

**BAZI YENİ BENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE ANTİKANSER
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Derya OSMANİYE

Eskişehir, 2017

**BAZI YENİ BENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKANSER
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Derya OSMANİYE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Yusuf Özkay

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Mayıs, 2017

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Derya OSMANİYE'nin "BAZI YENİ BENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ" başlıklı tezi 17/05/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Doç. Dr. Yusuf ÖZKAY Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLİ Anadolu Üniversitesi	
Üye	Doç. Dr. Ayşe Selen ALP Ankara Üniversitesi	

Prof. Dr. Dilek AK
Enstitü Müdürü

ÖZET

BAZI YENİ BENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Derya OSMANİYE

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mayıs, 2017

Danışman: Doç. Dr. Yusuf ÖZKAY

Kanser vücudun çeşitli organ ve sistemlerinde ortaya çıkan karmaşık bir hastalıktır. Dünya çapında kanser kaynaklı ölümlerin 2030 yılına kadar 12 milyona ulaşacağı düşünülmektedir. Yıllar geçtikçe hasta popülasyonunun artmasının sebebi ilaçlara karşı gelişen direnç, selektif olmayan anti kanser ajanlar ve ilaçların toksik etkileri ile açıklanabilir. Dolayısıyla, yeni anti kanser ajan geliştirmesine hala ihtiyaç duyulmaktadır. Benzotiyazol yapısı taşıyan Phortress antikanser aktivite gösteren bir ön ilaçtır. Phortress'in aktif metaboliti Aril hidrokarbon reseptörü (Ahr) için güçlü bir agonisttir ve sitokrom *CYP1A1* gen ekspresyonu üzerinde değişiklik yapar. Bunun yanı sıra hidrofilik bir halka olan piperazin imatinib ve razoksan gibi bazı antikanser ilaçların yapısında bulunmaktadır.

Bu çalışmada, yeni antikanser ajan geliştirmek amacıyla bazı benzoksazol türevleri sentezlenmiştir. Phortress'in yapısında bulunan benzotiyazol yerine biyoizosteri olan benzoksazol getirilmiştir. Polariteyi, hücre membranından geçişi ve antikanser aktiviteyi arttırmak amacıyla yapıya piperazin eklenmiştir. Bileşiklerin sentezleri literatür metotlarına göre gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, 2D-NMR ve yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır.

Antikanser aktivite testleri kolon (HT-29), meme (MCF7), akciğer (A549), karaciğer (HepG2) ve beyin (C6) kanseri hücre tipleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. **3m** ve **3n** kodlu bileşiklerin *CYP1A1/2* enzimi üzerindeki indüksiyon potansiyelleri araştırılmıştır. **3m** ve **3n** bileşikleri için biyotransformasyon çalışmaları LCMS-IT-TOF kullanılarak gerçekleştirilmiştir. **3n** bileşiği ve bazı metabolitleri için docking çalışması gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Benzoksazol, Piperazin, Phortress, Antikanser, *CYP1A1*

ABSTRACT

SYNTHESIS and ANTICANCER ACTIVITY INVESTIGATION OF SOME NOVEL BENZOXAZOLE DERIVATIVES

Derya OSMANİYE

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, May, 2017

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Cancer is a complicated disease which can ensue in different organs and systems of body. Deaths from cancer worldwide are awaited to reach 12 million in the year 2030. The reasons of increase in the patient population over the years are development of resistance to existing chemotherapeutics, non-selective anticancer drugs and toxic effects. Thus, there is still a need to develop new chemotherapeutic agents.

Phortress including benzothiazole moiety is a prodrug displaying anticancer activity. The active metabolite of Phortress is a potent agonist of the aryl hydrocarbon receptor (Ahr) and switches on cytochrome P450 CYP1A1 gene expression. Besides, piperazine, a hydrophylic structure, is found in the structure of some anticancer drugs as imatinib and razoxsan.

In this study, some benzoxazole derivatives were synthesized to develop new anticancer agents. The benzothiazole ring in Phortress altered with its bioisoster benzoxazole. Piperazine was added to structure of compounds to increase polarity, transport through cell membrane and anticancer activity. Syntheses of compounds were performed according to literature methods. Their structures were elucidated by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, 2D-NMR and HRMS spectroscopic methods.

Anticancer activity tests were performed on colon (HT-29), breast (MCF7), lung (A549), liver (HepG2) and brain (C6) carcinoma cell types. Induction potential of the compounds **3m** and **3n** on CYP1A1/2 enzymes was investigated. Biotransformation studies for **3m** and **3n** was examined by LCMS-IT-TOF system. Docking studies for compound **3n** and its some metabolites were performed.

Keywords: Benzoxazole, Piperazine, Phortress, Anticancer, CYP1A1

17/05/2017

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalardan bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmamın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan "bilimsel intihal tespit programı"yla tarandığını ve hiçbir şekilde "intihal içermediğini" beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

DERYA OSMANİYE

ÖNSÖZ

Hazırlamış olduğum bu yüksek lisans tezinin her aşamasında beni sabırla dinleyen, değerli bilgi ve katkılarıyla destek olan, benden zamanını ve yardımlarını esirgemeyen, hayatımın her aşamasında bana yol gösteren, benim için sonsuz güvenin tanımlarından biri olan tez danışmanım, Sayın Hocam Doç. Dr. Yusuf Özkay’a,

Severek yaptığım mesleğimi neden sevdiğimi her cümlesinde hissettiğim bilim sevgisiyle bana hatırlatan, yoğun programlarına rağmen bize zaman ayıran, değerli bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemedi bizlerle paylaşan, Sayın Hocam Prof. Dr. Zafer Asım Kaplancıklı’ya,

Her anımda yanımda olan, tez çalışmalarım süresince bütün huysuzluklarımı alttan alan, bu yüksek lisans tezi ile ilgili aktivite çalışmalarında büyük bir özveri ile çalışan, her yorulduğumda yardımına koşan, bendeki yerini tarif etmemin mümkün olmadığı dostum, kardeşim Ecz. Büşra Korkut’a

Çalışmalarım süresince benimle birlikte aynı heyecanı paylaşan, bu tez süresince büyük emek ve özveri harcayan, desteklerini hayatımın her alanında hiçbir şekilde benden esirgemeyen değerli hocalarım Arş. Gör. Begüm Nurpelin Sağlık ve Uzm. Serkan Levent’e,

Her zaman içtenlikleriyle yanımda olduklarını bildiğim, stresli anlarımda beni motive eden, yardımlarını benden esirgemeyen değerli hocalarım Arş. Gör. Ulviye Çevik Acar, Arş. Gör. Betül Kaya Çavuşoğlu ve arkadaşım Ecz. Asaf Evrim Evren’e,

Her zaman sevgi ve desteklerini hissettiğim Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki saygıdeğer hocalarıma,

Sentezlediğim bileşiklerin aktivite testlerini büyük bir özveri ile gerçekleştiren, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalının değerli öğretim üyesi Doç. Dr. Sinem Ilgın’a, Hayatım boyunca aldığım her kararda benim yanımda olan, desteklerini hep hissettiğim, mutluluğumu ve mutsuzluğumu benimle birlikte yaşayan, böyle bir anne ve babanın çocuğu olduğum için hep gurur duyduğum babam Yaşar Osmaniye ve annem Nigar Osmaniye’ye,

En büyük destekçilerim, hayatımın bu kadar güzel olmasının en tatlı sebepleri, birlikte yaptığımız her şeyden büyük zevk aldığım biricik ablam Fatma Perçin’e, neşe kaynağımız kardeşim Nafiye Osmaniye’ye ve hayatımıza yeni giren ama bendeki abi boşluğunu dolduran abim Osman Perçin’e

En içten teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	v
ÖNSÖZ.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	xxiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. KAYNAK BİLGİSİ.....	10
2.1. Benzoksazol Halkası ile İlgili Genel Bilgiler.....	10
2.2. Benzoksazol Halkasına ait Bazı Sentez Yöntemleri.....	11
2.3. Antikanser Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzoksazol Türevleri.....	12
2.4. Antikanser Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Piperazin Türevleri	23
3. GEREÇLER.....	39
3.1. Kullanılan Maddeler.....	38
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	41
4. YÖNTEMLER.....	42
4.1. Sentez Çalışmaları.....	42
4.1.1. 2-sübstitüe-4-(5-sübstitüebenzo[d]oksazol-2-il)anilin sentezi (Yöntem A).....	42
4.1.2. 2-Kloro-N-(2-sübstitüe-4-(5-sübstitüebenzo[d]oksazol-2- il)fenil)asetamit türevlerinin sentezi (Yöntem B).....	42
4.1.3. 2-(4-(2-sübstitüe)piperazin-1-il)-N-(2-metil-4-(5- metilbenzo[d]oksazol-2- il)fenil)asetamit türevlerinin sentezi (Yöntem C)	43
4.2. İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması.....	43

4.3. Erime Noktalarının Tespiti.....	44
4.4. IR Spektrumlarının Alınması	44
4.5. ¹ H NMR Spektrumlarının Alınması.....	44
4.6. ¹³ C NMR Spektrumlarının Alınması.....	44
4.7. 2D NMR Spektrumlarının Alınması	44
4.8. Kütle Spektrumlarının Alınması.....	45
4.9. Antikanser Aktivite Çalışmaları.....	45
4.9.1. MTT yöntemi ile bileşiklerin sitotoksik etkilerinin belirlenmesi.....	45
4.9.1.1. Hücrelerin çoğaltılması.....	45
4.9.1.2. Hücrelerin plakalara ekilmesi	46
4.9.1.3. MTT Sitotoksikite Testinin Uygulanması.....	46
4.9.2. BrdU proliferasyon yöntemi ile bileşiklerin antiproliferatif etkilerinin belirlenmesi.....	47
4.9.2.1. Hücrelerin plakalara ekilmesi	47
4.9.2.2. BrdU Proliferasyon Yönteminin Uygulanması.....	48
4.9.3. Anneksin V/PI yöntemi ile bileşiklerin apoptotik etkilerinin belirlenmesi.....	49
4.9.3.1. Hücrelerin Plakalara Ekilmesi	49
4.9.3.2. Anneksin/PI Yönteminin Uygulanması.....	50
4.10. <i>İn-vitro</i> Biyotransformasyon Çalışmaları.....	50
4.11. CYP1A1/2 İndüksiyon Yöntemi.....	51
4.12. Moleküler Modelleme Çalışmaları.....	51
5. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	53
5.1. Sentez Çalışmaları.....	53
5.1.1. 2-sübstitüe-4-(5-sübstitübenzo[d]oksazol-2-il)anilin türevleri (1a-1h).....	53
5.1.2. 2-Kloro-N-(2-sübstitüe-4-(5-sübstitübenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit türevleri (2a-2h).....	53
5.1.2.1. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)fenil)-2-kloroasetamit (2a).....	54
5.1.2.2. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)-2-kloroasetamit (2b).....	54

5.1.2.3. 2-kloro-N-(4-(5-metilbenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit (2c).....	59
5.1.2.4. 2-kloro-N-(2-metil-4-(5-metilbenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit (2d).....	64
5.1.2.5. 2-Kloro-N-(4-(5-florobenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit (2e).....	69
5.1.2.6. 2-Kloro-N-(4-(5-florobenzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)asetamit (2f).....	74
5.1.2.7. 2-Kloro-N-(4-(5-klorobenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit (2g).....	79
5.1.2.8. 2-Kloro-N-(4-(5-klorobenzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)asetamit (2h).....	79
5.1.3. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)fenil)-2-(4-(sübstiüe)piperazin-1-il)asetamid türevleri.....	84
5.1.3.1. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)fenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)asetamid (3a).....	84
5.1.3.2. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)fenil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)asetamid (3b).....	89
5.1.3.3. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)asetamid (3c).....	94
5.1.3.4. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)asetamid (3d).....	99
5.1.3.5. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)fenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)asetamid (3e).....	104
5.1.3.6. 2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-(5-metilbenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamid (3f).....	109
5.1.3.7. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(2-metil-4-(5-metilbenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamid (3g).....	114
5.1.3.8. 2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(2-metil-4-(5-metilbenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamid (3h).....	119
5.1.3.9. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-(5-florobenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamid (3i).....	124
5.1.3.10. 2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-(5-florobenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamid (3j).....	129

5.1.3.11. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-(5-florobenzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)asetamid (3k).....	134
5.1.3.12. 2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-(5-florobenzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)asetamid (3l).....	139
5.1.3.13. N-(4-(5-klorobenzo[d]oksazol-2-il)fenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)asetamid (3m).....	144
5.1.3.14. N-(4-(5-klorobenzo[d]oksazol-2-il) fenil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)asetamid (3n).....	149
5.1.3.15. N-(4-(5-klorobenzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)asetamid (3o).....	154
5.1.3.16. N-(4-(5-klorobenzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)asetamid (3p).....	159
5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi.....	164
5.2.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	164
5.2.2. NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	165
5.2.2.1. ¹ HNMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	165
5.2.2.2. ¹³ CNMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	167
5.2.2.3. 2D-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	167
5.2.3. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi.....	175
5.3. Antikanser Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	176
5.3.1. MTT yöntemi ile bileşiklerin sitotoksik etki sonuçları.....	176
5.3.2. BrdU proliferasyon yöntemi ile bileşiklerin antiproliferatif etki sonuçları.....	179
5.3.2. Anneksin V/PI yöntemi ile bileşiklerin apoptotik etki sonuçları.....	182
5.4. Yapı Etki İlişkilerinin Değerlendirilmesi.....	187
5.5. <i>İn-vitro</i> Biyotransformasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	189
5.6. CYP1A1/2 Enzimi İndüksiyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	194
5.7. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	195
5.8. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	198
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	210

7. KAYNAKÇA.....	212
-------------------------	------------

ÖZGEÇMİŞ

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 1.1 Antikanser İlaçlar, DSÖ'nün Sınıflandırma Yöntemine Göre Sınıflandırılması.....	3
Çizelge 1.2 Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi Planlanan Sentez Ürünleri.....	9
Çizelge 5.1 Bileşiklerin A549, C6, HepG2, HT-29 ve MCF-7 hücre dizilerine ait IC ₅₀ değerleri (µM).....	178
Çizelge 5.2 Bileşiklerin A549, C6, HepG2, HT-29 ve MCF-7 hücre dizilerine ait selektivite indeksleri.....	179
Çizelge 5.3 Elde edilen metabolitlerin kimyasal formülü ve molekül ağırlıkları.....	194
Çizelge 5.4 Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametreleri.....	197

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ŞEKİL ADI	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 Hücre Siklusunun Bölümleri.....	2
Şekil 1.2 Çeşitli Biyolojik Aktivite Gösteren Benzoksazol Türevleri....	4
Şekil 1.3 Phortress'in etki mekanizması.....	5
Şekil 1.4 Antikanser Aktivite Gösteren Benzazol ve Piperazin Türevleri.....	6
Şekil 1.5 Elde Edilmesi Gereken Bileşiklerin Tasarlanması.....	7
Şekil 1.6 Elde Edilmesi Gereken Bileşiklere Ait Genel Sentez Şeması...	8
Şekil 2.1 2- Pozisyonunda Bir Heteroatom Taşıyan Benzoksazollerin Tautomer Yapısı.....	10
Şekil 2.2 o-Aminofenol ile asidanhidrit, amidin, açıl klorür, amidlerden hareketle benzoksazol halkası eldesi.....	11
Şekil 2.3 2-Aminofenol türevleri ile karboksilik asit türevlerinden hareketle benzoksazol halkası eldesi.....	11
Şekil 2.4 2-Aminofenol türevlerinden hareketle 2-merkaptobenzoksazol eldesi.....	11
Şekil 2.5 2-Aminofenol ve benzaldehid kullanılarak 2-fenilbenzoksazol eldesi.....	12
Şekil 2.6 2-(2-(1-(Piridin-2-il)etiliden)hidrazinil)benzo[d]oksazol.....	12
Şekil 2.7 Metil 2-(2-hidroksifenil)-benzoksazol-4-karboksilat.....	12
Şekil 2.8 Metil 2-(2-hidroksifenil)benzo[d]oksazol-7-karboksilat.....	13
Şekil 2.9 6-Floro-2-(3-metoksi-4-metilfenil)benzo[d]oksazol.....	13
Şekil 2.10 1-(4-(4-(6-amino-5-(benzo[d]oksazol-2-il)piridin-3-il-1H- pirazol-1-il)piperidin-1-il)etan-1-on.....	13
Şekil 2.11 2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-1,3-benzoksazol.....	14
Şekil 2.12 N-(benzo[d]oksazol-2-il)-2-(5-süstitüe-2-oksoindolin-3- iliden) hidrazinkarboksamid türevleri.....	14
Şekil 2.13 2-Metoksi-N-(2-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il) fenilamino)-2- oksoetiltiyo)benzo[d]oksazol-6-il)-benzamid.....	15
Şekil 2.14 N-bis(2-(benzo[d]oksazol-2-il)etil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4- diamin.....	15
Şekil 2.15 N-(4-Benzoksazol-2-ilfenil) -2-(4-metilpiperazin-1-il)-asetamit	16

Şekil 2.16	2-(5-(3-(4-(Benzo[d]oksazol-2-il)piperazin-1-il)propiltio)-1,3,4-oksadiazol-2-il)- <i>N</i> -fenilasetamid.....	16
Şekil 2.17	2-(4-Benzoksazol-2-ilfenilimino)-5-(4-metoksibenzilidin)tiyazolidin-4-on.....	16
Şekil 2.18	<i>N</i> -[4-(Benzo[d]oksazol-2-il)-2-siyanofenil]-2-kloroasetamid...	17
Şekil 2.19	<i>N</i> -(1-(benzo[d]oksazol-2-il)-2-(3-bromo-4-hidroksifenil)vinil)benzamid.....	17
Şekil 2.20	2-(1-(2,5-diflorobenzil)-4-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)-5-metilbenzo[d]oksazol.....	18
Şekil 2.21	2-(1-İmidazolil)benzoksazol.....	18
Şekil 2.22	2-(4-Klorobenzil)-5-(4-nitrofenilsül fonamid)benzoksazol.....	18
Şekil 2.23	7-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-7-il)- <i>N</i> -(3,4,5-trimetoksifenil)benzo[d]oksazol-2-amin.....	19
Şekil 2.24	(<i>Z</i>)- <i>N</i> -(1-(benzo [d]oksazol-2-il)-2-(4-hidroksifenil)vinil)benzamid.....	19
Şekil 2.25	4-(4-Benzoksazol-2-il-piperazin-1-sül fonil)- <i>N</i> -hidroksibenzamid.....	20
Şekil 2.26	<i>N</i> -(2-(4-Klorobenzil)benzo[d]oksazol-5-il)-4-nitrobenzensül fonamid.....	20
Şekil 2.27	2-Metoksi-4-[2-(5-metoksibenzo[d]oksazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoksifenil)vinil]fenol.....	20
Şekil 2.28	6-[4-(3,4-Dikloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-floro-2-metil-benzoksazol.....	21
Şekil 2.29	2-(2-(benzoksazol-2-il)hidrazono)-1 <i>H</i> -inden-1,3(2 <i>H</i>)-dion.....	21
Şekil 2.30	2-(4-nitrobenzil)benzo[d]oksazol.....	21
Şekil 2.31	10-(2-((4-(Benzo[d]oksazol-2-il)fenil)amino)-2-oksoetil)-9-okso-9,10-dihidroakridin-4-karboksilikasid.....	22
Şekil 2.32	7-(Dietilamino)-3-(5-sübstitübenzo[d]oksazol-2-il)kroman-2-on türevleri.....	22
Şekil 2.33	4-[(4-Benzoksazol-ilfenil)hidrazono]-5-[(4-nitrobenzilidin)amino]-2,4-dihidropirazol-3-on.....	23
Şekil 2.34	3-[4-(3,5-Diflorofenil)-1-piperazinil]-1-[5-metil-1-(2-pirimidinil)-4-1 <i>H</i> -pirazolil]-1-trans-propen hidroklorür.....	23

Şekil 2.35	3-Siyano-3,3-difenilpropil piperazin-1-karboditiyoat.....	23
Şekil 2.36	(3,4-Dihidro-4-okso-2-propilkinazolin-6-il)metil 4-fenilpiperazin-1-karboditiyoat.....	24
Şekil 2.37	1-Benzhidril-4-((2,2,2-trifloroetil)sülfonil)piperazin.....	24
Şekil 2.38	7-(4-Decanoilpiperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-oksokinolin-3-karboksilik asit.....	25
Şekil 2.39	<i>N</i> 1-[4-(7-Trifluorometil-kinolin-4-il)]-piperazin-1-ilmetil-4-kloro-1 <i>H</i> -indol-2,3-dion-3-tiyosemikarbazon.....	25
Şekil 2.40	4-(2-(Fenilamino)-2-okzoetil)- <i>N</i> -hidroksipiperazin-1-karboksamit.....	25
Şekil 2.41	7-Floro-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-etiltiyo-4(3 <i>H</i>)-kinazolinon	26
Şekil 2.42	1-(3,5-Dimetoksifenil)-4-[(6-floro-2-metoksikinoksalin-3-il)aminokarbonil]piperazin.....	26
Şekil 2.43	Piperazin-1-karboditiyoik asit 3-siyano-3,3-difenilpropil ester.	27
Şekil 2.44	4-(4-(Kinolin-4-iloksi)-6-(4-(3-(triflorometil)fenil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-triflorometil-benzonitril.....	27
Şekil 2.45	2-Metil-3-{2-[4-(4-triflorometil-benzensülfonil)-piperazin-1-il]-etil}-pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-on.....	28
Şekil 2.46	2-(4-(4-Benzilftalazin-1-il)piperazin-1-il)- <i>N</i> -(4-florofenil)asetamid.....	28
Şekil 2.47	3-{[4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il]metil}-1 <i>H</i> -indol.....	28
Şekil 2.48	(2,4-Diamino-kinazolin-6-il)metil 4-fenilpiperazin-1-karboditiyoat.....	29
Şekil 2.49	3-(2-Metoksifenil)-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-feniltiyazol-4-il)kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on.....	29
Şekil 2.50	(<i>E</i>)-4-(2,4-Dimetilfenil)- <i>N'</i> -(2-oksoindolin-3-iliden)piperazin-1-karbotiyohidrazid.....	30
Şekil 2.51	2-(5-(3-(4-(Benzo[d]tiyazol-2-il)piperazin-1-il)propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)- <i>N</i> -fenilasetamid.....	30
Şekil 2.52	4-(1 <i>H</i> -indol-2-karbonil)-1-(tiyofen-2-ilmetil)piperazin-2,6-dion	30
Şekil 2.53	3-(4-Klorofenil)-1-3-[4-(3-klorofenil)piperazino]propil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyon.....	31

Şekil 2.54	2-(4-(2-(4-((Benzo[d][1,3]diokso-5- iloksi)metil)fenil)etil)piperazin-1-il)pirimidin.....	31
Şekil 2.55	1-((E)-3-(3,4-Dihidroksifenil)akrilil)-4-benzhidril-piperazin....	32
Şekil 2.56	1-(4-(5,6-Difenil-1,2,4-triazin-3-il)piperazin-1-il)-2- (4- fenilpiperazin-1-il)etan-1-on.....	32
Şekil 2.57	(S)-5-((7-Metoksi-5-okso-2,3,5,11a-tetrahidro- <i>lH</i> - benzo[e]pirolo [1,2-a][1,4] diazepin-8-il)oksi)pentil 4- metilpiperazin-1-karboditiyoat.....	32
Şekil 2.58	<i>N</i> -(4-Metil-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-benzoilpiperazin-1- il)asetamid.....	33
Şekil 2.59	<i>N</i> -(4-(4-Metilpiperazin-1-il)bütil)piren-4-amin.....	33
Şekil 2.60	2-(Piperidin-1-il)-1-(4 -((1r, 3r, 5r, 7r)-2-(p-tolil)adamantan-2- il)piperazin-1-il)etan-1-on.....	34
Şekil 2.61	4-Kloro-[2-(3-kloro-4-florofenil)]-5-(4-etilpiperazin-1-il)- piridazin-3(2 <i>H</i>)-on.....	34
Şekil 2.62	<i>N</i> -(6-Metilbenzotiyazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il) piperazinil]asetamid.....	35
Şekil 2.63	3- (3-Sübstüefenil)-1-siklopropil-6-floro-7-(piperazin-1- il)kinolin-4(<i>lH</i>)-on türevleri.....	35
Şekil 2.64	4-Okso- <i>N</i> -(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)-3,4- dihidrokinazolin-2-karboksamid.....	35
Şekil 2.65	2-(4-Metil-piperazin-1-il-metil)-1-p-tolil-2-propen-1-on.....	36
Şekil 2.66	4-({4-[4-(Trifluorometoksi)fenil] piperazin-1-il}metil)kinolin- 2(1 <i>H</i>)-on.....	36
Şekil 2.67	1-(4-(4- (benzofuran-2-karbonil)fenil)piperazin-1-il)-2-(2,4- diklorofenoksi)etan-1-on.....	36
Şekil 2.68	3-(4 -((3- (4-Florofenil)-4,5-dihidroizoksazol-5- il)metil)piperazin-1-il)benzo[d]izotiyazol.....	37
Şekil 2.69	10-(4-(3-Metoksifenil)piperazin-1-karbonil)-10 <i>H</i> -fenoksazin- 3-karbonitril.....	37
Şekil 2.70	4-(3-Okso-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)-2 <i>H</i> - benzo[b][1,4]tiazin-3(4 <i>H</i>)-on.....	38

Şekil 4.1	2-Sübstitüe-4-(5-sübstitüebenzo[d]oksazol-2-il)anilin Türevlerinin Eldesi için Reaksiyon Denklemi.....	42
Şekil 4.2	2-Kloro- <i>N</i> -(2-sübstitüe-4-(5-sübstitüebenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit Türevlerinin Eldesi için Reaksiyon Denklemi	43
Şekil 4.3	2-(4-(2-Sübstitüe)piperazin-1-il)- <i>N</i> -(2-metil-4-(5-metilbenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit Türevlerinin Eldesi için Reaksiyon Denklemi.....	43
Şekil 5.1	2-Sübstitüe-4-(5-sübstitüebenzo[d]oksazol-2-il)anilin Türevlerinin Sentezi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması....	53
Şekil 5.2	2-Kloro- <i>N</i> -(2-sübstitüe-4-(5-sübstitüebenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit Türevlerinin Sentezi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması.....	54
Şekil 5.3	Bileşik 2b'ye ait IR spektrumu.....	55
Şekil 5.4	Bileşik 2b'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	56
Şekil 5.5	Bileşik 2b'ye ait ¹³ CNMR spektrumu.....	57
Şekil 5.6	Bileşik 2b'ye ait kütle spektrumu.....	58
Şekil 5.7	Bileşik 2c'ye ait IR spektrumu.....	60
Şekil 5.8	Bileşik 2c'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	61
Şekil 5.9	Bileşik 2c'ye ait ¹³ CNMR spektrumu.....	62
Şekil 5.10	Bileşik 2c'ye ait kütle spektrumu.....	63
Şekil 5.11	Bileşik 2d'ye ait IR spektrumu.....	65
Şekil 5.12	Bileşik 2d'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	66
Şekil 5.13	Bileşik 2d'ye ait ¹³ CNMR spektrumu.....	67
Şekil 5.14	Bileşik 2d'ye ait kütle spektrumu.....	68
Şekil 5.15	Bileşik 2e'ye ait IR spektrumu.....	70
Şekil 5.16	Bileşik 2e'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	71
Şekil 5.17	Bileşik 2e'ye ait ¹³ CNMR spektrumu.....	72
Şekil 5.18	Bileşik 2e'ye ait kütle spektrumu.....	73
Şekil 5.19	Bileşik 2f'ye ait IR spektrumu.....	75
Şekil 5.20	Bileşik 2f'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	76
Şekil 5.21	Bileşik 2f'ye ait ¹³ CNMR spektrumu.....	77
Şekil 5.22	Bileşik 2f'ye ait kütle spektrumu.....	78
Şekil 5.23	Bileşik 2h'ye ait IR spektrumu.....	80

Şekil 5.24	Bileşik 2h'ye ait $^1\text{HNMR}$ spektrumu.....	81
Şekil 5.25	Bileşik 2h'ye ait $^{13}\text{CNMR}$ spektrumu.....	82
Şekil 5.26	Bileşik 2h'ye ait kütle spektrumu.....	83
Şekil 5.27	Bileşik 3a'ye ait IR spektrumu.....	85
Şekil 5.28	Bileşik 3a'ye ait $^1\text{HNMR}$ spektrumu.....	86
Şekil 5.29	Bileşik 3a'ye ait $^{13}\text{CNMR}$ spektrumu.....	87
Şekil 5.30	Bileşik 3a'ye ait kütle spektrumu.....	88
Şekil 5.31	Bileşik 3b'ye ait IR spektrumu.....	90
Şekil 5.32	Bileşik 3b'ye ait $^1\text{HNMR}$ spektrumu.....	91
Şekil 5.33	Bileşik 3b'ye ait $^{13}\text{CNMR}$ spektrumu.....	92
Şekil 5.34	Bileşik 3b'ye ait kütle spektrumu.....	93
Şekil 5.35	Bileşik 3c'ye ait IR spektrumu.....	95
Şekil 5.36	Bileşik 3c'ye ait $^1\text{HNMR}$ spektrumu.....	96
Şekil 5.37	Bileşik 3c'ye ait $^{13}\text{CNMR}$ spektrumu.....	97
Şekil 5.38	Bileşik 3c'ye ait kütle spektrumu.....	98
Şekil 5.39	Bileşik 3d'ye ait IR spektrumu.....	100
Şekil 5.40	Bileşik 3d'ye ait $^1\text{HNMR}$ spektrumu.....	101
Şekil 5.41	Bileşik 3d'ye ait $^{13}\text{CNMR}$ spektrumu.....	102
Şekil 5.42	Bileşik 3d'ye ait kütle spektrumu.....	103
Şekil 5.43	Bileşik 3e'ye ait IR spektrumu.....	105
Şekil 5.44	Bileşik 3e'ye ait $^1\text{HNMR}$ spektrumu.....	106
Şekil 5.45	Bileşik 3e'ye ait $^{13}\text{CNMR}$ spektrumu.....	107
Şekil 5.46	Bileşik 3e'ye ait kütle spektrumu.....	108
Şekil 5.47	Bileşik 3f'ye ait IR spektrumu.....	110
Şekil 5.48	Bileşik 3f'ye ait $^1\text{HNMR}$ spektrumu.....	111
Şekil 5.49	Bileşik 3f'ye ait $^{13}\text{CNMR}$ spektrumu.....	112
Şekil 5.50	Bileşik 3f'ye ait kütle spektrumu.....	113
Şekil 5.51	Bileşik 3g'ye ait IR spektrumu.....	115
Şekil 5.52	Bileşik 3g'ye ait $^1\text{HNMR}$ spektrumu.....	116
Şekil 5.53	Bileşik 3g'ye ait $^{13}\text{CNMR}$ spektrumu.....	117
Şekil 5.54	Bileşik 3g'ye ait kütle spektrumu.....	118
Şekil 5.55	Bileşik 3h'ye ait IR spektrumu.....	120
Şekil 5.56	Bileşik 3h'ye ait $^1\text{HNMR}$ spektrumu.....	121

Şekil 5.57	Bileşik 3h'ye ait ¹³ CNMR spektrumu.....	122
Şekil 5.58	Bileşik 3h'ye ait kütle spektrumu.....	123
Şekil 5.59	Bileşik 3i'ye ait IR spektrumu.....	125
Şekil 5.60	Bileşik 3i'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	126
Şekil 5.61	Bileşik 3i'ye ait ¹³ CNMR spektrumu.....	127
Şekil 5.62	Bileşik 3i'ye ait kütle spektrumu.....	128
Şekil 5.63	Bileşik 3j'ye ait IR spektrumu.....	130
Şekil 5.64	Bileşik 3j'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	131
Şekil 5.65	Bileşik 3j'ye ait ¹³ CNMR spektrumu.....	132
Şekil 5.66	Bileşik 3j'ye ait kütle spektrumu.....	133
Şekil 5.67	Bileşik 3k'ye ait IR spektrumu.....	135
Şekil 5.68	Bileşik 3k'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	136
Şekil 5.69	Bileşik 3k'ye ait ¹³ CNMR spektrumu.....	137
Şekil 5.70	Bileşik 3k'ye ait kütle spektrumu.....	138
Şekil 5.71	Bileşik 3l'ye ait IR spektrumu.....	140
Şekil 5.72	Bileşik 3l'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	141
Şekil 5.73	Bileşik 3l'ye ait ¹³ CNMR spektrumu.....	142
Şekil 5.74	Bileşik 3l'ye ait kütle spektrumu.....	143
Şekil 5.75	Bileşik 3m'ye ait IR spektrumu.....	145
Şekil 5.76	Bileşik 3m'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	146
Şekil 5.77	Bileşik 3m'ye ait ¹³ CNMR spektrumu.....	147
Şekil 5.78	Bileşik 3m'ye ait kütle spektrumu.....	148
Şekil 5.79	Bileşik 3n'ye ait IR spektrumu.....	150
Şekil 5.80	Bileşik 3n'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	151
Şekil 5.81	Bileşik 3n'ye ait ¹³ CNMR spektrumu.....	152
Şekil 5.82	Bileşik 3n'ye ait kütle spektrumu.....	153
Şekil 5.83	Bileşik 3o'ye ait IR spektrumu.....	155
Şekil 5.84	Bileşik 3o'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	156
Şekil 5.85	Bileşik 3o'ye ait ¹³ CNMR spektrumu.....	157
Şekil 5.86	Bileşik 3o'ye ait kütle spektrumu.....	158
Şekil 5.87	Bileşik 3p'ye ait IR spektrumu.....	160
Şekil 5.88	Bileşik 3o'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	161
Şekil 5.89	Bileşik 3o'ye ait ¹³ CNMR spektrumu.....	162

Şekil 5.90	Bileşik 3o'ye ait kütle spektrumu.....	163
Şekil 5.91	<i>N</i> -(4-(5-Sübstitübenzo[d]oksazol-2-il)-2-sübstitüefenil)-2-(4-(3-sübstitüepiperazin-1-il)asetamid Türevleri için Önerilen Sentez Mekanizması.....	164
Şekil 5.92	Bileşik 3n'ye ait 2D HMBC Spektrumu.....	169
Şekil 5.93	Bileşik 3n'ye ait 2D HMBC spektrumu aromatik bölge yakınlaştırılmış hali.....	170
Şekil 5.94	Bileşik 3n'ye ait 2D HMBC spektrumu alifatik bölge yakınlaştırılmış hali.....	171
Şekil 5.95	Bileşik 3n'ye ait 2D HSQC spektrumu.....	172
Şekil 5.96	Bileşik 3n'ye ait 2D HSQC spektrumu aromatik bölge yakınlaştırılmış hali.....	173
Şekil 5.97	Bileşik 3n'ye ait 2D HSQC spektrumu alifatik bölge yakınlaştırılmış hali.....	174
Şekil 5.98	Bileşik 3n'ye ait 2D NOESY spektrumu.....	175
Şekil 5.99	HT-29 hücre dizilerinde bileşikler 3e, 3n ile doksorubisin'in 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonrasında % DNA sentez inhibisyon aktiviteleri.....	180
Şekil 5.100	MCF-7 hücre dizilerinde bileşikler 3n ve doksorubisin ile 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonrasında % DNA sentez inhibisyon aktiviteleri.....	180
Şekil 5.101	HepG2 hücre dizilerinde bileşikler 3d, 3m, 3n ile doksorubisin'in 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonrasında % DNA sentez inhibisyon aktiviteleri.....	181
Şekil 5.102	C6 hücre dizilerinde bileşikler 3e, 3f, 3i, 3m ve 3n ile doksorubisin'in 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonrasında % DNA sentez inhibisyon aktiviteleri.....	182
Şekil 5.103	HT-29 hücre dizisinde bileşikler 3i, 3n ile doksorubisin'e ait akış sitometrik analiz diyagramı.....	183
Şekil 5.104	MCF-7 hücre dizisinde bileşik 3n ile doksorubisin'e ait akış sitometrik analiz diyagramı.....	184
Şekil 5.105	HepG2 hücre dizisinde bileşikler 3d, 3m, 3n ve doksorubisin'e ait akış sitometrik analiz diyagramı.....	185

Şekil 5.106	C6 hücre dizisinde bileşikler 3e, 3f, 3i, 3m ve 3n ile doksorubisin'e ait akış sitometrik analiz diyagramı.....	186
Şekil 5.107	Sentez bileşiklerinin kimyasal yapılarındaki farklılıklar.....	187
Şekil 5.108	Phortress'in Aktif Metabolitlere Biyotransformasyonu.....	189
Şekil 5.109	3m Bileşiği için Önerilen Biyotransformasyon Şeması.....	191
Şekil 5.110	3n Bileşiği için Önerilen Biyotransformasyon Şeması.....	192
Şekil 5.111	3m Bileşiğine ait Ekstre Edilmiş LCMS-IT-TOF Kromatogramı.....	193
Şekil 5.112	3n Bileşiğine ait Ekstre Edilmiş LCMS-IT-TOF Kromatogramı.....	193
Şekil 5.113	3m ve 3n bileşiklerinin CYP1A1/2 enzim indüksiyon potansiyelleri.....	195
Şekil 5.114	Phortress'in CYP1A1 Enzimi Aktif Bölge ile Etkileşimin İki Boyutlu Görünümü.....	199
Şekil 5.115	Phortress'in CYP1A1 Enzimi Aktif Bölge ile Etkileşimin Üç Boyutlu Görünümü.....	199
Şekil 5.116	Bileşik 3n'nin CYP1A1 Enzimi Aktif Bölge ile Etkileşimin İki Boyutlu Görünümü.....	200
Şekil 5.117	Bileşik 3n'nin CYP1A1 Enzimi Aktif Bölge ile Etkileşimin Üç Boyutlu Görünümü.....	201
Şekil 5.118	PM1'in Ahr'nin Aktif Bölgesi ile Etkileşimin İki Boyutlu Görünümü.....	202
Şekil 5.119	PM1'in Ahr'nin Aktif Bölgesi ile Etkileşimin Üç Boyutlu Görünümü.....	203
Şekil 5.120	PM2'in Ahr'nin Aktif Bölgesi ile Etkileşimin İki Boyutlu Görünümü.....	204
Şekil 5.121	PM2'in Ahr'nin Aktif Bölgesi ile Etkileşimin Üç Boyutlu Görünümü.....	205
Şekil 5.122	3nM1 metabolitinin ARH aktif yöresiyle etkileşiminin iki boyutlu gösterimi.....	206
Şekil 5.123	3nM1 metabolitinin ARH aktif yöresiyle etkileşiminin üç boyutlu gösterimi.....	207

Şekil 5.124	3nM2 metabolitinin ARH aktif yöresiyle etkileşiminin iki boyutlu gösterimi.....	208
Şekil 5.125	3nM1 metabolitinin ARH aktif yöresiyle etkileşiminin üç boyutlu gösterimi.....	209

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

BrdU	: Bromodeoksiüridin
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO-<i>d</i>₆	: Dötoryodimetilsülfoksit
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
E.<i>n</i>	: Erime noktası
IC₅₀	: % 50 İnhibisyon konsantrasyonu
IR	: Infrared (Kızıl ötesi)
¹H-NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans
¹³C-NMR	: Karbon Nükleer Magnetik Rezonans
2D-NMR	: İki boyutlu Nükleer Magnetik Rezonans
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
PPA	: Polifosforik asit
TEA	: Trietilamin
THF	: Tetrahidrofuran
K₂CO₃	: Potasyum karbonat
m/z	: Kütle/yük
MTT	: (3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür)
HT-29	: İnsan kolon karsinoma hücresi
MCF-7	: İnsan meme karsinoma hücresi
A-549	: İnsan akciğer karsinoma hücresi
HepG2	: Rat karaciğer karsinoma hücresi
C6	: Rat beyin karsinoma hücresi
COSY	: Korelasyon Spektroskopisi
HSQC	: Heteronükleer tek-kuantum korelasyon spektroskopisi
HMBC	: Heteronükleer çok-bağ korelasyon spektroskopisi
NOESY	: Çekirdek overhauser etki spektroskopisi
Ahr	: Aril Hidrokarbon Reseptörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser vücudun çeşitli organlarını etkileyebilen, kontrolsüz yayılım gösteren ve her yıl birçok insanın ölümüne sebep olan bir hastalıktır. Kontrolsüz büyüyen hücreler, kanserin değişik organ ve sistemlere yayılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle kanser, tek bir hastalıktan ziyade bir grup rahatsızlıklar bütünüdür. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra ölüm oranı açısından ikinci sırada gelmesine karşın, kanser kaynaklı ölüm oranları her geçen gün artmaktadır [1,2].

Hastalığın temelini oluşturan asıl neden hücrelerinin genetik bilgilerinin değişmesidir. Fakat bununla birlikte kanser multifaktöriyel etkenli bir rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır. Radyasyon, kimyasal madde, çevresel faktörler, beslenme alışkanlığı ve mikroorganizmalar gibi eksojen faktörlere maruz kalmak hastalığın sebepleri arasındadır [3-6].

Normal hücrelerin çoğalma ve farklılaşma süreçlerindeki kontrol mekanizmalarının bozulması sonucu tümör oluşumu gerçekleşir. Bu kontrolsüz çoğalan ve çoğalması engellenemeyen hücreler benign veya malign tümörlere dönüşürler. Benign tümörler metastaz yapmazlar, malign tümörler ise hızlı bir şekilde çoğalıp, başka organ ve dokulara yayılarak anormal hücre gelişimini yayıdıkları organ ve dokuda da devam ettirirler. Kanserden sorumlu olan tümörler malign tümörlerdir [7]. Kanser oluşumu, hücre proliferasyonunu ve homestazını kontrol eden süreçlerdeki anormallikler sonucu meydana gelmektedir. Hücrenin proliferatif sinyal vermeyi sürdürmesi, büyüme baskılayıcı genlerin işlevlerini yerine getirmemesi, programlanmış hücre ölümüne karşı direnç kazanılması, anjiyogenez ve doku istilasının indüklenmesi tümör oluşum nedenleri arasında yer almaktadır [8,9].

Bir hücrenin kendisine benzeyen iki hücreye bölünmesi hücre siklusunu oluşturur (Şekil 1.1). Son zamanlarda yapılan araştırmalar hücre siklusunu düzenleyen proteinler ile kanser hastalığı arasında bağlantı kurmaktadır. Hücre siklusu dört evrede gerçekleşmektedir. Hücreler bölünme sinyali almadan önce istirahat fazı olarak bilinen G-0 fazında beklerler. Bölünme sinyali aldıktan sonra hücre siklusunun aktif basamaklarına geçiş yapılır. Bunlar;

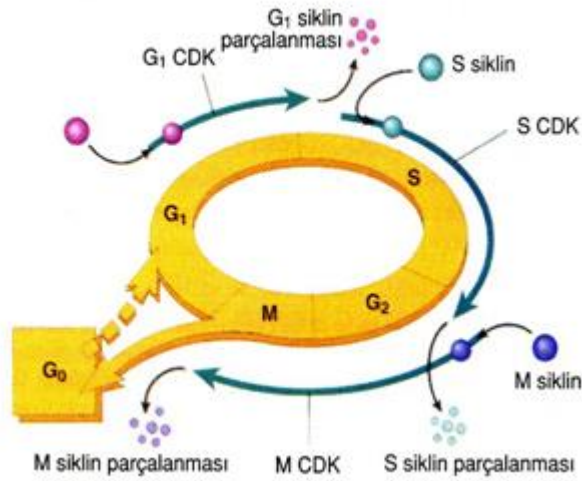
S fazı (Sentez): Bu evre DNA replikasyonu, kromozom çiftlenmesi, RNA ve protein sentezi gibi olayları içermektedir.

G-2 Fazı: Bu evrede DNA replikasyonu artık durmuştur. RNA ve protein sentezi ise devam etmektedir.

M Fazı (Mitoz): Mitoz ve sitokinezi içinde barındıran süreçtir.

G-1 Fazı: Bölünme sonucu oluşmuş eş hücreler tekrar hücre siklusuna girmeden S fazına bu evrede hazırlanırlar. RNA ve protein sentezi bu evrede de devam etmektedir. G-0 fazındaki hücreler de tekrar bölüneceği zaman sıklusa bu evreden girmektedirler.

Normal hücreler ile kanserli hücreler karşılaştırıldığında bu dört evreden S, G-2, M evrelerinde önemli farklılıklar yoktur. En büyük fark G-1 evresinde görülür. Normal hücreler siklinler, sikline bağlı kinaz enzimleri (cdk), sikline bağlı kinaz enzimi susturucuları (cdk-i) proteinlerinin getirdiği ‘çoğal’ veya ‘çoğalmayı durdur’ mesajına göre hareket ederken, kanserli hücre ‘çoğalmayı durdur’ mesajına uymayarak sürekli bölünme eğilimi gösterir [10-14].



Şekil 1.1. Hücre Siklusunun Bölümleri

Bu şekilde gelişen hastalığın, kanser biyolojisinin aydınlatılması, erken teşhis ve doğru tedavi yaklaşımlarının uygulanması ile yüksek oranda iyileşme şansı olduğu bildirilmektedir [15]. Kanserli hücrelerin yok edilmesinde spesifik hücre siklusunun yolaklarının inhibisyonu ve kanser oluşmuş dokunun büyümesinin inhibisyonu şeklinde iki yaklaşım mevcuttur. Oluşan kanserli dokunun cinsine bağlı olarak cerrahi müdahale, radyasyon tedavisi, immünoterapi uygulanmakla birlikte kullanılan en yaygın yöntem kemoterapi'dir [16]. Antikanser ilaçlar, DSÖ'nün sınıflandırma yöntemi olan ATC sınıflandırmasına göre (L01 sınıfı) şu şekilde sınıflandırılabilir (Çizelge 1.1) [17].

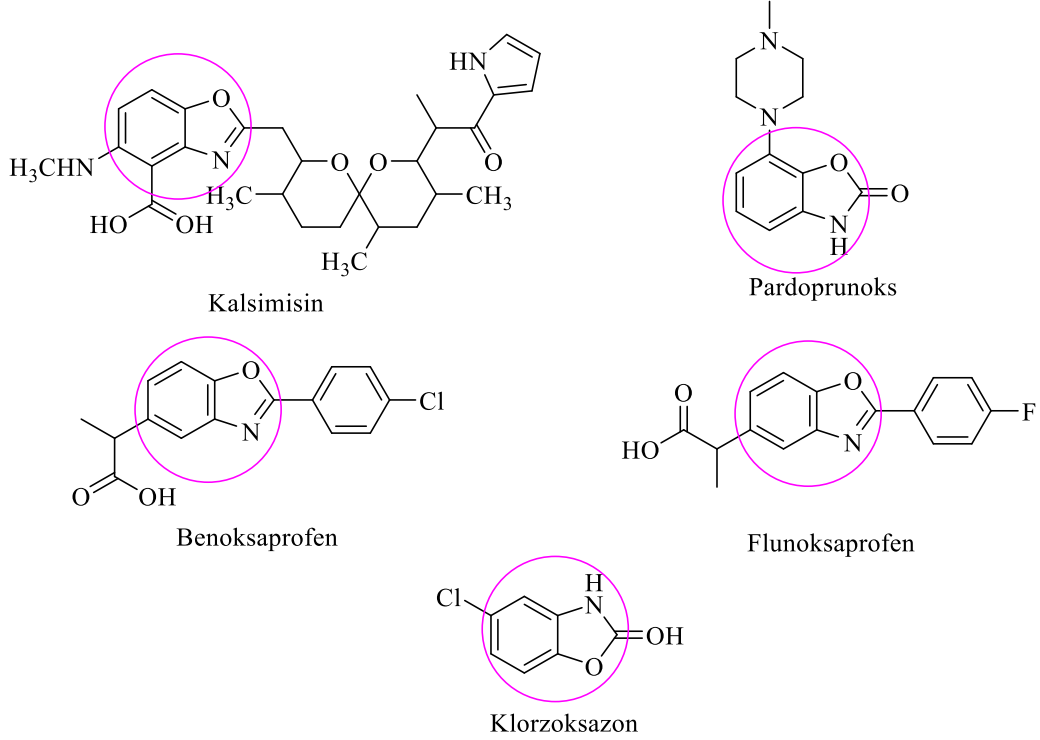
Çizelge 1.1 Antikanser İlaçlar, DSÖ'nün Sınıflandırma Yöntemine Göre Sınıflandırılması

1. ALKİLLEYİCİ AJANLAR:	Azotlu hardallar ve analogları, Alkil sülfonatlar, Etileniminler, Nitrozoüreler, Epoksitler ve diğer alkilleyici ajanlar
2. ANTİMETABOLİTLER:	Folik asit analogları, Pürin Analogları, Pirimidin analogları
3. BİTKİSEL ALKOLOİTLER VE DİĞER DOĞAL BİLEŞİKLER	Vinka alkaloidleri ve analogları, Podofilotoksin türevleri, Kolşisin türevleri, Taxanlar, diğer bitkisel alkaloidler ve doğal bileşikler
4. ANTİTÜMOR ANTİBİYOTİKLERİ VE TÜREVLERİ	Aktinomisinler, Antrasiklinler ve türevleri, Diğer sitotoksik antibiyotikler
5. DİĞER ANTİNEOPLASTİK AJANLAR	Platin bileşikleri, Metilhidrazinler, Monoklonal Antikorlar (<i>monoclonal antibodies</i>), Radyasyon/fotodinamik tedavide kullanılan duyarlılığı arttıran bileşikler (<i>Sensitizers used in photodynamic/radiation therapy</i>), Protein kinaz inhibitörleri, Diğer antineoplastik ajanlar, Antineoplastik ajanların kombinasyonları

Kemoterapinin yan etkilerinin fazla olması ve kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişmesi gibi sorunlar kanser kemoterapisini medisinal kimyacılar açısından araştırma konusu yapmıştır.

Benzoksazol bileşikleri; biyokimyasal özellikleri sayesinde çok uzun yıllar boyunca ilgi kaynağı olmuştur. Benzoksazol halkası taşıyan bileşiklerin biyolojik ve farmasötik önemleri vardır [18]. Benzoksazol ve halka türevleri nükleik asit yapısında bulunan adenin ve guanin bazları ile benzerlik göstermektedir. Bu nedenle benzoksazol türevlerinin kemoterapötik aktivitelerinin nükleik asit sentezini inhibe ederek ortaya çıktığı düşünülür. Bu yaklaşım benzoksazol türevlerine olan ilgiyi daha da arttırmaktadır

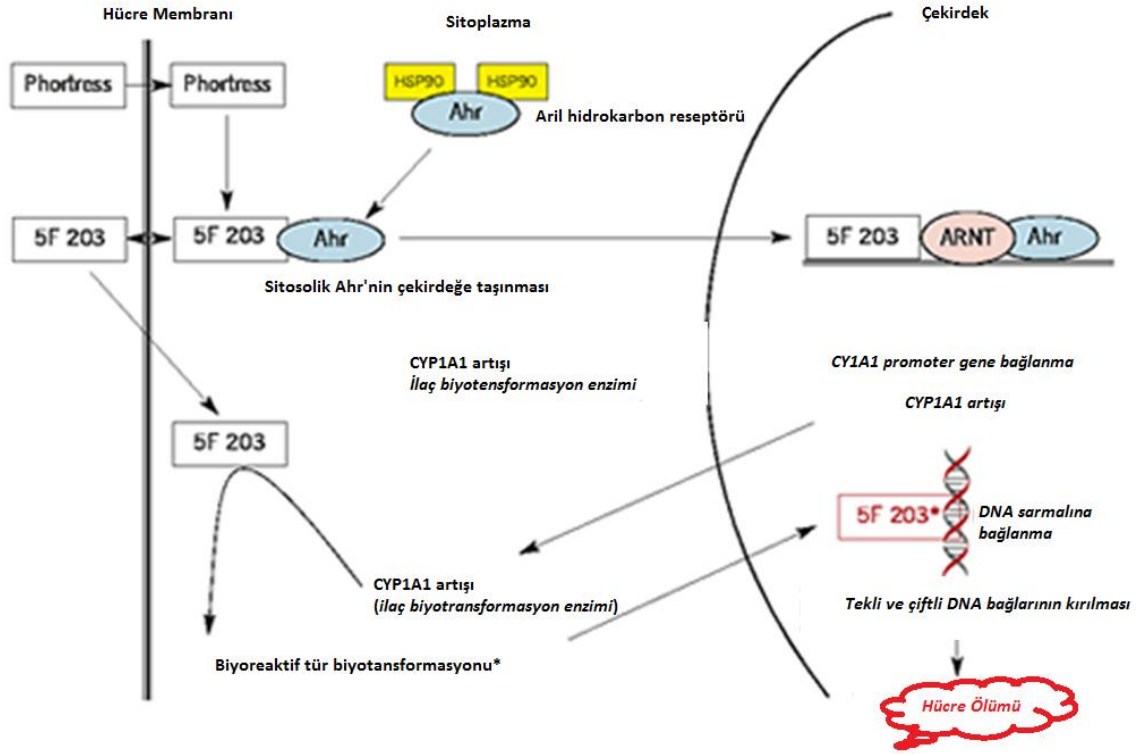
[19]. Gram pozitif bakterilere karşı inhibitör etkili Kalsimisin [20-23], hepatoksik etki gösterdikleri anlaşılan kadar non-steroidal antienflamatuar ilaç olarak kullanılan Benoksaprofen ve Flunoksaprofen [24], Solvay firması tarafından geliştirilmiş, Faz-3 çalışmaları tamamlanmış antiparkinson etkili Pardoprunoks (SLV-308) [25,26] ve santral etkili kas gevşetici Klorzoksazon [27] benzoksazol halkası içermektedir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Çeşitli Biyolojik Aktivite Gösteren Benzoksazol Türevleri

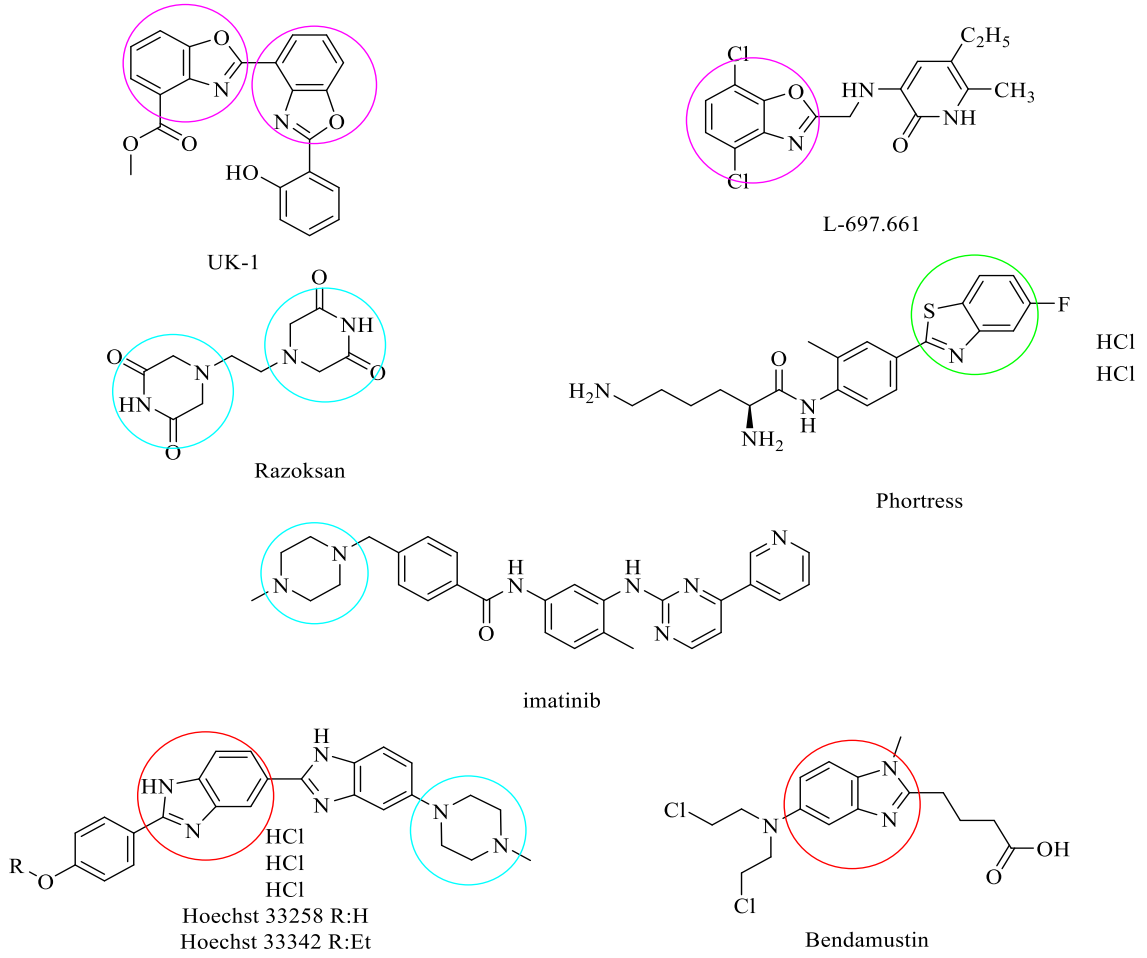
Phortress (NSC 710305), aminofenilbenzotiyazol içeren ve mevcut antitümör ajanlardan farklı bir mekanizma ile selektif antikanser aktivite gösteren bir bileşiktir. Kimyasal adlandırılması 2,6-Diamino-*N*-(4-(5-florobenzo[d]tiyazol-2-il)-2-metilfenil)heksanamid şeklinde olan Phortress, suda çözünürlüğü yüksek bir bileşiktir. Kimyasal yapı üzerindeki 2,6-Diaminoheksanamid fonksiyonu, bileşiğin polaritesini yükseltmekte ve hücre membranlarını kolaylıkla aşarak hücreye girişini sağlamaktadır. Phortress hücre içerisine ulaştıktan sonra amid grubu üzerinden hidroliz sonucu biyotransformasyona uğrayarak 5-Floro-2-(4-amino-3-metil)fenilbenzotiyazol (NSC703786) metabolitine dönüşür. NSC703786 ve bu bileşiğin flor atomu içermeyen formu 2-(4-Amino-3-metil)fenilbenzotiyazol, aril hidrokarbon (AhR) ligandına yüksek affinite gösterir. Sitosolik AhR bağlanması gerçekleştikten sonra AhR çekirdek transportörü ile dimerizasyon gerçekleşir. Bu aşamayı, sitokrom P450 1A1 (CYP1A1) üzerinde bulunan ksenobiyotiklerden sorumlu element ile kompleks oluşumu, gen

transkripsiyonu ve protein indüksiyonu takip eder. Sonuç olarak kanserli hücrelerde sitokrom CYP1A1 enziminin selektif overekspresyonu Phortress'in reaktif metabolitine dönüşmesini indüklemektedir. Oluşan bu metabolit ise DNA sarmalına eklenmekte ve hücre ölümünü gerçekleştirmektedir (Şekil 1.3) [28-30].



Şekil 1.3. *Phortress'in etki mekanizması*

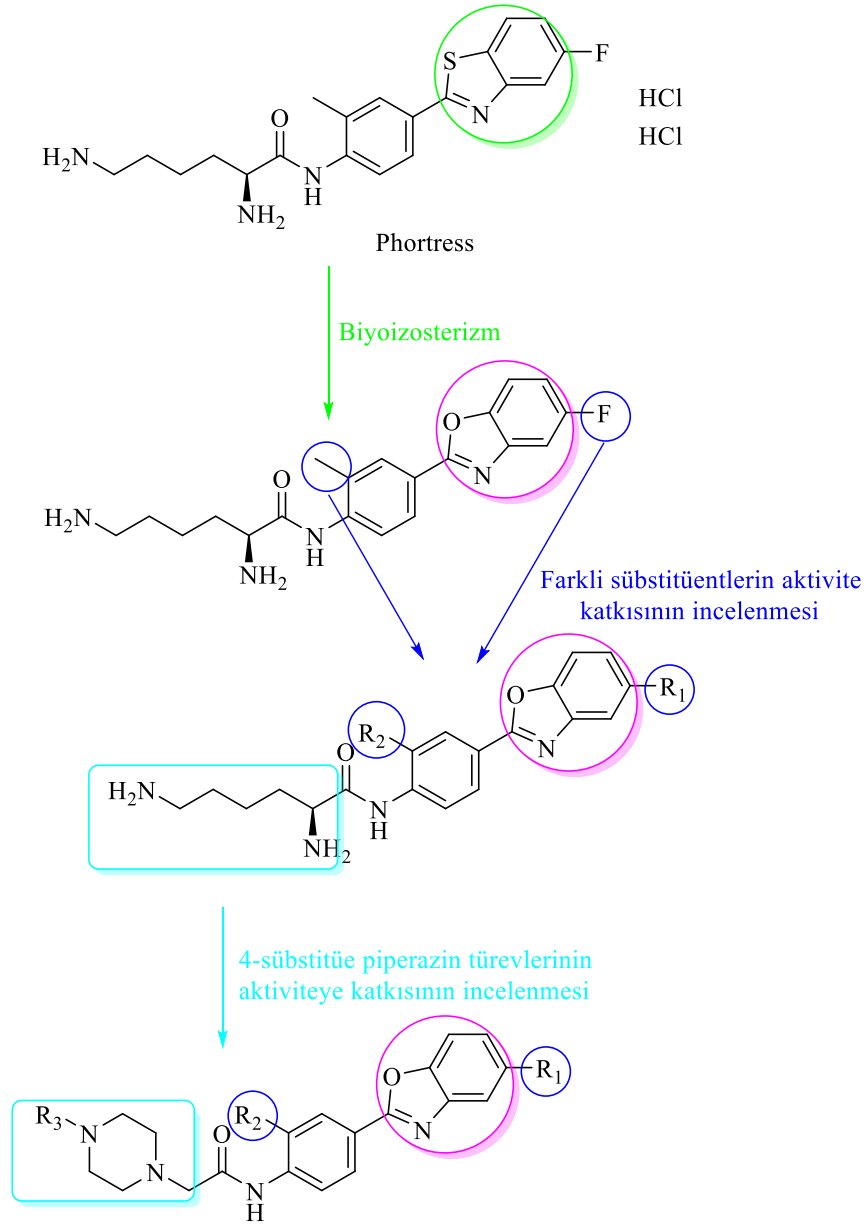
Medisinal Kimya'da yeni moleküller sentezlenmek için bazen etkinliği kanıtlanmış bir molekül üzerinde belirli kurallara sadık kalarak bazı grupların aynı elektronik ve uzaysal yapıyı içeren gruplar ile değiştirilmesine biyoizosterizm denir. Oksijen ve kükürt atomları divalan atomlardır ve biyoizosterlerdir. Sterik benzerliklerinde valans açılarının benzerliği büyük öneme sahiptir. Oksijen atomunun valans açısı 108° iken kükürt atomunun valans açısı 112° 'dir [31]. Yukarıdaki bilgiler ışığında benzazol türevlerinin birbirleri ile izoster olduğu ve benzer aktivite sonuçlarına sebep olabileceği yorumu yapılabilir. Ayrıca benzoksazol halka sistemi içeren UK-1 [32,33] ve L-697.661 [34], benzimidazol halka sistemi içeren Hoechst-33258 [35], Hoechst-33342 [36] ve Bendamustin [37] antikanser etkinlik göstermektedir. Bu bilgilere ek olarak Razoksan [38] ve İmatinib [39] piperazin içeren antikanser ajanlardır (Şekil 1.4)



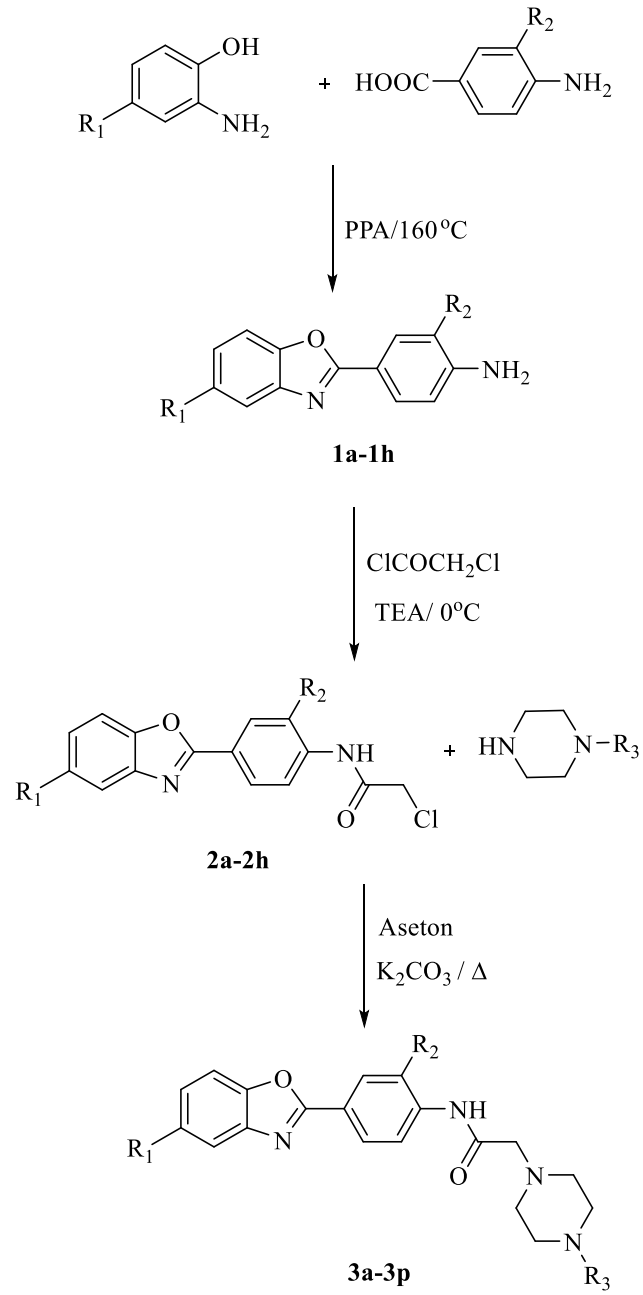
Şekil 1.4. Antikanser Aktivite Gösteren Benzazol ve Piperazin Türevleri

Yukarıda bahsedilen bilgiler ışığında, bu yüksek lisans tezi kapsamında yeni antikanser etkili bileşiklerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, benzotiyazol türevi antikanser ajan Phortress öncül bileşik olarak belirlenmiştir. Biyoizosterizim kavramından yararlanarak benzotiyazol yerine onun biyoizosteri olan ve aynı zamanda antikanser ajanların yapısında da yer alan benzoksazol halkasının getirilmesi planlanmıştır. Ayrıca kanserli hücre içerisine geçişi kolaylaştırmak adına, 1-(2-Dimetilaminoetil)piperazin ve 1-(3-Dimetilaminopropil)piperazin yan grupları kullanılarak bileşiklerin polaritelerinin artırılması yoluna gidilmiştir. Piperazin sistemi sadece polariteye arttırmak amacı ile değil aynı zamanda antikanser aktiviteye katkı sağlaması nedeniyle tercih edilmiştir. Sübstituent değişikliğinin antikanser aktivite üzerine etkisini incelemek amacıyla benzoksazol halkasının 5. konumu hem nonsüstitüe halde bırakılmış hemde flor, klor ve metil grupları ile türevlendirilmiştir. Ayrıca, benzoksazol halkasına 2. konumdan bağlı fenil yapısı, 3. konumuna metil sübstitüenti getirilerek ya da nonsüstitüe halde bırakılarak türevlendirilmiştir (Şekil 1.5).

Yukarıda yapılan yeni molekül tasarlama çalışmaları sonucunda bu Yüksek Lisans Tezi kapsamında 6 adeti ara ürün 16 adeti sonuç ürünü olmak üzere toplam 22 yeni bileşik, antikanser aktiviteleri incelenmek üzere sentezlenmiştir (Şekil 1.6)



Şekil 1.5. Elde Edilmesi Gereken Bileşiklerin Tasarlanması



Şekil 1.6. Elde Edilmesi Gereken Bileşiklere Ait Genel Sentez Şeması

Çizelge 1.2. *Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi Planlanan Sentez Ürünleri*

BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃
2a	-H	-H	
2b	-H	-CH ₃	
2c	-CH ₃	-H	
2d	-CH ₃	-CH ₃	
2e	-F	-H	
2f	-F	-CH ₃	
2g	-Cl	-H	
2h	-Cl	-CH ₃	
3a	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3b	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3c	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3d	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3e	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3f	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3g	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3h	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3i	-F	-H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3j	-F	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3k	-F	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3l	-F	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3m	-Cl	-H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3n	-Cl	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3o	-Cl	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3p	-Cl	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Benzoksazol Halkası ile İlgili Genel Bilgiler

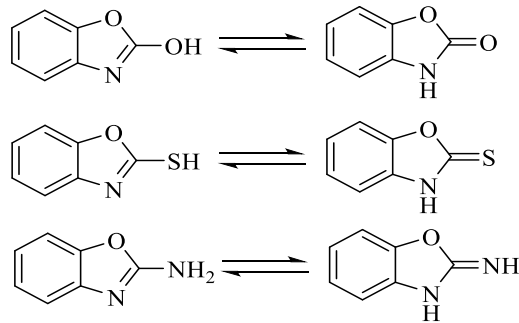
Benzoksazol, heterohalkalı bileşiklerin bir sınıfı olup, antitümör, antimikrobiyal aktivitesi bulunan bileşiklerin kimyasal yapısında sıklıkla bulunan bir halka sistemidir. Benzoksazol ve türevleri 2-aminofenollerden hareketle sentezlenmektedir [40]. Bu zamana kadar yapılan araştırmalar benzoksazol halkasının 2. konumundan sübstitüsyonun etki şekli [41,42], 5. konumundaki sübstitüsyonun ise etki şiddeti üzerinde rol oynadığını göstermektedir [42,43].

Basit yapıdaki benzoksazoller 25 °C 'de sıvı durumda olmasına karşın benzoksazollerin pek çok üyesi iyi kristallenmiş katılardır. Benzoksazoller termal kararlılığı fazla olan yapılardır. 2-Fenilbenzoksazol'ün kaynama noktası 314-317 °C'dir. UV spektrumu ve Raman spektrumu kaydedilmiş pek çok benzoksazol türevi vardır. Bu türevler arasından 2-Etoksibenzoksazol'ün ultraviyole absorpsiyonu anisolün ultraviyole absorpsiyonu ile benzerlik göstermektedir. Benzoksazollerin bazı türevleri çözelti içerisinde fluoresans özellik gösterirler.

Benzoksazol türevleri derişik asitler ile tuz oluşturur ve bu tuzlarda suda hidroliz olma eğilimi gösterirler, bununla birlikte benzoksazollerin seyreltik asitler ile ısıtıldıklarında ve bazik ortamda hidroliz oldukları bilinmektedir.

Zayıf bazik özellik gösteren benzoksazol türevlerinin, kararsız olma eğilimlerinden dolayı büyük bir kısmı kristalli tuzlar halindedir. Benzoksazol ve 2-Metilbenzoksazol sulu asit içerisinde çözünür.

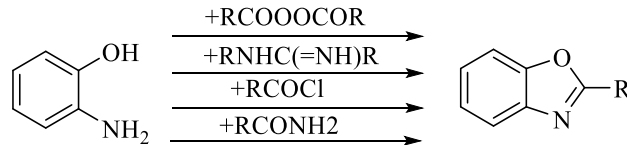
2. pozisyonunda bir heteroatom taşıyan benzoksazoller tautomer yapıda bulunurlar. 2-hidroksibenzoksazol'ün tautomer yapısı benzoksazon, 2-merkaptobenzoksazol'ün tautomer yapısı benzoksazoltiyon ve 2-aminobenzoksazol'ün tautomer yapısı 2-iminobenzoksazoldür (Şekil 2.1) [40].



Şekil 2.1. 2- Pozisyonunda Bir Heteroatom Taşıyan Benzoksazollerin Tautomer Yapısı

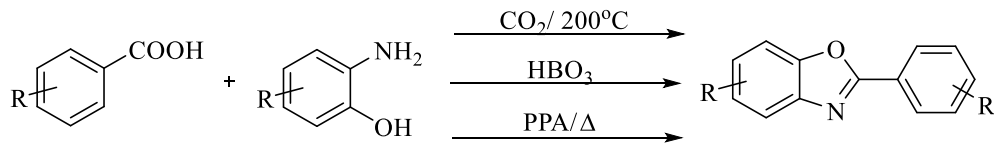
2.2. Benzoksazol Halkasına ait Bazı Sentez Yöntemleri

1876 yılında Ladenburd benzoksazol halkası sentezlemek amacıyla o-aminofenol ile asit anhidritlerinden yararlanmıştır [44]. Daha sonraki süreçte Wagner tarafından o-aminofenol ile amidinler [45], Niementowski, Skraup ve Moser tarafından o-aminofenol ve amidler [46,47], Henrich tarafından o-aminofenol ve açıl klorürler [48], benzoksazol halka sistemi oluşturmak amacıyla kullanılmıştır (Şekil 2.2)



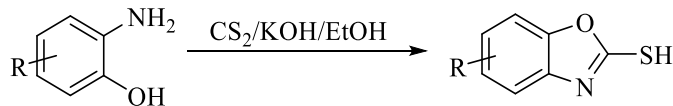
Şekil 2.2. o-Aminofenol ile asidanhidrit, amidin, açıl klorür, amidlerden hareketle benzoksazol halkası eldesi

2-Aminofenol türevleriyle karboksilik asit türevlerinin reaksiyonu sonucunda sübstitüe benzoksazol türevleri elde etmek için sentez yöntemi olarak güçlü bir asit katalizörlüğü veya mikrodalga ortamı [49], ayrıca karbondioksitli ortamda yağ banyosunda 200 °C' lik ortam [50] ya da su çekici PPA ile ısı uygulanan bir ortam kullanılmıştır (Şekil 2.3) [51].



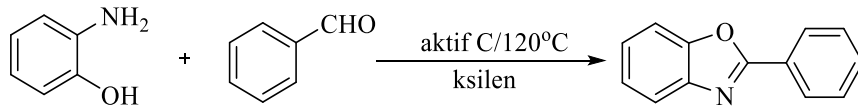
Şekil 2.3. 2-Aminofenol türevleri ile karboksilik asit türevlerinden hareketle benzoksazol halkası eldesi

Karbonsülfit, potasyum karbonat kullanılarak 2-aminofenol türevlerinden 2-merkaptobenzoksazol türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.4) [52].



Şekil 2.4. 2-Aminofenol türevlerinden hareketle 2-merkaptobenzoksazol eldesi

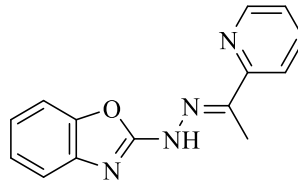
2-Fenilbenzoksazol 2-Aminofenol ve benzaldehid ksilen içerisinde aktif karbon katalizörlüğünde 120 °C de reaksiyona sokulması sonucu elde edilmiştir (Şekil 2.5) [53].



Şekil 2.5. 2-aminofenol ve benzaldehid kullanılarak 2-fenilbenzoksazol eldesi

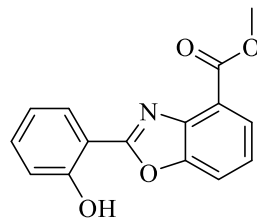
2.3. Antikanser Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzoksazol Türevleri

1999 yılında yapılan bir çalışmada yapısında hidrazon içeren benzotiyazol/benzoksazol/benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve antitümör aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda 2-(2-(1-(piridin-2-il)etiliden)hidrazinil)benzo[d]oksazol bileşiğinin THP-1 hücreleri üzerindeki $IC_{50}=1.50$ μ M olarak belirtilmiştir [54].



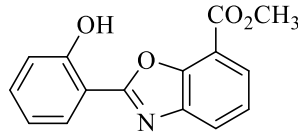
Şekil 2.6. 2-(2-(1-(Piridin-2-il)etiliden)hidrazinil)benzo[d]oksazol

2002 yılında Kumar ve ark., tarafından yürütülen bir çalışmada bir çalışmada Metil 2-(2-hidroksifenil)-benzoksazol-4-karboksilat bileşiği sentezlenmiştir. Biyolojik aktivite çalışmalarında ilgili bileşiğin antikanser ve antimikrobiyal aktivite testleri gerçekleştirilmiş ve bileşiğin 0.88-9 μ M aralığındaki IC_{50} değerleri ile kanser hücreleri üzerinde selektif aktivite gösterdiği bildirilmiştir [55].



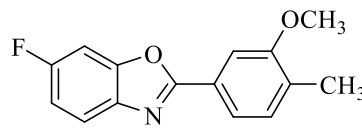
Şekil 2.7. Metil 2-(2-hidroksifenil)-benzoksazol-4-karboksilat

2006 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol içeren çeşitli türevler sentezlenmiştir. Yapılan biyolojik aktivite testleri sonucunda benzoksazol içeren bir seri bileşik arasında Metil 2-(2-hidroksifenil)benzo[d]oksazol-7-karboksilat bileşiğinin 39.1 μ M IC_{50} değeri ile rabdomyosarkom üzerinde aktivite gösterdiği bildirilmiştir [56].



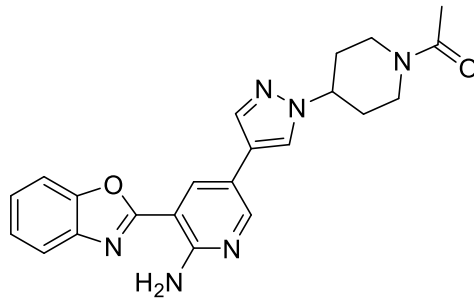
Şekil 2.8. Metil 2-(2-hidroksifenil)benzo[d]oksazol-7-karboksilat

2008 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada benzoksazol türevleri sentezlenmiş ve MCF7 ile MDA468 hücre tiplerine karşı antikanser etki profilleri incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda 6-floro-2-(3-metoksi-4-metilfenil)benzo[d]oksazol bileşiği serinin en aktif bileşiği olarak verilmiştir [57].



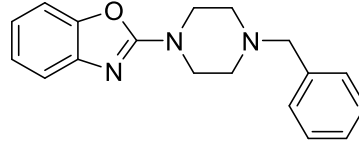
Şekil 2.9. 6-Floro-2-(3-metoksi-4-metilfenil)benzo[d]oksazol

Tirozin kinaz reseptörü olan c-Met akciğer, prostat, karaciğer gibi bazı kanser türlerinin oluşmasında rol oynamaktadır. Bu noktadan hareketle 2010 yılında benzoksazol içeren bir seri bileşik sentezlenmiş ve c-Met kinaz inhibitör etkinlikleri incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda $IC_{50}=0.003 \mu M$ değeri ile 1-(4-(4-(6-Amino-5-(benzo[d]oksazol-2-il)piridin-3-il-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etan-1-on bileşiği seri içinde en fazla c-Met kinaz inhibitör potansiyeli göstermiştir. Ayrıca 10 mg/kg dozda ratlar üzerinde yapılan çalışmada ilgili bileşiğin uygun farmakokinetik özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir. Docking çalışmalarında bileşiğin yapısındaki aminopiridin grubunun c-Met kinaz üzerinde bulunan M1160 ve P1158 amino asitleri ile hidrojen bağı yaptığı, asetil grubunun ise Y1230 amino asiti ile hidrojen bağı yaptığı gösterilerek c-Met kinaz inhibisyonunun etki yolu aydınlatılmaya çalışılmıştır [58].



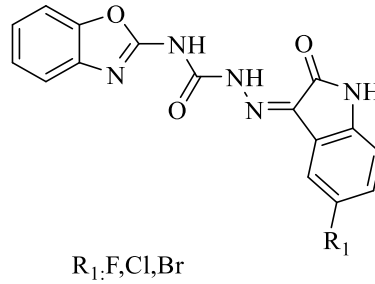
Şekil 2.10. 1-(4-(4-(6-Amino-5-(benzo[d]oksazol-2-il)piridin-3-il-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)etan-1-on

2011 yılında Murty ve ark., bazı 2-Süstitüe-1, 3-benzoksazol ve 3-[(3-Süstitüe) propil]-1,3-benzoksazol-2(3*H*)-on türevlerinin sentezlerini gerçekleştirmiştir. Elde edilen bileşikler HeLa, MCF7, A549, SW-480 hücre tipleri üzerinde antikanser aktivite çalışmalarına konu edilmiş ve 2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-1,3-benzoksazol bileşiğinin IC₅₀=17.31 µM değeri ile HeLa hücre hattı üzerinde serinin en aktif bileşiği olduğu bildirilmiştir [59].



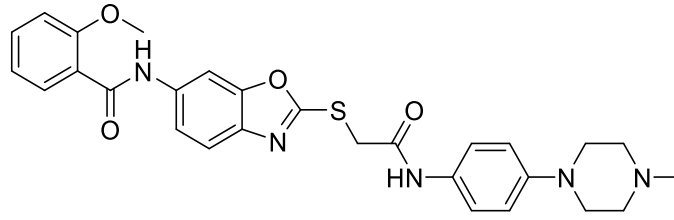
Şekil 2.11. 2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-1,3-benzoksazol

2011 yılında yürütülen *N*-(Benzo[d]oksazol-2-il)-2-(7/5-süstitüe-2-oksoindolin-3-iliden) hidrazinkarboksamid türevlerinin sentezlenip antikanser aktivitelerinin değerlendirilmesine yönelik gerçekleştirilen bir çalışmada 2-oksoindolin halkasının 5. konumunda halojen süstitüsyonunun antikanser etkinliği arttırdığı belirtilmiştir [60].



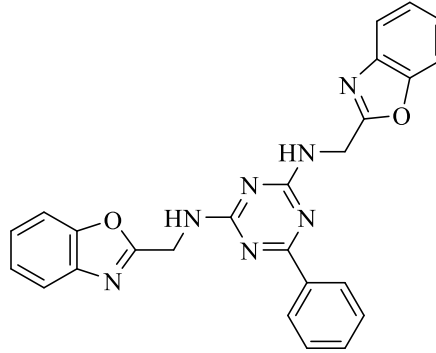
Şekil 2.12. *N*-(Benzo[d]oksazol-2-il)-2-(5-süstitüe-2-oksoindolin-3-iliden) hidrazinkarboksamid türevleri

2012 yılında yapılan bir çalışmada çeşitli benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol türevlerinin sentezleri gerçekleştirilip antitümör aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite testleri sonucunda benzoksazol içeren türevler arasından 2-Metoksi-*N*-(2-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il) fenilamino)-2-oksoetiltiyo)benzo[d]oksazol-6-il)-benzamid bileşiğinin potansiyel antitümör aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [61].



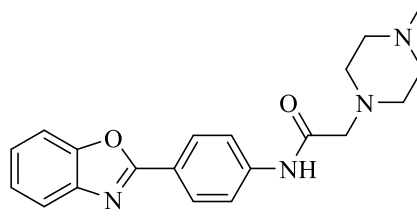
Şekil 2.13. 2-Metoksi-N-(2-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il) fenilamino)-2-oksoetiltiyo)benzo[d]oksazol-6-il)-benzamid

2013 yılında yapılan bir çalışmada bir seri benzoksazol, imidazol, tetrazol ve benzimidazol türevleri sentezlenip antikanser aktiviteleri değerlendirilmiştir. Yapılan MTT testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden *N*-bis(2-(Benzo[d]oksazol-2-il)etil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamin bileşiğinin MCF7 hücreleri üzerinde $IC_{50}=7.2 \mu\text{g/mL}$ değeri ile, HT29 hücreleri üzerinde ise $IC_{50}=5 \mu\text{g/mL}$ değeri ile önemli antikanser aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir [62].



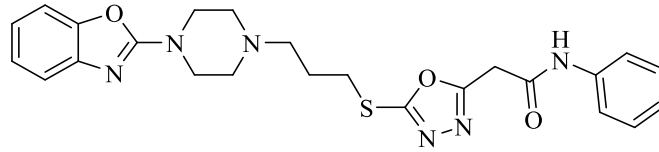
Şekil 2.14. *N*-bis(2-(Benzo[d]oksazol-2-il)etil-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamin

2013 yılında Abdelgawad ve ark., tarafından yürütülen bir çalışmada bir seri benzotiyazol ve benzoksazol türevleri sentezlenip, antikanser aktiviteleri incelenmiş ve aktivite çalışmaları docking çalışmaları ile desteklenmiştir. *N*-(4-Benzoksazol-2-ilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-asetamit bileşiği $IC_{50}=12 \text{ nM}$ değeri ile seri içinde ön plana çıkmıştır. Reseptör Tirozin kinaz üzerinde yapılan docking çalışmalarında ilgili bileşiğin amid fonksiyonel grubu üzerinde bulunan -NH grubunun cepteki Pro 770 amino asiti ile hidrojen bağı yaptığı gösterilmiştir [63].



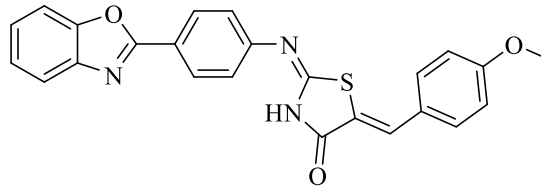
Şekil 2.15. *N-(4-Benzoksazol-2-ilfenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-asetamid*

2013 yılında yapılan bir çalışmada kimyasal yapıda oksadiazol halka sistemini içeren piperazin-il benzotiyazol/benzoksazol türevleri sentezlenmiştir. Antikanser aktivite testleri sonucunda 2-(5-(3-(4-(Benzo[d]oksazol-2-il)piperazin-1-il)propiltio)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-*N*-fenilasetamid bileşiğinin benzoksazol türevleri arasında en aktif bileşik olduğu bildirilmiştir [64].



Şekil 2.16. *2-(5-(3-(4-(Benzo[d]oksazol-2-il)piperazin-1-il)propiltio)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-N-fenilasetamid*

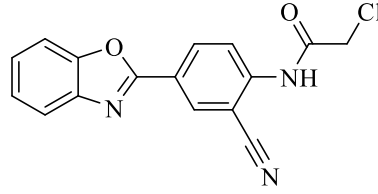
Abdelgawad ve ark., (2013) bir çalışmalarında antikanser ajan olarak benzoksazol ya da benzotiyazol içeren tiyazolidinon türevlerini sentezlemişlerdir. Yapılan *in vitro* aktivite testleri sonucunda referans ilaç olarak kullanılan Doksorubisin HepG2 hücre hattı üzerinde $IC_{50}=1.036$ nM değerine sahip iken 2-(4-Benzoksazol-2-ilfenilimino)-5-(4-metoksibenzilidin) tiyazolidin-4-on bileşiğinin IC_{50} değeri 0,027 nM bulunmuştur. İlgili bileşiğin referans bileşikten 38 kat daha aktif olduğu görülmüştür [65].



Şekil 2.17. *2-(4-Benzoksazol-2-ilfenilimino)-5-(4-metoksibenzilidin)tiyazolidin-4-on*

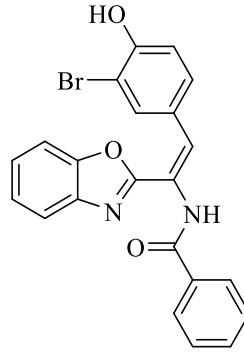
2013 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada antitümör ajan olarak tasarlanan yeni benzotiyazol ve benzoksazol türevleri sentezlenmiştir. *In vitro* biyolojik aktivite testleri sonucu *N*-[4-(Benzo[d]oksazol-2-il)-2-siyanofenil]-2-kloroasetamid türevi MCF7 hücre

tipi üzerinde 0.012 μM IC_{50} değeri ile benzoksazol türevleri arasında en etkili türev olarak gösterilmiştir [66].



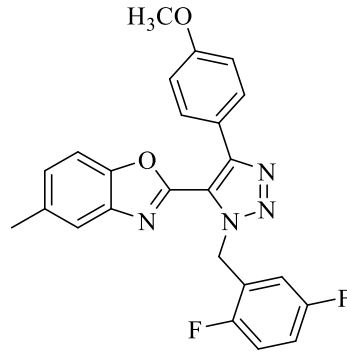
Şekil 2.18. *N*-[4-(Benzo[d]oksazol-2-il)-2-siyanofenil]-2-kloroasetamid

2014 yılında yürütülen bir çalışmada benzoksazol ve imidazol türevleri içeren bir seri bileşik arasından benzoksazol türevlerinin antikanser aktivitelerin imidazol türevlerine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden *N*-(1-(Benzo[d]oksazol-2-il)-2-(3-bromo-4-hidroksifenil)vinil)benzamid türevinin 50 μg konsantrasyonda HepG2 hücreleri üzerinde %84.93 inhibisyon oranına sahip olduğu bildirilmiş ve referans bileşik vinblastin (%85.62) ile benzerlik gösterdiği vurgulanmıştır [67].



