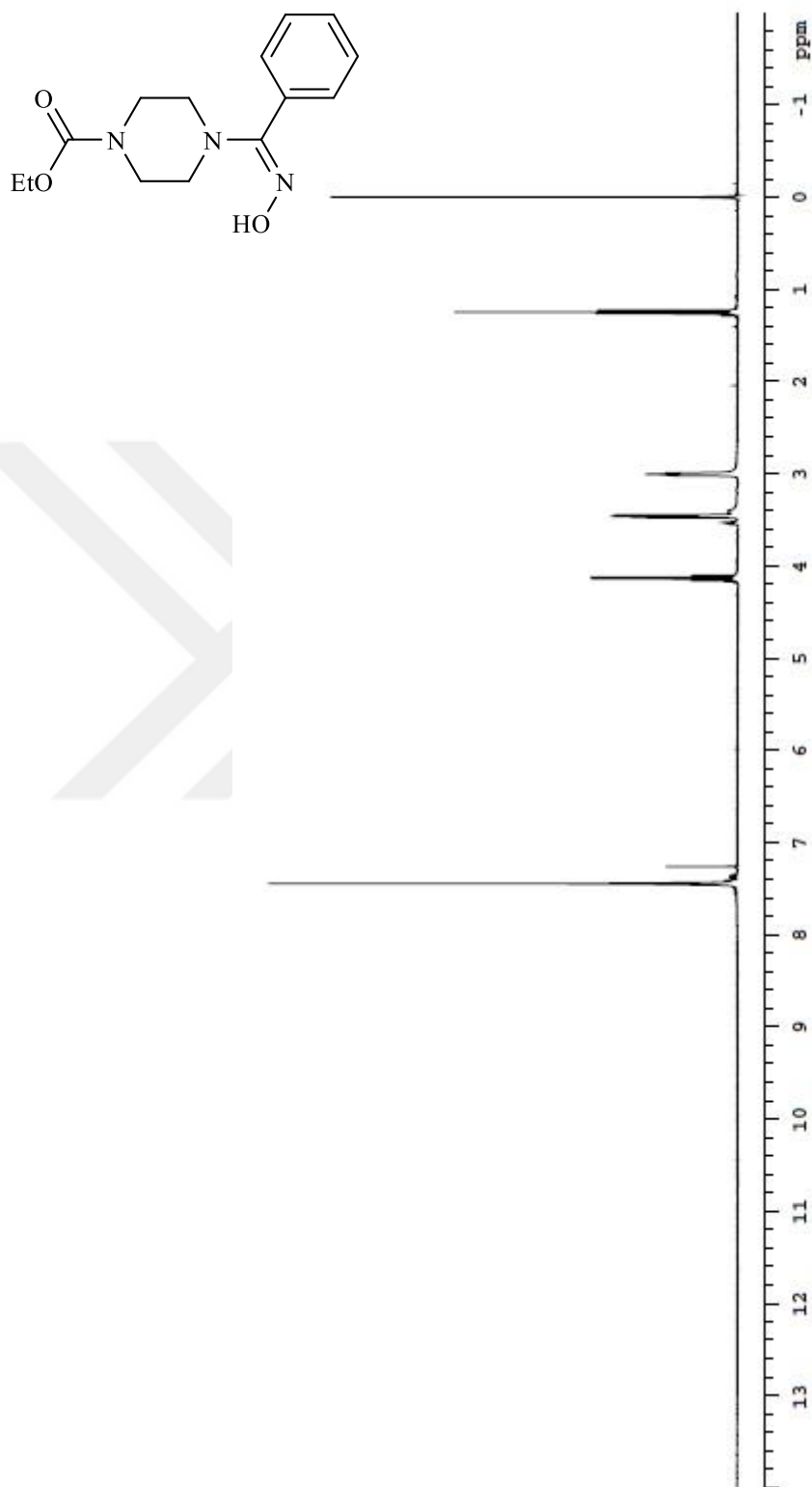
(Z)-(4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanon oksim (99f)



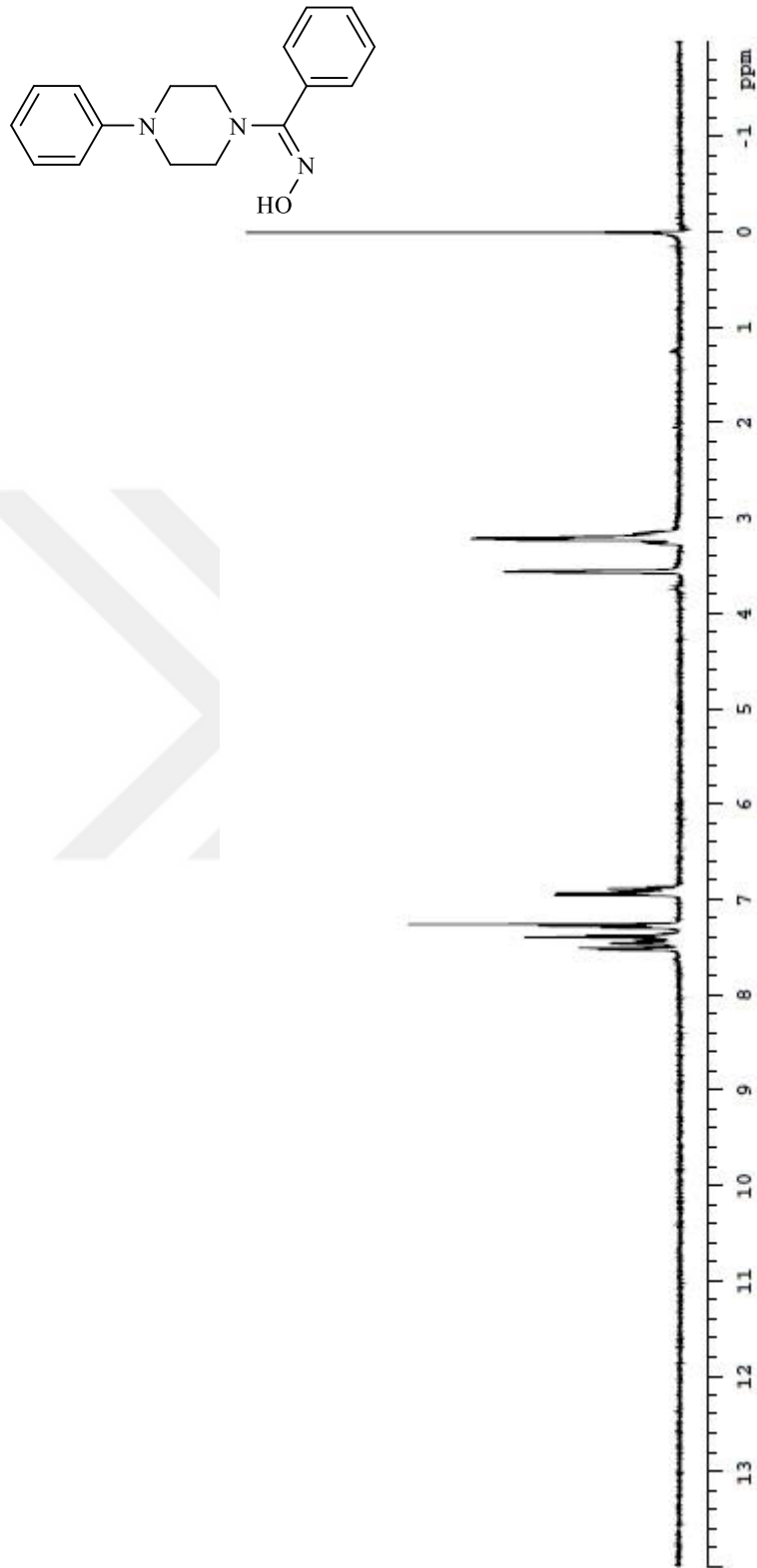
(Z)-furan-2-il(4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-il)metanon (99g)



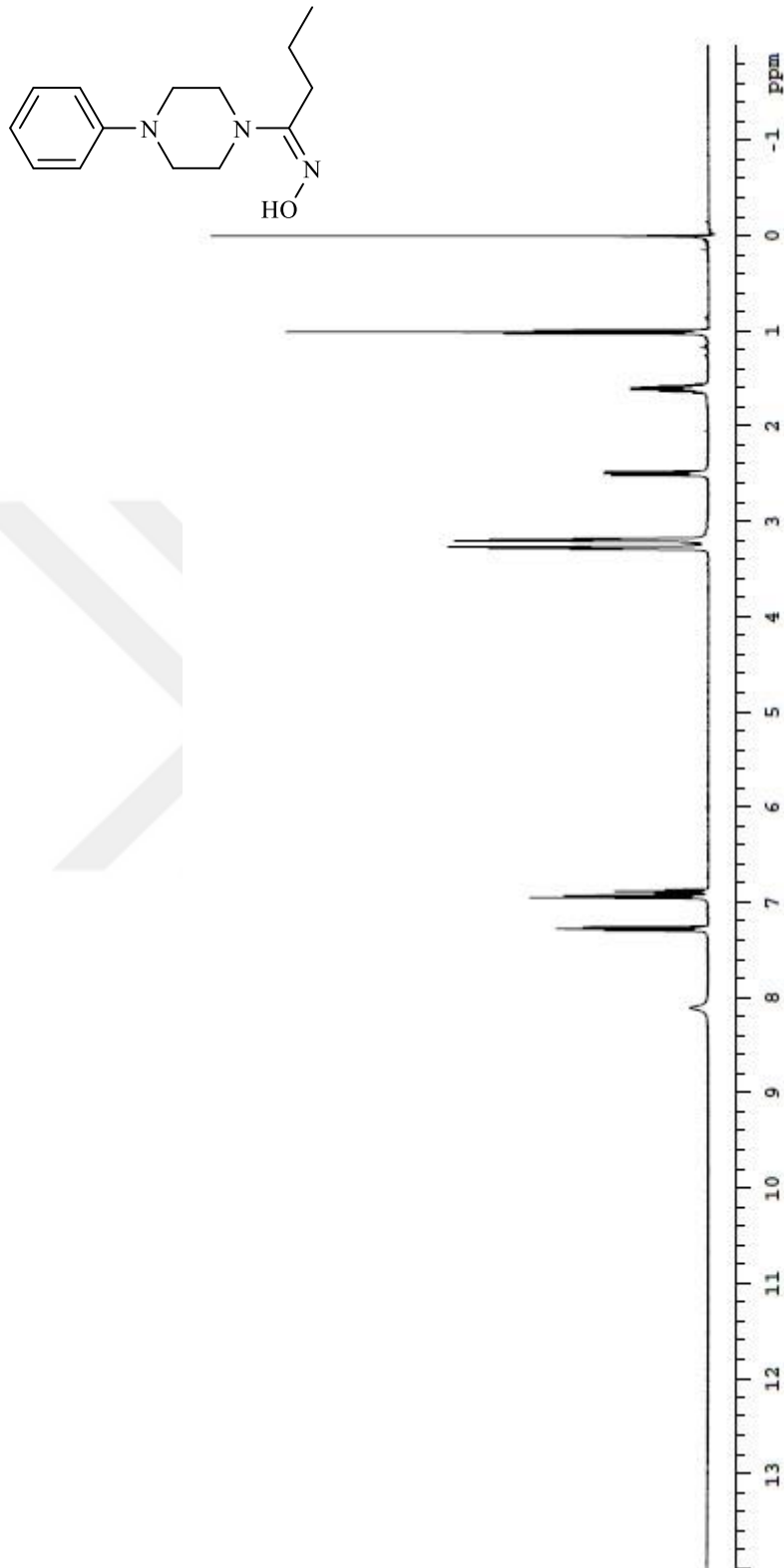
Etil (Z)-4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-karboksilat (99h)