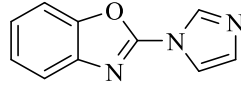
Şekil 2.19. *N*-(1-(Benzo[d]oksazol-2-il)-2-(3-bromo-4-hidroksifenil)vinil)benzamid

2014 yılında yürütülen bir çalışmada benzoksazol-triazol türevleri sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Etki testleri sonucunda en etkili bileşiğin 2-(1-(2,5-Diflorobenzil)-4-(4-metoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-metilbenzo[d]oksazol olduğu bildirilmiştir [68].



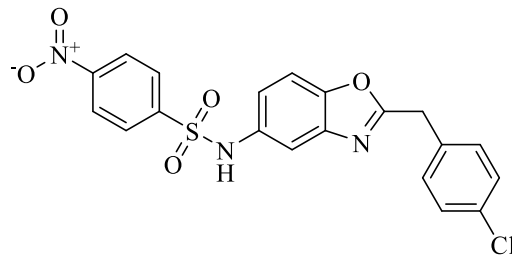
Şekil 2.20. 2-(1-(2,5-Diflorobenzil)-4-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-metilbenzo[d]oksazol

2014 yılında bis-heterosiklik sistemlerin bulunduğu bir seri bileşik sentezlenmiş ve ilgili bileşiklerin antiproliferatif etkileri araştırılmıştır. Yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda 2. konumunda imidazol halkası taşıyan benzoksazol türevi 10^{-5} M konsantrasyonda %84.3 inhibisyon ve 7.1 μ M IC_{50} değerleri ile seri içindeki en aktif bileşik olarak belirtilmiştir [69].



Şekil 2.21. 2-(1-İmidazolil)benzoksazol

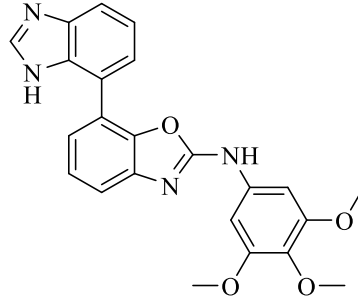
2014 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada benzoksazol içeren bir seri bileşiğin kanser hücrelerinin direnç kazanmasında rol oynadığı düşünülen hGST P1-1 (glutathione-S-transferase pi 1-1) enzimi üzerine inhibitör etkileri incelenmiştir. Yapılan *in vitro* enzim çalışmaları sonucunda, referans bileşik Etakrinik asid $IC_{50}=10.75$ μ M değerine sahip iken 2-(4-Klorobenzil)-5-(4-nitrofenilsülfonamid)benzoksazol bileşiğinin $IC_{50}=10.02$ μ M değeri ile daha yüksek inhibitör etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir [70].



Şekil 2.22. 2-(4-Klorobenzil)-5-(4-nitrofenilsülfonamid)benzoksazol

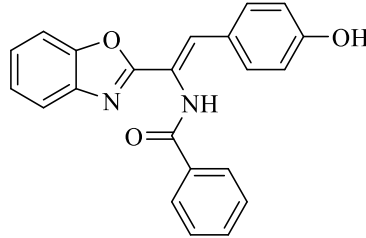
2014 yılında Costales ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada bir seri benzoksazol türevinin *in vitro* RSK2 (Ribozomal S6 kinaz) inhibisyon potansiyelleri araştırılmıştır.

RSK2 etkinliği kanser morfolojisiyle eşleştirilmiş ve buradan hareketle RSK2 inhibisyonu gösteren bileşiklerin antikanser etkiye de sahip olabileceği düşünülmüştür. Yapılan alışmalar sonucunda 7-(1H-Benzo[d]imidazol-7-il)-N-(3,4,5-trimetoksifenil)benzo[d]oksazol-2-amin bileşiği 0.004 μM IC₅₀ değeri ile en aktif bileşik olarak bildirilmiştir [71].



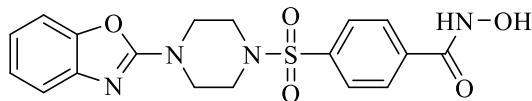
şekil 2.23. 7-(1H-Benzo[d]imidazol-7-il)-N-(3,4,5-trimetoksifenil)benzo[d]oksazol-2-amin

2015 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada imidazolinon ve benzoksazol türevleri sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan alışmada (Z)-N-(1-(Benzo [d]oksazol-2-il)-2-(4-hidroksifenil)vinil)benzamid bileşiği HepG2 hücre tipi üzerinde IC₅₀=6.7 $\mu\text{g/ml}$ değeri ile seri içerisindeki en aktif bileşik olarak bildirilmiştir [72].



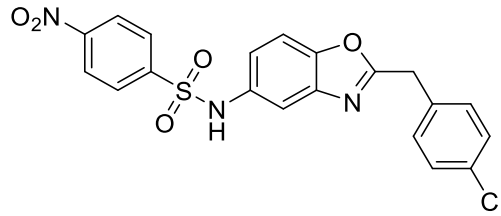
şekil 2.24. (Z)-N-(1-(Benzo [d]oksazol-2-il)-2-(4-hidroksifenil)vinil)benzamid

2015 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada 2-Benzazol-il-4-piperazin-il-slfonilbenzenkarbohidroksamik asit türevleri sentezlenmiş ve antiproliferatif aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan alışmalar sonucunda yapısında benzoksazol halka sistemi taşıyan bileşikler arasında 4-(4-Benzoksazol-2-il-piperazin-il-sülfonil)-N-hidroksibenzamid bileşiğinin en aktif türev olduğu bildirilmiştir [73].



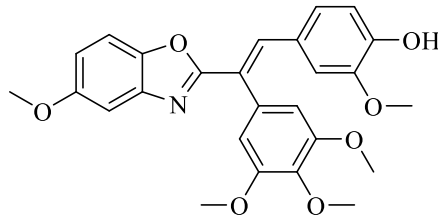
Şekil 2.25. 4-(4-Benzoksazol-2-il-piperazin-1-sülfolil)-N-hidroksibenzamit

2016 yılında yapılan bir çalışmada 2-(p-Süstitübenzil/fenil)-5-(nitrofenilsülfolamido) benzoksazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve HL-60 hücre tipi üzerinde etkileri araştırılmıştır. Referans ilaç olarak Etoposid kullanılmıştır. Seri içerisinde N-(2-(4-klorobenzil)benzo[d]oksazol-5-il)-4-nitrobenzensülfolamid bileşiğinin 0.5 µM IC₅₀ değeri ile Etoposid'den daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Topo II enzimi üzerinde yapılan moleküler docking çalışmalarında sülfolamid grubuna ait NH grubunun DT9 amino asiti ile, para konumundaki nitro grubunun Lys456 amino asiti ile etkileştiği gösterilmiştir [74].



Şekil 2.26. N-(2-(4-Klorobenzil)benzo[d]oksazol-5-il)-4-nitrobenzensülfolamid

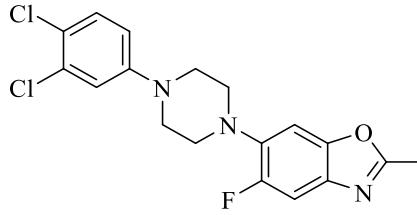
2016 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada kombretastatin merkezli benzoksazol türevleri sentezlenmiştir. Yürütülen sentezlerde 4-Süstitü-2-aminofenol ile PPA içerisinde benzoksazol halka sistemi elde edilmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında 2-Metoksi-4-[2-(5-metoksibenzo[d]oksazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoksifenil)vinil]fenol bileşiğinin A549 hücre tipi üzerinde GI₅₀=0.12 µM ve MCF7 hücre tipi üzerinde GI₅₀=1.23 µM değerleri ile serinin en aktif bileşiği olduğu gösterilmiştir [75].



Şekil 2.27. 2-Metoksi-4-[2-(5-metoksibenzo[d]oksazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoksifenil)vinil]fenol

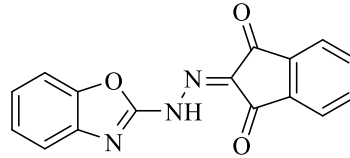
Al-Harthy ve ark., tarafından 2016 yılında 5-Floro-2-metil-6-(4-aril-piperazin-1-il)benzoksazol türevleri sentezlenmiş ve antikanser etki profilleri incelenmiştir. 6-[4-(3,4-Dikloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-floro-2-metil-benzoksazol bileşiği akciğer kanseri hücreleri üzerinde inhibisyon göstermiştir. Sağlıklı hücreler üzerinde de benzer oranda

etki gözlemlendiği için ilgili türevin ileri sentez çalışmaları için öncül bileşik olarak düşünülebileceği belirtilmiştir [76].



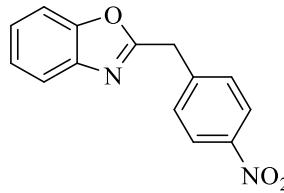
Şekil 2.28. 6-[4-(3,4-Dikloro-fenil)-piperazin-1-il]-5-floro-2-metil-benzoksazol

2016 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada yeni benzoksazol türevleri sentezlenmiştir. Biyolojik aktivite çalışmalarında bileşiklerin HepG2, HCT-116, PC-3, MCF-7 hücre tipleri üzerinde *in vitro* antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yürütülen çalışma sonucunda 2-(2-(benzoksazol-2-il)hidrazono)-1H-inden-1,3(2H)-dion bileşiği HepG2 hücre tipi üzerinde $IC_{50}=5.5 \mu\text{g/ml}$ değerine sahip iken referans bileşik olan 5-Florourasil'in $7.9 \mu\text{g/ml}$ IC_{50} değerine sahip olduğu bildirilmiştir [77].



Şekil 2.29. 2-(2-(Benzoksazol-2-il)hidrazono)-1H-inden-1,3(2H)-dion

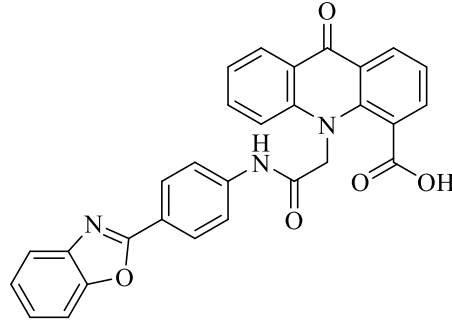
2016 yılında 2,5-Disübstitüe-benzoksazol türevleri sentezlenmiş ve antikanser etki potansiyelleri incelenmiştir. 2. konumunda 4-Nitrobenzil içeren türevin seri içerisindeki en etkili bileşik olduğu bildirilmiştir [78].



Şekil 2.30. 2-(4-Nitrobenzil)benzo[d]oksazol

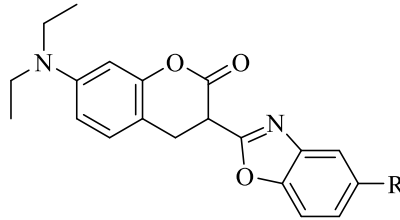
2016 yılında akrinin halkası üzerinde benzotiyazol, benzoksazol ve benzimidazol yapılarını içeren türevlerin sentezinin gerçekleştirildiği bir çalışmada 10-(2-((4-(Benzo[d]oksazol-2-il)fenil)amino)-2-oksoetil)-9-okso-9,10-dihidroakridin-4-karboksilikasid bileşiğinin HepG2 hücre tipi üzerinde $3.88 \mu\text{M/mL}$ IC_{50} değerine sahip

olduğu ve referans bileşik Doksorubisin ($IC_{50}=3.75 \mu M/mL$) ile benzer aktivite gösterdiği belirtilmiştir [79].



Şekil 2.31. 10-(2-((4-(Benzo[d]oksazol-2-il)fenil)amino)-2-oksoetil)-9-okso-9,10-dihidroakridin-4-karboksilikasid

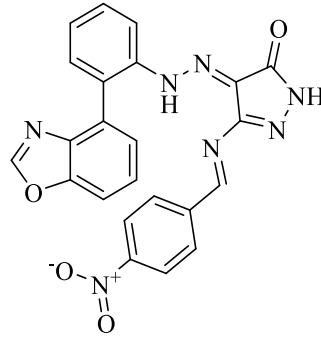
2016 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada kumarin ve benzoksazol hibrid molekülleri sentezlenip, antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan MTT çalışmaları sonucunda benzoksazol halkasının 5. konumunda değişen gruplar içeren bileşiklerin 53-58 mM aralığında IC_{50} değerlerine sahip olduğu rapor edilmiştir. Bileşiklerin kaspaz-3 ve kaspaz-9 enzimleri üzerindeki etkileri incelenerek hücre ölüm yolağının nekrotik olduğu yorumu yapılmıştır [80].



R: H, Cl, CH_3

Şekil 2.32. 7-(Diethylamino)-3-(5-süstitübenzo[d]oksazol-2-il)kroman-2-on türevleri

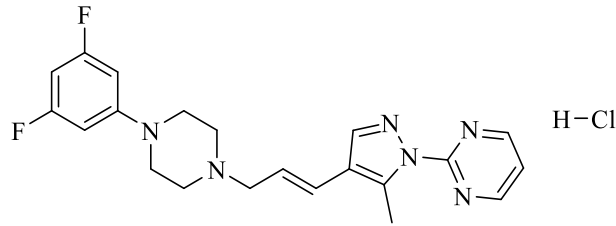
2017 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada benzotiyazol/benzoksazol ve pirazol hibrit molekülleri geliştirilmiş ve ilgili bileşikler antikanser aktivite çalışmalarına konu edilmiştir. 4-[(4-Benzoksazol-ilfenil)hidrazono]-5-[(4-nitrobenzilidin)amino]-2,4-dihidropirazol-3-on bileşiğinin A549 hücre tipi üzerine $IC_{50}=2.35 \mu M$ ve selektivite indeksi %83.19 değerleri ile seri içerisinde en etkili türev olduğu belirtilmiştir [81].



Şekil 2.33. 4-[(4-Benzoksazol-ilfenil)hidrazono]-5-[(4-nitrobenzilidin)amino]-2,4-dihidropirazol-3-on

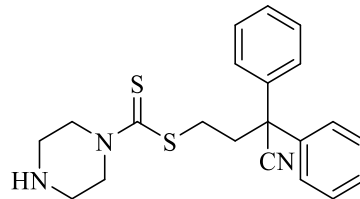
2.4. Antikanser Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Piperazin Türevleri

2002 yılında yürütülen bir çalışmada piperazin içeren türevler sentezlenmiş ve antitümör etkinlikleri incelenmiştir. Yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda 3-[4-(3,5-Diflorofenil)-1-piperazinil]-1-[5-metil-1-(2-pirimidinil)-4-1H-pirazolil]-1-trans-propen hidroklorür bileşiğinin böbreküstü bezi kanser hücresine karşı $GI_{50}=6.4$ ng/ml değerine sahip olduğu belirtilmiştir [82].



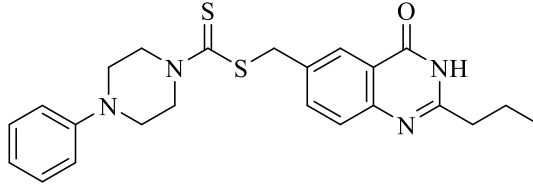
Şekil 2.34. 3-[4-(3,5-Diflorofenil)-1-piperazinil]-1-[5-metil-1-(2-pirimidinil)-4-1H-pirazolil]-1-trans-propen hidroklorür

2006 yılında potansiyel antikanser ajan olarak piperazin halkası içeren bir seri bileşik sentezlenmiştir. Yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda 3-Siyano-3,3-difenilpropil piperazin-1-karboditiyoat bileşiğinin HL60 hücre hattı üzerinde %98.7 inhibisyon değerine sahip olduğu belirtilmiştir [83].



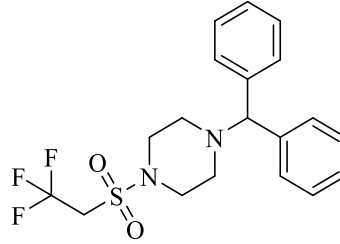
Şekil 2.35. 3-Siyano-3,3-difenilpropil piperazin-1-karboditiyoat

2009 yılında yürütülen bir çalışmada piperazin içeren bir seri bileşik sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan biyolojik etki çalışmaları sonucunda (3,4-Dihidro-4-okso-2-propilkinazolin-6-il)metil 4-fenilpiperazin-1-karboditiyoat bileşiği A549 hücre hattı üzerinde %80,4 oranında inhibisyon profili göstermiştir [84].



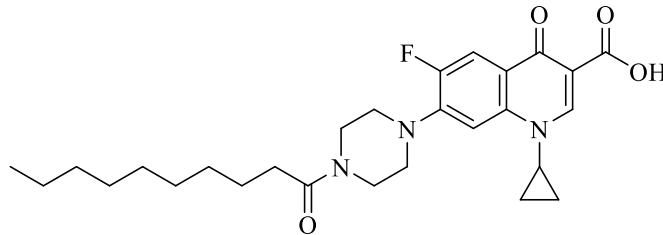
Şekil 2.36. (3,4-Dihidro-4-okso-2-propilkinazolin-6-il)metil 4-fenilpiperazin-1-karboditiyoat

2009 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada benzhidrilpiperazin türevleri sentezlenmiş ve antikanser etki profilleri incelenmiştir. Yapılan *in-vitro* çalışmalar sonucunda 1-Benzhidril-4-((2,2,2-trifloroetil)sülfonil)piperazin bileşiğinin MCF 7 hücre hattı üzerinde %58.89 inhibisyona sebep olduğu belirtilmiştir [85].



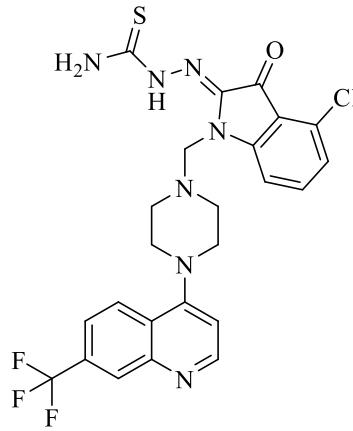
Şekil 2.37. 1-Benzhidril-4-((2,2,2-trifloroetil)sülfonil)piperazin

2009 yılında yapılan bir çalışmada Siprofloksasin türevleri sentezlenmiş ve antitümör etkileri incelenmiştir. Yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda 7-(4-Dekanoilpiperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-oksokinolin-3-karboksilik asit bileşiğinin A549 hücre hattı üzerinde 3 μ M IC₅₀ değerine sahip olduğu belirtilmiştir [86].



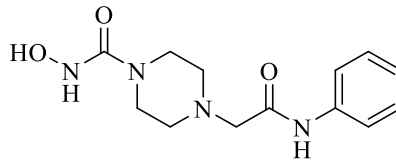
Şekil 2.38. 7-(4-Dekanoilpiperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-oksokinolin-3-karboksilik asit

2010 yılında potansiyel antikanser ajanlar olarak piperazin ve kinolin hibrid molekülleri sentezlenmiş ve biyolojik etkileri incelenmiştir. N^1 -[4-(7-Trifluorometil-kinolin-4-il)]-piperazin-1-ilmetil-4-kloro-1*H*-indol-2,3-dion-3-tiyosemikarbazon bileşiği MCF 7 hücre hattına karşı 21.56 μ M IC₅₀ değeri ile seri içerisindeki en etkili türev olarak belirtilmiştir. Flow sitometri çalışmaları sonucunda bileşiklerin apoptoz yoluyla hücre ölümünü tetikledikleri belirtilmiştir [87].



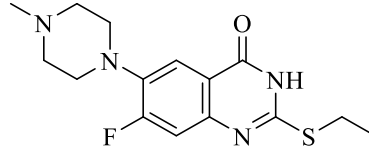
Şekil 2.39. N^1 -[4-(7-Trifluorometil-kinolin-4-il)]-piperazin-1-ilmetil-4-kloro-1*H*-indol-2,3-dion-3-tiyosemikarbazon

2010 yılında yürütülen bir çalışmada gen transkripsiyonunda aktif rol oynayan histon deasetilaz (HDAC8) enzim inhibisyon potansiyelleri araştırılmak amacıyla bir seri piperazin türevi sentezlenmiştir. Yapılan *in-vitro* enzim çalışmaları sonucunda 4-(2-(Fenilamino)-2-okzoetil)-*N*-hidroksipiperazin-1-karboksamit bileşiğinin 1.5 μ M IC₅₀ değeri ile HDAC8 enzim inhibisyon potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir. Docking çalışmaları ile bileşiğin HDAC8 enzimi üzerinde TYR306 ve ASP101 aminoasitleri ile hidrojen bağı yaptığı görülmüştür [88].



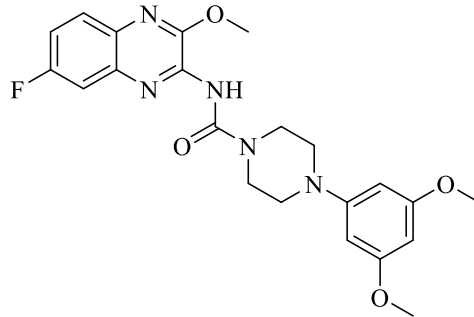
Şekil 2.40. 4-(2-(Fenilamino)-2-okzoetil)-*N*-hidroksipiperazin-1-karboksamit

2010 yılında NCI tarafından piperazin içeren bir seri bileşiğin antikanser etki potansiyelleri taranmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda 7-Floro-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-etiltio-4(3H)-kinazolinon bileşiğinin kolon kanseri hücreleri başta olmak üzere birçok hücre hattı üzerinde yüksek inhibisyon potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir [89].



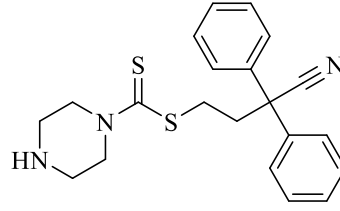
Şekil 2.41. 7-Floro-6-(4-metil-1-piperazinil)-2-etiltio-4(3H)-kinazolinon

2010 yılında yürütülen bir çalışmada 1-(3,5-Dimetoksifenil)-4-[(6-floro-2-metoksikinoksalin-3-il)aminokarbonil]piperazin bileşiği kanser hücreleri üzerinde yüksek oranda bir inhibisyon göstermiştir. Bu kuvvetli etkinin apoptozun indüklenmesi sonucu ortaya çıktığı görülmüştür. Yapılan mekanizma aydınlatma çalışmaları sonucunda bileşiklerin G2/M hücre siklusunda inhibisyon yaptıkları ve p21 indüksiyonu yoluyla anti-apoptotik Bcl-2 proteinini inhibe ettikleri belirtilmiştir [90].



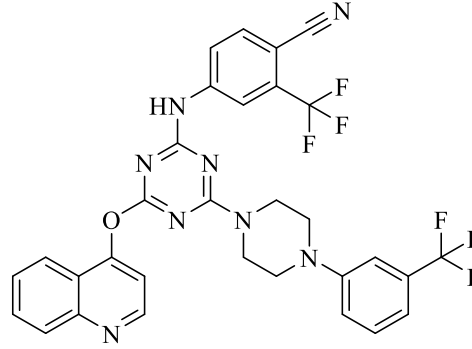
Şekil 2.42. 1-(3,5-Dimetoksifenil)-4-[(6-floro-2-metoksikinoksalin-3-il)aminokarbonil]piperazin

2011 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada yeni ditiyokarbamik asit esterleri sentezlenmiştir. Antikanser aktivite çalışması sonucunda Piperazin-1-karboditiyoik asit 3-siyano-3,3-difenilpropil ester bileşiğinin HL60 hücre hattına karşı 33 µM konsantrasyonda, %98.7 değeri ile en yüksek inhibisyona sahip olduğu bildirilmiştir [91].



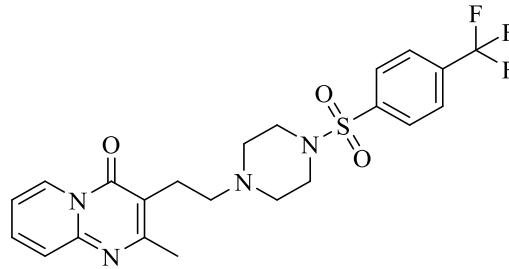
Şekil 2.43. *Piperazin-1-karboditiyoik asit 3-siyano-3,3-difenilpropil ester*

2011 yılında yürütülen bir çalışmada antikanser potansiyel etkilerini araştırmak amacıyla piperazin ve piperidin içeren türevler sentezlenmiştir. Yapılan *in-vitro* aktivite çalışmalarına göre piperazin içeren türevler arasında 4-(4-(Kinolin-4-iloksi)-6-(4-(3-(triflorometil)fenil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-triflorometil-benzonitril bileşiğinin prostat kanserine karşı GI₅₀ değeri 38.7 µM olarak bulunmuştur [92].



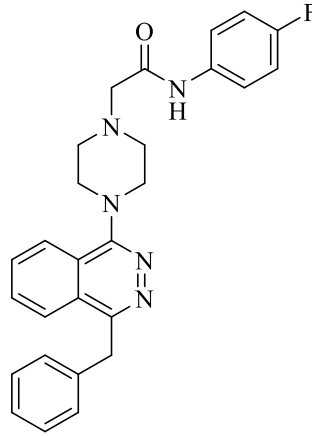
Şekil 2.44. *4-(4-(Kinolin-4-iloksi)-6-(4-(3-(triflorometil)fenil)piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-2-triflorometil-benzonitril*

2012 yılında Mallesha ve ark., tarafından yürütülen bir çalışmada piperazin içeren türevler sentezlenmiş ve insan kanser hücrelerine karşı *in-vitro* antiproliferatif etkileri incelenmiştir. Yapılan biyolojik etki testleri sonucunda 2-Metil-3-{2-[4-(4-triflorometil-benzensülfonil)-piperazin-1-il]-etil}-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on bileşiği 10 µM konsantrasyonda kronik myeloblastik lösemi hücre dizinine karşı %35.58 oranında inhibisyon göstermiştir [93].



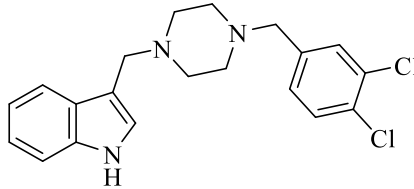
Şekil 2.45. 2-Metil-3-{2-[4-(4-triflorometil-benzensülfonil)-piperazin-1-il]-etil}-pirido[1,2-a]pirimidin-4-on

2012 yılında yürütülen bir çalışmada yeni piperazin içeren türevler sentezlenmiş ve biyolojik etkileri araştırılmıştır. Yapılan antikanser aktivite çalışmaları sonucunda 2-(4-(4-Benzilftalazin-1-il)piperazin-1-il)-N-(4-florofenil)asetamid bileşiğinin A549 hücre hattına karşı 2.19 μM IC_{50} değerine, HT29 hücre hattına karşı 2.19 μM IC_{50} değerine sahip olduğu tespit edilmiştir [94].



Şekil 2.46. 2-(4-(4-Benzilftalazin-1-il)piperazin-1-il)-N-(4-florofenil)asetamid

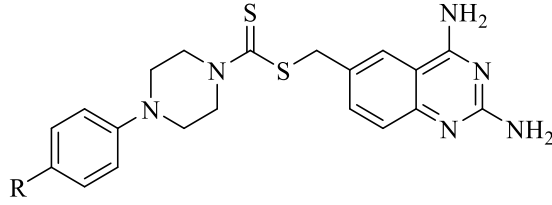
2012 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada piperazin içeren indol türevleri sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan *in-vitro* aktivite çalışmaları sonucunda 3-{{4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il}metil}-*1H*-indol bileşiğinin meme kanseri hücrelerine karşı IC_{50} değeri 2.92 μM olarak bulunmuş ve referans bileşik 5-FU'ya göre (IC_{50} =3.50 μM) daha yüksek affiniteye sahip olduğu belirtilmiştir [95].



Şekil 2.47. 3-{{4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il}metil}-*1H*-indol

2013 yılında yapılan bir çalışmada (2,4-Diamino-kinazolin-6-il)metil 4-fenilpiperazin-1-karboditiyoat türevleri sentezlenmiş ve antikanser etkinlikleri incelenmiştir. Yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda fenil halkasının 4. konumunda metoksi, flor ve nitro sübstitüenti taşıyan türevler seri içerisindeki en aktif

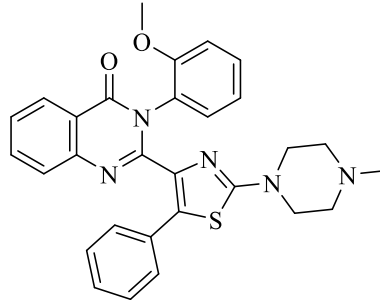
bileşikler olarak belirtilmiştir. DNA hasarının nedeni ise bileşiklerin G2/M fazındaki hücrelerde yüksek miktarda artış yapmasıyla açıklanmıştır [96].



R: -OMe, -F, -NO₂

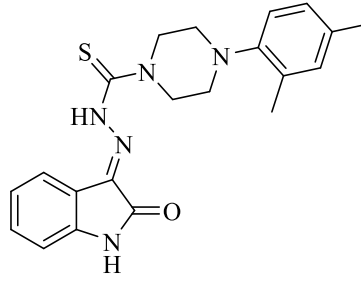
Şekil 2.48. (2,4-Diamino-kinazolin-6-il)metil 4-fenilpiperazin-1-karboditiyoat

2013 yılında potansiyel antikanser ajan olarak piperazin içeren kinazolin türevleri sentezlenmiş ve *in-vitro* biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda 3-(2-Metoksifenil)-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-feniltiyazol-4-il)kinazolin-4(3H)-on bileşiği IC₅₀=1.50 µM değeri ile MCF 7 hücre hattına karşı referans bileşik Metotreksat'a (IC₅₀=2.26 µM) kıyasla daha yüksek etkinlik göstermiştir [97].



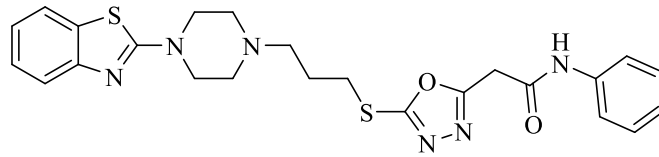
Şekil 2.49. 3-(2-Metoksifenil)-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-feniltiyazol-4-il)kinazolin-4(3H)-on

2013 yılında yapılan bir çalışmada piperazin-1-karbotiyohidrazid içeren indolin-2-on türevleri sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda (E)-4-(2,4-dimetilfenil)-N'-(2-oksoindolin-3-iliden)piperazin-1-karbotiyohidrazid bileşiği A549 hücre tipi üzerinde IC₅₀=3.59 µM değeri ile referans bileşik Sunitinib (IC₅₀=2.44 µM) ile benzer etkinlik göstermiştir [98].



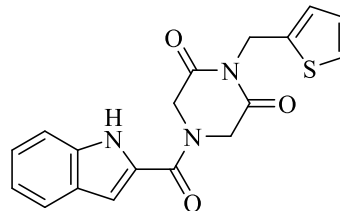
Şekil 2.50. *(E)-4-(2,4-dimetilfenil)-N'-(2-oksoindolin-3-iliden)piperazin-1-karbotiyohidrazid*

2013 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada piperazin içeren benzotiyazol ve benzoksazol türevleri sentezlenmiştir. Yapılan MTT çalışmaları sonucunda 2-(5-(3-(4-(Benzo[d]tiyazol-2-il)piperazin-1-il)propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-*N*-fenilasetamid bileşiği $IC_{50}=39 \mu M$ değeri ile MCF 7 hücre hattı üzerinde en etkili türev olmuştur. Seri içerisinde bileşikler kendi aralarında karşılaştırıldıklarında yapıdaki amid fonksiyonel grubunun inhibisyonu arttırmış olabileceği yorumu yapılmıştır [99].



Şekil 2.51. *2-(5-(3-(4-(Benzo[d]tiyazol-2-il)piperazin-1-il)propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-N-fenilasetamid*

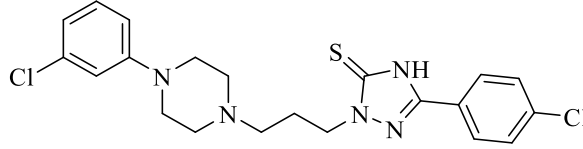
2013 yılında piperazin-2,6-dion ve 4-(*1H*-indol-2-karbonil)piperazin-2,6-dion türevleri sentezlenmiş ve antikanser etkinlikleri incelenmiştir. Yapılan *in-vitro* aktivite araştırmaları sonucunda 4-(*1H*-indol-2-karbonil)-1-(tiyofen-2-ilmetil)piperazin-2,6-dion bileşiğinin HepG2 hücre hattı üzerinde 10^{-5} M konsantrasyonda %45 inhibisyon yaptığı görülmüştür [100].



Şekil 2.52. *4-(1H-indol-2-karbonil)-1-(tiyofen-2-ilmetil)piperazin-2,6-dion*

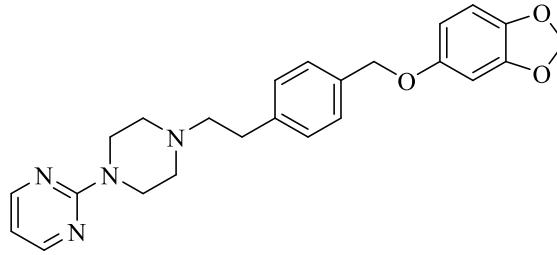
2014 yılında Murty ve ark., tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada piperazin içeren bir seri bileşik sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan

aktivite çalışmaları sonucunda 3-(4-Klorofenil)-1-3-[4-(3-klorofenil)piperazino]propil-4,5-dihidro-*lH*-1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiğinin HL-60 hücre hattı üzerinde 6.67 μM IC_{50} değerine sahip olduğu belirtilmiştir [101].



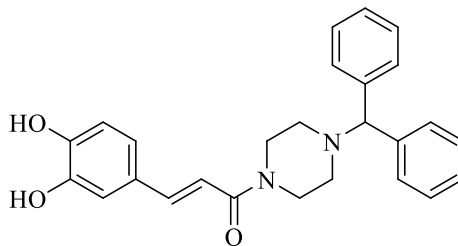
Şekil 2.53. 3-(4-Klorofenil)-1-3-[4-(3-klorofenil)piperazino]propil-4,5-dihidro-*lH*-1,2,4-triazol-5-tiyon

2014 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada yeni aril piperazin türevleri sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan *in-vitro* aktivite çalışmaları sonucunda 2-(4-(2-(4-((Benzo[d][1,3]diokso-5-iloksi)metil)fenil)etil)piperazin-1-il)pirimidin bileşiği 8.25 μM IC_{50} değeri ile antikanser aktivite göstermiştir [102].



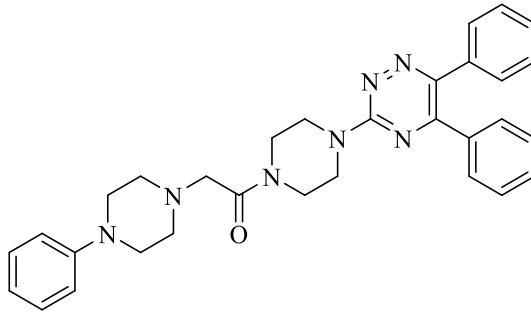
Şekil 2.54. 2-(4-(2-(4-((Benzo[d][1,3]diokso-5-iloksi)metil)fenil)etil)piperazin-1-il)pirimidin

2014 yılında yapılan bir çalışmada (E)-3-(3,4-Dihidroksifenil)akrilpiperazin türevleri sentezlenmiş ve antiproliferatif etkileri incelenmiştir. Yapılan *in-vitro* aktivite çalışmaları sonucunda 1-((E)-3-(3,4-Dihidroksifenil)akrilil)-4-benzhidril-piperazin bileşiği MCF 7 hücre tipine karşı $\text{IC}_{50}=0.32 \mu\text{M}$ ve A549 hücre tipine karşı $\text{IC}_{50}=0.54 \mu\text{M}$ değeri ile serinin en etkili türevi olmuştur [103].



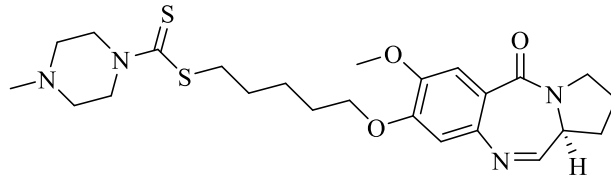
Şekil 2.55. 1-((E)-3-(3,4-Dihidroksifenil)akrilil)-4-benzhidril-piperazin

2015 yılında yapılan bir çalışmada 1-(4-(5,6-d-Difenil-1,2,4-triazin-3-il)piperazin-1-il)-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etan-1-on türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler üzerinde yapılan MTT çalışmaları sonucunda fenil halkası üzerinde meta ve para konumunda klor taşıyan türevlerin MCF 7 hücre hattı üzerinde 56.3 μ M IC₅₀ değerine sahip iken NIH/3T3 hücre hattı üzerinde 113-117 μ M aralığında IC₅₀ değerlerine sahip oldukları görülmüştür. Yapılan araştırmalar sonucunda bileşiklerin apoptozu indüklemeye potansiyellerinin (%11.6-%12.3) cisplatin (%12.3) ile benzer olduğu belirtilmiştir [104].



Şekil 2.56. 1-(4-(5,6-Difenil-1,2,4-triazin-3-il)piperazin-1-il)-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etan-1-on

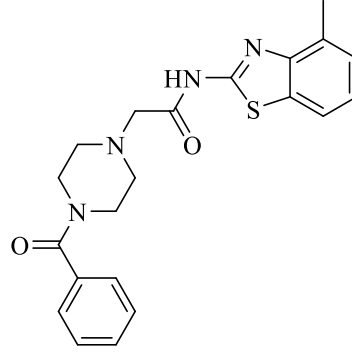
2015 yılında gerçekleştirilmiş bir çalışmada piperazinlerin ditiyokarbamat tuzlarının kullanıldığı bir seri sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan MTT çalışmaları sonucunda (S)-5-((7-Metoksi-5-okso-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-benzo[e]pirolo [1,2-a][1,4] diazepin-8-il)oksi)pentil 4-metilpiperazin-1-karboditiyoat bileşiği MCF 7 hücre hattı üzerinde 0.13 μ M GI₅₀ değeri ile meme kanseri üzerinde antikanser aktivite göstermiştir [105].



Şekil 2.57. (S)-5-((7-Metoksi-5-okso-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-benzo[e]pirolo [1,2-a][1,4] diazepin-8-il)oksi)pentil 4-metilpiperazin-1-karboditiyoat

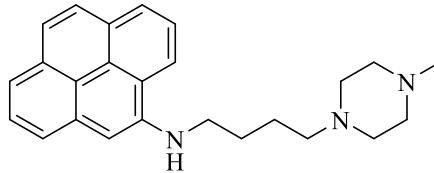
2015 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada benzotiyazol ve piperazin halkalarını birlikte içeren bir seri bileşik sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan MTT çalışmaları sonucunda N-(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-

benzoilpiperazin-1-il)asetamit bileşiği HUH-7 hücre hattı üzerinde 0.7 μM IC_{50} değeri ile seri içerisindeki en aktif bileşik olmuştur. İlgili bileşiğin subG1 fazını geciktirip apoptozu indüklediği belirtilmiştir [106].



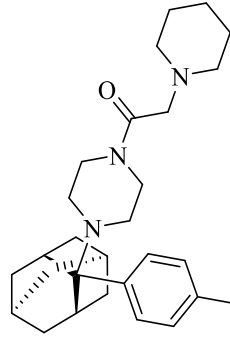
Şekil 2.58. *N-(4-Metil-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-benzoilpiperazin-1-il)asetamit*

2015 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada antikanser ajan olarak pirenil halkası içeren bir seri sentezlenmiştir. Yapılan *in-vitro* aktivite çalışmaları sonucunda *N*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)bütıl)piren-4-amin bileşiği HepG2 hücre hattı üzerinde $\text{IC}_{50}=2.4 \mu\text{M}$, HT-29 hücre hattı üzerinde $\text{IC}_{50}=4.8 \mu\text{M}$, MCF 7 hücre hattı üzerinde $\text{IC}_{50}=2.6 \mu\text{M}$ değerleri ile yapısında piperazin içeren türevler arasında en aktif türev olmuştur. Yapılan araştırmalar sonucunda ilgili bileşiğin hücre membranında bütünlüğü bozup apoptoz yaptığı; kaspaz proteinini indüklediği görülmüştür [107].



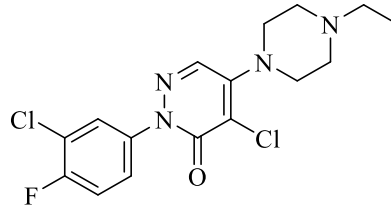
Şekil 2.59. *N-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)bütıl)piren-4-amin*

2015 yılında yapılan bir çalışmada 1-(2-Aril-2-adamantil) piperazin türevleri sentezlenmiş ve antiproliferatif aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan MTT testi sonucunda 2-(Piperidin-1-il)-1-(4 -((1r, 3r, 5r, 7r)-2-(p-tolil)adamantan-2-il) piperazin-1-il)etan-1-on bileşiği HeLa hücre hattı üzerinde 8.2 μM IC_{50} değerine sahip iken sağlıklı hücre üzerinde 88.78 μM IC_{50} değeri ile 10 kattan daha fazla seçicilik göstermiştir [108].



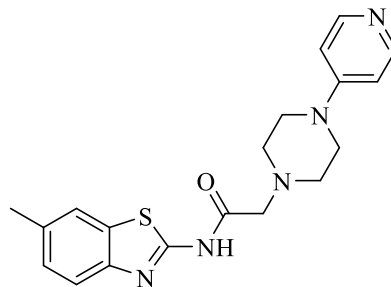
Şekil 2.60. 2-(Piperidin-1-yl)-1-(4-((1r, 3r, 5r, 7r)-2-(p-tolil)adamantan-2-yl)piperazin-1-yl)etan-1-on

2015 yılında Kamble ve ark., tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 4-Kloro-2-(3-kloro-4-fluorofenil)-5-(alifatik/siklik doymuş amino) piridazin-3(2H)-on türevleri sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan *in-vitro* aktivite çalışmaları sonucunda 4-Kloro-[2-(3-kloro-4-fluorofenil)]-5-(4-etilpiperazin-1-il)-piridazin-3(2H)-on bileşiği HL 60 hücre hattı üzerinde 0.01 mM konsantrasyonda %67,42 sitotoksosite göstermiş ve seri içerisinde en etkili türev olarak belirtilmiştir [109].



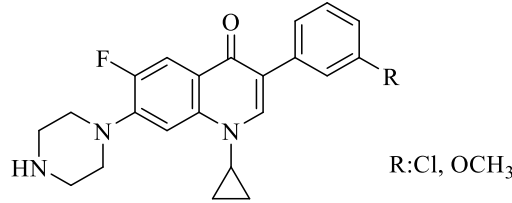
Şekil 2.61. 4-Kloro-[2-(3-kloro-4-fluorofenil)]-5-(4-etilpiperazin-1-il)-piridazin-3(2H)-on

2015 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada benzotiyazol ve piperazin içeren bileşikler sentezlenmiş MCF 7, HCT 116, HUH 7 hücre tipleri üzerinde antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il) piperazinil]asetamid bileşiğinin MCF 7 hücre hattı üzerinde 9.2 μ M IC₅₀ değerine sahip olduğu belirtilmiştir [110].



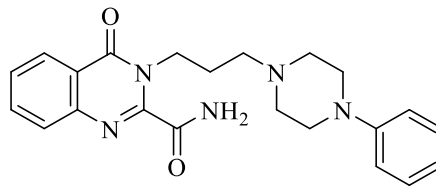
Şekil 2.62. *N*-(6-Metilbenzotiyazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il) piperazinil]asetamid

2016 yılında 6-Floro-3-fenil-7-piperazinil kinolon türevleri sentezlenmiştir. *In vitro* antitümör aktivite çalışmaları sonucunda kinolin halkasının 3. Konumundaki fenil üzerinde klor ve metoksi sübstitüenti taşıyan türevler yüksek aktivite göstermiştir. İlgili bileşiklerin *in vivo* çalışmaları sonucunda morbidite oranlarının düşük olduğu gösterilmiştir [111].



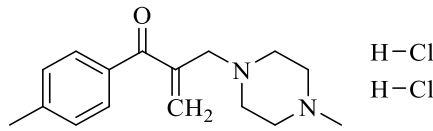
Şekil 2.63. 3- (3-sübstitüefenil)-l-siklopropil-6-floro-7-(piperazin-l-il)kinolin-4(lH)-on türevleri

2016 yılında Venkatesh ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada kinazolin-4(3H)-on türevleri sentezlenmiş ve antiproliferatif etkileri incelenmiştir. Yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda 4-Okso-N-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)-3,4-dihidrokinazolin-2-karboksamit bileşiği önemli antiproliferatif etkinlik göstermiştir. Biyolojik aktivitenin sebebini araştırmak için yapılan docking çalışmaları sonucunda yapıdaki piperazin grubunun HDAC8 ve EHMT2 proteinleri üzerinde bulunan Phe1158 ve Leu1086 aminoasitleri ile non-kovalent hidrofobik etkileşim yaptığı belirtilmiştir [112].



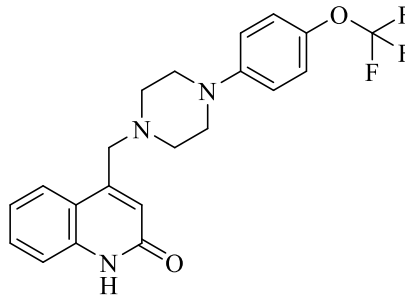
Şekil 2.64. 4-Okso-N-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)-3,4-dihidrokinazolin-2-karboksamit

2016 yılında 2-(4-Metil-piperazin-1-il-metil)-l-aril-2-propen-1-on dihidroklorür yapısında mannich bazı türevleri sentezlenmiş ve antikanser etkinlikleri değerlendirilmiştir. Yapılan MTT çalışmaları sonucunda 2-(4-Metil-piperazin-1-il-metil)-l-p-tolil-2-propen-1-on bileşiği seri içerisindeki en aktif bileşik olarak gösterilmiştir [113].



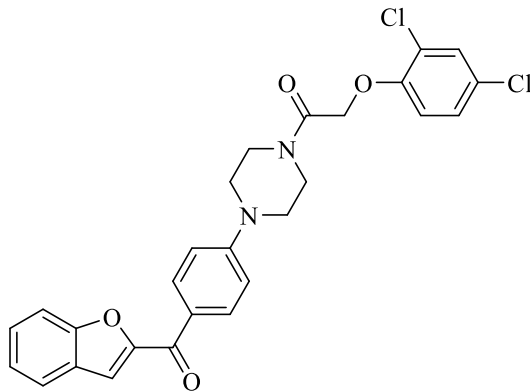
Şekil 2.65. 2-(4-Metil-piperazin-1-il-metil)-1-p-tolil-2-propen-1-on

2016 yılında Sekar ve ark., yapmış olduğu bir çalışmada meme kanserine karşı etkili bir ajan geliştirmek amacıyla kinolin ve piperazin kondanse moleküller sentezlenmiştir. Yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda 4-({4-[4-(Trifluorometoksi)fenil] piperazin-1-il}metil)kinolin-2(1H)-on bileşiğinin 98.34 μM IC_{50} değerine sahip olduğu görülmüştür. Flow sitometri ile bileşiğin apoptozu indüklediği tespit edilmiştir [114].



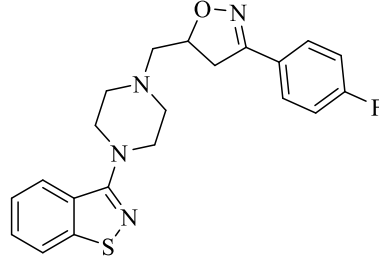
Şekil 2.66. 4-({4-[4-(Trifluorometoksi)fenil] piperazin-1-il}metil)kinolin-2(1H)-on

2016 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada benzofuran ve N-arilpiperazin hibrit molekülleri sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan *in-vitro* MTT çalışmaları sonucunda 1-(4-(4-(Benzofuran-2-karbonil)fenil)piperazin-1-il)-2-(2,4-diklorofenoksi)etan-1-on bileşiği A549 hücre tipi üzerinde $\text{IC}_{50}=5.73 \mu\text{M}$, MCF7 hücre tipi üzerine $\text{IC}_{50}=12.38 \mu\text{M}$ ve Hela hücre tipi üzerine $\text{IC}_{50}=0.03 \mu\text{M}$ değerleri ile seri içerisinde 3 hücre tipi üzerinde de etkinlik göstermiştir [115].



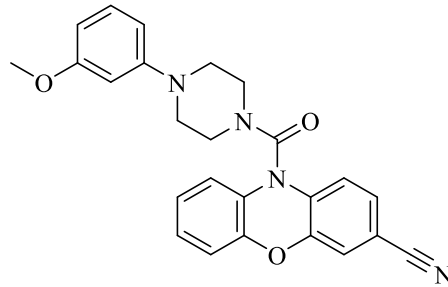
Şekil 2.67. 1-(4-(4-(Benzofuran-2-karbonil)fenil)piperazin-1-il)-2-(2,4-diklorofenoksi)etan-1-on

2017 yılında yürütülen bir çalışmada 3-(4-((3-Fenil-4,5-dihidroizoksazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoizotiyazol türevleri potansiyel apoptotik ajan olarak sentezlenmişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda para konumunda flor atomu taşıyan türevin en etkili bileşik olduğu gösterilmiştir [116].



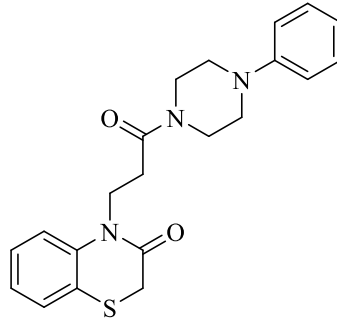
Şekil 2.68. 3-(4-((3- (4-Florofenil)-4,5-dihidroizoksazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzo[d]izotiyazol

2017 yılında N-Heterosiklik(4-Fenilpiperazin-1-il)metanon türevi bileşikler sentezlenmiş ve antiproliferatif aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan *in-vitro* aktivite çalışmaları sonucunda 10-(4-(3-Metoksifenil)piperazin-1-karbonil)-10H-fenoksazin-3-karbonitril bileşiği K562 hücre hattı üzerinde 0.007 μ M IC₅₀ değeri ile tubulin polimerizasyonunu inhibe etmiştir. Çalışma sonucunda piperazin grubunun N-benzoil grubuna kıyasla aktivitenin korunması ve iyileştirilmesi için gerekli olduğu vurgulanmıştır [117].



Şekil 2.69. 10-(4-(3-Metoksifenil)piperazin-1-karbonil)-10H-fenoksazin-3-karbonitril

2017 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada benzotiyazin-piperazin içeren bir seri bileşik sentezlenmiş ve antiproliferatif etkinlikleri incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda 4-(3-Okso-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on bileşiği <0.01 μ M GI₅₀ değeri ile seri içerisinde HeLa hücrelerine karşı en etkili türev olarak gösterilmiştir [118].



Şekil 2.70. 4-(3-Okso-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-on

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Maddeler

2-Aminofenol	:Merck, Almanya
2-Amino-4-metilfenol	:Merck, Almanya
2-Amino-4-florofenol	:Merck, Almanya
2-Amino-4-klorofenol	:Merck, Almanya
4-Aminobenzoik asit	:Merck, Almanya
4-Amino-3-metilbenzoik asit	: TCI, Almanya
Polifosforik asit	: Merck, Almanya
Kloroasetil klorür	: Merck, Almanya
Trietilamin	: Merck, Almanya
Tetrahidrofuran	: Merck, Almanya
2-(piperazin-1-il)etan-1-ol	: Merck, Almanya
N,N-dimetil-2-(piperazin-1-il)etan-1- amin	: Aldrich, Almanya
N,N-dimetil-3-(piperazin-1-il)propan-1-amin	: Aldrich, Almanya
Aseton	: Aldrich, Almanya
Potasyum karbonat	: Merck, Almanya
Eter	: Aldrich, Almanya
Petrol Eteri	: Merck, Almanya
Etanol	:Tekim, Türkiye
Amonyak	: Merck, Almanya
Etil Asetat	: Aldrich, Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
Tripsin	: Sigma, Almanya
Fetal Bovine serum	:Capricorn, Güney Amerika

DMEM	: Sigma, Almanya
RPMI	: Sigma, Almanya
MCF-7 Hücre Hattı	: ATCC, USA
C6 Hücre Hattı	: ATCC, USA
A549 Hücre Hattı	: ATCC, USA
HepG2 Hücre Hattı	: ATCC, USA
HT29 Hücre Hattı	: ATCC, USA
NIH3T3 Hücre Hattı	: ATCC, USA
PBS	:Gibco, İngiltere
MTT Boyası	:Sigma, Almanya
BrdU kiti	:Roche, Almanya
DMSO	:Sigma, Almanya
Apoptozis ve Nekrozis Kantitatif Kit	: Biotium, USA
CYP1A1 Redüktaz Kiti	Cayman, USA

3.2. Kullanılan Cihazlar

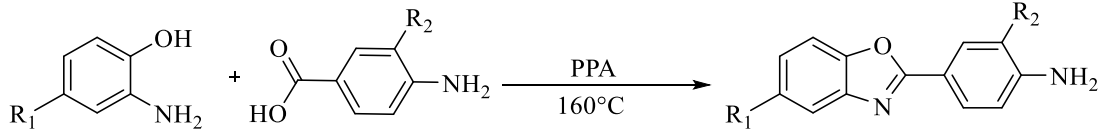
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
Infrared spektrofotometresi	: Shimadzu-IR Affinity-IS, Japonya
Nükleer magnetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz, Amerika Birleşik Devletleri
Kütle spektrometresi	: Schmadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Mikroplate okuyucu	: BioTek-Synergy H1, Amerika Birleşik Devletleri
Vorteks	: Wisemix, Kore
Steril Kabin	: Class II TypeA2 (CHC-222A2-60), Güney Kore
İnkübatör	: Heraeus, Almanya
Mikroplate okuyucu	: Bio-Tek, ELx808-IU, Amerika Birleşik Devletleri

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. 2-süstitüe-4-(5-süstitüebenzo[d]oksazol-2-il)anilin sentezi (Yöntem A)

5-Süstitüe-2-aminofenol (0.015 mol), 2-Süstitüe-4-aminobenzoikasıit (0.015 mol) ve PPA (polifosforikasit, 10 g) yağ banyosunda içerisinde (160 °C'de) geri çeviren soğutucu altında 5 saat karıştırılarak ısıtılmıştır. Reaksiyon ortamından alınan numune amonyak ile nötrleştirildikten sonra İTK kontrolü yapılmıştır. Reaksiyon bitiminde, karışım etanol ile seyreltilmiş ve buz banyosunda soğutulduktan sonra amonyak ile nötrleştirilmiştir. Reaksiyon içeriği süzölmüş ve inorganik kalıntılardan kurtarılmıştır. Süzöntü içerisindeki etanol alçak basınç altında uçurulmuştur ve ham ürün Su:Etanol (20:80) karışımından kristallendirilmiştir (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. 2-süstitüe-4-(5-süstitüebenzo[d]oksazol-2-il)anilin Türevlerinin Eldesi için Reaksiyon Denklemi

4.1.2. 2-Kloro-N-(2-süstitüe-4-(5-süstitüebenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit türevlerinin sentezi (Yöntem B)

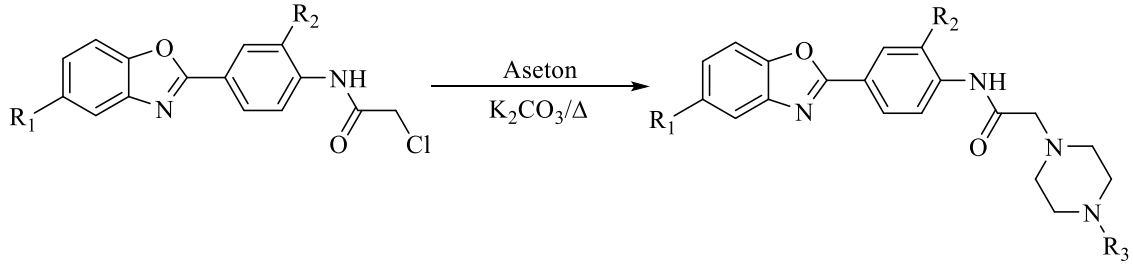
2-süstitüe-4-(5-süstitüebenzo[d]oksazol-2-il)anilin (0.012 mol), tetrahidrofuran (THF) (50 mL) içerisinde çözülmüştür. Çözelti, trietilamin (0.0132 mol, 1.90 mL,) ilavesiyle manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı üzerinde hazırlanan buz banyosuna alınmıştır. Bir damlatma hunisine kloroasetil klorür (0.014 mol, 1.056 mL) ve THF (15 mL) konulmuştur. Kloroasetil klorür ve THF karışımı çok dikkatli bir şekilde damla damla buz banyosu üzerindeki reaksiyon ortamına ilave edilmiştir. Bu esnada reaksiyon içeriğinin kuvvetli bir şekilde karıştırılmasına özen gösterilmiştir. Damlatma işlemi bitirildiğinde reaksiyon ortamı buz banyosundan alınıp oda ısısında bir saat karıştırılmıştır. THF rotavapor aracılığıyla uçurulmuş ve elde edilen kalıntı su ile yıkanmıştır. Ham ürün kuruduktan sonra etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. 2-Kloro-N-(2-sübstitüe-4-(5-sübstitüebenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamid
Türevlerinin Eldesi için Reaksiyon Denklemi

4.1.3. 2-(4-(2-sübstitüe)piperazin-1-il)-N-(2-metil-4-(5-metilbenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamid türevlerinin sentezi (Yöntem C)

2-Kloro-N-(2-sübstitüe-4-(5-sübstitüebenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamid (0.001 mol), potasyum karbonat (0.001 mol, 0.138 g) ve 1-sübstitüepiperazin (0.0015 mol) türevi, aseton (50 mL) içerisinde geri çeviren soğutucu altında 7 saat kaynatılarak karıştırılmıştır. Reaksiyon bitimi İTK kontrolü ile tayin edildikten sonra aseton ağzı açık bir kap içerisinde çeker ocak içinde uçurulmuştur. Elde edilen kalıntı üzerine su (20 mL) ilave edildikten sonra eter ile ekstre edilmiştir (3 x 20 mL). Eterli fazlar birleştirilmiş, çözücü uçurulduktan sonra kalan ürün kazınarak alınmıştır (Şekil 4.3)



Şekil 4.3. 2-(4-(2-sübstitüe)piperazin-1-il)-N-(2-metil-4-(5-metilbenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamid
Türevlerinin Eldesi için Reaksiyon Denklemi

4.2. İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması

Anlatılan bütün sentez çalışmalarında reaksiyonların kontrolü İTK uygulamaları ile gerçekleştirilmiştir. Belli zaman aralıkları ile deney balonlarından alınan numuneler ve sentezler de kullanılan başlangıç maddelerinin etanoldeki çözeltileri adsorban olarak seçilen slika 60 F254 kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla tatbik edilmiş ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. Lekelerin saptanmasında, ultraviyole ışığı (254 nm ve 366 nm) kullanılmıştır. İTK sonucuna göre reaksiyonlara son verilmiş ya da devam edilmiştir. Tez kapsamındaki her bir sentezin kontrolü için uygun İTK hareketli fazları, farklı çözücü karışımları denenerek bulunmuştur. Yöntem A'da anlatılan sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (1 : 1), yöntem B ve C'deki sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (3 : 1) olduğuna karar verilmiştir.

4.3. Erime Noktalarının Tespiti

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Mettler Toledo-MP90 Melting Point System kullanılarak tespit edilmiştir. Bir ucu kapalı kılcal borulara ½ cm kadar konulan sentez bileşikleri cihazın haznelerine yerleştirilmiş. İşlem bittiğinde cihazdan alınan videolar izlenerek erime noktası tayini yapılmıştır.

4.4. IR Spektrumlarının Alınması

Shimadzu-IR Affinity-IS cihazı kullanılarak bileşiklerin IR spektrumları elde edilmiştir. IR spektrofotometresi ATR ataçmanına toz maddeler uygulanarak spektrumlar çekilmiştir.

4.5. ¹H NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklerin ¹H NMR spektrumları DMSO-d₆ içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 300 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.6. ¹³C NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklerin ¹³C NMR spektrumları DMSO-d₆ içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 300 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.7. 2D NMR Spektrumlarının Alınması

2 boyutlu NMR yöntemi tek boyutlu NMR tekniklerinden kesin yapı tayini için gerekli verilerin alınamadığı durumlarda sıklıkla başvurulmuş, iki tane tek boyutlu NMR spektrumunun korelasyonu ile ortaya çıkan NMR tekniğidir. Temel olarak, korelasyonda kullanılan çekirdeklere göre homonükleer ve heteronükleer olarak ikiye ayrılır. COSY (Correlation Spectroscopy) en sık kullanılan homonükleer spektroskopi tekniğidir. COSY'de her iki ekseninde de proton NMR spektrası mevcuttur ve bir protonun hangi diğer protonlarla eşleştiği (coupling) hakkında bilgi verir. HSQC (Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy) ve HMBC (Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy) eksenlerin birinde proton diğerkinde ise karbon spektrumunun korelasyonundan elde edilen heteronükleer spektroskopi yöntemleridir. HSQC'de protonun doğrudan bağlı olduğu karbon arasındaki etkileşimler hakkında bilgi alınırken, HMBC'de ise 2 ila 4 bağ mesafesindeki hidrojen ve karbon arasındaki etkileşimler görülür. Bu yöntemler dışında aralarında bir bağ olup olmamasına bakılmaksızın fiziksel

olarak birbirine yakın çekirdekler arasında korelasyonlar kuran NOESY (Nuclear Overhauser effect spectroscopy) ve ROESY (Rotating frame nuclear Overhauser effect spectroscopy).

4.8. Kütle Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklere ait kütle spektrumları, numunelerin asetonitril içerisindeki çözeltileri LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazına enjekte edilerek ve elektron sprey iyonizasyon (ESI) iyonlaştırma tekniği kullanılarak negatif ve pozitif modda alınmıştır.

4.9. Antikanser Aktivite Çalışmaları

Bileşiklerin antikanser aktivitesinin araştırılmasında HT-29 (insan kolorektal adenokarsinoma hücre dizisi), MCF-7 (İnsan meme adenokarsinoma hücre dizisi), HepG2 (İnsan karaciğer karsinoma hücre dizisi), A549 (İnsan akciğer karsinoma hücre dizisi) ve C6 (Sıçan glioma hücre dizisi) hücre dizileri kullanılmıştır. Antikanser aktivitenin selektivitesi NIH3T3 (fare embriyo fibroblast hücre dizisi) hücre dizilerinde değerlendirilmiştir. Besiyeri olarak fetal calf serum ve 100 IU/mL penisilin ve 100 mg/mL streptomisin ilave edilmiş MCF-7, HepG2 ve C6 hücre dizileri için RPMI 1640, HT-29 ve NIH3T3 hücre dizileri için DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antikanser etkinliklerinin kıyaslanabilmesi amacı ile günümüzde kanser tedavisinde rutin olarak kullanılan doksorubisin tüm aktivite çalışmalarında kullanılmıştır.

4.9.1. MTT yöntemi ile bileşiklerin sitotoksik etkilerinin belirlenmesi

Tetrazolium tuzları olan XTT (2,3-bis[2-metoksi-4-nitro-5-sülfofenil]-2H-tetrazolum-5-karboksianilit tuzu) ve MTT (3-[4,5-dimetiltiyazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolium bromür) canlı hücrelerdeki metabolik aktivitenin ölçülmesinde kullanılmaktadır. Tetrazolium tuzlarını metabolizma ve solunum zinciri intakt hücrelerde mitokondriyal süksinat dehidrogenaz enzimi ile formazana dönüşmektedir. Mitokondriyal süksinat dehidrogenaz sarı renkli tetrazolyum tuzunu elektron kenetli reaktif varlığında çözünür turuncu renkli formazana dönüştürmektedir [119].

4.9.1.1. Hücrelerin çoğaltılması

Deneylerde kullanılan HT-29, MCF-7, HepG2, C6, A549 ve NIH3T3 hücre dizilerinin çoğaltılması ve deneye hazırlanması için 2 – 3 günde bir rutin olarak pasajlama işlemi yapılmıştır.

1. İnkübatörden alınan hücre kültür şişesi, ölü hücrelerin besiyeri çözeltisine geçmesini sağlamak için hafifçe çalkalanmış ve sonra steril bir pipetle kültür şişesi içindeki besiyeri alınarak atılmıştır.
2. Hücrelerin yıkanması için kültür şişesine 5 ml fosfat tamponu ilave edilerek yıkanmıştır ve yıkama çözeltisi ortamdan uzaklaştırılmıştır.
3. Kültür şişesine tripsin EDTA çözeltisi (1X) (75 cm²' lik kültür şişelerine 3-5 ml, 25 cm²' lik 1-3 ml) konularak hafifçe çalkalandıktan sonra inkübatörde yaklaşık 5 dk. bekletilmiştir (% 5 CO₂, % 95 nem ve 37 °C).
4. İnkübatörden alınan kültür şişelerinin üzerine 20-25 ml besiyeri ilave edilerek hücreler süspanse edilmiş ve 1:2, 1:3 bölünerek yeni kültür şişelerine alınmıştır.
5. Kültür şişeleri inkübatöre konularak inkübasyona bırakılmıştır (% 5 CO₂, % 95 nem ve 37 °C).

4.9.1.2. Hücrelerin plakalara ekilmesi

1. İnkübatörden alınan hücre kültür şişesi, ölü hücrelerin besiyeri çözeltisine geçmesi sağlamak için hafifçe çalkalandı ve sonra steril bir pipetle kültür şişesi içindeki besiyeri alınarak atılmıştır.
2. Kültür şişesine tripsin-EDTA çözeltisi (1X) (75 cm²' lik kültür şişelerine 3-5 ml, 25 cm²' lik 1-3 ml) konularak hafifçe çalkalandıktan sonra inkübatörde yaklaşık 5 dk. bekletilmiştir (% 5 CO₂, % 95 nem ve 37 °C).
3. İnkübatörden alınan kültür şişelerinin içine besiyeri ilave edilerek (ilave edilen tripsin-EDTA çözeltisinin en az iki katı kadar besiyeri ilave edildi) pipet yardımıyla santrifüj tüpüne alınmıştır.
4. Santrifüj tüpü içindeki hücre süspansiyonu çalkalandıktan sonra 10 µL alınarak otomatik hücre sayma cihazında sayılmıştır.
5. Hücre süspansiyonu küvetlere alındı ve 200 µL/kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu hücre kültür plakasına dağıtılarak (1.10⁴ hücre/100 µL) 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (% 5 CO₂, % 95 nem ve 37 °C).

4.9.1.3. MTT Sitotoksikite Testinin Uygulanması

1.24 saatlik inkübasyon süresi sonunda plakalar ters çevrilerek besiyeri ortamdan uzaklaştırılmıştır. Bileşiklerin 0.000316 mM-1 mM 8 seri konsantrasyonu (stok çözeltiler

DMSO içinde hazırlandı) pozitif kontroller ile birlikte plakalara uygulanmıştır. 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (% 5 CO₂, % 95 nem ve 37 °C).

2.24 saatlik inkübasyon süresinden sonra hücre kültürlerinin üst kısmı ters çevrilerek atılmıştır.

3. Hücreler fosfat tamponu ile yıkandı ve yıkama çözeltisi ortamdan uzaklaştırılmıştır.

4. MTT çözeltisi (5 mg/ml) ve besiyeri 1:10 oranında karıştırıldı. Hücre kültür plakasına 100 µL/kuyucuk olacak şekilde bu çözelti karışımından ilave edildi. 3 saat inkübasyona bırakıldı (% 5 CO₂, % 95 nem ve 37 °C).

5. 3 saatlik inkübasyon süresi sonunda plakalar ters çevrilerek üst kısmı atılmıştır.

6. Hücre kültür plakasına DMSO çözeltisinden 100 µL/kuyucuk olacak ilave edilmiş ve kuyucukların ELISA’da 540 nm’ de OD değerleri okunmuştur.

7. Test maddelerinin her bir konsantrasyonu için % inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Non-lineer regresyon analizi ile maddelerin inhibitör konsantrasyon 50 (IC₅₀) değerleri hesaplanmış ve maddelerin sitotoksik özellikleri yorumlanmıştır [120-123].

Sitotoksik aktivitenin selektivitesinin değerlendirilmesi için bileşiklerin farklı hücre dizilerine karşı elde edilen IC₅₀ değerleri ile bileşiklerin her biri için selektivite indeksi (NIH3T3 hücre dizisi IC₅₀ değeri / Kanser hücre dizisi IC₅₀ değeri) hesaplanmıştır. Bu değer 1’den ne kadar büyük olursa bileşiklerin antikanser aktiviteleri değer kazanmaktadır [124-126].

4.9.2. BrdU proliferasyon yöntemi ile bileşiklerin antiproliferatif etkilerinin belirlenmesi

5-Bromo-2'-deoksiüridin (BrdU) replike olan hücrelerin DNA'sına girdiğinde replikasyon esnasında timidinin yerini alarak DNA'nın yapısına katılmakta ve sonrasında kendisi için spesifik monoklonal antikörlerle (anti-BrdU antikoru) tespit edilebilmektedir. Hücre içindeki BrdU miktarı çoğalan hücre miktarı ile orantılıdır ve fiks olan hücrelerde direkt ELISA ile hesaplanabilmektedir [127].

MTT sitotoksikite testi ile selektivite indeksleri 10'un üzerinde hesaplanan bileşiklerin ve pozitif kontrol olarak doksorubisin'in HT29, MCF7, HepG2 ve C6 hücre dizilerinde BrdU testi ile antiproliferatif etkileri belirlenmiştir.

4.9.2.1. Hücrelerin plakalara ekilmesi

1. İnkübatörden alınan hücre kültür şişesi, ölü hücrelerin besiyeri çözeltisine geçmesi sağlanmak için hafifçe çalkalanmış ve sonra steril bir pipetle kültür şişesi içindeki

besiyeri alınarak atılmıştır.

2. Kültür şişesine tripsin-EDTA çözeltisi (1X) (75 cm²' lik kültür şişelerine 3-5 ml, 25 cm²' lik 1-3 ml) konularak hafifçe çalkalandıktan sonra inkübatörde yaklaşık 5 dk. bekletilmiştir (% 5 CO₂, % 95 nem ve 37 °C).

3. İnkübatörden alınan kültür şişelerinin içine besiyeri ilave edilerek (ilave edilen tripsin-EDTA çözeltisinin en az iki katı kadar besiyeri ilave edildi) pipet yardımıyla santrifüj tüpüne alınmıştır.

4. Santrifüj tüpü içindeki hücre süspansiyonu çalkalandıktan sonra 10 µL alınarak otomatik hücre sayma cihazında sayılmıştır.

5. Hücre süspansiyonu küvetlere alındı ve 200 µL/kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu hücre kültür plakasına dağıtılarak (1.10⁴ hücre/100 µL) 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (% 5 CO₂, % 95 nem ve 37 °C).

4.9.2.2. BrdU Proliferasyon Yönteminin Uygulanması

1.24 saatlik inkübasyon süresi sonunda plakalar ters çevrilerek besiyeri ortamdan uzaklaştırıldı. Bileşiklerin ve pozitif kontrollerin IC₅₀/2-IC₅₀-2*IC₅₀ olacak şekilde hazırlanan 3 seri dilüsyonları plakalara uygulanmıştır ve 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (% 5 CO₂, % 95 nem ve 37 °C).

2.24 saatlik inkübasyon süresi sonunda hücre kültür plakasının üst kısmı atılmadan her bir göze 100 µL BrdU labelling çözeltisi ilave edilerek 3 saat inkübe edilmiştir (% 5 CO₂, % 95 nem ve 37°C).

3. İnkübasyon süresi sonunda plakaların üst kısmı ters çevrilerek uzaklaştırılmıştır. Plakalara adsorban kâğıt yerleştirilmiş ve 2-8°C' de kurumaya bırakılmıştır.

4. Plaka kuruduktan sonra her bir göze 200 µL Fix Denat çözeltisi ilave edilmiş ve 30 dk. oda ısısında bekletilmiştir.

5. Süre sonunda Fix Denat çözeltisi plakalar ters çevrilerek uzaklaştırılmış ve sonra 100 µL BrdU-POD çalışma çözeltisi kuyucuklara ilave edilmiştir. 90 dk. oda ısısında bekletilmiştir.

6. Süre sonunda BrdU-POD çalışma çözeltisi plaka ters çevrilip uzaklaştırıldıktan sonra 200 µL yıkama çözeltisi ile plakalar 3 kez yıkanmıştır.

7. Yıkama çözeltisi ortamdan uzaklaştırılmış ve her bir kuyucuğa 100 µL substrat çözeltisi ilave edilmiş ve 5-30 dk. oda ısısında bekletilmiştir.

8. Süre sonunda plakanın her bir gözüne 25 µL 1 M H₂SO₄ çözeltisi ilave edilmiş ve OD450 değerleri okunmuştur. Her bir bileşik için % DNA sentezi inhibisyonu hesaplanmıştır [128].

4.9.3. Anneksin V/PI yöntemi ile bileşiklerin apoptotik etkilerinin belirlenmesi

Hücre apoptoz uyarısı alırsa hücre zarının sitoplazmik yüzeyindeki bulunan fosfatidilserin hücre zarının dış lipid tabakasına geçmektedir. Bu yer değiştirme apoptozun erken döneminde gerçekleşmektedir. Anneksin V fosfatidilserine bağlanabilen bir protein olduğu için, bu protein floresan bir madde ile (FITC) işaretlenerek apoptotik hücre görünür hale getirilmektedir. Bu bağlanma oranı da akış sitometri cihazı ile ölçülebilmektedir. Nekrotik hücrelerde de anneksin bağlanması görülebileceği için ayrıca vital bir boya olan propidiyum iyodür (PI) boyaması da yapılmaktadır. Canlı hücrelerin zarları sağlam olduğu için PI boyası ile boyanmamaktadır. Canlı hücreler FITC Anneksin V (-) / PI (-), erken apoptotik hücreler FITC Anneksin V (+) / PI (-) ve geç apoptotik veya nekrotik hücreler FITC (+) / PI (+) olarak ayırt edilmektedir [129].

MTT sitotoksitesite testi ile selektif antikanser etkinlikleri tespit edilen bileşiklerin ve pozitif kontrollerin Anneksin V/PI yöntemi ile apoptotik etkileri belirlenmiştir.

4.9.3.1. Hücrelerin Plakalara Ekilmesi

1. İnkübatörden alınan hücre kültür şişesi, ölü hücrelerin besiyeri çözeltisine geçmesi sağlanmak için hafifçe çalkalandı ve sonra steril bir pipetle kültür şişesi içindeki besiyeri alınarak atılmıştır.
2. Kültür şişesine tripsin-EDTA çözeltisi (1X) (75 cm²' lik kültür şişelerine 3-5 ml, 25 cm²' lik 1-3 ml) konularak hafifçe çalkalandıktan sonra inkübatörde yaklaşık 5 dk. bekletilmiştir (% 5 CO₂, % 95 nem ve 37 °C).
3. İnkübatörden alınan kültür şişelerinin içine besiyeri ilave edilerek (ilave edilen tripsin-EDTA çözeltisinin en az iki katı kadar besiyeri ilave edildi) pipet yardımıyla santrifüj tüpüne alınmıştır.
4. Santrifüj tüpü içindeki hücre süspansiyonu çalkalandıktan sonra 10 µL alınarak otomatik hücre sayma cihazında sayılmıştır.
5. Hücre süspansiyonu küvetlere alındı ve 2 mL/kuyucuk olacak şekilde 6 kuyucuklu hücre kültür plakasına dağıtılarak (25.10⁴ hücre/100 µL) 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (% 5 CO₂, % 95 nem ve 37 °C).

4.9.3.2. *Anneksin/PI Yönteminin Uygulanması*

MTT sitotoksosite testi ile selektivite indeksleri 10'un üzerinde hesaplanan bileşiklerin ve pozitif kontrol olarak doksorubisin'in HT29, MCF7, HepG2 ve C6 hücre dizilerinde Anneksin/PI testi ile canlı, apoptotik ve nekrotik hücre %'leri belirlenmiştir.

1. 24 saatlik inkübasyon süresi sonunda plakalar ters çevrilerek besiyeri ortamdan uzaklaştırıldı. Bileşiklerin ve pozitif kontrollerin IC₅₀ konsantrasyonları 2 tekrarlı olacak şekilde plakalara uygulanmıştır. 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (% 5 CO₂, % 95 nem ve 37 °C).

2. 24 saatlik inkübasyon süresi sonunda hücre kültürlerinin üst kısmı atılmadan santrifüj tüplerine toplanmıştır. Plakalara 500 µl tripsin-EDTA çözeltisi ilave edilmiş ve 3 dk. inkübasyona bırakılmıştır. İnkübatörden alınan plakaların içine besiyeri ilave edilerek pipet yardımıyla santrifüj tüplerine alınmış ve +4°C, 1200 g'de 5 dk. santrifüj edilmiştir. Santrifüj tüpündeki besiyeri uzaklaştırıldıktan sonra hücre pelleti 1 ml fosfat tamponu ile süspanse edilmiş ve tekrar +4°C, 1200 g'de 5 dk. santrifüj edilmiştir. Fosfat tamponu uzaklaştırıldıktan sonra hücre pellet'i 1x Annexin V Binding Buffer ile 1 x 10⁶ hücre/ml olacak şekilde süspanse edilmiştir.

3. Farklı bir tüplere birbirine karışmayacak şekilde 5 µl Anexin V ve 5 µl PI ilave edildikten sonra tüplere 100 µl hücre süspansiyonu ilave edilmiştir. Tüpler 15 dk. oda ısısında ışıktan korunarak bekletilmiştir.

4. Süre sonunda 400 µl 1x Annexin V Binding Buffer tüplere ilave edildi ve akış sitometri cihazında (Anadolu Üniversitesi Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezi, Hücre Kültürü Laboratuvarında) analiz edilmiştir [128].

4.10. *İn-vitro* Biyotransformasyon Çalışmaları

Büyüme fazı %80'e gelmiş HepG2 hücreleri, tripsin EDTA (1X) çözeltisi ilave edilip inkübe edildikten sonra EDTA çözeltisinin 2 katı kadar besiyeri ilave edilmiş ve steril pipet yardımıyla santrifüj tüpüne alınmıştır. Tüp içerisindeki hücre süspansiyonu çalkalandıktan sonra 10 µL alınarak otomatik hücre sayma cihazında sayılmıştır. Hücre süspansiyonu kuyucukta 200 µL olacak şekilde hücre kültür plağına (1.10⁴ hücre/100 µL) dağıtılarak 24 saat inkübe edilmiştir (%5 CO₂, %95 nem ve 37°C). Test maddelerinin DMSO içerisinde 1 µM konsantrasyonundaki çözeltileri negatif ve pozitif kontroller ile birlikte her bir konsantrasyon için 4 tekrar olacak şekilde plakalara uygulanmış ve 24 saat %5 CO₂, %95 nem ve 37°C'de inkübe edilmiştir.

Plakalardan toplanan numuneler Shimadzu marka LCMS-IT-TOF (Shimadzu Corp., Kyoto, Japonya) cihazı ile analiz edilmiştir. LC kısmı iki adet LC-20AD ikili pompa, DGU-20A3R gaz giderici ünite, CTO-10ASvp kolon fırını, SIL-20AC otomatik örnekleyici ve SPD-M20A PDA detektörden oluşmaktadır. Kütle analizleri iyon tuzaklı uçuş zamanlı kütle spektrometresinde (IT-TOF) elektron sprey iyonizasyon (ESI) pozitif ve negatif mod kullanılarak Shimadzu LCMS solution yazılımı ile yapılmıştır. Analizler C-18 dolgu maddeli Inertsil ODS-3 (150 mm x 1.5 mm, 5 µm) kolon kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hareketli faz olarak Su-Asetonitril-Formik Asit (30-70-0.1) karışımı 0.25 mL/dk akış hızında sisteme gönderilmiştir. 2 µL enjeksiyon hacminde gönderilen örneklerin kolon fırını sıcaklığı 40 °C, CDL sıcaklığı 200 °C, ısı bloğu sıcaklığı 200 °C ve nebulizatör gaz akışı 1.5 L/dk şeklinde optimize edilmiştir. Örnekler 0.22 µm por büyüklüklü selüloz asetat (CA) membran filtreden süzülerek sisteme verilmiştir.

4.11. CYP1A1/2 İndüksiyon Yöntemi

CYP1A1/2 enzimi indüksiyon ölçümü ilgili kit klavuzunda belirtilen protokole göre gerçekleştirilmiştir [130]. *In-vitro* biyotransformasyon çalışmalarında CYP1A1/2 enzim indüksiyon kiti kullanılmıştır. Kit içeriğinde hazır olarak bulunan alkalın fosfataz (SEAP) enzimi emdirilmiş 96 kuyucuklu plakaya (ana plaka), HepG2 hücrelerinin ekimi her bir kuyucuğa 35.000 hücre gelecek şekilde gerçekleştirilmiştir. 24, 48, ve 72. saatlerde, SEAP içeren ana plakanın her bir kuyucuğundan 10 µL örnek alınarak yeni plaka oluşturulmuştur. Sentezlenen bileşikler kuyucuklara 1 µM konsantrasyonunda uygulanmış ve 65 °C’de 30 dakika inkübe edilmiştir. Plakalar, oda ısısına getirildikten sonra 50 µL substrat solüsyonu eklenmiş dikkatli bir şekilde çalkandıktan sonra oda ısısında 30 dakika bekletilmiştir. Bu süre sonunda mikropilaya okuyucuda örneklerin luminesansları kaydedilmiştir. Çalışmada pozitif kontrol olarak 3-metilkollantren kullanılmıştır.

4.12. Moleküler Modelleme Çalışmaları

Bu çalışma kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşikler arasında en yüksek antikanser aktivite potansiyeline sahip olan **3n** bileşiğinin ve Phortress’in CYP1A1 enzim aktif bölgesindeki bağlanma ve etkileşim noktalarını belirlemek amacıyla yapı temelli *in silico* docking metodu uygulanmış ve CYP1A1 kristal yapısı (PDB Kodu: 4I8V) [131] üzerinde protein-ligand etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir. **3n** bileşiğinin ve Phortress’in metabolizasyon ürünlerinin ARH reseptörüne afinitelerini kıyaslamak

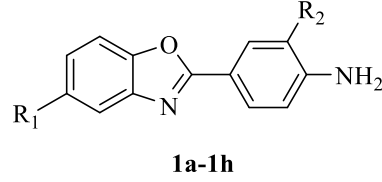
amacıyla AHR kristal yapısı (PDB Kodu: 4GHI) [132] üzerinde protein-ligand etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir.

Protein Data Bank veri tabanından (www.pdb.org) elde edilen kristal yapıları öncelikle *Schrödinger Suite 2016 Update 2*'de [133] yer alan *Protein Preparation Wizard* protokolü uygulanarak docking çalışmaları için hazır hale getirilmiş, OPLS 2005 kuvvet alanı kullanılarak bağ uzunlukları düzenlenmiş ve yüklü amino asitlerin üzerindeki atomların belirtilen ortam koşullarındaki olası yükleri otomatik olarak belirlenmiştir. Bileşikler *LigPrep 3.8* [134] modülü ile docking için hazırlanmıştır. *Glide 7.1* [135] modülü ile grid oluşturulmuş ve yine aynı modül kullanılarak single precision (SP) ara yüzü üzerinden docking işlemi gerçekleştirilmiştir.

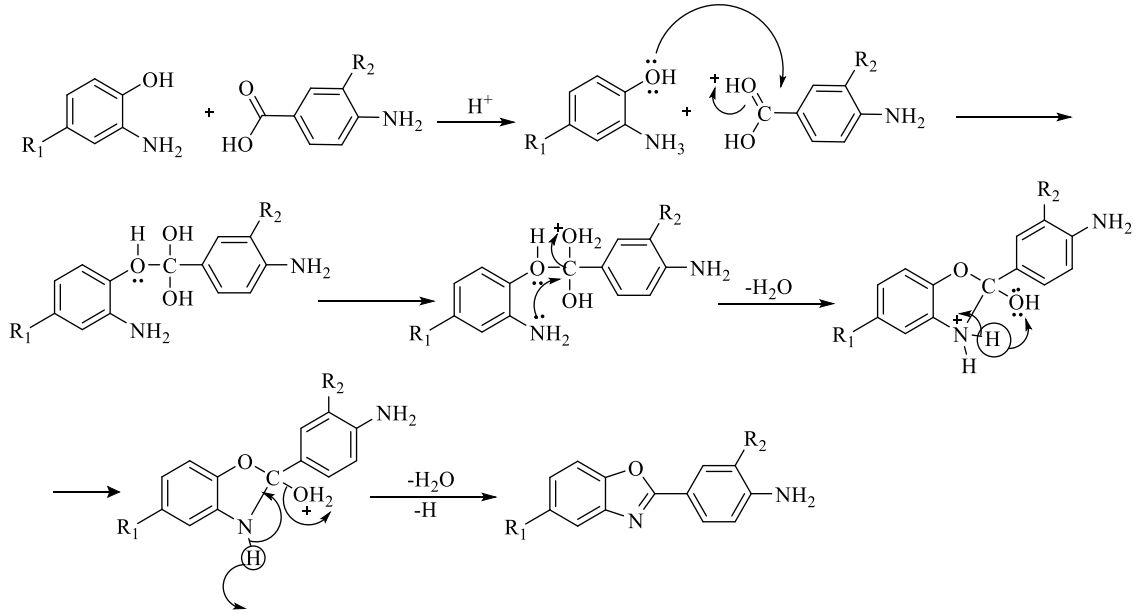
5. BULGULAR ve TARTIŞMA

5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. 2-süstitüe-4-(5-süstitüebenzo[d]oksazol-2-il)anilin türevleri (1a-1h)

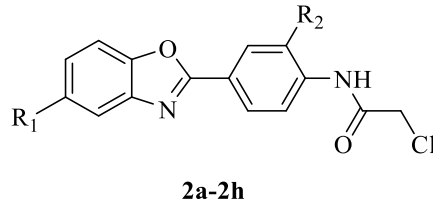


Yöntem A'ya göre sentezlenmişlerdir. Verim: %78-89.

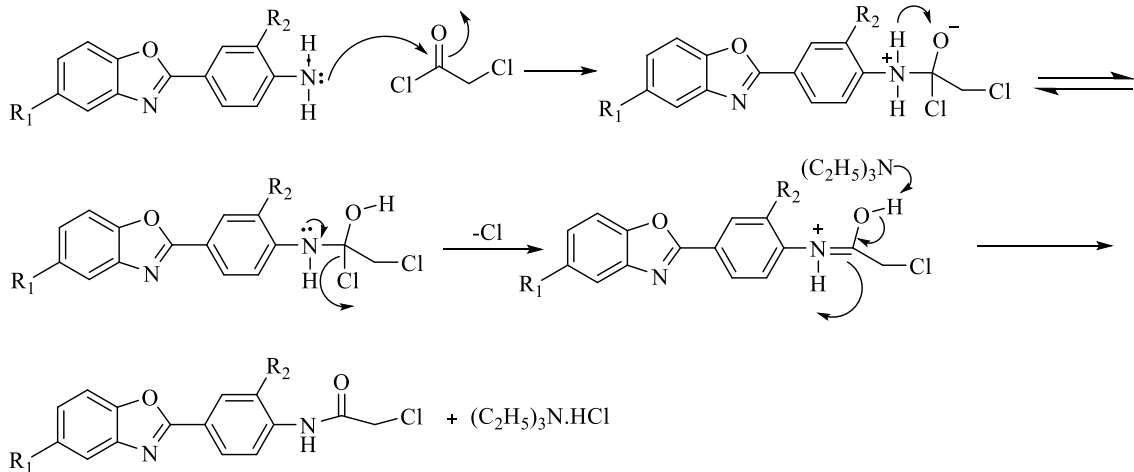


Şekil 5.1. 2-süstitüe-4-(5-süstitüebenzo[d]oksazol-2-il)anilin Türevlerinin Sentezi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

5.1.2. 2-Kloro-N-(2-süstitüe-4-(5-süstitüebenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit türevleri (2a-2h)

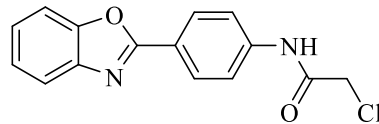


Yöntem B'ye göre sentezlenmişlerdir.



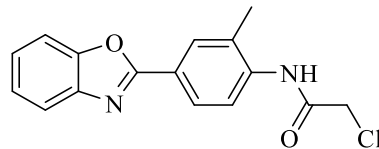
Şekil 5.2. 2-Kloro-N-(2-süstitüe-4-(5-süstitüebenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit Türevlerinin Sentezi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

5.1.2.1. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)fenil)-2-kloroasetamit (2a)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Literatür Erime Noktası: 200-202 °C [136]. DeneySEL E.N.:190-193 °C. Verim: %85.

5.1.2.2. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)-2-kloroasetamit (2b)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. DeneySEL E.N.:173.5-174.2 °C. Verim: %88

IR (ATR) $\nu_{maks}(cm^{-1})$: 3215 (N-H gerilim bandı), 2949 (C-H gerilim bandı), 1670 (Amid C=O gerilim bandı), 1517-1417 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1244 (C-N gerilim bandı), 1076 (C-O gerilim bandı), 823,744 (1,3,4-Trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.36 (3H, s, -CH₃), 4.39 (2H, s, -COCH₂-), 7.38-7.45 (2H, m, benzo[d]oksazol H₄,H₇), 7.76-7.82 (3H, m, benzo[d]oksazol H₅,H₆, fenil H₅), 8.03 (1H, dd, $J_1=8.37$ Hz, $J_2=2.01$ Hz, fenil H₆), 8.09 (1H, s, fenil H₂), 9.81 (1H, s, NH).

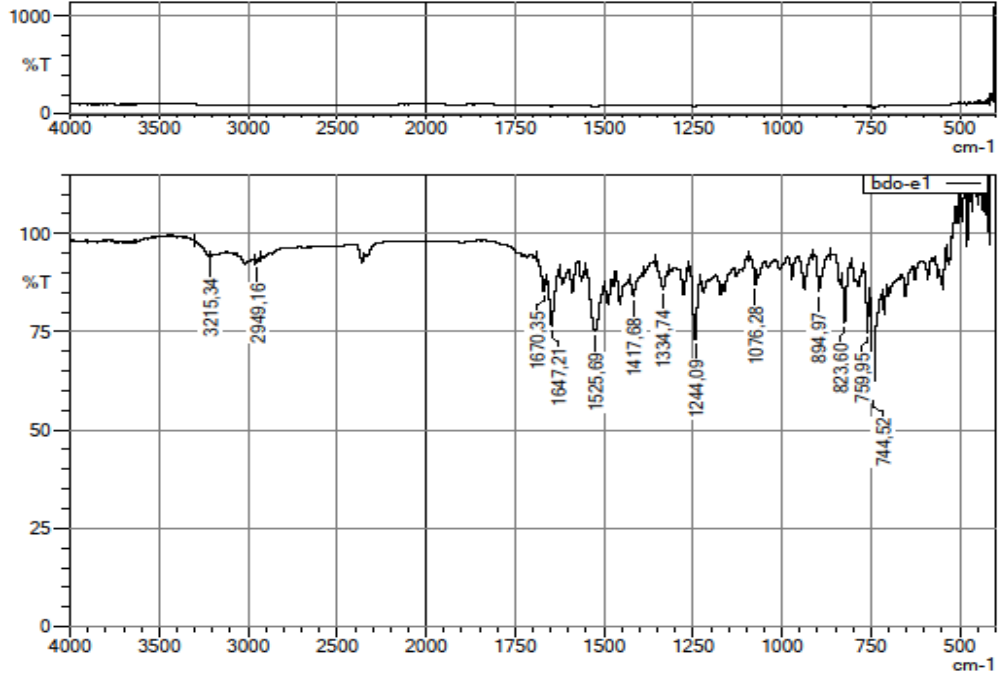
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 18.23 (1C, s, -CH₃), 43.75 (1C, s, -COCH₂-), 111.31 (1C, s, benzo[d]oksazol C₇), 120.14 (1C, s, benzo[d]oksazol C₄), 120.15 (1C, s, fenil),

123.39 (1C, s, fenil), 124.94 (1C, s, benzo[d]oksazol C₅), 125.31 (1C, s, benzo[d]oksazol C₆), 125.83 (1C, s, fenil), 129.82 (1C, s, fenil), 132.21 (1C, s, fenil), 139.60 (1C, s, fenil C₄), 142.04 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 150.65 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 162.52 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 165.66 (1C, s, C=O).

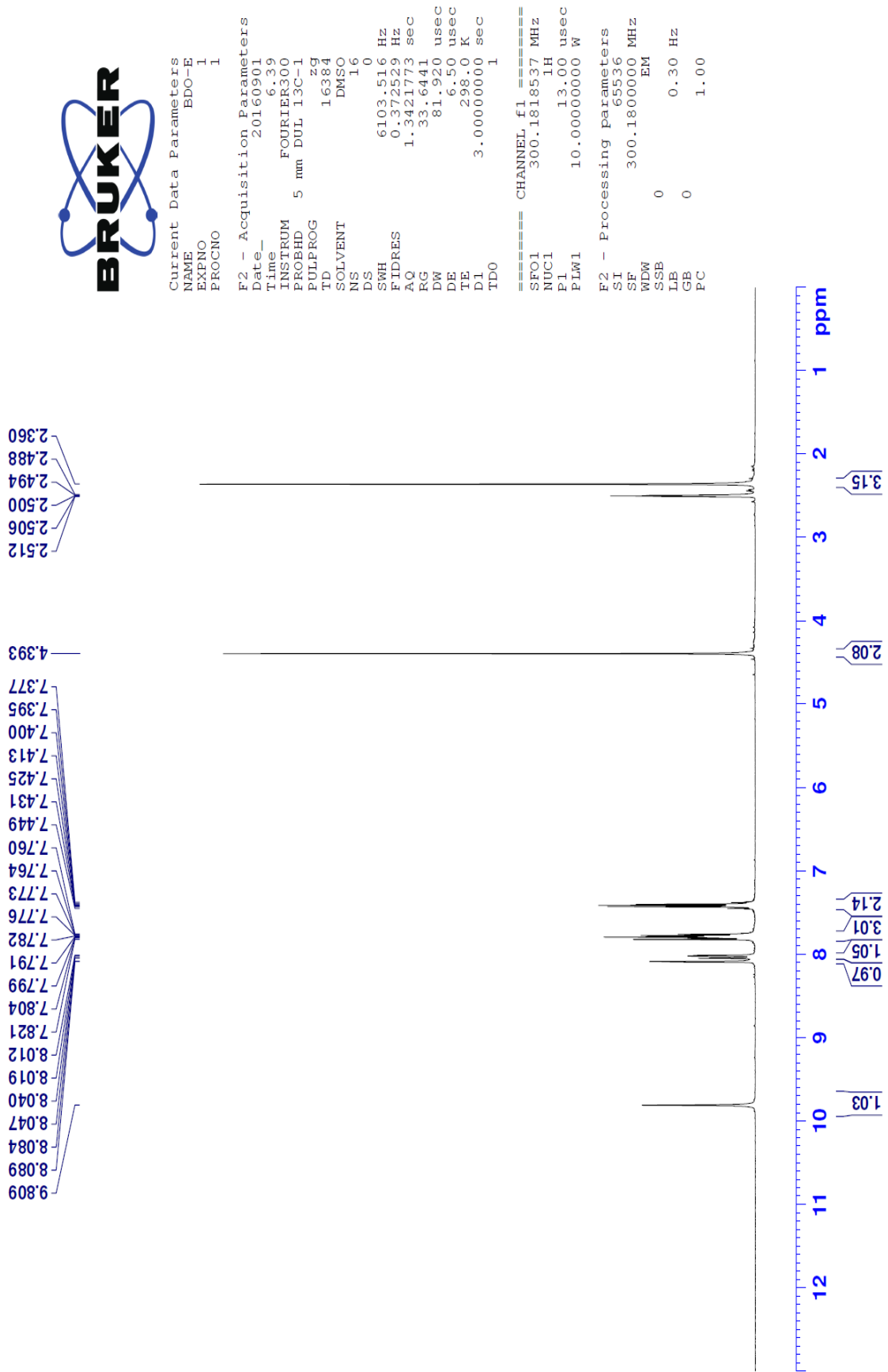
HRMS (-m/z): [M+H]⁺: C₁₆H₁₃N₂O₂Cl için Hesaplanan: 301.0738 Bulunan: 301.0737

DOPNALAB

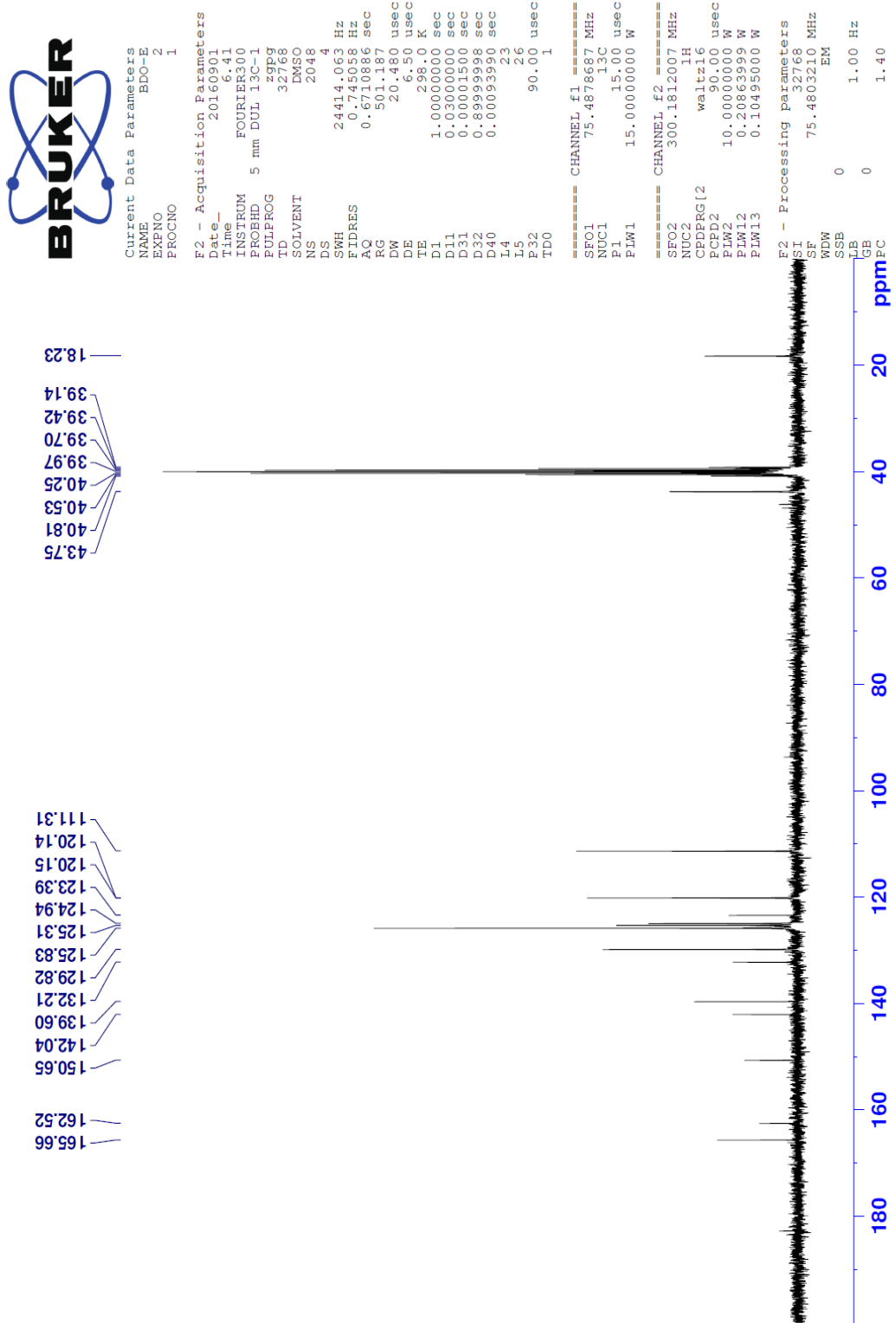
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 12:28:05
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\BDO seri\BDO-e1.lspd
Spectrum name	BDO-e1
Sample name	BDO-e
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.3. Bileşik 2b'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.4. Bileşik 2b'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.5. Bileşik 2b'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analysis\BDO-E_8.Iod

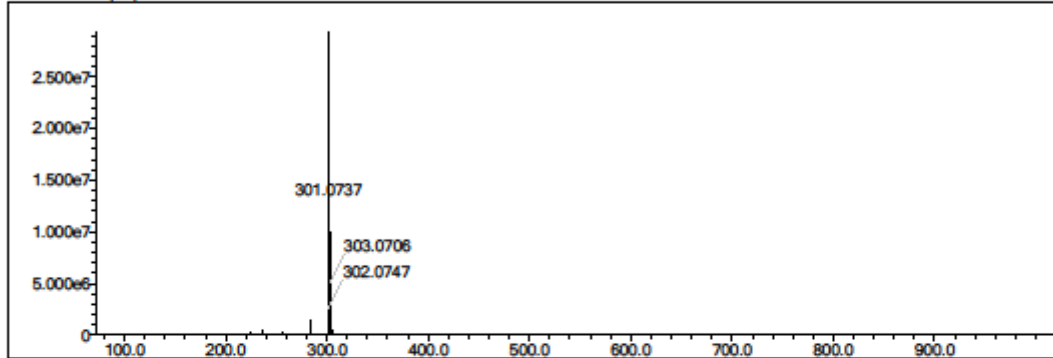
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	4	50	O	2	0	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	5	32	F	1	0	1	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

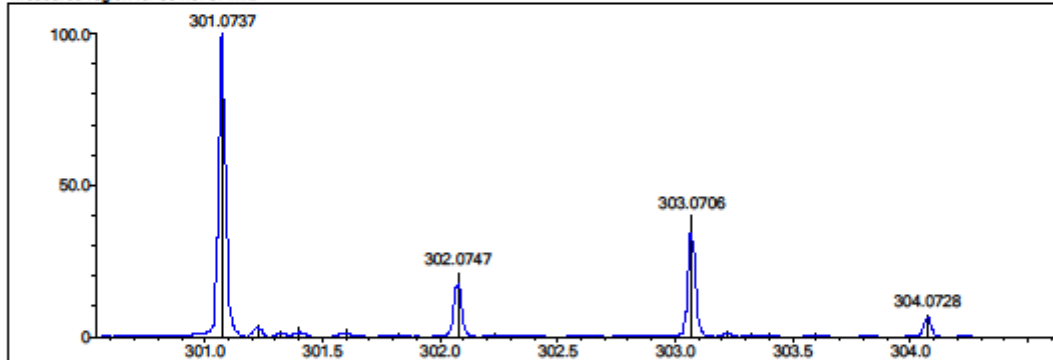
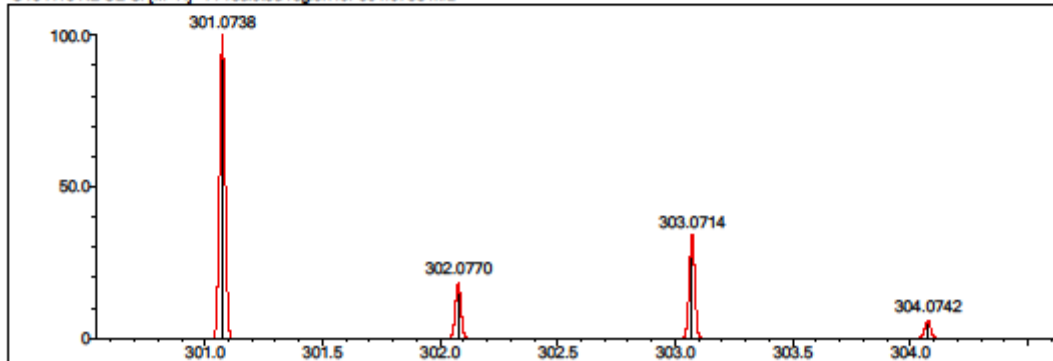
DBE Range: 10.0 - 14.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.640 -> 6.773 Scan#: 997 -> 1017



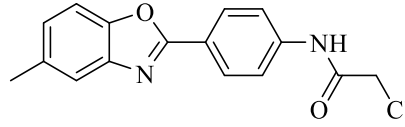
Measured region for 301.0737 m/z

C16 H13 N2 O2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 301.0738 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	79.72	C16 H13 N2 O2 Cl	[M+H] ⁺	301.0737	301.0738	-0.1	-0.33	79.72	11.0

Şekil 5.6. Bileşik 2b'ye ait kütle spektrumu

5.1.2.3. 2-kloro-N-(4-(5-metilbenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit (2c)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 198.2-199.7 °C. Verim: %87.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3506 (N-H gerilim bandı), 3039 (C-H gerilim bandı), 1714 (Amid C=O gerilim bandı), 1537-1485 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1184 (C-N gerilim bandı), 1099 (C-O gerilim bandı), 844,802 (1,3,4-Trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

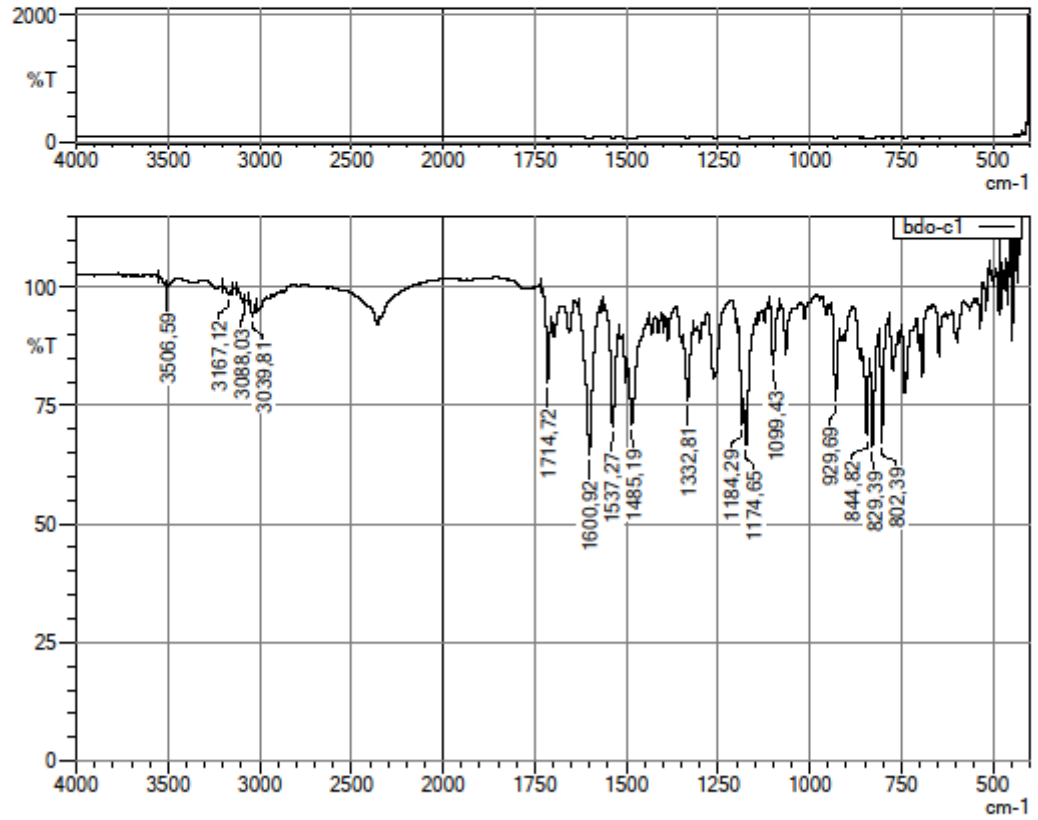
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.42 (3H, s, -CH₃), 4.34 (2H, s, -COCH₂-), 7.19 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=1.10$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.55 (1H, br.s., benzo[d]oksazol H₄), 7.61 (1H, d, $J=8.31$ Hz, benzo[d]oksazol H₇), 7.84 (2H, d, $J=8.85$ Hz, fenil H₃,H₅), 8.14 (2H, d, $J=8.76$ Hz, fenil H₂,H₆), 10.82 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 21.46 (1C, s, -CH₃), 44.06 (1C, s, -COCH₂-), 110.62 (1C, s, benzo[d]oksazol C₇), 119.86 (1C, s, benzo[d]oksazol C₄), 119.90 (2C, s, fenil C₃,C₅), 122.02 (1C, s, fenil C₁), 126.64 (1C, s, benzo[d]oksazol C₆), 128.66 (2C, s, fenil C₂,C₆), 134.61 (1C, s, benzo[d]oksazol C₅), 142.13, 142.28, 148.83 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 162.60 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 165.62 (1C, s, C=O).

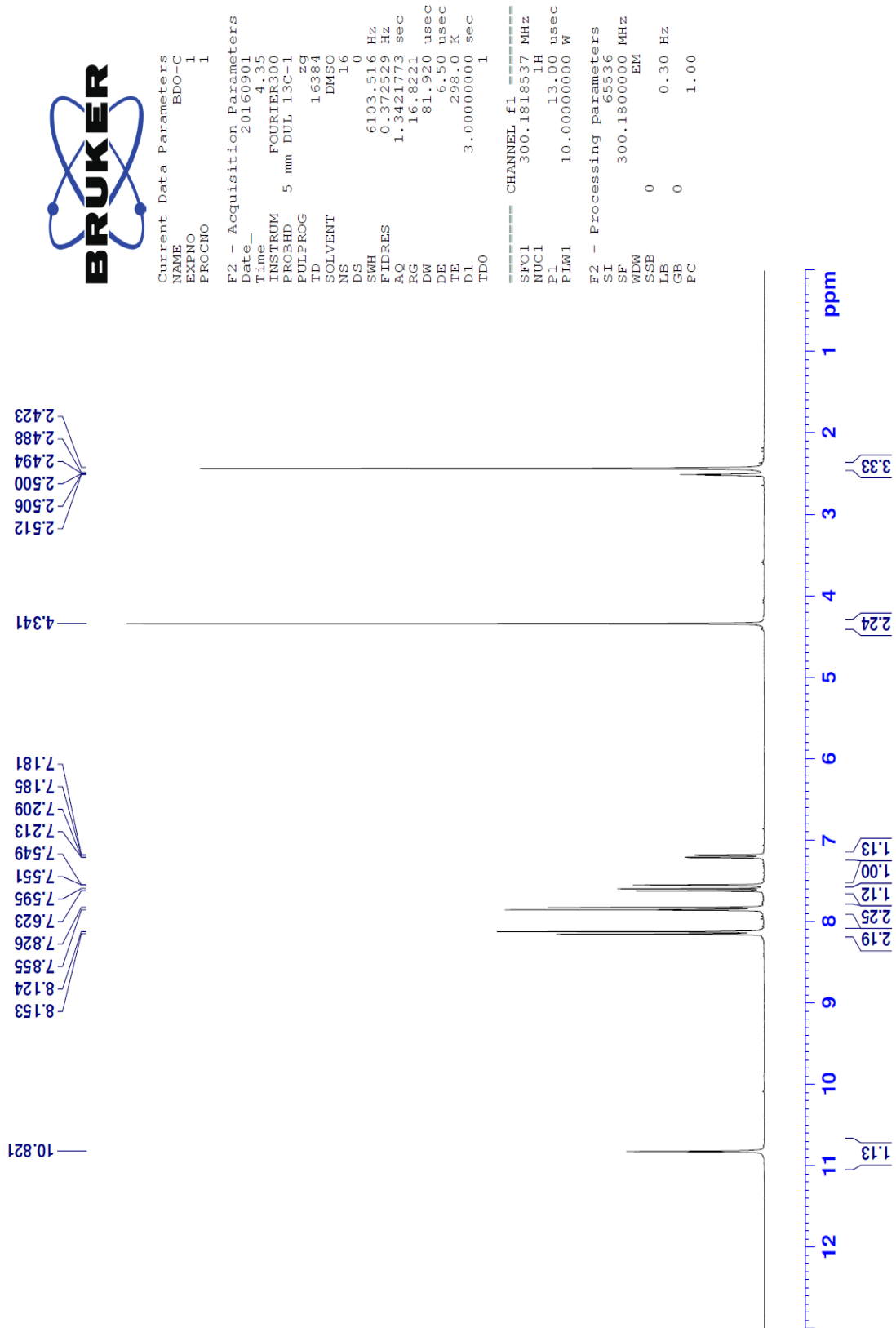
HRMS (-m/z): [M+H]⁺: C₁₆H₁₃N₂O₂Cl için Hesaplanan: 301.0738 Bulunan: 301.0735

DOPNALAB

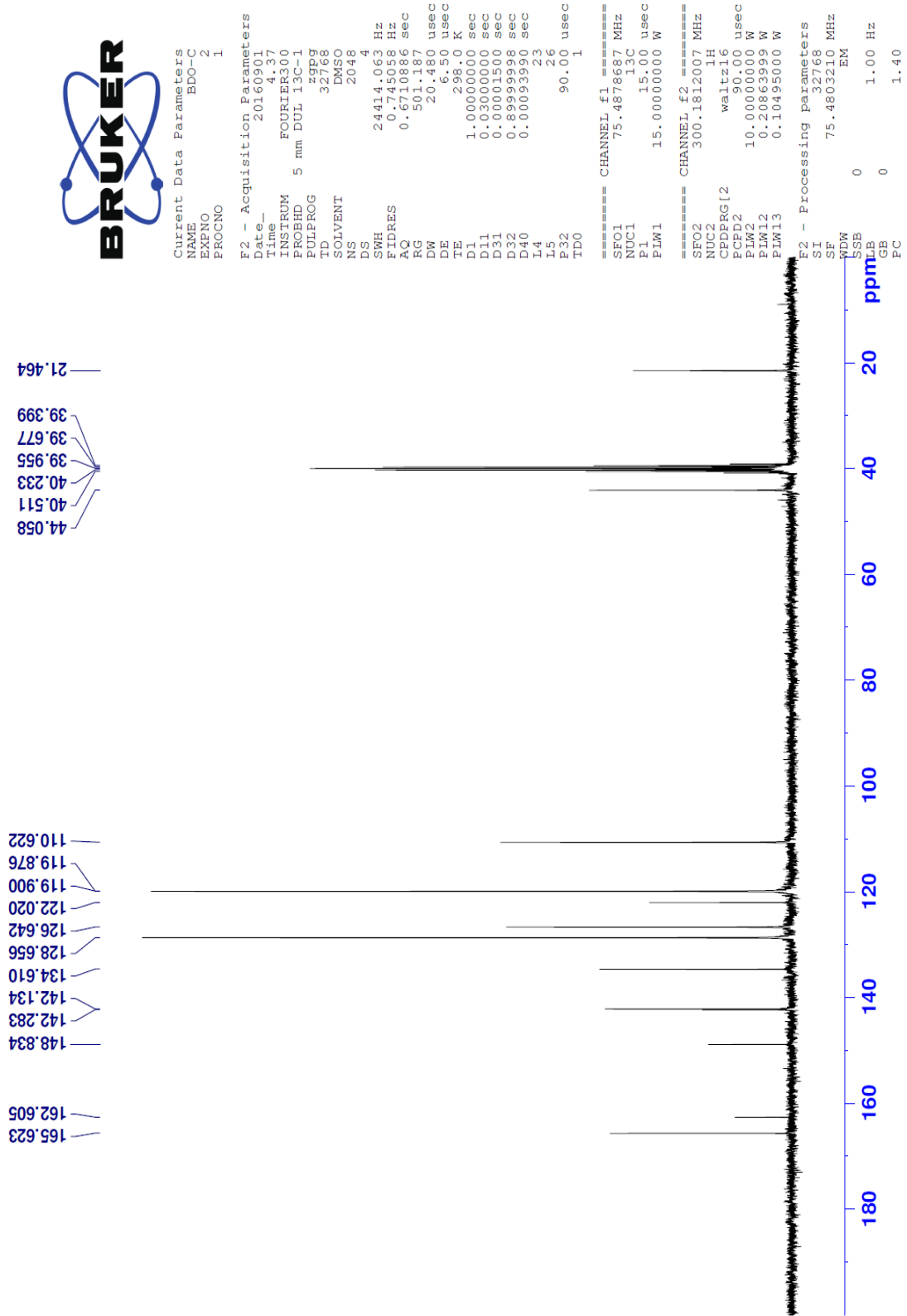
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 12:16:04
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\BDO serisi\bdo-c1.ispd
Spectrum name	bdo-c1
Sample name	bdo-c
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.7. Bileşik 2c'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.8. Bileşik 2c'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.9. Bileşik 2c'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analysis\BDO-C_6.lcd

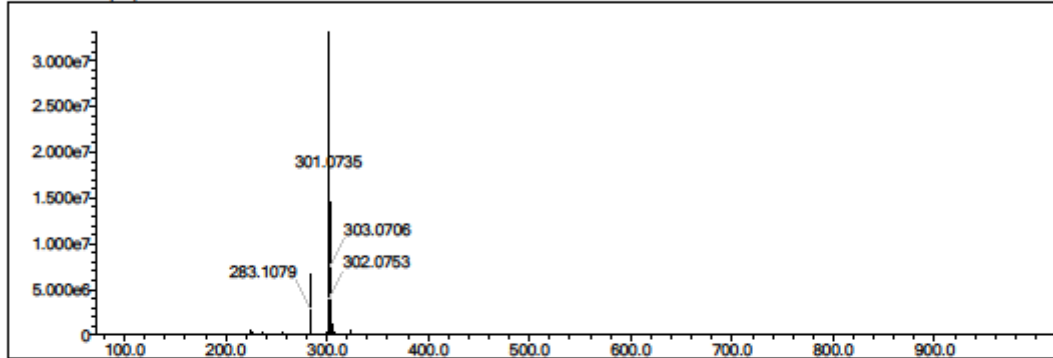
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	4	50	O	2	0	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	5	32	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

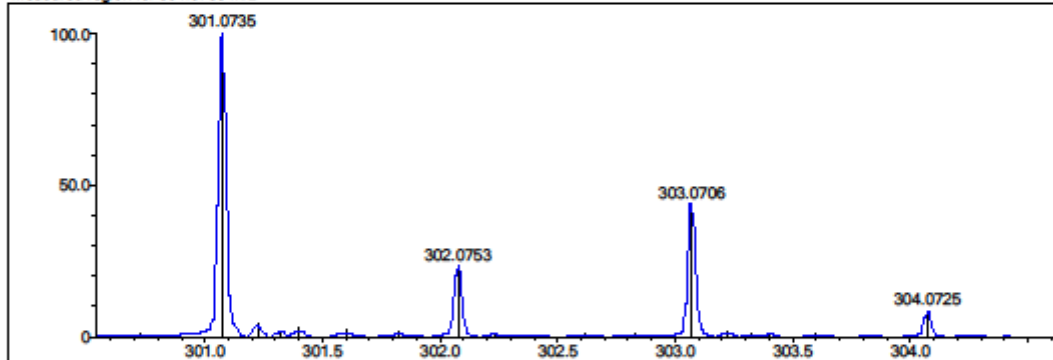
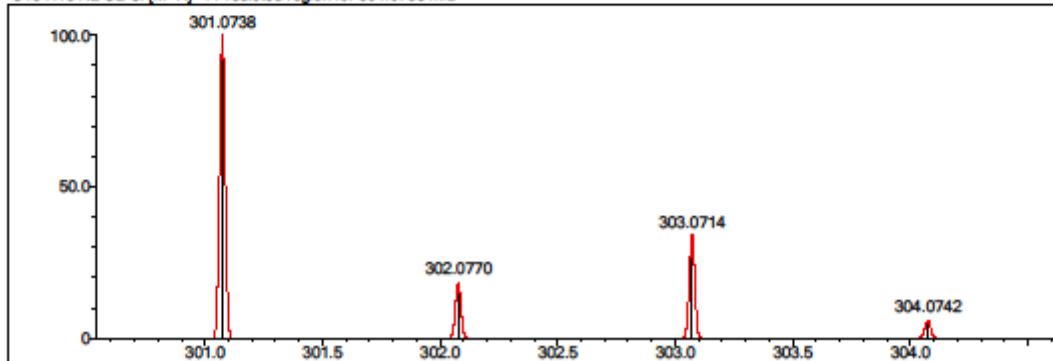
DBE Range: 10.0 - 15.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.947 -> 7.053 Scan#: 1043 -> 1059



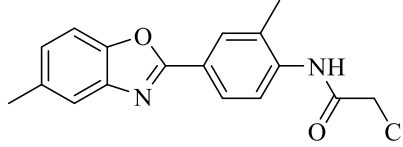
Measured region for 301.0735 m/z

C16 H13 N2 O2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 301.0738 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	78.88	C16 H13 N2 O2 Cl	[M+H] ⁺	301.0735	301.0738	-0.3	-1.00	78.88	11.0

Şekil 5.10. Bileşik 2c'ye ait kütle spektrumu

5.1.2.4. 2-kloro-N-(2-metil-4-(5-metilbenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit (2d)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 198.4-199.5 °C. Verim: %83.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3217 (N-H gerilim bandı), 2991 (C-H gerilim bandı), 1651 (Amid C=O gerilim bandı), 1496 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1251 (C-N gerilim bandı), 1066 (C-O gerilim bandı), 825,788 (1,3,4-Trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

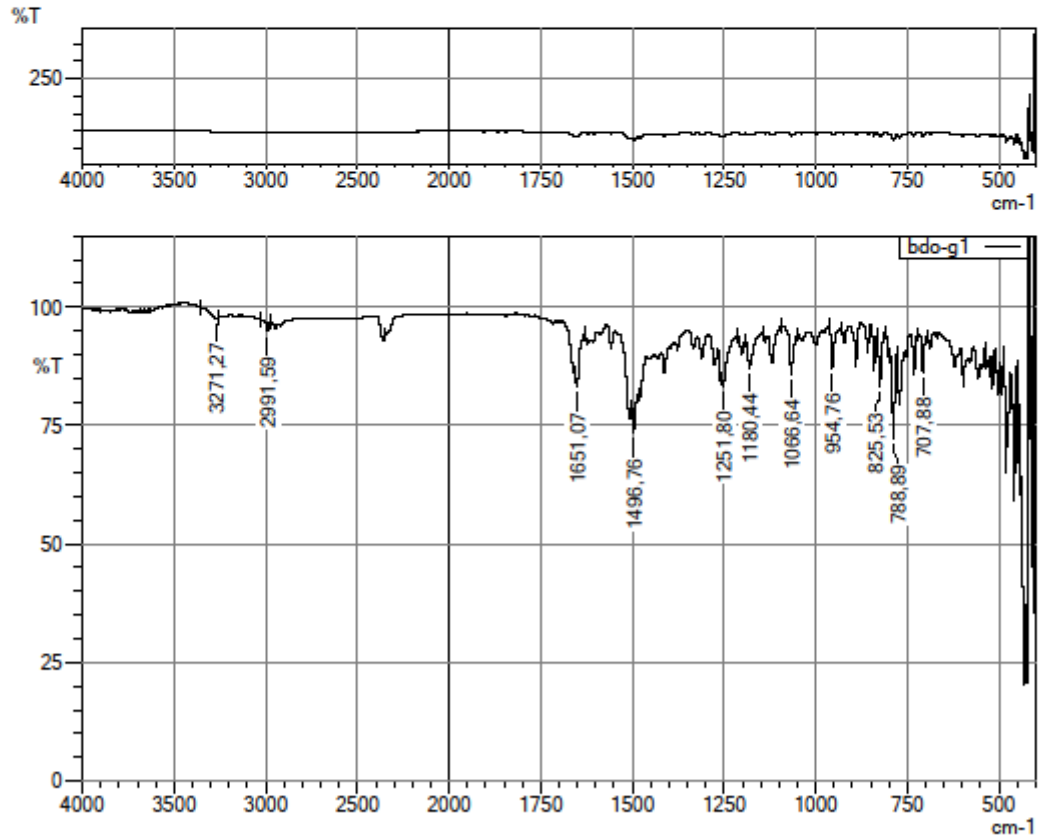
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.35 (3H, s, -CH₃), 2.43 (3H, s, -CH₃), 4.39 (2H, s, -COCH₂-), 7.22 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=1.10$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.56 (1H, s, benzo[d]oksazol H₄), 7.62 (1H, d, $J=8.31$ Hz, benzo[d]oksazol H₇), 7.79 (1H, d, $J=8.46$ Hz, fenil H₅), 8.00 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.01$ Hz, fenil H₆), 8.05 (1H, s, fenil H₂), 9.80 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 18.22 (1C, s, -CH₃), 21.46 (1C, s, -CH₃), 43.75 (1C, s, -COCH₂-), 110.67 (1C, s, benzo[d]oksazol C₇), 119.93 (1C, s, benzo[d]oksazol C₄), 123.51 (1C, s, fenil), 124.88 (1C, s, fenil), 125.72 (1C, s, benzo[d]oksazol C₆), 126.77 (1C, s, fenil), 129.72 (1C, s, fenil), 132.14 (1C, s, fenil), 134.66 (1C, s, benzo[d]oksazol C₅), 139.47 (1C, s, fenil C₄), 142.25 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 148.88 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 162.58 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 165.64 (1C, s, C=O).

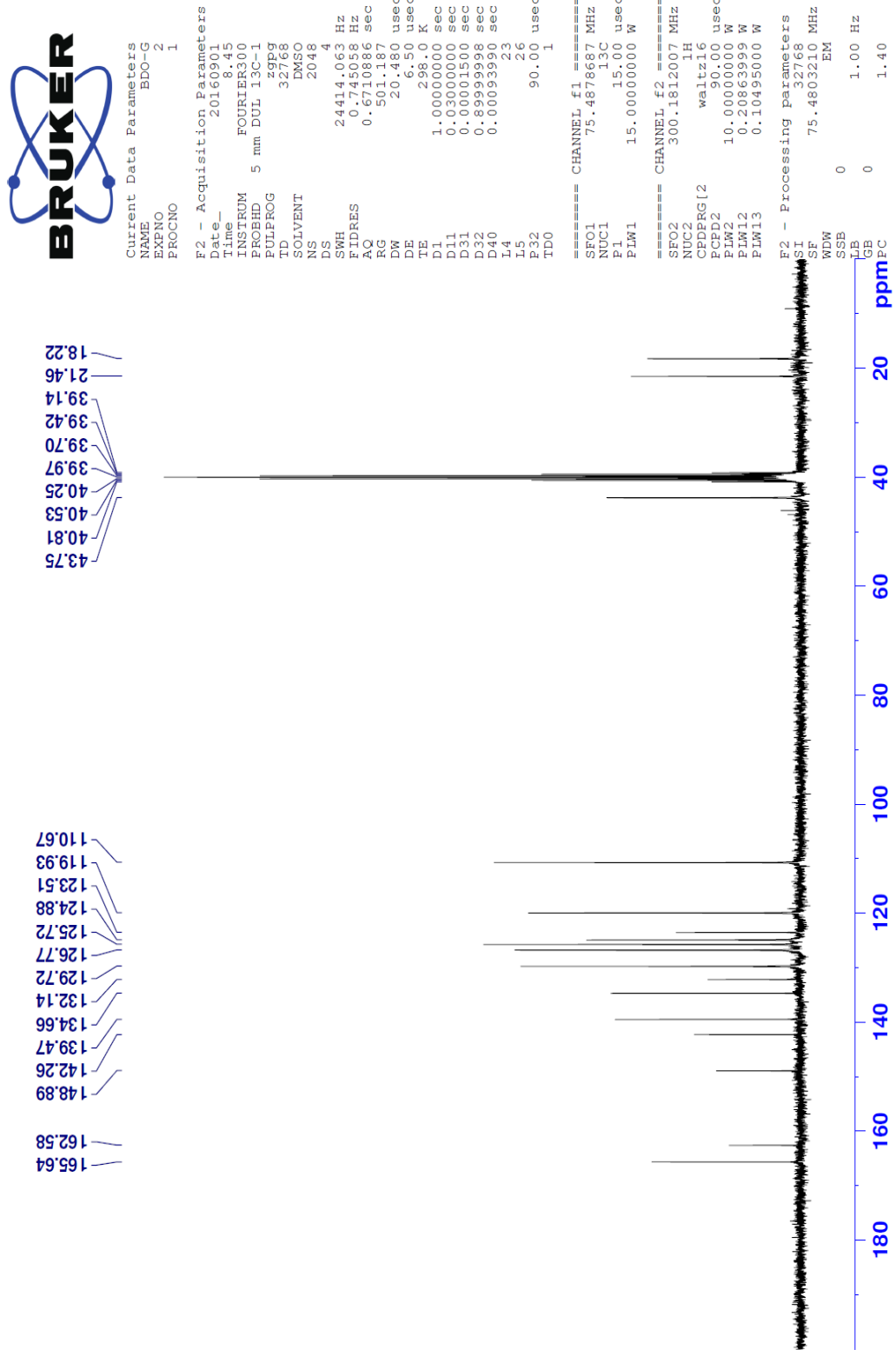
HRMS (-m/z): [M+H]⁺: C₁₇H₁₅N₂O₂Cl için Hesaplanan: 315.0895 Bulunan: 315.0885

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 12:32:53
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\BDO seri\bdg-q1.lsp
Spectrum name	bdg-q1
Sample name	bdg-q
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.11. Bileşik 2d'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.13. Bileşik 2d'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analysis\BDO-G_10.lcd

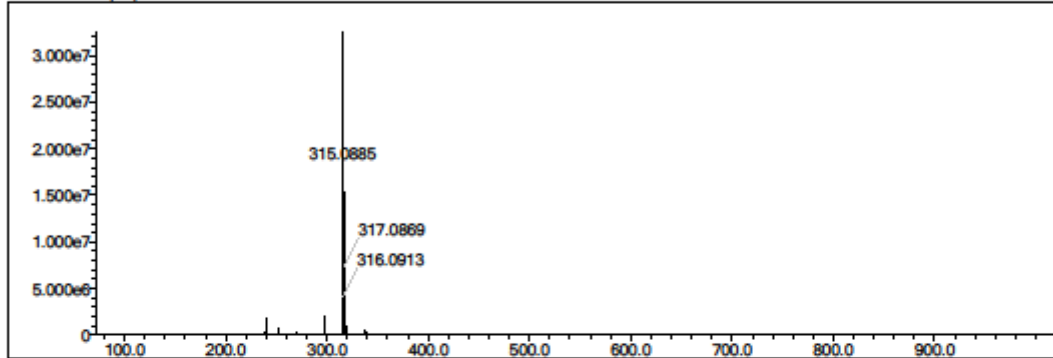
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	4	50	O	2	0	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	5	32	F	1	0	1	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

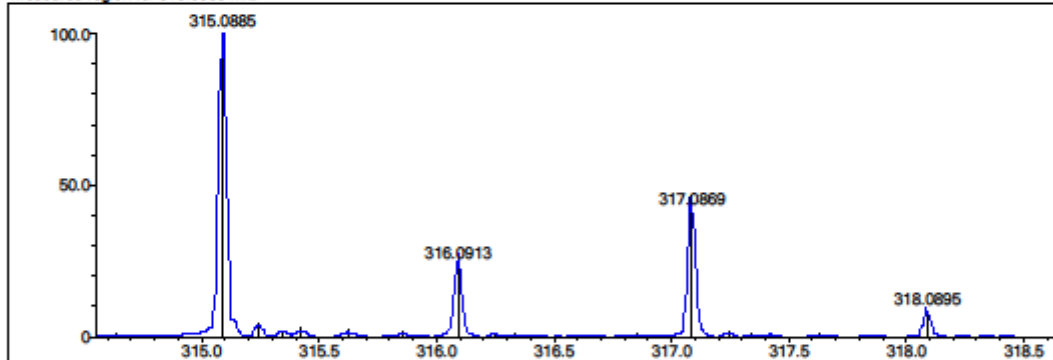
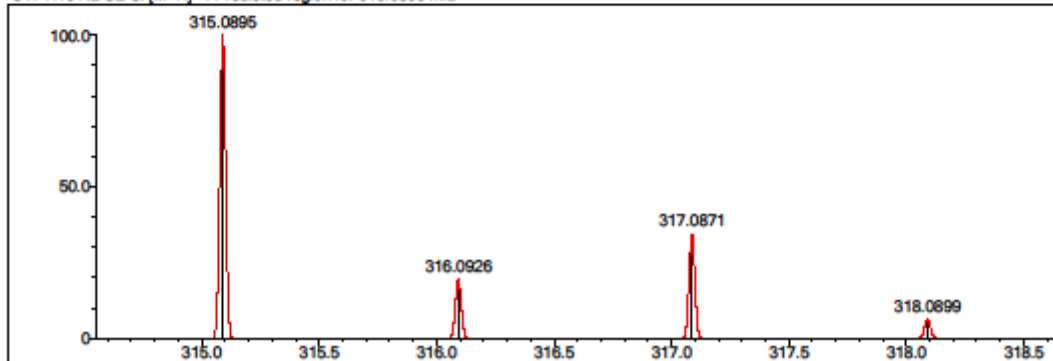
DBE Range: 10.0 - 14.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.040 -> 7.133 Scan#: 1057 -> 1071



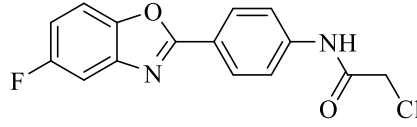
Measured region for 315.0885 m/z

C17 H15 N2 O2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 315.0895 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	72.95	C17 H15 N2 O2 Cl	[M+H] ⁺	315.0885	315.0895	-1.0	-3.17	77.13	11.0

Şekil 5.14. Bileşik 2d'ye ait kütle spektrumu

5.1.2.5. 2-Kloro-N-(4-(5-florobenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit (2e)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 203.5-205.7 °C. Verim: %87.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3259 (N-H gerilim bandı), 2951 (C-H gerilim bandı), 1668 (Amid C=O gerilim bandı), 1539-1475 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1251 (C-N gerilim bandı), 1058 (C-O gerilim bandı), 840,736 (1,3,4-Trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

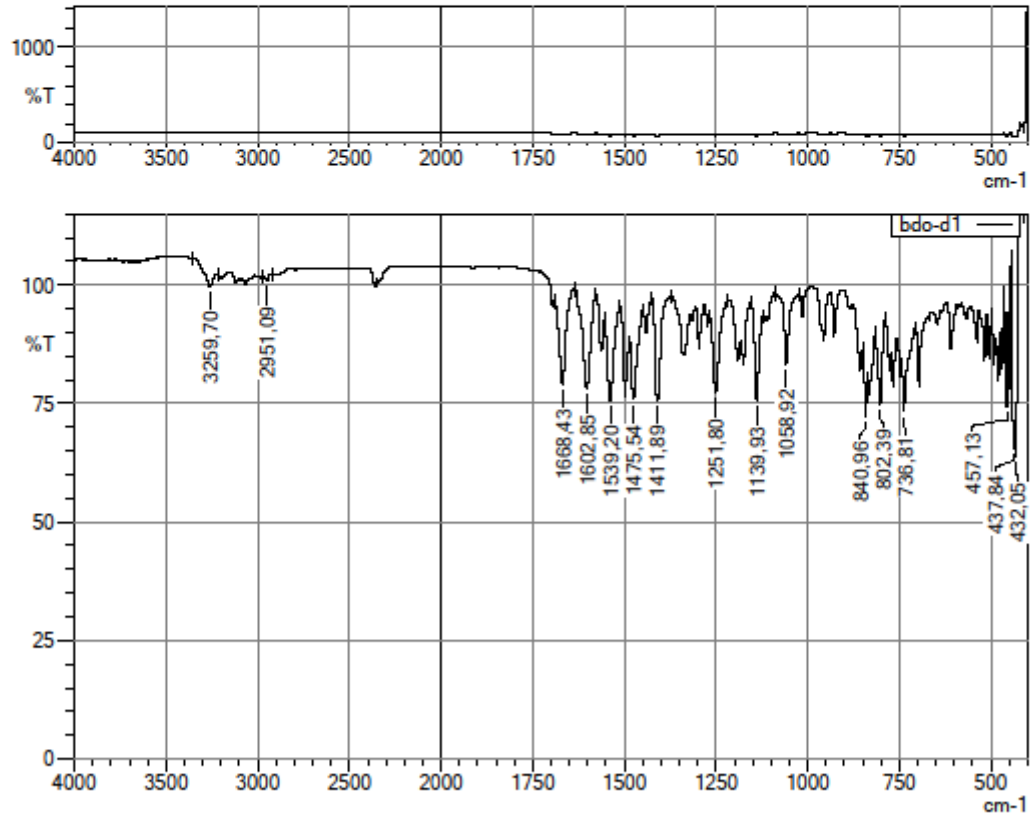
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 4.32 (2H, s, -COCH₂-), 7.26 (1H, td, $J_1=9.30$ Hz, $J_2=2.61$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.65 (1H, dd, $J_1=8.80$ Hz, $J_2=2.50$ Hz, benzo[d]oksazol H₄), 7.80 (1H, dd, $J_1=8.91$ Hz, $J_2=4.40$ Hz benzo[d]oksazol H₇), 7.84 (2H, d, $J=8.79$ Hz, fenil H₃,H₅), 8.13 (2H, d, $J=8.76$ Hz, fenil H₂,H₆), 10.70 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 44.07 (1C, s, -COCH₂-), 106.46 (1C, d, $J_{\text{CF-2}}=25.71$ Hz, benzo[d]oksazol C₄), 112.03 (1C, d, $J_{\text{CF-3}}=10.25$ Hz, benzo[d]oksazol C₇), 113.07 (1C, d, $J_{\text{CF-2}}=26.17$ Hz, benzo[d]oksazol C₆), 119.94 (2C, s, fenil C₃,C₅), 121.58 (1C, s, fenil C₁), 128.93 (1C, s, fenil C₂,C₆), 142.47 (1C, s, fenil C₄), 142.99 (1C, d, $J_{\text{CF-3}}=13.72$ Hz, benzo[d]oksazol C_{3a}), 147.15 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 160.02 (1C, d, $J_{\text{CF-1}}=236.51$ Hz, benzo[d]oksazol C₅), 164.40 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 165.66 (1C, s, C=O).

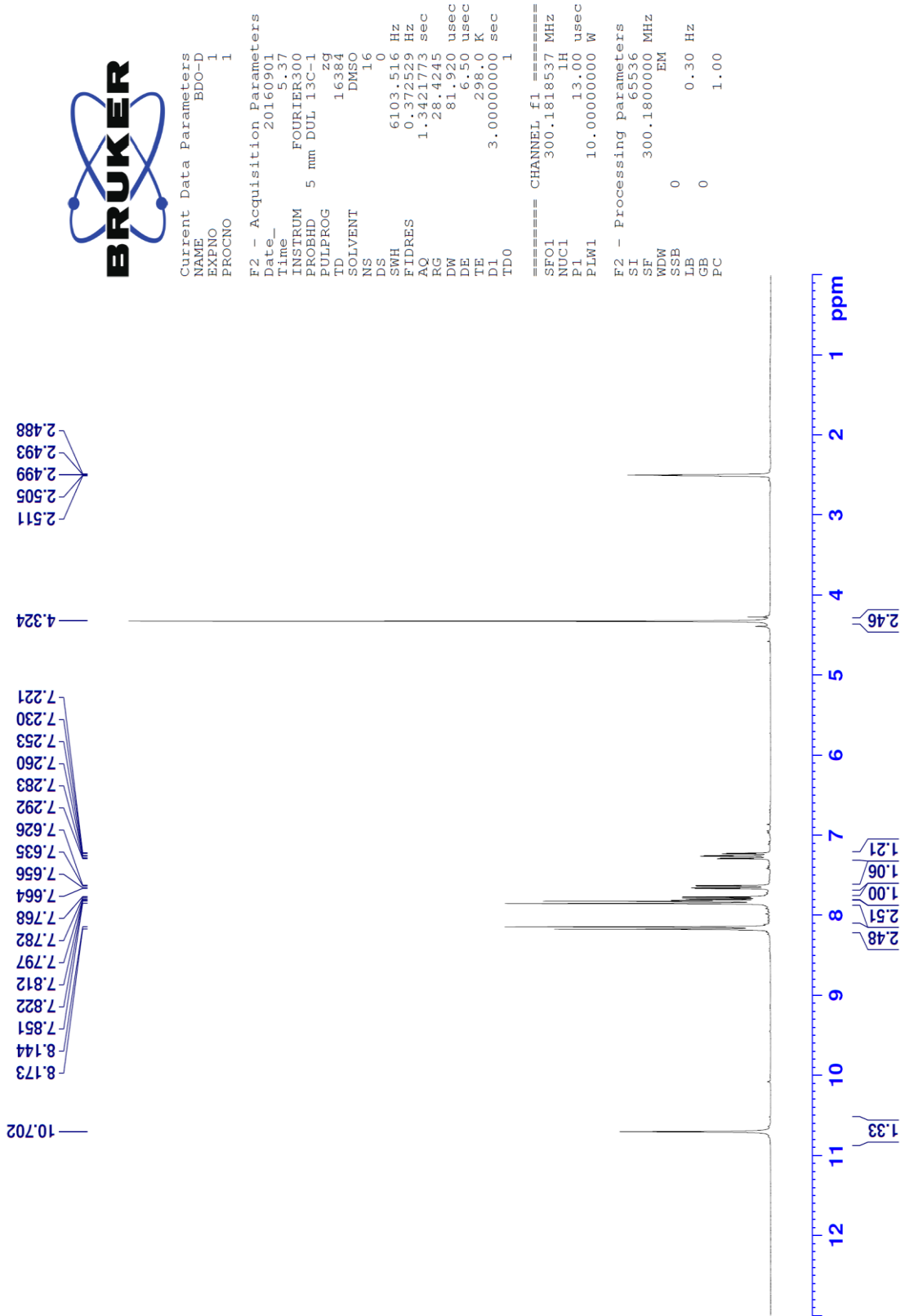
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₁₅H₁₀N₂O₂FCl için Hesaplanan: 305.0488 Bulunan: 305.0486

DOPNALAB

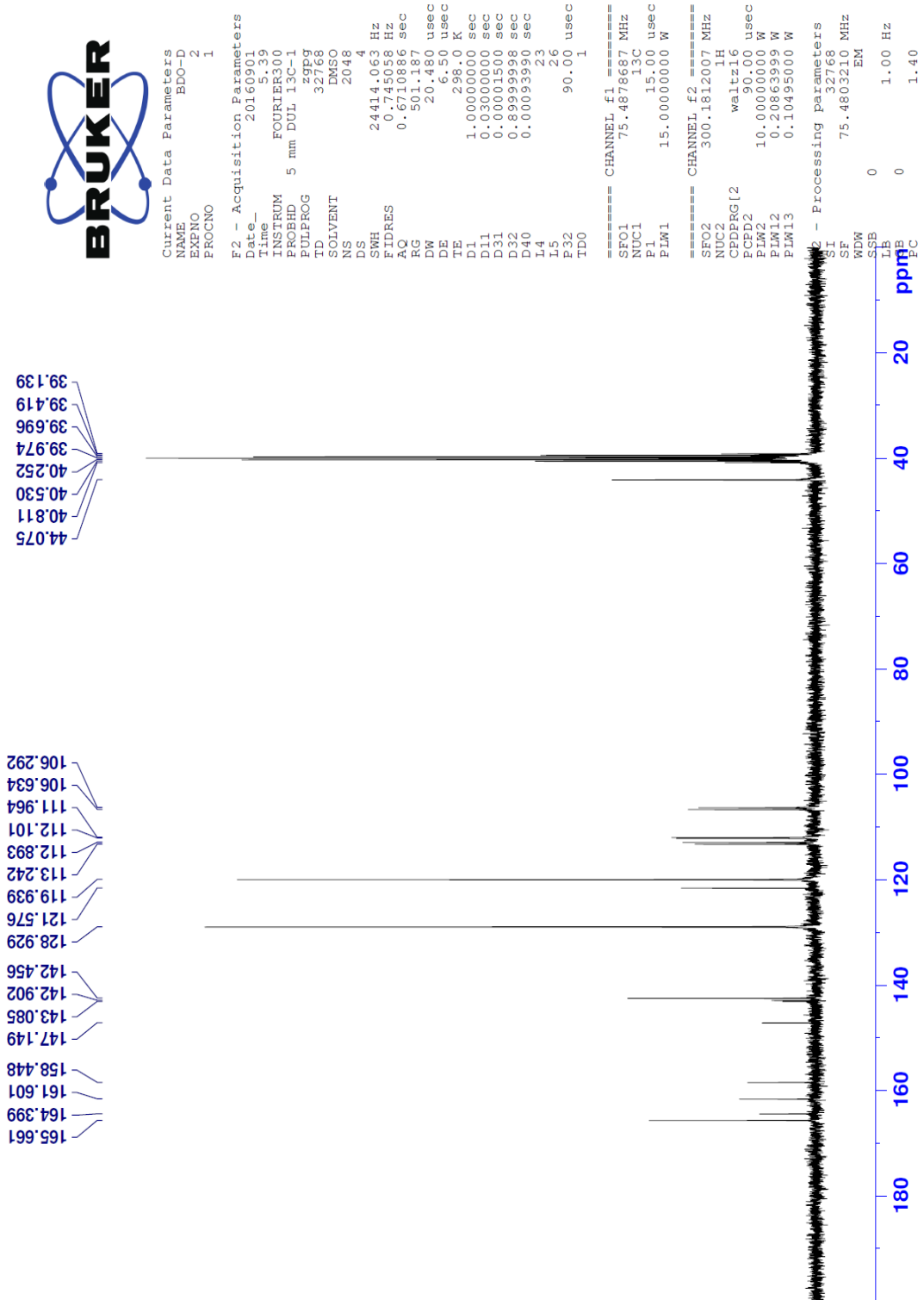
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 12:20:46
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\BDO seri\bd0-d1.ispd
Spectrum name	bd0-d1
Sample name	bd0-d
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.15. Bileşik 2e'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.16. Bileşik 2e'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.17. Bileşik 2e'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\dersal\BDO-D_7.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	4	50	O	2	0	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	5	32	F	1	0	1	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 10.0 - 14.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

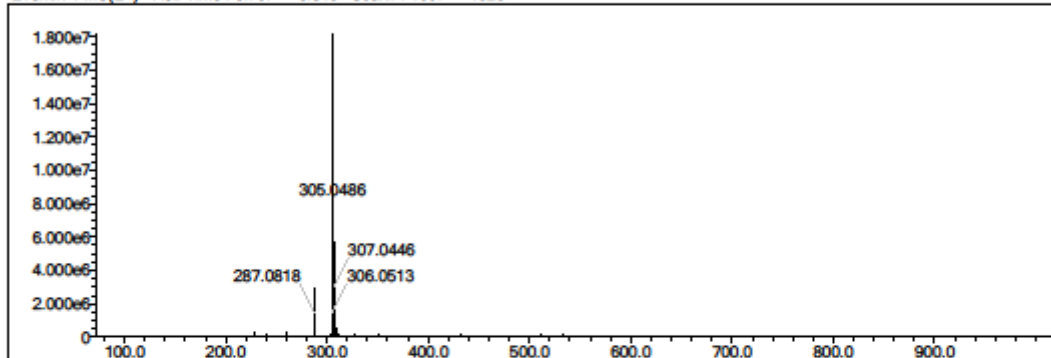
Electron Ions: both

Use MSn Info: no

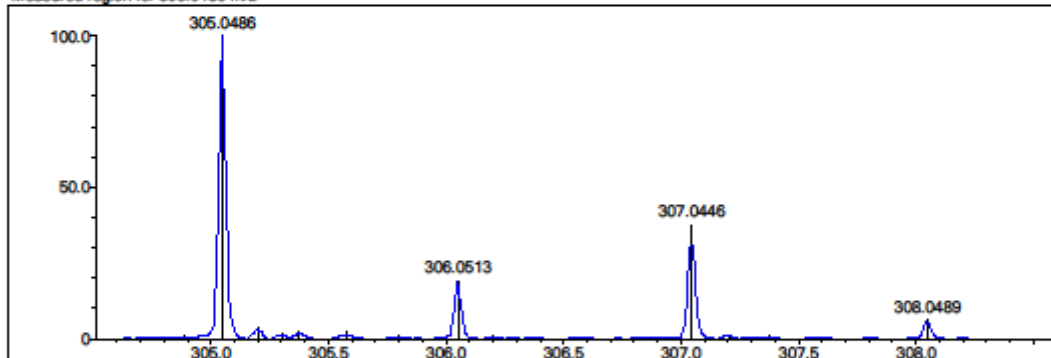
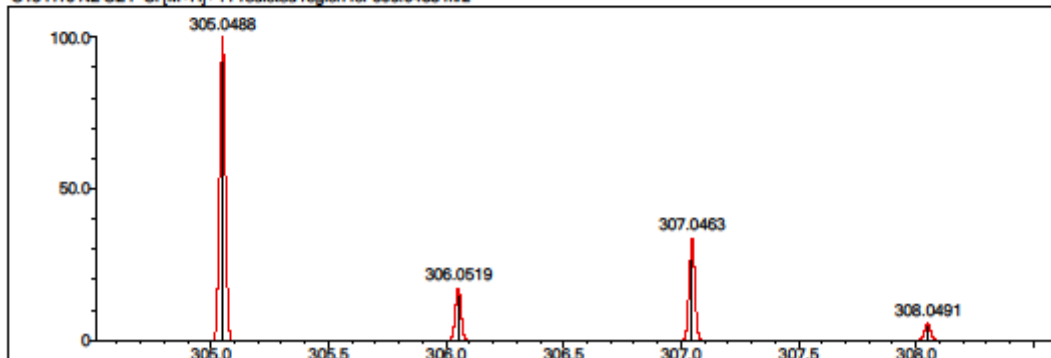
Isotope Res: 10000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.707 -> 6.813 Scan#: 1007 -> 1023



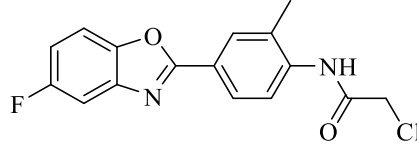
Measured region for 305.0486 m/z

C15 H10 N2 O2 F Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 305.0486 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	83.32	C15 H10 N2 O2 F Cl	[M+H] ⁺	305.0486	305.0488	-0.2	-0.66	83.32	11.0

Şekil 5.18. Bileşik 2e'ye ait kütle spektrumu

5.1.2.6. 2-Kloro-N-(4-(5-florobenzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)asetamit (2f)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N.: 181.7-183.0 °C. Verim: %86.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3209 (N-H gerilim bandı), 3003 (C-H gerilim bandı), 1676 (Amid C=O gerilim bandı), 1521-1473 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1247 (C-N gerilim bandı), 1138 (C-O gerilim bandı), 960,798 (1,3,4-Trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

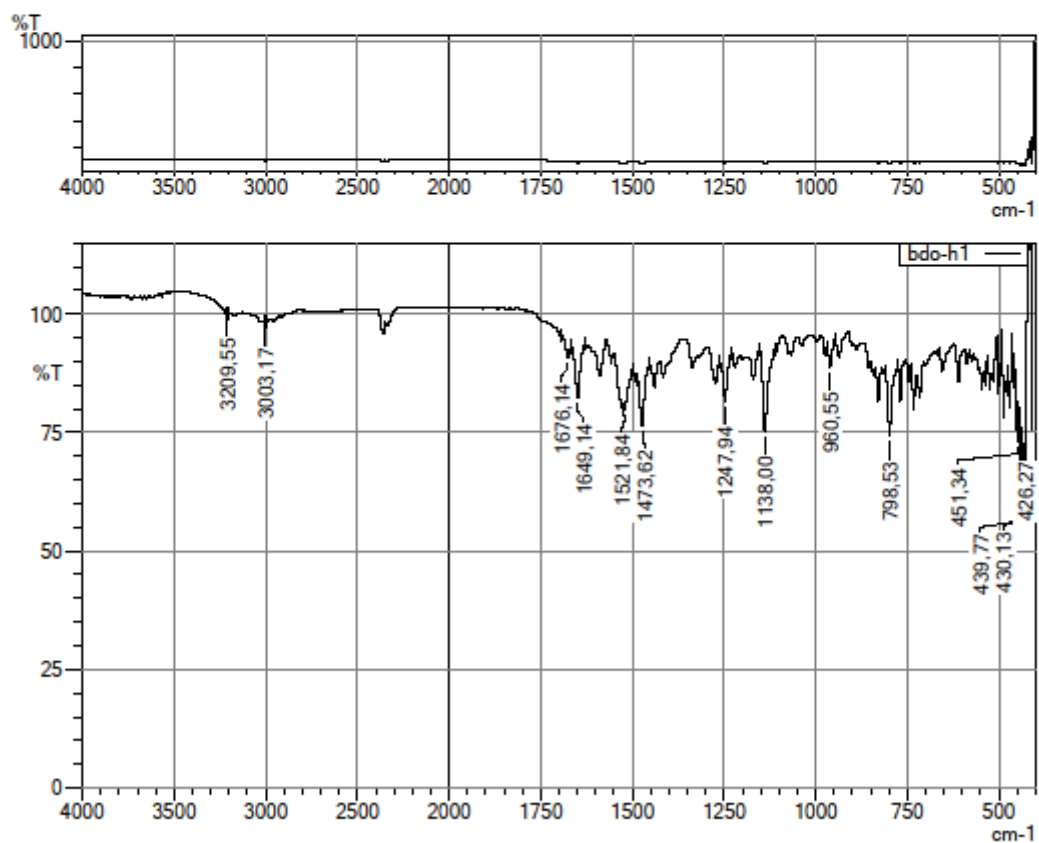
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.35 (3H, s, -CH₃), 2.43 (3H, s, -CH₃), 4.39 (2H, s, -COCH₂-), 7.22 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=1.10$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.56 (1H, br.s., benzo[d]oksazol H₄), 7.62 (1H, d, $J=8.31$ Hz, benzo[d]oksazol H₇), 7.79 (1H, d, $J=8.46$ Hz, fenil H₅), 8.00 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.01$ Hz, fenil H₆), 8.05 (1H, br.s., fenil H₂), 9.80 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 18.22 (1C, s, -CH₃), 21.46 (1C, s, -CH₃), 43.75 (1C, s, -COCH₂-), 110.67 (1C, s, benzo[d]oksazol C₇), 119.93 (1C, s, benzo[d]oksazol C₄), 123.51 (1C, s, fenil), 124.88 (1C, s, fenil), 125.72 (1C, s, benzo[d]oksazol C₆), 126.77 (1C, s, fenil), 129.72 (1C, s, fenil), 132.14 (1C, s, fenil), 134.66 (1C, s, benzo[d]oksazol C₅), 139.47 (1C, s, fenil C₁), 142.25 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 148.88 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 162.58 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 165.64 (1C, s, C=O).

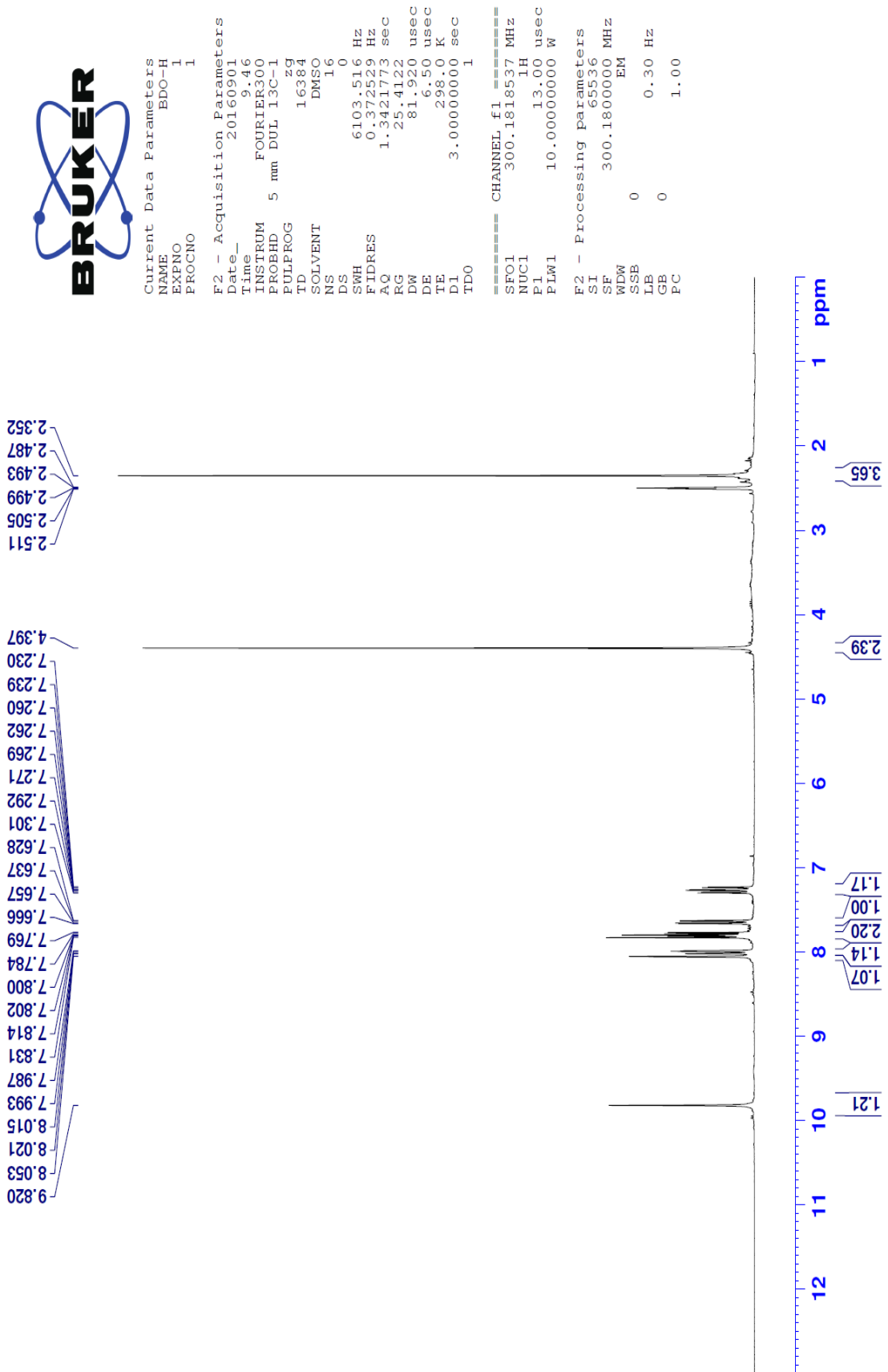
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₁₆H₁₂N₂O₂FCl için Hesaplanan: 319.0644 Bulunan: 319.0644

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 12:34:52
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\BDO serisi\bdo-h1.lspd
Spectrum name	bdo-h1
Sample name	bdo-h
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.19. Bileşik 2f'ye ait IR spektrumu

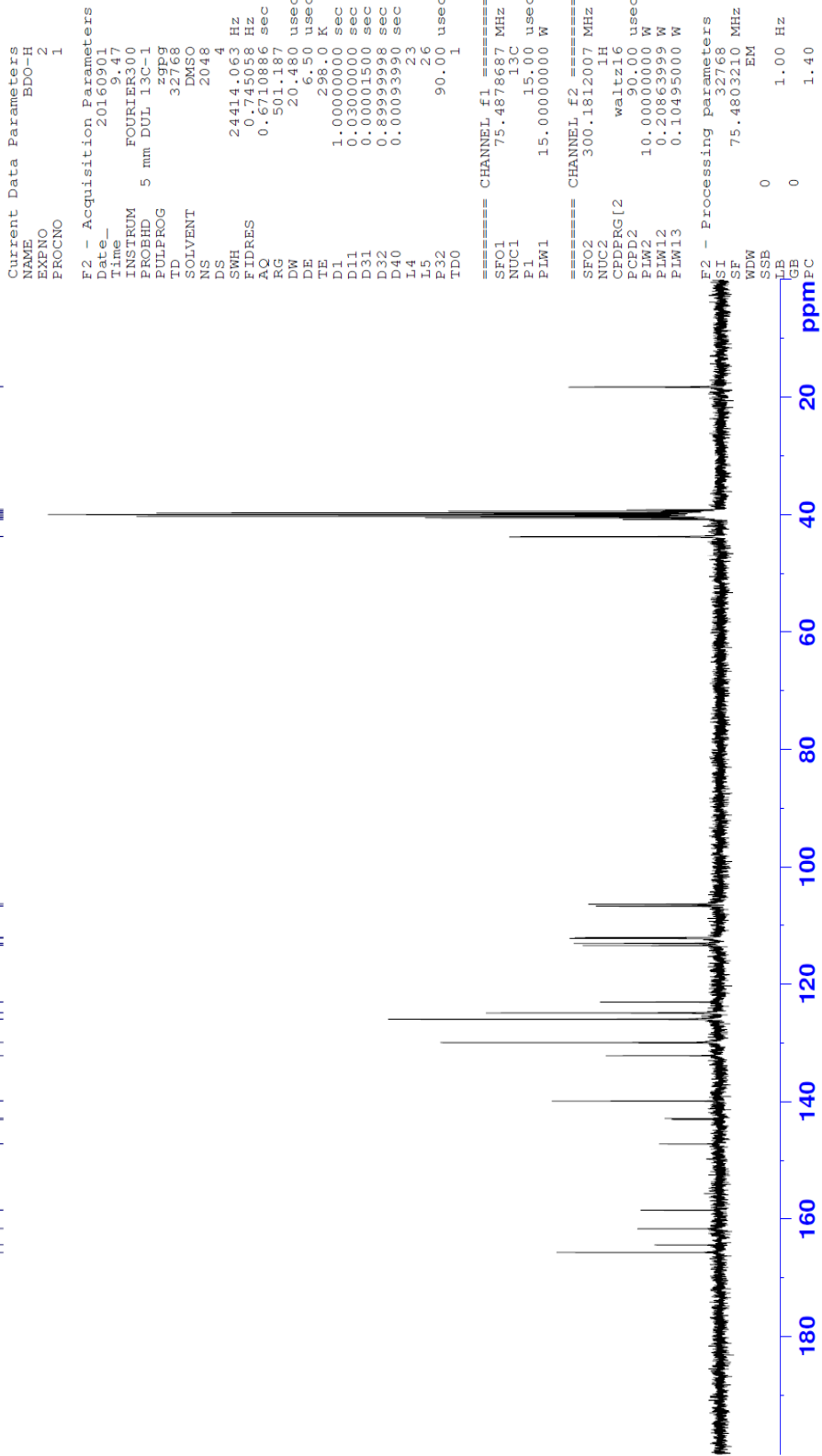


Şekil 5.20. Bileşik 2f'ye ait ^1H NMR spektrumu



18.23
39.14
39.42
39.69
39.97
40.25
40.53
40.81
43.75

165.68
164.38
161.61
158.46
147.19
143.03
142.85
139.88
132.14
129.90
125.94
124.85
123.01
113.37
113.02
112.15
112.02
106.68
106.34



Şekil 5.21. Bileşik 2f'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analysis\BDO-H_11.Jcd

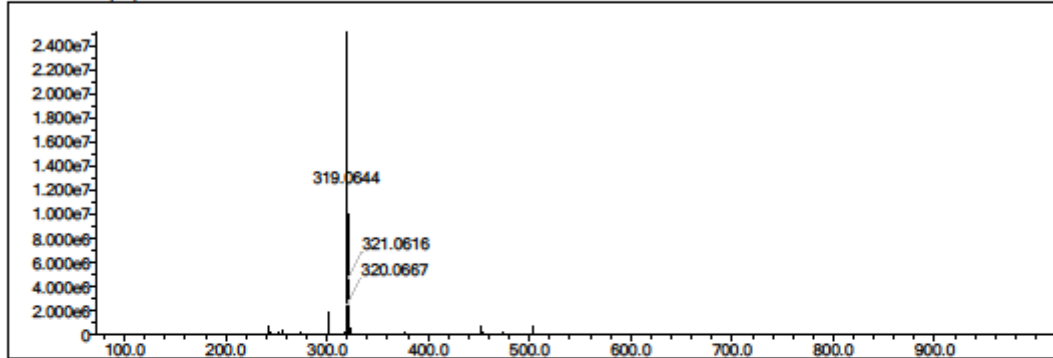
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	4	15	O	2	0	2	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	5	32	F	1	0	1	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

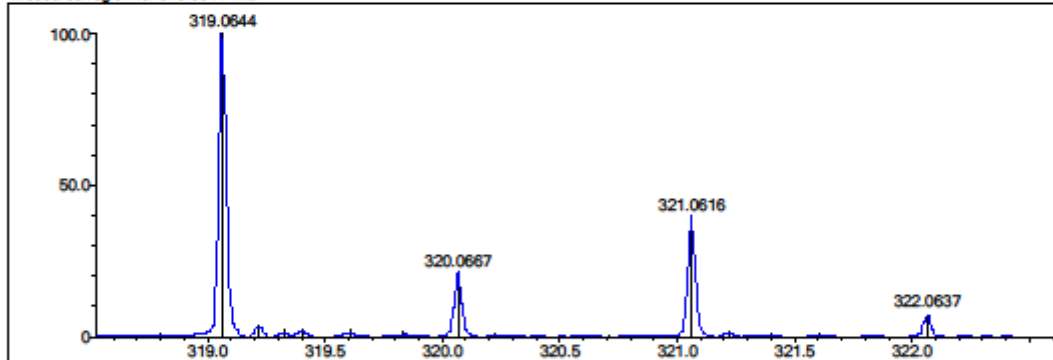
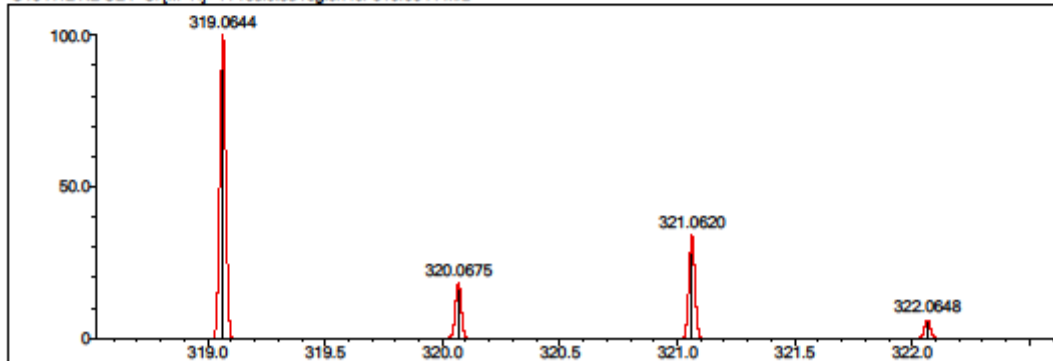
DBE Range: 10.0 - 14.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.813 -> 7.013 Scan#: 1023 -> 1053



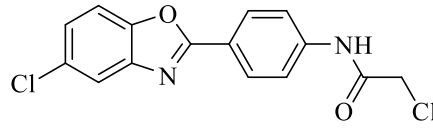
Measured region for 319.0644 m/z

C16 H12 N2 O2 F Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 319.0644 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	80.46	C16 H12 N2 O2 F Cl	[M+H] ⁺	319.0644	319.0644	-0.0	0.00	80.46	11.0

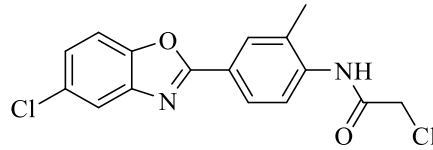
Şekil 5.22. Bileşik 2f'ye ait kütle spektrumu

5.1.2.7. 2-Kloro-N-(4-(5-klorobenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamit (2g)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Literatür E.N.: Erişilememiştir. Deneyisel E.N.:200.1-203.2 °C Verim: %88.

5.1.2.8. 2-Kloro-N-(4-(5-klorobenzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)asetamit (2h)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneyisel E.N.: 189.1-190.4. Verim: %84.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3159 (N-H gerilim bandı), 3003 (C-H gerilim bandı), 1651 (Amid C=O gerilim bandı), 1525-1448 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1247 (C-N gerilim bandı), 1058 (C-O gerilim bandı), 827,796 (1,3,4-Trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

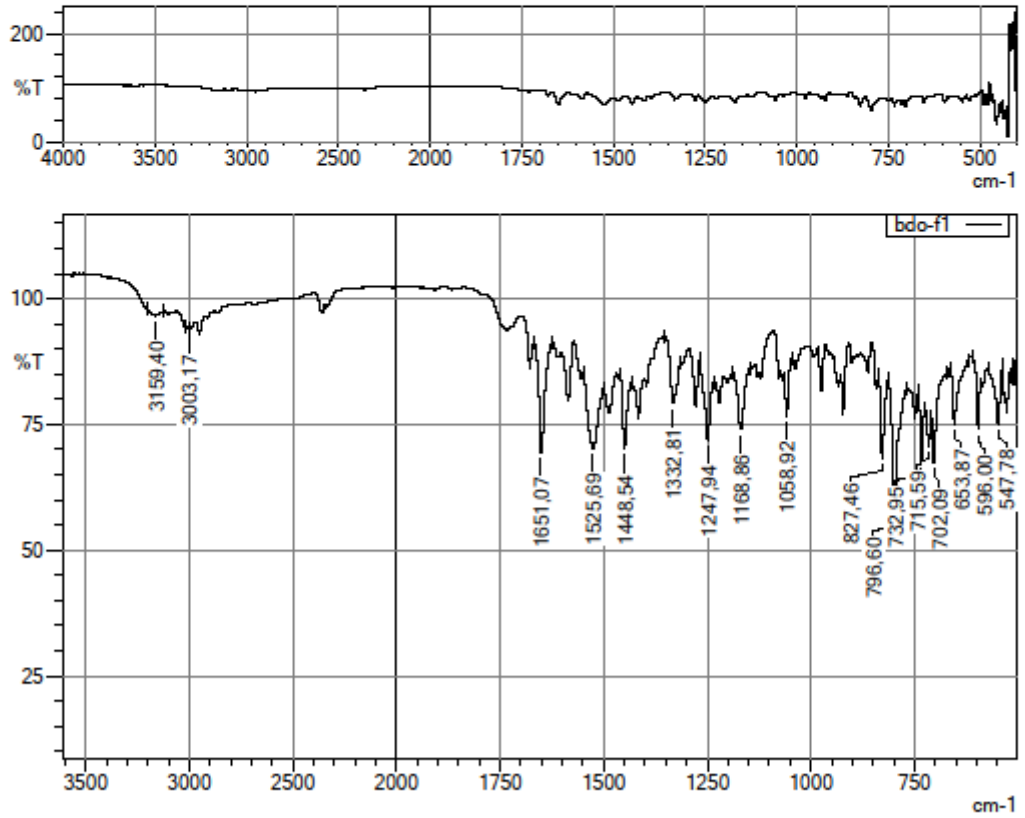
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.35 (3H, s, -CH₃), 4.40 (2H, s, -COCH₂-), 7.44 (1H, dd, $J_1=2.13$ Hz, $J_2=8.64$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.79 (1H, d, $J=8.67$ Hz, benzo[d]oksazol H₇), 7.82 (1H, d, $J=8.28$ Hz, fenil H₅), 7.86 (1H, d, $J=2.10$ Hz, benzo[d]oksazol H₄), 8.01 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.01$ Hz, fenil H₆), 8.06 (1H, br.s., fenil H₂), 9.84 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 18.24 (1C, s, -CH₃), 43.76 (1C, s, -COCH₂-), 112.66 (1C, s, benzo[d]oksazol C₇), 119.80 (1C, s, benzo[d]oksazol C₄), 122.83 (1C, s, fenil), 124.83 (1C, s, fenil), 125.78 (1C, s, benzo[d]oksazol C₆), 126.04 (1C, s, fenil), 129.47 (1C, s, fenil), 130.00 (1C, s, benzo[d]oksazol C₅), 132.14 (1C, s, fenil), 139.98 (1C, s, fenil C₄), 143.35 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 149.47 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 164.03 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 165.69 (1C, s, C=O).