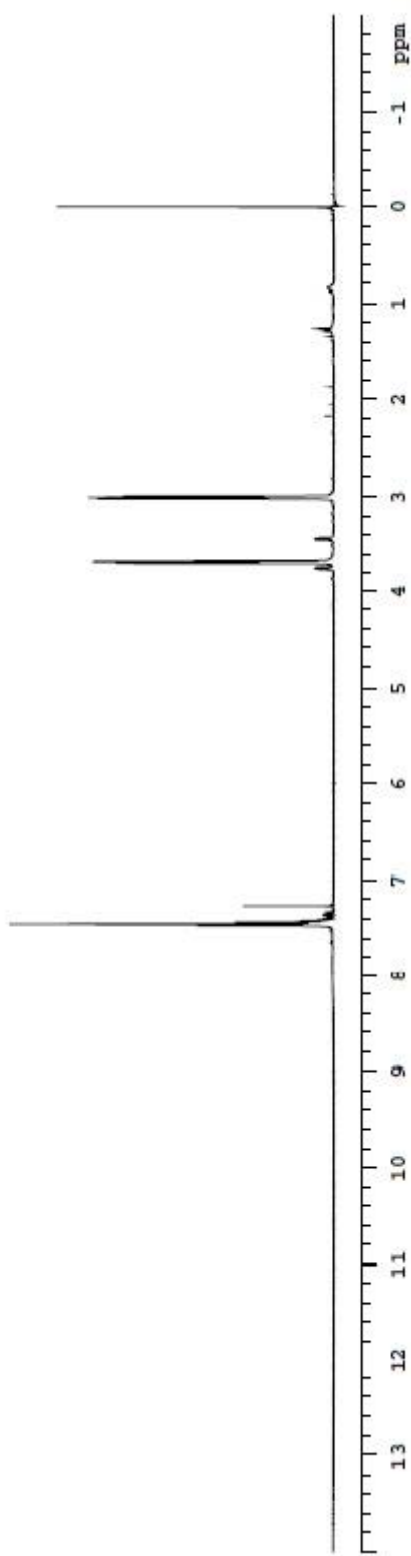
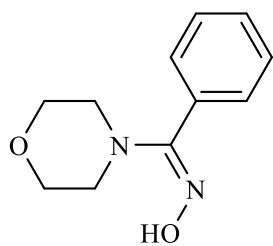
(Z)-fenil(4-fenilpiperazin-1-il)metanon oksim (99i)



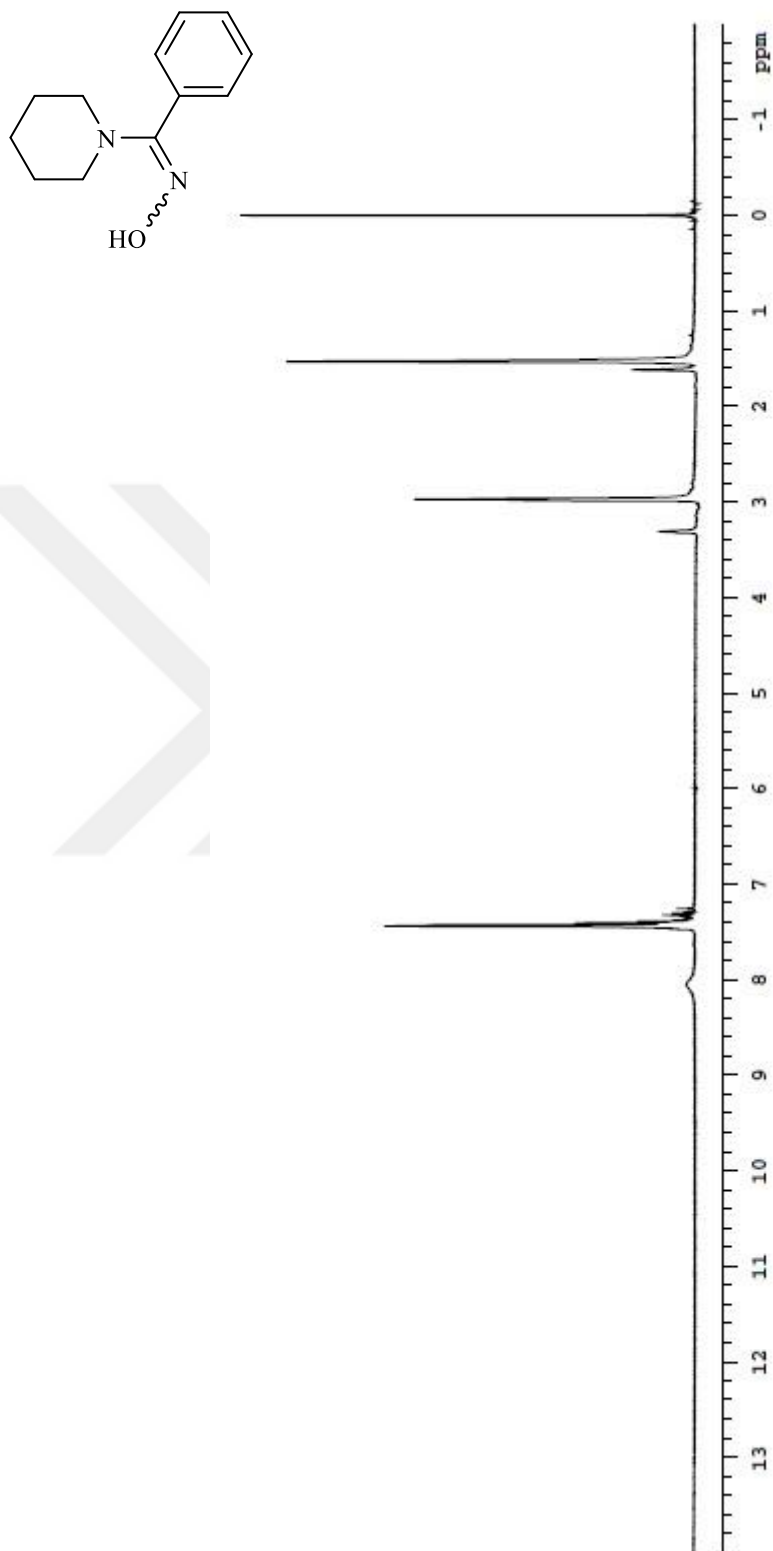
(Z)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)bütan-1-on oksim (99j)



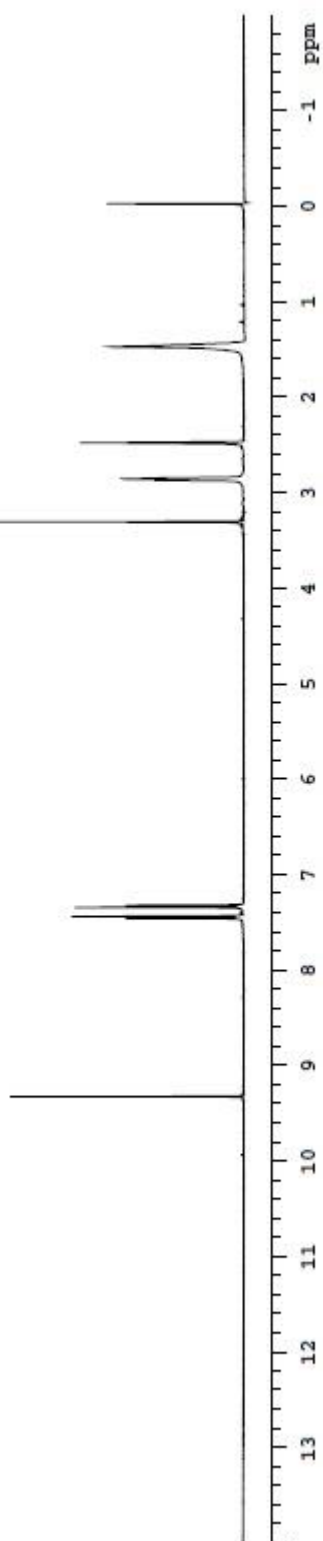
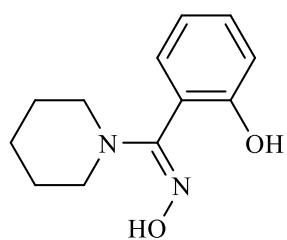
(Z)-morfolin(fenil)metanon oksim (99k)