HRMS ($-m/z$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₁₆H₁₂N₂O₂Cl₂ için Hesaplanan: 335.0349 Bulunan: 335.0345

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 12:29:54
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\dierya\BDO seri\bdof1.ispd
Spectrum name	bdof1
Sample name	bdof1
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.23. Bileşik 2h'ye ait IR spektrumu



2.35
2.49
2.49
2.50
2.51
2.51
2.51

4.40

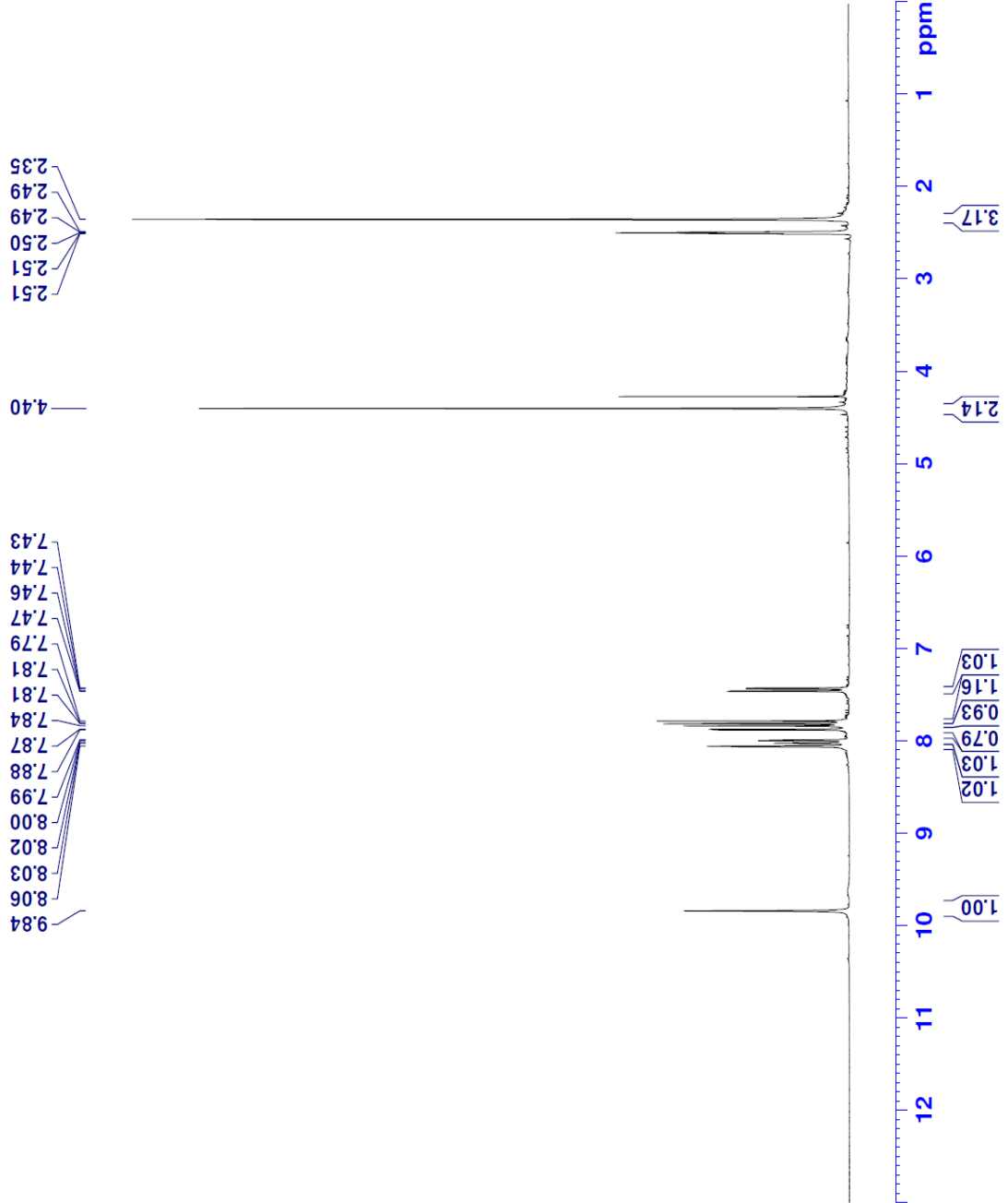
7.43
7.44
7.46
7.47
7.79
7.81
7.81
7.84
7.87
7.88
7.99
8.00
8.02
8.03
8.06
9.84

Current Data Parameters
NAME BDO-F
EXPNO 1
PROCNO 1

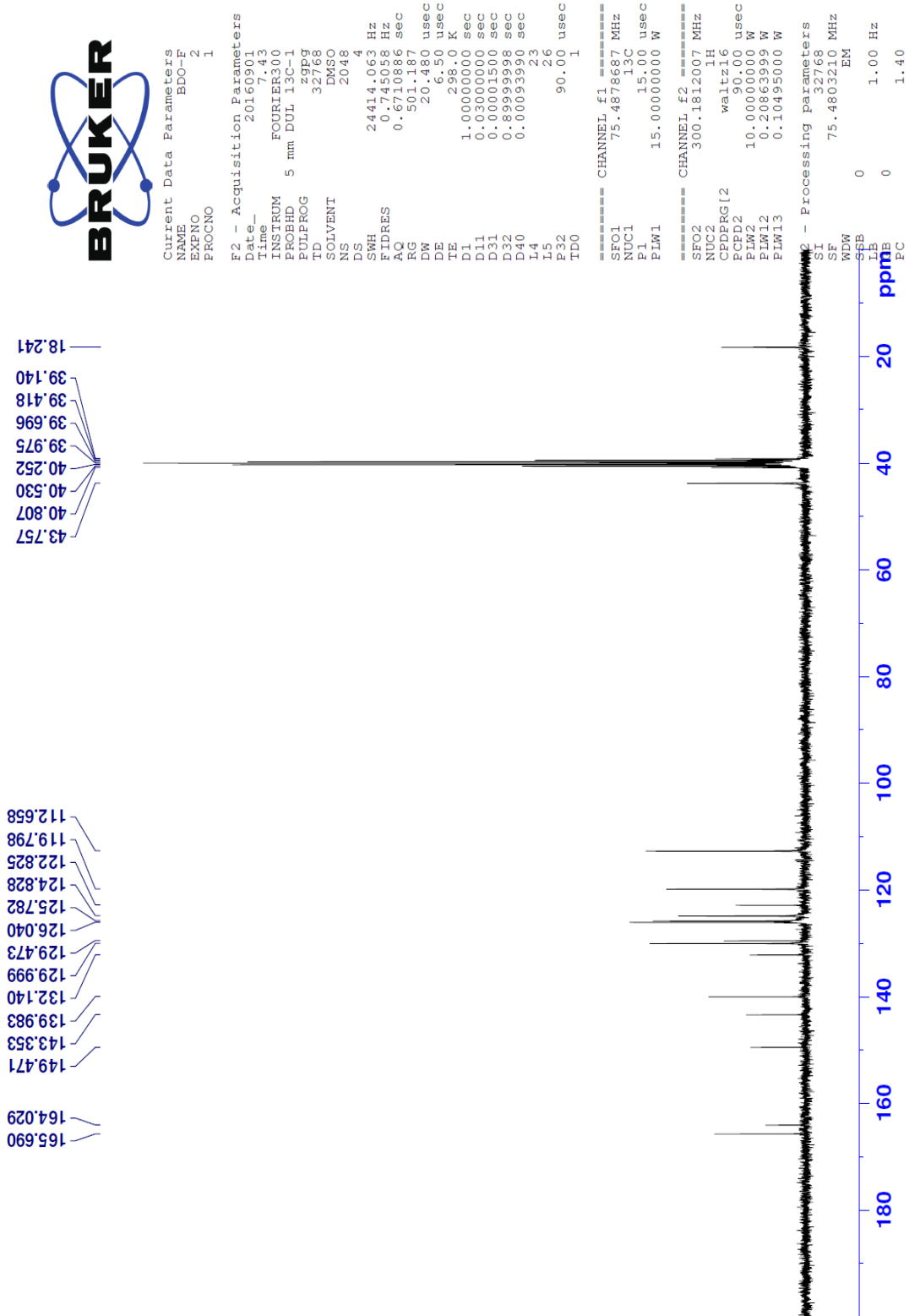
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160901
Time 7.41
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 31.0791
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 297.9 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



Şekil 5.24. Bileşik 2h'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.25. Bileşik 2h'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analysis\BDO-F_9.lcd

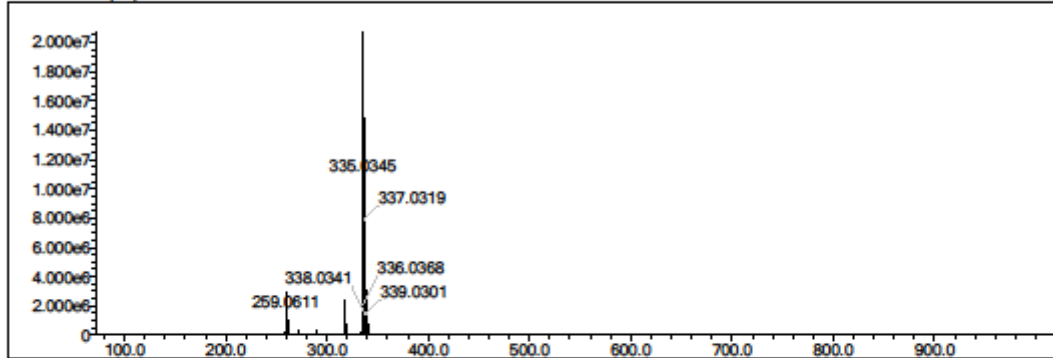
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	4	50	O	2	0	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	5	32	F	1	0	1	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

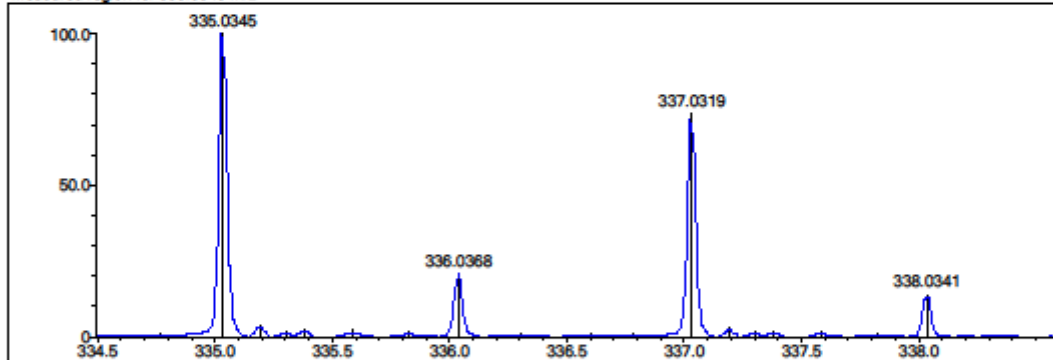
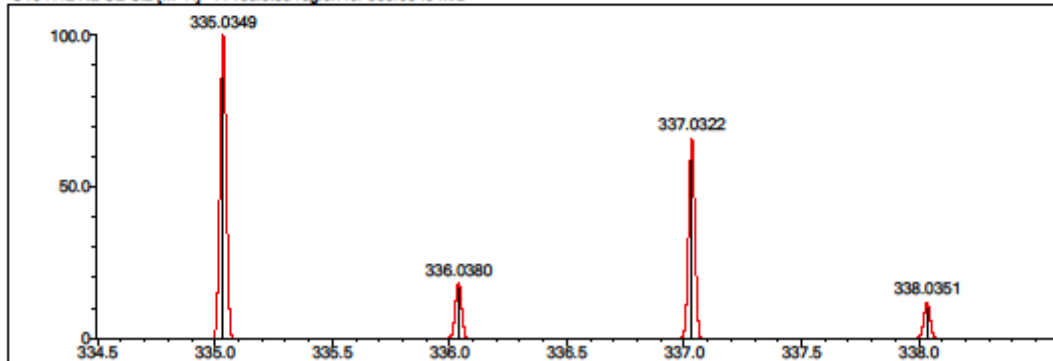
DBE Range: 10.0 - 14.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.307 -> 7.453 Scan#: 1097 -> 1119



Measured region for 335.0345 m/z

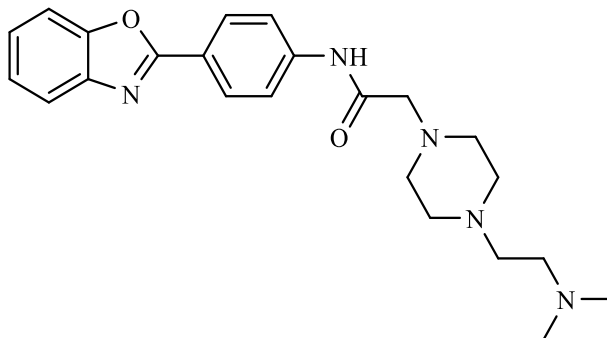
C16 H12 N2 O2 Cl2 [M+H]⁺ : Predicted region for 335.0349 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	87.95	C16 H12 N2 O2 Cl2	[M+H] ⁺	335.0345	335.0349	-0.4	-1.19	88.37	11.0

Şekil 5.26. Bileşik 2h'ye ait kütle spektrumu

5.1.3. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)fenil)-2-(4-(sübstitüe)piperazin-1-il)asetamid türevleri

5.1.3.1. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)fenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)asetamid (3a)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 162.9-163.7 °C. Verim %80

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3329 (N-H gerilim bandı), 2941 (C-H gerilim bandı), 1689 (Amid C=O gerilim bandı), 1517-1409 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1240 (C-N gerilim bandı), 1055 (C-O gerilim bandı), 844 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

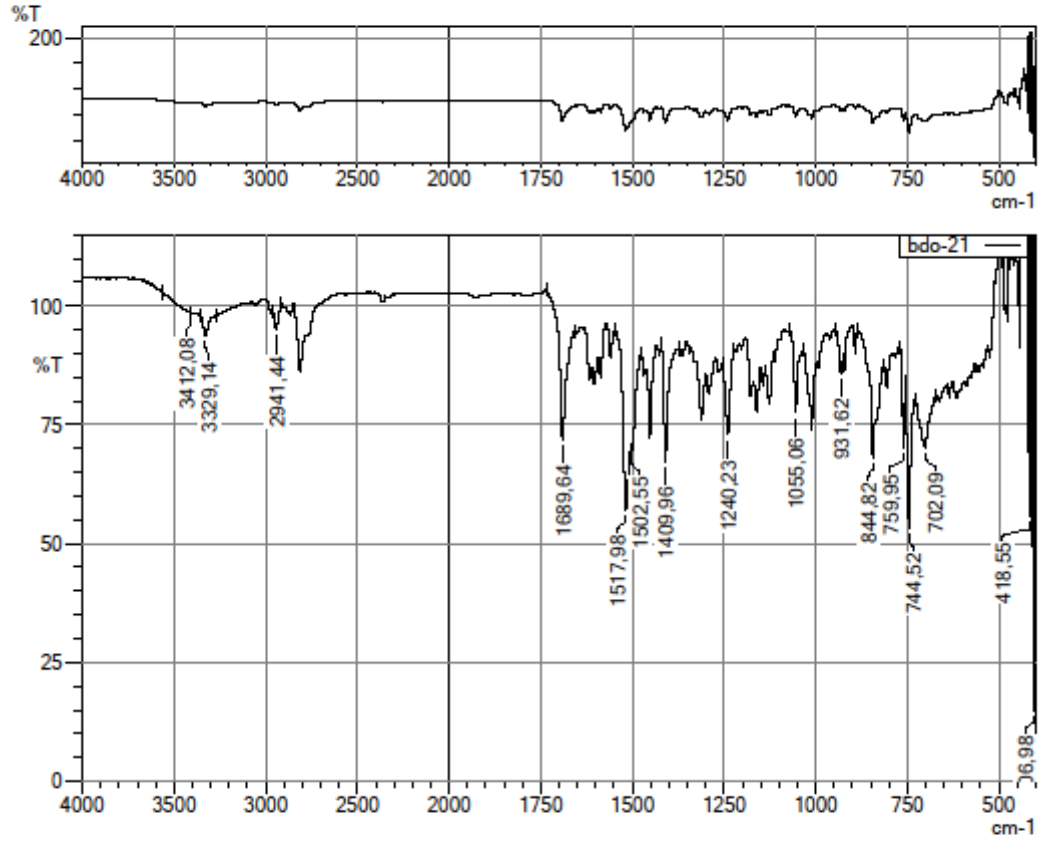
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.12 (6H, s, CH_3), 2.31-2.33 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.36-2.38 (2H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.46 (4H, y, piperazin), 2.53 (4H, y, piperazine), 3.16 (2H, s, $-\text{COCH}_2-$), 7.38-7.41 (2H, m, benzo[d]oksazol H_5, H_6), 7.75-7.79 (2H, m, benzo[d]oksazol H_4, H_7), 7.89 (2H, d, $J=8.79$ Hz, fenil H_3, H_5), 8.15 (2H, d, $J=8.76$ Hz, fenil H_2, H_6), 10.11 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 46.04 (2C, s, $-\text{CH}_3$), 53.28 (2C, s, piperazin), 53.42 (2C, s, piperazin), 56.40 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 57.12 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 62.32 (1C, s, $-\text{COCH}_2-$), 111.24 (1C, s, benzo[d]oksazol C_7), 119.97 (2C, s, fenil C_3, C_5), 120.01 (1C, s, benzo[d]oksazol C_4), 121.43 (1C, s, fenil C_4), 125.26 (1C, s, benzo[d]oksazol C_5), 125.66 (1C, s, benzo[d]oksazol C_6), 128.63 (1C, s, fenil C_2, C_6), 142.10 (1C, s, fenil C_1), 142.40 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 150.59 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 162.66 (1C, s, benzo[d]oksazol C_2), 169.38 (1C, s, C=O).

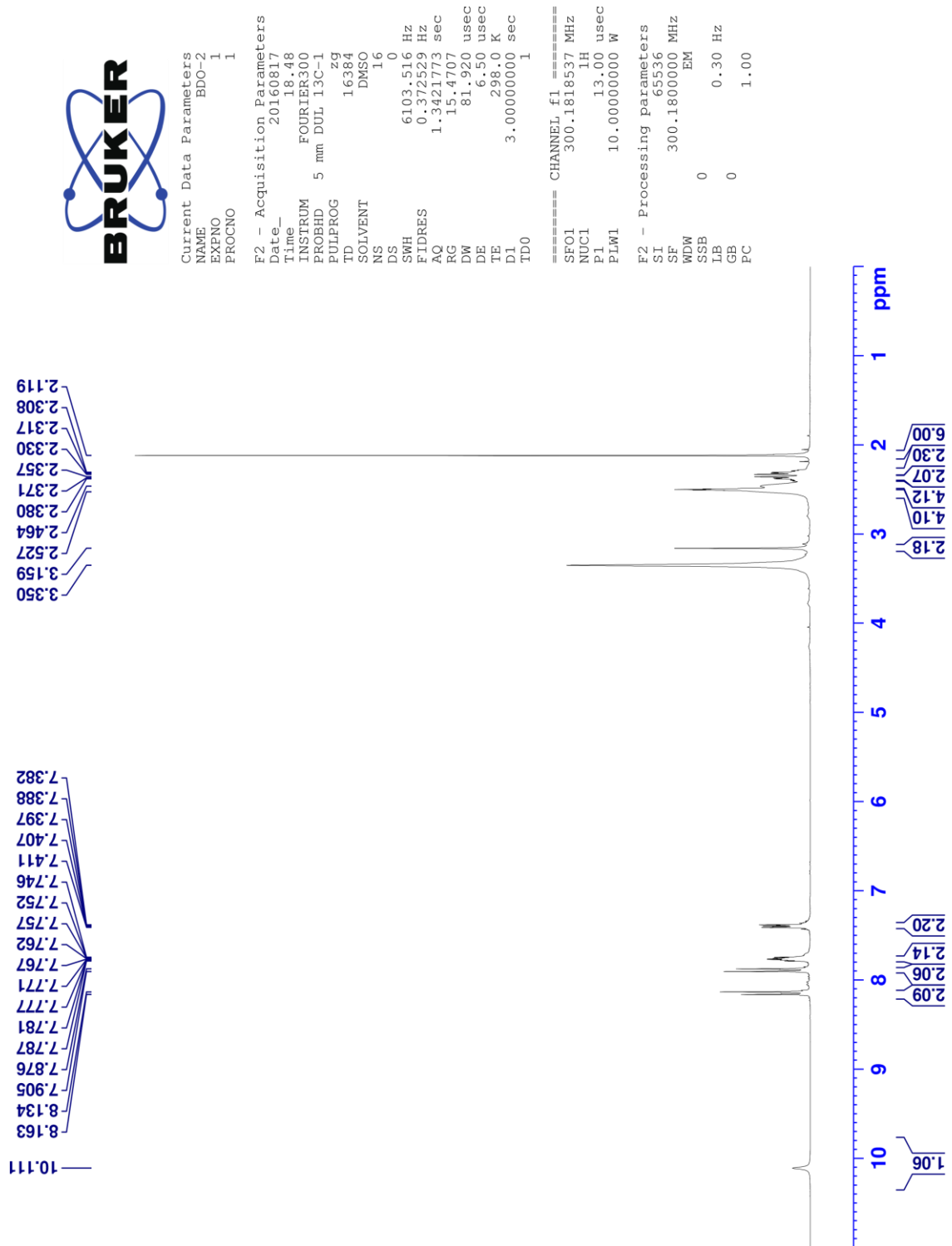
HRMS ($-\text{m/z}$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ için Hesaplanan: 408.2394 Bulunan: 408.2391

DOPNALAB

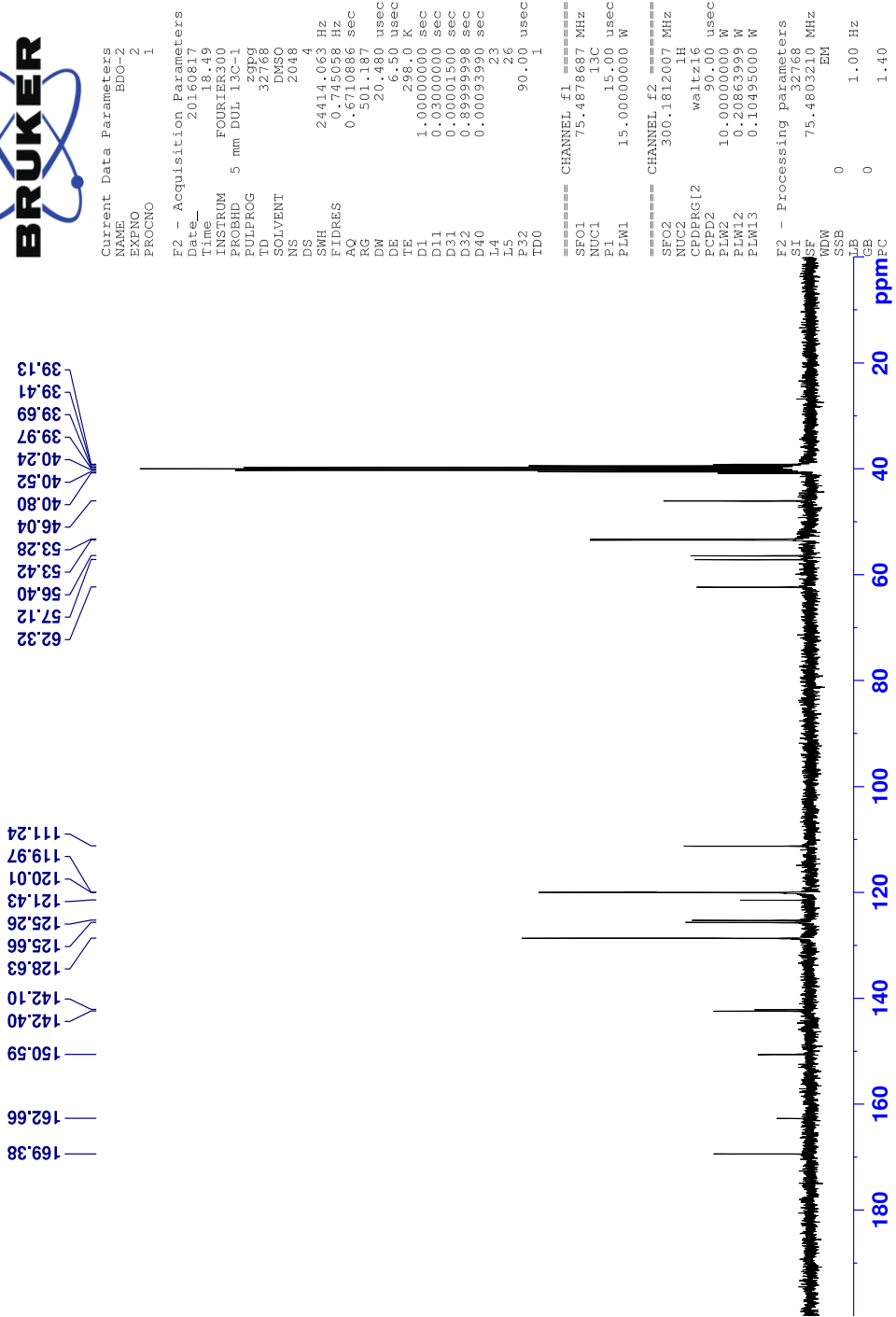
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 11:04:05
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\BDO seri\bd0-21.lspd
Spectrum name	bd0-21
Sample name	bd0-2
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.27. Bileşik 3a'ya ait IR spektrumu



Şekil 5.28. Bileşik 3a'ya ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.29. Bileşik 3a'ya ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\denya\BDO-2_19.lcd

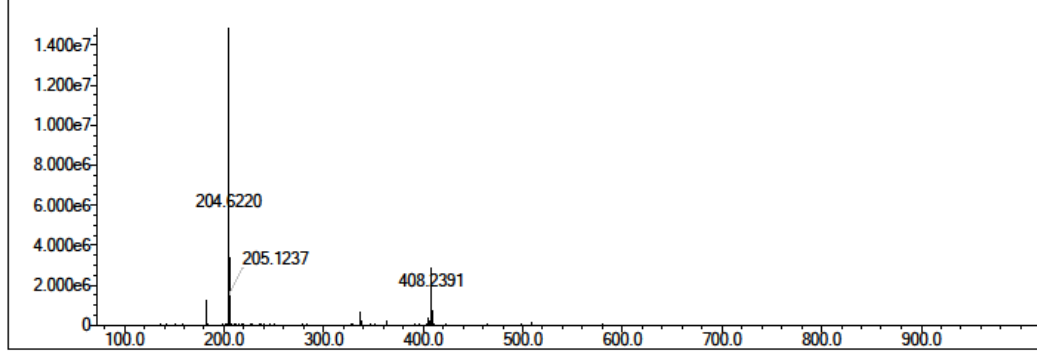
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	7	42	O	2	2	5	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	19	28	F	1	0	2	Br	1	0	1					
N	3	4	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

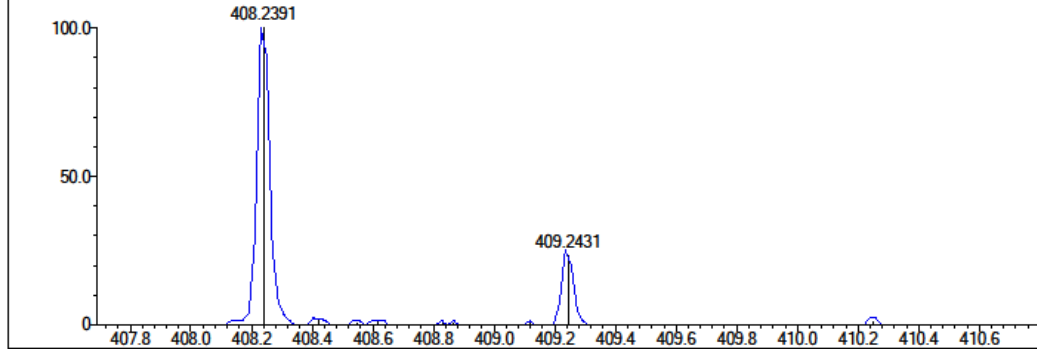
DBE Range: 9.0 - 16.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

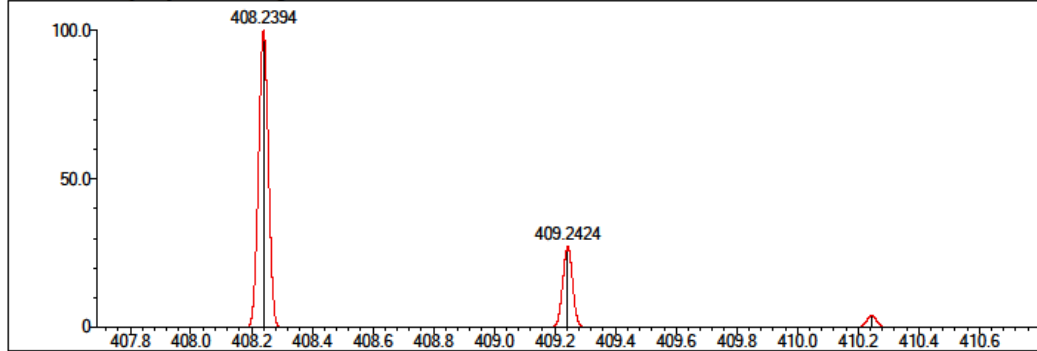
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.333 -> 2.333 Scan#: 351 -> 351



Measured region for 408.2391 m/z



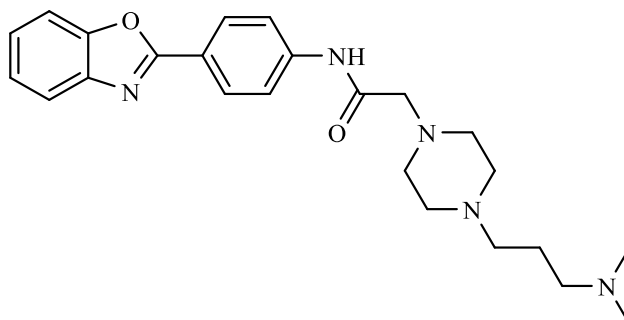
C23 H29 N5 O2 [M+H]+ : Predicted region for 408.2394 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	80.83	C23 H29 N5 O2	[M+H]+	408.2391	408.2394	-0.3	-0.73	80.83	12.0

Şekil 5.30. Bileşik 3a'ya ait Kütle spektrumu

5.1.3.2. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)fenil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)asetamid (3b)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 164.4-165.7 °C. Verim %79

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3327 (N-H gerilim bandı), 2941 (C-H gerilim bandı), 1689 (Amit C=O gerilim bandı), 1517-1452 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1240 (C-N gerilim bandı), 1055 (C-O gerilim bandı), 844 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

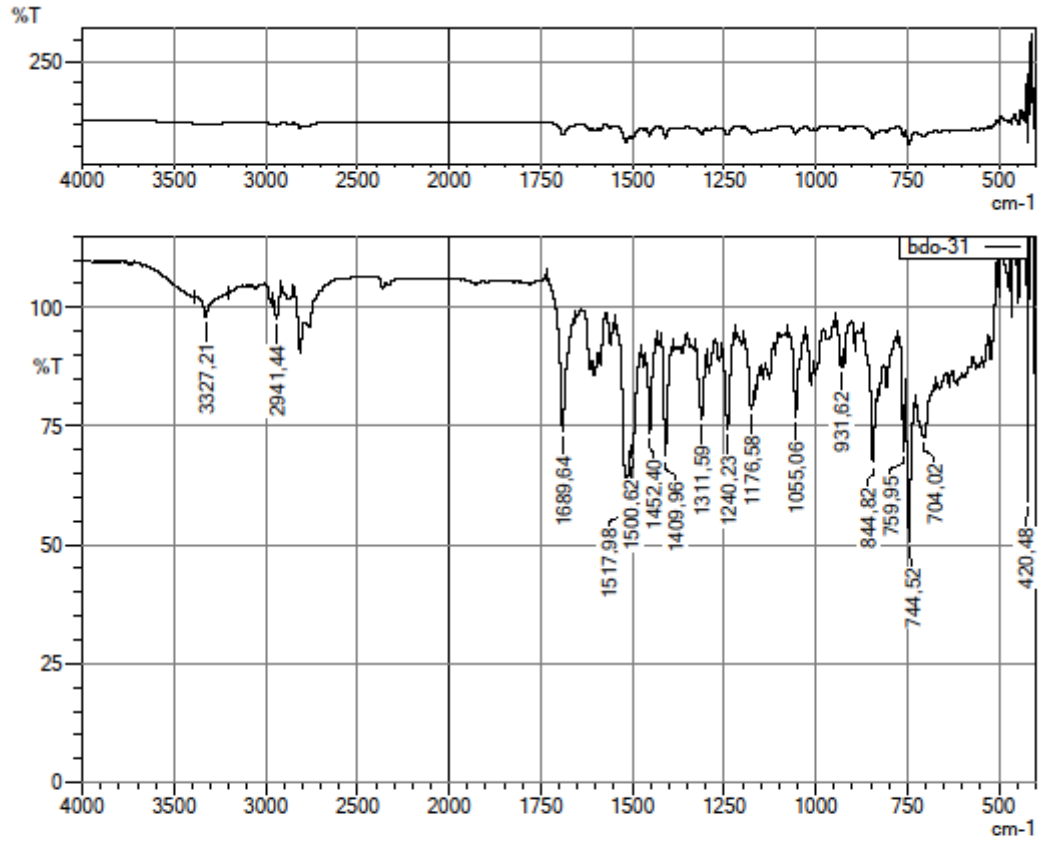
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1.52 (2H, p, $J=7.28$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.09 (6H, s, $-\text{CH}_3$), 2.18 (2H, t, $J=7.20$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.27 (2H, t, $J=7.30$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.42 (4H, y, piperazin), 2.52 (4H, y, piperazin), 3.16 (2H, s, $-\text{COCH}_2-$), 7.38-7.41 (2H, m, benzo[d]oksazol H_5, H_6), 7.74-7.79 (2H, m, benzo[d]oksazol H_4, H_7), 7.88 (2H, d, $J=8.82$ Hz, fenil H_3, H_5), 8.15 (2H, d, $J=8.79$ Hz, fenil H_2, H_6), 10.08 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 25.04 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 45.69 (2C, s, $-\text{CH}_3$), 53.14 (2C, s, piperazin), 53.30 (2C, s, piperazin), 56.47 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 57.79 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 62.34 (1C, s, $-\text{COCH}_2-$), 111.23 (1C, s, benzo[d]oksazol C_7), 119.96 (2C, s, fenil C_3, C_5), 120.01 (1C, s, benzo[d]oksazol C_4), 121.44 (1C, s, fenil C_4), 125.25 (1C, s, benzo[d]oksazol C_5), 125.65 (1C, s, benzo[d]oksazol C_6), 128.62 (2C, s, fenil C_2, C_6), 142.10 (1C, s, fenil C_1), 142.39 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 150.59 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 162.66 (1C, s, benzo[d]oksazol C_2), 169.37 (1C, s, C=O).

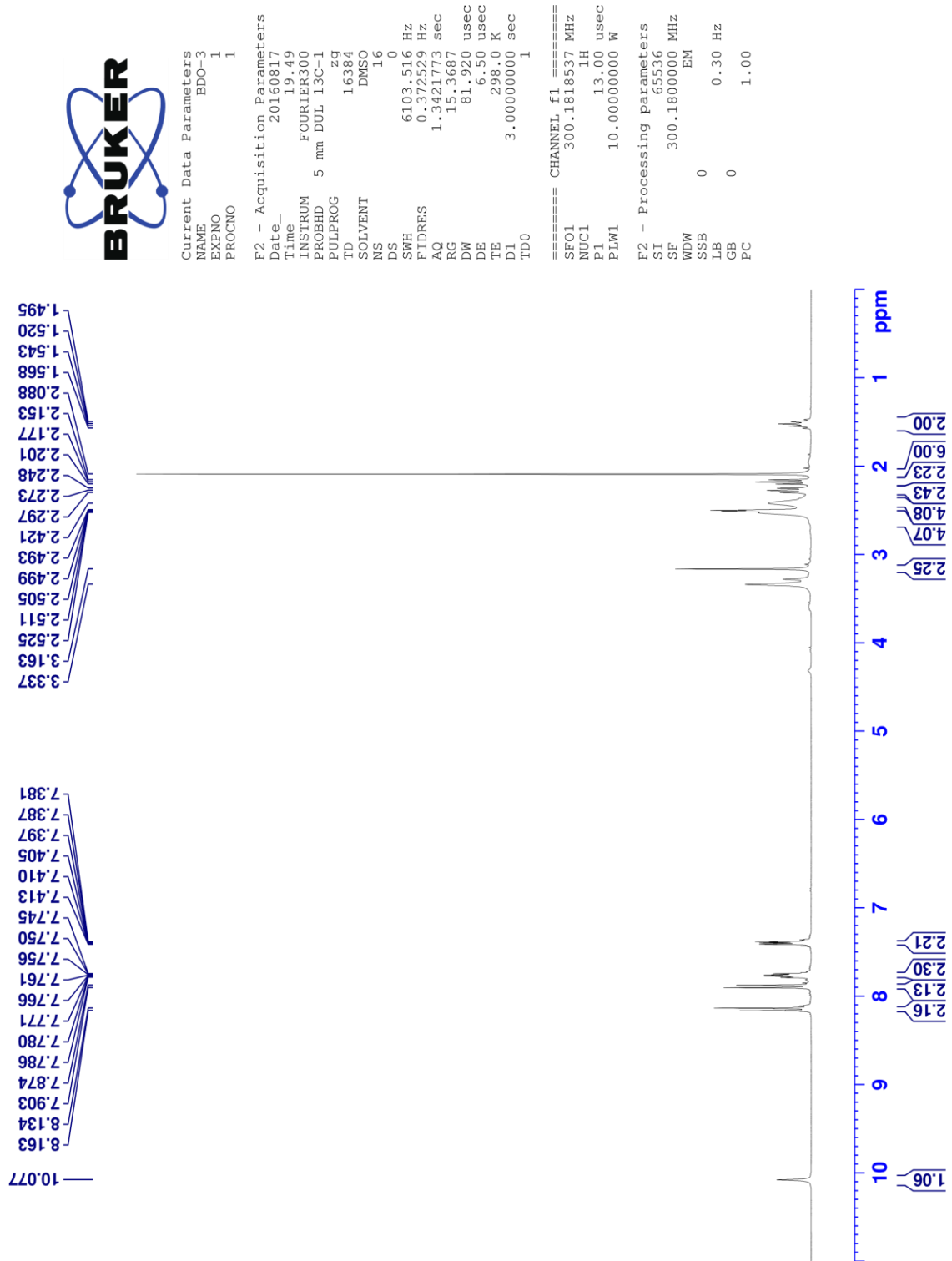
HRMS ($-\text{m/z}$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$ için Hesaplanan: 422.2551 Bulunan: 422.2571

DOPNALAB

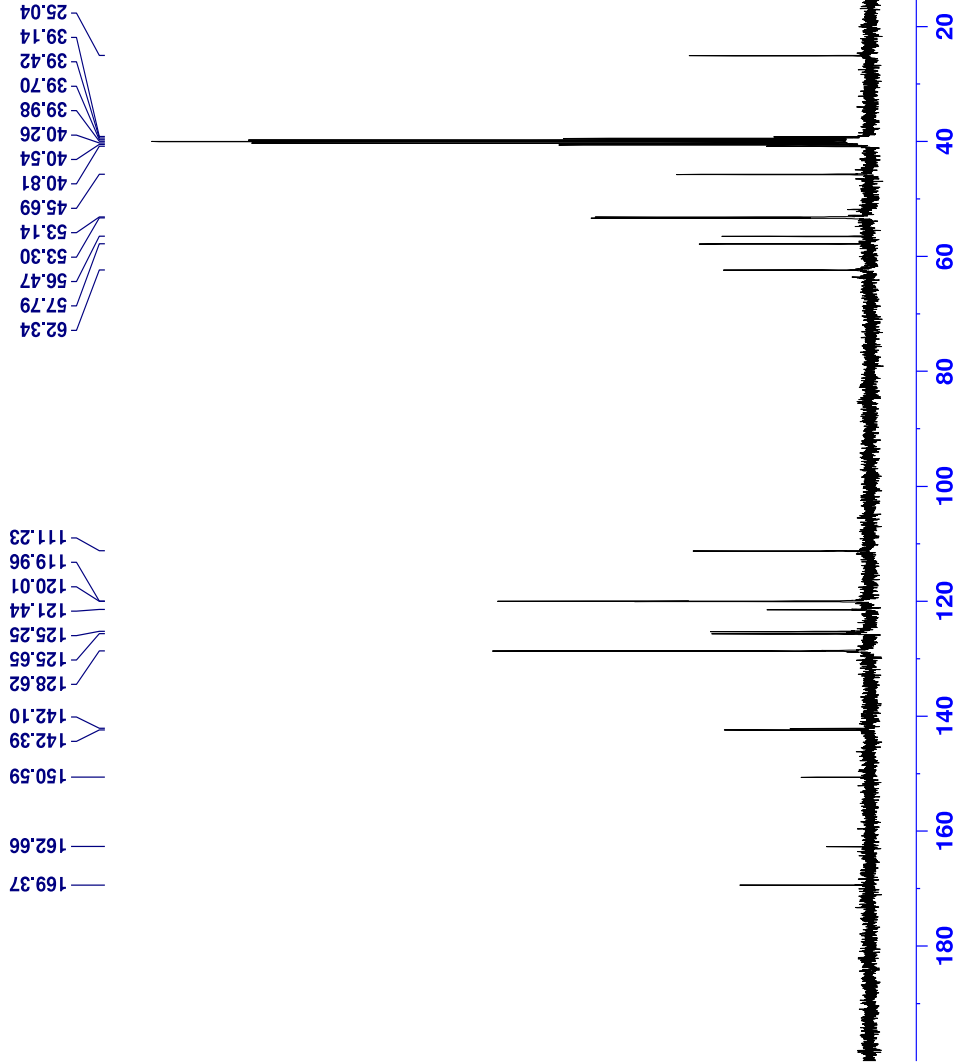
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 11:05:35
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\iderya\BDO seri\bd0-31.lsp
Spectrum name	bd0-31
Sample name	bd0-3
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.31. Bileşik 3b'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.32. Bileşik 3b'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Current Data Parameters
NAME BDO-3
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160817
Time 19.51
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
ID 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.063 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 1.0000000 sec
D11 0.3000000 sec
D31 0.0005000 sec
D32 0.8999998 sec
D40 0.0009390 sec
I4 23
I5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.487867 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.0000000 W
PLW12 0.2086399 W
PLW13 0.1049500 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0
GB 0
PC 1.00 Hz
FC 1.40

Şekil 5.33. Bileşik 3b'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\denya\BDO-3_20.lcd

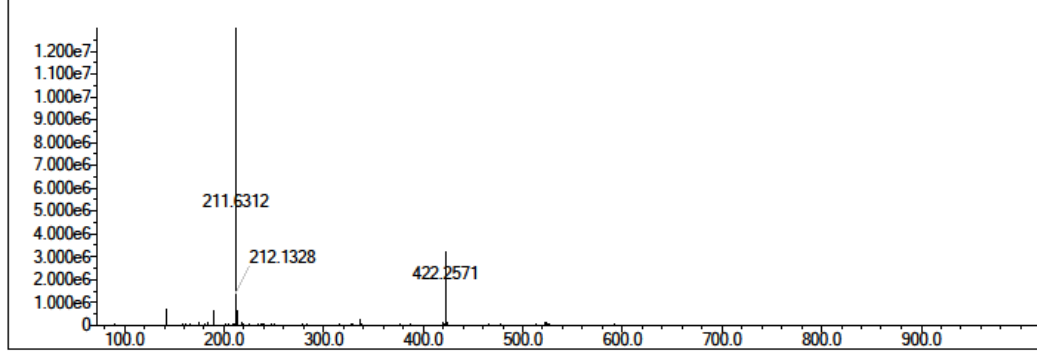
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	7	42	O	2	2	5	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	19	28	F	1	0	2	Br	1	0	1					
N	3	4	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

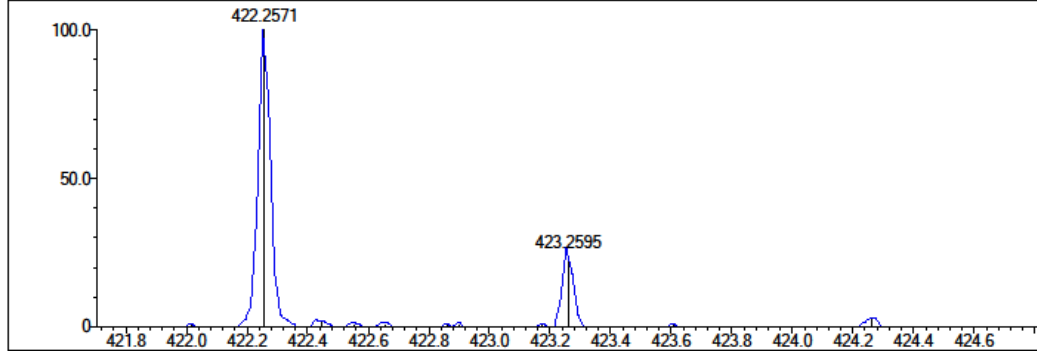
DBE Range: 9.0 - 16.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

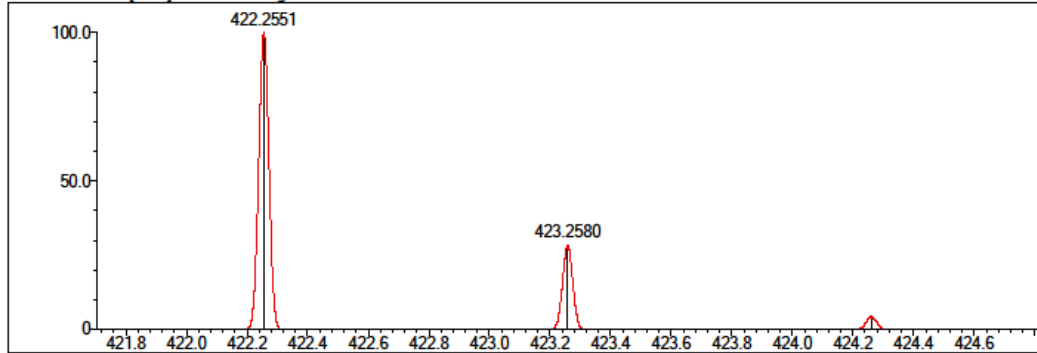
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.373 -> 2.373 Scan#: 357 -> 357



Measured region for 422.2571 m/z



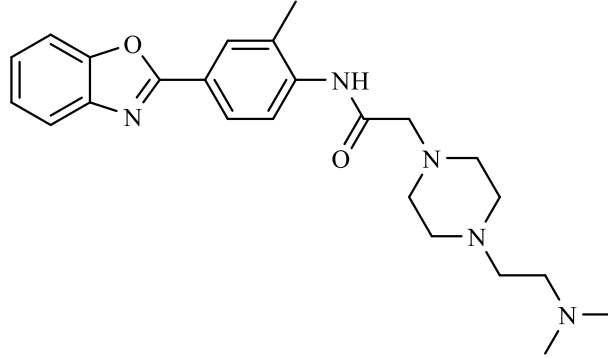
C24 H31 N5 O2 [M+H]+ : Predicted region for 422.2551 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	73.67	C24 H31 N5 O2	[M+H]+	422.2571	422.2551	2.0	4.74	81.27	12.0

Şekil 5.34. Bileşik 3b'ye ait Kütle spektrumu

5.1.3.3. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)asetamid (3c)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 55.4-58.9 °C. Verim %78

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3277 (N-H gerilim bandı), 2947 (C-H gerilim bandı), 1670 (Amit C=O gerilim bandı), 1506-1452 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1242 (C-N gerilim bandı), 1126 (C-O gerilim bandı), 840-763 (1,3,4-Trisüstitüe benzene düzlem dışı deformasyon bandı).

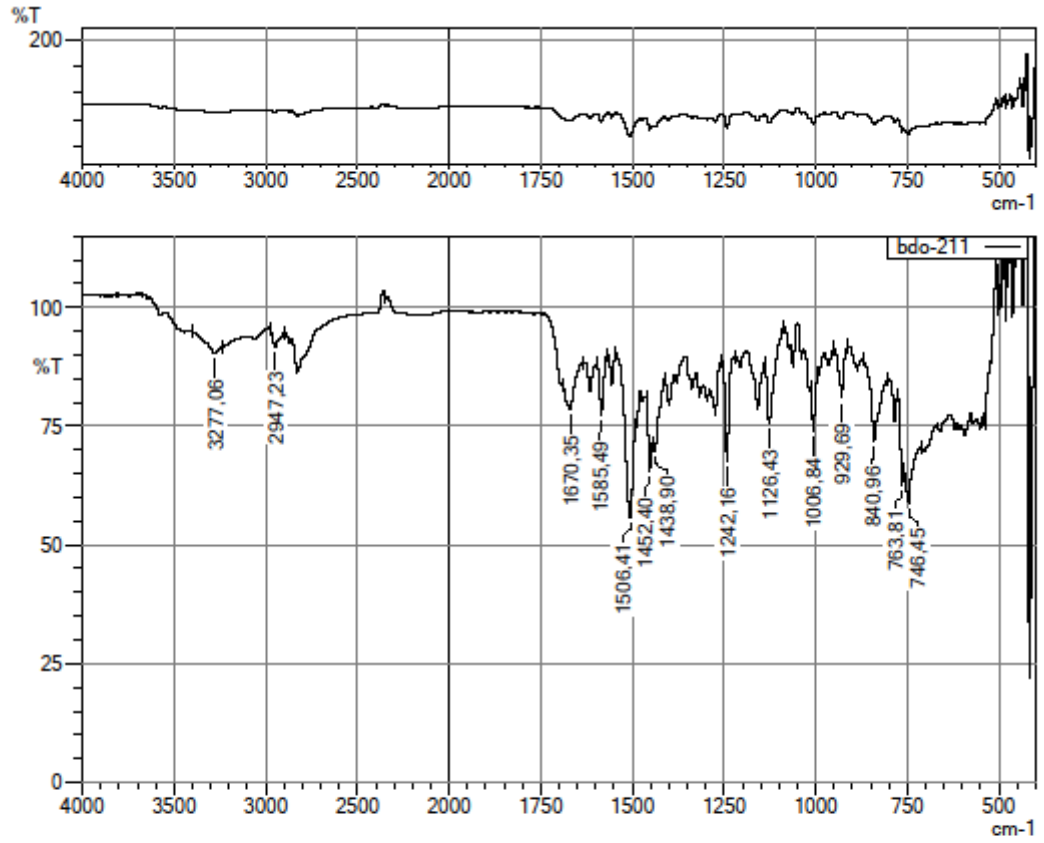
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.13 (6H, s, -CH₃), 2.30-2.34 (2H, m, -CH₂-), 2.35-2.37 (2H, m, -CH₂-), 2.39 (3H, s, -CH₃), 2.49 (4H, y, piperazin), 2.59 (4H, y, piperazin), 3.17 (2H, s, -COCH₂-), 7.39-7.42 (2H, m, benzo[d]oksazol H₄,H₇), 7.75-7.79 (2H, m, benzo[d]oksazol H₅,H₆), 8.05 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.01$ Hz, fenil H₆), 8.09 (1H, s, fenil H₂), 8.25 (1H, d, $J=8.46$ Hz, fenil H₅), 9.67 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 17.86 (1C, s, -CH₃), 46.05 (2C, s, -CH₃), 53.36 (2C, s, piperazin), 53.88 (2C, s, piperazin), 56.33 (1C, s, -CH₂-), 57.14 (1C, s, -CH₂-), 61.91 (1C, s, -COCH₂-), 111.25 (1C, s, benzo[d]oksazol C₇), 120.04 (1C, s, benzo[d]oksazol C₄), 121.07 (1C, s, fenil), 121.89 (1C, s, fenil), 125.28 (1C, s, benzo[d]oksazol C₅), 125.71 (1C, s, benzo[d]oksazol C₆), 126.37 (1C, s, fenil), 128.70 (1C, s, fenil), 129.71 (1C, s, fenil), 139.93 (1C, s, fenil C₄), 142.09 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 150.61 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 162.67 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 168.90 (1C, s, C=O).

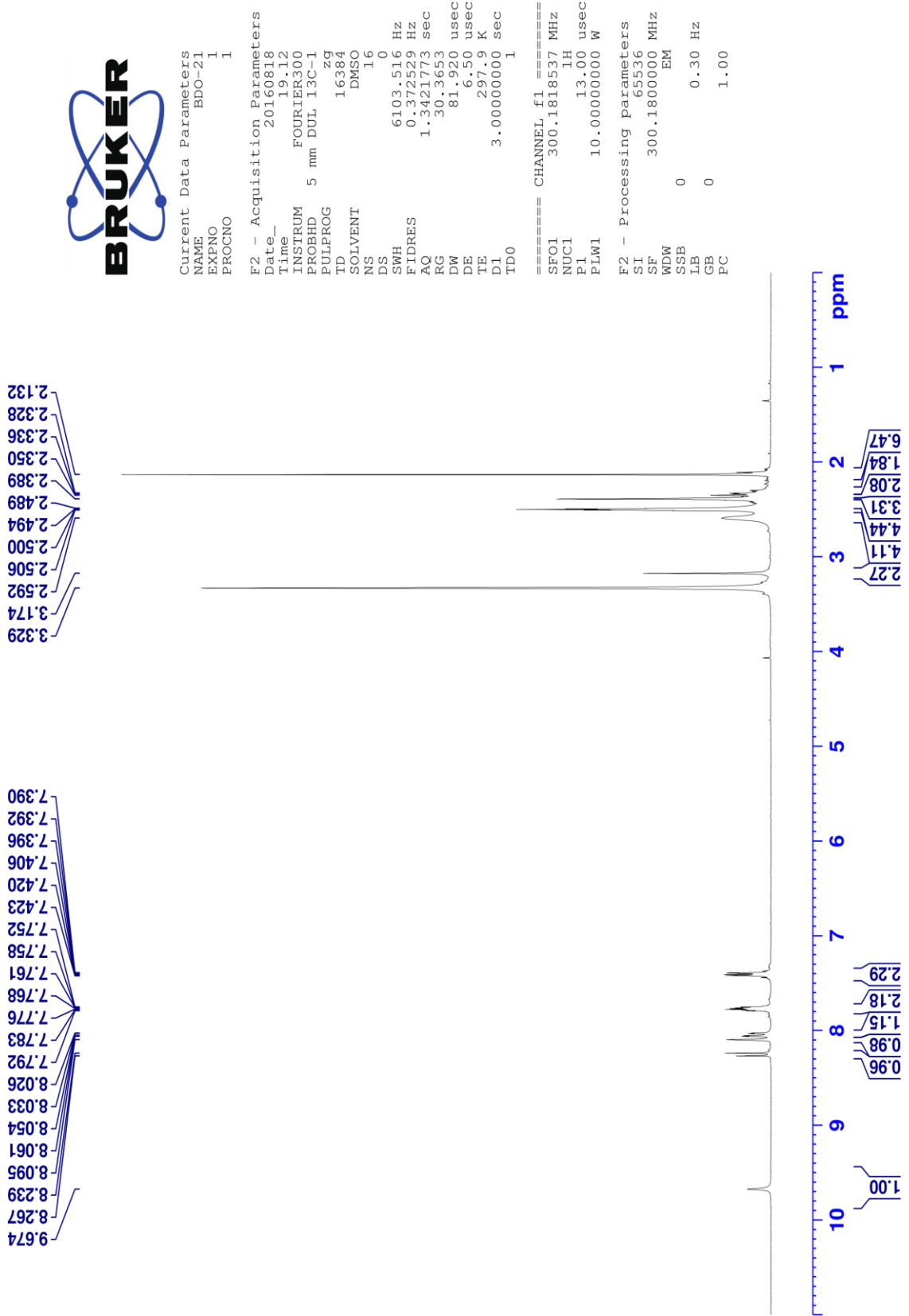
HRMS (-m/z): [M+H]⁺: C₂₄H₃₁N₅O₂ için Hesaplanan: 422.2551 Bulunan: 422.2564

DOPNALAB

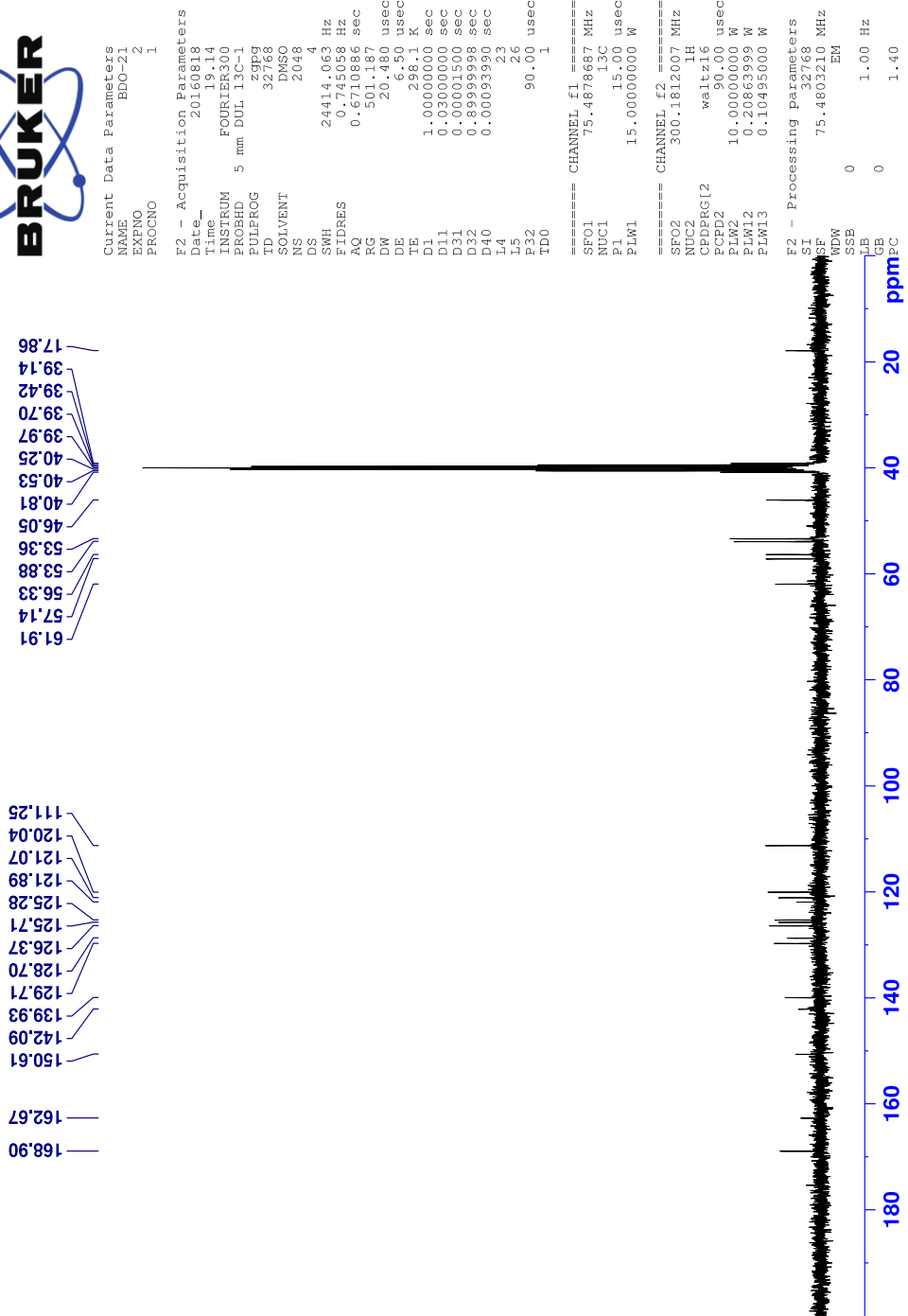
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 11:38:23
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\BDO serisi\bdo-211.ispd
Spectrum name	bdo-211
Sample name	bdo-21
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.35. Bileşik 3c'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.36. Bileşik 3c'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.37. Bileşik 3c'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deriyal\BDO-21_35.lcd

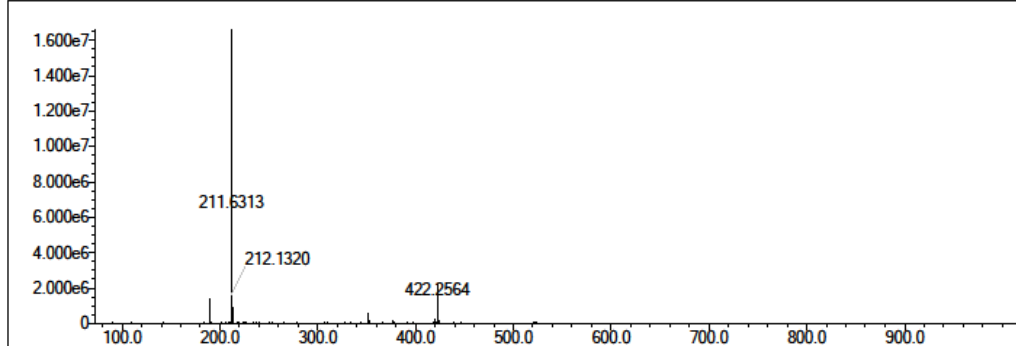
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	7	42	O	2	2	5	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	19	28	F	1	0	2	Br	1	0	1					
N	3	4	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

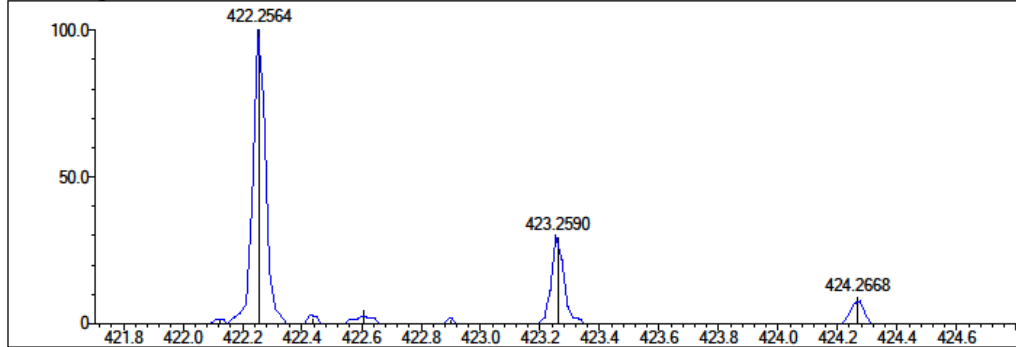
DBE Range: 9.0 - 15.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

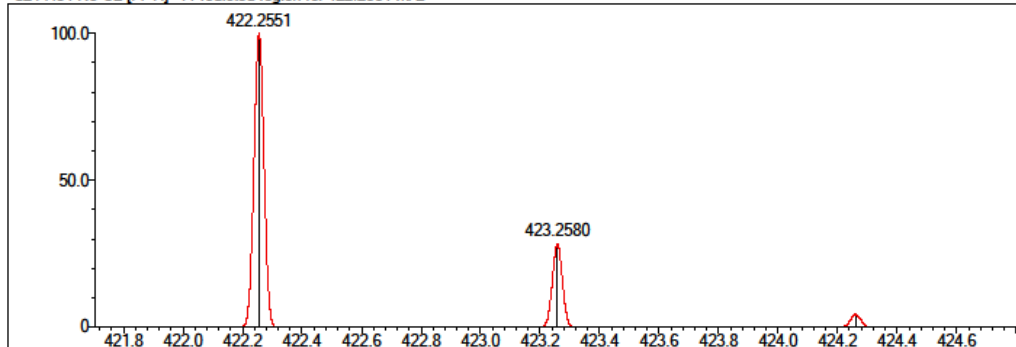
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.520 -> 2.520 Scan#: 379 -> 379



Measured region for 422.2564 m/z



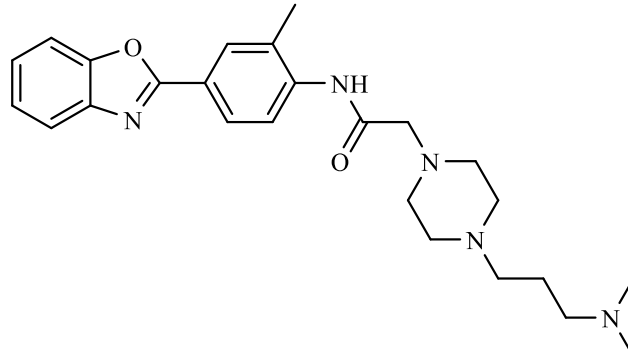
C24 H31 N5 O2 [M+H]+ : Predicted region for 422.2551 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	70.08	C24 H31 N5 O2	[M+H]+	422.2564	422.2551	1.3	3.08	73.92	12.0

Şekil 5.38. Bileşik 3c'ye ait Kütle spektrumu

5.1.3.4. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)asetamid (3d)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 86.7-89.0 °C. Verim %83

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3253 (N-H gerilim bandı), 2947 (C-H gerilim bandı), 1703 (Amit C=O gerilim bandı), 1500-1454 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1244 (C-N gerilim bandı), 1126 (C-O gerilim bandı), 858, 748 (1,3,4-Trisüstitüe benzene düzlem dışı deformasyon bandı).

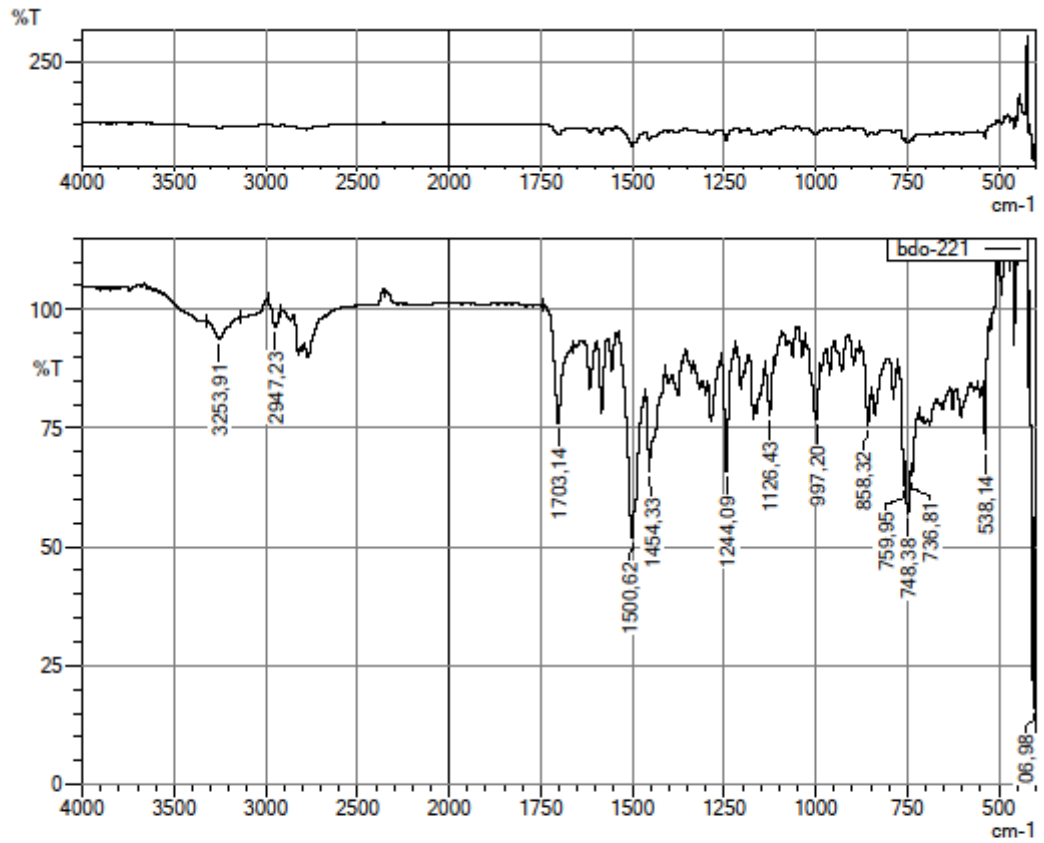
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1.54 (2H, p, $J=7.28$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.10 (6H, s, $-\text{CH}_3$), 2.19 (2H, t, $J=7.20$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.29 (2H, t, $J=7.30$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.38 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.44 (4H, y, piperazin), 2.60 (4H, y, piperazin), 3.15 (2H, s, $-\text{COCH}_2-$), 7.37-7.44 (2H, m, benzo[d]oksazol H_4, H_7), 7.75-7.79 (2H, m, benzo[d]oksazol H_5, H_6), 8.05 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.01$ Hz, fenil H_6), 8.08 (1H, s, fenil H_2), 8.25 (1H, d, $J=8.46$ Hz, fenil H_5), 9.67 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 17.85 (1C, s, $-\text{CH}_3$), 25.03 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 45.72 (2C, s, $-\text{CH}_2-$), 53.36 (2C, s, piperazin), 53.62 (2C, s, piperazin), 56.45 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 57.77 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 61.90 (1C, s, $-\text{COCH}_2-$), 111.25 (1C, s, benzo[d]oksazol C_7), 120.03 (1C, s, benzo[d]oksazol C_4), 121.04 (1C, s, fenil), 121.88 (1C, s, fenil), 125.28 (1C, s, benzo[d]oksazol C_5), 125.71 (1C, s, benzo[d]oksazol C_6), 126.38 (1C, s, fenil), 128.66 (1C, s, fenil), 129.71 (1C, s, fenil), 139.92 (1C, s, fenil C_4), 142.09 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 150.61 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 162.67 (1C, s, benzo[d]oksazol C_2), 168.91 (1C, s, C=O).

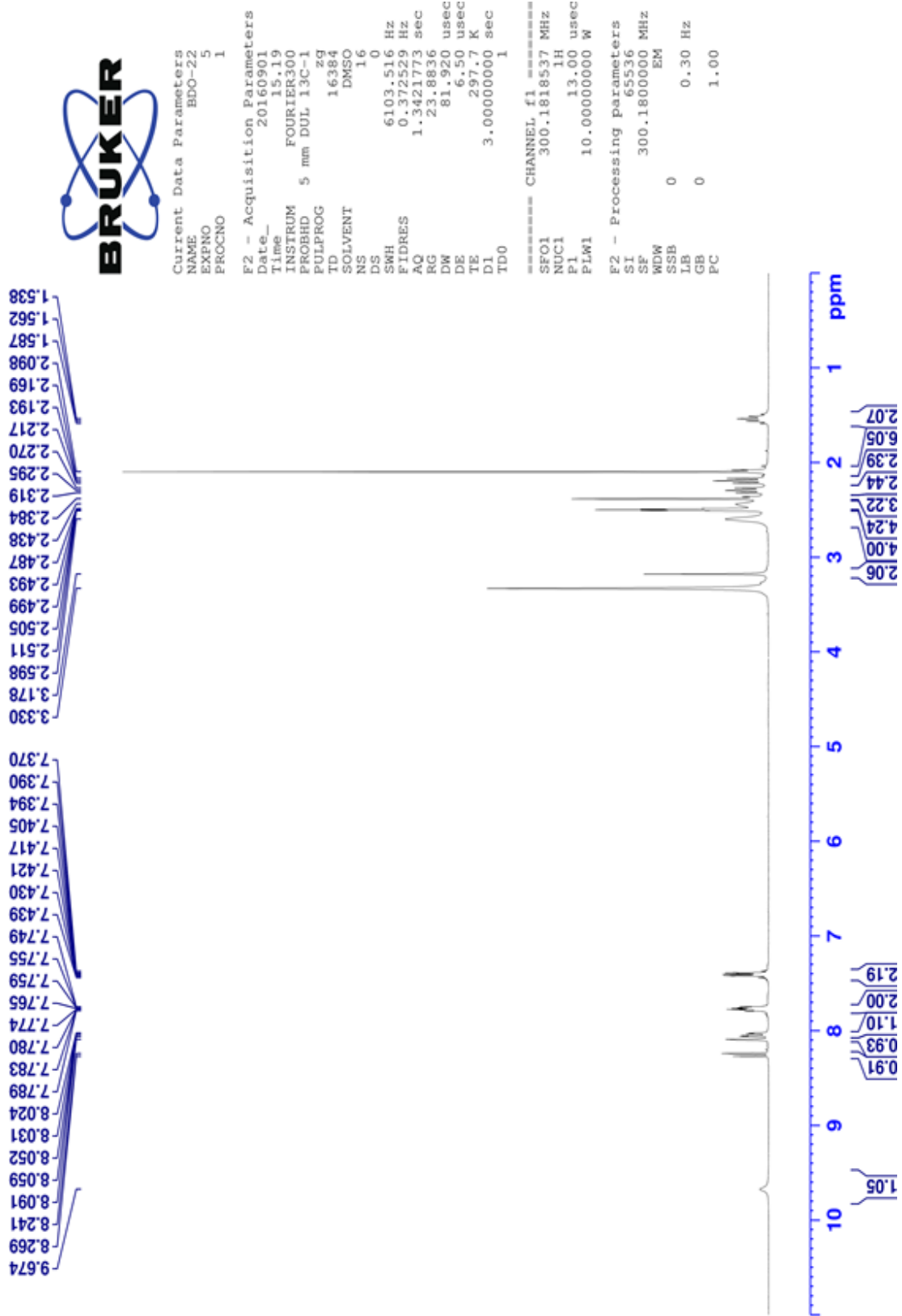
HRMS ($-m/z$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$ için Hesaplanan: 436.2707 Bulunan: 436.2720

DOPNALAB

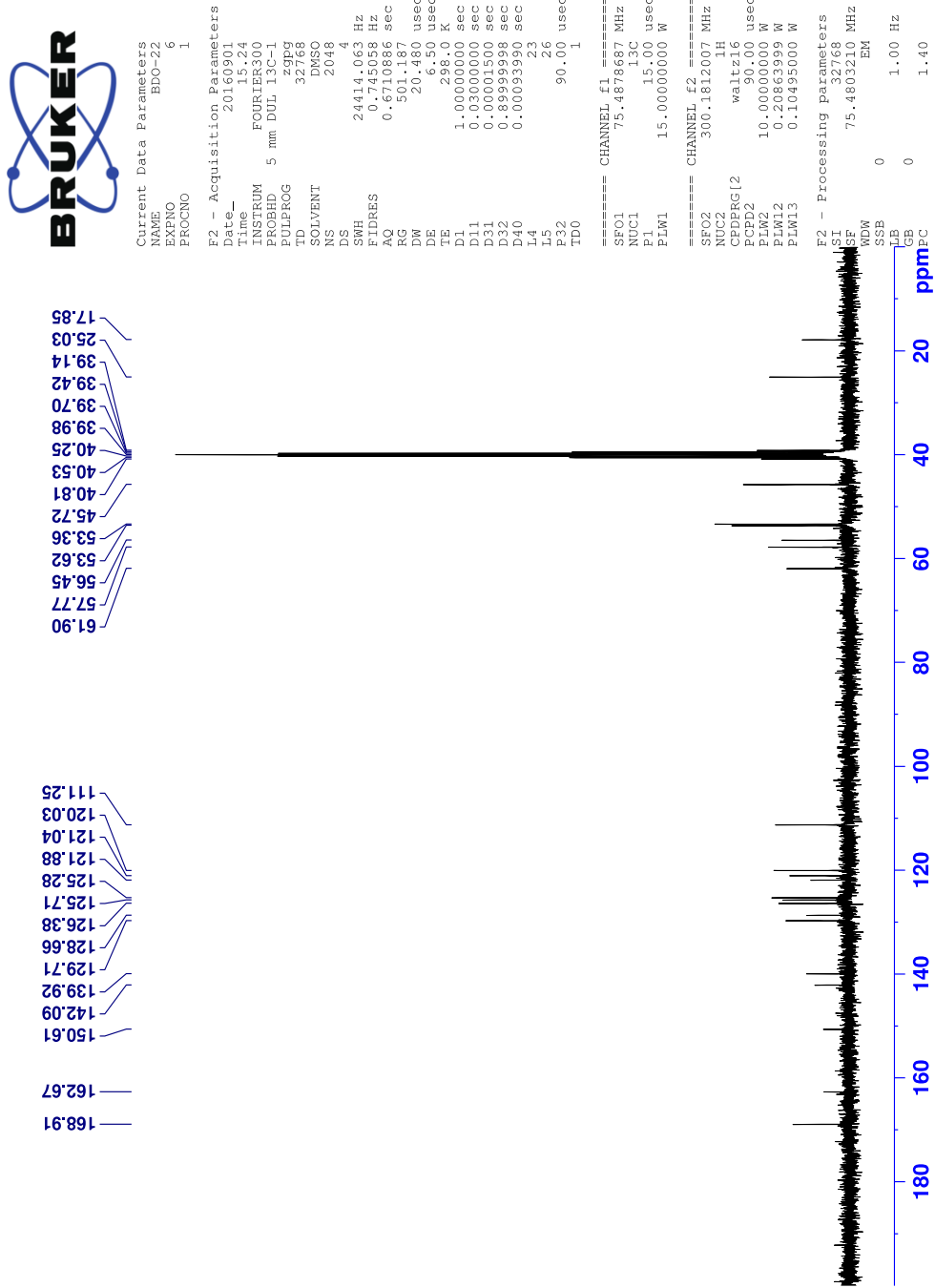
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 11:40:50
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\BDO seri\bd0-221.ispd
Spectrum name	bd0-221
Sample name	bd0-22
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.39. Bileşik 3d'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.40. Bileşik 3d'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.41. Bileşik 3d'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deriyal\BDO-22_36.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	7	42	O	2	2	5	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	19	28	F	1	0	2	Br	1	0	1					
N	3	4	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 9.0 - 15.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

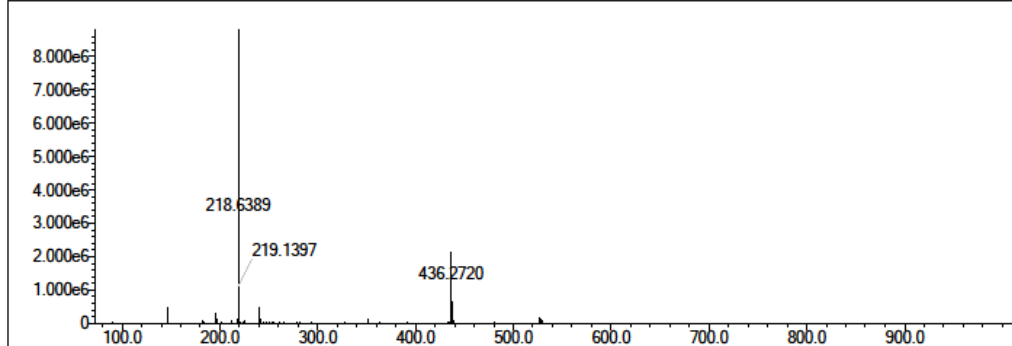
Electron Ions: both

Use MSn Info: no

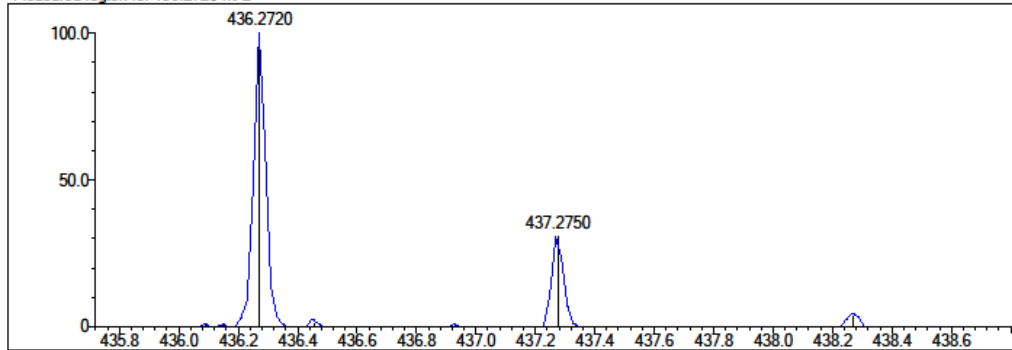
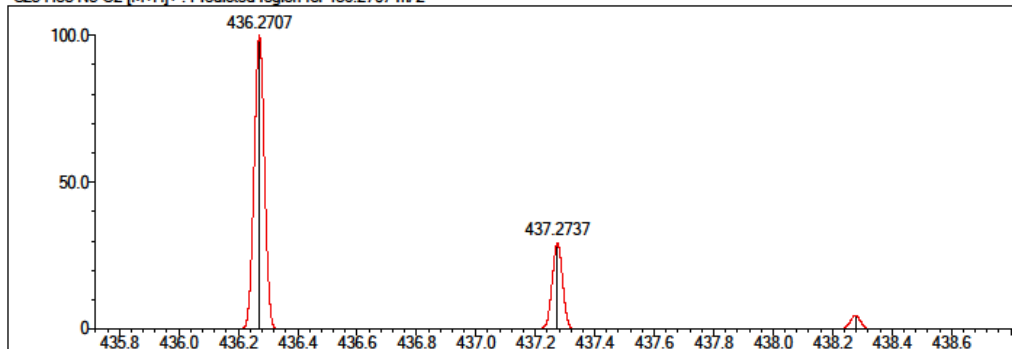
Isotope Res: 10000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.667 -> 2.680 Scan#: 401 -> 403



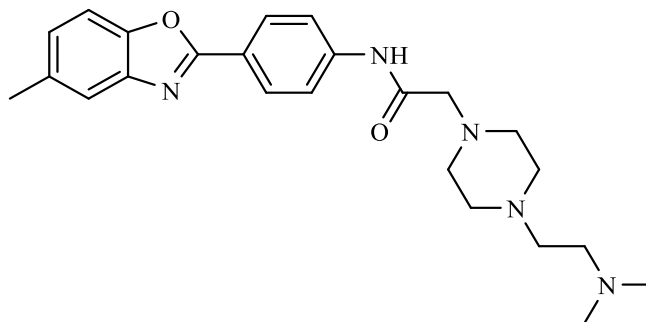
Measured region for 436.2720 m/z

C25 H33 N5 O2 [M+H]⁺ : Predicted region for 436.2707 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	78.10	C25 H33 N5 O2	[M+H] ⁺	436.2720	436.2707	1.3	2.98	82.17	12.0

Şekil 5.42. Bileşik 3d'ye ait Kütle spektrumu

5.1.3.5. N-(4-(benzo[d]oksazol-2-il)fenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)asetamid (3e)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 151.9-156.3 °C. Verim %80

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3327 (N-H gerilim bandı), 2974 (C-H gerilim bandı), 1689 (Amit C=O gerilim bandı), 1516-1409 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1261 (C-N gerilim bandı), 1055 (C-O gerilim bandı), 844 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

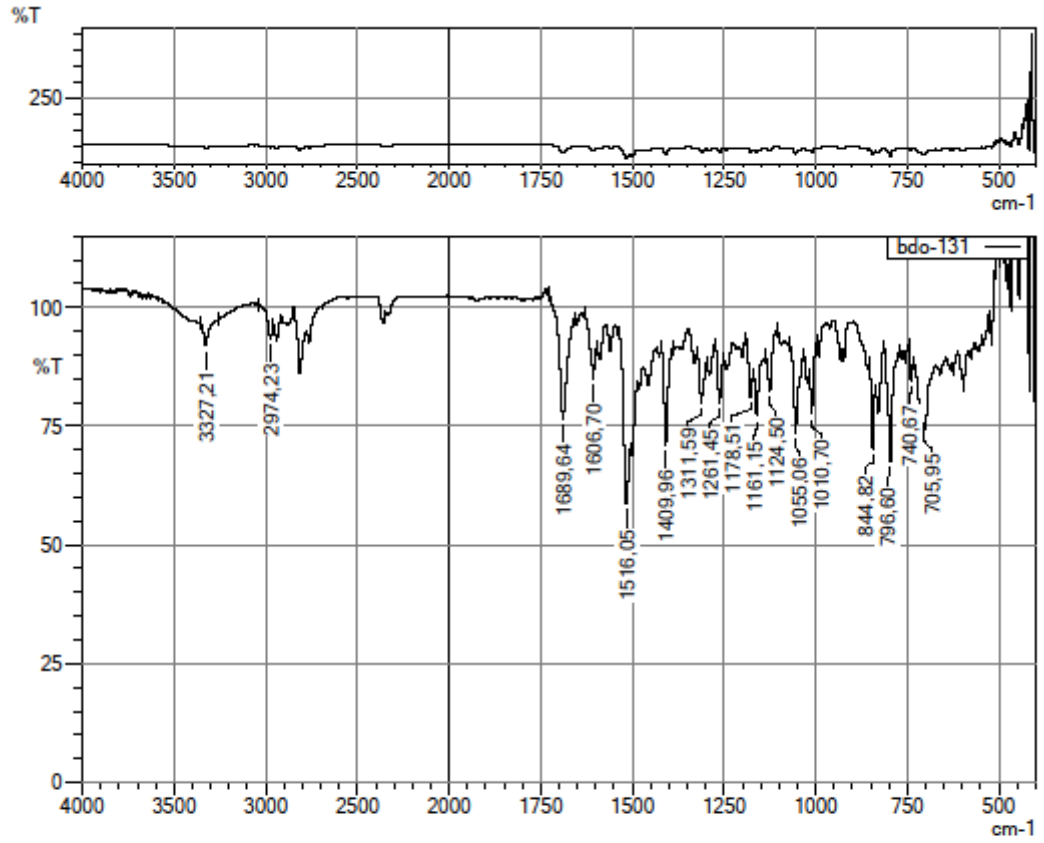
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.11 (6H, s, -CH₃), 2.30-2.32 (2H, m, -CH₂-), 2.35-2.37 (2H, m, -CH₂-), 2.42 (3H, s, -CH₃), 2.45 (4H, y, piperazin), 2.51 (4H, y, piperazin), 3.15 (2H, s, -COCH₂-), 7.19 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=1.10$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.55 (1H, s, benzo[d]oksazol H₄), 7.61 (1H, d, $J=8.31$ Hz, benzo[d]oksazol H₇), 7.87 (2H, d, $J=8.79$ Hz, fenil H₃,H₅), 8.12 (2H, d, $J=8.76$ Hz, fenil H₂,H₆), 10.08 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 21.47 (1C, s, -CH₃), 46.03 (2C, s, -CH₃), 53.29 (2C, s, piperazin), 53.42 (2C, s, piperazin), 56.40 (1C, s, -CH₂-), 57.13 (1C, s, -CH₂-), 62.32 (1C, s, -COCH₂-), 110.59 (1C, s, benzo[d]oksazol C₇), 119.83 (1C, s, benzo[d]oksazol C₄), 119.92 (2C, s, fenil C₃,C₅), 121.57 (1C, s, fenil C₄), 126.57 (1C, s, benzo[d]oksazol C₆), 128.51 (2C, s, fenil C₂,C₆), 134.57 (1C, s, benzo[d]oksazol C₅), 142.28 (1C, s, fenil C₁), 142.32 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 148.82 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 162.72 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 169.32 (1C, s, C=O).