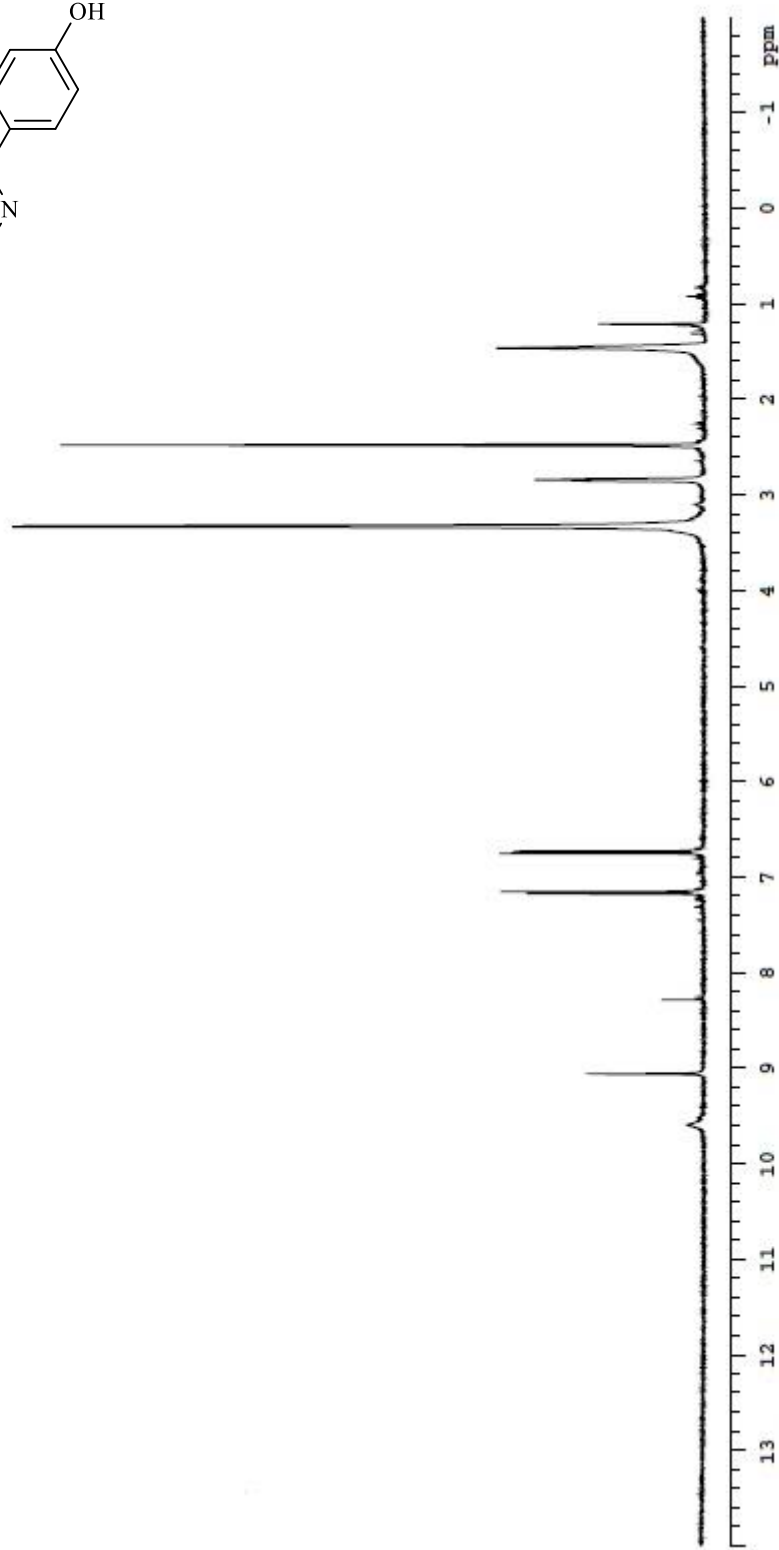
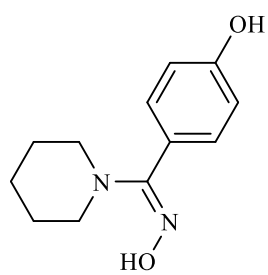
(Z)-fenil(piperidin-1-il)metanon oksim (99I)



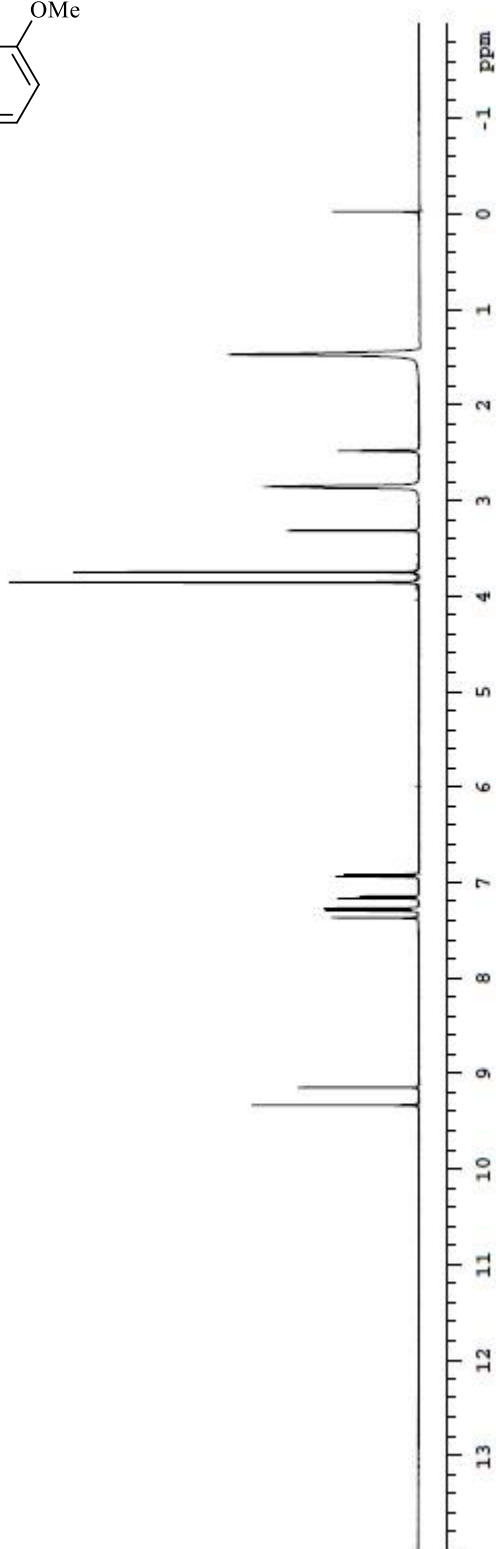
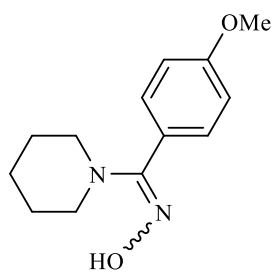
(Z)-(2-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99m)



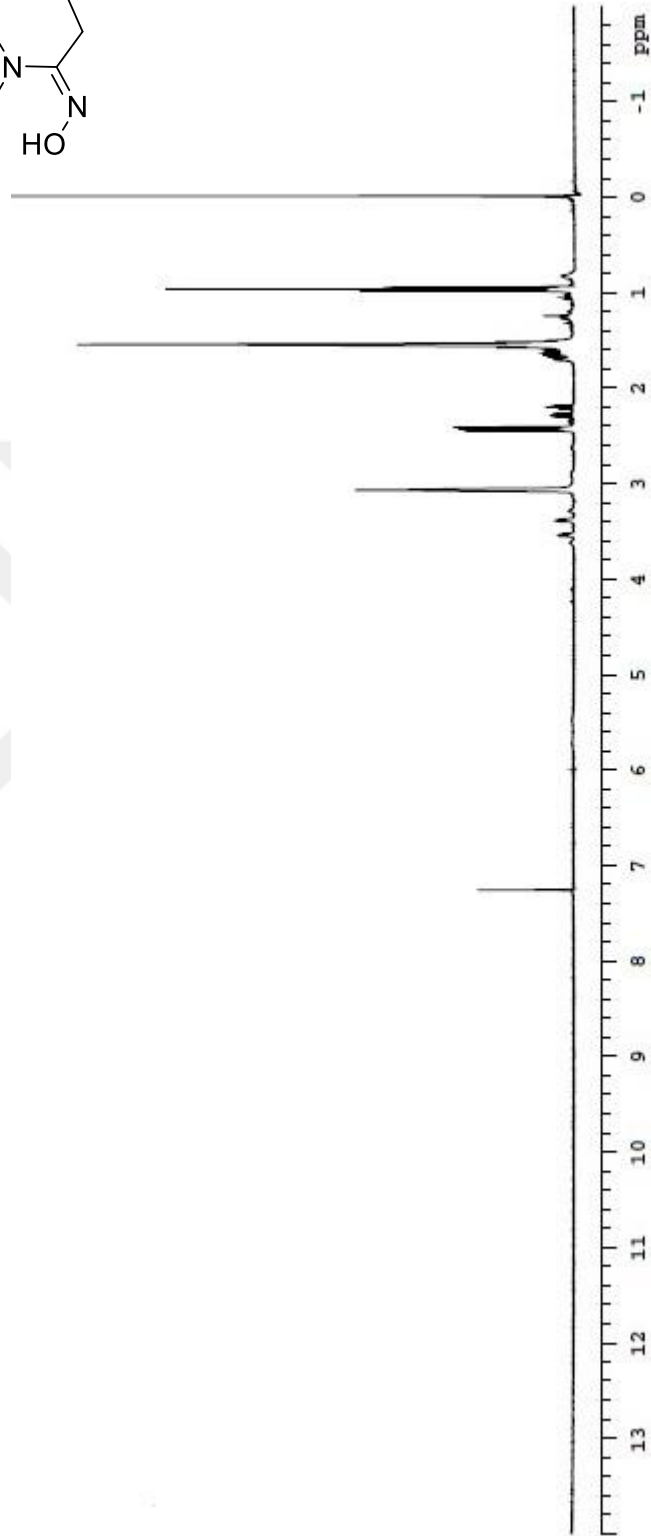
(Z)-(4-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99n)



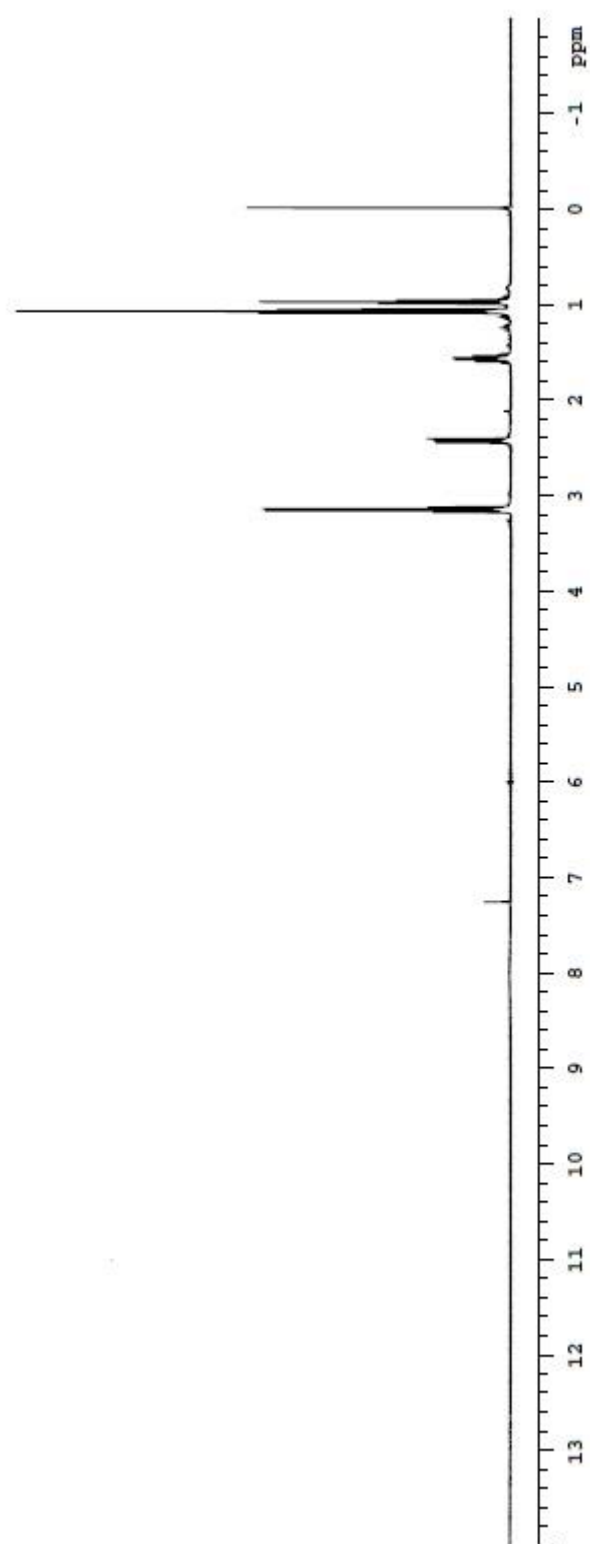
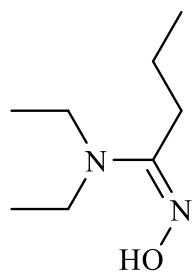
(Z)-(4-metoksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99o)



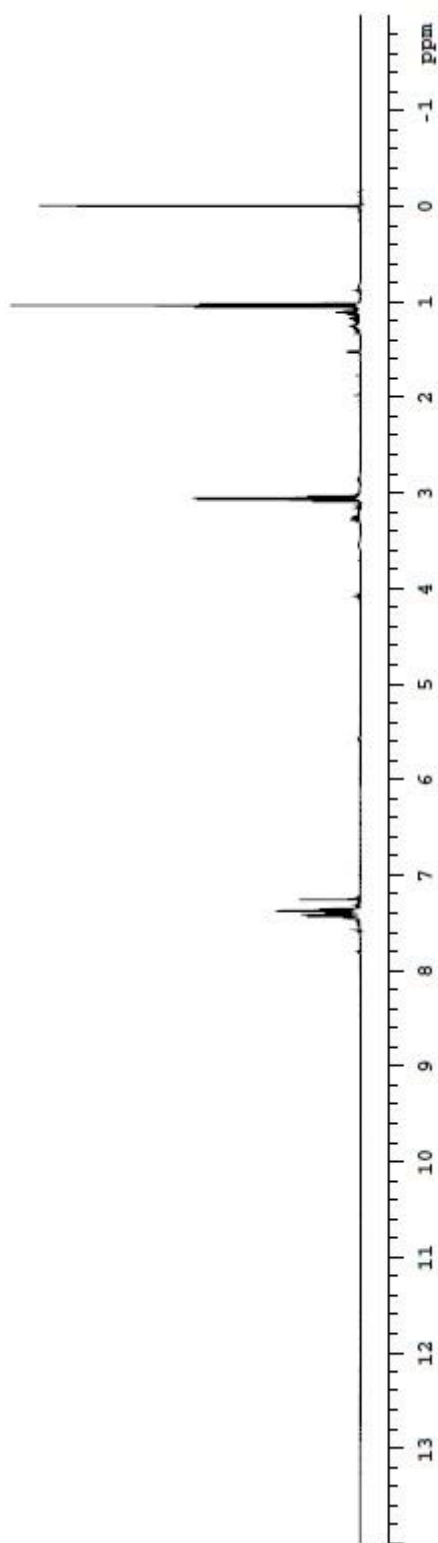
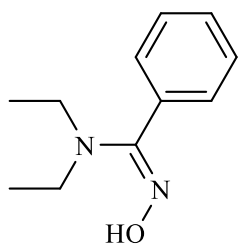
(Z)-1-(piperidin-1-il)bütan-1-on oksim (99p)



(Z)-N,N-dietyl-N'-hidroksibütirimidamit (99r)



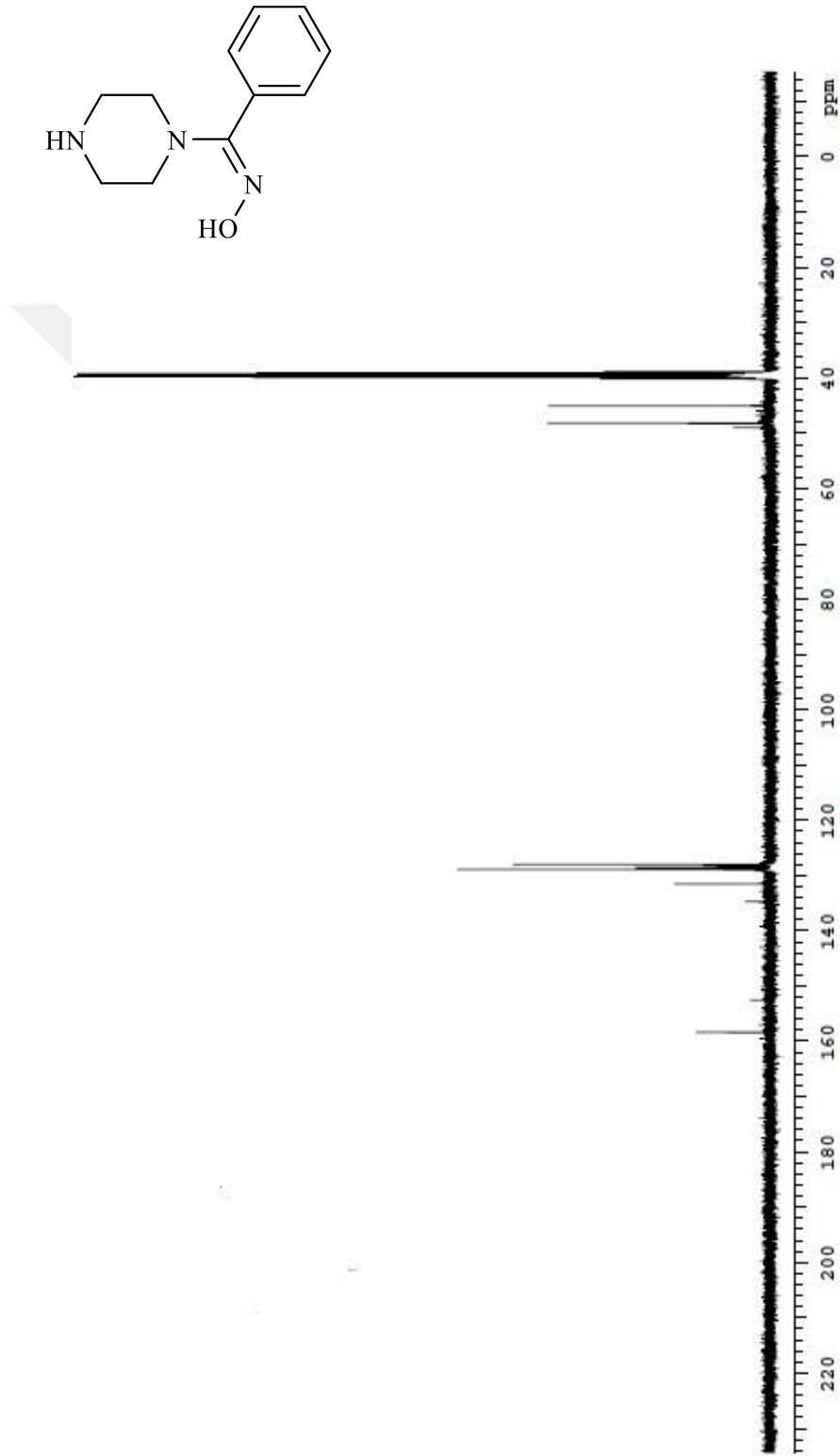
(Z)-N,N-dietyl-N'-hidroksibenzimidamit (99s)



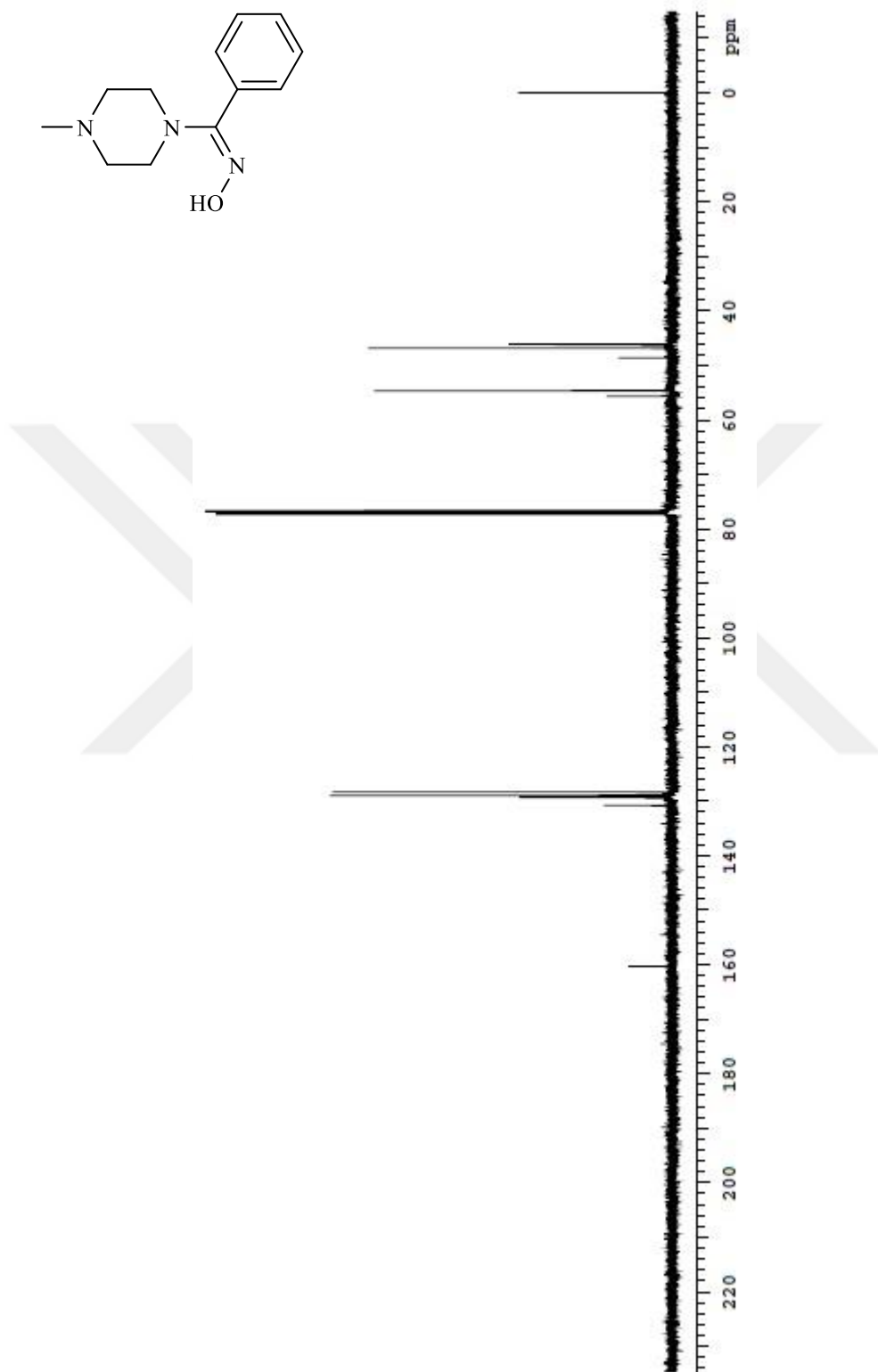
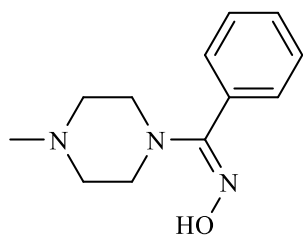
EK-C