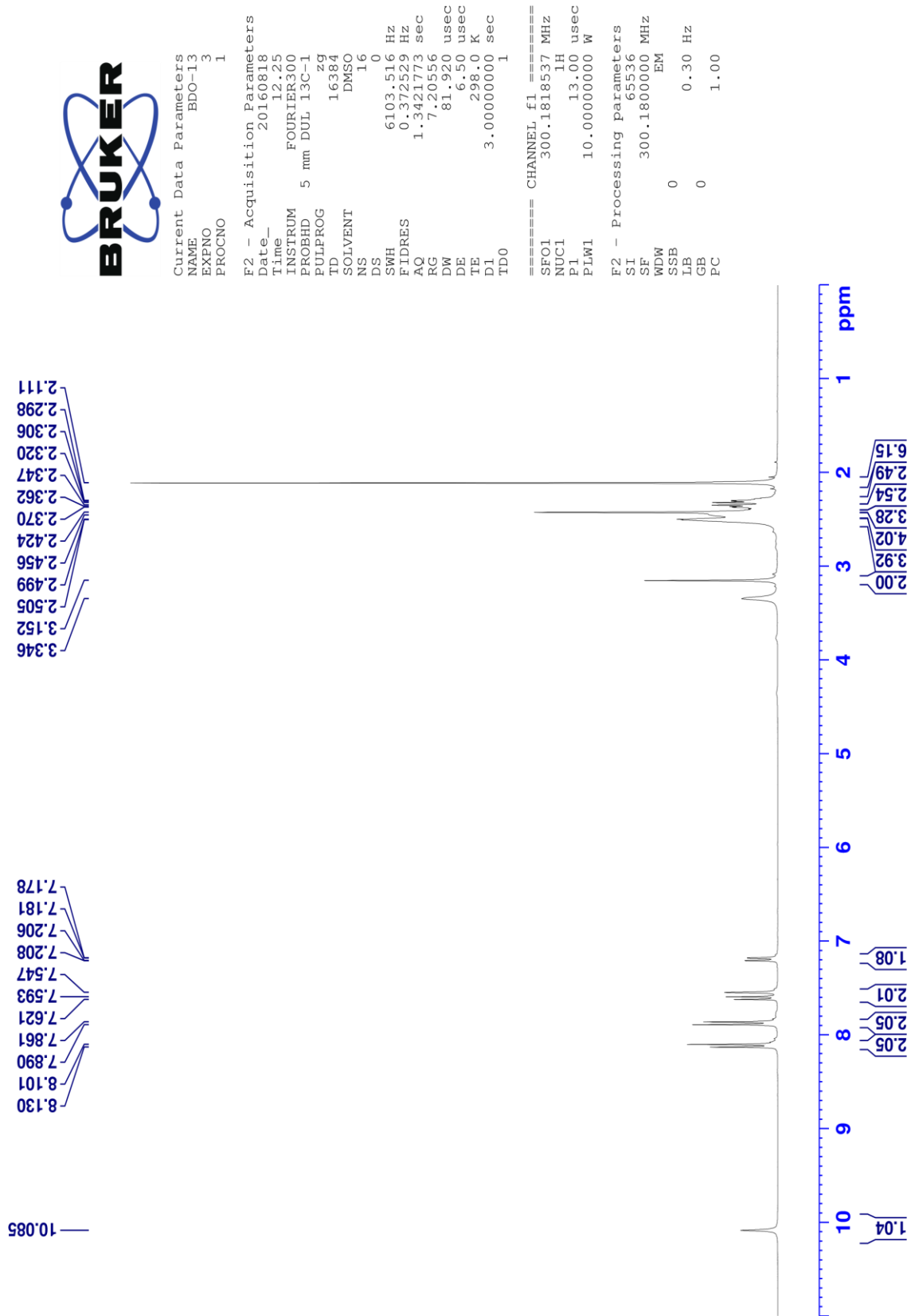
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₄H₃₁N₅O₂ için Hesaplanan: 422.2551 Bulunan: 422.2570

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 11:16:20
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\dierya\BDO seri\bd0-131.ispd
Spectrum name	bd0-131
Sample name	bd0-13
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.43. Bileşik 3e'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.44. Bileşik 3e'ye ait ^1H -NMR spektrumu



62.32
57.13
56.40
53.42
53.29
46.03
40.81
40.54
40.26
39.98
39.70
39.42
39.14
21.47

169.32
162.72
148.82
142.32
142.28
134.57
128.51
126.57
121.57
119.92
119.83
110.59

Current Data Parameters
NAME BDO-13
EXPNO 4
PROCNO 1

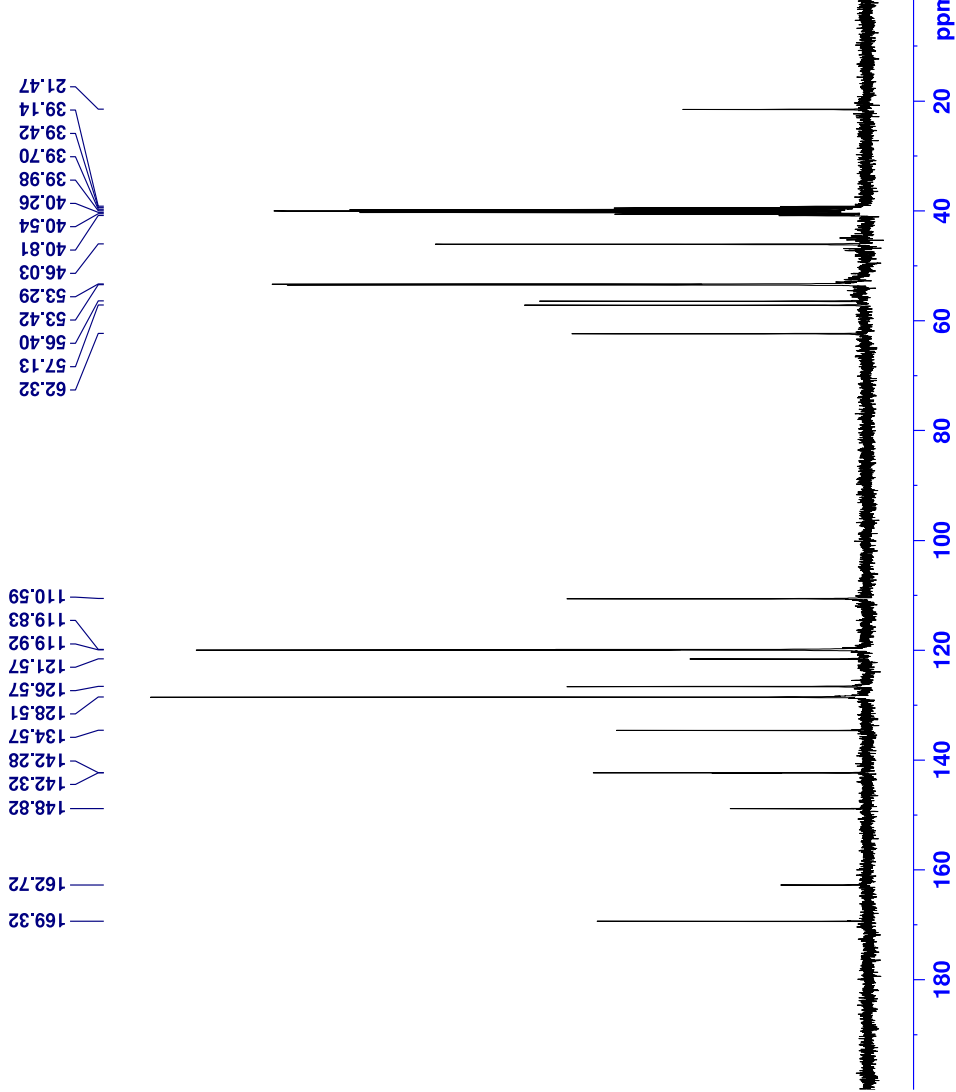
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160818
Time 12.27
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.063 Hz
FIDRES 0.7745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 865.1 K
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.0001500 sec
D32 0.8995998 sec
D40 0.0009390 sec
L4 23
L5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.0000000 W
PLW12 0.2086399 W
PLW13 0.1049500 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 0
PC 1.00 Hz
CB 0
PC 1.40



Şekil 5.45. Bileşik 3e'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deriyal\BDO-13_27.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	7	42	O	2	2	5	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	19	28	F	1	0	2	Br	1	0	1					
N	3	4	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 9.0 - 16.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

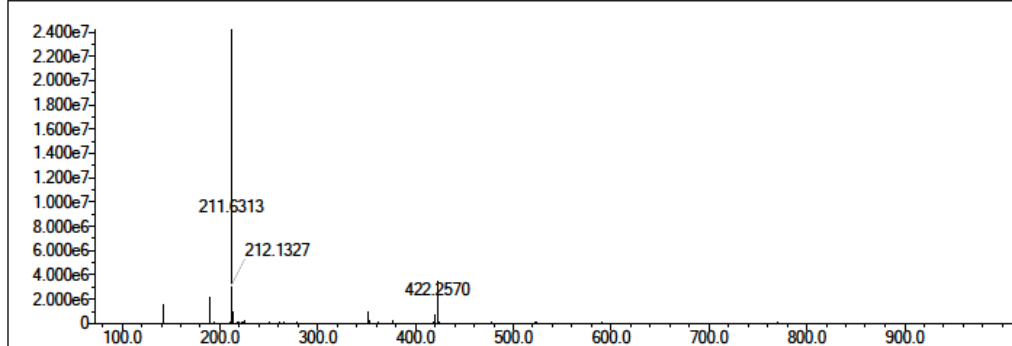
Electron Ions: both

Use MSn Info: no

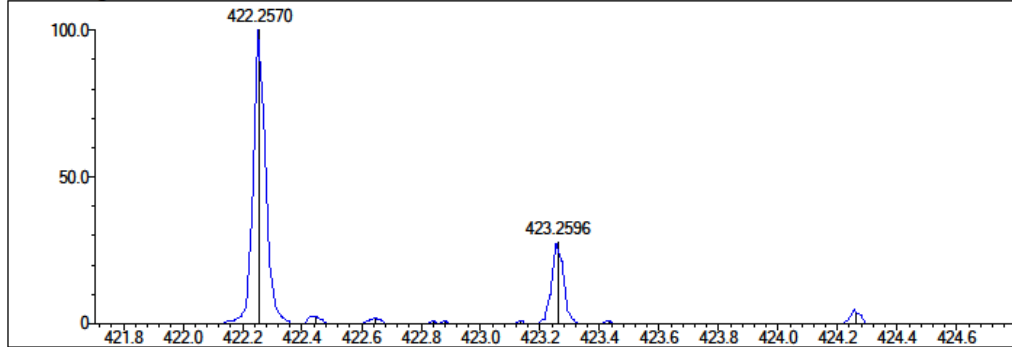
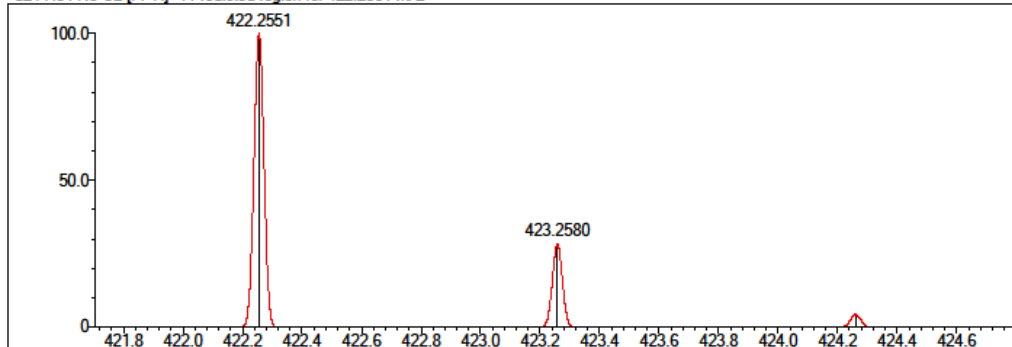
Isotope Res: 10000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.747 -> 3.747 Scan#: 563 -> 563



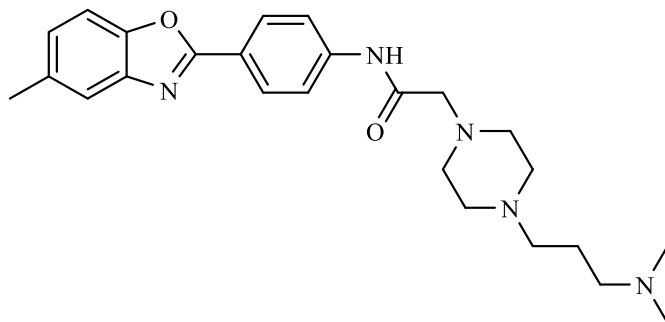
Measured region for 422.2570 m/z

C24 H31 N5 O2 [M+H]⁺ : Predicted region for 422.2551 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	82.06	C24 H31 N5 O2	[M+H] ⁺	422.2570	422.2551	1.9	4.50	89.92	12.0

Şekil 5.46. Bileşik 3e'ye ait Kütle spektrumu

5.1.3.6. 2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-(5-metilbenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamid (3f)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 136.9-138.3 °C. Verim %77

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3300 (N-H gerilim bandı), 2970 (C-H gerilim bandı), 1703 (Amit C=O gerilim bandı), 1539-1498 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1253 (C-N gerilim bandı), 1056 (C-O gerilim bandı), 846 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

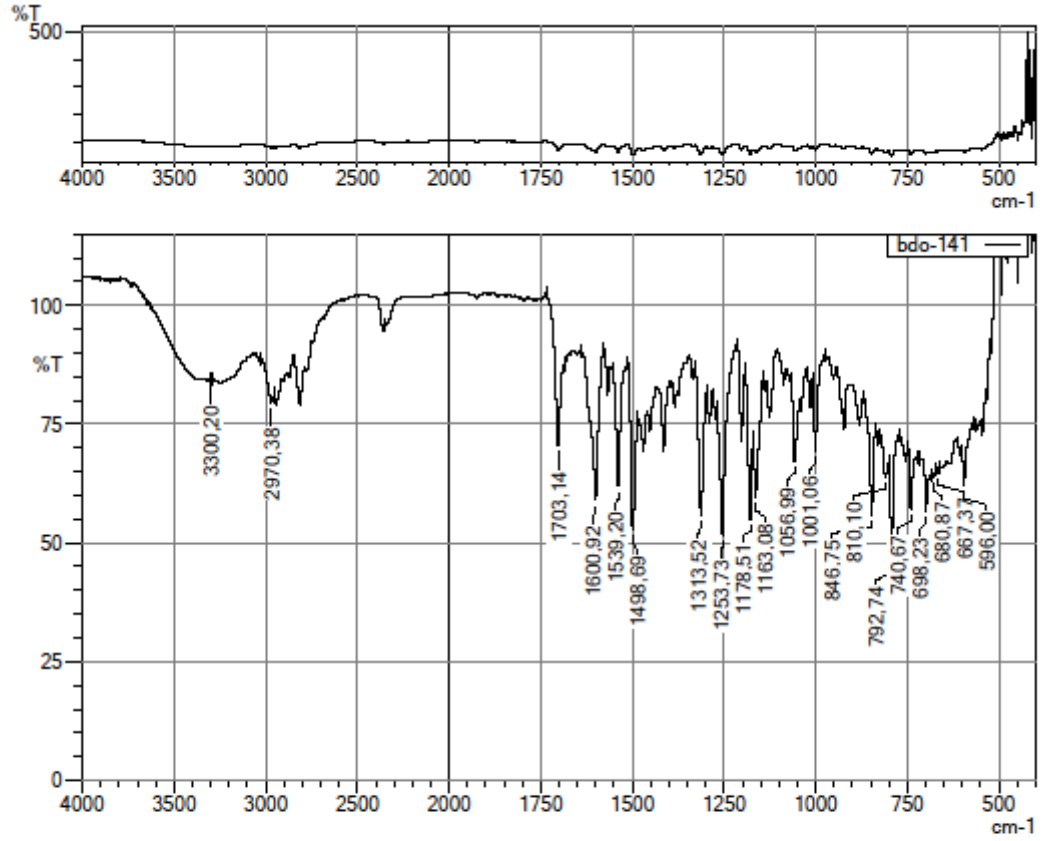
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1.52 (2H, p, $J=7.28$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.08 (6H, s, $-\text{CH}_3-$), 2.17 (2H, t, $J=7.20$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.26 (2H, t, $J=7.30$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.40 (4H, y, piperazin), 2.43 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.52 (4H, y, piperazin), 3.15 (2H, s, $-\text{COCH}_2-$), 7.19 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=1.10$ Hz, benzo[d]oksazol H_6), 7.55 (1H, s, benzo[d]oksazol H_4), 7.61 (1H, d, $J=8.31$ Hz, benzo[d]oksazol H_7), 7.87 (2H, d, $J=8.79$ Hz, fenil H_3, H_5), 8.12 (2H, d, $J=8.76$ Hz, fenil H_2, H_6), 10.13 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 21.47 (1C, s, $-\text{CH}_3$), 24.97 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 45.66 (2C, s, $-\text{CH}_3$), 53.12 (2C, s, piperazin), 53.25 (2C, s, piperazin), 56.45 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 57.77 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 62.27 (1C, s, $-\text{COCH}_2-$), 110.61 (1C, s, benzo[d]oksazol C_7), 119.81 (1C, s, benzo[d]oksazol C_4), 119.95 (2C, s, fenil C_3, C_5), 121.56 (1C, s, fenil C_4), 126.61 (1C, s, benzo[d]oksazol C_6), 128.51 (2C, s, fenil C_2, C_6), 134.62 (1C, s, benzo[d]oksazol C_5), 142.27 (1C, s, fenil C_1), 142.28 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 148.81 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 162.72 (1C, s, benzo[d]oksazol C_2), 169.39 (1C, s, C=O).

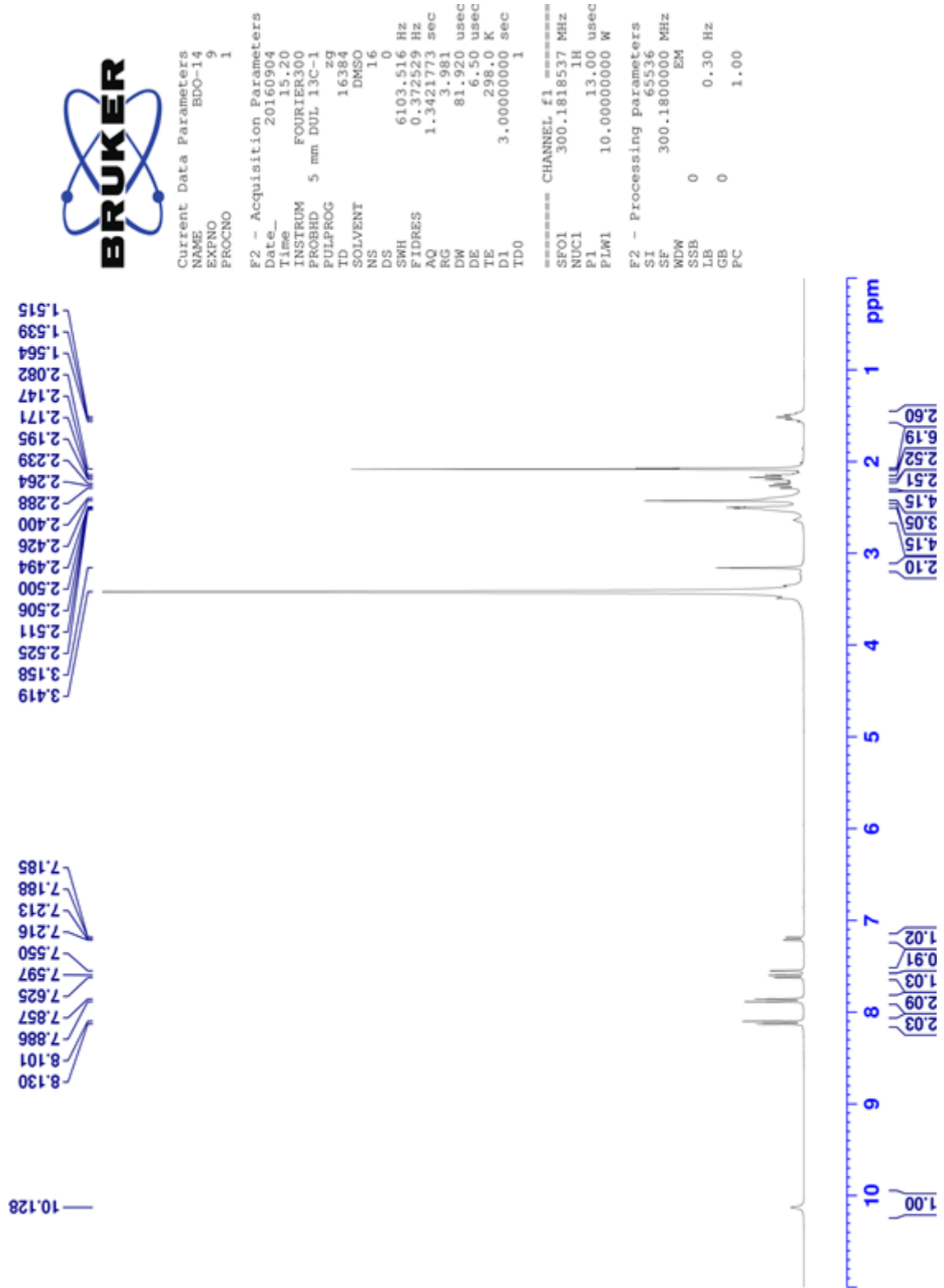
HRMS ($-m/z$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$ için Hesaplanan: 436.2707 Bulunan: 436.2724

DOPNALAB

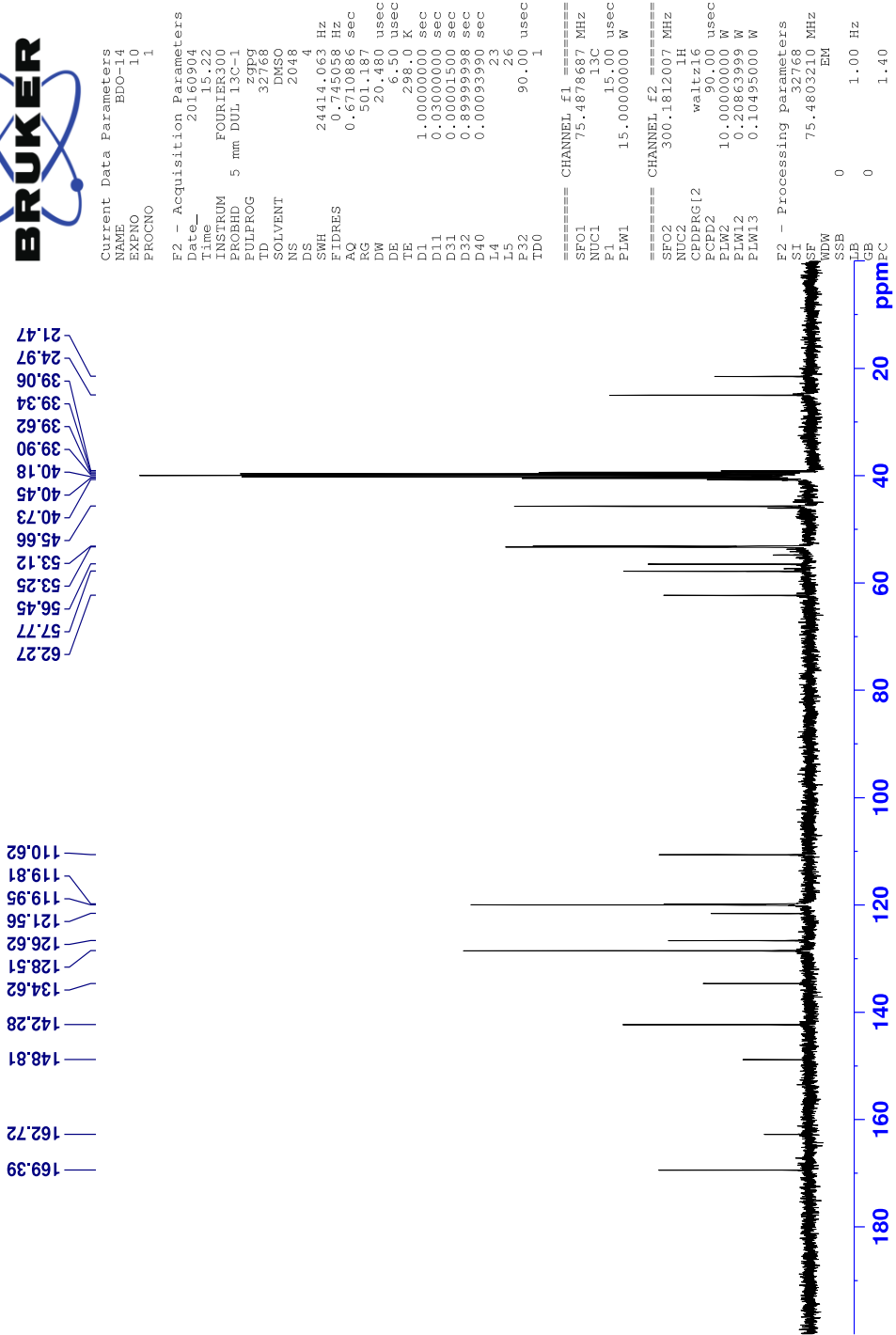
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 11:20:42
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\dierya\BDO seri\BDO-141.ispd
Spectrum name	bdo-141
Sample name	bdo-14
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.47. Bileşik 3f'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.48. Bileşik 3f'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.49. Bileşik 3f'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deriyal\BDO-14_28.lcd

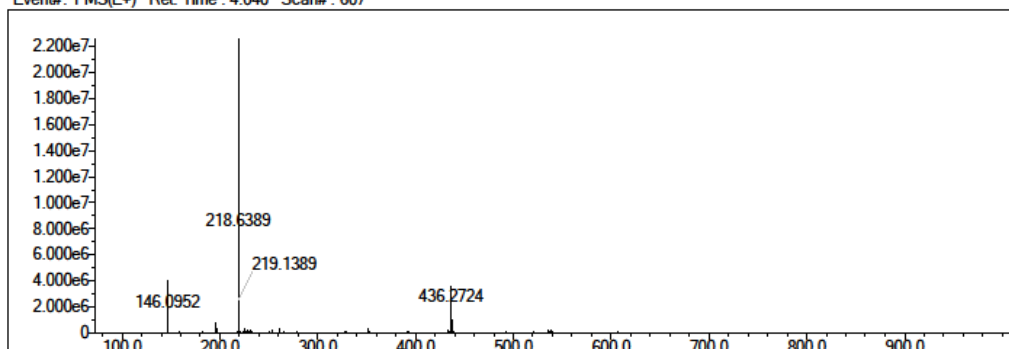
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	7	42	O	2	2	5	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	19	28	F	1	0	2	Br	1	0	1					
N	3	4	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

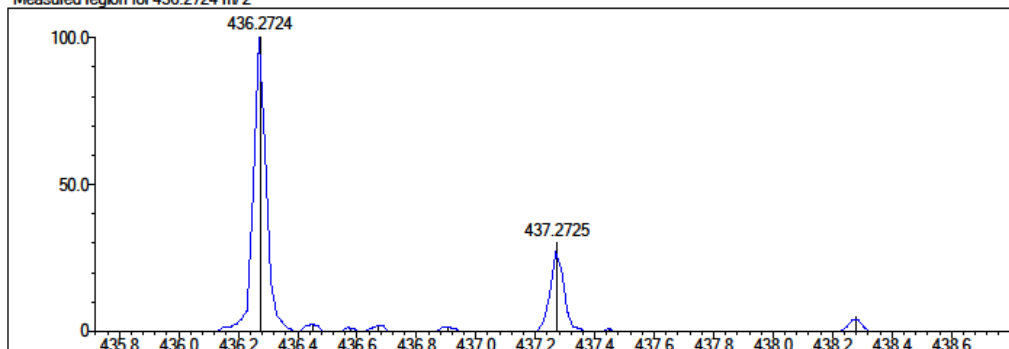
DBE Range: 9.0 - 16.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

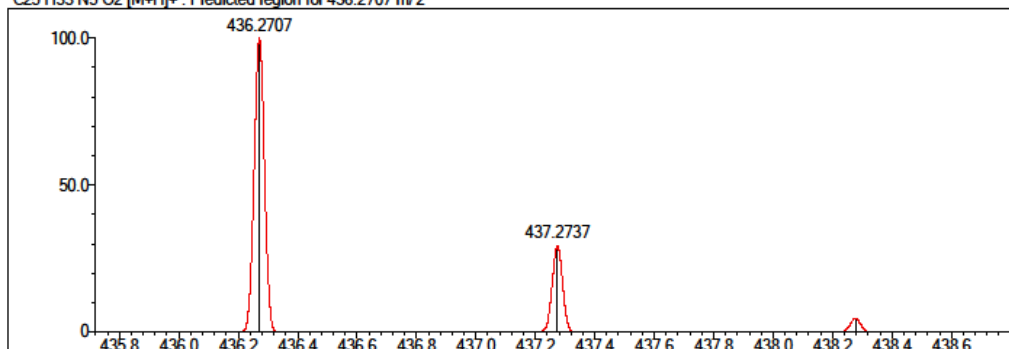
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.040 Scan#: 607



Measured region for 436.2724 m/z



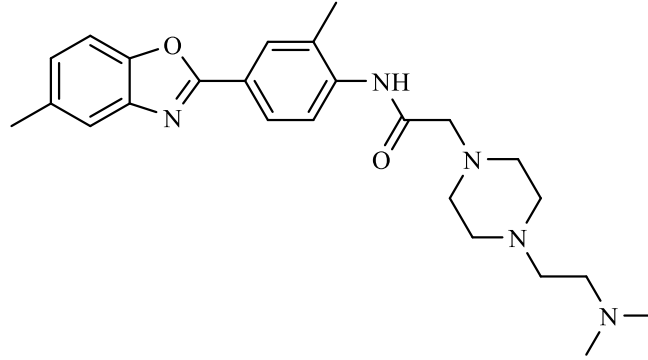
C25 H33 N5 O2 [M+H]+ : Predicted region for 436.2707 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	88.20	C25 H33 N5 O2	[M+H]+	436.2724	436.2707	1.7	3.90	95.10	12.0

Şekil 5.50. Bileşik 3f'ye ait Kütle spektrumu

5.1.3.7. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(2-metil-4- (5-metilbenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamid (3g)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 53.8-56.9 °C. Verim %79

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3273 (N-H gerilim bandı), 2939 (C-H gerilim bandı), 1699 (Amit C=O gerilim bandı), 1506-1438 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1261 (C-N gerilim bandı), 1128 (C-O gerilim bandı), 800 (1,3,4-Trisüstitüe benzene düzlem dışı deformasyon bandı).

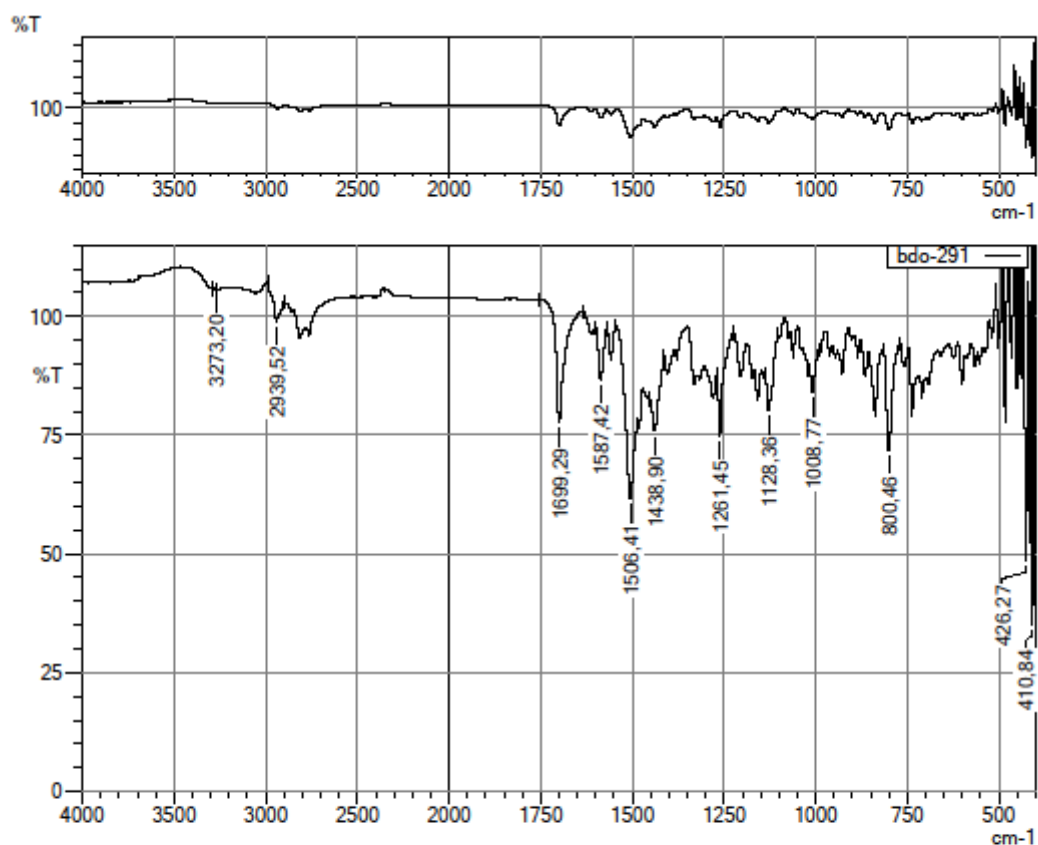
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.12 (6H, s, -CH₃), 2.31-2.33 (2H, m, -CH₂-), 2.36 (3H, s, -CH₃), 2.38-2.40 (2H, m, -CH₂-), 2.43 (3H, s, -CH₃), 2.49 (4H, y, piperazin), 2.58 (4H, y, piperazin), 3.16 (2H, s, -COCH₂-), 7.20 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=1.10$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.55 (1H, s, benzo[d]oksazol H₄), 7.61 (1H, d, $J=8.31$ Hz, benzo[d]oksazol H₇), 8.00 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.01$ Hz, fenil H₆), 8.05 (1H, s, fenil H₂), 8.23 (1H, d, $J=8.46$ Hz, fenil H₅), 9.65 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 17.83 (1C, s, -CH₃), 21.47 (1C, s, -CH₃), 46.02 (2C, s, -CH₃), 53.34 (2C, s, piperazin), 53.88 (2C, s, piperazin), 56.33 (1C, s, -CH₂-), 57.12 (1C, s, -CH₂-), 61.90 (1C, s, -COCH₂-), 110.60 (1C, s, benzo[d]oksazol C₇), 119.83 (1C, s, benzo[d]oksazol C₄), 120.96 (1C, s, fenil), 122.00 (1C, s, fenil), 126.24 (1C, s, benzo[d]oksazol C₆), 126.62 (1C, s, fenil), 128.56 (1C, s, fenil), 129.60 (1C, s, fenil), 134.60 (1C, s, benzo[d]oksazol C₅), 139.78 (1C, s, fenil C₄), 142.31 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 148.84 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 162.72 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 168.83 (1C, s, C=O).

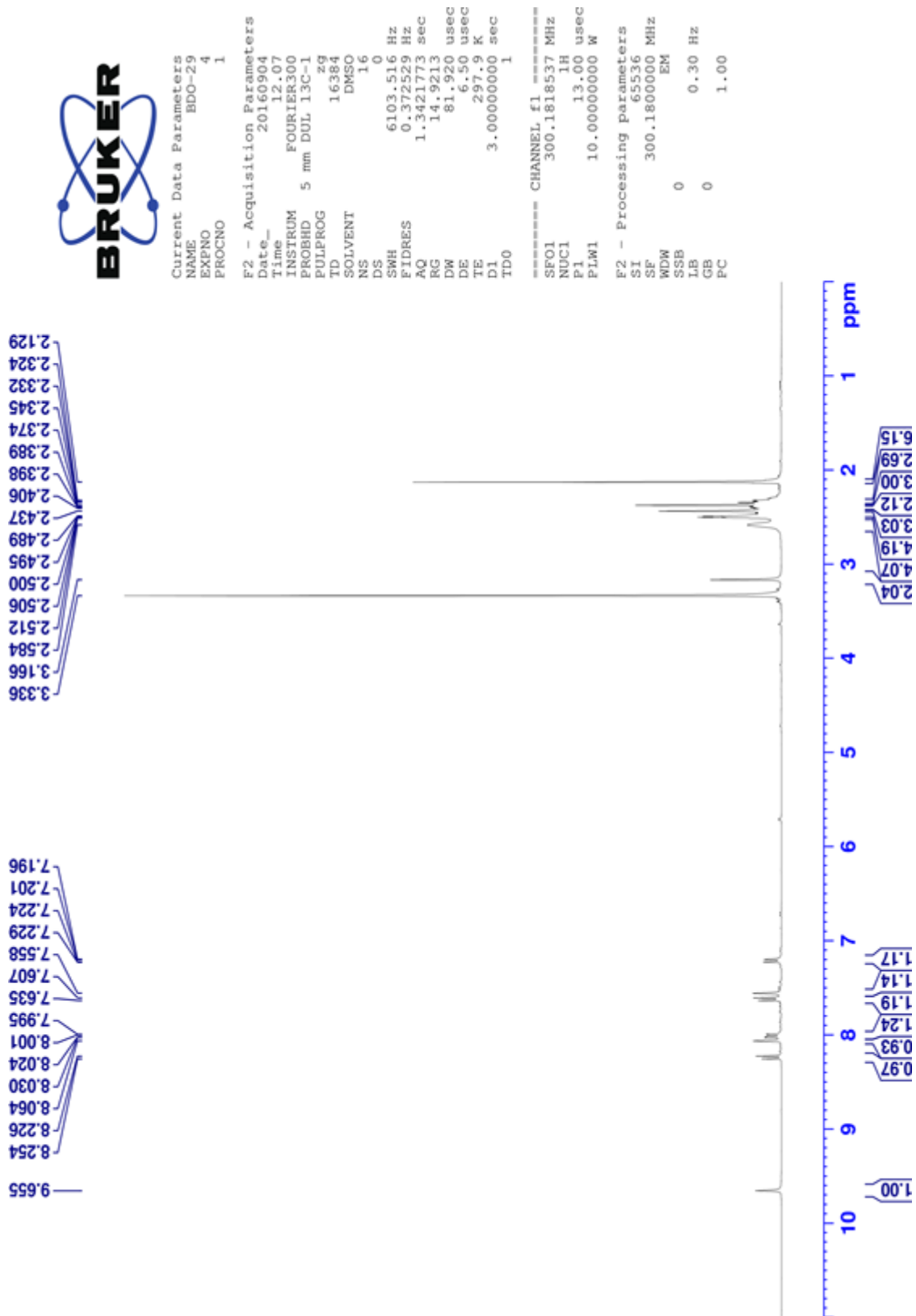
HRMS (-m/z): [M+H]⁺: C₂₅H₃₃N₅O₂ için Hesaplanan: 436.2707 Bulunan: 436.2718

DOPNALAB

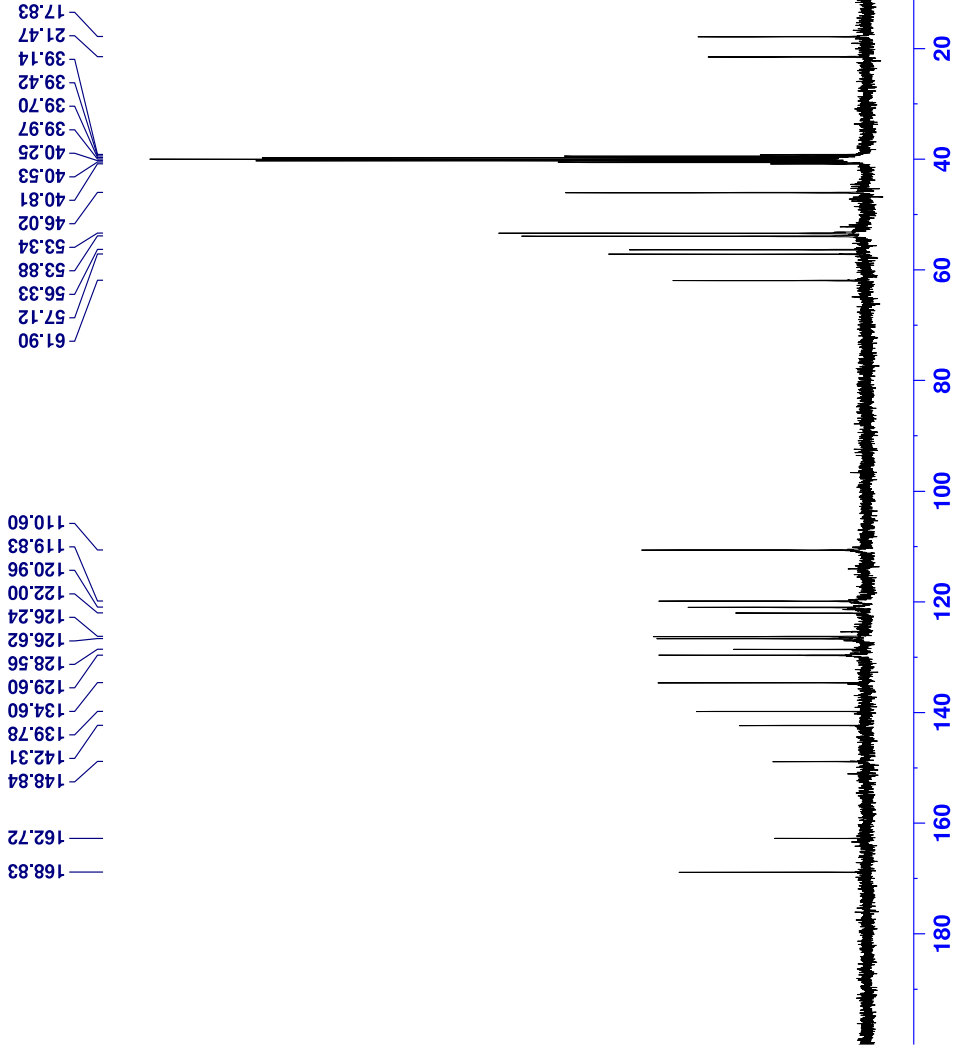
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 12:04:29
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\iderya\BDO series\bdo-291.ispd
Spectrum name	bdo-291
Sample name	bdo-29
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.51. Bileşik 3g'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.52. Bileşik 3g'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Current Data Parameters
NAME BDO-29
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160819
Time 3.28
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg9
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.063 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.167
DM 20.480 usec
DE 83.50 usec
TE 298.1 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.00001500 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.00000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
CB 0
GB 0
PC 1.00 Hz
PC 1.40

Şekil 5.53. Bileşik 3g'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deriyal\BDO-29_43.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	7	42	O	2	2	5	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	19	28	F	1	0	2	Br	1	0	1					
N	3	4	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 9.0 - 15.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

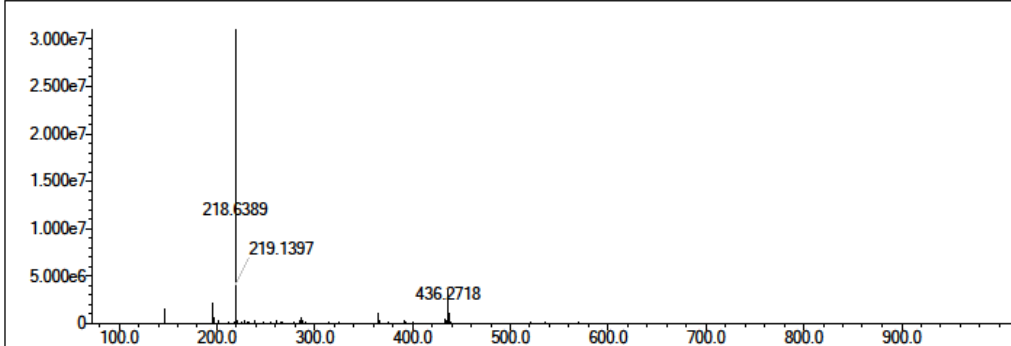
Electron Ions: both

Use MSn Info: no

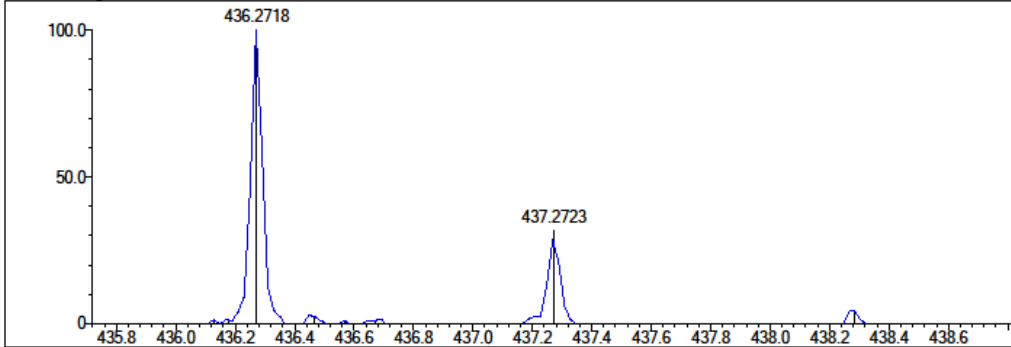
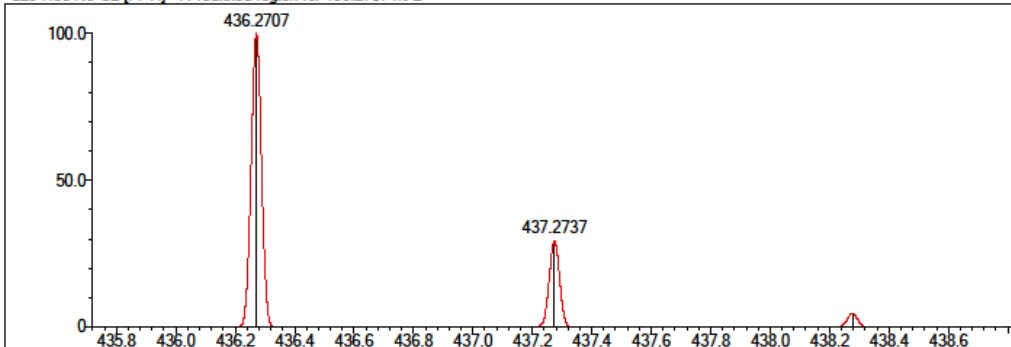
Isotope Res: 10000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.173 Scan#: 627



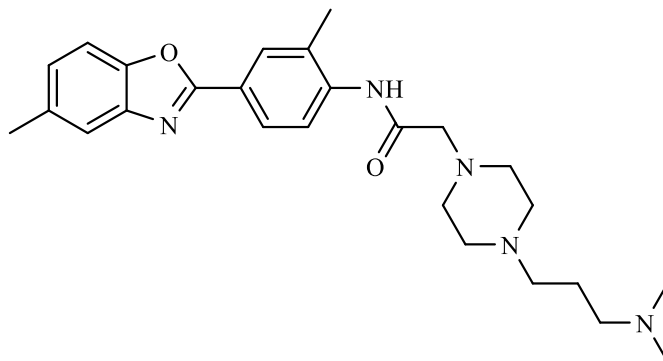
Measured region for 436.2718 m/z

C25 H33 N5 O2 [M+H]⁺ : Predicted region for 436.2707 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	86.94	C25 H33 N5 O2	[M+H] ⁺	436.2718	436.2707	1.1	2.52	90.37	12.0

Şekil 5.54. Bileşik 3g'ye ait Kütle spektrumu

5.1.3.8. 2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(2-metil-4-(5-metilbenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamid (3h)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 64.7-66.8 °C. Verim %77

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3331 (N-H gerilim bandı), 2943 (C-H gerilim bandı), 1685 (Amit C=O gerilim bandı), 1512-1440 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1261 (C-N gerilim bandı), 1118 (C-O gerilim bandı), 813, 736 (1,3,4-Trisüstitüe benzene düzlem dışı deformasyon bandı).

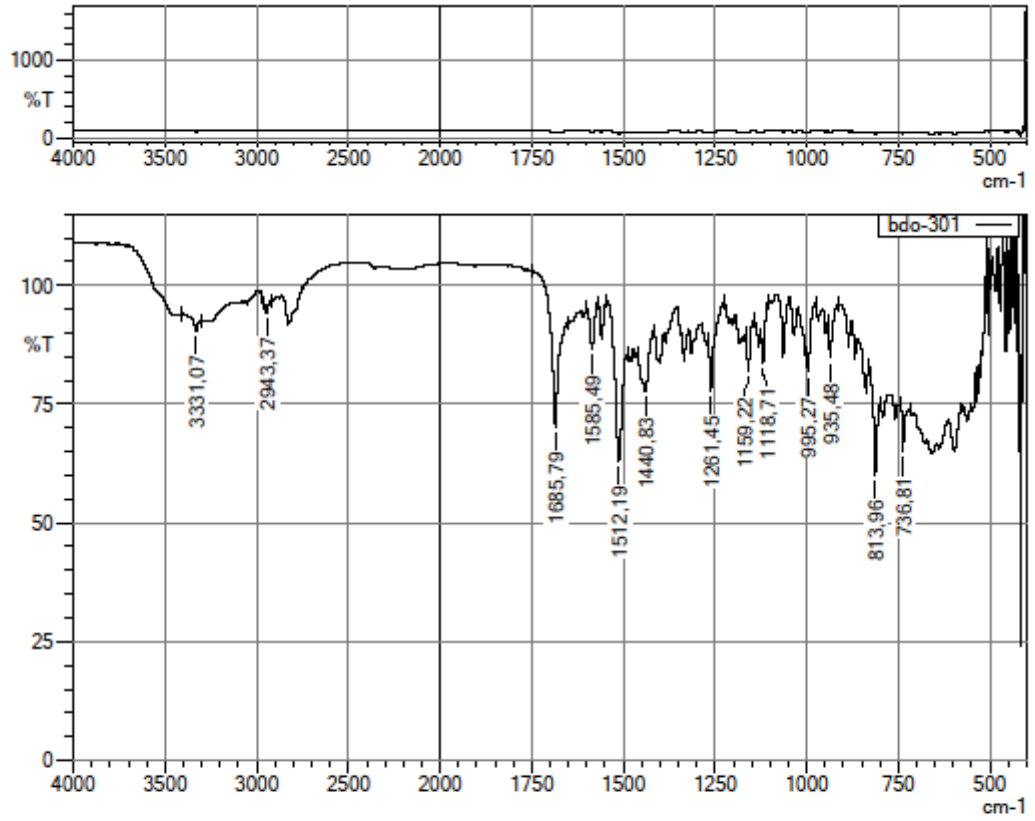
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1.54 (2H, p, $J=7.28$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.09 (6H, s, $-\text{CH}_3$), 2.17 (2H, t, $J=7.20$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.27 (2H, t, $J=7.30$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.35 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.42 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.45 (4H, y, piperazin), 2.58 (4H, y, piperazin), 3.16 (2H, s, $-\text{COCH}_2-$), 7.20 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=1.10$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.54 (1H, s, benzo[d]oksazol H₄), 7.60 (1H, d, $J=8.31$ Hz, benzo[d]oksazol H₇), 8.00 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.01$ Hz, fenil H₆), 8.04 (1H, s, fenil H₂), 8.23 (1H, d, $J=8.46$ Hz, fenil H₅), 9.63 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 17.81 (1C, s, $-\text{CH}_3$), 21.46 (1C, s, $-\text{CH}_3$), 25.00 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 45.68 (2C, s, $-\text{CH}_3$), 53.34 (2C, s, piperazin), 53.61 (2C, s, piperazin), 56.43 (1C, s, $-\text{CH}_2$), 57.75 (1C, s, $-\text{CH}_2$), 61.88 (1C, s, $-\text{COCH}_2-$), 110.59 (1C, s, benzo[d]oksazol C₇), 119.82 (1C, s, benzo[d]oksazol C₄), 120.91 (1C, s, fenil), 121.99 (1C, s, fenil), 126.24 (1C, s, benzo[d]oksazol C₆), 126.61 (1C, s, fenil), 128.50 (1C, s, phenyl), 129.59 (1C, s, fenil), 134.60 (1C, s, benzo[d]oksazol C₅), 139.76 (1C, s, fenil C₄), 142.30 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 148.83 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 162.71 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 168.84 (1C, s, C=O).

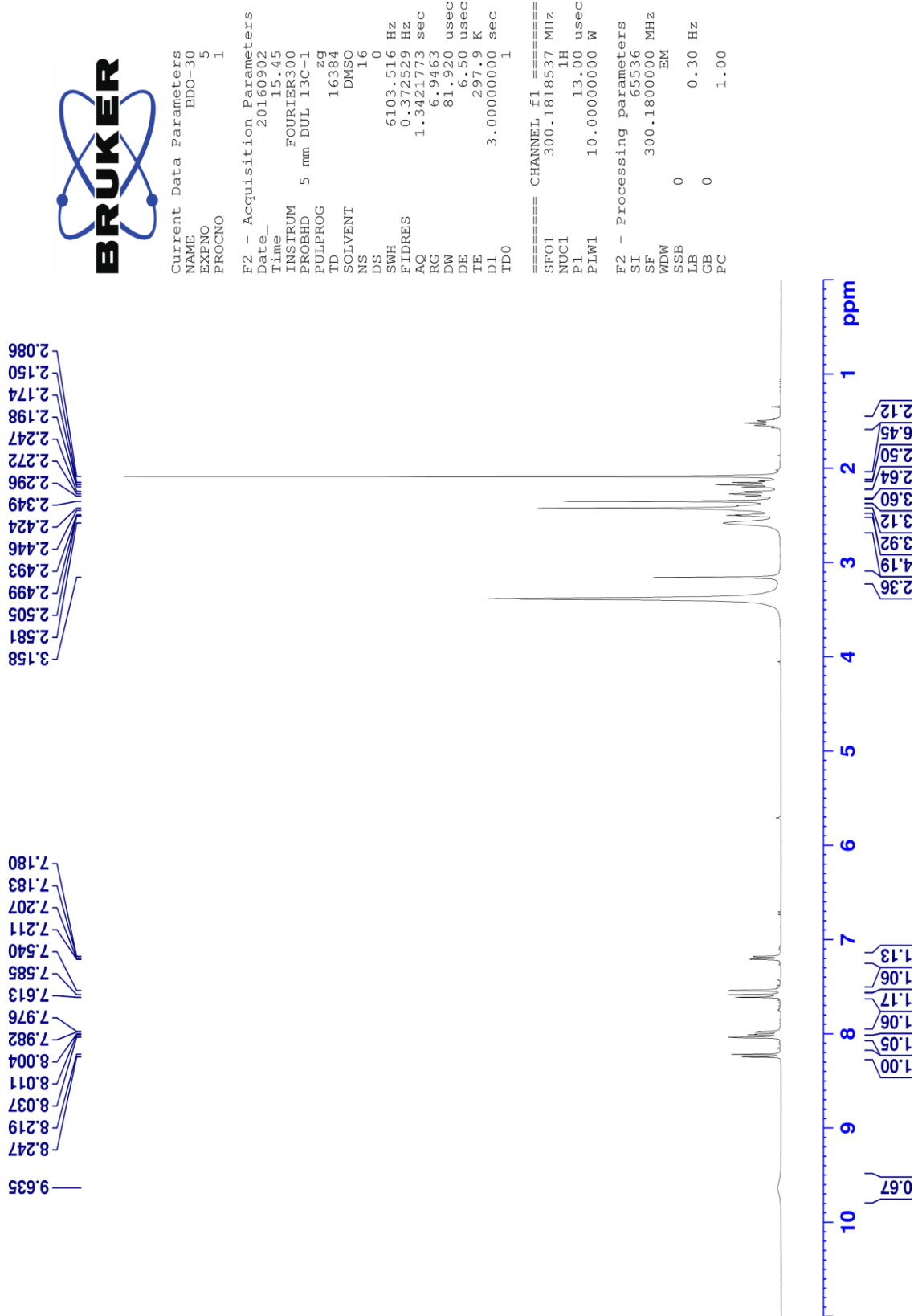
HRMS ($-m/z$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₆H₃₅N₅O₂ için Hesaplanan: 450.2864 Bulunan: 450.2861

DOPNALAB

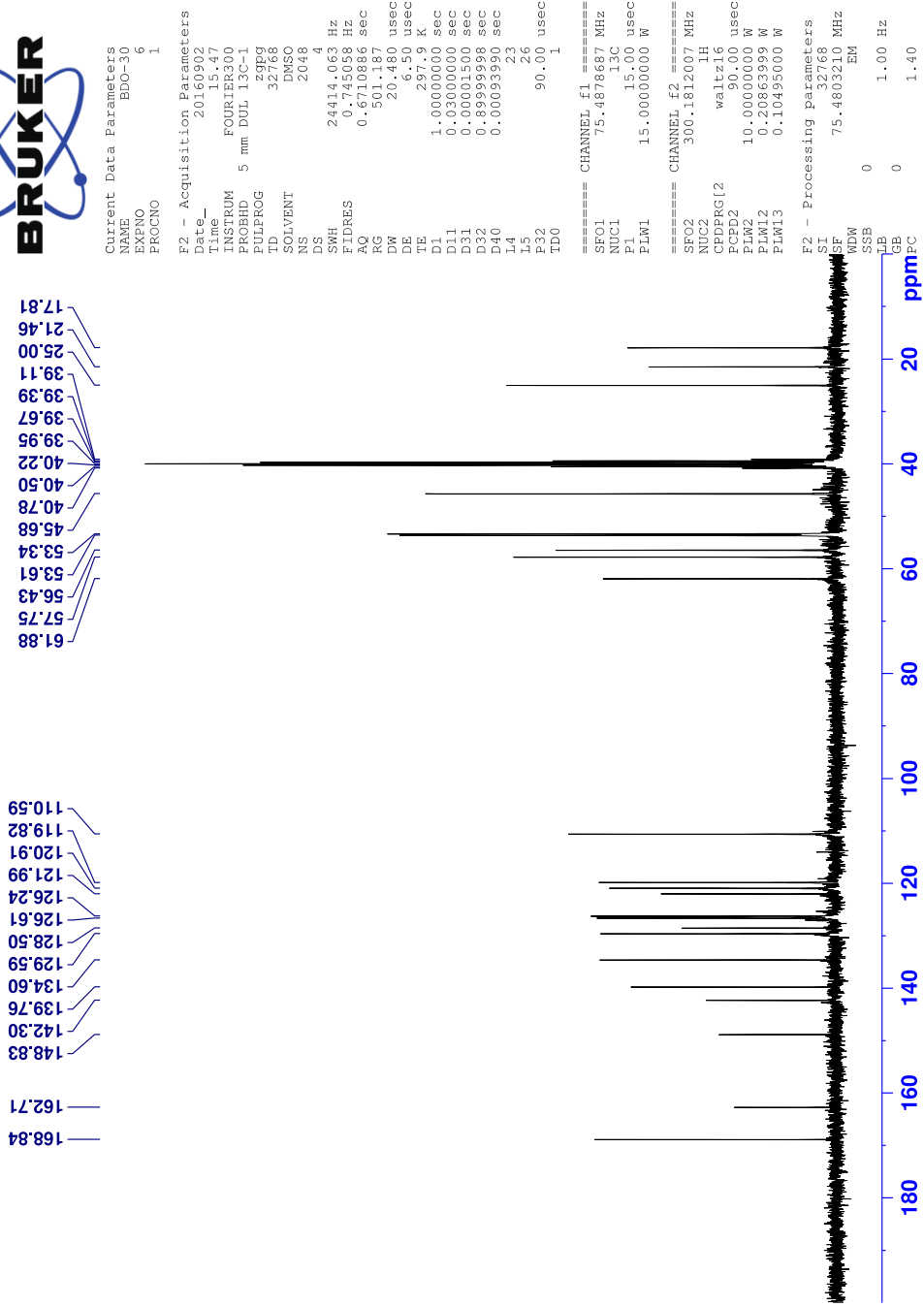
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 12:08:19
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\dierya\BDO serisi\bdo-301.ispd
Spectrum name	bdo-301
Sample name	bdo-30
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.55. Bileşik 3h'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.56. Bileşik 3h'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.57. Bileşik 3h'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deriyal\BDO-30_44.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	7	42	O	2	2	5	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	19	28	F	1	0	2	Br	1	0	1					
N	3	4	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 9.0 - 15.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

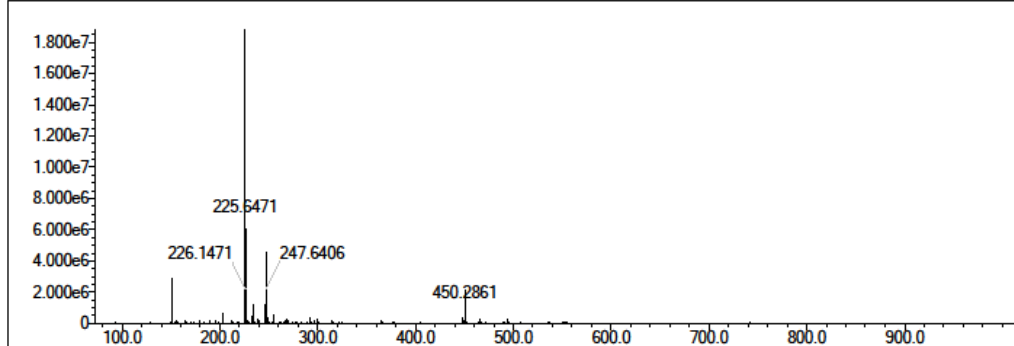
Electron Ions: both

Use MSn Info: no

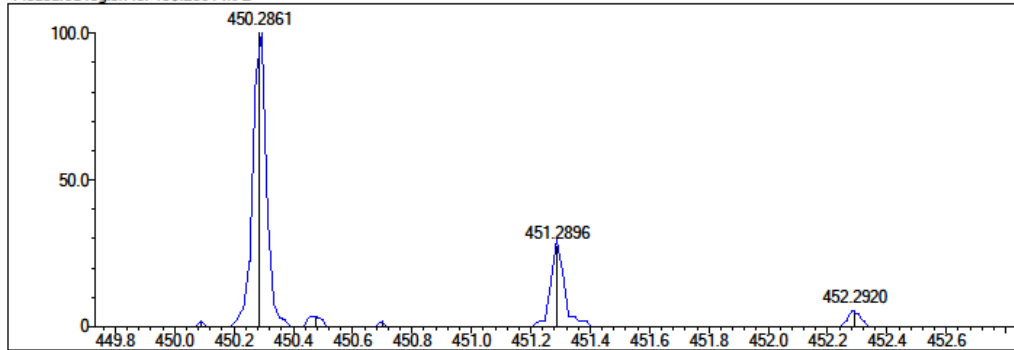
Isotope Res: 10000

Max Results: 500

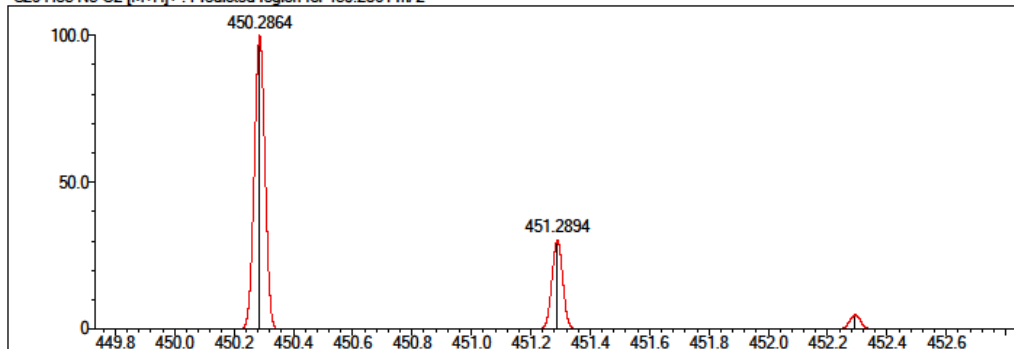
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.293 -> 4.293 Scan#: 645 -> 645



Measured region for 450.2861 m/z



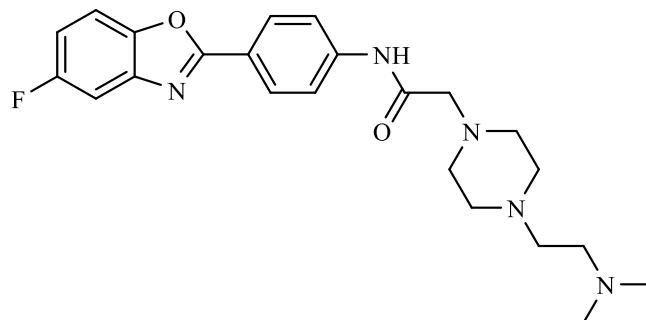
C26 H35 N5 O2 [M+H]+ : Predicted region for 450.2864 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	85.37	C26 H35 N5 O2	[M+H]+	450.2861	450.2864	-0.3	-0.67	85.37	12.0

Şekil 5.58. Bileşik 3h'ye ait Kütle spektrumu

5.1.3.9. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-(5-florobenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamid (3i)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 150.7-152.7 °C. Verim %81

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3329 (N-H gerilim bandı), 2941 (C-H gerilim bandı), 1691 (Amit C=O gerilim bandı), 1517-1409 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1309 (C-N gerilim bandı), 1010 (C-O gerilim bandı), 842 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

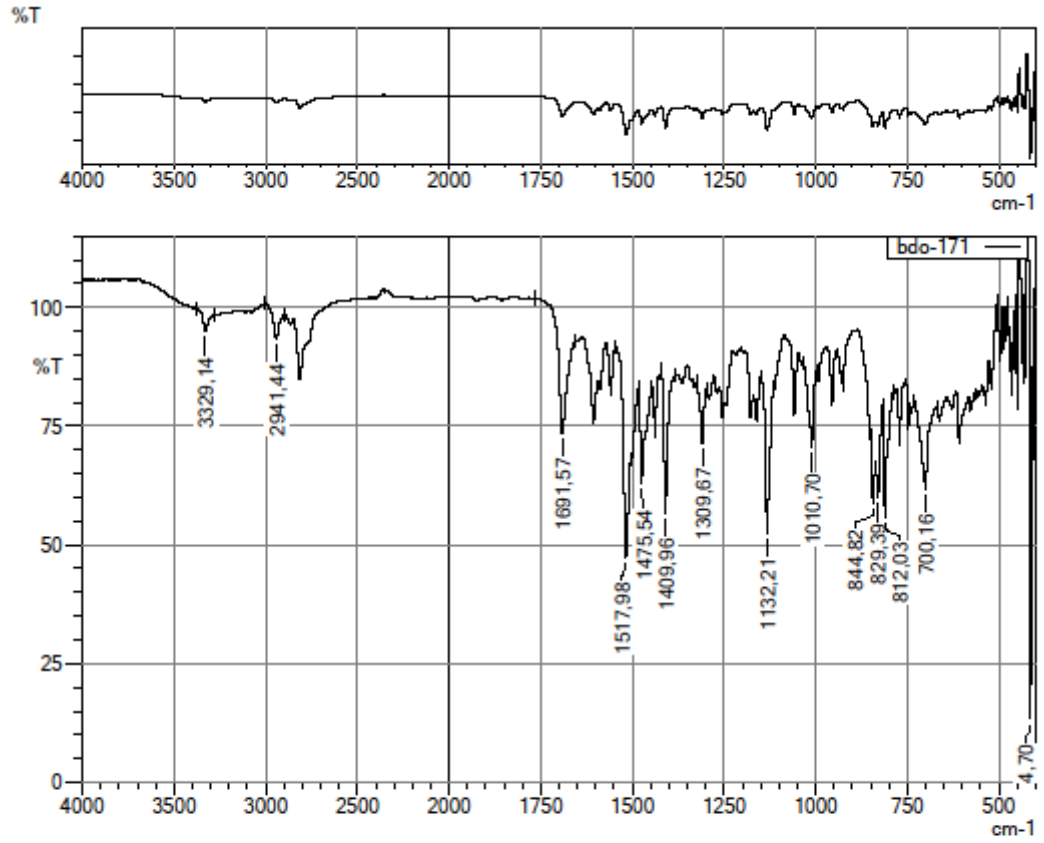
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.12 (6H, s, -CH₃), 2.29-2.33 (2H, m, -CH₂-), 2.35-2.38 (2H, m, -CH₂-), 2.46 (4H, y, piperazin), 2.51 (4H, y, piperazin), 3.16 (2H, s, -COCH₂-), 7.25 (1H, td, $J_1=9.30$ Hz, $J_2=2.61$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.64 (1H, dd, $J_1=8.80$ Hz, $J_2=2.50$ Hz, benzo[d]oksazol H₄), 7.79 (1H, dd, $J_1=8.91$ Hz, $J_2=4.40$ Hz, benzo[d]oksazol H₇), 7.89 (2H, d, $J=8.82$ Hz, fenil H₃,H₅), 8.13 (2H, d, $J=8.80$ Hz, fenil H₂,H₆), 10.19 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 46.03 (2C, s, -CH₃), 53.26 (2C, s, piperazin), 53.41 (2C, s, piperazin), 56.39 (1C, s, -CH₂-), 57.11 (1C, s, -CH₂-), 62.29 (1C, s, -COCH₂-), 106.41 (1C, d, $J_{\text{CF-2}}=25.60$ Hz, benzo[d]oksazol C₄), 112.01 (1C, d, $J_{\text{CF-3}}=10.20$ Hz, benzo[d]oksazol C₇), 112.99 (1C, d, $J_{\text{CF-2}}=26.10$ Hz, benzo[d]oksazol C₆), 119.97 (2C, s, 1C, s, fenil C₃,C₅), 121.06 (1C, s, fenil C₄), 128.75 (2C, s, fenil C₂,C₆), 142.71 (1C, s, fenil C₁), 143.03 (1C, d, $J_{\text{CF-3}}=13.40$ Hz, benzo[d]oksazol C_{3a}), 147.13 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 160.02 (1C, d, $J_{\text{CF-1}}=236.36$ Hz, benzo[d]oksazol C₅), 164.54 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 169.44 (1C, s, C=O).

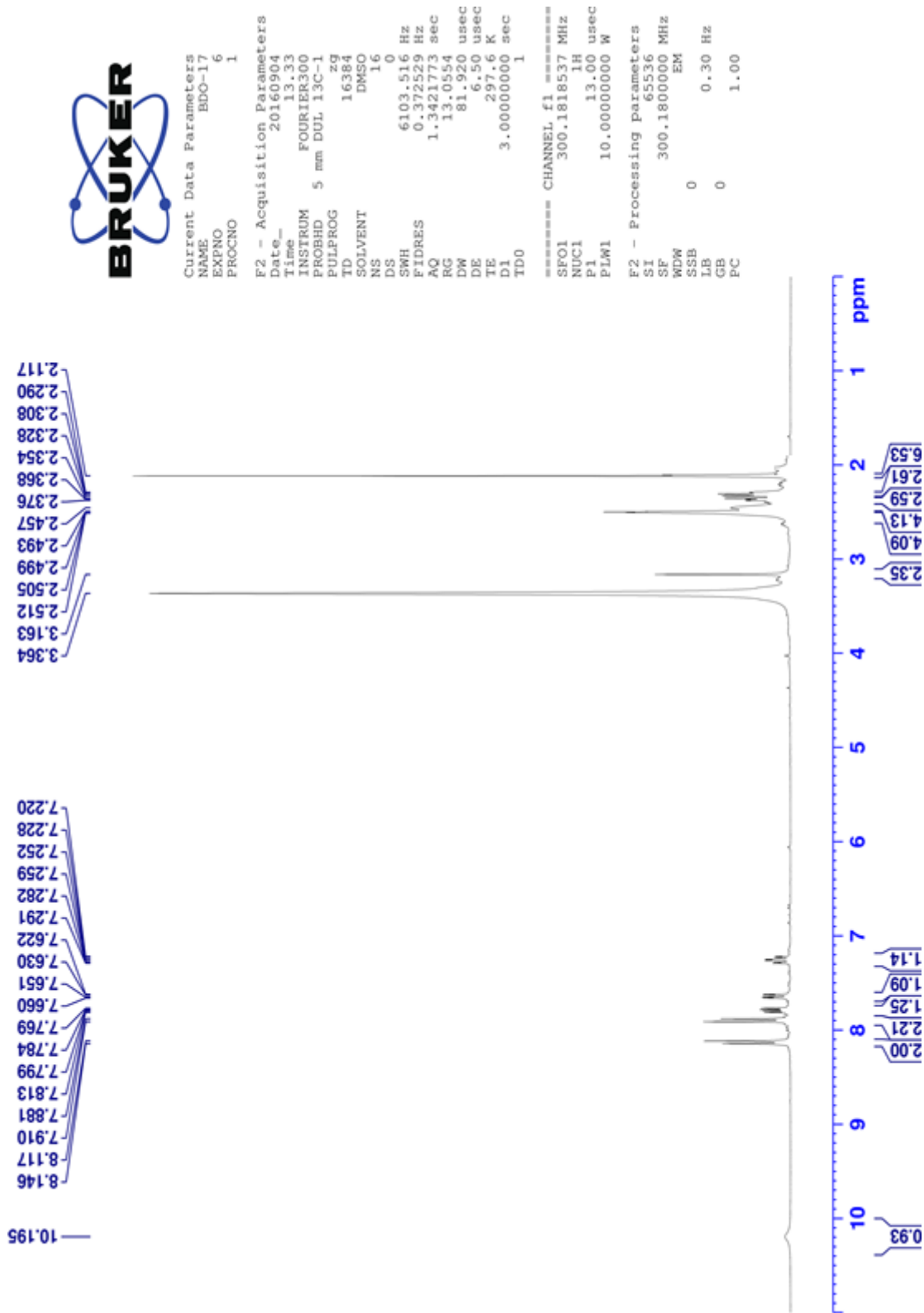
HRMS (-m/z): [M+H]⁺: C₂₃H₂₈FN₅O₂ için Hesaplanan: 426.2300 Bulunan: 426.2308

DOPNALAB

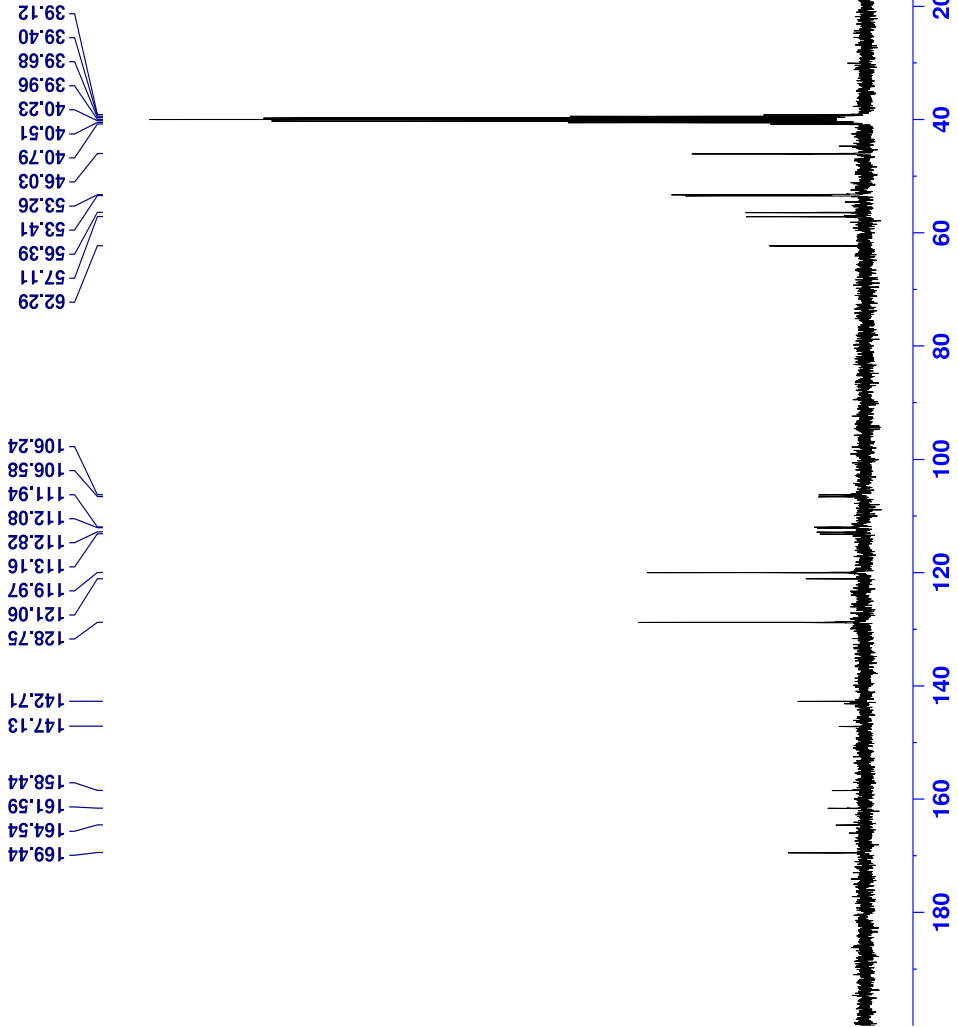
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 11:27:19
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\dierya\BDO seri\bd0-171.ispd
Spectrum name	bd0-171
Sample name	bd0-17
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.59. Bileşik 3i'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.60. Bileşik 3i'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Current Data Parameters
NAME BDO-17
EXPNO 7
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160904
Time 13.35
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.063 Hz
FIDRES 0.745038 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.487
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.00001500 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.00000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 0
PC 1.00 Hz
1.40

Şekil 5.61. Bileşik 3i'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deriyal\BDO-17_31.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	7	42	O	2	2	5	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	19	28	F	1	0	2	Br	1	0	1					
N	3	4	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 9.0 - 15.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

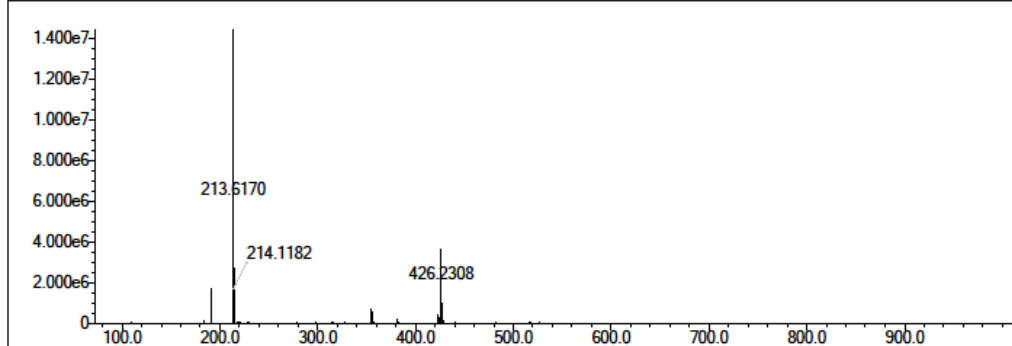
Electron Ions: both

Use MSn Info: no

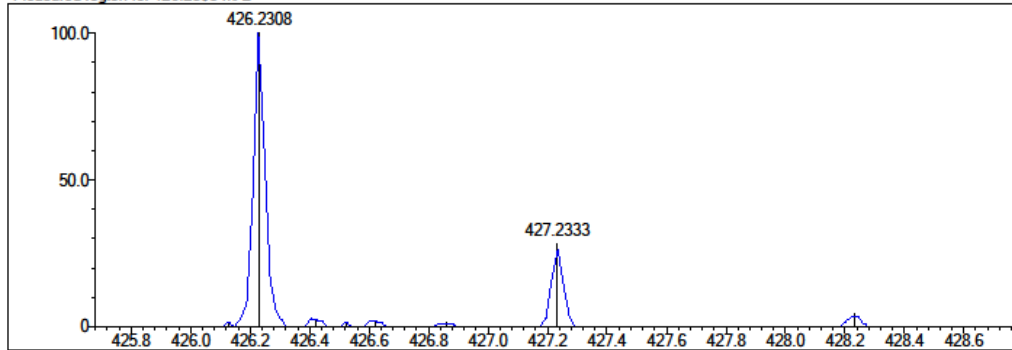
Isotope Res: 10000

Max Results: 500

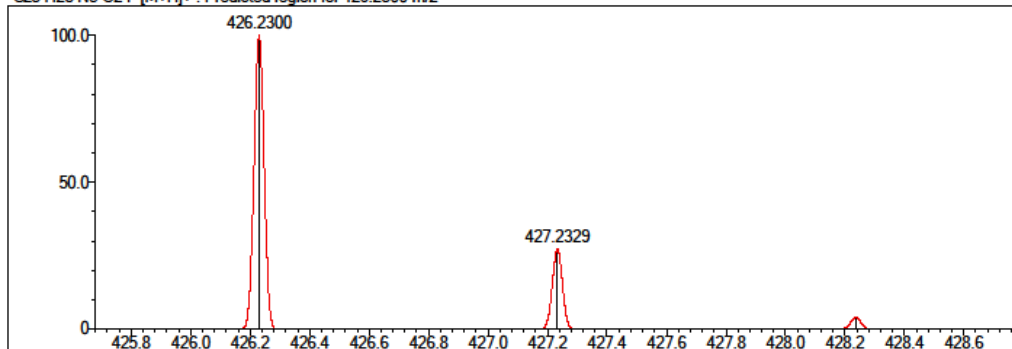
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.573 -> 2.573 Scan#: 387 -> 387



Measured region for 426.2308 m/z



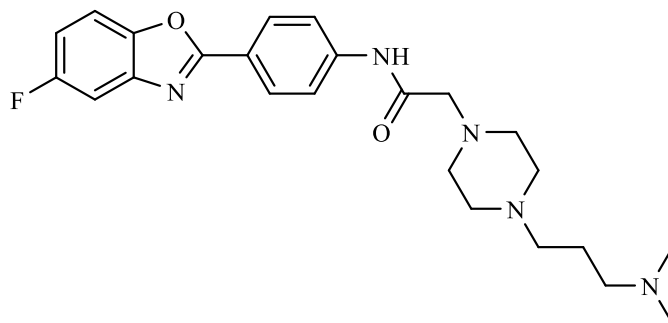
C23 H28 N5 O2 F [M+H]+ : Predicted region for 426.2300 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	91.36	C23 H28 N5 O2 F	[M+H]+	426.2308	426.2300	0.8	1.88	93.41	12.0

Şekil 5.22. Bileşik 3i'ye ait Kütle spektrumu

5.1.3.10. 2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-(5-florobenzo[d]oksazol-2-il)fenil)asetamid (3j)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 161.2-163.0 °C. Verim %79

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3246 (N-H gerilim bandı), 2945 (C-H gerilim bandı), 1695 (Amit C=O gerilim bandı), 1602-1411 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1249 (C-N gerilim bandı), 1001 (C-O gerilim bandı), 840 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

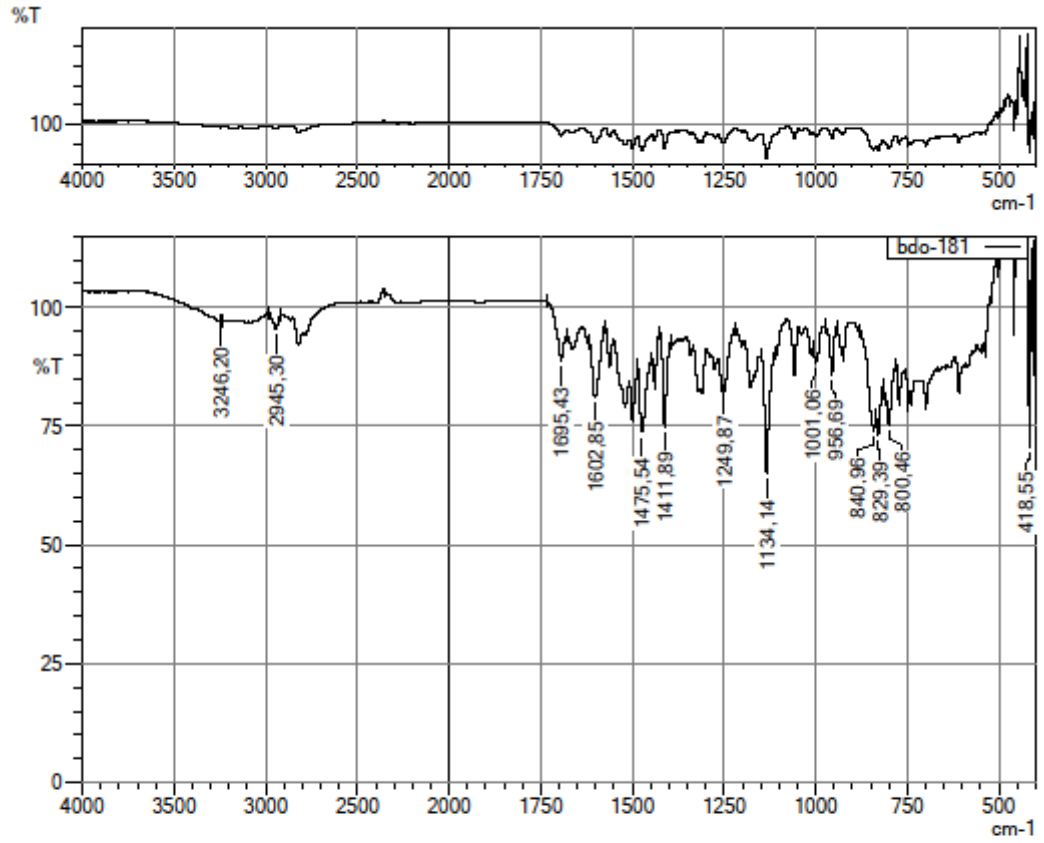
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1.52 (2H, p, $J=7.28$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.09 (6H, s, $-\text{CH}_3$), 2.18 (2H, t, $J=7.20$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.27 (2H, t, $J=7.30$ Hz, $-\text{CH}_2-$) 2.41 (4H, y, piperazin), 2.52 (4H, y, piperazin), 3.16 (2H, s, $-\text{COCH}_2-$), 7.25 (1H, td, $J_1=9.30$ Hz, $J_2=2.61$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.64 (1H, dd, $J_1=8.80$ Hz, $J_2=2.50$ Hz, benzo[d]oksazol H₄), 7.79 (1H, dd, $J_1=8.91$ Hz, $J_2=4.40$ Hz, benzo[d]oksazol H₇), 7.89 (2H, d, $J=8.82$ Hz, fenil H₃,H₅), 8.13 (2H, d, $J=8.80$ Hz, fenil H₂,H₆), 10.12 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 25.03 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 45.69 (2C, s, $-\text{CH}_3$), 53.13 (2C, s, piperazin), 53.28 (2C, s, piperazin), 56.47 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 57.79 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 62.32 (1C, s, $-\text{COCH}_2-$), 106.41 (1C, d, $J_{\text{CF-2}}=25.60$ Hz, benzo[d]oksazol C₄), 112.00 (1C, d, $J_{\text{CF-3}}=10.20$ Hz, benzo[d]oksazol C₇), 112.99 (1C, d, $J_{\text{CF-2}}=26.10$ Hz, benzo[d]oksazol C₆), 119.96 (2C, s, fenil C₃,C₅), 121.08 (1C, s, fenil C₄), 128.76 (2C, s, fenil C₂,C₆), 142.66 (1C, s, fenil C₁), 143.02 (1C, d, $J_{\text{CF-3}}=13.40$ Hz, benzo[d]oksazol C_{3a}), 147.13 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 160.02 (1C, d, $J_{\text{CF-1}}=236.32$ Hz, benzo[d]oksazol C₅), 164.53 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 169.42 (1C, s, C=O).

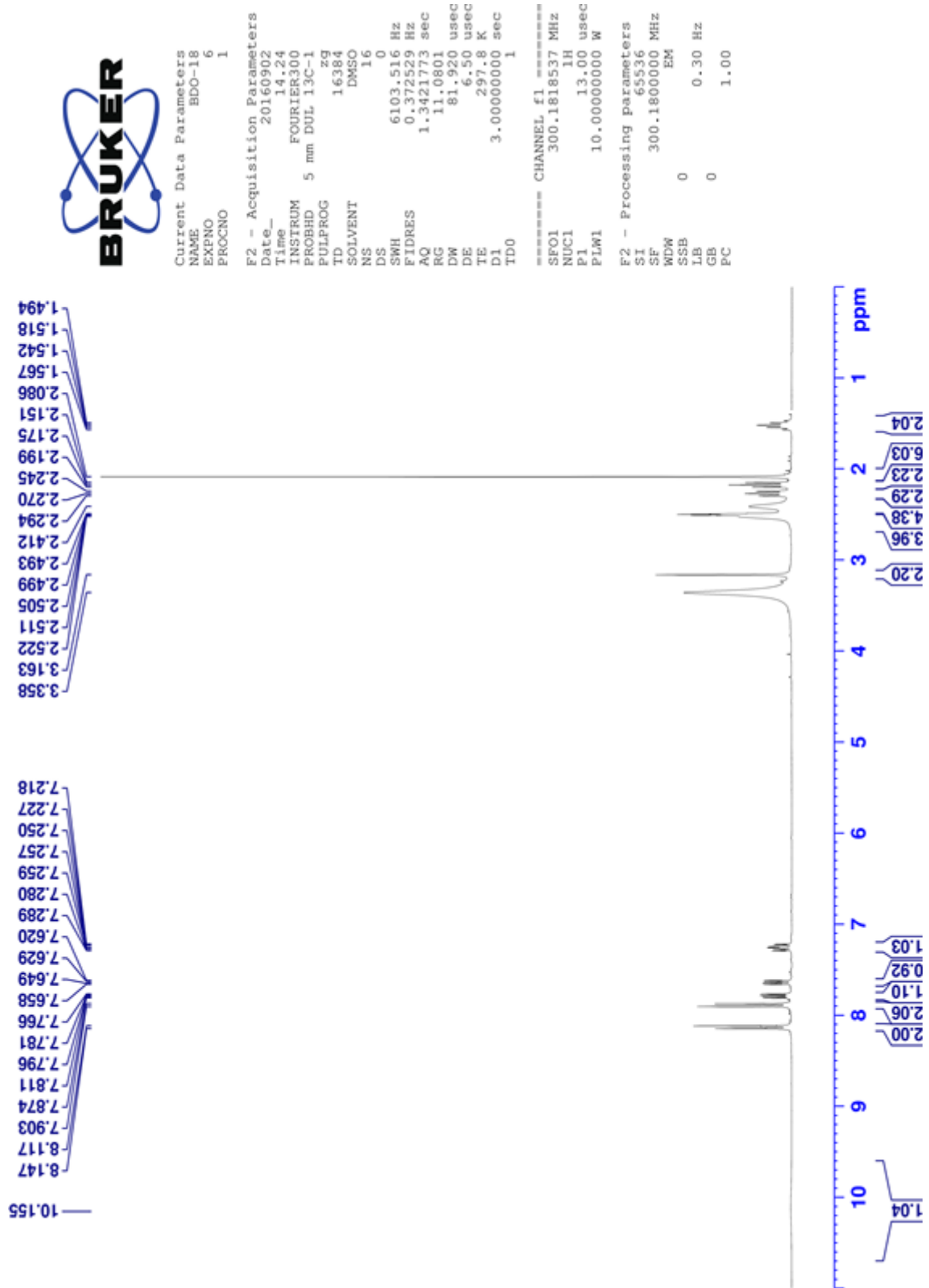
HRMS ($-m/z$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₄H₃₀FN₅O₂ için Hesaplanan: 440.2456 Bulunan: 440.2454

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 11:29:03
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\dierya\BDO seri\bd0-181.ispd
Spectrum name	bd0-181
Sample name	bd0-18
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.63. Bileşik 3j'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.64. Bileşik 3j'ye ait ^1H -NMR spektrumu



25.03
39.13
39.41
39.69
39.96
40.24
40.52
40.80
45.69
53.13
53.28
56.47
57.79
62.32

106.24
106.58
111.94
112.07
112.81
113.16
119.96
121.08
128.76
142.66
142.93
143.11
147.13
158.44
161.59
164.53
169.42

Current Data Parameters
NAME BDO-18
EXPNO 7
PROCNO 1

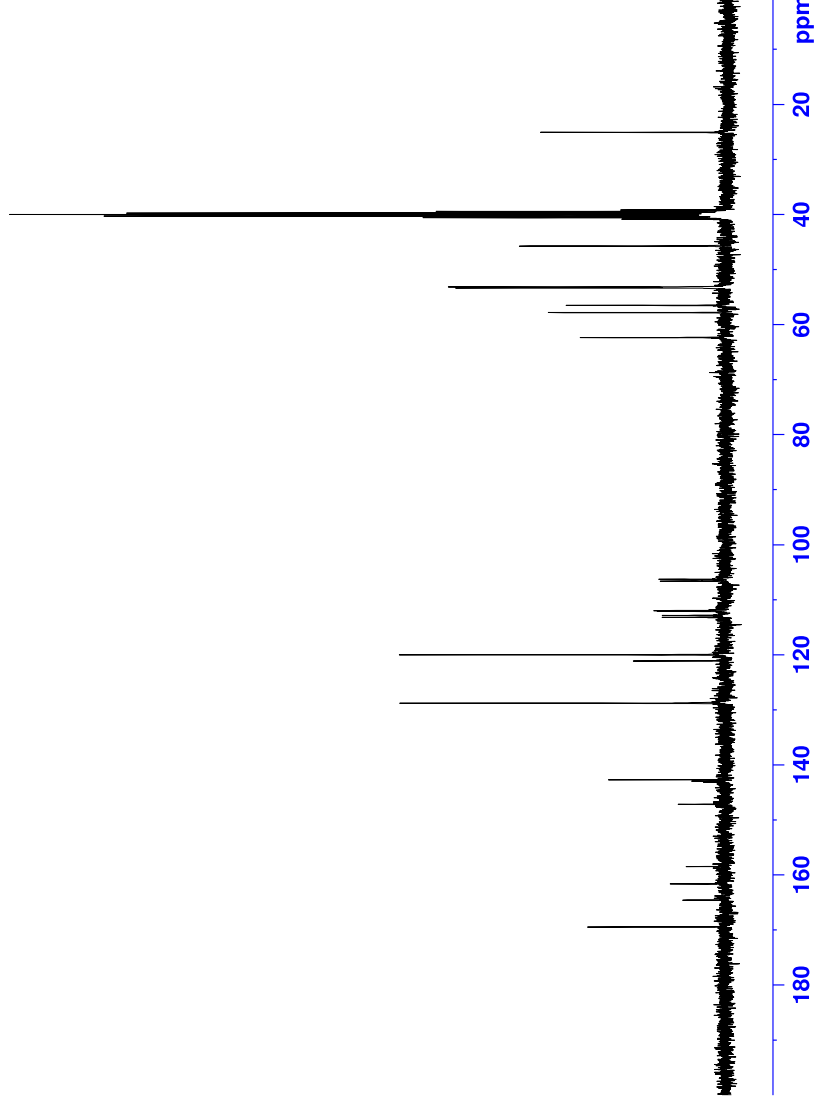
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160902
Time 14.26
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg9
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.063 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.671086 sec
RG 501.187
DM 20.450 usec
DE 288.0 K
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.00001500 sec
D32 0.89959998 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.00000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0 1.00 Hz
GB 0 1.40



Şekil 5.65. Bileşik 3j'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deriyal\BDO-18_32.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	7	42	O	2	2	5	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	19	28	F	1	0	2	Br	1	0	1					
N	3	4	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 9.0 - 15.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

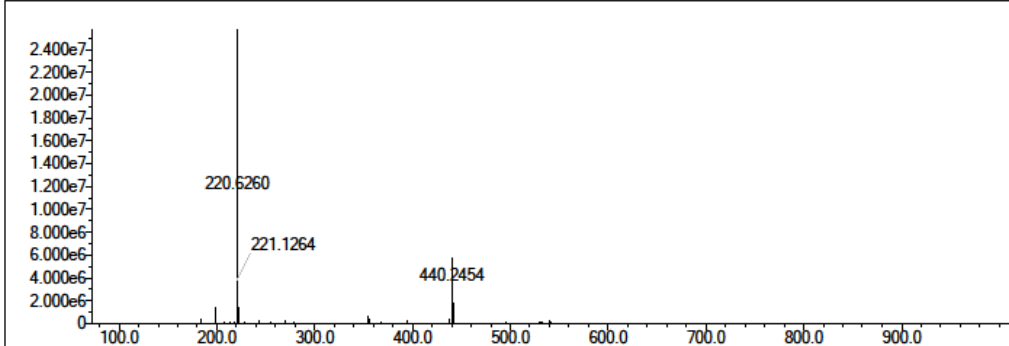
Electron Ions: both

Use MSn Info: no

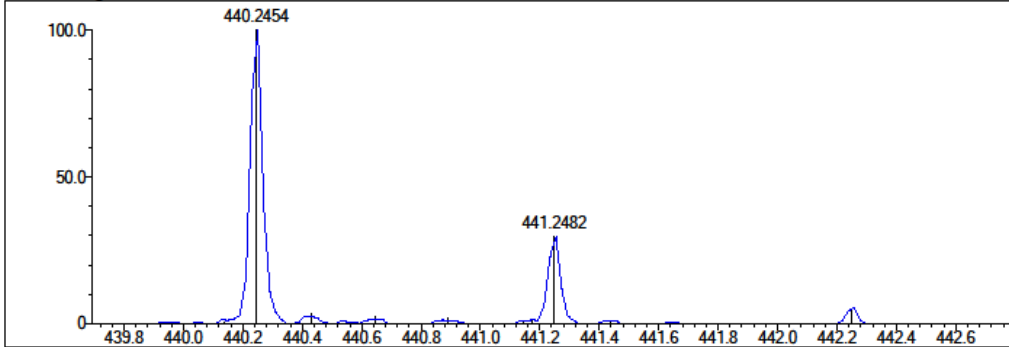
Isotope Res: 10000

Max Results: 500

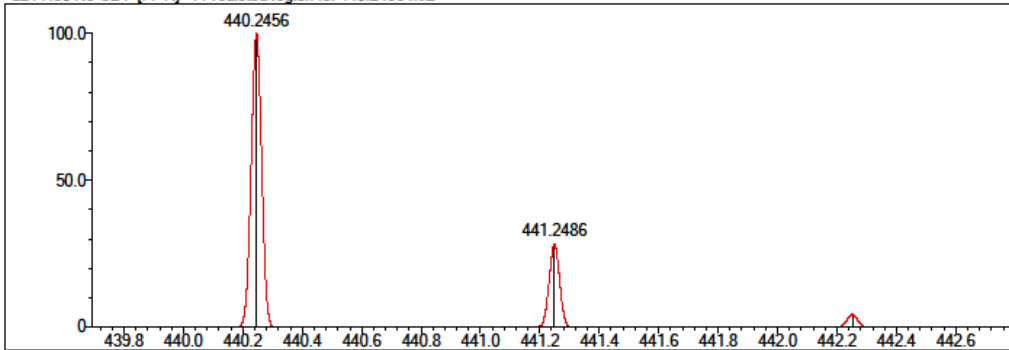
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.147 -> 3.147 Scan#: 473 -> 473



Measured region for 440.2454 m/z



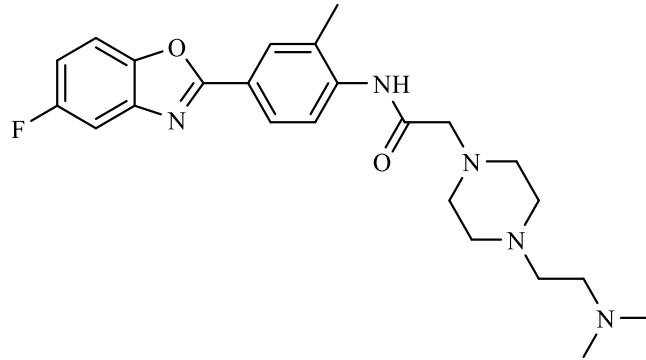
C24 H30 N5 O2 F [M+H]+ : Predicted region for 440.2456 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	91.50	C24 H30 N5 O2 F	[M+H]+	440.2454	440.2456	-0.2	-0.45	91.50	12.0

Şekil 5.66. Bileşik 3j'ye ait Kütle spektrumu

5.1.3.11. 2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-(5-florobenzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)asetamid (3k)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 122.8-124.7 °C. Verim %78

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3269 (N-H gerilim bandı), 2953 (C-H gerilim bandı), 1697 (Amit C=O gerilim bandı), 1585-1469 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1298 (C-N gerilim bandı), 1138 (C-O gerilim bandı), 810, 732 (1,3,4-Trisüstitüe benzene düzlem dışı deformasyon bandı).