¹³C NMR spektrumları

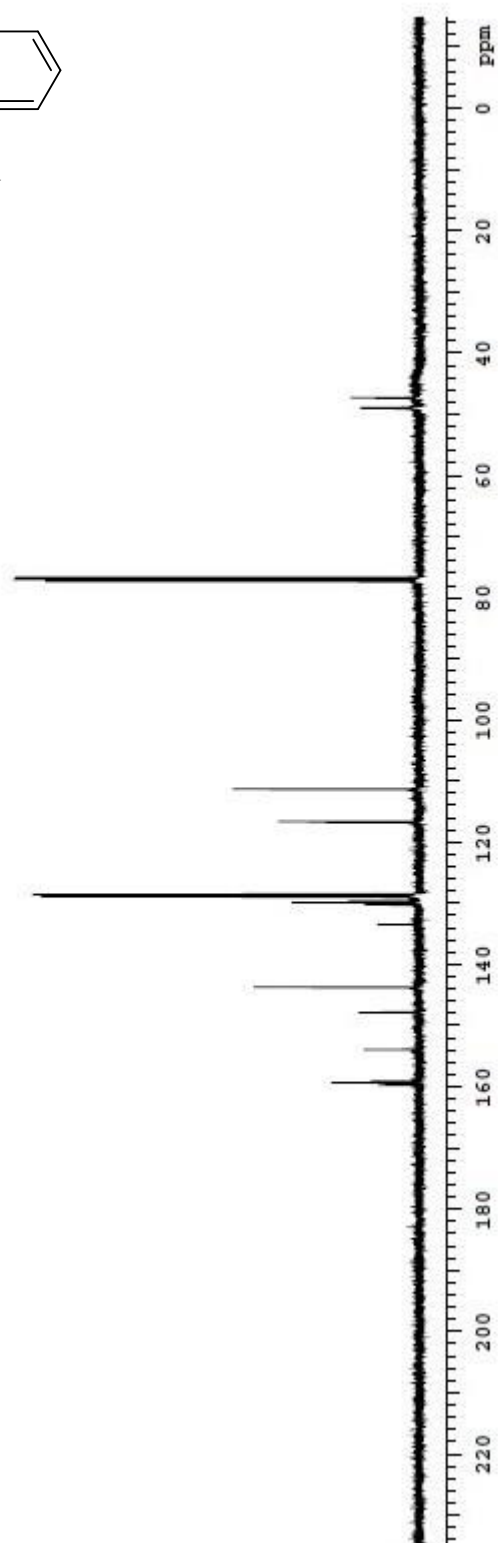
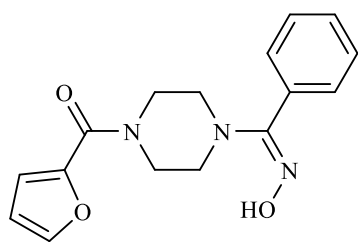
(Z)-fenil(piperazin-1-il) metanon oksim (99e)



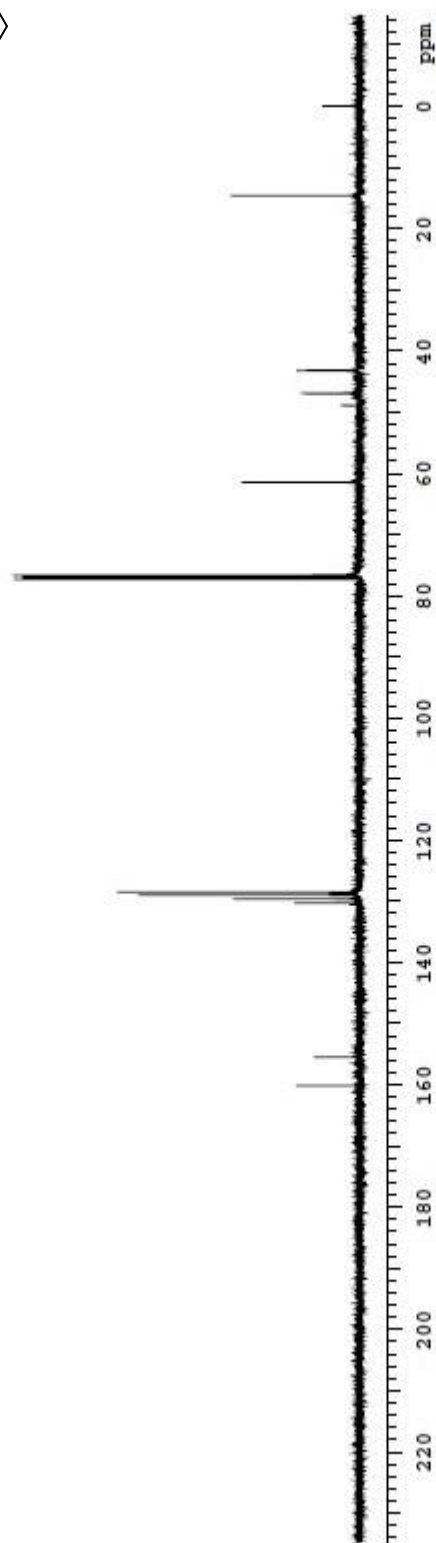
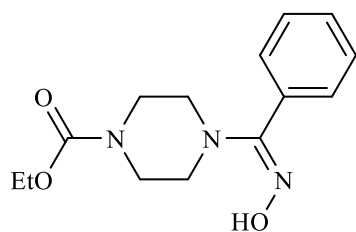
(Z)-(4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanon oksim (99f)



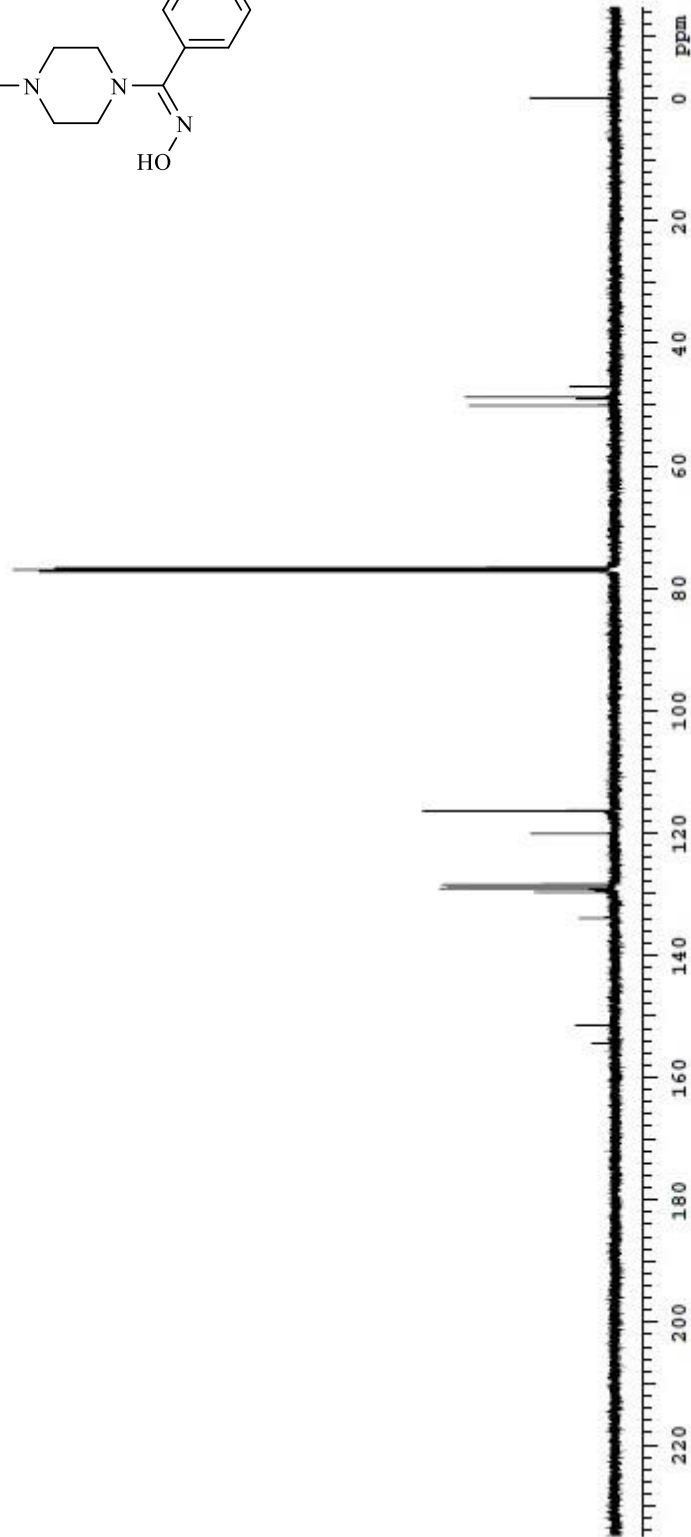
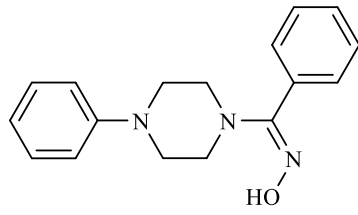
(Z)-furan-2-il(4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-il)metanon (99g)



Etil (Z)-4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-karboksilat (99h)