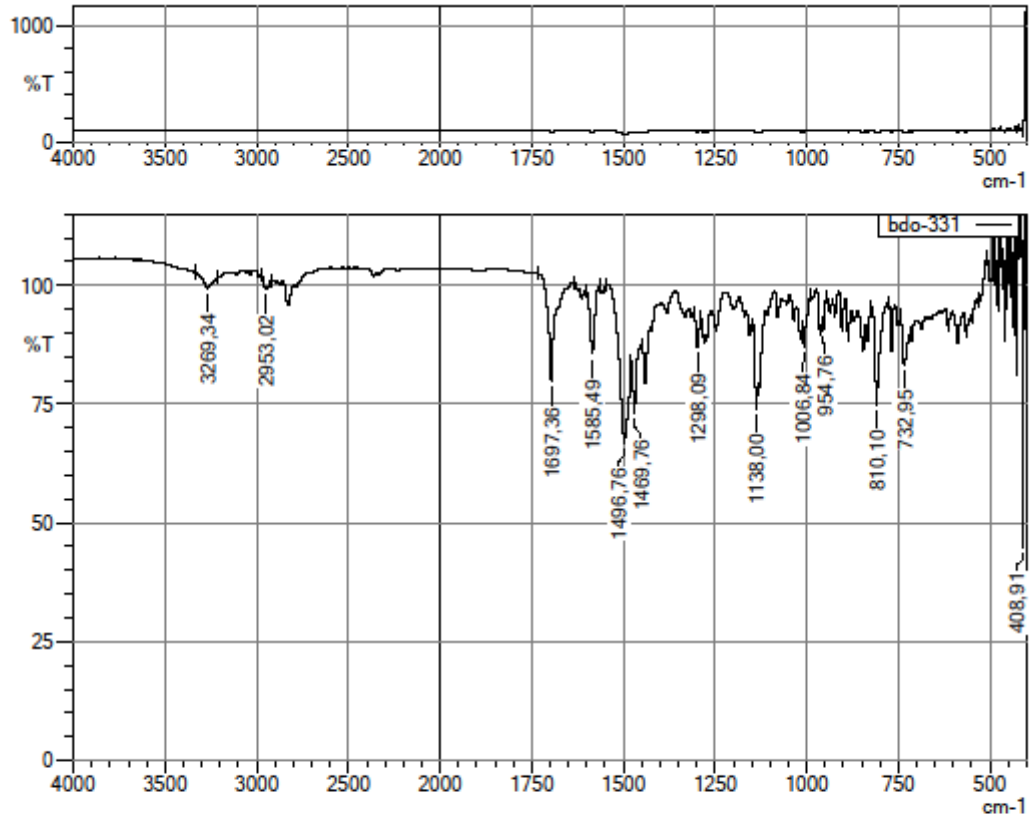
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.12 (6H, s, -CH₃), 2.32-2.34 (2H, m, -CH₂-), 2.37 (3H, s, -CH₃), 2.38-2.42 (2H, m, -CH₂-), 2.48 (4H, y, piperazin), 2.58 (4H, y, piperazin), 3.17 (2H, s, -COCH₂-), 7.26 (1H, td, $J_1=9.30$ Hz, $J_2=2.61$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.64 (1H, dd, $J_1=8.80$ Hz, $J_2=2.50$ Hz, benzo[d]oksazol H₄), 7.79 (1H, dd, $J_1=8.91$ Hz, $J_2=4.40$ Hz, benzo[d]oksazol H₇), 8.02 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.01$ Hz, fenil H₆), 8.06 (1H, s, fenil H₂), 8.25 (1H, d, $J=8.46$ Hz, fenil H₅), 9.68 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 17.83 (1C, s, -CH₃), 46.02 (2C, s, -CH₃), 53.34 (2C, s, piperazin), 53.88 (2C, s, piperazin), 56.32 (1C, s, -CH₂-), 57.12 (1C, s, -CH₂-), 61.89 (1C, s, -COCH₂-), 106.41 (1C, d, $J_{\text{CF-2}}=25.62$ Hz, benzo[d]oksazol C₄), 112.01 (1C, d, $J_{\text{CF-3}}=10.25$ Hz, benzo[d]oksazol C₇), 113.04 (1C, d, $J_{\text{CF-2}}=26.17$ Hz, benzo[d]oksazol C₆), 120.96 (1C, s, fenil), 121.51 (1C, s, fenil), 126.50 (1C, s, fenil), 128.63 (1C, s, fenil), 129.79 (1C, s, fenil), 140.66 (1C, s, fenil C₁), 143.00 (1C, d, $J_{\text{CF-3}}=13.70$ Hz, benzo[d]oksazol C_{3a}), 147.14 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 160.02 (1C, d, $J_{\text{CF-1}}=236.37$ Hz, benzo[d]oksazol C₅), 164.52 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 168.92 (1C, s, C=O).

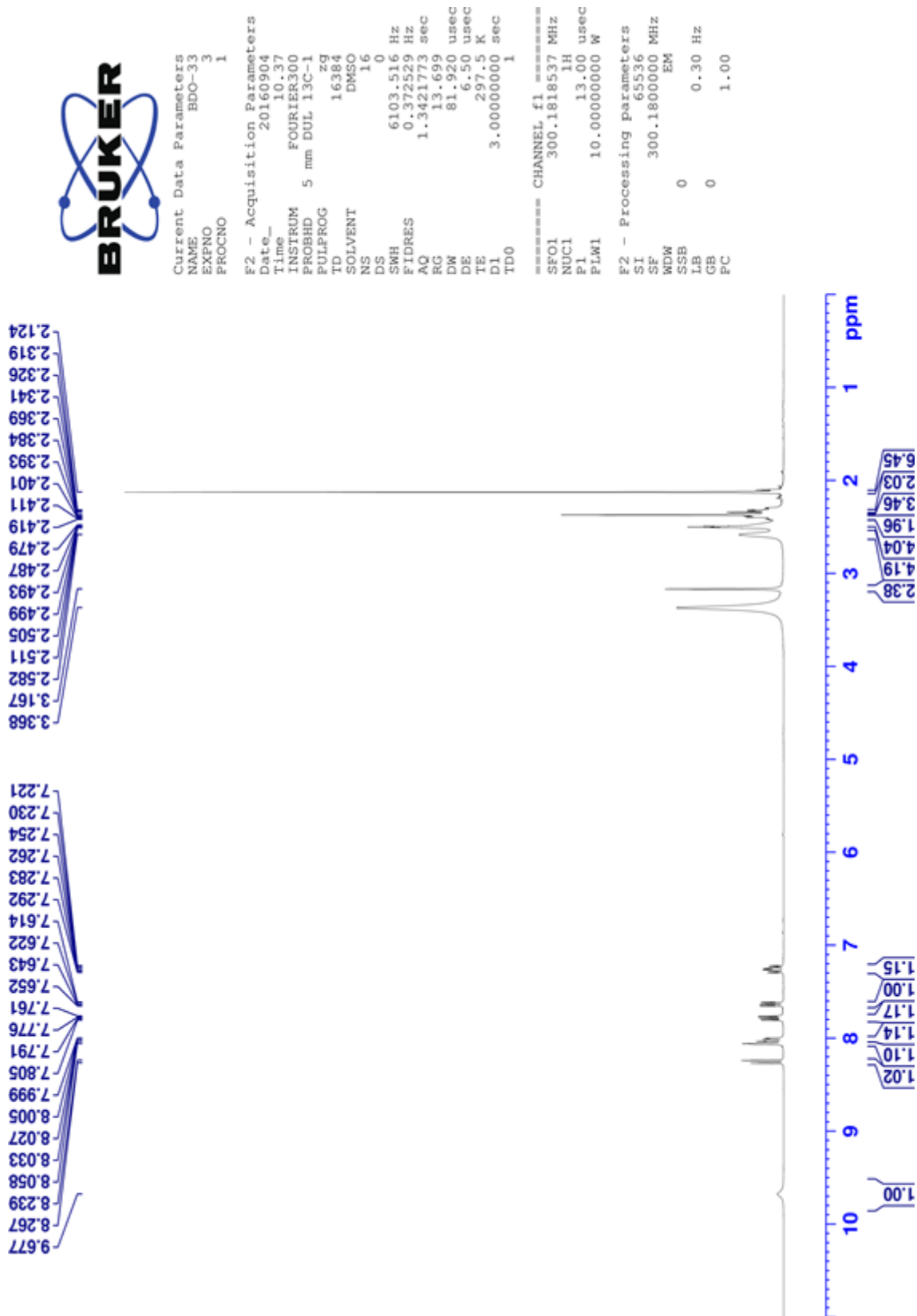
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₄H₃₀N₅O₂F için Hesaplanan: 440.2456 Bulunan: 440.2473

DOPNALAB

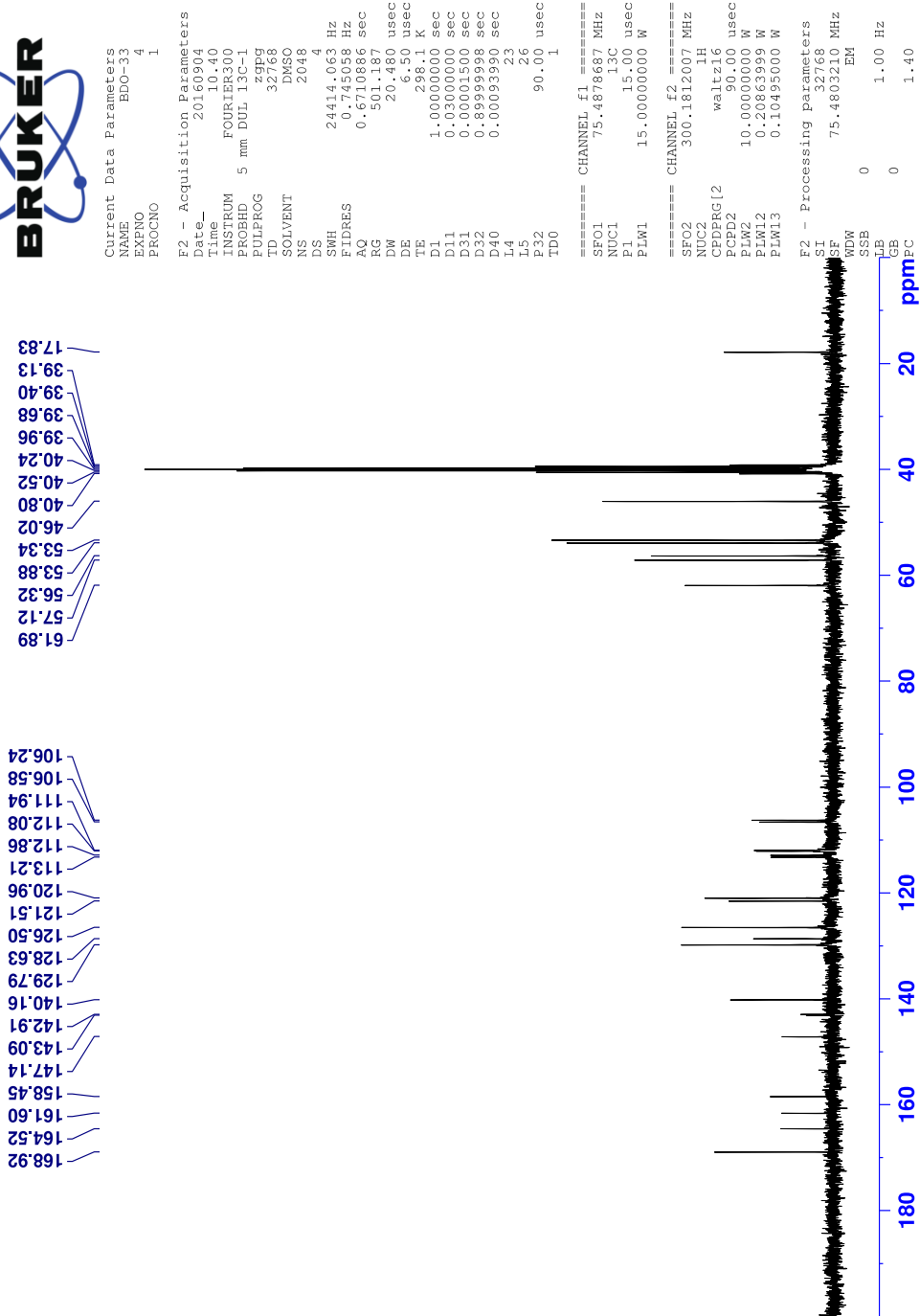
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 12:14:00
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\dierya\BDO seri\bd0-331.ispd
Spectrum name	bd0-331
Sample name	bd0-33
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.67. Bileşik 3k'ya ait IR spektrumu



Şekil 5.68. Bileşik 3k'ya ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.69. Bileşik 3k'ya ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\AnalizIderyal\BDO-33_47.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	7	42	O	2	2	5	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	19	28	F	1	0	2	Br	1	0	1					
N	3	4	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 9.0 - 15.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

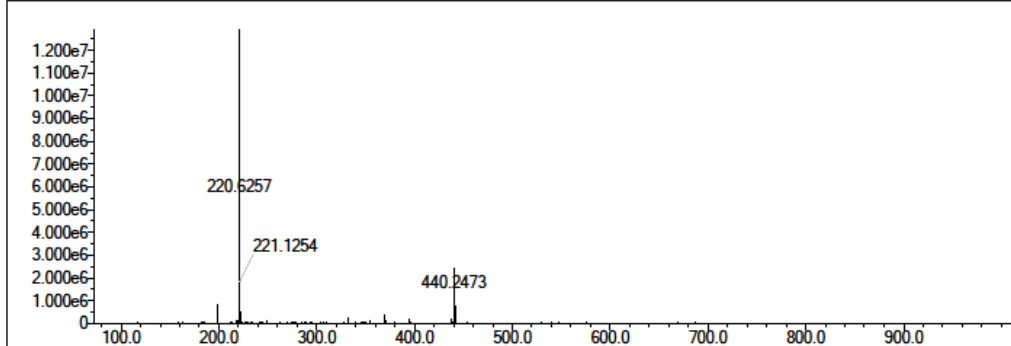
Electron Ions: both

Use MSn Info: no

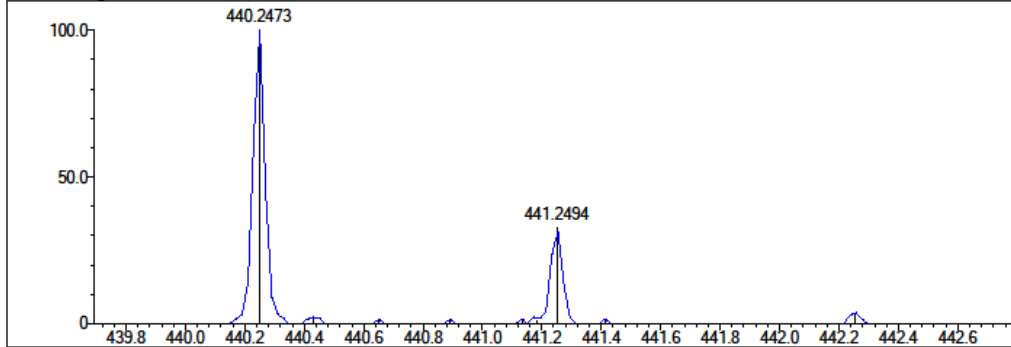
Isotope Res: 10000

Max Results: 500

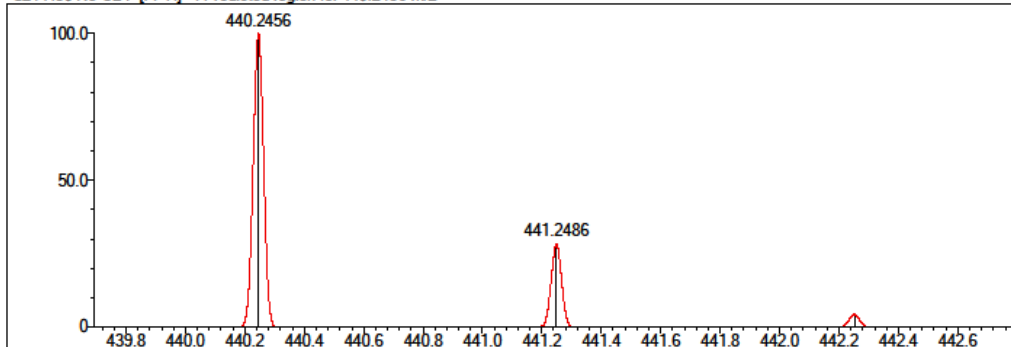
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.547 -> 3.547 Scan#: 533 -> 533



Measured region for 440.2473 m/z



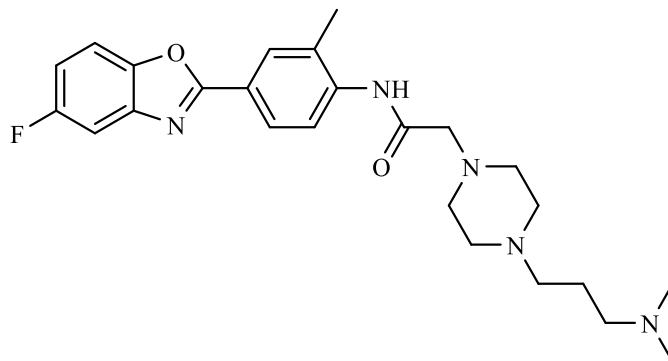
C24 H30 N5 O2 F [M+H]+ : Predicted region for 440.2456 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	72.48	C24 H30 N5 O2 F	[M+H]+	440.2473	440.2456	1.7	3.86	78.07	12.0

Şekil 5.70. Bileşik 3k'ya ait Kütle spektrumu

5.1.3.12. 2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-(5-florobenzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)asetamid (3l)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 131.3-133.1 °C. Verim %79

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3234 (N-H gerilim bandı), 2951 (C-H gerilim bandı), 1701 (Amit C=O gerilim bandı), 1502-1438 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1246 (C-N gerilim bandı), 1130 (C-O gerilim bandı), 842, 769 (1,3,4-Trisüstitüe benzene düzlem dışı deformasyon bandı).

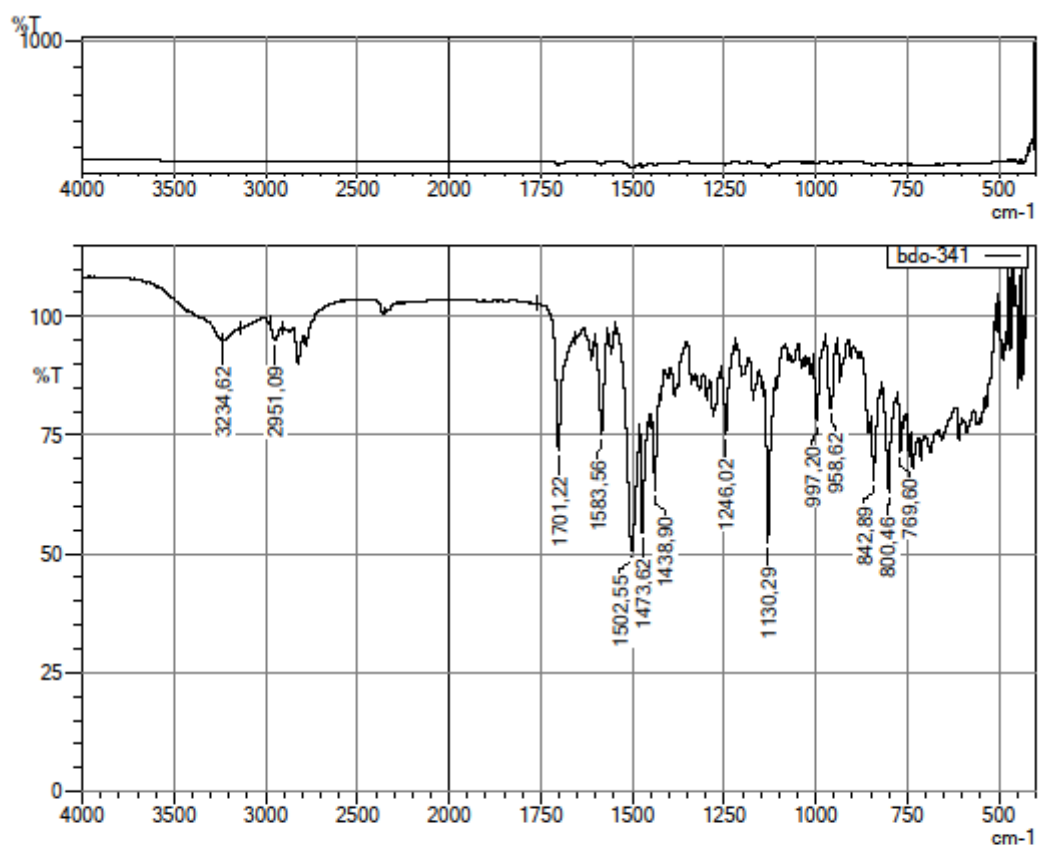
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1.53 (2H, p, $J=7.28$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.09 (6H, s, $-\text{CH}_3$), 2.18 (2H, t, $J=7.20$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.28 (2H, t, $J=7.30$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.36 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.43 (4H, y, piperazin), 2.59 (4H, y, piperazin), 3.17 (2H, s, $-\text{COCH}_2-$), 7.25 (1H, td, $J_1=9.30$ Hz, $J_2=2.61$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.63 (1H, dd, $J_1=8.80$ Hz, $J_2=2.50$ Hz, benzo[d]oksazol H₄), 7.79 (1H, dd, $J_1=8.91$ Hz, $J_2=4.40$ Hz, benzo[d]oksazol H₇), 8.15 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.01$ Hz, fenil H₆), 8.05 (1H, s, fenil H₂), 8.26 (1H, d, $J=8.46$ Hz, fenil H₅), 9.66 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 17.82 (1C, s, $-\text{CH}_3$), 25.02 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 45.70 (2C, s, $-\text{CH}_3$), 53.34 (2C, s, piperazin), 53.62 (2C, s, piperazin), 56.44 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 57.76 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 61.89 (1C, s, $-\text{COCH}_2-$), 106.41 (1C, d, $J_{\text{CF-2}}=25.73$ Hz, benzo[d]oksazol C₄), 112.01 (1C, d, $J_{\text{CF-3}}=10.25$ Hz, benzo[d]oksazol C₇), 113.03 (1C, d, $J_{\text{CF-2}}=26.09$ Hz, benzo[d]oksazol C₆), 120.92 (1C, s, fenil), 121.50 (1C, s, fenil), 126.51 (1C, s, fenil), 128.58 (1C, s, fenil), 129.78 (1C, s, fenil), 140.16 (1C, s, fenil C₁), 143.00 (1C, d, $J_{\text{CF-3}}=13.46$ Hz, benzo[d]oksazol C_{3a}), 147.14 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 160.02 (1C, d, $J_{\text{CF-1}}=236.39$ Hz, benzo[d]oksazol C₅), 164.52 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 168.92 (1C, s, C=O).

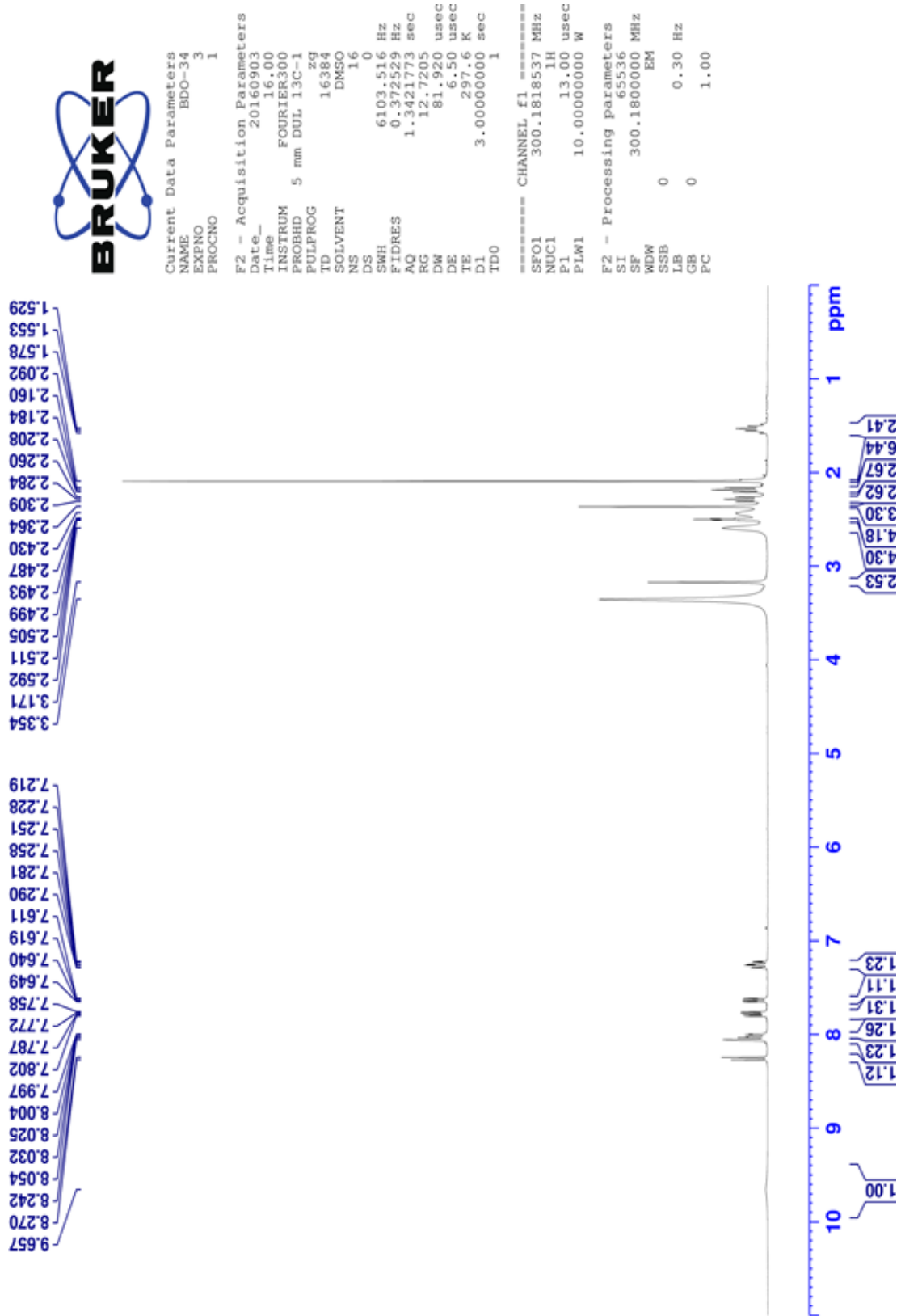
HRMS ($-m/z$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₅H₃₂N₅O₂F için Hesaplanan: 454.2613 Bulunan: 454.2609

DOPNALAB

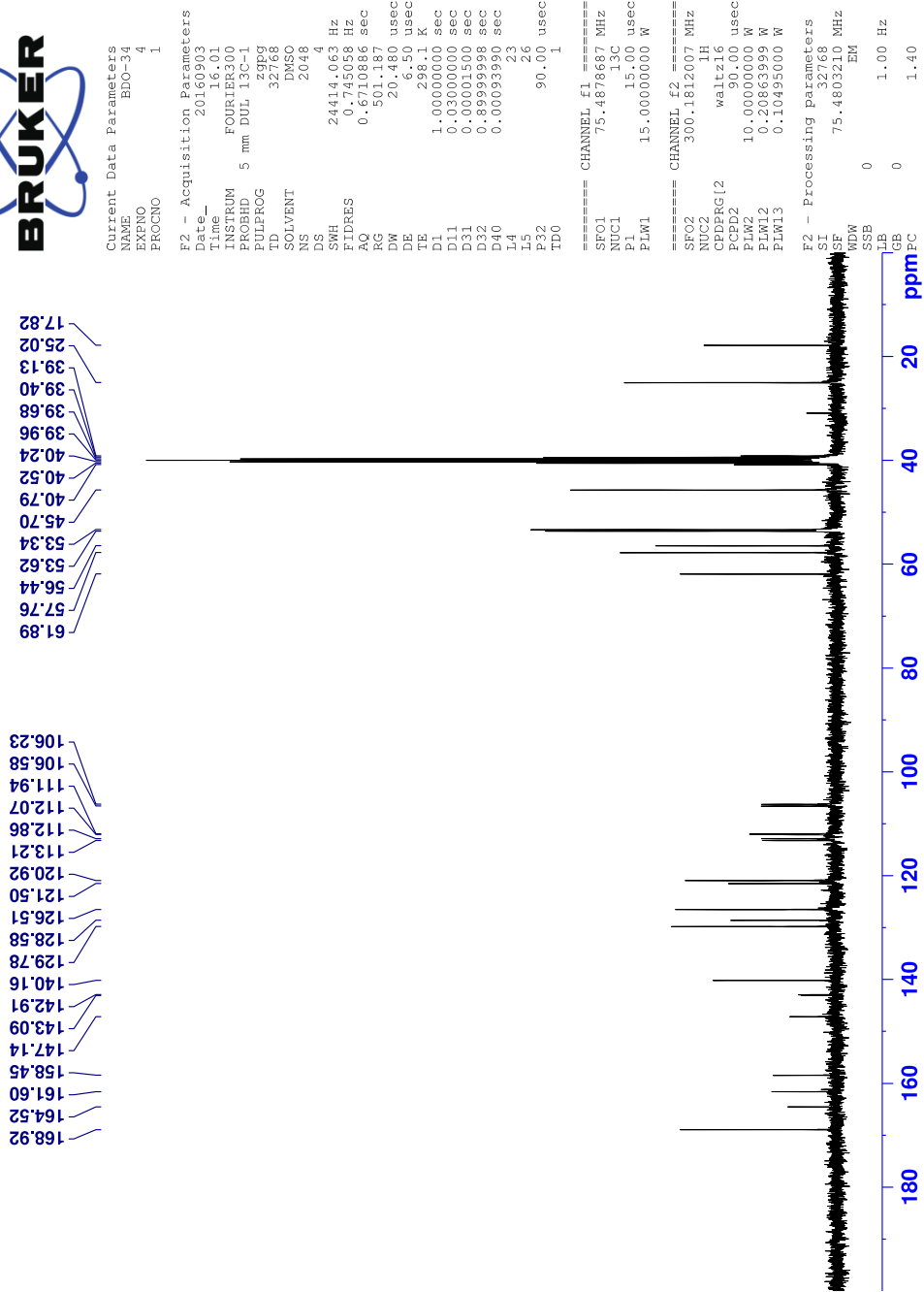
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 12:15:50
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\dierya\BDO seri\bd0-341.ispd
Spectrum name	bd0-341
Sample name	bd0-34
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.71. Bileşik 3l'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.72. Bileşik 3l'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.73. Bileşik 3l'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deriyal\BDO-34_48.lcd

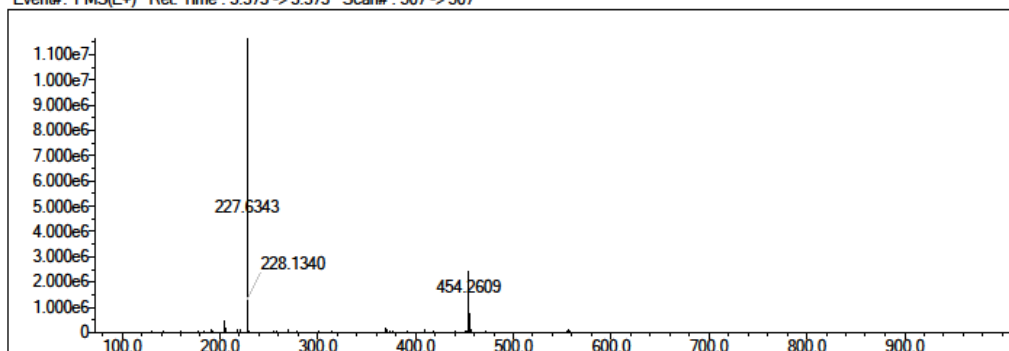
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	7	42	O	2	2	5	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	19	28	F	1	0	2	Br	1	0	1					
N	3	4	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

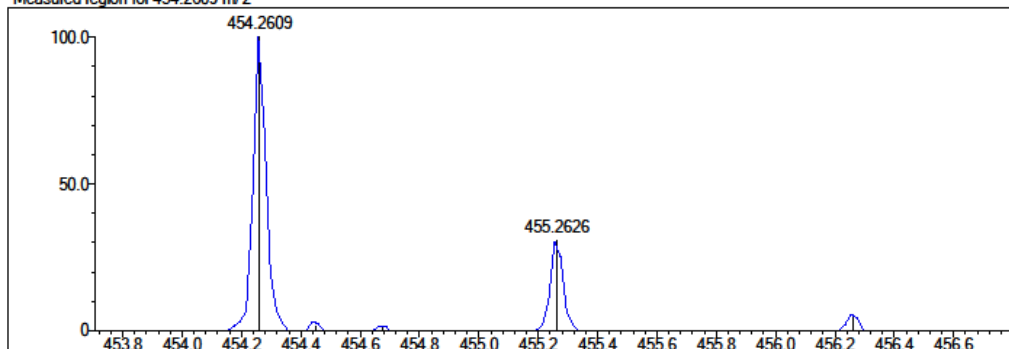
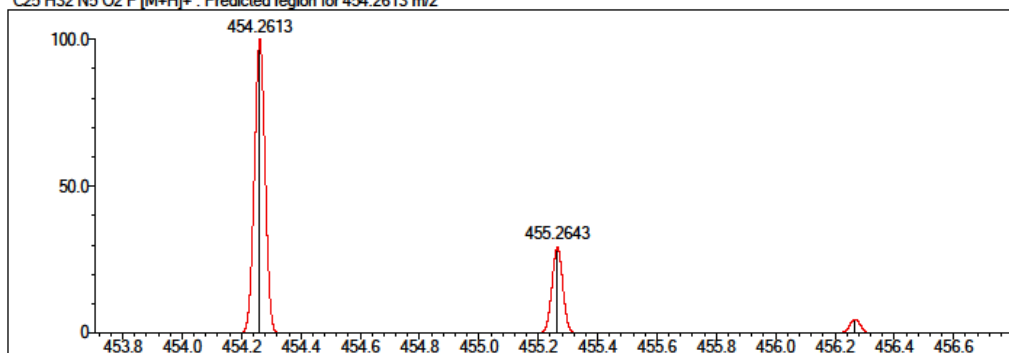
DBE Range: 9.0 - 15.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.373 -> 3.373 Scan#: 507 -> 507



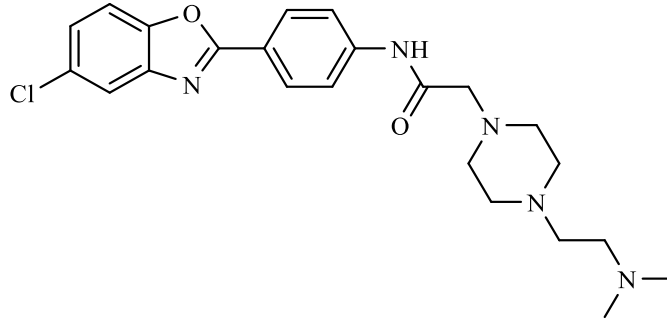
Measured region for 454.2609 m/z

C25 H32 N5 O2 F [M+H]⁺ : Predicted region for 454.2613 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	65.41	C25 H32 N5 O2 F	[M+H] ⁺	454.2609	454.2613	-0.4	-0.88	65.41	12.0

Şekil 5.74. Bileşik 31'ye ait Kütle spektrumu

5.1.3.13. N-(4-(5-klorobenzo[d]oksazol-2-il)fenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)asetamid (3m)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 153.3-155.9 °C. Verim %80

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3325 (N-H gerilim bandı), 2941 (C-H gerilim bandı), 1691 (Amit C=O gerilim bandı), 1606-1409 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1257 (C-N gerilim bandı), 1060 (C-O gerilim bandı), 846 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

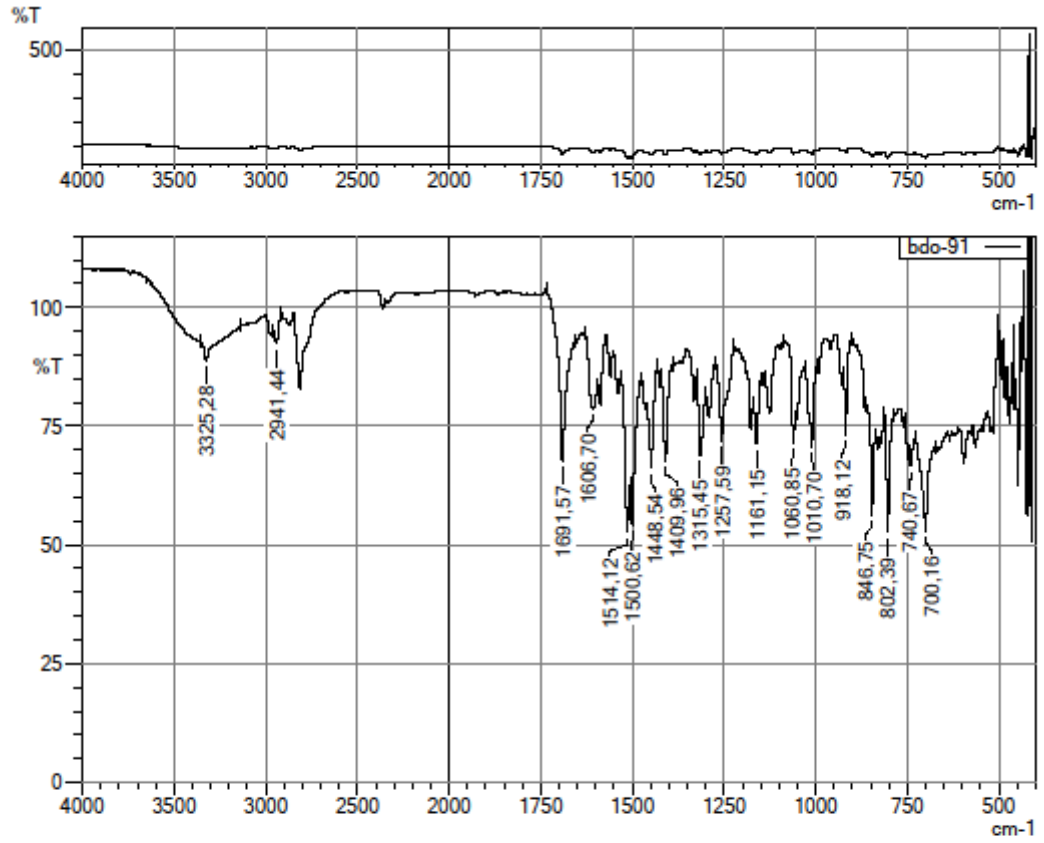
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.11 (6H, s, -CH₃), 2.30-2.33 (2H, m, -CH₂-), 2.35-2.37 (2H, m, -CH₂-), 2.46 (4H, y, piperazin), 2.52 (4H, y, piperazin), 3.15 (2H, s, -COCH₂-), 7.44 (1H, dd, $J_1=8.64$ Hz, $J_2=2.16$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.79 (1H, d, $J=8.67$ Hz, benzo[d]oksazol H₇), 7.86 (1H, s, benzo[d]oksazol H₄), 7.88 (2H, d, $J=8.85$ Hz, fenil H₃,H₅), 8.13 (2H, d, $J=8.82$ Hz, fenil H₂,H₆), 10.11 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 46.00 (2C, s, -CH₂-), 53.23 (2C, s, piperazin), 53.38 (2C, s, piperazin), 56.33 (1C, s, -CH₂-), 57.06 (1C, s, -CH₂-), 62.28 (1C, s, -COCH₂-), 112.60 (1C, s, benzo[d]oksazol C₇), 119.66 (1C, s, benzo[d]oksazol C₄), 119.98 (2C, s, fenil C₃,C₅), 120.93 (1C, s, fenil C₄), 125.63 (1C, s, benzo[d]oksazol C₆), 128.88 (2C, s, fenil C₂,C₆), 129.43 (1C, s, benzo[d]oksazol C₅), 142.70 (1C, s, fenil C₁), 143.40 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 149.41 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 164.18 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 169.47 (1C, s, C=O).

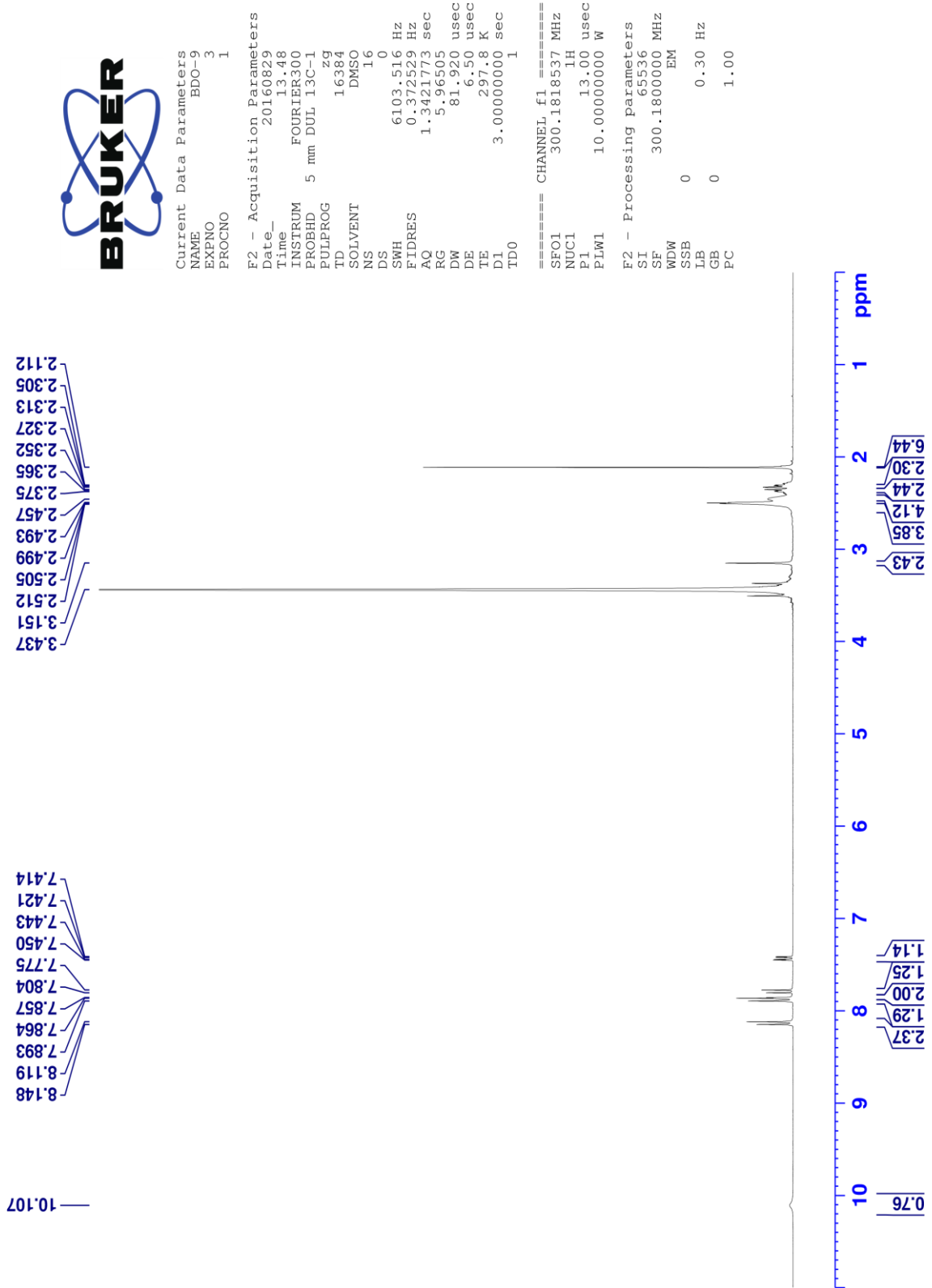
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₃H₂₈ClN₅O₂ için Hesaplanan: 442.2004 Bulunan: 442.1993

DOPNALAB

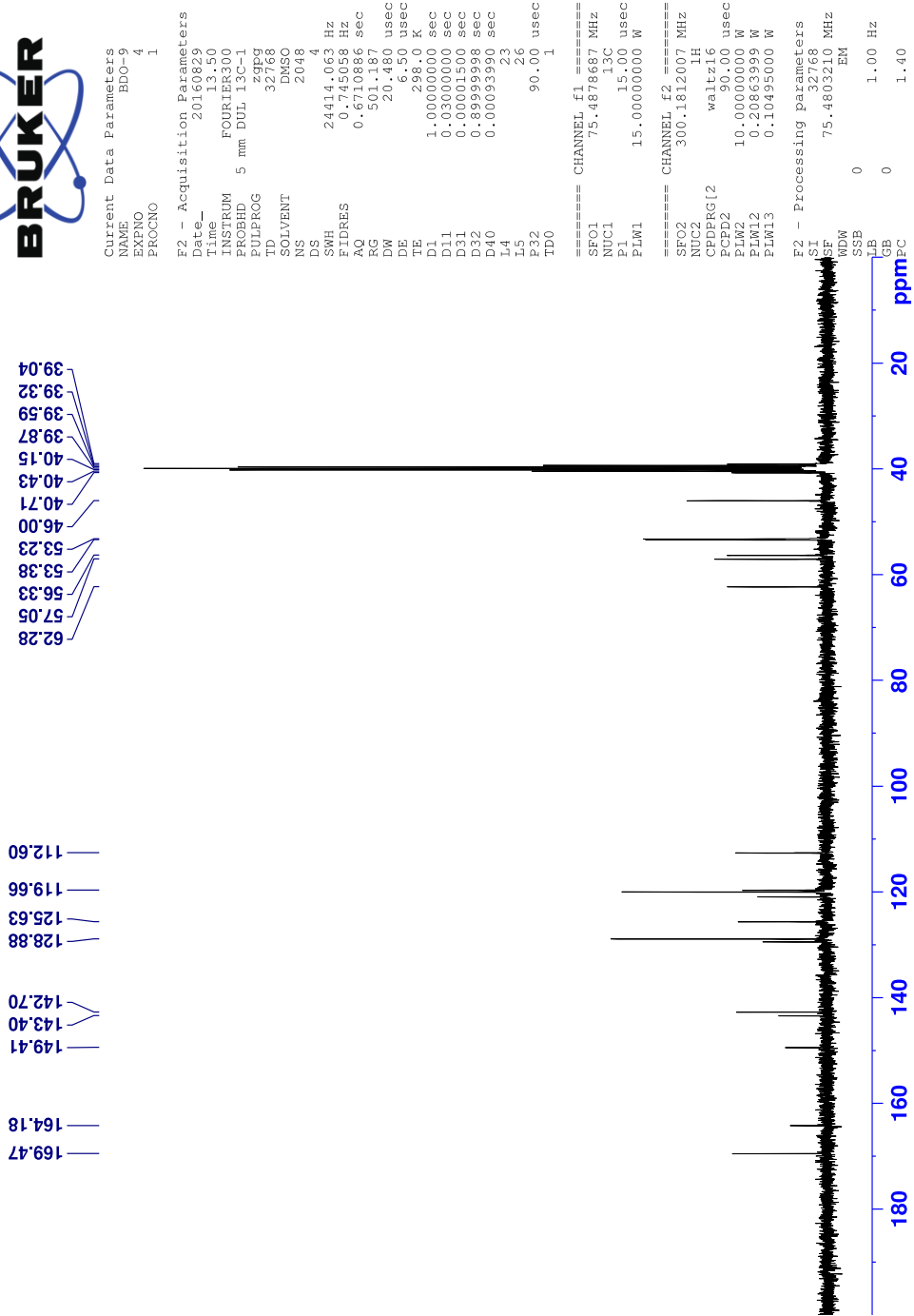
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 11:11:15
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\denya\BDO seri\bd0-91.lsp
Spectrum name	bd0-91
Sample name	bd0-9
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.75. Bileşik 3m'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.76. Bileşik 3m'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.77. Bileşik 3m'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analysis\BDO-9_16.lcd

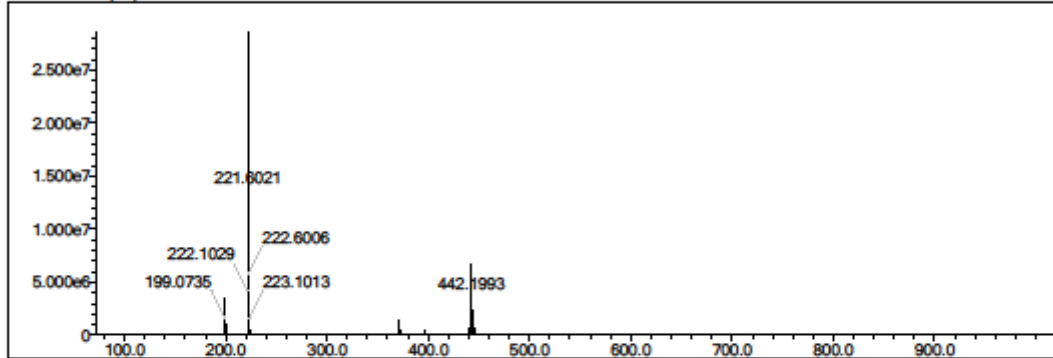
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	4	50	O	2	0	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	5	32	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

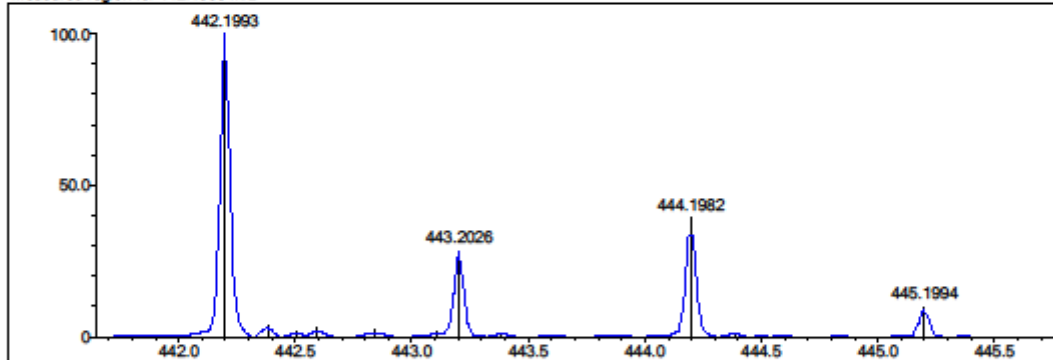
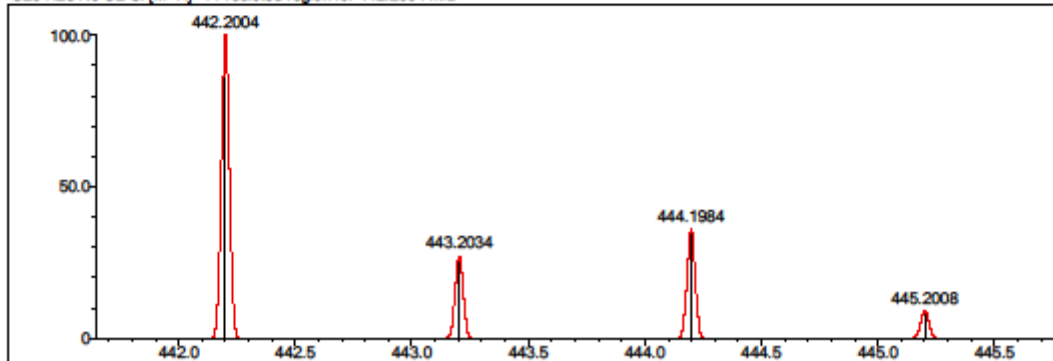
DBE Range: 10.0 - 20.0
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.880 -> 2.973 Scan#: 433 -> 447



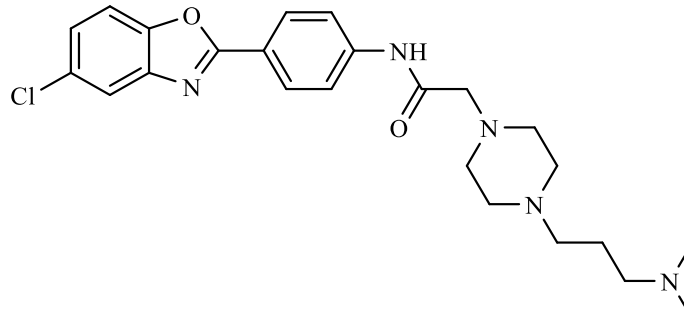
Measured region for 442.1993 m/z

C23 H28 N5 O2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 442.2004 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	81.12	C23 H28 N5 O2 Cl	[M+H] ⁺	442.1993	442.2004	-1.1	-2.49	84.26	12.0

Şekil 5.78. Bileşik 3m'ye ait Kütle spektrumu

5.1.3.14. *N*-(4-(5-klorobenzo[d]oksazol-2-il) fenil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)asetamid (3n)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 158.7-160.9 °C. Verim %77

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3251 (N-H gerilim bandı), 2972 (C-H gerilim bandı), 1705 (Amit C=O gerilim bandı), 1537-1415 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1255 (C-N gerilim bandı), 1060 (C-O gerilim bandı), 846 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

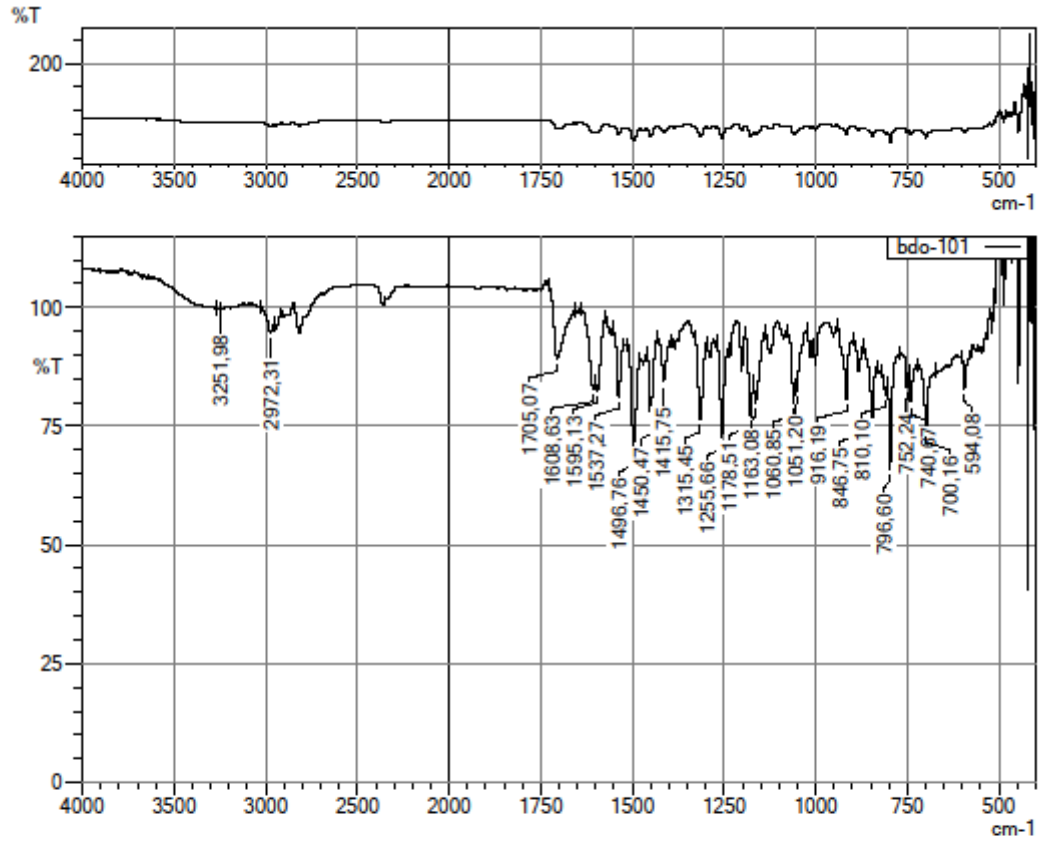
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1.51 (2H, p, $J=7.28$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.07 (6H, s, $-\text{CH}_3$), 2.16 (2H, t, $J=7.20$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.25 (2H, t, $J=7.30$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.40 (4H, y, piperazin), 2.53 (4H, y, piperazin), 3.15 (2H, s, $-\text{COCH}_2-$), 7.42 (1H, dd, $J_1=8.64$ Hz, $J_2=2.01$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.77 (1H, d, $J=8.67$ Hz, benzo[d]oksazol H₇), 7.83 (1H, s, benzo[d]oksazol H₄), 7.87 (2H, d, $J=8.73$ Hz, fenil H₃,H₅), 8.11 (2H, d, $J=8.67$ Hz, fenil H₂,H₆), 10.10 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 24.94 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 45.64 (2C, s, $-\text{CH}_3$), 53.09 (2C, s, piperazin), 53.23 (2C, s, piperazin), 56.44 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 57.75 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 62.28 (1C, s, $-\text{COCH}_2-$), 112.56 (1C, s, benzo[d]oksazol C₇), 119.63 (1C, s, benzo[d]oksazol C₄), 119.95 (2C, s, fenil C₃,C₅), 120.91 (1C, s, fenil C₄), 125.59 (1C, s, benzo[d]oksazol C₆), 128.84 (2C, s, fenil C₂,C₆), 129.41 (1C, s, benzo[d]oksazol C₅), 142.68 (1C, s, fenil C₁), 143.39 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 149.38 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 164.15 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 169.44 (1C, s, C=O).

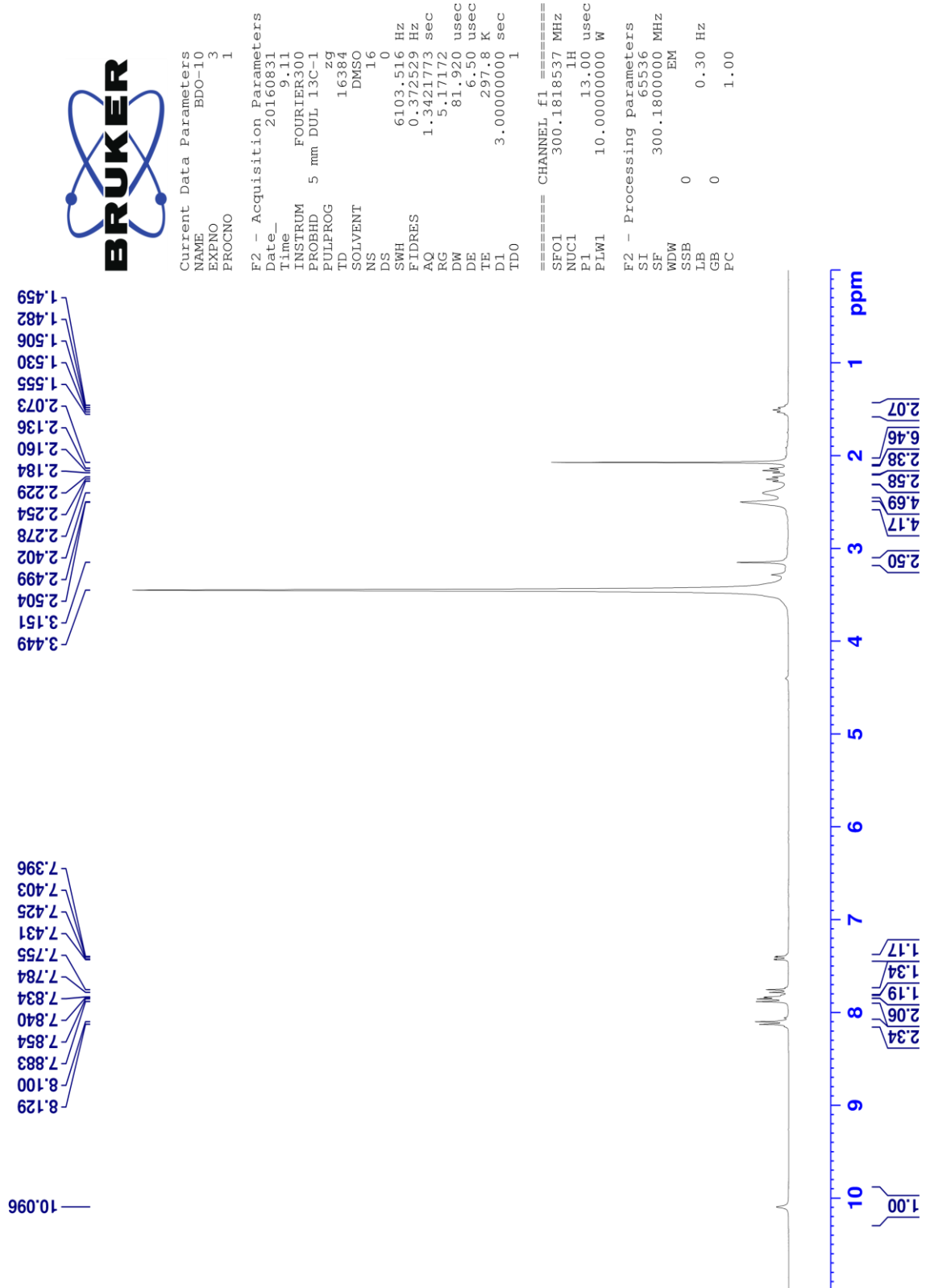
HRMS ($-m/z$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₄H₃₀ClN₅O₂ için Hesaplanan: 456.2161 Bulunan: 456.2150

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 11:13:11
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnlab\Desktop\dierya\BDO seri\bd0-101.ispd
Spectrum name	bd0-101
Sample name	bd0-10
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.79. Bileşik 3n'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.80. Bileşik 3n'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Current Data Parameters
NAME BDO-10
EXPNO 4
PROCNO 1

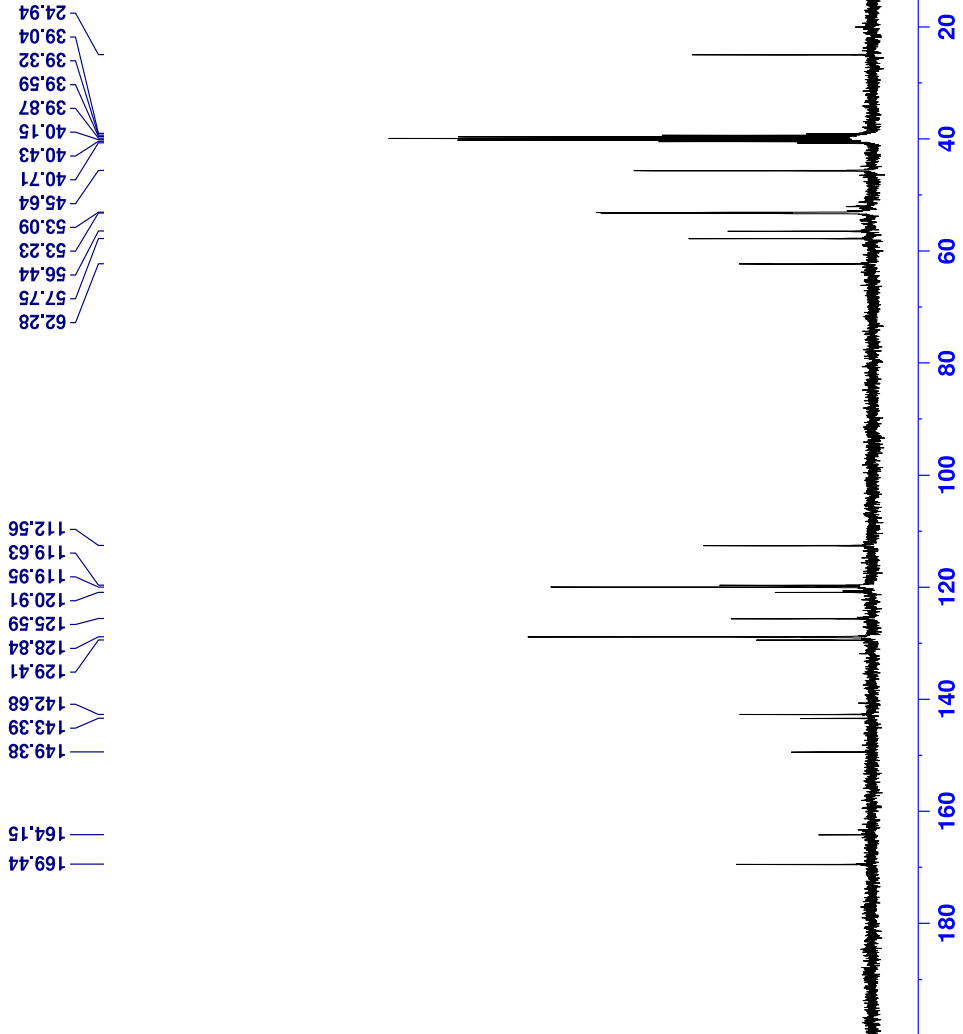
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160831
Time 9.13
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 1699
DS 4
SWH 24414.063 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 1.0000000 sec
d11 0.0500000 sec
d31 0.0000000 sec
d32 0.9999998 sec
d40 0.0000000 sec
L4 23
L5 23
L6 26
P3 90.00 usec
P32 1
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waitz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.00000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0
GB 0
PC 1.00 Hz
1.40



Şekil 5.81. Bileşik 3n'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analysis\BDO-10_17.Iod

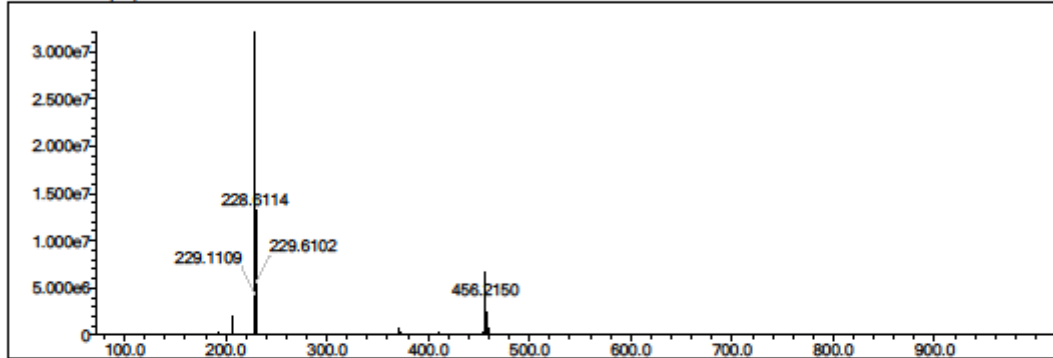
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	4	50	O	2	0	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	5	32	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

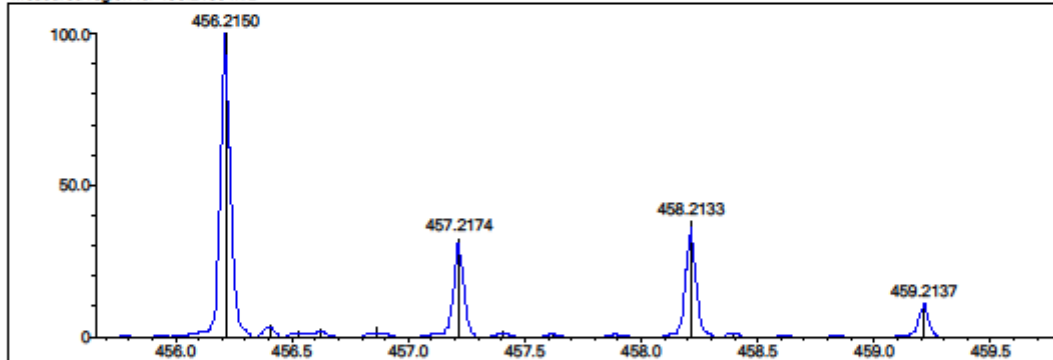
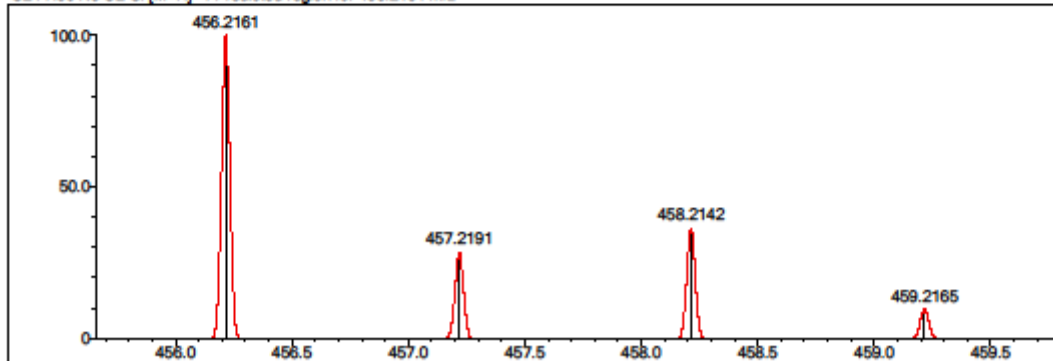
DBE Range: 10.0 - 20.0
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: no
 Isotope Res: 10000
 Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.120 -> 3.120 Scan#: 469 -> 469



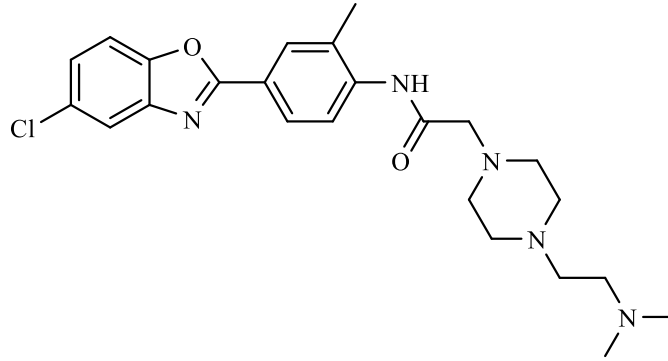
Measured region for 456.2150 m/z

C24 H30 N5 O2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 456.2161 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	81.05	C24 H30 N5 O2 Cl	[M+H] ⁺	456.2150	456.2161	-1.1	-2.41	84.01	12.0

Şekil 5.82. Bileşik 3n'ye ait Kütle spektrumu

5.1.3.15. N-(4-(5-klorobenzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)asetamid (3o)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 51.1-53.9 °C. Verim %79

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3371 (N-H gerilim bandı), 2829 (C-H gerilim bandı), 1668 (Amit C=O gerilim bandı), 1514-1446 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1255 (C-N gerilim bandı), 1128 (C-O gerilim bandı), 800, 734 (1,3,4-Trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

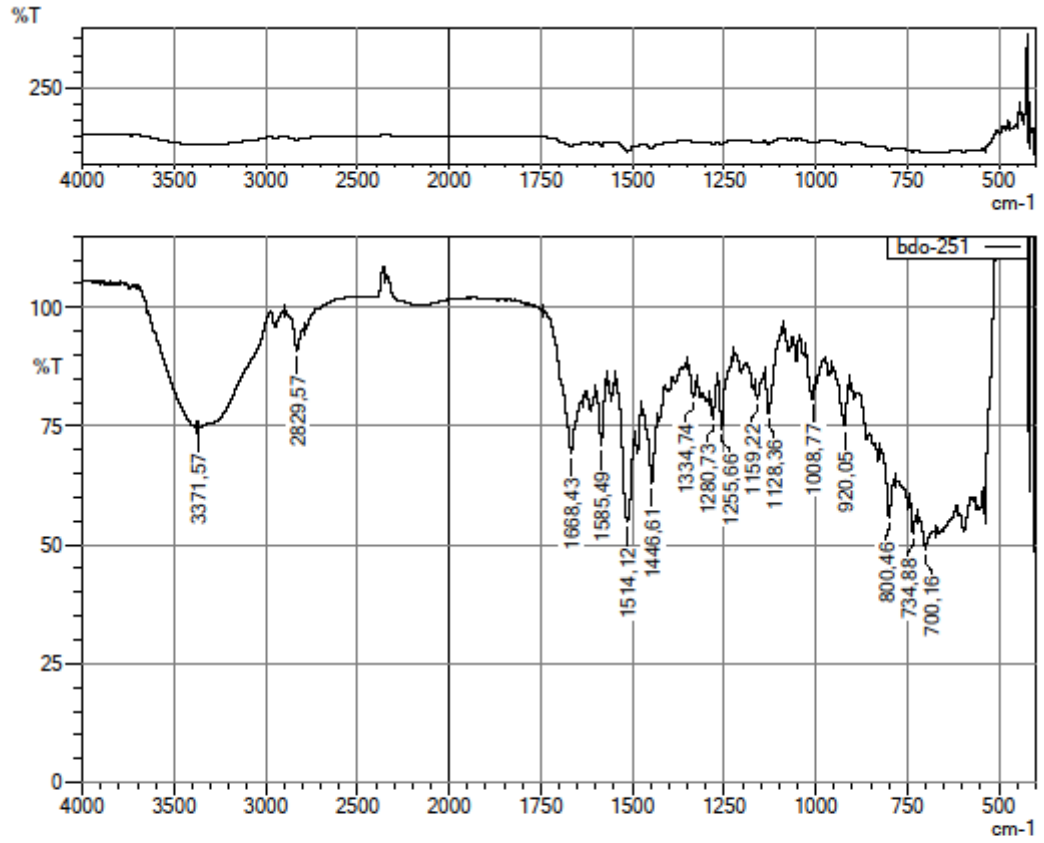
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.12 (6H, s, -CH₃), 2.29-2.32 (2H, m, -CH₂-), 2.34-2.36 (2H, m, -CH₂-), 2.36 (3H, s, -CH₃), 2.49 (4H, y, piperazin), 2.58 (4H, y, piperazin), 3.16 (2H, s, -COCH₂-), 7.44 (1H, dd, $J_1=2.13$ Hz, $J_2=8.64$ Hz, benzo[d]oksazol H₆), 7.78 (1H, d, $J=8.67$ Hz, benzo[d]oksazol H₇), 7.85 (1H, d, $J=2.10$ Hz, benzo[d]oksazol H₄), 8.02 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.01$ Hz, fenil H₆), 8.05 (1H, s, fenil H₂), 8.25 (1H, d, $J=8.46$ Hz, fenil H₅), 9.68 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 17.82 (1C, s, -CH₃), 46.01 (2C, s, -CH₃), 53.33 (2C, s, piperazin), 53.88 (2C, s, piperazin), 56.31 (1C, s, -CH₂-), 57.10 (1C, s, -CH₂-), 61.88 (1C, s, -COCH₂-), 112.59 (1C, s, benzo[d]oksazol C₇), 119.67 (1C, s, benzo[d]oksazol C₄), 120.92 (1C, s, fenil), 121.31 (1C, s, fenil), 125.65 (1C, s, benzo[d]oksazol C₆), 126.60 (1C, s, fenil), 128.60 (1C, s, fenil), 129.42 (1C, s, benzo[d]oksazol C₅), 129.87 (1C, s, fenil), 140.24 (1C, s, fenil C₁), 143.40 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 149.42 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 164.16 (1C, s, benzo[d]oksazol C₂), 168.94 (1C, s, C=O).

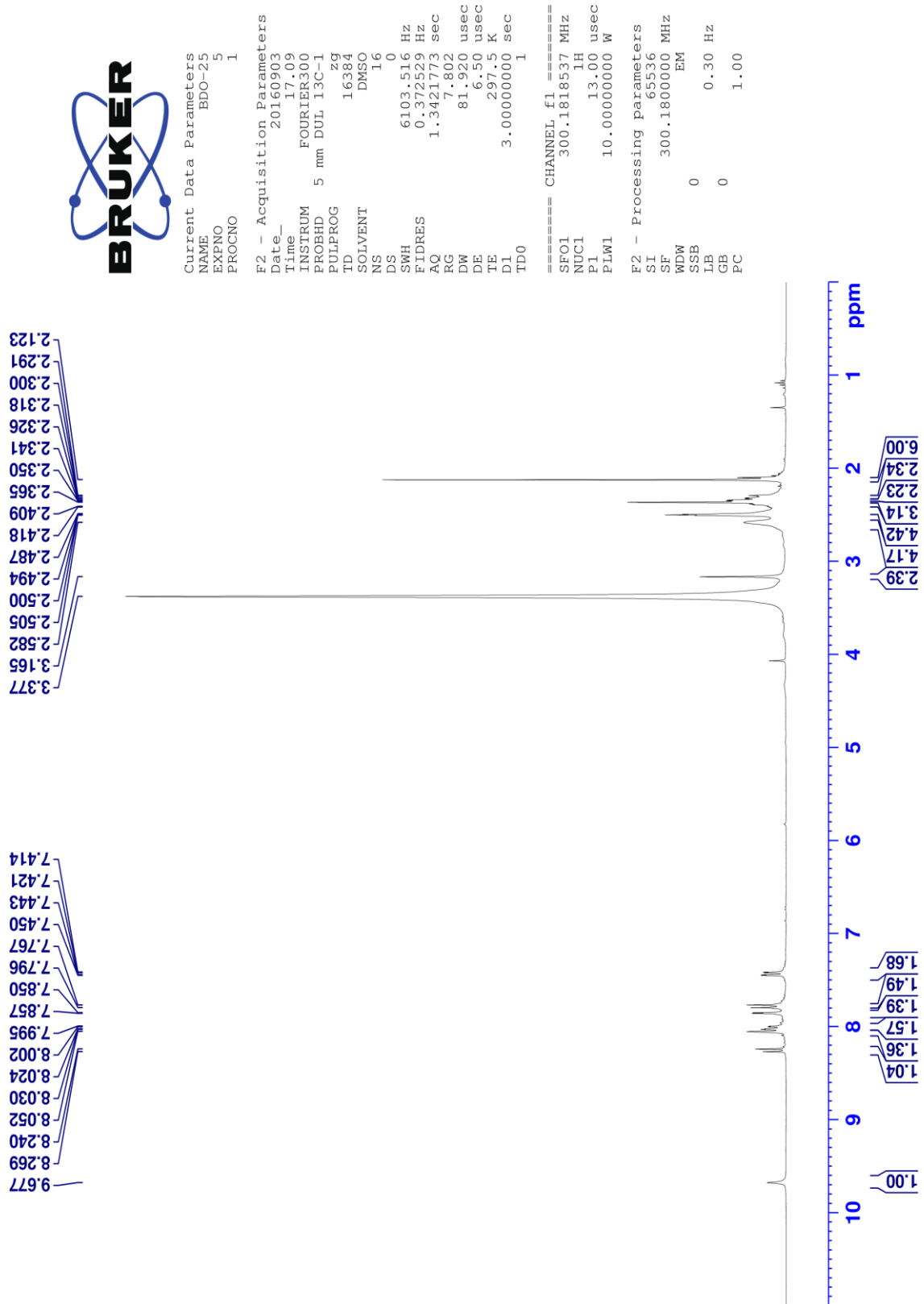
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₄H₃₀ClN₅O₂ için Hesaplanan: 456.2161 Bulunan: 456.2156

DOPNALAB

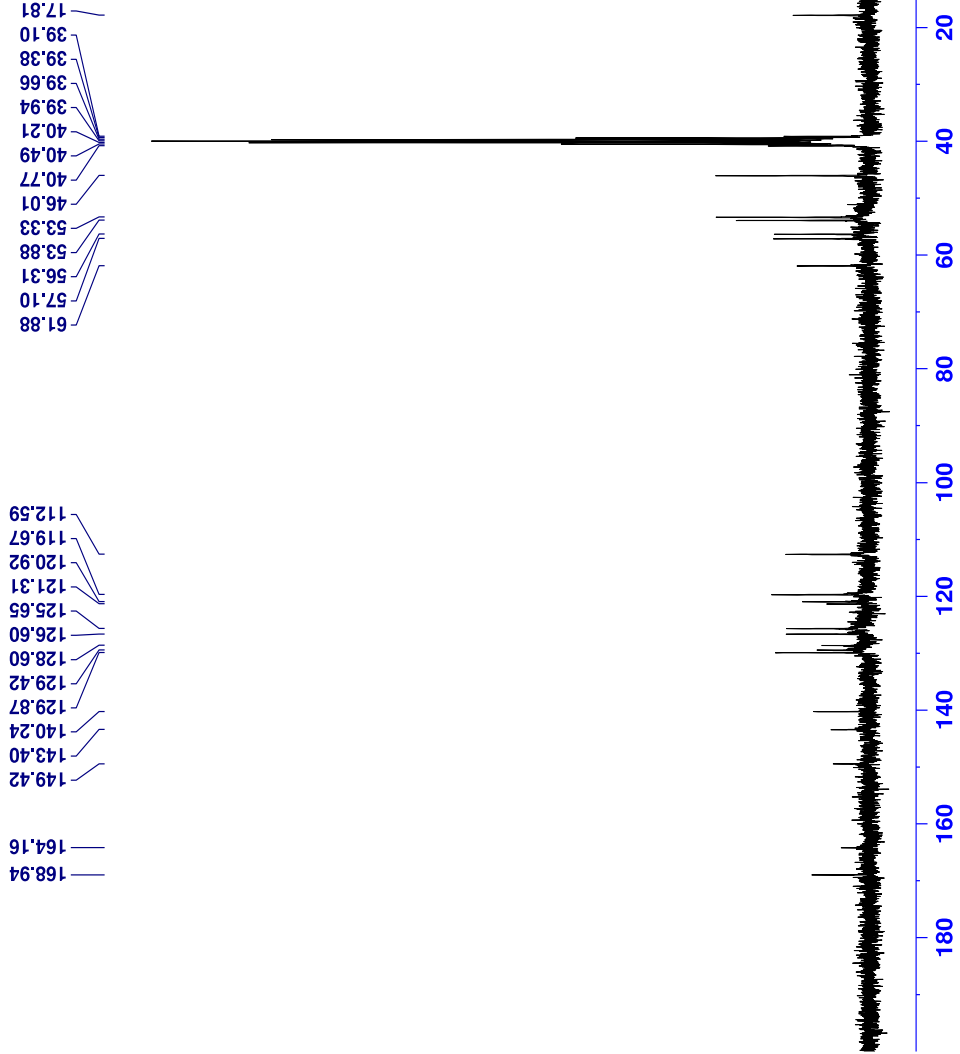
Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 11:49:40
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\dierya\BDO seri\bd0-251.ispd
Spectrum name	bd0-251
Sample name	bd0-25
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.83. Bileşik 3o'ya ait IR spektrumu



Şekil 5.84. Bileşik 3o'ya ait ^1H -NMR spektrumu



Current Data Parameters
NAME BDO-25
EXPNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160903
Time 17.14
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 1787
DS 4
SWH 24414.063 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 1.000000 sec
D11 0.000000 sec
D31 0.000100 sec
D32 0.8999998 sec
D40 0.0003990 sec
L4 23
L5 26
P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SF01 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SF02 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.0000000 W
PLW12 0.2086399 W
PLW13 0.1049500 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 0
PC 1.40

Şekil 5.85. Bileşik 30'ya ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\denyal\BDO-25_39.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	7	42	O	2	2	5	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	19	28	F	1	0	2	Br	1	0	1					
N	3	4	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 9.0 - 15.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

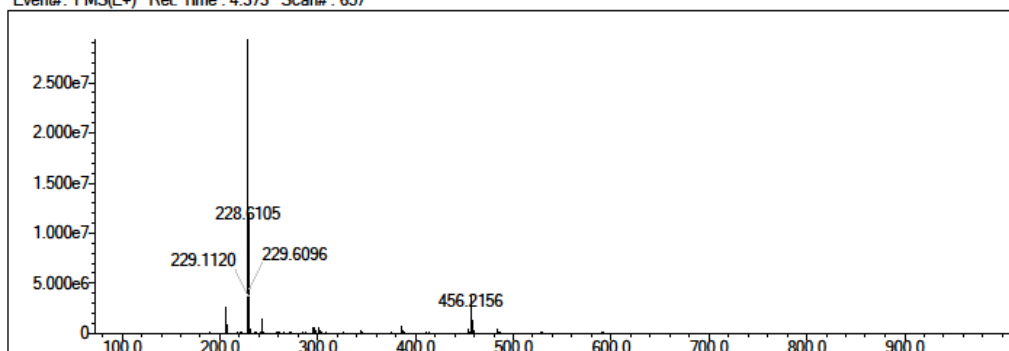
Electron Ions: both

Use MSn Info: no

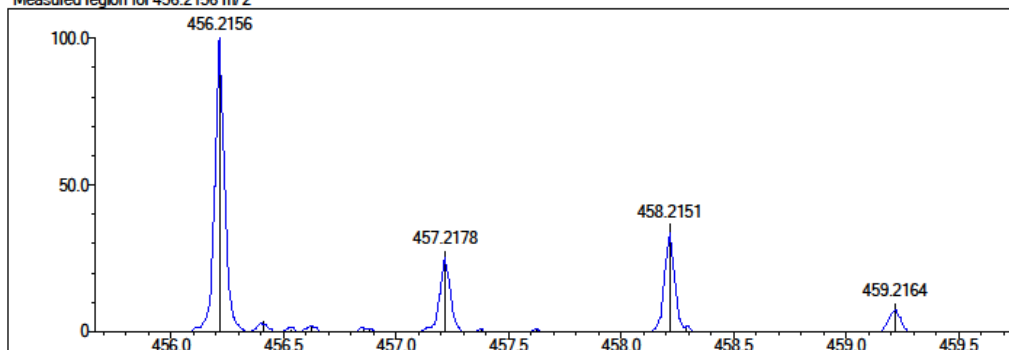
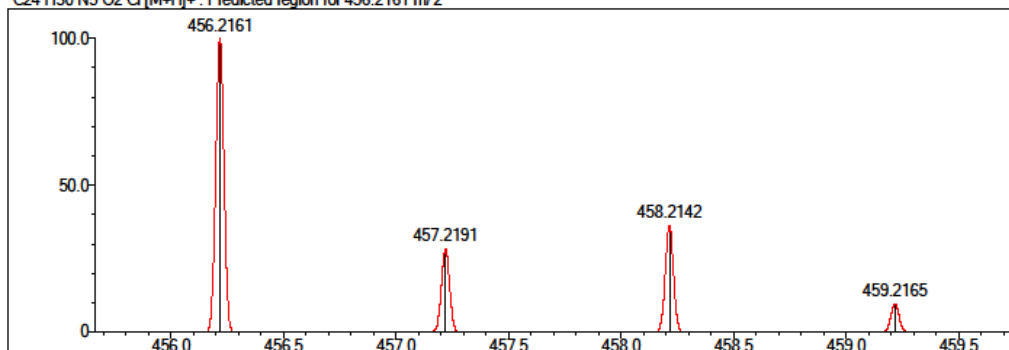
Isotope Res: 10000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.373 Scan#: 657



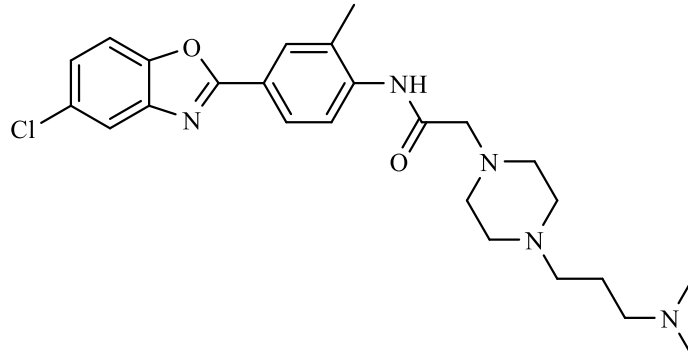
Measured region for 456.2156 m/z

C24 H30 N5 O2 Cl [M+H]⁺: Predicted region for 456.2161 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	83.06	C24 H30 N5 O2 Cl	[M+H] ⁺	456.2156	456.2161	-0.5	-1.10	83.26	12.0

Şekil 5.86. Bileşik 3o'ya ait Kütle spektrumu

5.1.3.16. N-(4-(5-klorobenzo[d]oksazol-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)asetamid (3p)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 131.8-133.0 °C. Verim %77

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3242 (N-H gerilim bandı), 2943 (C-H gerilim bandı), 1693 (Amit C=O gerilim bandı), 1512-1400 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1255 (C-N gerilim bandı), 1128 (C-O gerilim bandı), 856, 736 (1,3,4-Trisüstitüe benzene düzlem dışı deformasyon bandı).

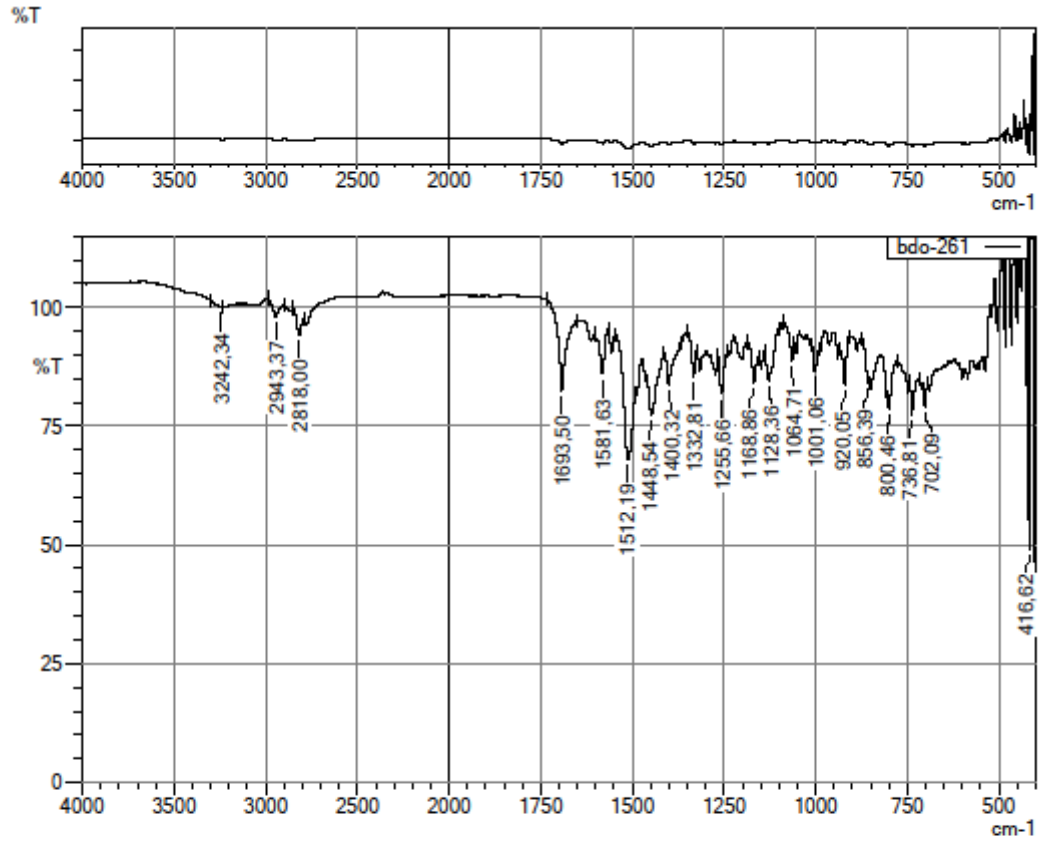
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 1.54 (2H, p, $J=7.28$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.09 (6H, s, $-\text{CH}_3$), 2.19 (2H, t, $J=7.20$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.29 (2H, t, $J=7.30$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 2.37 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.43 (4H, y, piperazin), 2.59 (4H, y, piperazin), 3.15 (2H, s, $-\text{COCH}_2-$), 7.44 (1H, dd, $J_1=2.13$ Hz, $J_2=8.64$ Hz, benzo[d]oksazol H_6), 7.79 (1H, d, $J=8.67$ Hz, benzo[d]oksazol H_7), 7.86 (1H, d, $J=2.10$ Hz, benzo[d]oksazol H_4), 8.02 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.01$ Hz, fenil H_6), 8.06 (1H, s, fenil H_2), 8.26 (1H, d, $J=8.46$ Hz, fenil H_5), 9.68 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 17.82 (1C, s, $-\text{CH}_3$), 25.02 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 45.69 (2C, s, $-\text{CH}_3$), 53.34 (2C, s, piperazin), 53.62 (2C, s, piperazin), 56.44 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 57.76 (1C, s, $-\text{CH}_2-$), 61.88 (1C, s, $-\text{COCH}_2-$), 112.58 (1C, s, benzo[d]oksazol C_7), 119.68 (1C, s, benzo[d]oksazol C_4), 120.89 (1C, s, fenil), 121.31 (1C, s, fenil), 125.64 (1C, s, benzo[d]oksazol C_6), 126.61 (1C, s, fenil), 128.57 (1C, s, fenil), 129.42 (1C, s, benzo[d]oksazol C_5), 129.87 (1C, s, fenil), 140.25 (1C, s, fenil C_1), 143.41 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{3a}), 149.42 (1C, s, benzo[d]oksazol C_{7a}), 164.17 (1C, s, benzo[d]oksazol C_2), 168.93 (1C, s, C=O).

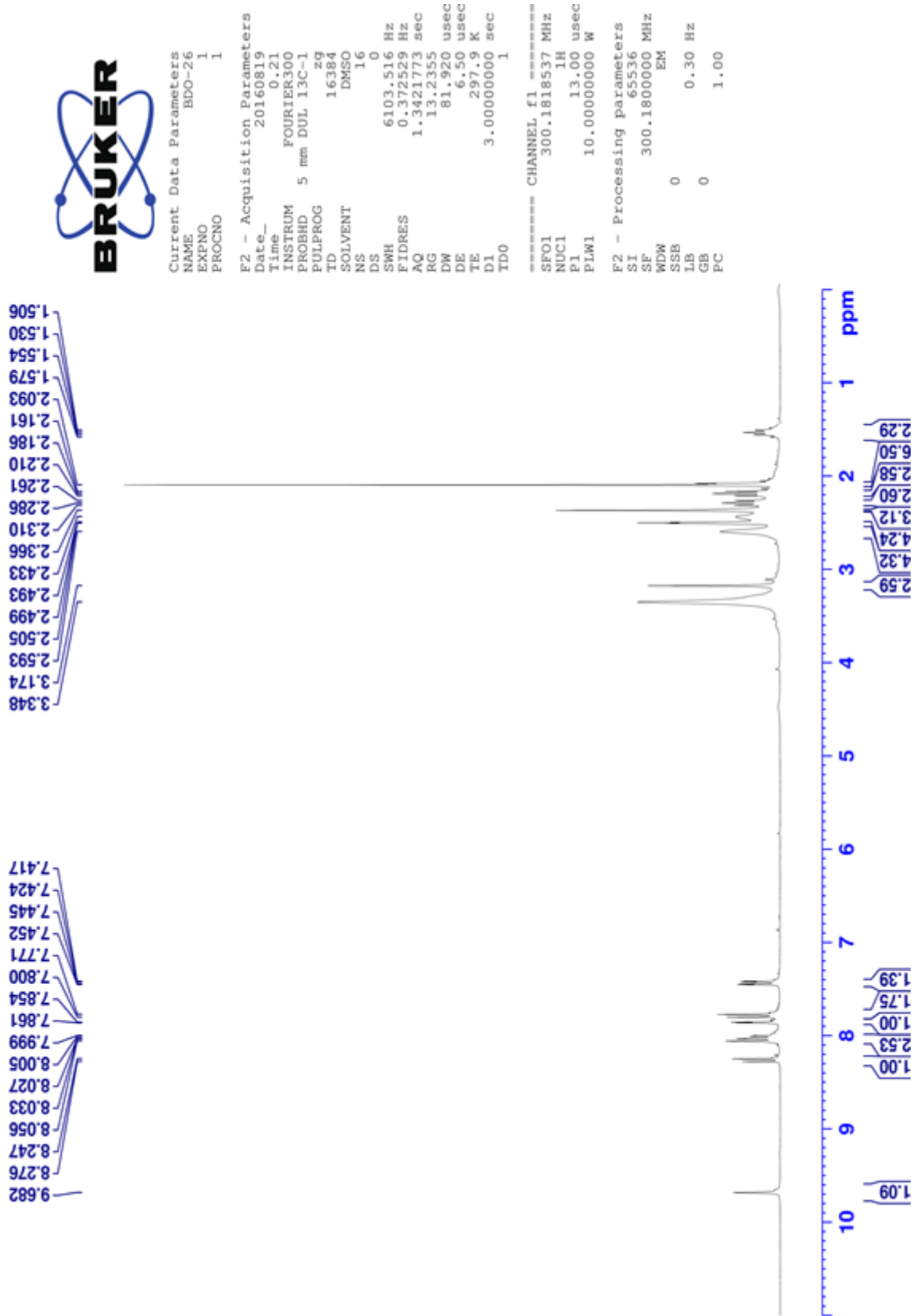
HRMS ($-m/z$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_2$ için Hesaplanan: 470.2317 Bulunan: 470.2330

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	14.11.2016 11:56:23
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\dierya\BDO seri\bd0-261.ispd
Spectrum name	bd0-261
Sample name	bd0-26
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.87. Bileşik 3p'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.88. Bileşik 3p'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Current Data Parameters
NAME EDO-26
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20160819
Time 0.23
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.063 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.671086 sec
RG 501.187
DM 20.680 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 1.000000 sec
D11 0.000000 sec
D31 0.000150 sec
D32 0.885888 sec
D40 0.000390 sec
L4 23
L5 26
F32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.467687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PL1 15.0000000 M

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.181207 MHz
NUC2 1H
P2 15.00 usec
PL2 15.0000000 M
SFO3 300.181207 MHz
NUC3 1H
P3 15.00 usec
PL3 15.0000000 M
SFO4 300.181207 MHz
NUC4 1H
P4 15.00 usec
PL4 15.0000000 M
SFO5 300.181207 MHz
NUC5 1H
P5 15.00 usec
PL5 15.0000000 M
SFO6 300.181207 MHz
NUC6 1H
P6 15.00 usec
PL6 15.0000000 M
SFO7 300.181207 MHz
NUC7 1H
P7 15.00 usec
PL7 15.0000000 M
SFO8 300.181207 MHz
NUC8 1H
P8 15.00 usec
PL8 15.0000000 M
SFO9 300.181207 MHz
NUC9 1H
P9 15.00 usec
PL9 15.0000000 M
SFO10 300.181207 MHz
NUC10 1H
P10 15.00 usec
PL10 15.0000000 M
SFO11 300.181207 MHz
NUC11 1H
P11 15.00 usec
PL11 15.0000000 M
SFO12 300.181207 MHz
NUC12 1H
P12 15.00 usec
PL12 15.0000000 M
SFO13 300.181207 MHz
NUC13 1H
P13 15.00 usec
PL13 15.0000000 M
SFO14 300.181207 MHz
NUC14 1H
P14 15.00 usec
PL14 15.0000000 M
SFO15 300.181207 MHz
NUC15 1H
P15 15.00 usec
PL15 15.0000000 M
SFO16 300.181207 MHz
NUC16 1H
P16 15.00 usec
PL16 15.0000000 M
SFO17 300.181207 MHz
NUC17 1H
P17 15.00 usec
PL17 15.0000000 M
SFO18 300.181207 MHz
NUC18 1H
P18 15.00 usec
PL18 15.0000000 M
SFO19 300.181207 MHz
NUC19 1H
P19 15.00 usec
PL19 15.0000000 M
SFO20 300.181207 MHz
NUC20 1H
P20 15.00 usec
PL20 15.0000000 M
SFO21 300.181207 MHz
NUC21 1H
P21 15.00 usec
PL21 15.0000000 M
SFO22 300.181207 MHz
NUC22 1H
P22 15.00 usec
PL22 15.0000000 M
SFO23 300.181207 MHz
NUC23 1H
P23 15.00 usec
PL23 15.0000000 M
SFO24 300.181207 MHz
NUC24 1H
P24 15.00 usec
PL24 15.0000000 M
SFO25 300.181207 MHz
NUC25 1H
P25 15.00 usec
PL25 15.0000000 M
SFO26 300.181207 MHz
NUC26 1H
P26 15.00 usec
PL26 15.0000000 M
SFO27 300.181207 MHz
NUC27 1H
P27 15.00 usec
PL27 15.0000000 M
SFO28 300.181207 MHz
NUC28 1H
P28 15.00 usec
PL28 15.0000000 M
SFO29 300.181207 MHz
NUC29 1H
P29 15.00 usec
PL29 15.0000000 M
SFO30 300.181207 MHz
NUC30 1H
P30 15.00 usec
PL30 15.0000000 M
SFO31 300.181207 MHz
NUC31 1H
P31 15.00 usec
PL31 15.0000000 M
SFO32 300.181207 MHz
NUC32 1H
P32 15.00 usec
PL32 15.0000000 M
SFO33 300.181207 MHz
NUC33 1H
P33 15.00 usec
PL33 15.0000000 M
SFO34 300.181207 MHz
NUC34 1H
P34 15.00 usec
PL34 15.0000000 M
SFO35 300.181207 MHz
NUC35 1H
P35 15.00 usec
PL35 15.0000000 M
SFO36 300.181207 MHz
NUC36 1H
P36 15.00 usec
PL36 15.0000000 M
SFO37 300.181207 MHz
NUC37 1H
P37 15.00 usec
PL37 15.0000000 M
SFO38 300.181207 MHz
NUC38 1H
P38 15.00 usec
PL38 15.0000000 M
SFO39 300.181207 MHz
NUC39 1H
P39 15.00 usec
PL39 15.0000000 M
SFO40 300.181207 MHz
NUC40 1H
P40 15.00 usec
PL40 15.0000000 M
SFO41 300.181207 MHz
NUC41 1H
P41 15.00 usec
PL41 15.0000000 M
SFO42 300.181207 MHz
NUC42 1H
P42 15.00 usec
PL42 15.0000000 M
SFO43 300.181207 MHz
NUC43 1H
P43 15.00 usec
PL43 15.0000000 M
SFO44 300.181207 MHz
NUC44 1H
P44 15.00 usec
PL44 15.0000000 M
SFO45 300.181207 MHz
NUC45 1H
P45 15.00 usec
PL45 15.0000000 M
SFO46 300.181207 MHz
NUC46 1H
P46 15.00 usec
PL46 15.0000000 M
SFO47 300.181207 MHz
NUC47 1H
P47 15.00 usec
PL47 15.0000000 M
SFO48 300.181207 MHz
NUC48 1H
P48 15.00 usec
PL48 15.0000000 M
SFO49 300.181207 MHz
NUC49 1H
P49 15.00 usec
PL49 15.0000000 M
SFO50 300.181207 MHz
NUC50 1H
P50 15.00 usec
PL50 15.0000000 M
SFO51 300.181207 MHz
NUC51 1H
P51 15.00 usec
PL51 15.0000000 M
SFO52 300.181207 MHz
NUC52 1H
P52 15.00 usec
PL52 15.0000000 M
SFO53 300.181207 MHz
NUC53 1H
P53 15.00 usec
PL53 15.0000000 M
SFO54 300.181207 MHz
NUC54 1H
P54 15.00 usec
PL54 15.0000000 M
SFO55 300.181207 MHz
NUC55 1H
P55 15.00 usec
PL55 15.0000000 M
SFO56 300.181207 MHz
NUC56 1H
P56 15.00 usec
PL56 15.0000000 M
SFO57 300.181207 MHz
NUC57 1H
P57 15.00 usec
PL57 15.0000000 M
SFO58 300.181207 MHz
NUC58 1H
P58 15.00 usec
PL58 15.0000000 M
SFO59 300.181207 MHz
NUC59 1H
P59 15.00 usec
PL59 15.0000000 M
SFO60 300.181207 MHz
NUC60 1H
P60 15.00 usec
PL60 15.0000000 M
SFO61 300.181207 MHz
NUC61 1H
P61 15.00 usec
PL61 15.0000000 M
SFO62 300.181207 MHz
NUC62 1H
P62 15.00 usec
PL62 15.0000000 M
SFO63 300.181207 MHz
NUC63 1H
P63 15.00 usec
PL63 15.0000000 M
SFO64 300.181207 MHz
NUC64 1H
P64 15.00 usec
PL64 15.0000000 M
SFO65 300.181207 MHz
NUC65 1H
P65 15.00 usec
PL65 15.0000000 M
SFO66 300.181207 MHz
NUC66 1H
P66 15.00 usec
PL66 15.0000000 M
SFO67 300.181207 MHz
NUC67 1H
P67 15.00 usec
PL67 15.0000000 M
SFO68 300.181207 MHz
NUC68 1H
P68 15.00 usec
PL68 15.0000000 M
SFO69 300.181207 MHz
NUC69 1H
P69 15.00 usec
PL69 15.0000000 M
SFO70 300.181207 MHz
NUC70 1H
P70 15.00 usec
PL70 15.0000000 M
SFO71 300.181207 MHz
NUC71 1H
P71 15.00 usec
PL71 15.0000000 M
SFO72 300.181207 MHz
NUC72 1H
P72 15.00 usec
PL72 15.0000000 M
SFO73 300.181207 MHz
NUC73 1H
P73 15.00 usec
PL73 15.0000000 M
SFO74 300.181207 MHz
NUC74 1H
P74 15.00 usec
PL74 15.0000000 M
SFO75 300.181207 MHz
NUC75 1H
P75 15.00 usec
PL75 15.0000000 M
SFO76 300.181207 MHz
NUC76 1H
P76 15.00 usec
PL76 15.0000000 M
SFO77 300.181207 MHz
NUC77 1H
P77 15.00 usec
PL77 15.0000000 M
SFO78 300.181207 MHz
NUC78 1H
P78 15.00 usec
PL78 15.0000000 M
SFO79 300.181207 MHz
NUC79 1H
P79 15.00 usec
PL79 15.0000000 M
SFO80 300.181207 MHz
NUC80 1H
P80 15.00 usec
PL80 15.0000000 M
SFO81 300.181207 MHz
NUC81 1H
P81 15.00 usec
PL81 15.0000000 M
SFO82 300.181207 MHz
NUC82 1H
P82 15.00 usec
PL82 15.0000000 M
SFO83 300.181207 MHz
NUC83 1H
P83 15.00 usec
PL83 15.0000000 M
SFO84 300.181207 MHz
NUC84 1H
P84 15.00 usec
PL84 15.0000000 M
SFO85 300.181207 MHz
NUC85 1H
P85 15.00 usec
PL85 15.0000000 M
SFO86 300.181207 MHz
NUC86 1H
P86 15.00 usec
PL86 15.0000000 M
SFO87 300.181207 MHz
NUC87 1H
P87 15.00 usec
PL87 15.0000000 M
SFO88 300.181207 MHz
NUC88 1H
P88 15.00 usec
PL88 15.0000000 M
SFO89 300.181207 MHz
NUC89 1H
P89 15.00 usec
PL89 15.0000000 M
SFO90 300.181207 MHz
NUC90 1H
P90 15.00 usec
PL90 15.0000000 M
SFO91 300.181207 MHz
NUC91 1H
P91 15.00 usec
PL91 15.0000000 M
SFO92 300.181207 MHz
NUC92 1H
P92 15.00 usec
PL92 15.0000000 M
SFO93 300.181207 MHz
NUC93 1H
P93 15.00 usec
PL93 15.0000000 M
SFO94 300.181207 MHz
NUC94 1H
P94 15.00 usec
PL94 15.0000000 M
SFO95 300.181207 MHz
NUC95 1H
P95 15.00 usec
PL95 15.0000000 M
SFO96 300.181207 MHz
NUC96 1H
P96 15.00 usec
PL96 15.0000000 M
SFO97 300.181207 MHz
NUC97 1H
P97 15.00 usec
PL97 15.0000000 M
SFO98 300.181207 MHz
NUC98 1H
P98 15.00 usec
PL98 15.0000000 M
SFO99 300.181207 MHz
NUC99 1H
P99 15.00 usec
PL99 15.0000000 M
SFO100 300.181207 MHz
NUC100 1H
P100 15.00 usec
PL100 15.0000000 M

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.467687 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0
GB 0
FB 0
PC 1.40

Şekil 5.89. Bileşik 30'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deriyal\BDO-26_40.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	7	42	O	2	2	5	Cl	1	0	2	I	3	0	0	H
C	4	19	28	F	1	0	2	Br	1	0	1					
N	3	4	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 9.0 - 15.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

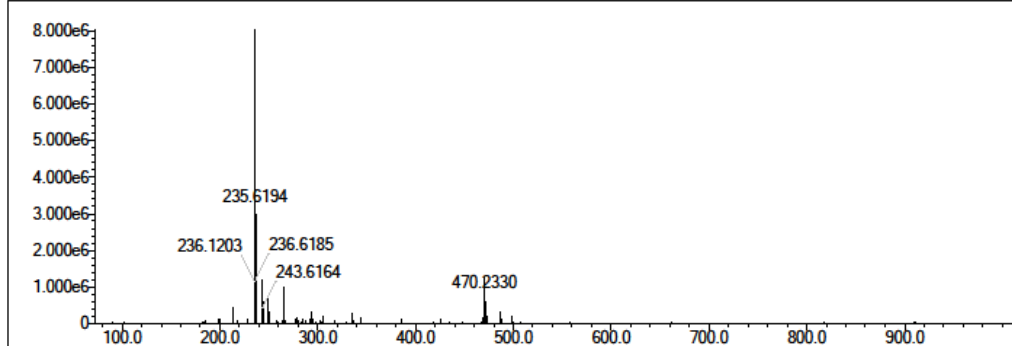
Electron Ions: both

Use MSn Info: no

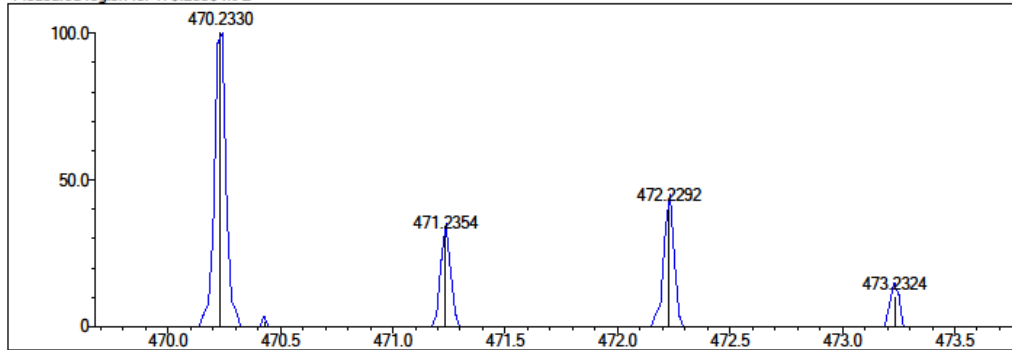
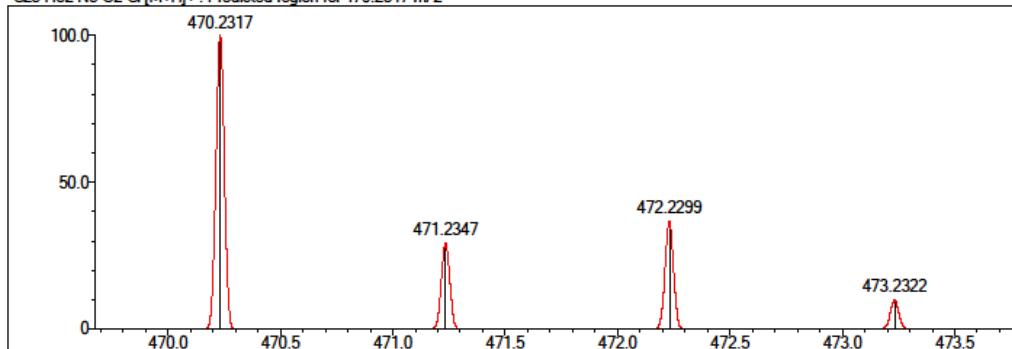
Isotope Res: 10000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.493 -> 4.493 Scan#: 675 -> 675

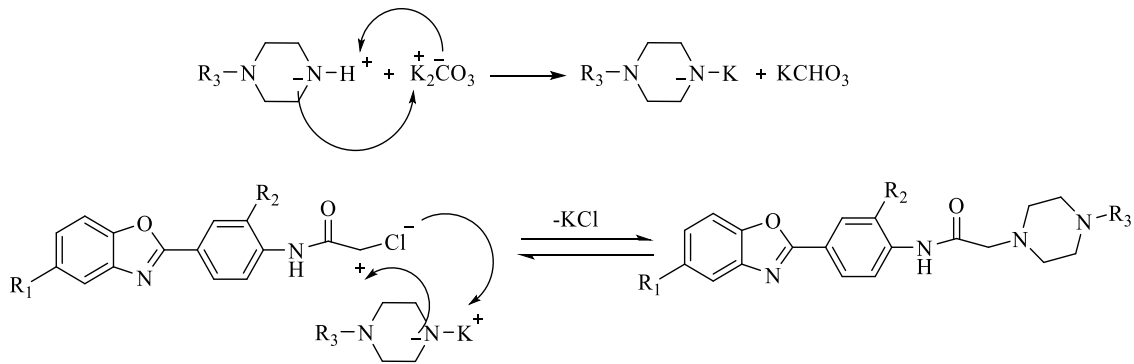


Measured region for 470.2330 m/z

C25 H32 N5 O2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 470.2317 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	72.44	C25 H32 N5 O2 Cl	[M+H] ⁺	470.2330	470.2317	1.3	2.76	75.77	12.0

Şekil 5.90. Bileşik 3p'ye ait Kütle spektrumu



Şekil 5.91. *N*-(4-(5-sübstüiebenzo[d]oksazol-2-il)-2-sübstüiefenil)-2-(4-(3-sübstüiepiperazin-1-il)asetamid Türevleri için Önerilen Sentez Mekanizması

5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen orjinal bileşiklerin yapıları IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve Kütle Spektroskopisi yöntem verileri ile aydınlatılmıştır. Spektrum yapı değerlendirmeleri, ilgili spektroskopik yöntem başlığı altında verilmiştir.

5.2.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde, bütün bileşiklerde ortak olarak amid (-NHCO) fonksiyonel grubunun mevcut olduğu göze çarpmaktadır. Bileşiklere ait IR spektrumlarında bu grup üzerinde yer alan karbonile ait spesifik gerilim bandı $1668\text{--}1705\text{ cm}^{-1}$ aralığında elde edilmiştir. Yine spektrumlar incelendiğinde bu gruba ait N-H spesifik gerilim bandı $3234\text{--}3371\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmiştir. Spektrumlardan elde edilen her iki gerilim bandına ait değerler literatür verileri ile uyum göstermektedir [137].

Bütün sentez bileşiklerinde benzo[d]oksazol ve benzen aromatik halka sistemleri mevcuttur. Bu halkaların taşıdığı olduğu C=C ve C=N gruplarına ait gerilim bandları $1409\text{--}1606\text{ cm}^{-1}$ aralığında elde edilmiştir. İlgili bantlara ait gözlemlenen gerilim bandları literatür verileri ile uyum içerisindedir [138,139].

Sentez ürünlerinden yapısında 1,4-disübstüie benzen halkası taşıyan **3a**, **3b**, **3e**, **3f**, **3i**, **3j**, **3m** ve **3n** bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde bu halkaya ait spesifik düzlem dışı deformasyon bandları $840\text{--}846\text{ cm}^{-1}$ aralığında elde edilmiştir. Yapısında 1,3,4-trisübstüie benzen halkası taşıyan **3c**, **3d**, **3g**, **3h**, **3k**, **3l**, **3o** ve **3p** bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde bu halkaya ait spesifik düzlem dışı deformasyon bandları $730\text{--}870\text{ cm}^{-1}$ aralığında elde edilmiştir. Spektrumlardan elde edilen gerilim bantları geçmiş çalışmalarda bildirilen veriler ile uyum içerisindedir [139].

5.2.2. NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

5.2.2.1. ¹H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

N-(4-(Benzo[d]oksazol-2-il)fenil)-2-(4-Sübstitüepiperazin-1-il)asetamid türevlerinin kimyasal yapılarında ortak olarak benzo[d]oksazol ve piperazin halka sistemleri mevcuttur. Bunlardan benzo[d]oksazol halkasının 5. konumunda **3e-3h** bileşikleri, -CH₃, **3i-3l** bileşikleri -F, **3m-3p** bileşikleri -Cl sübstitüentleri taşıırken **3a-3d** bileşiklerinin aynı konumda sübstitüent bulunmamaktadır. **3a-3d** kodlu bileşiklerin ¹HNMR spektrumları incelendiğinde benzo[d]oksazol halkasının 4. ve 7. konumundaki protonlar 7.75-7.79 ppm aralığında multipler şeklinde gözlenmiştir. **3e-3h** kodlu bileşiklerin ¹HNMR spektrumlarında benzo[d]oksazol halkasının 5. konumundaki -CH₃ grubuna ait protonlar 2.42-2.43 ppm aralığında singlet şeklinde gözlenmiştir. 6. konumda bulunan protona ait pik 7.19-7.20 ppm aralığında dubletin dubleti şeklinde gözlenmiştir. Orto konumunda bulunan proton dublet yarıma sağlarken, meta konumunda bulunan proton dublet pikin tekrar yarımasına neden olmuştur. 4. konumda bulunan proton 7.54-7.55 ppm aralığında gözlenmiştir. 7. konumda bulunan proton ise 7.60-7.61 ppm aralığında dublet şeklinde gözlenmiştir.

3i-3l bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, 4. konuma ait protonların 7.63-7.64 ppm aralığında dubletin dubleti şeklinde pik verdiği, 6. konuma ait protonların ise 7.25-7.26 ppm aralığında tripletin dubleti şeklinde geldiği tespit edilmiştir. Ayrıca bileşiklerin 7. konumundaki proton 7.78-7.79 ppm aralığında dubletin dubleti şeklinde pik vermiştir.

3m-3p bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde 4. konuma ait protonlar 7.83-7.87 ppm aralığında singlet pik gözlenmektedir. 6. konuma ait protonlar 7.42-7.44 ppm aralığında dubletin dubleti şeklinde pik verirken; 7. konuma ait protonlar 7.77-7.80 ppm aralığında dublet şeklinde gözlenmiştir.

5. Sübstitüe benzoksazol halka sistemi ile ilgili yukarıda belirtilen bütün ¹HNMR bulgularının literatür bulguları [141-143] ile uyum içerisinde olduğu tespit edilmiştir. Fenil halkası 1,4-disübstitüe halde iken AA'BB', mono sübstitüe halde iken A₂B₂C spin sistemlerine uyar. Her iki durumda da halkaya bağlı olan sübstitüent veya sübstitüentlerin elektron verici veya çekici özelliklerine göre, benzen halkasına ait aromatik protonların 7.27 ppm de singlet olarak verdikleri pikin değeri ve şeklinde değişiklikler olur. Proton etrafındaki yüksek elektron yoğunluğu protonu perdeleyerek daha yüksek alan şiddetinde

rezonansa yol açar ve ppm değeri azalır. Proton etrafındaki düşük elektron yoğunluğu ise protonu perdelemeyerek daha düşük alan şiddetinde rezonansa yol açar ve ppm değeri artar. Aromatik halkaya elektron çekici bir grup bağlandığı zaman halkada elektron yoğunluğu azalacağından, halka protonlarının perdelenmesi de azalır ve buna bağlı olarak aromatik halka protonlarının kimyasal kayma değerleri aşağı alana doğru kayar. Fenil halkası 1,4-disüstitüe halde iken, halka üzerindeki süstitüentlerin, elektronik özelliklerine bağlı olarak spektrumda singlet, iki dublet veya kuartet şeklinde pikler gözlenebilir. Genellikle 2 dublet şeklinde gözlenen 1,4-disüstitüe fenil halkası pikleri, süstitüentlerin elektronik özelliklerinin birbirine çok yakın olması durumunda, kuartet ve hatta singlet şeklinde bile elde edilebilir [143,144].

Sentezlenen bileşiklerde 1,4-disüstitüe fenil halkasına ait protonların pikleri 7.87-7.89 ppm ve 8.11-8.15 ppm aralığında beklendiği gibi iki dublet şeklinde gözlenmiştir. Yapısında 1,4-disüstitüe fenil halkası taşıyan bütün bileşiklerde 1. konumunda 5-süstitüe benzo[d]oksazol halkası 4. konumunda ise amid grubu bulunmaktadır. Bu gruplar rezonans yol ile elektron çekici karaktere sahiptirler. Bu sebepten dolayı benzen halkası protonlarına ait piklerin ppm değeri normal değerine göre (7.27 ppm) aşağı alana kaymıştır.

1,3,4-Trisüstitüe benzen ABC spin sistemini oluşturmaktadır. Spektrumlardan elde edilen veriler trisüstitüe fenil halkası taşıyan bileşiklerde (**3c**, **3d**, **3g**, **3h**, **3k**, **3l**, **3o**, **3p**) 2. konumdaki protonun 8.04-8.09 ppm aralığında singlet şeklinde, 5. konumdaki protonun 8.23-8.26 ppm aralığında dublet şeklinde ve 6. konumdaki protonun ise 8.00-8.15 ppm aralığında dubletin dubleti şeklinde pik verdiği gözlenmiştir. Elde edilen bulgular iteratür verileri ile uyumludur [144].

Bileşiklerin tamamında ortak olarak bulunan iki fonksiyonel grup amid (-NHCO) ve komşuluğu konumunda bulunan metilen (-CH₂)'dir. ¹HNMR spektrumları incelendiğinde amid fonksiyonel grubu üzerinde yer alan -NH protonlarına ait pikler 9.63-10.13 ppm aralığında gözlemlenmiştir. -CH₂ protonlarına ait pikler 3.15-3.17 ppm aralığında gözlenmiştir. Spektrumlardan elde edilen her iki pik literatür verileri ile benzerlik göstermektedir [137].

Bileşiklerin tamamında ortak olan bir yapı 4. konumundan süstitüe olmuş piperazin halkasıdır. Piperazin halkası içinde yer alan metilen (-CH₂) protonlarına ait pikler 2.42-2.49 ve 2.52-2.60 ppm aralıklarında gözlenmiştir. Piperazin halkasının 4.

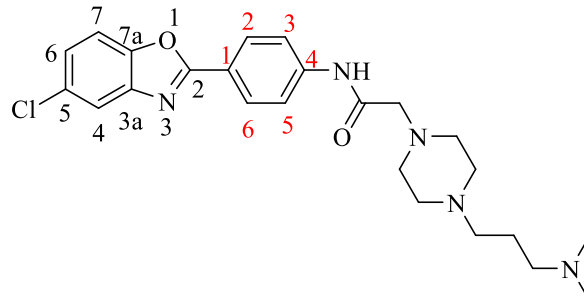
konumunda 2-dimetilaminoetil grubu bulunan bileşiklere (**3a**, **3c**, **3e**, **3g**, **3i**, **3k**, **3m**, **3p**) ait $^1\text{HNMR}$ spektrumlarında metilen ($-\text{CH}_2$) gruplarına ait protonlar 2.29-2.34 ve 2.34-2.40 ppm aralığında multipler şeklinde gözlenmiştir. Piperazin halkasının 4. konumunda 3-dimetilaminopropil grubu bulunan bileşiklere (**3b**, **3d**, **3f**, **3h**, **3j**, **3l**, **3n**, **3p**) ait $^1\text{HNMR}$ spektrumlarında 2. metilen ($-\text{CH}_2$) grubu 1.51-1.54 ppm aralığında pentet şeklinde pik verirken, 1. ve 3. metilenler ($-\text{CH}_2$) 2.16-2.19 ve 2.25-2.29 ppm aralığında triplet şeklinde pik vermiştir. Spektrumlardan 1-sübstitüepiperazin halka sistemi ile ilgili bütün $^1\text{HNMR}$ veriler literatür verileri ile uyum göstermektedir [146,147]

5.2.2.2. $^{13}\text{CNMR}$ spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerde ortak yapısal parçacıklar $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında genel olarak beklendiği gibi pikler vermiştir. Seri içerisinde benzoksazol halkasının beşinci konumunda sübstituent taşımayan (**3a**, **3b**, **3c**, **3d**), klor (**3m**, **3n**, **3o**, **3p**) ve metil (**3e**, **3f**, **3g**, **3h**) sübstitüenti taşıyan bileşiklerin spektrumlarında, karbon atomlarından elektronik çevrelerine göre özdeş olanlar dikkate alınarak toplam karbon sayısı belirlenmiş ve beklenen sayıda pik gözlenmiştir. Benzoksazol halkasının beşinci konumunda flor (**3i**, **3j**, **3k**, **3l**) sübstitüenti taşıyan bileşiklerin spektrumlarında ise C-F yarılmamasından dolayı daha karmaşık spektrumlar elde edilmiş ve flor sübstitüentine göre 1., 2. ve 3. konumdaki karbonlarda yarılmalar görülmüştür.

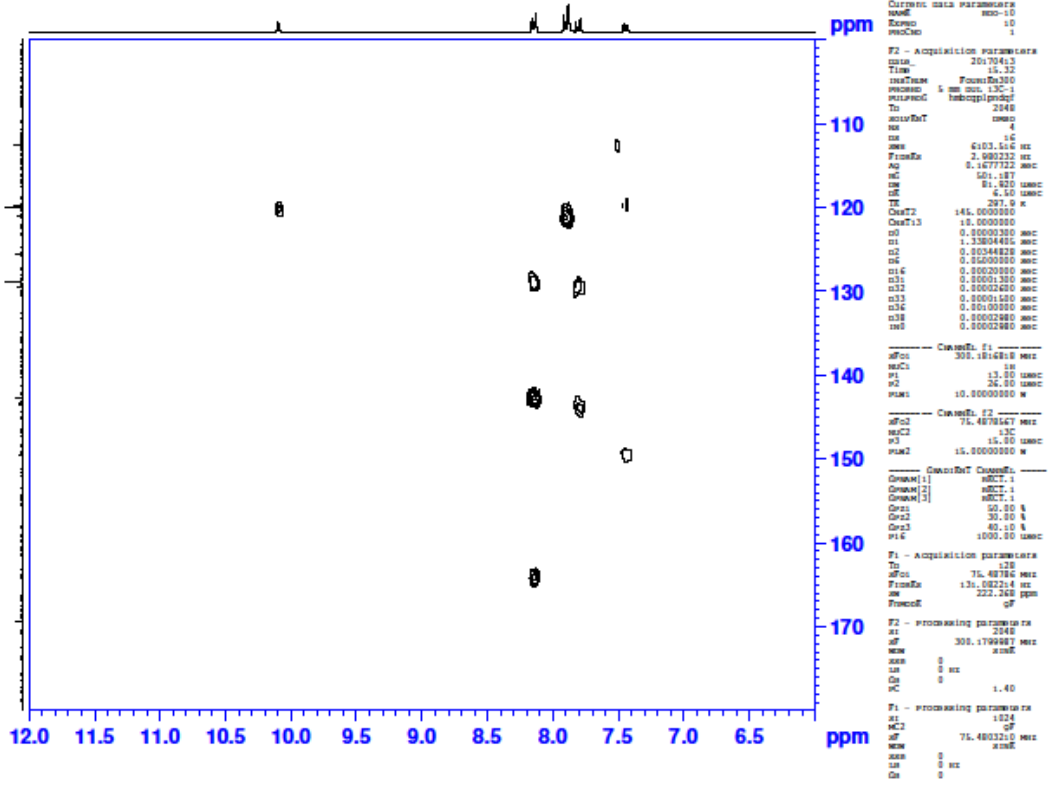
Bileşiklere ait spektrumlarda spesifik fonksiyonel gruplardan amid karbonili ($\text{C}=\text{O}$) 168-170 ppm aralığında gözlenmiş olup literatür verileri ile uyum içerisinde [148]. Bunun dışında kalan alifatik karbonlar 12-63 ppm aralığında, aromatik karbonlar ise 103-166 ppm aralığında pik vermiştir.

5.2.2.3. 2D-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

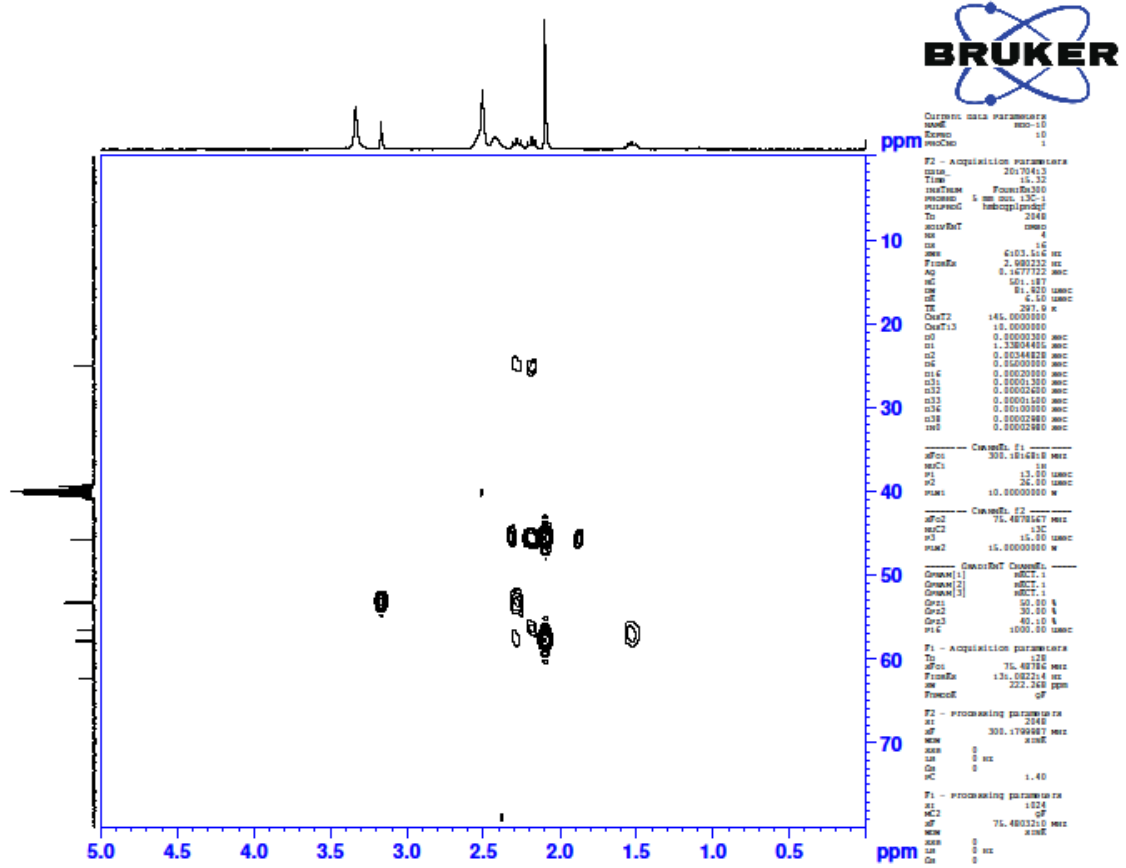


Sentezi gerçekleştirilen bileşikler arasında en yüksek aktiviteye sahip olan bileşik **3n** alınarak 2 boyutlu ileri NMR çalışmaları (HSQC, NOESY, HMBC) gerçekleştirilmiştir. HSQC'den elde edilen veriler ışığında protonları 2.07 ppm'de pik

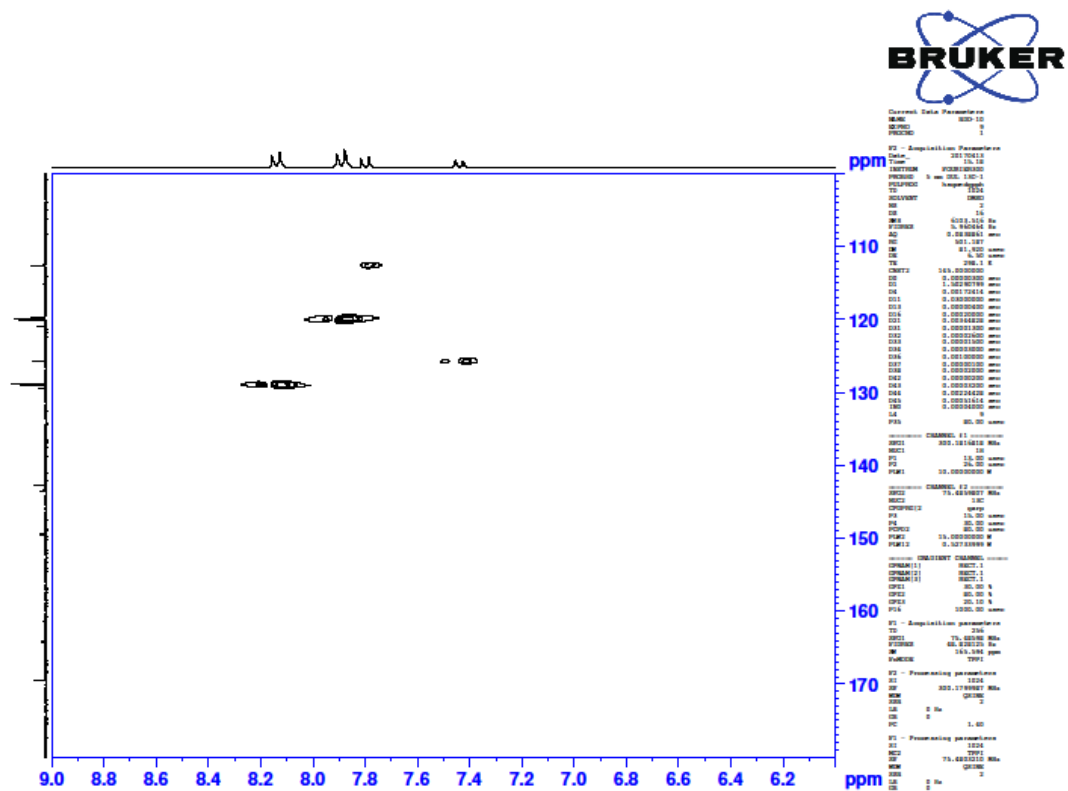
veren dimetil grubu karbonlarının 45.58 ppm’de, propil grubunun ikinci konumunun protonları 1.51 ppm, karbonunun 24.94 ppm’de, dimetil amino grubuna komşu CH₂ hidrojenlerinin 2.16 ppm, karbonunun 57.75 ppm’de, piperazine ait metilen gruplarının propil grubuna yakın olan protonlar 2.53 ppm’de, karbonlarının 53.09 ppm diğerlerinin ise 2.40 ppm ve 53.23 ppm’de ve karbonile komşu CH₂ protonlarının 3.15 ppm ve karbonunun 62.28 ppm’de olduğu görülmüştür. Yine HSQC verilerinden yararlanılarak, proton NMR’da eşleşme değerlerinde konumları tespit edilmiş olan benzoksazol 4., 6., ve 7. konum karbonlarının sırasıyla 119.6 ppm, 125.6 ppm ve 112.6 ppm olduğu gözlenmiştir. NOESY ve HSQC verileri dikkate alınarak 1,4-disübstitüefenil halkası üzerindeki 7.87 ppm ve 119.95 ppm değerlerine sahip CH grubunun amit grubuna yakın olduğu, 8.12 ppm ve 128.84 ppm değerlerine sahip CH grubunun benzoksazol grubuna yakın olduğu tespit edilmiştir. HMBC analizi ile karbonil karbonunun 169.44 ppm’de, sırasıyla benzoksazol halkasının ikinci ve beşinci konumundaki karbonlarının 164.15 ppm ve 129.41 ppm’de, benzoksazol halkasının 3a ve 7a karbonlarının 143.39 ppm ve 149.38 ppm’de pik verdiği anlaşılmıştır. Yine HMBC sonuçları dikkate alınarak disübstitüe fenil halkası üzerindeki birinci ve dördüncü konumdaki karbonların sırasıyla 142.68 ve 120.91 ppm’de pik verdiği görülmüştür.



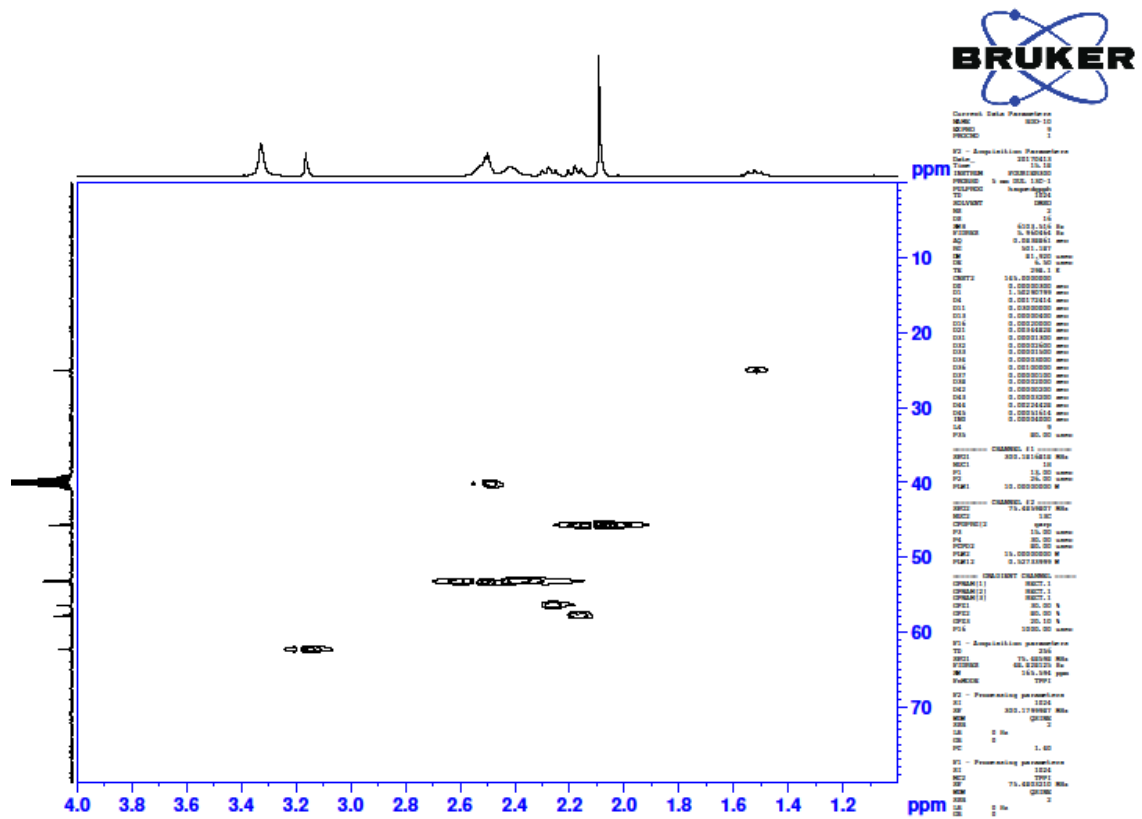
Şekil 5.93. Bileşik 3n'ye ait 2D HMBC spektrumu aromatik bölge yakınlaştırılmış hali



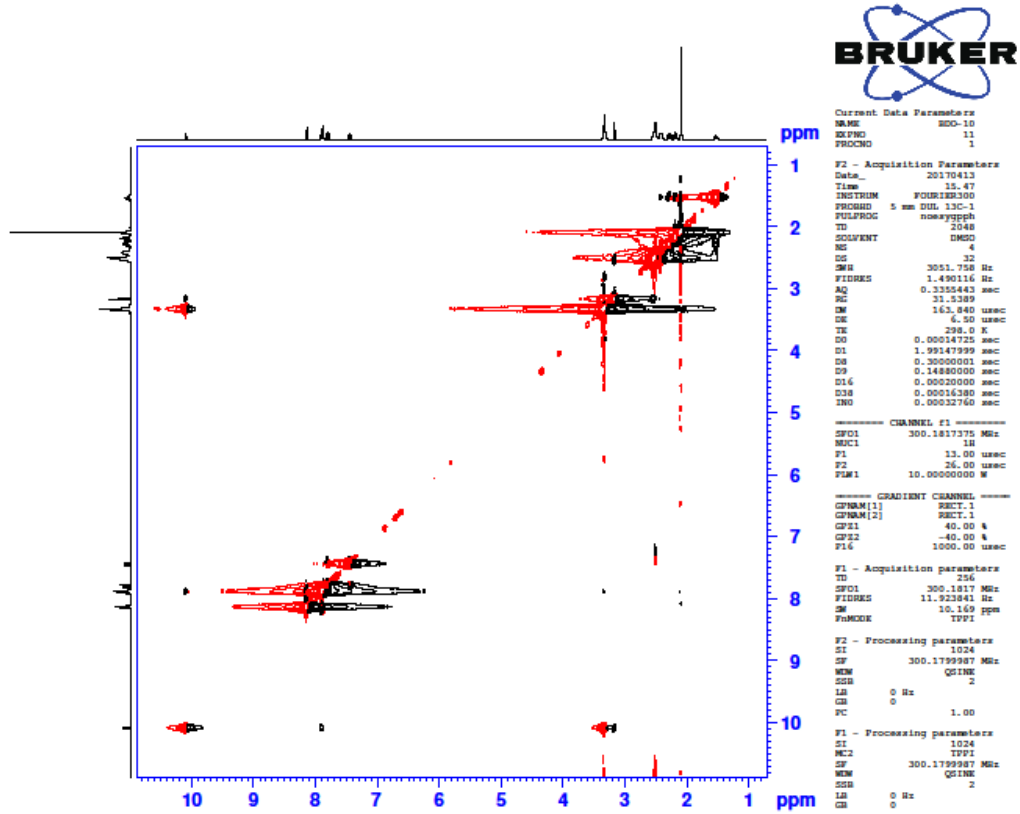
Şekil 5.94. Bileşik 3n'ye ait 2D HMBC spektrumu alifatik bölge yakınlaştırılmış hali



Şekil 5.96. Bileşik 3n'ye ait 2D HSQC spektrumu aromatik bölge yakınlaştırılmış hali



Şekil 5.97. Bileşik 3n'ye ait 2D HSQC spektrumu alifatik bölge yakınlaştırılmış hali



Şekil 5.98. Bileşik 3n'ye ait 2D NOESY spektrumu

5.2.3. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentez edilen bileşiklerin kütle spektrumları, elektron spray yöntemi kullanılarak pozitif iyonlaştırma tekniği ile çekilmiştir. Kütle spektrumları, gerçekte katyonların ve radikal katyonların molekül ağırlığı değerlerine göre değil, m/e değerlerine karşı bağlı bolluklarının grafiğe alınması sonucu elde edilir. Molekül iyonu ve kaydedilen molekül bölünmeleri +1 yük taşıdıklarından m/e değerleri molekül ağırlığı değerleri ile uyumluluk gösterir [129]. Bu nedenle hesaplanan molekül ağırlıklarından bir fazla sayısal değere sahip piklerin (moleküler iyon pikleri; M+1 pikleri) spektrumlarda gözlenmesi beklenir. Spektrumlar incelendiğinde beklenen şekilde, bileşiklerin molekül ağırlıkları ile elde edilen M+1 piklerinin uyumlu olduğu görülmektedir.

Bazen spektrumlarda +2 ve hatta +3 yüklü iyonlarda ortaya çıkabilir ve parçalanan radikallere ait pikler molekül ağırlıkları yerine, molekül ağırlığının 1/2'si ve 1/3'ü değerleri ile uyumluluk gösterir [144]. Tez kapsamındaki **3a-3p** kodlu bileşiklerin kütle

spektrumlarında M+1 piklerinin yanında, (M+1) / 2 piklerinin gözlemlenmesi, bileşiklerin +2 iyonlaşmaya uğradığını göstermektedir.

Klor'un izotoplarının bağıl bolluğu yüksek olduğu için bu elementi içeren bileşiklerin kütle spektrumlarında izotop pikleri, bu atomların sayısına bağlı olarak değişik şiddette M+2, M+3, M+4, M+5, M+6 pikleri olarak ortaya çıkarlar. İzotop piklerin bağıl bolluğu, $(a+b)^n$ eşitliğinden yararlanılarak bulunabilir. Burada a ve b izotopların bağıl bolluğu ve n iyondaki atom sayısını gösterir. Bileşik bir Cl atomu içeriyorsa M+2 piki, moleküler iyon pikinin 1/3'ne eşit olur. Bileşik iki Cl atomu içeriyorsa M+2 ve M+4 pikleri gözlenir. M+2 pikinin moleküler iyon pikine oranı 2/3, M+4 pikinin moleküler iyon pikine oranı 1/9'a eşit olur. Bileşik üç klor atomu içeriyorsa M+2, M+4 ve M+6 pikleri görülür. M+2 pikinin moleküler iyon pikine oranı 1, M+4 pikinin moleküler iyon pikine oranı 1/3'e, M+6 pikinin moleküler iyon pikine oranı 1/27'ye eşit olur [144]. Tez kapsamında elde edilen bileşiklerin büyük kısmında açıklandığı yukarıda açıklandığı üzere beklenen bağıl bolluklarda pik verdiği gözlenmiştir.

5.3. Antikanser Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi

5.3.1. MTT yöntemi ile bileşiklerin sitotoksik etki sonuçları

A549 hücre dizisi üzerinde sentezlenen bileşiklerin sitotoksik etkileri değerlendirildiğinde bileşikler **3e**, **3k**, **3m**, **3n** ve **3p** bileşiklerinin doksorubisine göre IC₅₀ değerlerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Buna göre bu bileşiklerin IC₅₀ değerleri **3e** için 3.66 µM, **3k** için 7.37 µM, **3m** için 7.10 µM, **3n** için 4.32 µM, **3p** için 10.48 µM ve doksorubisin için 10.76 µM'dır. Ayrıca bileşikler **3e**, **3k**, **3m**, **3n** ve **3p** A549 hücre dizisinde sitotoksik etki gösterdiği konsantrasyonlardan daha yüksek konsantrasyonlarda NIH3T3 hücre dizilerinde sitotoksik etkilidir. Dolayısıyla bu bileşiklerin A549 hücrelerine karşı selektif sitotoksik etki gösterdiği söylenebilir.

Bileşiklerin C6 hücre dizisinde belirlenen IC₅₀ değerleri doksorubisin ile karşılaştırıldığında bileşikler **2c**, **2e**, **3a**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h**, **3i**, **3k**, **3l**, **3m**, **3n**, **3o** ve **3p** bileşiklerinin daha düşük IC₅₀ değerlerine sahip olduğu tespit edildi. Bu bileşiklerden bileşik **3g**'nin C6 hücre dizisinde tespit edilen IC₅₀ değerlerinden daha düşük konsantrasyonlarda NIH3T3 hücre dizisine karşı sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Diğer bileşikler ise C6 hücre dizisinde sitotoksik etki gösterdiği konsantrasyonlardan daha yüksek konsantrasyonlarda NIH3T3 hücre dizilerinde sitotoksik etkilidir.

Dolayısıyla bu bileşiklerin C6 hücrelerine karşı selektif sitotoksik etki gösterdiği söylenebilir.

HepG2 hücre dizisinde bileşiklerin sitotoksik etkileri değerlendirildiğinde bileşikler **2b, 2e, 2f, 3a, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3j, 3k, 3l, 3n, 3m, 3o** ve **3p**'nin doksorubisine göre daha düşük IC₅₀ değerlerine sahip olduğu dikkat çekmektedir. Bileşikler **2b, 2f** ve **3g**'nin HepG2 hücre dizisinde tespit edilen IC₅₀ değerlerinden daha düşük konsantrasyonlarda NIH3T3 hücre dizisine karşı sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Diğer bileşikler ise HepG2 hücre dizisinde sitotoksik etki gösterdiği konsantrasyonlardan daha yüksek konsantrasyonlarda NIH3T3 hücre dizilerinde sitotoksik etkilidir. Dolayısıyla bu bileşiklerin HepG2 hücrelerine karşı selektif sitotoksik etki gösterdiği söylenebilir.

Bileşiklerin HT29 hücre dizisine karşı hesaplanan IC₅₀ değerleri doksorubisin ile karşılaştırıldığında bileşikler **2b, 2c, 2d, 2e, 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3l, 3i, 3j, 3k, 3l, 3m, 3n, 3o** ve **3p** bileşiklerinin IC₅₀ değerlerinin doksorubisine oranla daha düşük olduğu belirlendi. Bileşikler **2b, 2c, 2d** ve **3g**'nin HT29 hücre dizisinde tespit edilen IC₅₀ değerlerinden daha düşük konsantrasyonlarda NIH3T3 hücre dizisine karşı sitotoksik etki gösterdiği belirlendi. Diğer bileşikler ise HT29 hücre dizisinde sitotoksik etki gösterdiği konsantrasyonlardan daha yüksek konsantrasyonlarda NIH3T3 hücre dizilerinde sitotoksik etkilidir. Dolayısıyla bu bileşiklerin HT29 hücrelerine karşı selektif sitotoksik etki gösterdiği söylenebilir.

MCF7 hücre dizisinde bileşiklerin IC₅₀ değerleri doksorubisin ile karşılaştırıldığında bileşikler **2c, 2e** ve **3n**'nin IC₅₀ değerlerinin doksorubisin'e oranla daha düşük olduğu belirlendi. Bu bileşiklerin IC₅₀ değerleri **2c** için 4.62 µM, **2e** için 3.26 µM, **3n** için 1.65 µM ve doksorubisin için 5.51 µM'dır. Ayrıca bu bileşikler MCF7 hücre dizilerinde sitotoksik etki gösterdikleri konsantrasyonlardan daha yüksek konsantrasyonlarda NIH3T3 hücre dizisine sitotoksik etkilidir. Dolayısıyla bu bileşiklerin MCF7 hücrelerine karşı selektif sitotoksik etki gösterdiği söylenebilir.

Bileşiklerin A549, C6, HepG2, HT29, MCF7 ve NIH3T3 hücre dizilerine karşı belirlenen IC₅₀ değerleri (Çizelge 5.1'de) sunulmuştur.

Çizelge 5.1. Bileşiklerin A549, C6, HepG2, HT-29 ve MCF-7 hücre dizilerine ait IC_{50} değerleri (μM)

BİLEŞİK	A549	C6	HepG2	HT29	MCF7	NIH3T3
2b	33.51	27.20	14.81	13.80	29.76	12.20
2c	36.08	4.04	21.47	15.21	4.62	11.57
2d	61.81	97.57	54.81	13.77	96.47	6.79
2e	37.70	2.99	8.12	6.93	3.26	9.19
2f	64.53	>100	16.63	25.44	>100	10.54
2h	91.53	>100	34.98	>100	>100	8.64
3a	18.65	7.01	16.30	5.31	59.44	35.81
3b	18.29	42.27	9.50	10.61	23.35	16.69
3c	30.46	42.67	19.85	12.86	41.57	63.51
3d	22.06	38.74	2.16	15.45	11.28	33.50
3e	3.66	1.63	1.27	1.79	23.71	28.93
3f	10.55	1.81	3.16	3.89	19.14	26.42
3g	11.01	16.65	12.83	7.24	90.30	5.67
3h	15.26	7.32	5.65	12.70	19.80	13.23
3i	16.64	4.39	18.77	8.19	20.83	72.00
3j	12.21	27.54	9.18	2.59	14.75	21.92
3k	7.37	10.71	9.46	6.60	10.41	62.09
3l	12.19	11.76	7.15	6.70	7.77	65.69
3m	7.10	1.03	2.64	4.47	7.92	28.67
3n	4.32	0.91	1.25	1.64	1.65	25.76
3o	24.36	13.46	3.88	13.20	39.31	19.19
3p	10.48	14.19	11.18	9.15	63.39	28.58
Doksorubisin	10.76	25.64	18.03	16.32	5.51	1180.32

Bileşiklerin farklı hücre dizilerine karşı hesaplanan selektivite indekslerine göre antikanser aktivitenin değerlendirilmesinde kullanılan ileriki deneysel aşamalara geçilmiştir. Selektivite indeksleri 10'un üzerinde hesaplanan bileşiklere BrdU proliferasyon testi ve Annexin/PI ile apoptoz testi uygulanmıştır. Buna göre C6 hücresi için bileşikler **3e**, **3f**, **3i**, **3m** ve **3n**; HepG2 hücre dizisi için **3d**, **3e**, **3m** ve **3n**; HT29 hücre dizisi için **3e** ve **3n**; MCF7 hücre dizisi için **3n** bileşikler sonraki deneysel aşamalara taşındı. A549 hücre dizisinde selektivite indeksi 10'un üzerinde olan bileşik olmadığı için ileriki deneysel aşamalarda A549 hücre dizisi kullanılmadı.

Bileşiklerin A549, C6, HepG2, HT29 ve MCF7 hücre dizilerine ait selektivite indeksleri (Çizelge 5.2’de) sunulmuştur.

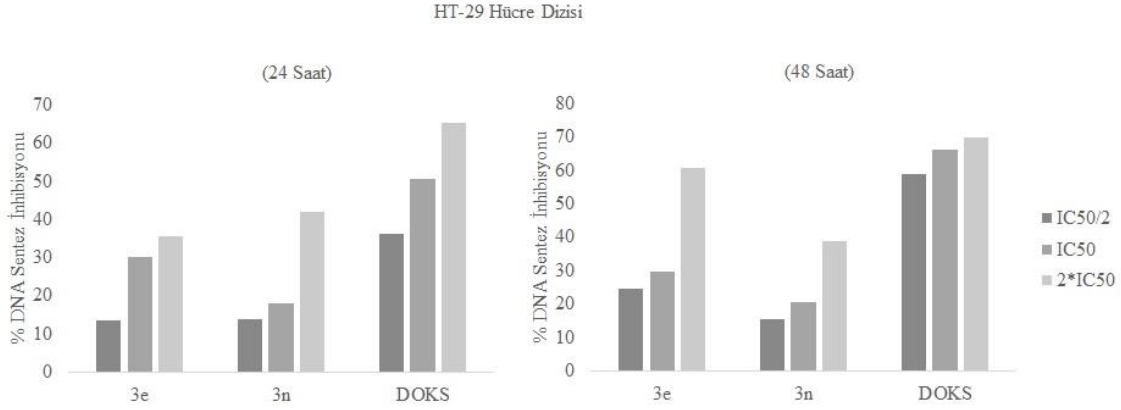
Çizelge 5.2. *Bileşiklerin A549, C6, HepG2, HT-29 ve MCF-7 hücre dizilerine ait selektivite indeksleri*

BİLEŞİK	A549	C6	HepG2	HT29	MCF7
2b	0.36	0.45	0.82	0.88	0.41
2c	0.32	2.86	0.54	0.76	2.50
2d	0.11	0.07	0.12	0.49	0.07
2e	0.24	3.07	1.13	1.33	2.82
2f	0.16	0.11	0.63	0.41	0.11
2h	0.09	0.09	0.25	0.09	0.09
3a	1.92	5.11	2.20	6.74	0.60
3b	0.91	0.39	1.76	1.57	0.71
3c	2.09	1.49	3.20	4.94	1.53
3d	1.52	0.86	15.51	2.17	2.97
3e	7.90	17.75	22.78	16.16	1.22
3f	2.50	14.60	8.36	6.79	1.38
3g	0.51	0.34	0.44	0.78	0.06
3h	0.87	1.81	2.34	1.04	0.67
3i	4.33	16.40	3.84	8.79	3.46
3j	1.80	0.80	2.39	8.46	1.49
3k	8.42	5.80	6.56	9.41	5.96
3l	5.39	5.59	9.19	9.80	8.45
3m	4.04	27.83	10.86	6.41	3.62
3n	5.96	28.31	20.61	15.71	15.61
3o	0.79	1.43	4.95	1.45	0.49
3p	2.73	2.01	2.56	3.12	0.45
Doksorubisin	109.70	46.03	65.46	72.32	214.21

5.3.2. BrdU proliferasyon yöntemi ile bileşiklerin antiproliferatif etki sonuçları

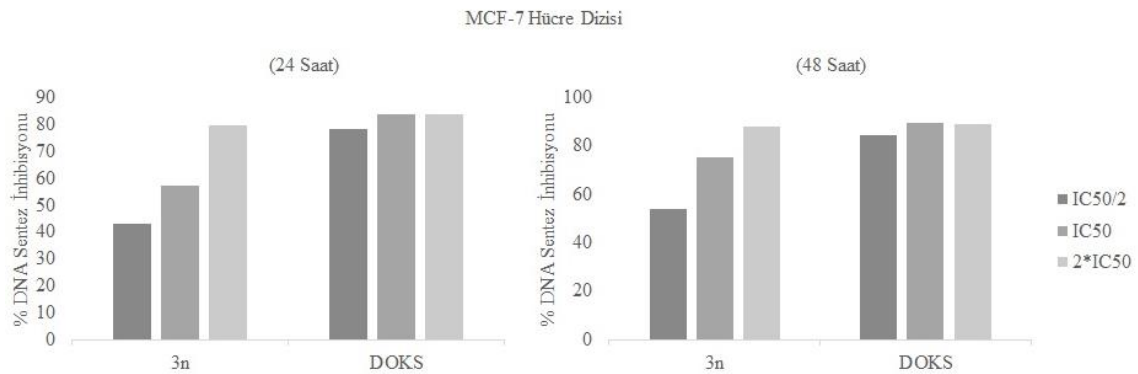
BrdU proliferasyon testi sonuçlarına göre HT29 hücre dizilerinde bileşikler **3e**, **3n** ile doksorubisin’in antiproliferatif etkinliklerinin doza bağlı olarak arttığı belirlenmiştir. Ayrıca bileşikler **3e**’nin bu hücre dizilerinde % DNA sentez inhibisyon değerleri zamana bağlı olarak da arttığı tespit edilmiştir. Ancak bileşiklerin IC₅₀/2, IC₅₀ ve 2*IC₅₀

konsantrasyonlarında 24 ve 48 saatlik inkübasyon sürelerinde % DNA sentez inhibisyon değerleri doksorubisin'e oranla daha düşük olarak hesaplanmıştır. (Şekil 5.99 'da) HT-29 hücre dizilerinde bileşikler **3e**, **3n** ile doksorubisin'in 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonrasında % DNA sentez inhibisyon aktivite grafikleri sunulmuştur.



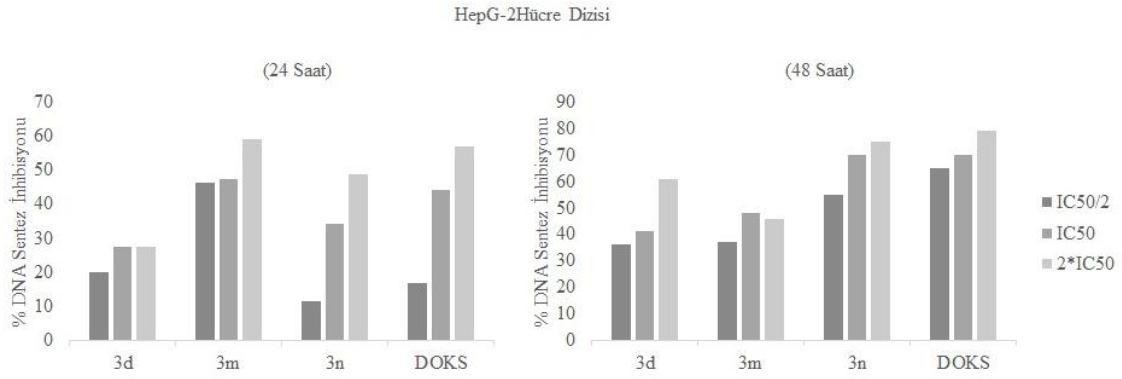
Şekil 5.99. HT-29 hücre dizilerinde bileşikler **3e**, **3n** ile doksorubisin'in 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonrasında % DNA sentez inhibisyon aktiviteleri.

MCF7 hücre dizisinde BrdU proliferasyon testi sonuçlarına göre bileşikler **3n** ile doksorubisin'in antiproliferatif etkinliklerinin doza bağlı olarak arttığı belirlenmiştir. Ancak bileşiklerin IC₅₀/2, IC₅₀ ve 2*IC₅₀ konsantrasyonlarında 24 ve 48 saatlik inkübasyon sürelerinde % DNA sentez inhibisyon değerleri doksorubisin'e oranla daha düşük olarak hesaplanmıştır. (Şekil 5.100'de) MCF7 hücre dizilerinde bileşikler **3n** ile doksorubisin'in 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonrasında % DNA sentez inhibisyon aktivite grafikleri sunulmuştur.



Şekil 5.100. MCF-7 hücre dizilerinde bileşikler **3n** ve doksorubisin ile 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonrasında % DNA sentez inhibisyon aktiviteleri

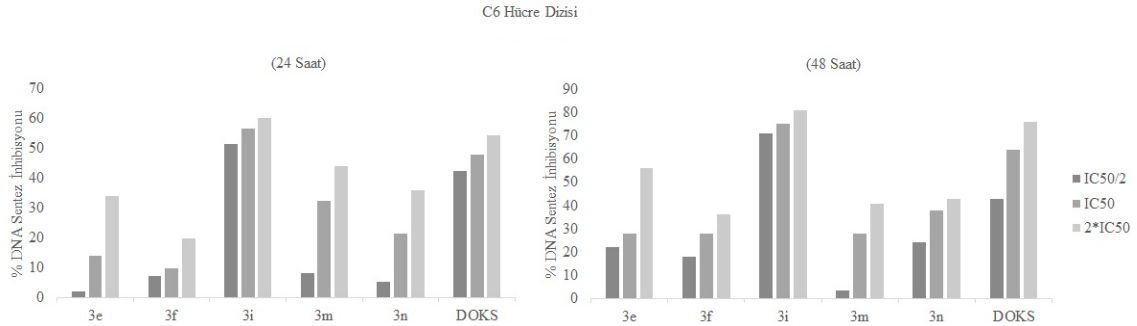
BrdU proliferasyon testi sonuçlarına göre HepG2 hücre dizisinde bileşikler **3d**, **3m**, **3n** ile doksorubisin'in antiproliferatif etkinliklerinin doza bağlı olarak arttığı belirlenmiştir. Ayrıca bileşikler **3d** ve **3n** ile doksorubisin'in bu hücre dizilerinde % DNA sentez inhibisyon değerleri zamana bağlı olarak da arttığı tespit edilmiştir. Bileşikler **3d** ve **3n**'nin IC₅₀/2, IC₅₀ ve 2*IC₅₀ konsantrasyonlarında 24 ve 48 saatlik inkübasyon sürelerinde % DNA sentez inhibisyon değerleri doksorubisin'e oranla daha düşük olarak hesaplanmıştır. Bileşik **3m** için ise IC₅₀/2, IC₅₀ ve 2*IC₅₀ konsantrasyonlarında 24 saatlik inkübasyon süresinde doksorubisin'e kıyasla daha yüksek % DNA sentez inhibisyon değerleri elde edilmiştir. (Şekil 5.101'de) HepG2 hücre dizilerinde bileşikler **3d**, **3m**, **3n** ile doksorubisin'in 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonrasında % DNA sentez inhibisyon aktivite grafikleri sunulmuştur.



Şekil 5.101. HepG2 hücre dizilerinde bileşikler 3d, 3m, 3n ile doksorubisin'in 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonrasında % DNA sentez inhibisyon aktiviteleri

C6 hücre dizisinde BrdU proliferasyon testi sonuçlarına göre bileşikler **3e**, **3f**, **3i**, **3m**, **3n** ile doksorubisin'in antiproliferatif etkinliklerinin doza bağlı olarak arttığı belirlenmiştir. Ayrıca bileşikler **3e**, **3f**, **3i**, **3n** ve dokсорubisin'in bu hücre dizilerinde % DNA sentez inhibisyon değerleri zamana bağlı olarak da arttığı tespit edildi. Bileşikler **3e**, **3f**, **3i**, **3m** ve **3n**'nin IC₅₀/2, IC₅₀ ve 2*IC₅₀ konsantrasyonlarında 24 saatlik inkübasyon süresinde % DNA sentez inhibisyon değerleri dokсорubisin'e oranla daha düşük olarak hesaplanmıştır. Bileşik **3i** için ise IC₅₀/2, IC₅₀ ve 2*IC₅₀ konsantrasyonlarında 24 saatlik inkübasyon süresinde daha yüksek % DNA sentez inhibisyon değerleri elde edildi. Bileşikler **3e**, **3f**, **3m** ve **3n**'nin IC₅₀/2, IC₅₀ ve 2*IC₅₀ konsantrasyonlarında 48 saatlik inkübasyon süresinde % DNA sentez inhibisyon değerleri dokсорubisin'e oranla daha düşük olarak hesaplanmıştır. Bileşik 3i için ise IC₅₀/2, IC₅₀ ve 2*IC₅₀ konsantrasyonlarında 48 saatlik inkübasyon süresinde

doksorubisin'e oranla daha yüksek % DNA sentez inhibisyon değerleri elde edilmiştir. (Şekil 5.102'de) C6 hücre dizilerinde bileşikler **3d**, **3m**, **3n** ile doksorubisin'in 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonrasında % DNA sentez inhibisyon aktivite grafikleri sunulmuştur.

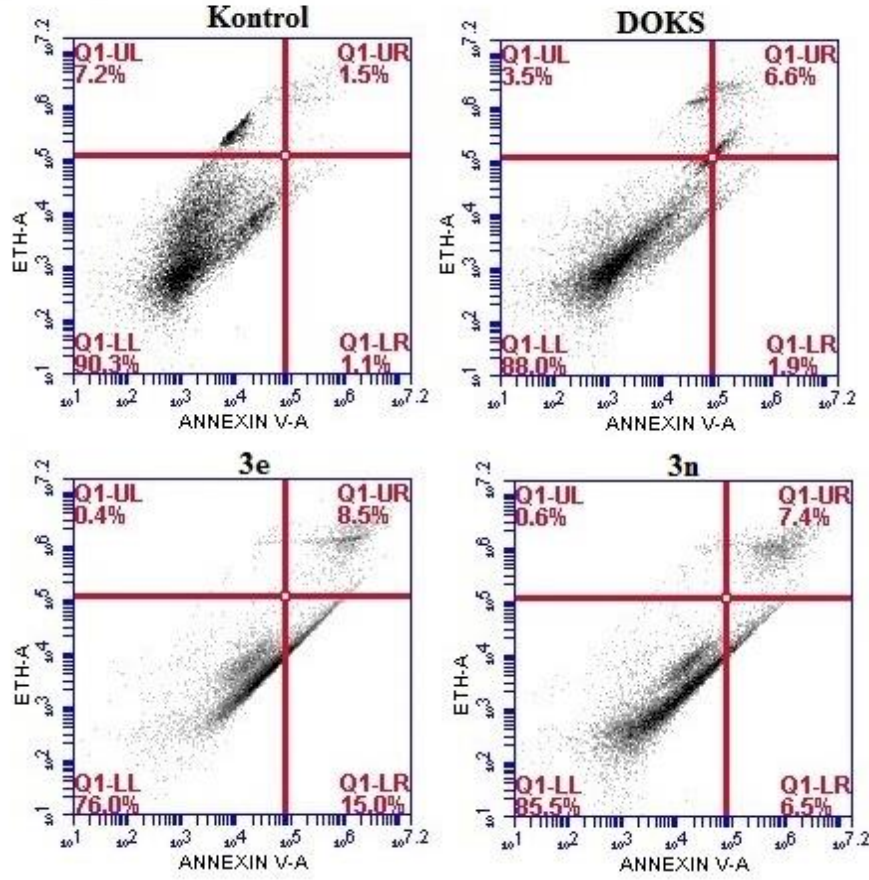


Şekil 5.102. C6 hücre dizilerinde bileşikler 3e, 3f, 3i, 3m ve 3n ile doksorubisin'in 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonrasında % DNA sentez inhibisyon aktiviteleri

5.3.2. Anneksin V/PI yöntemi ile bileşiklerin apoptotik etki sonuçları

HT29 hücre dizisinde bileşikler **3e**, **3n** ile doksorubisin'e ait akış sitometrik analiz diyagramı (Şekil 5.103'de) sunulmuştur. Buna göre IC₅₀ konsantrasyonlarında apoptotik hücre yüzdesi doksorubisin için % 8.5, **3i** için %23.5 ve **3n** için %13.9 olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla IC₅₀ konsantrasyonlarında ve 24 saatlik inkübasyon süresinde bileşikler **3i** ve **3n**'nin HT29 hücre dizisinde doksorubisin'e oranla daha fazla apoptotik hücre ölümünü indüklediği söylenebilir.

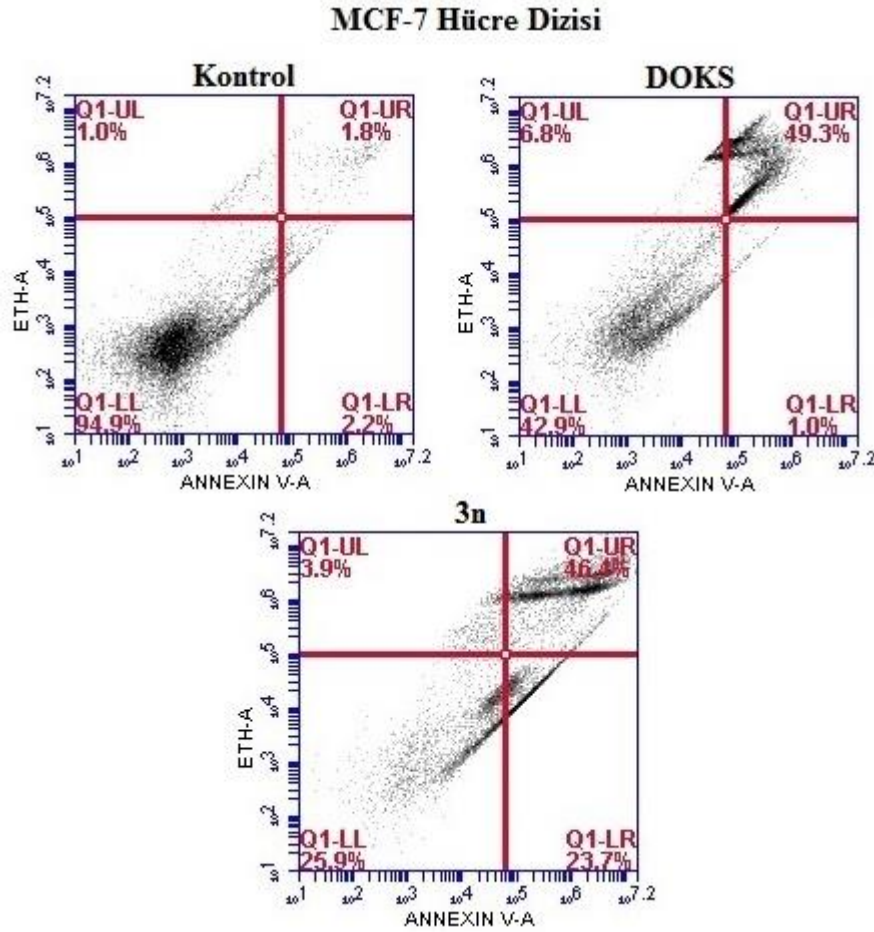
HT-29 Hücre Dizisi



Şekil 5.103. HT-29 hücre dizisinde bileşikler 3i, 3n ile doksorubisin'e ait akış sitometrik analiz diyagramı. HT-29 hücre dizisinde Anneksin/PI analizi bileşiklerin IC₅₀ konsantrasyonları ile 24 saatlik inkübasyon süresi sonrasında gerçekleştirildi (3i için IC₅₀ değeri 1.79 μ M; 3n için IC₅₀ değeri 1.64 μ M; doksorubisin için IC₅₀ değeri 16.32 μ M). Üst sol kadrant nekrotik (Q1-UL; Anneksin V-negatif/PI-pozitif); üst sağ kadrant geç apoptotik hücreler (Q1-UR; Anneksin V-pozitif/PI-pozitif); alt sol kadrant canlı hücreler (Q1-LL; Anneksin V-negatif/PI-negatif) ve alt sağ kadrant geç apoptotik hücreler (Q1-LR; Anneksin V-pozitif/PI-negatif). Test edilen bileşiklerin % Q1-UL, Q1-UR, Q1-LL ve Q1-LR değerleri: Kontrol için 7.2, 1.5, 90.3 ve 1.1; doksorubisin için 3.5, 6.6, 88.0 ve 1.9; 3i için 0.4, 8.5, 76.0 ve 15.0; 3n için 0.6, 7.4, 85.5 ve 6.5.

MCF7 hücre dizisinde bileşik 3n ile doksorubisin'e ait akış sitometrik analiz diyagramı (Şekil 5.104'de) sunulmuştur. Buna göre IC₅₀ konsantrasyonlarında apoptotik hücre yüzdesi doksorubisin için %50.3 ve 3n için %70.1 olarak hesaplandı. Dolayısıyla IC₅₀ konsantrasyonunda ve 24 saatlik inkübasyon süresinde bileşik 3n'nin MCF7 hücre

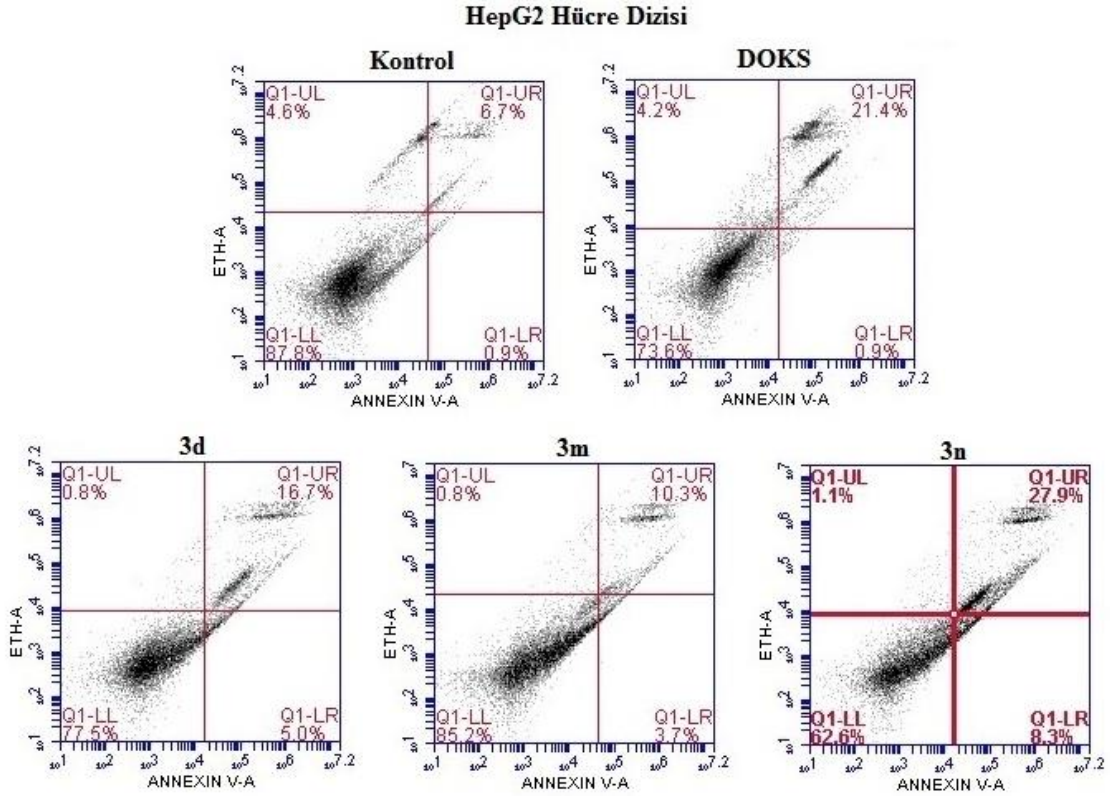
dizisinde doksorubisin'e oranla daha fazla apoptotik hücre ölümünü indüklediği söylenebilir.