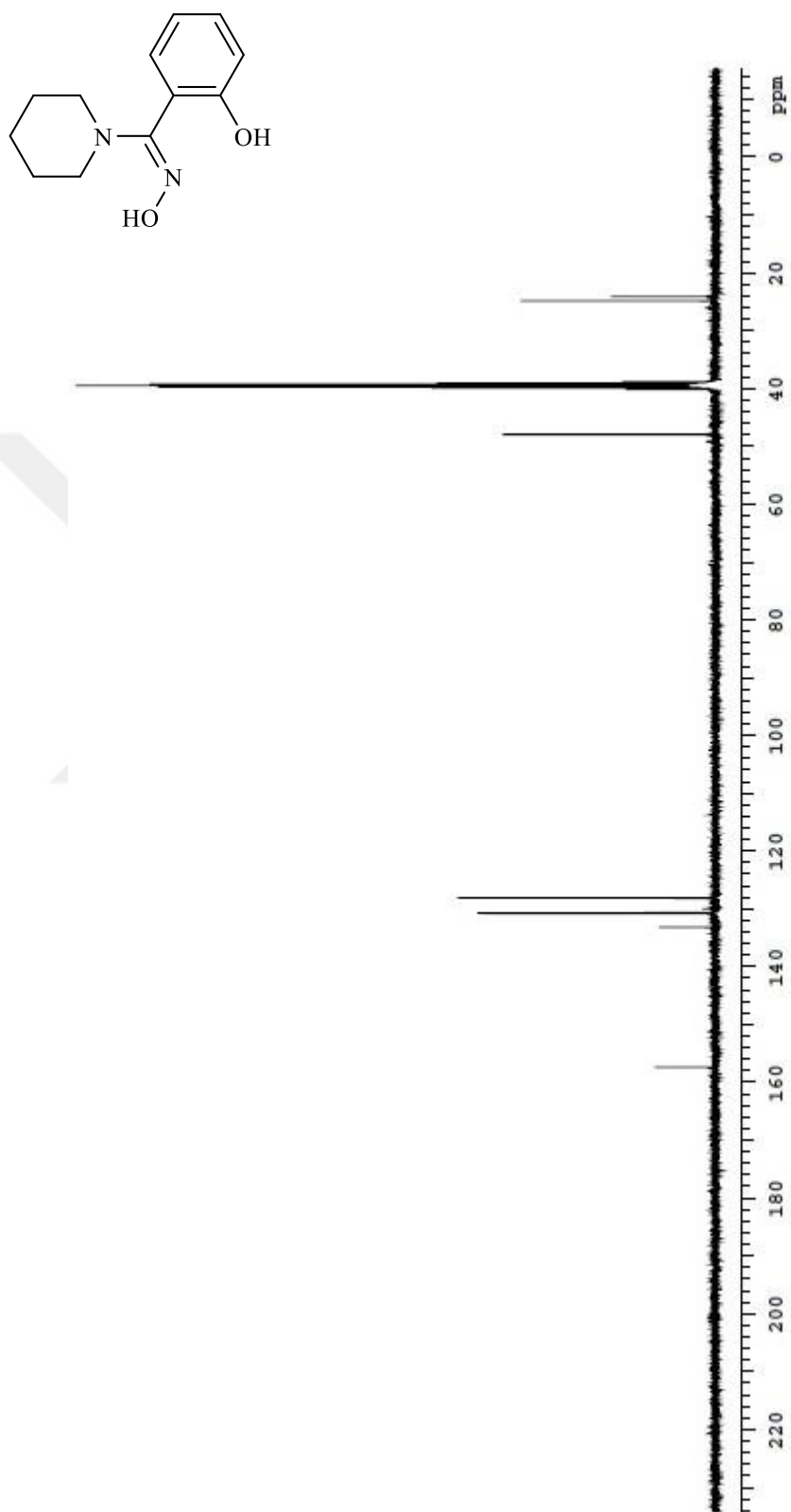
(Z)-fenil(4-fenilpiperazin-1-il)metanon oksim (99i)



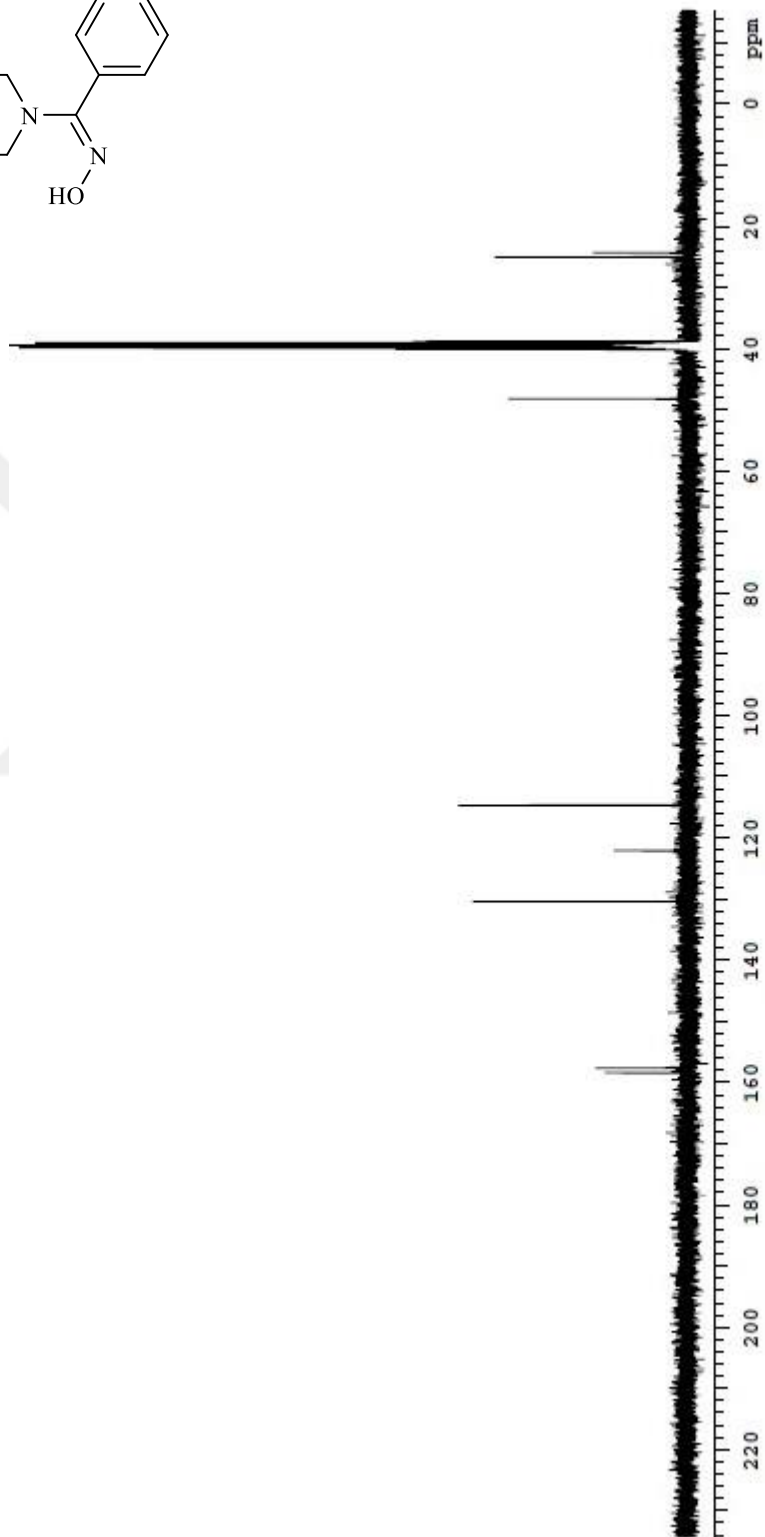
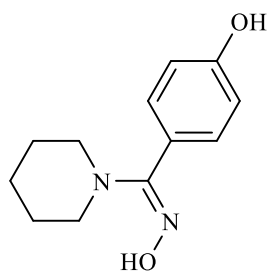
(Z)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)bütan-1-on oksim (99j)



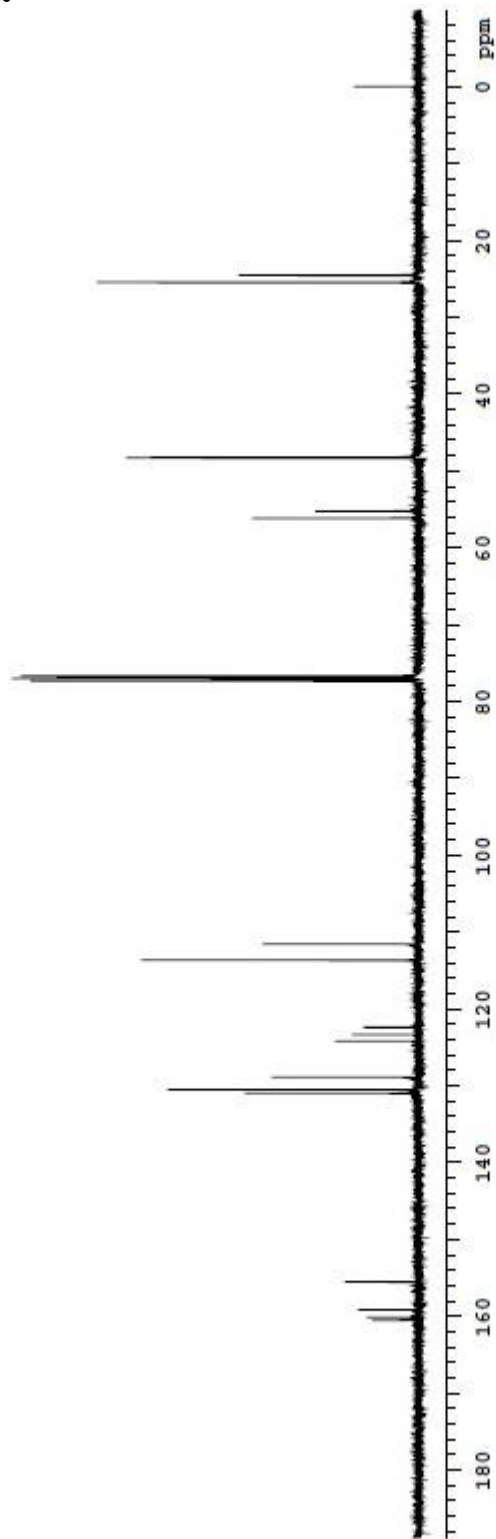
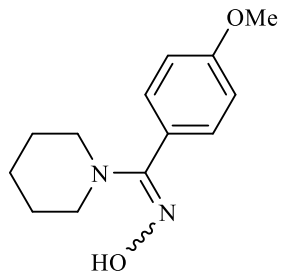
(Z)-(2-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99m)



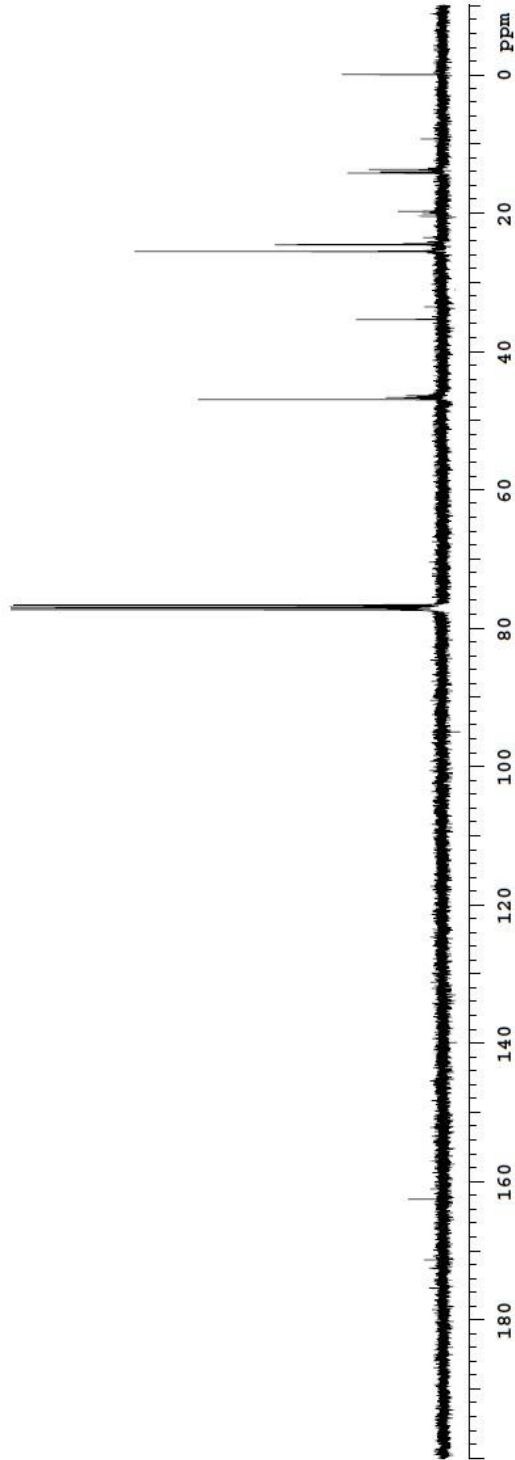
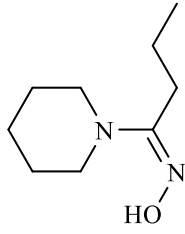
(Z)-(4-hidroksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99n)



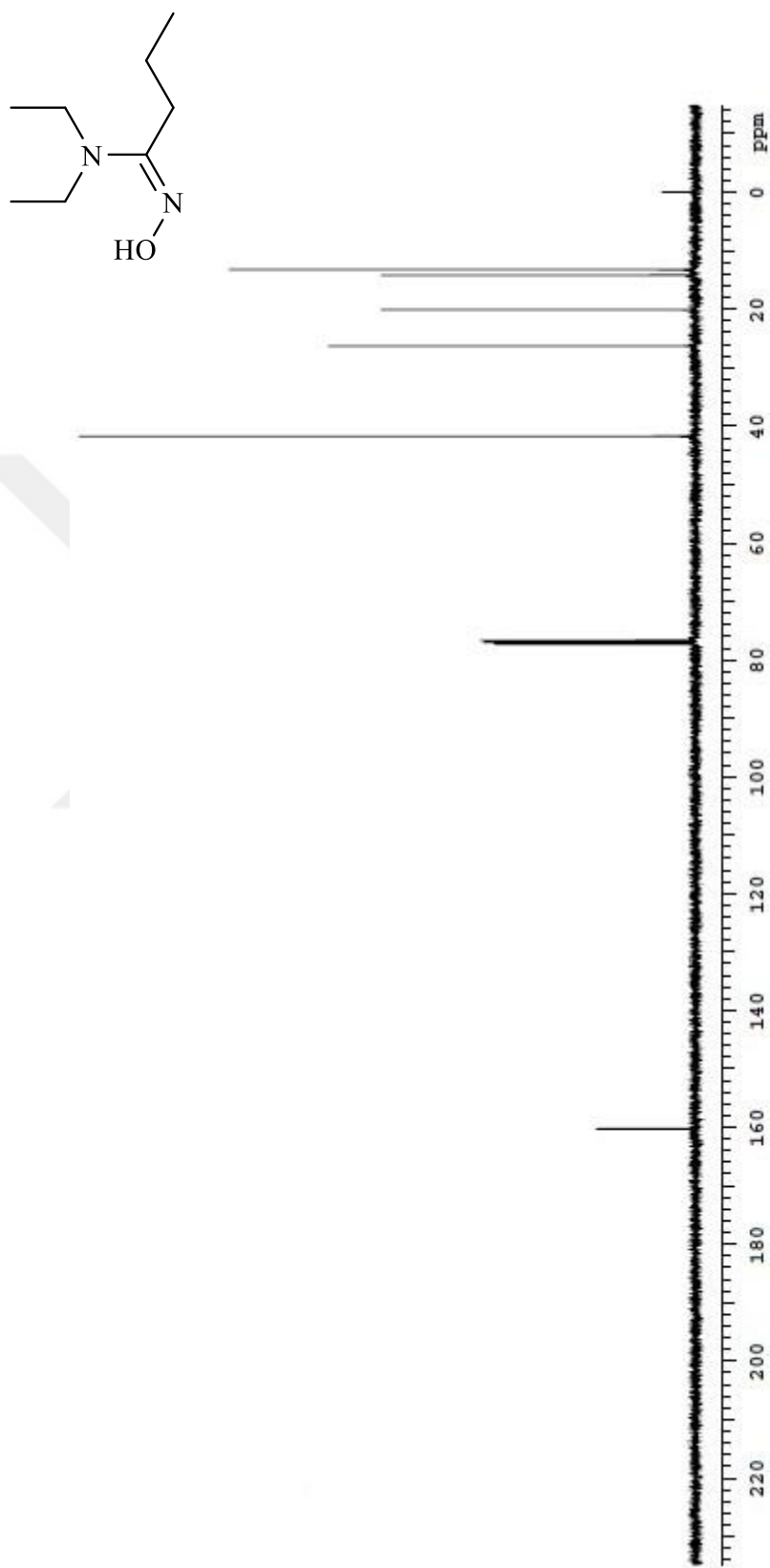
(Z)-(4-metoksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99o)



(Z)-1-(piperidin-1-il)bütan-1-on oksim (99p)



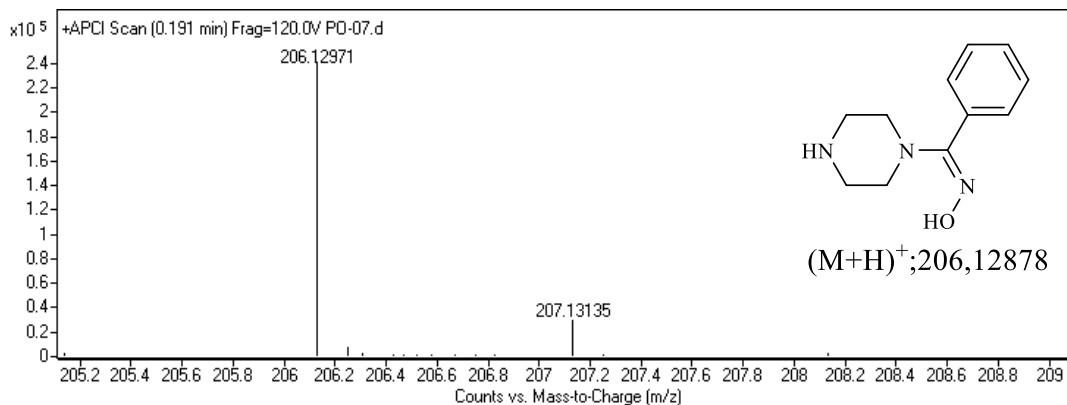
(Z)-N,N-dietil-N'-hidroksibütirimidamit (99r)



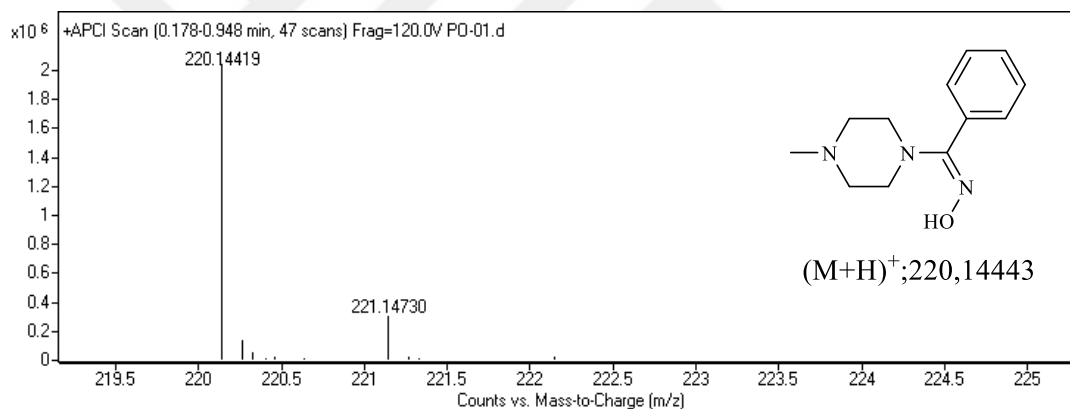
EK-C

HRMS Spektrumları

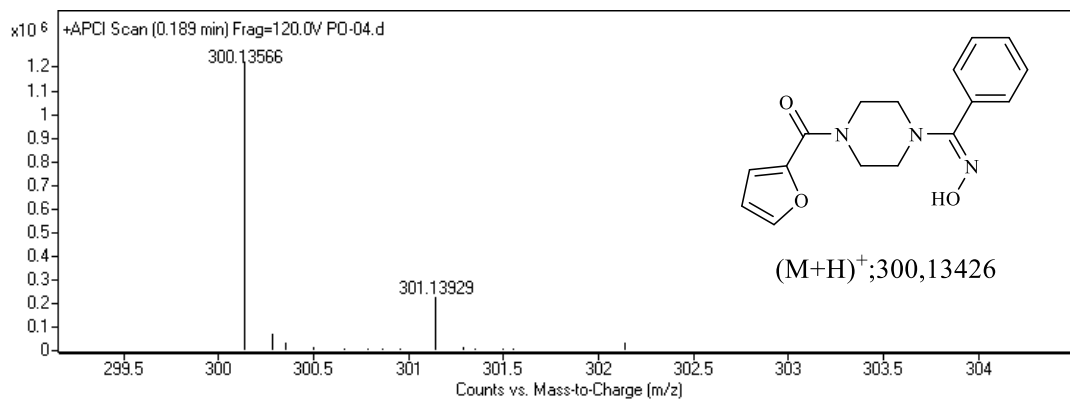
(Z)-fenil(piperazin-1-il) metanon oksim (99e)



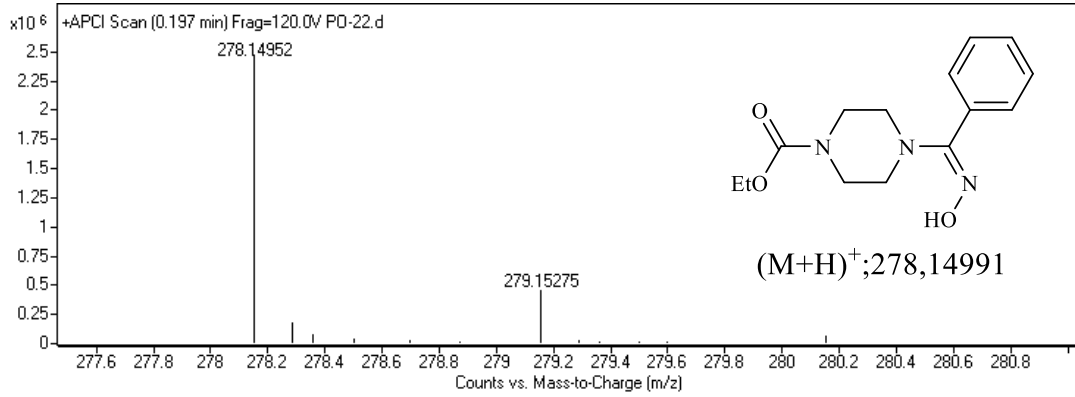
(Z)-(4-metilpiperazin-1-il)(fenil)metanon oksim (99f)



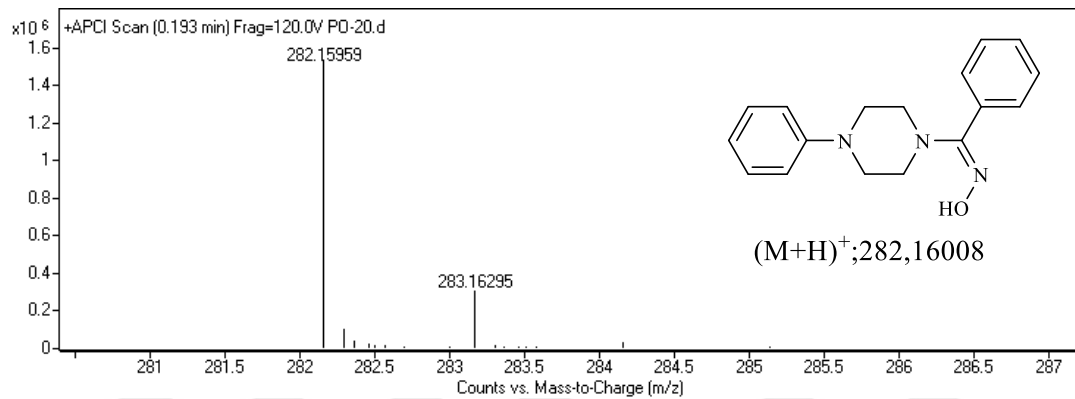
(Z)-furan-2-il(4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-il)metanon (99g)



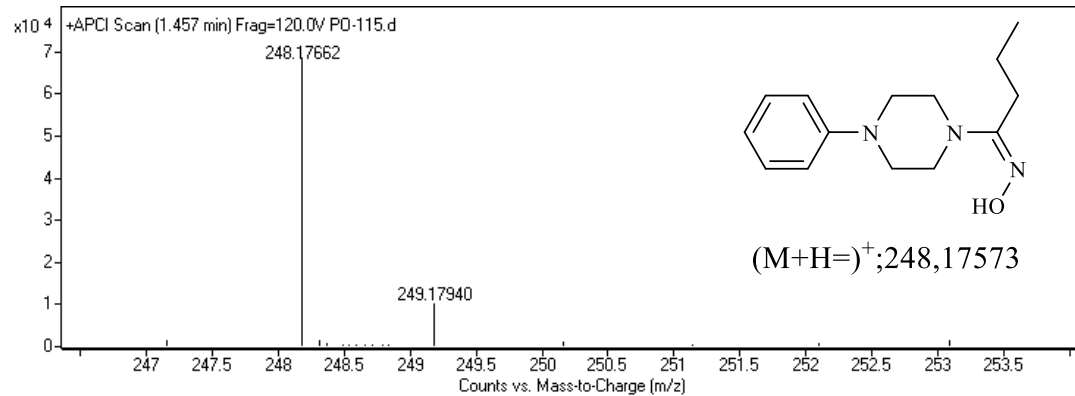
Etil (Z)-4-((hidroksiimino)(fenil)metil)piperazin-1-karboksilat (99h)



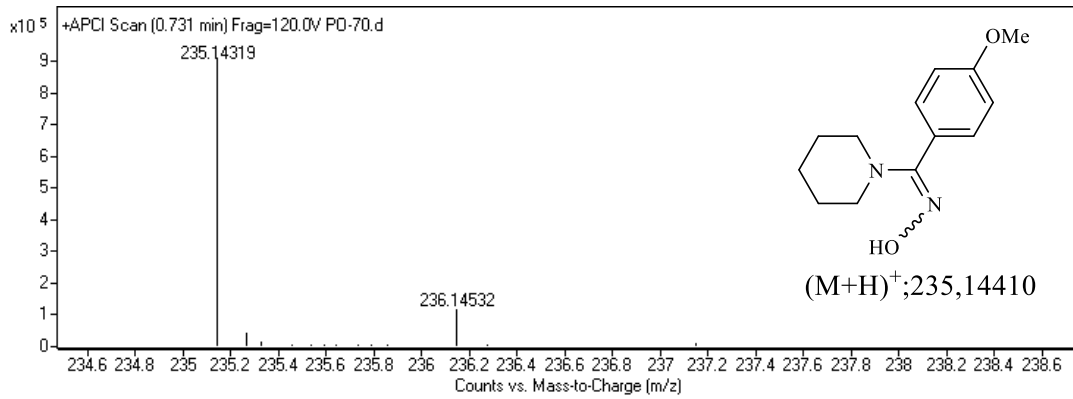
(Z)-fenil(4-fenilpiperazin-1-il)metanon oksim (99i)



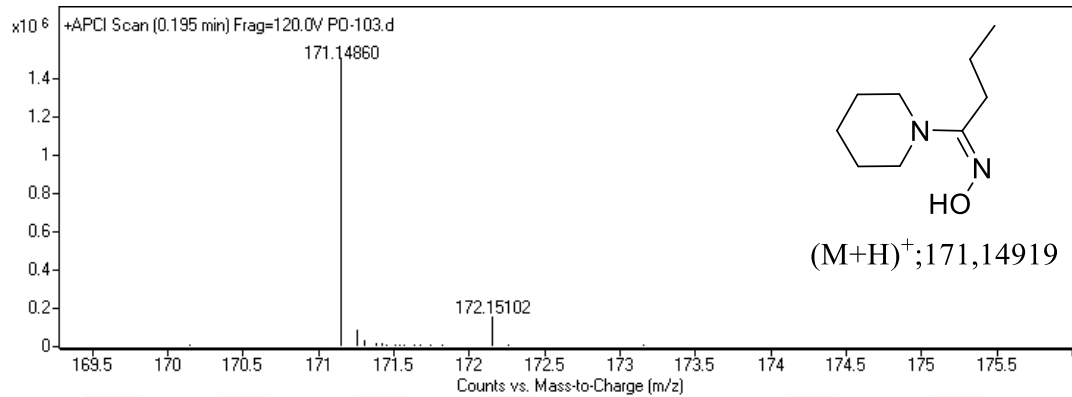
(Z)-1-(4-fenilpiperazin-1-il)bütan-1-on oksim (99j)



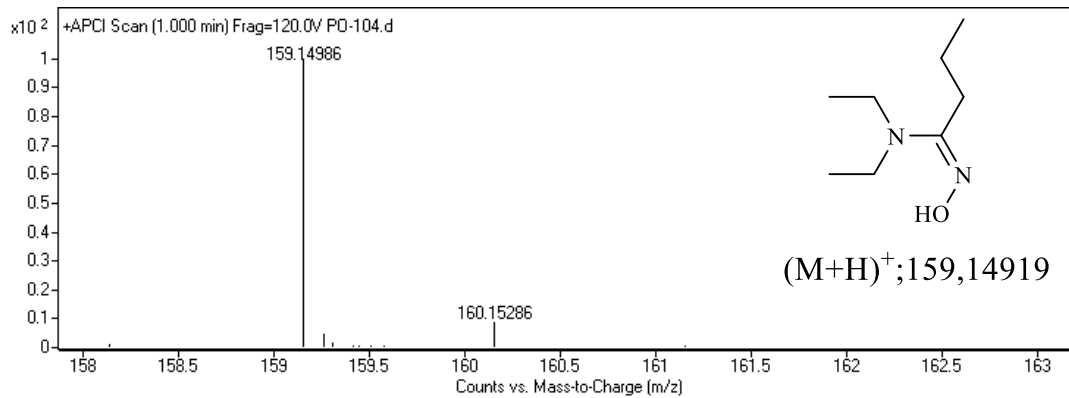
(Z)-(4-metoksifenil)(piperidin-1-il)metanon oksim (99o)



(Z)-1-(piperidin-1-il)bütan-1-on oksim (99p)



(Z)-N,N-dietil-N'-hidroksibütirimidamit (99r)



KİŞİSEL YAYINLAR VE ESERLER

[1] **Kılıç N.**, Sarı S., Yılmaz M., N-sübstitüe Oksimlerin Sentezi ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi, *32. Ulusal Kimya Kongresi (online)*, Türkiye Kimya Derneği, 17-19 Eylül 2020.



ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise öğrenimini İstanbul'da tamamladı. 2013 yılında girdiği Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2018 yılında Kimyager olarak mezun oldu. Şubat 2018 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nde yüksek lisans öğrenimine başladı. Mayıs-Aralık 2020 yılında TÜBİTAK MAM'da COVID'19 projesinde stajyer araştırmacı olarak görev aldı.