Şekil 5.104. MCF-7 hücre dizisinde bileşik 3n ile doksorubisin'e ait akış sitometrik analiz diyagramı. MCF-7 hücre dizisinde Anneksin/PI analizi bileşiklerin IC_{50} konsantrasyonları ile 24 saatlik inkübasyon süresi sonrasında gerçekleştirildi (3n için IC_{50} değeri $1.65 \mu M$; doksorubisin için IC_{50} değeri $5.51 \mu M$). Üst sol kadrant nekrotik (Q1-UL; Anneksin V-negatif/PI-pozitif); üst sağ kadrant geç apoptotik hücreler (Q1-UR; Anneksin V-pozitif/PI-pozitif); alt sol kadrant canlı hücreler (Q1-LL; Anneksin V-negatif/PI-negatif) ve alt sağ kadrant geç apoptotik hücreler (Q1-LR; Anneksin V-pozitif/PI-negatif). Test edilen bileşiklerin % Q1-UL, Q1-UR, Q1-LL ve Q1-LR değerleri: Kontrol için 1.0, 1.8, 94.9 ve 2.2; doksorubisin için 6.8, 49.3, 42.9 ve 1.0; 3n için 3.9, 46.4, 25.9 ve 23.7; 3v için 19.5, 30.7, 40.8 ve 9.0.

HepG2 hücre dizisinde bileşikler **3d**, **3m** ve **3n** ile doksorubisin'e ait akış sitometrik analiz diyagramı (Şekil 5.105'de) sunulmuştur. Buna göre IC_{50} konsantrasyonlarında

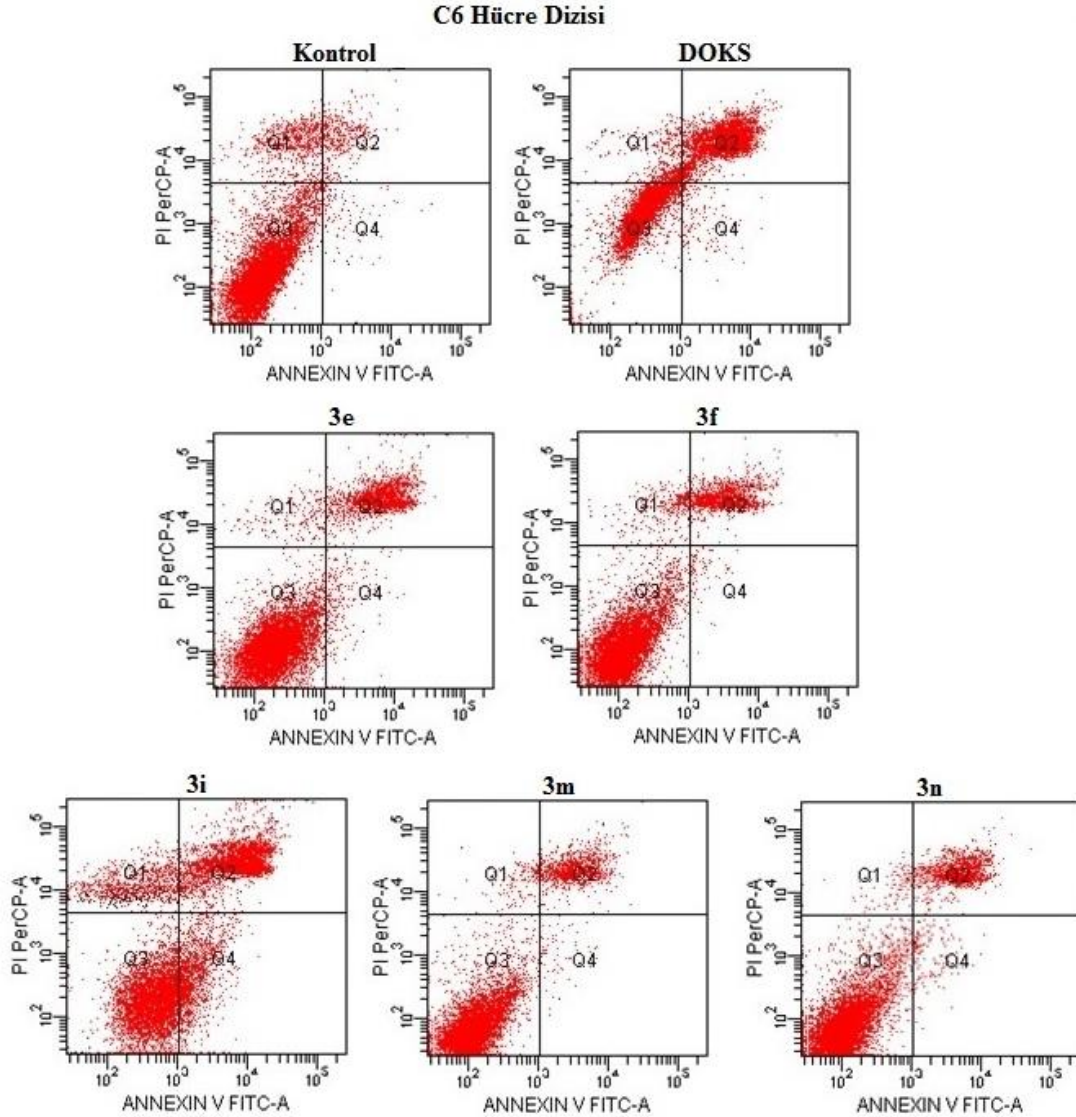
apoptotik hücre yüzdesi doksorubisin için %22.3, **3d** için %21.7, **3m** için %14 ve **3n** için %36.2 olarak hesaplandı. Dolayısıyla IC₅₀ konsantrasyonunda ve 24 saatlik inkübasyon süresinde bileşik **3n**'nin HepG2 hücre dizisinde doksorubisin'e oranla daha fazla apoptotik hücre ölümünü indüklediği söylenebilir.



Şekil 5.105. HepG2 hücre dizisinde bileşikler **3d**, **3m**, **3n** ve doksorubisin'e ait akış sitometrik analiz diyagramı. HepG2 hücre dizisinde Anneksin/PI analizi bileşiklerin IC₅₀ konsantrasyonları ile 24 saatlik inkübasyon süresi sonrasında gerçekleştirildi (3d için IC₅₀ değeri 2.16 μ M; 3m için IC₅₀ değeri 2.64 μ M; 3n için IC₅₀ değeri 1.25 μ M; doksorubisin için IC₅₀ değeri 18.03 μ M). Üst sol kadrant nekrotik (Q1-UL; Anneksin V-negatif/PI-pozitif); üst sağ kadrant geç apoptotik hücreler (Q1-UR; Anneksin V-pozitif/PI-pozitif); alt sol kadrant canlı hücreler (Q1-LL; Anneksin V-negatif/PI-negatif) ve alt sağ kadrant geç apoptotik hücreler (Q1-LR; Anneksin V-pozitif/PI-negatif). Test edilen bileşiklerin % Q1-UL, Q1-UR, Q1-LL ve Q1-LR değerleri: Kontrol için 4.6, 6.7, 87.8 ve 0.9; doksorubisin için 4.2, 21.4, 73.6 ve 0.9; 3d için 0.8, 16.7, 77.5 ve 5.0; 3m için 0.8, 10.3, 85.2 ve 3.7; 3n için 1.1, 27.9, 62.6 ve 8.3.

C6 hücre dizisinde bileşikler **3e**, **3f**, **3i**, **3m** ve **3n** ile doksorubisin'e ait akış sitometrik analiz diyagramı (Şekil 5.106'da) sunulmuştur. Buna göre IC₅₀

konsantrasyonlarında apoptotik hücre yüzdesi doksorubisin için %35.7, **3e** için %19.3, **3f** için %14, **3i** için %46, **3m** için %10.7 ve **3n** için %13.6'dır. Dolayısıyla IC₅₀ konsantrasyonlarında ve 24 saatlik inkübasyon süresinde bileşik **3i**'nin C6 hücre dizisinde doksorubisin'e oranla daha fazla apoptotik hücre ölümünü indüklediği tespit edilmiştir.

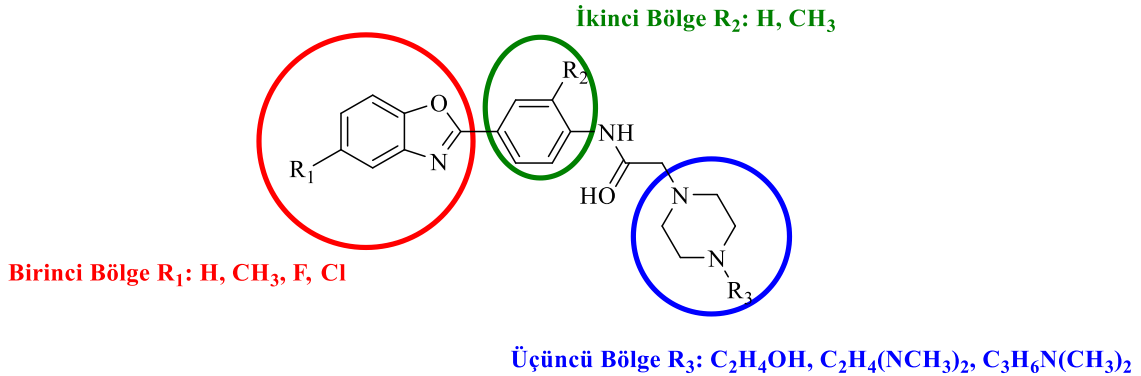


Şekil 5.106. C6 hücre dizisinde bileşikler 3e, 3f, 3i, 3m ve 3n ile doksorubisin'e ait akış sitometrik analiz diyagramı. C6 hücre dizisinde Anneksin/PI analizi bileşiklerin IC₅₀ konsantrasyonları ile 24 saatlik inkübasyon süresi sonrasında gerçekleştirildi (3e için IC₅₀ değeri 1.63 μ M; 3f için IC₅₀ değeri 1.81 μ M; 3i için IC₅₀ değeri 4.39 μ M; 3m için IC₅₀ değeri 1.03 μ M; 3n için IC₅₀ değeri 1.44 μ M; doksorubisin için IC₅₀ değeri 25.64 μ M). Üst sol kadran nekrotik (Q1; Anneksin V-negatif/PI-pozitif); üst sağ kadran geç apoptotik hücreler (Q2; Anneksin V-pozitif/PI-pozitif); alt sol kadran canlı hücreler

(Q3; Anneksin V-negatif/PI-negatif) ve alt sağ kadranda geç apoptotik hücreler (Q4; Anneksin V-pozitif/PI-negatif). Test edilen bileşiklerin % Q1, Q2, Q3 ve Q4 değerleri: Kontrol için 6.9, 3.5, 88.8 ve 0.9; doksorubisin için 5.6, 34.2, 58.7 ve 1.5; 3e için 1.7, 17.1, 79.0 ve 2.2; 3f için 3.1, 13.3, 82.9 ve 0.7; 3i için 7.7, 33.2, 46.3 ve 12.8; 3m için 1.4, 10.1, 87.9 ve 0.6; 3n için 0.9, 12.3, 85.5 ve 1.3.

5.4. Yapı Etki İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışma kapsamında sentezi gerçekleştirilen **3a-3p** kodlu bileşiklerin kimyasal yapılarındaki farklılıklar üç farklı bölgede toplanmaktadır. Birinci bölge, 5. konumundan metil, flor ve klor sübstitüe edilmiş ya da nonsübstitüe halde olan benzoksazol halkasıdır. İkinci bölge benzoksazol halkasının 2. konumunda bulunan fenil yapısıdır. Fenil yapısı, bazı türevlerde 3. konumunda metil sübstituenti taşıırken bazı türevlerde bu konumda sübstituent bulunmamaktadır. Üçüncü ve son bölge ise piperazin halkasıdır. Piperazin halkası 4. konumunda, 2-dimetilaminoetil veya 3-dimetilaminopropil yan zincirlerini taşımaktadır (Şekil 5.107)



Şekil 5.107. Sentez bileşiklerinin kimyasal yapılarındaki farklılıklar.

Sentez bileşiklerinin A549 hücre hattı üzerindeki IC₅₀ değerleri karşılaştırıldığında, birinci bölgede metil sübstituenti taşıyan **3e** (IC₅₀= 3.66 µM) ile klor sübstituenti taşıyan **3m** (IC₅₀= 3.66 µM) ve **3n** (IC₅₀= 3.66 µM) bileşikler sitotoksik aktivite açısından ön plandadır. Her üç bileşikte ikinci bölgelerinde non sübstitüe haldedir. Üçüncü bölgelerinde ise **3e** ve **3m** bileşikler 2-dimetilaminoetil yan zincirine sahipken, **3n** bileşiği 3-dimetilaminopropil grubu taşımaktadır.

Sentez bileşiklerinin C6 hücre hattı üzerindeki IC₅₀ değerleri karşılaştırıldığında, birinci bölgede metil sübstituenti taşıyan **3e** (IC₅₀=1.63 µM) ve **3f** (IC₅₀=1.81 µM) ile klor sübstituenti taşıyan **3m** (IC₅₀=1.03 µM) ve **3n** (IC₅₀=0.91 µM) bileşikler sitotoksik

aktivite açısından ön plandadır. Her dört bileşikte ikinci bölgelerinde non sübstitüe haldedir. 3. bölgelerinde ise **3e** ve **3m** bileşikler 2-dimetilaminoetil yan zincirine sahipken, **3f** ve **3n** bileşikler 3-dimetilaminopropil grubu taşımaktadır.

Sentez bileşiklerinin HepG2 hücre hattı üzerindeki IC₅₀ değerleri karşılaştırıldığında, birinci bölgede metil sübstitüenti taşıyan **3e** (IC₅₀= 1.27 µM) ile klor sübstitüenti taşıyan **3m** (IC₅₀= 2.64 µM) ve **3n** (IC₅₀= 1.25 µM) bileşikler sitotoksik aktivite açısından ön plandadır. Her üç bileşikte ikinci bölgelerinde non sübstitüe haldedir. Üçüncü bölgelerinde ise **3e** ve **3m** bileşikler 2-dimetilaminoetil yan zincirine sahipken, **3n** bileşiği 3-dimetilaminopropil grubu taşımaktadır.

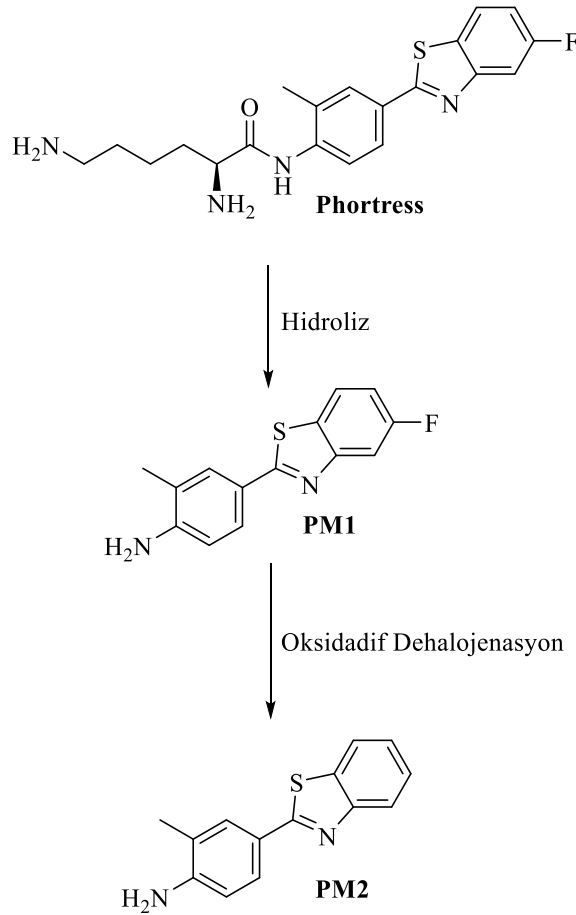
Sentez bileşiklerinin HT29 hücre hattı üzerindeki IC₅₀ değerleri karşılaştırıldığında, birinci bölgede metil sübstitüenti taşıyan **3e** (IC₅₀=1.79 µM) ve **3f** (IC₅₀=3.89 µM), flor sübstitüenti taşıyan **3j** (IC₅₀=2.59 µM) ile klor sübstitüenti taşıyan **3m** (IC₅₀=1.03 µM) ve **3n** (IC₅₀=0.91 µM) bileşikler sitotoksik aktivite açısından ön plandadır. Her altı bileşikte ikinci bölgelerinde non sübstitüe haldedir. 3. bölgelerinde ise **3e** ve **3m** bileşikler 2-dimetilaminoetil yan zincirine sahipken, **3f**, **3n** ve **3j** bileşikler 3-dimetilaminopropil grubu taşımaktadır.

Sentez bileşiklerinin MCF7 hücre hattı üzerindeki IC₅₀ değerleri karşılaştırıldığında, birinci bölgede klor sübstitüenti taşıyan **3m** (IC₅₀= 7.92 µM) ve **3n** (IC₅₀= 1.65 µM) bileşikler sitotoksik aktivite açısından ön plandadır. **3m** ve **3n** bileşikler ikinci bölgelerinde non sübstitüe haldedir. 3. bölgelerinde ise **3m** bileşiği 2-dimetilaminoetil yan zincirine sahipken, **3n** bileşiği 3-dimetilaminopropil grubu taşımaktadır.

Sentezlenen bileşiklerin A549, C6, HepG2, HT29 ve MCF7 hücre hatlarına karşı IC₅₀ değerleri birlikte değerlendirildiğinde **3m** ve **3n** kodlu türevler ön plana çıkmaktadır. Her iki bileşiğinde birinci bölgede klor sübstitüenti taşıması, bu sübstitüentin genel antikanser etki profiline olumlu katkı sağladığını göstermektedir. Yine her iki bileşiğinde ikinci bölgede metil sübstitüenti taşıması bu sübstitüentin aktivite için elzem olmadığını göstermektedir. Üçüncü bölge açısından kıyaslandığında, **3m** kodlu bileşik 2-dimetilaminoetil yan zincirine sahipken, **3n** bileşiği 3-dimetilaminopropil grubu taşımaktadır. Bu durum piperazin halkasının 4. konumundan dimetilaminoalkil sübstitüsyonunun aktivitede hidroksietil sübstitüsyonuna göre daha fazla artışa neden olduğunu göstermektedir. İki türev aktiviteleri açısından kendi aralarında kıyaslandığında alkil grubunun uzamasının sitotoksik etkiyi arttığı görülmektedir.

5.5. *In-vitro* Biyotransformasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi

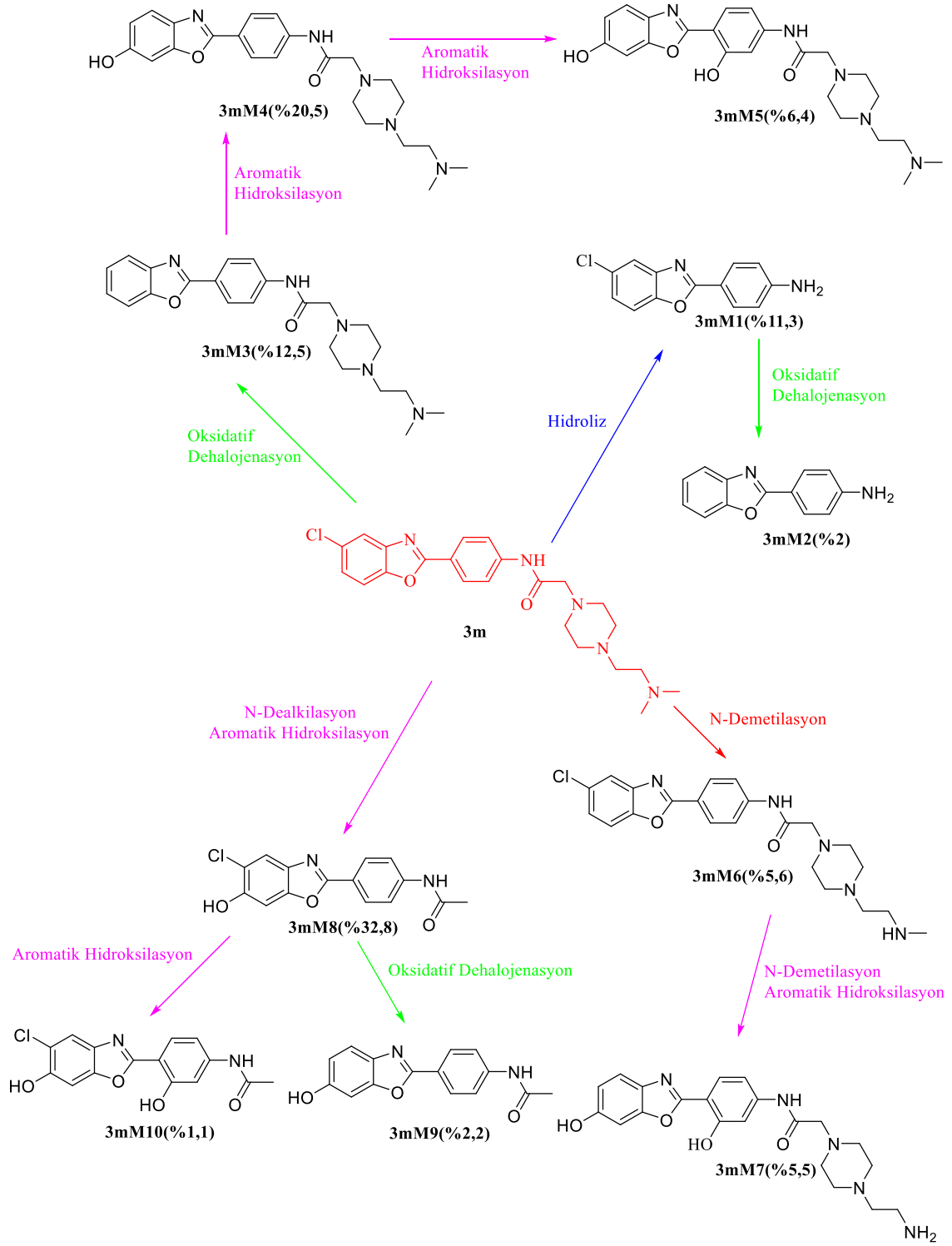
Giriş ve amaç başlığı altında da belirtildiği üzere tez kapsamında yer alan bileşikler, Phortress adlı antikanser ajanın kimyasal yapısı modifiye edilerek elde edilmiştir. Etki mekanizması incelendiğinde Phortress'ın aslında bir ön ilaç olduğu ve amid grubu üzerinden hidroliz sonucu oluşan amin metaboliti (**PM1**) ile bu metabolitin oksidatif dehalojenasyonu sonucu oluşan flor taşımayan sekonder metabolitin (**PM2**) antikanser etkiden sorumlu olduğu bildirilmiştir [28-30] (Şekil 5.108).



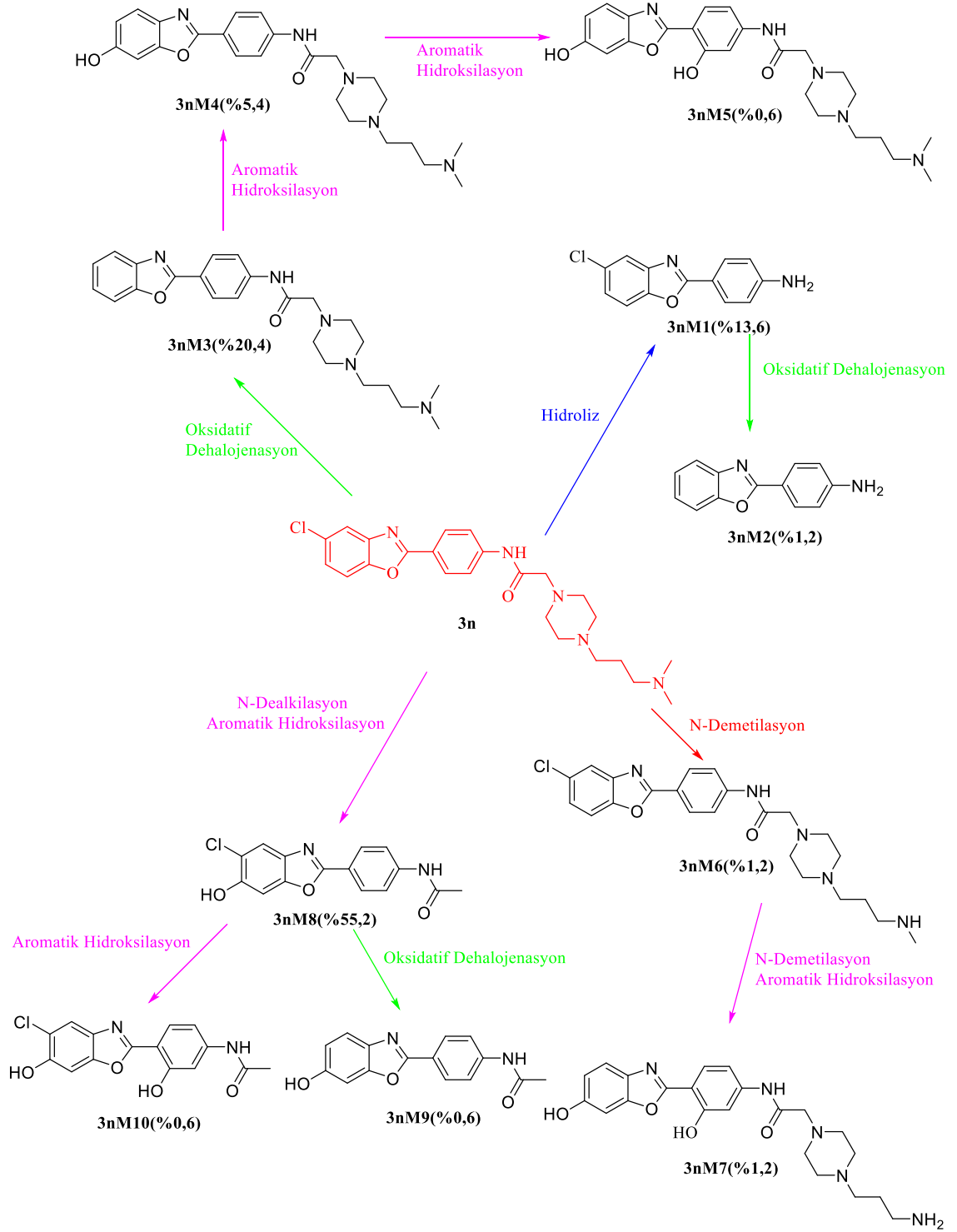
Şekil 5.108. *Phortress'in Aktif Metabolitlere Biyotransformasyonu.*

Sentezlenen bileşiklerin Phortress gibi ön ilaç olabileceği düşüncesinden hareketle aktivite çalışmaları sonucunda en yüksek antikanser etki profiline sahip **3m** ve **3n** bileşikleri için *in-vitro* biyotransformasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Böylece bileşiklerin phortress ile benzer biyotransformasyon reaksiyonlarına uğrayıp uğramadığı araştırılmıştır. Bu amaçla **3m** ve **3n** bileşikleri MTT testinde anlatıldığı gibi HepG2 hücreleri ile 1 µM konsatrasyonda inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında 96-

kuyucuklu plakalardan alınan örneklerin metabolit tayinleri LCMS-IT-TOF sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tespit edilen moleköl ağırlıklarına göre **3m** ve **3n** bileşikleri için önerilen biyotransformasyon yolağı Şekil 5.109 ve Şekil 5.110’de belirtilmiştir. Şekil 5.109 ve Şekil 5.110’de belirtilen metabolitler arasında, amid grubu üzerinden hidroliz sonucu ortaya çıkan metabolitler (**3mM1** ve **3nM1**) ve bu metabolitlerin oksidatif dehalojenasyonu sonucu oluşan sekonder metabolitler (**3mM2** ve **3nM2**) göze çarpmaktadır. Bu bulgu **3m** ve **3n** bileşiklerinin Phortress’e benzer bir etki mekanizmasına sahip olabilecekleri olasılığını güçlendirmektedir (Şekil 109, Şekil 110).

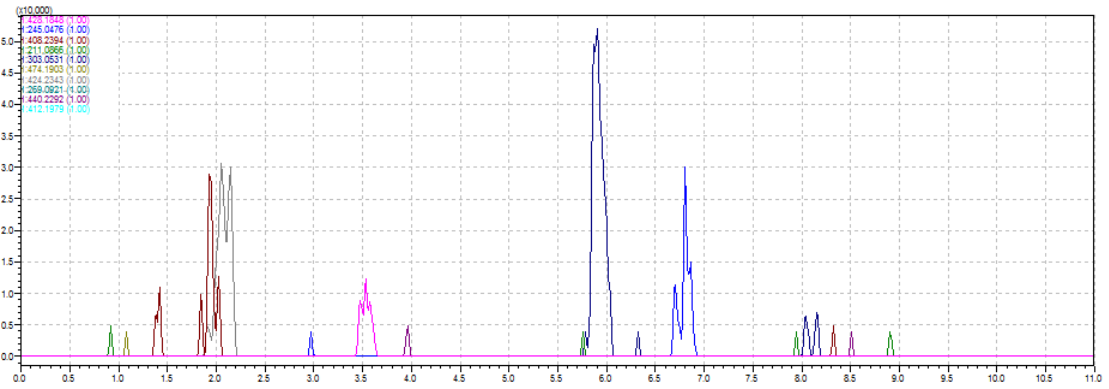


Şekil 5.109. 3m Bileşiği için Önerilen Biotransformasyon Şeması

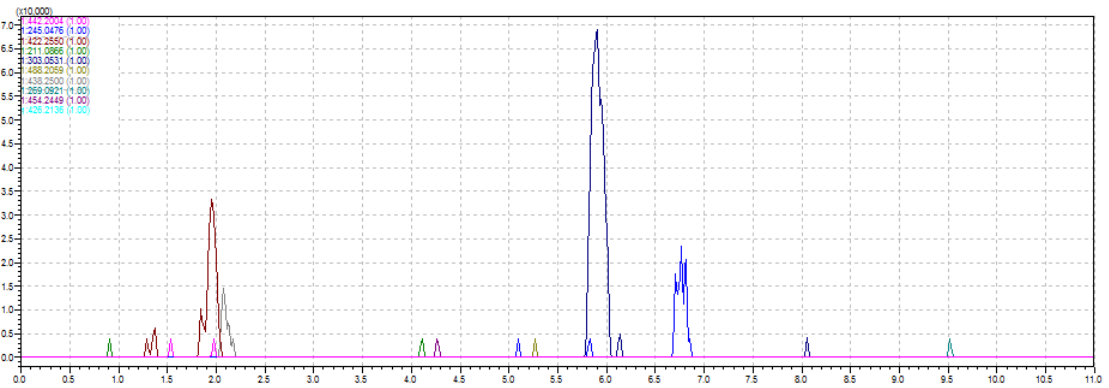


Şekil 5.110. **3n** Bileşiği için Önerilen Biotransformasyon Şeması

LCMS-IT-TOF sistemi kullanılarak gerçekleştirilen metabolit tayini çalışmaları sonucunda elde edilen metabolitlerin her biri farklı renk ile belirtilmiş ve **3m** bileşiğinin metabolitlerine (**3mM1**, **3mM2**, **3mM3**, **3mM4**, **3mM5**, **3mM6**, **3mM7**, **3mM8**, **3mM9**, **3mM10**) ait ekstre edilmiş LCMS-IT-TOF kromatogramı (Şekil 5.111’de); **3n** bileşiğinin metabolitlerine (**3nM1**, **3nM2**, **3nM3**, **3nM4**, **3nM5**, **3nM6**, **3nM7**, **3nM8**, **3nM9**, **3nM10**) ait LCMS-IT-TOF kromatogramı (Şekil 5.112’de) gösterilmiştir. Bu metabolitlerin kimyasal formülleri ve hesaplanan molekül ağırlıkları Çizelge 5.3’de verilmiştir.



Şekil 5.111. *3m* Bileşiğine ait Ekstre Edilmiş LCMS-IT-TOF Kromatogramı



Şekil 5.112. *3n* Bileşiğine ait Ekstre Edilmiş LCMS-IT-TOF Kromatogramı

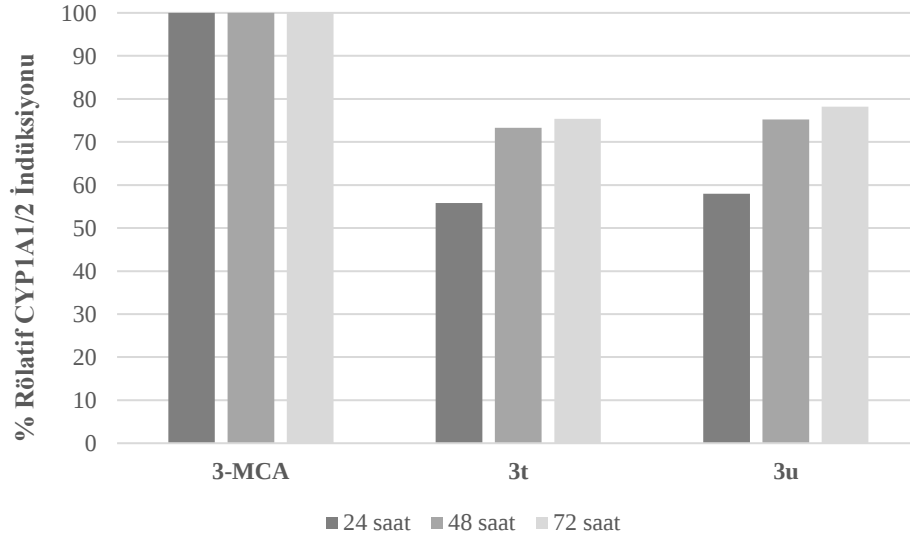
Çizelge 5.3. Elde edilen metabolitlerin kimyasal formülü ve molekül ağırlıkları

METABOLİT	KİMYASAL FORMÜL	HESAPLANAN MOLEKÜL AĞIRLIĞI
3mM1	C ₁₃ H ₉ ClN ₂ O	245,0476
3mM2	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	211,0866
3mM3	C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₂	408,2394
3mM4	C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₃	424,2343
3mM5	C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₄	440,2292
3mM6	C ₂₂ H ₂₆ ClN ₅ O ₂	428,1848
3mM7	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₄	412,1979
3mM8	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₃	303,0531
3mM9	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃	269,0921
3mM10	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₄	319,0480
3nM1	C ₁₃ H ₉ ClN ₂ O	245,0476
3nM2	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	211,0866
3nM3	C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₂	422,2550
3nM4	C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₃	438,2500
3nM5	C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₄	454,2449
3nM6	C ₂₃ H ₂₈ ClN ₅ O ₂	442,2004
3nM7	C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₄	426,2136
3nM8	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₃	303,0531
3nM9	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃	269,0921
3nM10	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₄	319,0480

5.6. CYP1A1/2 Enzimi İndüksiyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Sitokrom enzimleri birçok ilacın metabolizasyonundan sorumlu enzim ailesidir. CYP1A1 ve CYP1A2 enzimleri ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunu içeren birçok mekanizmayı indüklemeye özelliğine sahiptir. Ayrıca giriş ve amaç bölümünde belirtildiği gibi kanserli hücrelerde CYP1A1 enzim indüksiyonunun hücre ölümüne neden olduğu bilinmektedir. Genel aktivite profilleri açısından öne çıkan **3m** ve **3n** bileşiklerinin antikanser etki mekanizmaları hakkında fikir edinmek amacıyla bu bileşiklerin CYP1A1/2 enzimlerini indüksiyon potansiyelleri *in-vitro* kit metodu ile ölçülmüştür. Çalışmada, 3-Metilkloantren pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Kit protokolüne göre, pozitif kontrolün CYP1A1/2 enzimlerini indüklemeye potansiyeli %100 olarak kabul edilmiş ve **3m** ve **3n** bileşiklerinin enzim indükleyici etkileri pozitif kontrole göre rölatif olarak kıyaslanmıştır. Kit klavuzunda test edilen bileşiklerin pozitif kontrole göre %40'ın

üzerinde indüksiyon yapmaları halinde ilgili bileşiklerin enzim indükleyici olarak değerlendirilmeleri gerektiği bildirilmiştir [130]. (Şekil 5.113) incelendiğinde, **3m** ve **3n** bileşiklerinin her ikisinde 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon periyotlarında % 40'ın üzerinde indüksiyona neden oldukları görülmektedir. Sonuç olarak bu bulgu **3m** ve **3n** bileşiklerinin phortress ile aynı etki mekanizmasına sahip olma olasılığını kuvvetlendirmektedir.



Şekil 5.113. *3m ve 3n bileşiklerinin CYP1A1/2 enzim indüksiyon potansiyelleri.*

5.7. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Bilindiği gibi kimyasal bileşiklerin biyolojik etkileri ile fizikokimyasal özellikleri yakından ilişkilidir. Bu çalışmada sentezi gerçekleştirilen ve antikanser etkileri incelenen bileşiklerin çeşitli fizikokimyasal parametre değerleri Schöndinger Moleküler Simülasyon Veritabanı kullanılarak hesaplanmıştır. Aktivite ve biyotransformasyon çalışmaları başlıkları altında da vurgulandığı gibi bileşiklerin metabolitlerinin de Phortress'e benzer antikanser etki potansiyeline sahip olduğuna yönelik bulgular elde edilmiştir. Antikanser aktiviteden de sorumlu olduğu düşünülen metabolitler, aynı zamanda birinci sentez basamağında elde edilen 2-(3-Süstitüe-4-aminofenil)-5-süstitübenzoksazol türevleridir (**1a-1h**). Bu nedenle ilgili bileşiklerin fizikokimyasal parametre değerleride hesaplanmış ve (Çizelge 5.4'de) sunulmuştur.

Antikanser aday bileşiklerin hücre içine geçiş oranı bileşiğin hücre içi ortamdaki konsantrasyonunu artıracak ve biyokimyasal süreçlerin başlamasına neden olacaktır. Bu noktadan hareketle metabolitine göre polarlığı arttırılmış bir ajan olan Phortress, hücre

içerisine taşınabilmekte ve biyotransformasyon sonucu aktif metabolitlerine dönüşmekte ve hücre inhibisyon süreci başlamaktadır. Bu çalışmada elde edilen benzoksazol türevleri, Phortress'e benzer şekilde asetamid grubu üzerinden 4-süstitüe piperazin yan grupları ile polarlaştırılmıştır. (Çizelge 5.4'te) de görüldüğü gibi polarlığın bir göstergesi olan dielektrik sabiti, başlangıç maddelerinde daha düşük (2.757- 5.941) iken sonuç ürünlerde daha yüksektir (4.122-9.428). Benzer şekilde çizelgede sonuç ürünlerine yönelik sunulan logP değerlerinin, kendi başlangıç maddesi ile kıyaslandığında daha düşük değerde olması, bileşiklerin hidrofilitelerinin daha yüksek olduğuna işaret etmekte ve hücre içerisine geçişi kolaylaştıran bir parametre olarak ön plana çıkmaktadır.

İlaç adayı bir bileşiğin yüksek farmakolojik aktivite ve düşük toksisite profiline sahip olması bu bileşiğin ilaç haline gelebilmesi için yeterli değildir. Yüksek farmakolojik aktivite ve düşük toksisite profili yanında ilaç adayı bileşiğin ideal bir farmokinetik sergilemesi gerekmektedir. Son yıllarda bilgisayar destekli ilaç geliştirme çalışmaları ilaç adaylarının absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve emilim (ADME) profillerinin tahminini son derece kolaylaştırmıştır. Lipinskinin 5 ve Jorgensenin 3 kuralları ilaç adayı bileşikler için ideal farmakokinetik profilinin tahmininde kullanılan önemli veriler sunmaktadır. Bu kurallara ait parametreler ve bu parametrelerden kaynaklı ihlaller bilgisayar programları tarafından hesaplanmakta ve bileşiklerin ideal bir farmakokinetik profile sahip olup olmadığı belirlenmektedir. Bu kurallar ele aldığı parametrelerden herhangi bir tanesi önerilen limit değerleri dışında kaldığında ilgili bileşiğin düşük farmakokinetik profile sahip olabileceği ve bu nedenle ilaç haline dönüşmesinin mümkün olmayacağı belirtilmiştir. Çizelge 5.4 incelendiğinde **3g**, **3h** bileşikler dışında kalan bütün bileşiklerin her iki kural ile uyumlu olduğu dolayısıyla ideal bir farmakokinetik profile sahip olduğu sonucuna varılmaktadır.

Antikanser aktivite sonuçları incelendiğinde bileşiklere en duyarlı hücre dizisinin C6 rat beyin kanseri hücreleri olduğu görülmektedir. İn-vitro şartlarda gözlenen bu yüksek aktivitenin in-vivo şartlarda da elde edilebilmesi için bileşiklerin kan-beyin engelini aşmaları gerekmektedir. Bu nedenle bileşiklerin kan-beyin engelini geçip geçmedikleri moleküler simülasyon veri tabanı aracılığıyla kontrol edilmiş sonuç ürünleri arasında bütün bileşiklerin kan-beyin engelini geçtikleri tespit edilmiştir.

Yukarıda bahsedilen bütün bulgular bileşiklerin ilaç adayları olarak uygun fizikokimyasal parametrelere sahip olduğunu göstermiştir. Sonuç ürünlerine yönelik

hesaplanan değerlerin başlangıç maddelerine kıyasla daha iyi sonuçlar ortaya koyması bileşiklerin biyotransformasyon sonucu aktif metabolitlere dönüştüğü görüşünü desteklemektedir.

Çizelge 5.4. Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametreleri

Bileşik	MA	DBS	D	MV	HBD	HBA	LogP	Log BB	YA	LKİ	JKİ	SSSG
1a	210.24	1	3.22	719.80	2	3	2.283	-0.202	48.007	0	0	0
1b	224.26	1	3.56	773.43	2	3	2.669	-0.121	46.256	0	0	0
1c	224.26	1	2.76	778.67	2	3	2.610	-0.225	48.007	0	0	0
1d	238.29	1	3.06	831.81	2	3	2.957	-0.148	45.554	0	0	0
1e	228.23	1	5.84	736.88	2	3	2.556	-0.106	48.004	0	0	0
1f	242.25	1	6.15	790.02	2	3	2.900	-0.030	45.551	0	0	0
1g	244.68	1	5.63	763.69	2	3	2.800	-0.045	48.004	0	0	0
1h	258.71	1	5.94	816.83	2	3	3.146	0.030	45.551	0	0	1
3a	407.51	6	4.12	1.370.17	1	11	1.813	0.283	68.755	0	0	1
3b	421.54	7	7.30	1.422.16	1	11	2.114	0.199	69.626	0	0	1
3c	421.54	6	5.90	1.412.81	1	11	1.999	0.251	68.721	0	0	1
3d	435.57	7	5.80	1.478.99	1	11	2.436	0.212	66.532	0	0	1
3e	421.54	6	4.92	1.435.28	1	11	2.115	0.222	71.147	0	0	1
3f	435.57	7	6.94	1.481.02	1	11	2.411	0.182	69.626	0	0	1
3g	435.57	6	6.69	1.478.94	1	11	2.325	0.202	69.424	0	1	1
3h	449.60	7	4.41	1.546.29	1	11	2.700	0.056	68.707	0	1	1
3i	425.51	6	5.51	1.387.24	1	11	2.053	0.385	68.752	0	0	1
3j	439.53	7	9.43	1.439.24	1	11	2.355	0.301	69.623	0	0	1
3k	439.53	6	7.22	1.429.89	1	11	2.239	0.352	68.718	0	0	1
3l	453.56	7	7.55	1.496.07	1	11	2.677	0.314	66.529	0	0	1
3m	441.96	6	5.34	1.414.06	1	11	2.298	0.445	68.752	0	0	1
3n	455.99	7	9.24	1.466.05	1	11	2.600	0.360	69.623	0	0	1
3o	455.99	6	7.06	1.456.70	1	11	2.484	0.411	68.718	0	0	1
3p	470.01	7	7.38	1.522.88	1	11	2.923	0.374	66.529	0	0	1

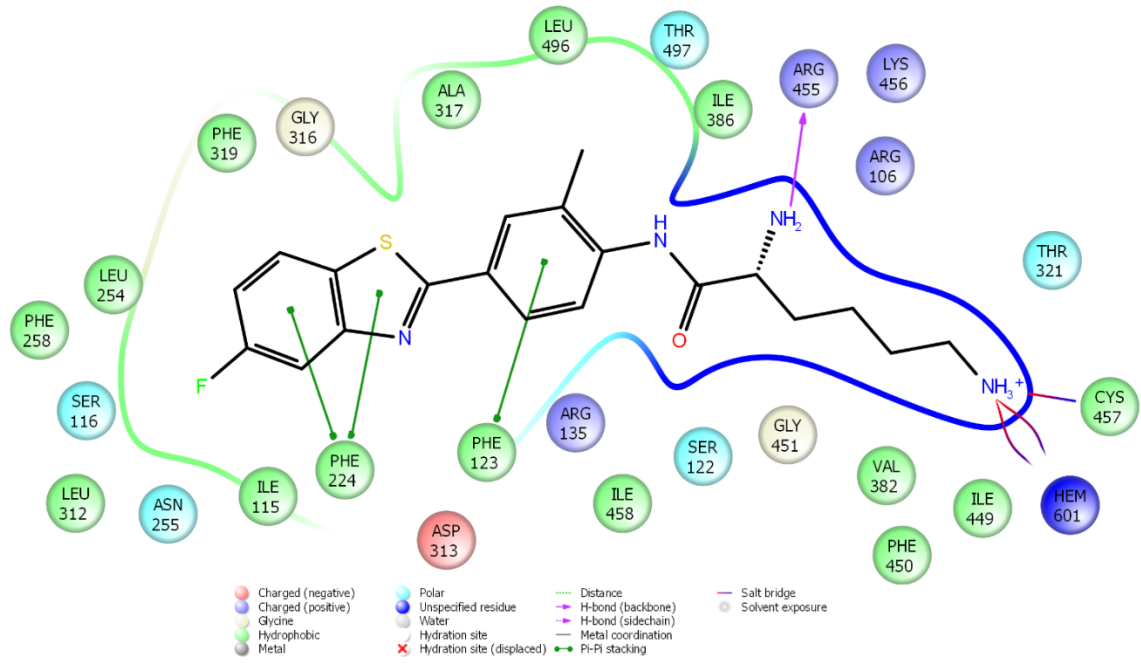
MA: Molekül ağırlığı; **DBS:** Dönebilir bağ sayısı (önerilen değer:0-15); **D:** Molekülün hesaplanan dipol momenti (önerilen değer:1-12.5); **MV:** Moleküler hacim (önerilen değer:500-2000 Å); **HBD:** Sulu bir çözeltide çözünen madde tarafından su moleküllerine verilecek tahmini hidrojen bağı sayısı (önerilen değer:0-6); **HBA:** Sulu bir çözeltide çözünen madde tarafından su moleküllerinden alınacak tahmini hidrojen bağı sayısı (önerilen değer:2-20); **LogP:** Öngörülen oktanol/su partiyon kat sayısı (önerilen değer:-2-6.5); **LogBB:** Öngörülen beyin/kan partiyon kat sayısı (önerilen değer:-3-1.2); **YA:** Van der Waals, polar azot, oksijen ve karbonil karbonu atomlarının yüzey alanı (önerilen değer:7-200); **LKİ:**

Lipinski'nin beş kural ihlali sayısı [149]. Bu kurallar şunlardır: $MW < 500$, $QPlogPo/w < 5$, $Donor\ HB \leq 5$, $Acceptor\ HB \leq 10$. Bu kuralları sağlayan bileşikler ilaç adayı olabilmektedir. (Buradaki "beş", 5'in katları olan sınırları belirtir) (maksimum 4); **JKİ**: Jorgensen'in üç kural ihlali sayısı [150]. Bu kurallar şunlardır: $QPlogS > -5.7$, $QP\ PCaco > 22\ nm/s$, $\# Primary\ Metabolites < 7$; **SSSG**: -2 (aktif olmayan) ile +2 (aktif) ölçeklerde tahmin edilen merkezi sinir sistemi aktivitesi (önerilen değer: -2 inaktif, 2 aktif).

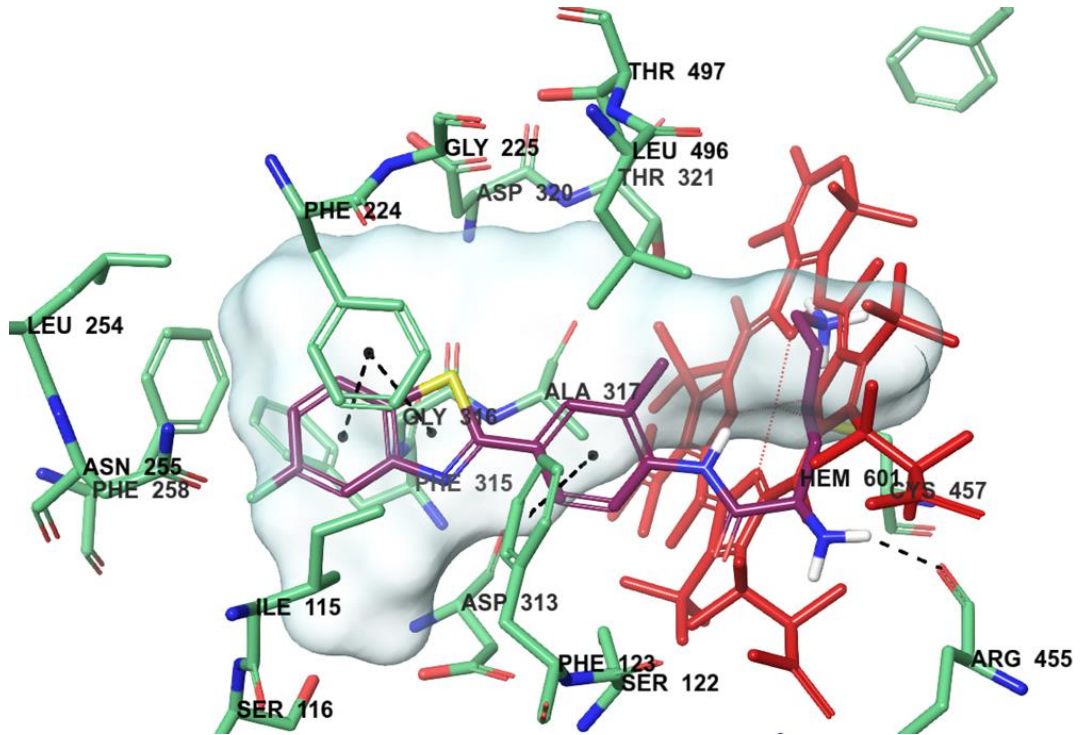
5.8. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerden aktivite potansiyeli en yüksek olan **3n** bileşiği ve referans olarak seçilen Phortress'in CYP1A1 tarafından katalizlenen metabolizasyonu aşamasındaki olası etkileşimlerini belirlemek için CYP1A1 enzimine ait (PDB Kodu: 4I8V) kristal yapısı üzerinde docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Hidroliz yoluyla biyotransformasyon sonucu oluşan metabolitlerin Ahr afinitelerini analiz etmek amacıyla Ahr kristal yapısı (PDB Kodu: 4GHI) üzerinde docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda *Glide 7.1* [135] programı ile gerçekleştirilen docking tekniği uygulanmış ve GlideScore SP ile en olası pozlar üretilmiştir.

Referans bileşik olarak seçilen Phortress'in CYP1A1 enzimi ile olan docking çalışması sonucunda elde edilen iki (Şekil 5.114) ve üç boyutlu (Şekil 5.115) görüntüleri incelendiğinde bu bileşiğin enzim aktif bölgesine uygun bir şekilde bağlandığı görülmektedir. Yapıdaki benzotiyazol halkası Phe224 amino asidinin fenil halkası ile π - π etkileşimi kurmaktadır. Benzer bir etkileşim yapıdaki fenil halkası ile Phe123 amino asidi arasında görülmektedir. Karbonile göre α konumunda bulunan amino grubu ise Arg455 amino asidinin karbonili ile H bağı oluşturarak etkileşmektedir. Terminal amino grubu, enzim aktif bölgesinde bulunan Cys457 amino asidi ve HEM ile tuz köprüsü oluşturarak bağlanma afinitesini artırmaktadır.

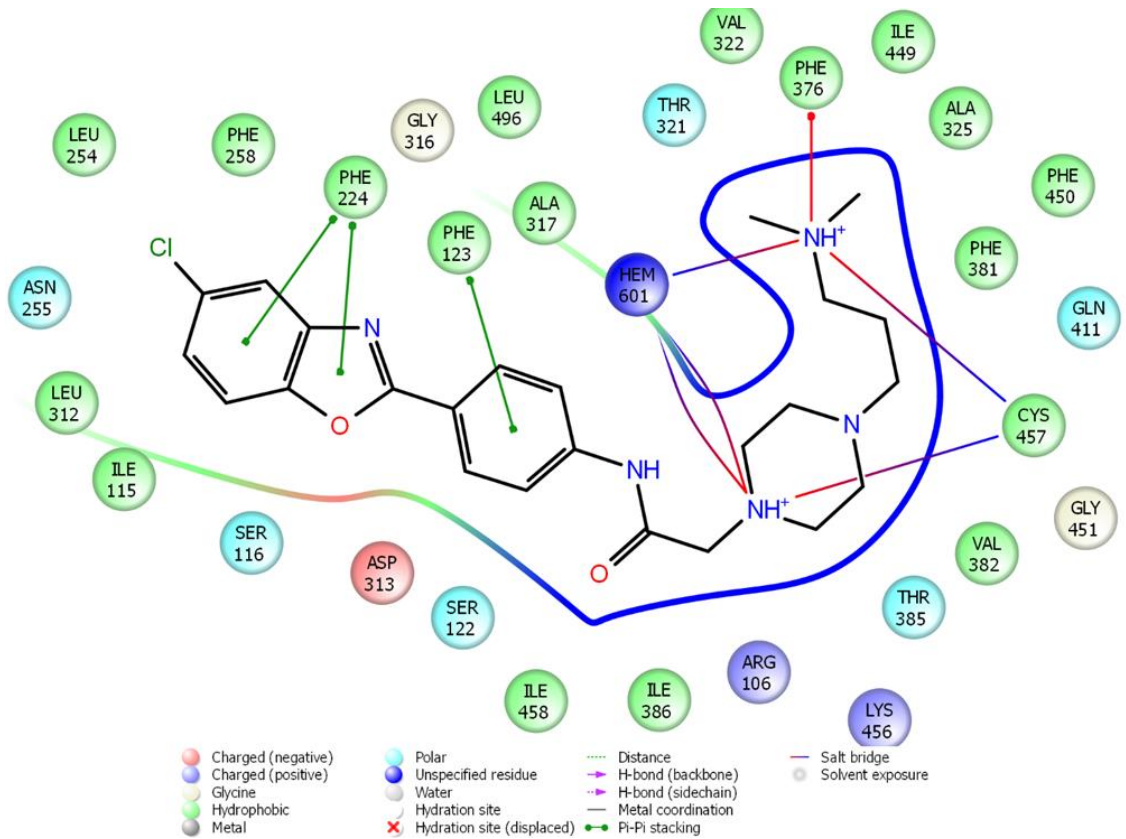


Şekil 5.114. *Phortress*'in CYP1A1 Enzimi Aktif Bölge ile Etkileşimin İki Boyutlu Görünümü

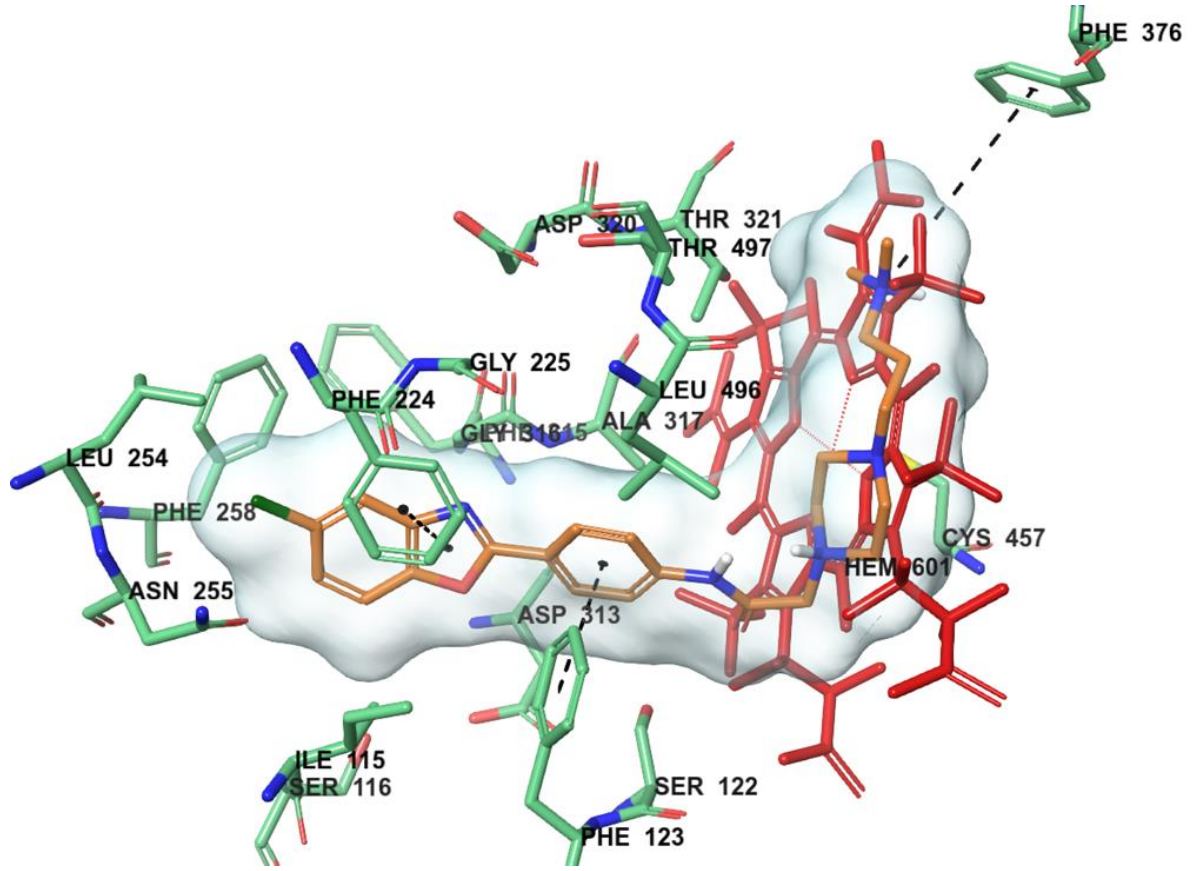


Şekil 5.115. *Phortress*'in CYP1A1 Enzimi Aktif Bölge ile Etkileşimin Üç Boyutlu Görünümü

3n kodlu bileşiğin CYP1A1 ile yapılan docking çalışmaları incelendiğinde (Şekil 5.116 ve Şekil 5.117) Phortress ile çok benzer bir şekilde enzim aktif bölgesine yerleştiği görülmektedir. Phortress'te benzotiyazol ve Phe224 amino asidi arasında görülen π - π etkileşimi **3n** kodlu bileşikte ise benzoksazol bileşiği ile aynı amino asit arasında tespit edilmiştir. Benzer şekilde yapıdaki fenil halkası Phe123 amino asidinin fenil halkası ile π - π etkileşimi kurmaktadır. Piperazin halkasının birinci konumundaki azot atomu ve terminal amino grubu aktif bölgedeki Cys457 amino asidi ve HEM ile tuz köprüsü oluşturmaktadır. Phortress'ten farklı olarak **3n** kodlu bileşikteki terminal amino grubu Phe376 amino asidinin fenil halkası ile katyon- π etkileşimi kurarak bölgeye bağlanma sağlanmaktadır.



Şekil 5.116. Bileşik 3n'nin CYP1A1 Enzimi Aktif Bölge ile Etkileşimin İki Boyutlu Görünümü

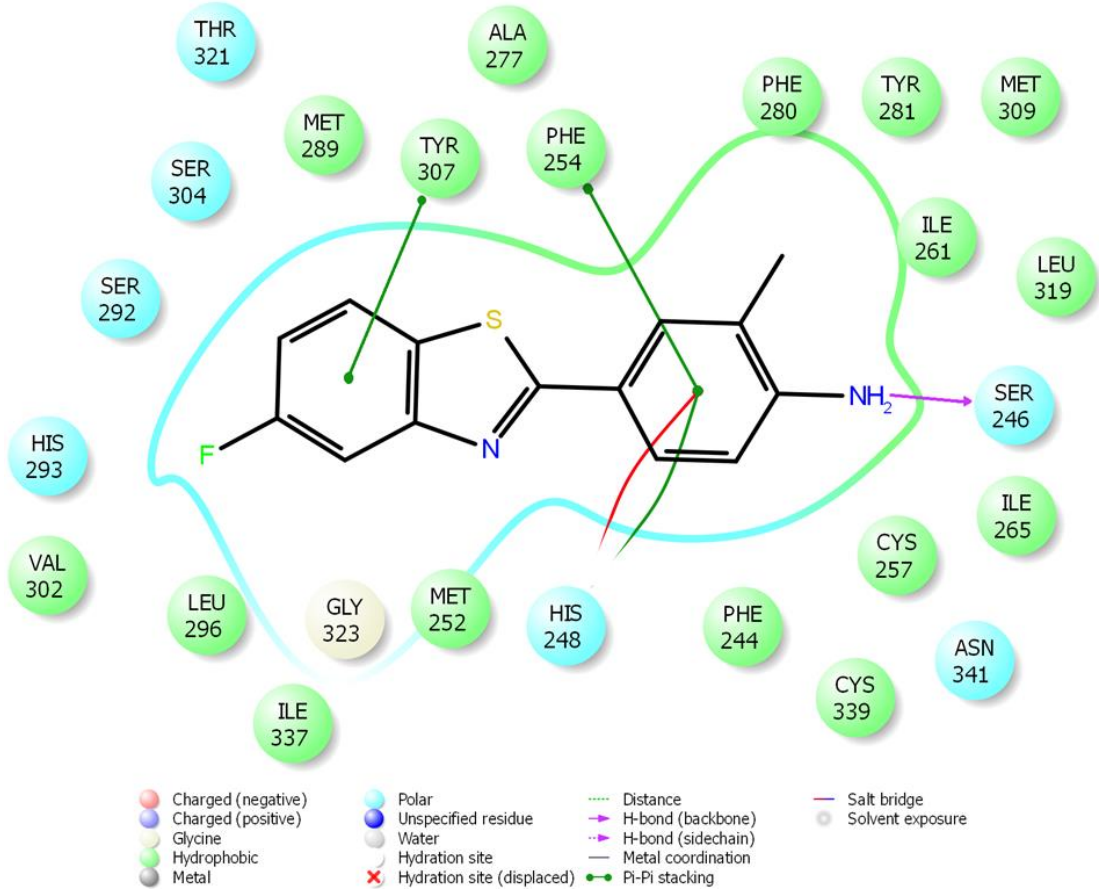


Şekil 5.117. Bileşik 3n'nin CYP1A1 Enzimi Aktif Bölge ile Etkileşimin Üç Boyutlu Görünümü

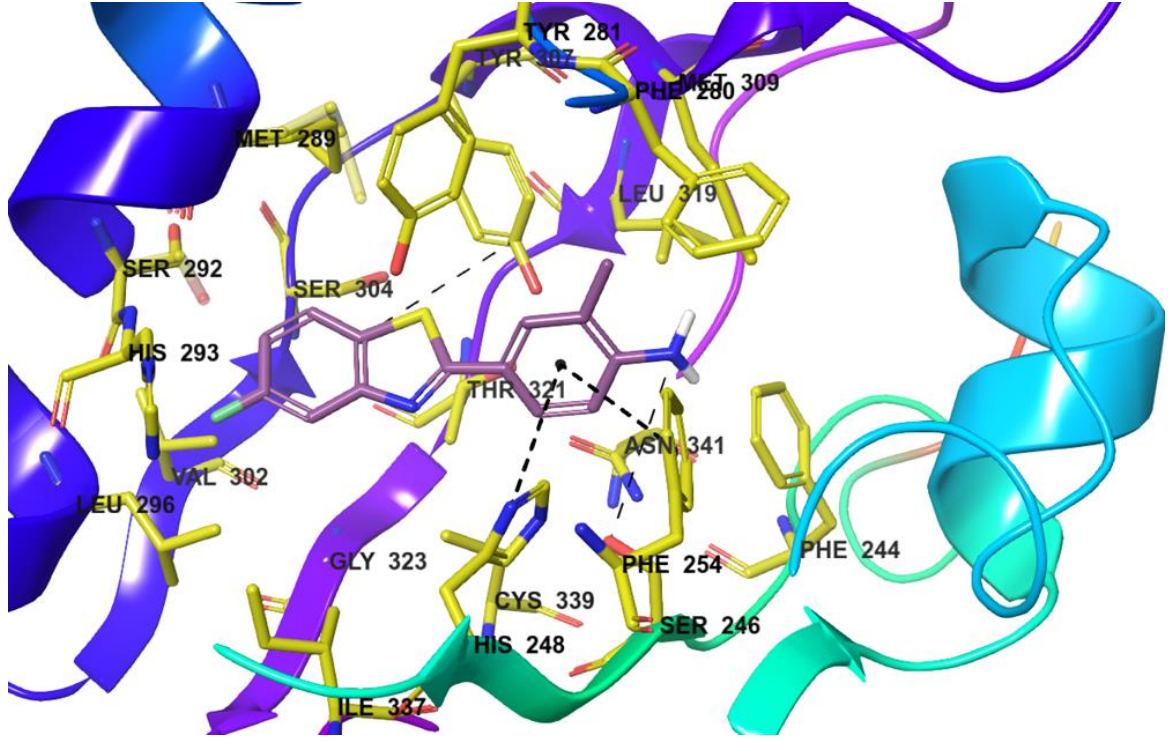
Phortress CYP1A1 enzimi ile hidroliz yoluyla biyotransformasyona uğrayarak **PM1** ve bu bileşiğin flor atomu kaybetmiş hali olan **PM2** metabolitlerine dönüşmektedir. Oluşan bu metabolitler, AHR'ne bağlanarak kompleks oluşturmaktadır. Yapılan biyotransformasyon çalışmaları sonucunda **3n** bileşiği metabolitleri (**3nM1** ve **3nM2**) ile Phortress'in aktif metabolitlerinin yapısal benzerlik gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle **PM1**, **PM2**, **3nM1** ve **3nM2** metabolitlerinin AHR'ne afinitelerini incelemek amacıyla docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

PM1 ve **PM2** metabolitleri ile yapılan docking (Şekil 118-Şekil 121) çalışmaları incelendiğinde her iki yapının da ortak beş etkileşim gösterdiği tespit edilmiştir. Benzotiyazol halkası Tyr307 amino asidinin fenil halkası ile π - π etkileşimi oluşturmaktadır. Benzotiyazol halkasının ikinci konumuna bağlı olan fenil halkası bölgedeki amino asitlerle üç π etkileşimi kurmaktadır. Birinci etkileşim Phe254 amino asidinin fenil halkası ile π - π etkileşimi, ikinci etkileşim His248 amino asidinin imidazol halkası ile π - π etkileşimi şeklindedir. Diğer etkileşimde ise fenil halkası yine His248

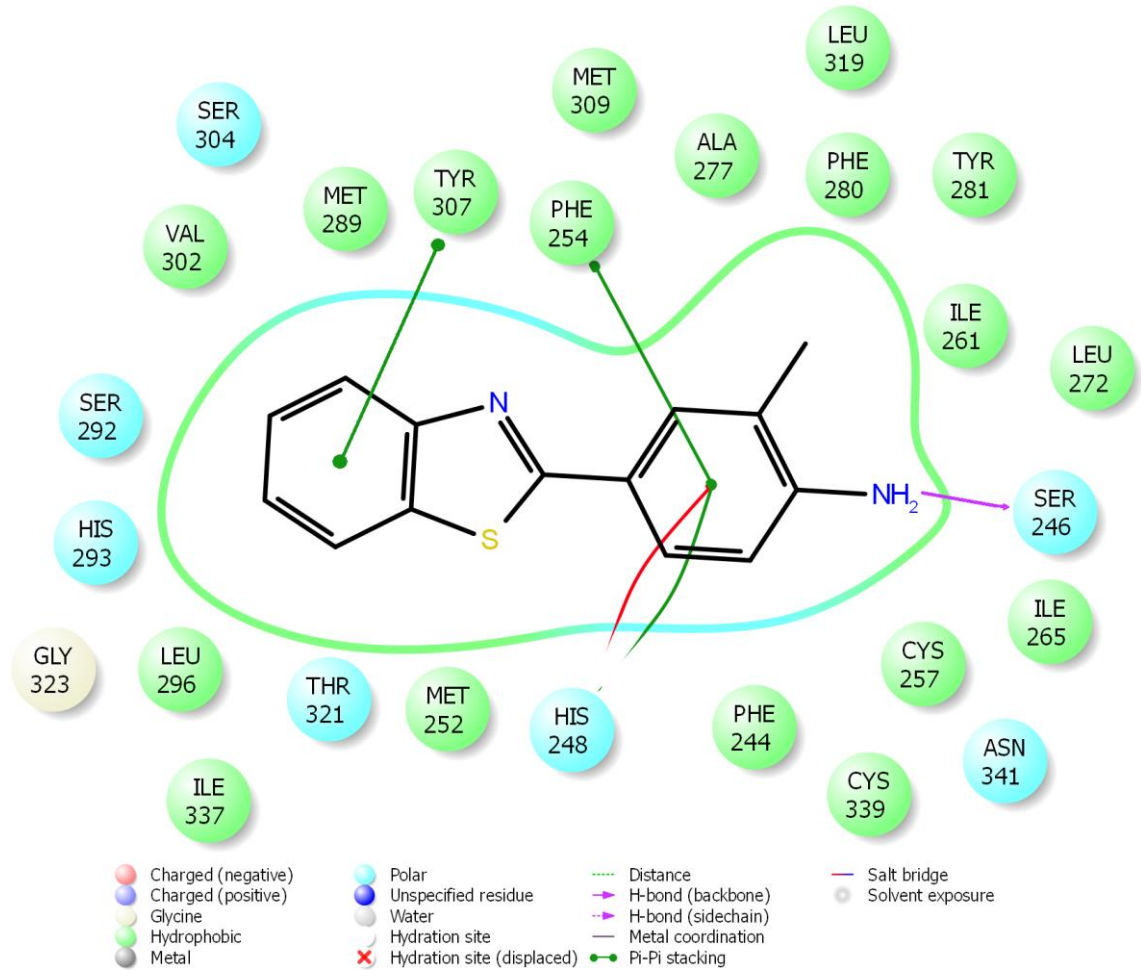
amino asidindeki imidazol halkasının azot atomu ile katyon- π etkileşimi oluşturmaktadır. Fenil halkasının dördüncü konumuna bağlı olan amino grubu ile Ser246 amino asidi hidroksil grubu ile kurulan H bağı ise aktif bölgedeki son etkileşim olarak tespit edilmiştir.



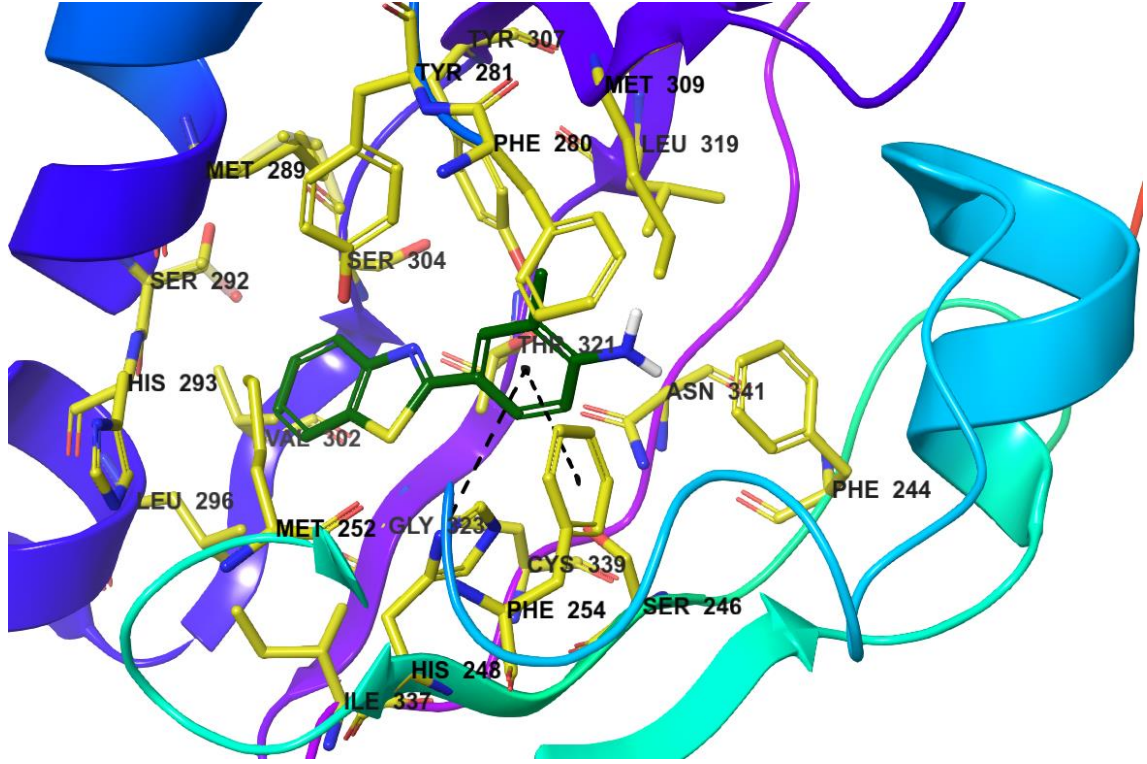
Şekil 5.118. PM1'in Ahr'nin Aktif Bölgesi ile Etkileşimin İki Boyutlu Görünümü



Şekil 5.119. PM1'in Ahr'nin Aktif Bölgesi ile Etkileşimin Üç Boyutlu Görünümü

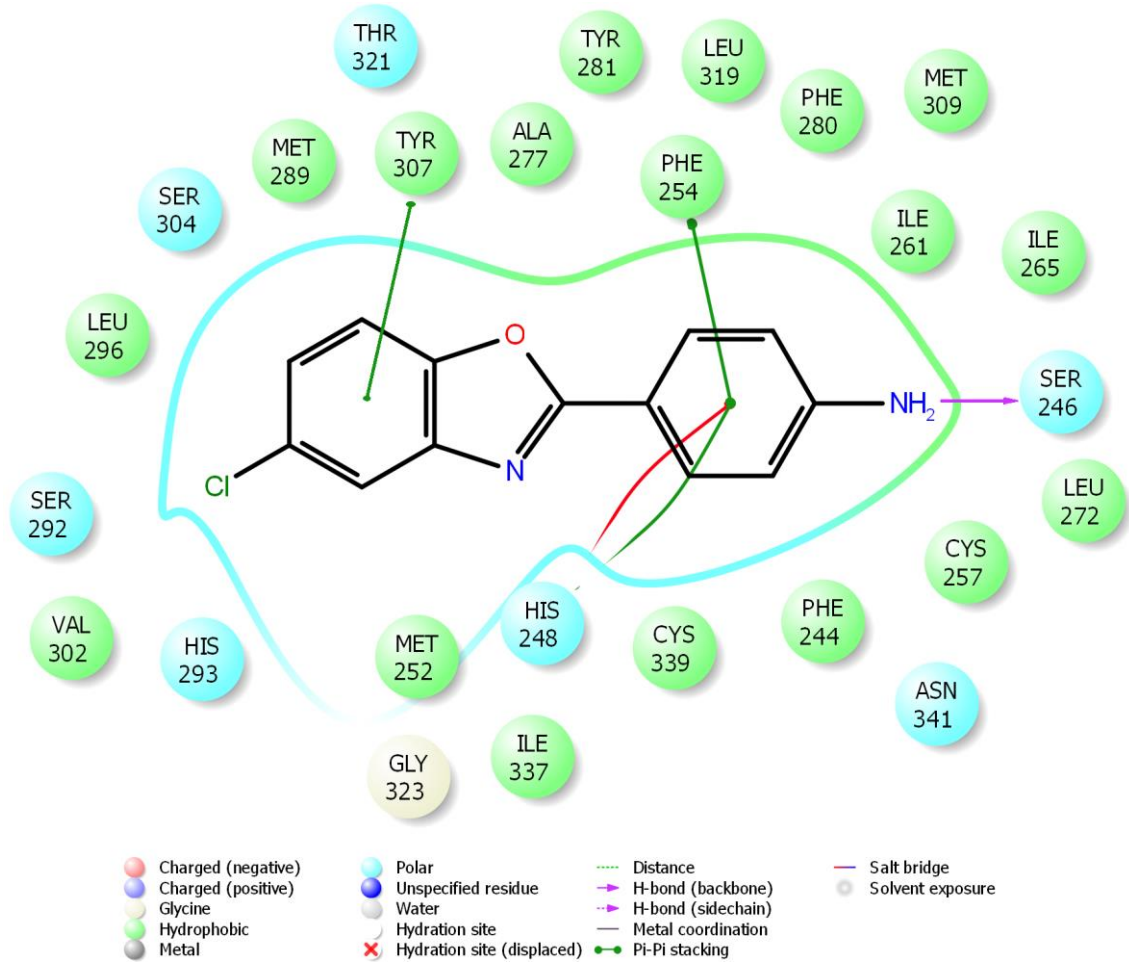


Şekil 5.120. PM2'in Ahr'nin Aktif Bölgesi ile Etkileşimin İki Boyutlu Görünümü

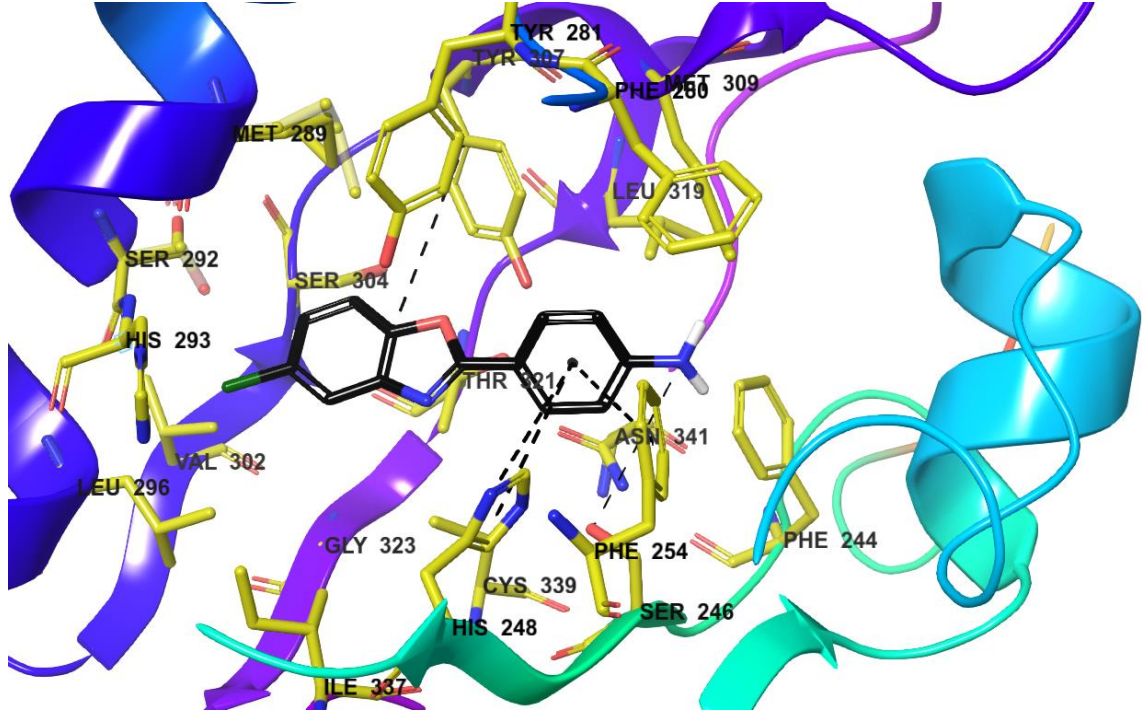


Şekil 5.121. PM2'in Ahr'nin Aktif Bölgesi ile Etkileşimin Üç Boyutlu Görünümü

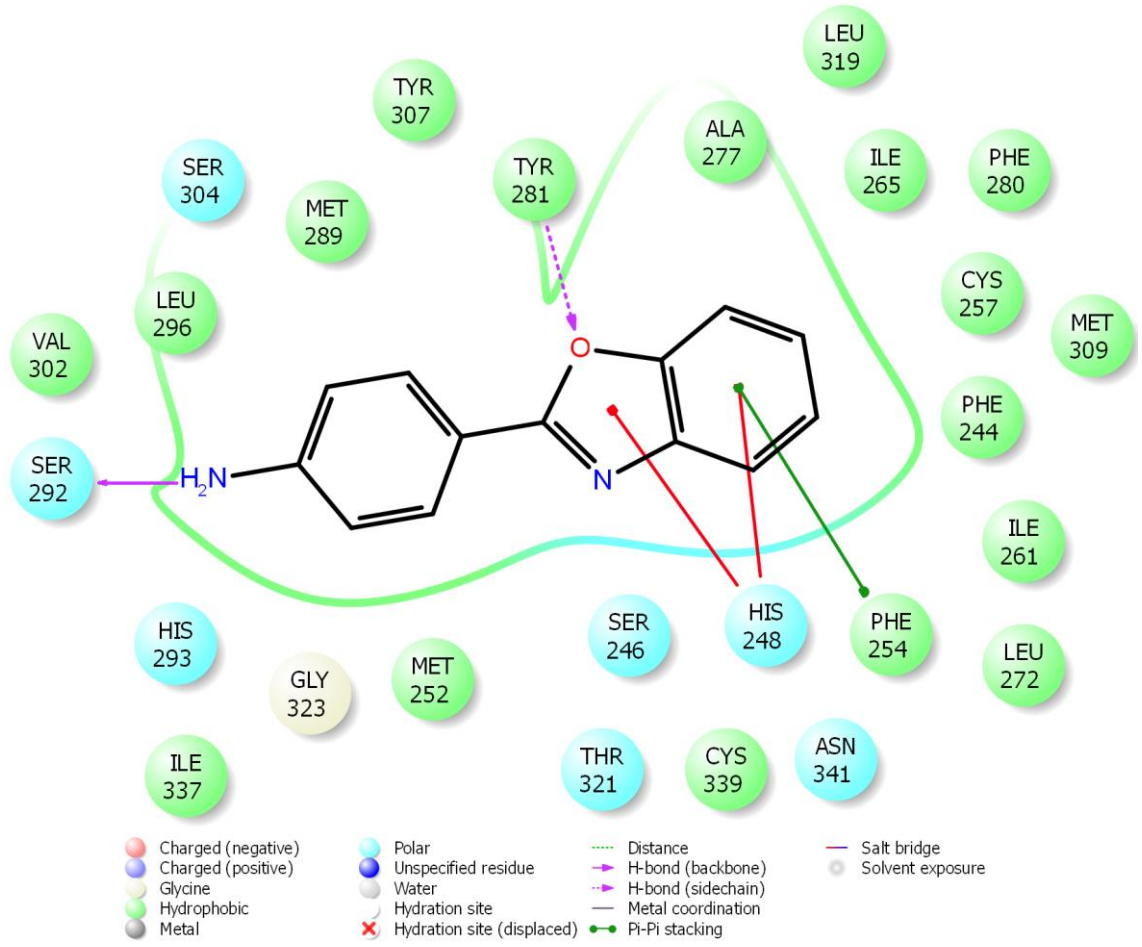
3nM1 ile yapılan docking çalışmalarına (Şekil 122-Şekil 123) bakıldığında yukarıda **PM1** ve **PM2** için ifade edilmiş olan etkileşimler aynı şekilde gözlenmiştir. **3nM2** metabolitinde ise Phe254 ile kurulan π - π ve His248 ile oluşan π - π ve katyon- π etkileşimleri yapıdaki benzoksazol halkası ile gerçekleşmiştir. Bütün bu etkileşimlere ek olarak **3nM2** metabolitinde benzoksazol halkasında oksijen atomu Tyr281 amino asidi hidroksil grubu ile H bağı kurmaktadır. Yapıdaki amino grubu ise Ser292 amino asidinin karbonil grubu ile H bağı oluşturarak bağlanmayı güçlendirmiştir (Şekil 124, Şekil 125).



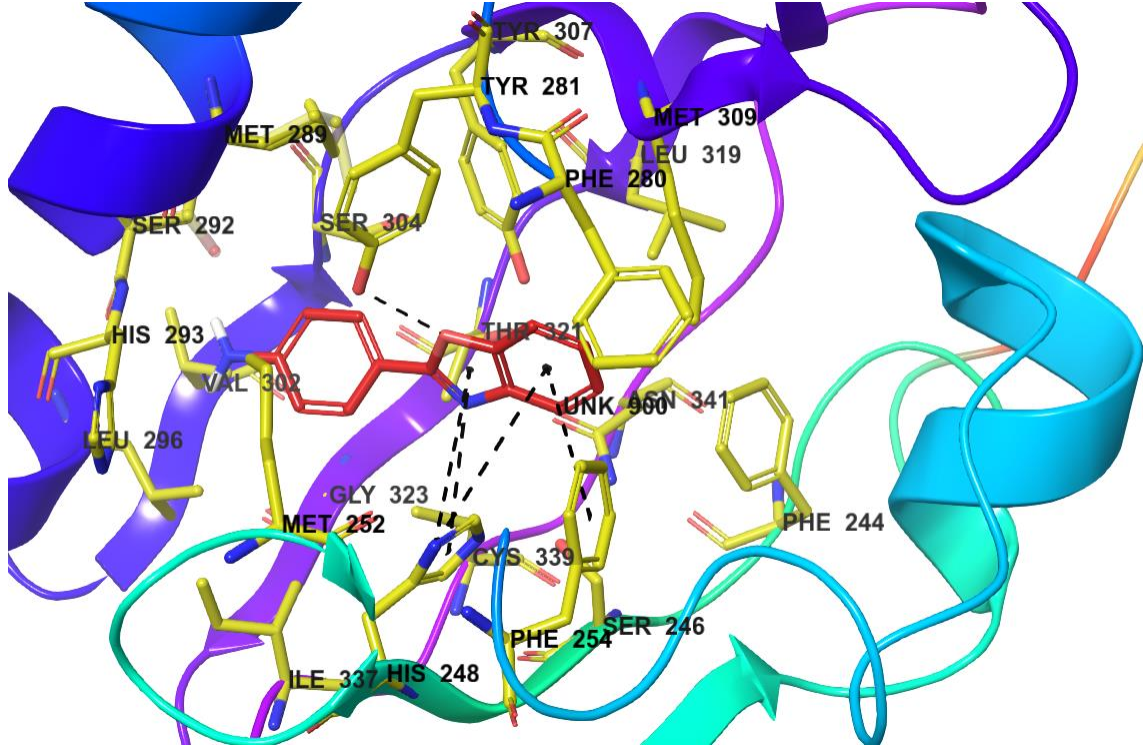
Şekil 5.122. 3nM1 metabolitinin Ahr aktif yoresiyle etkileşiminin iki boyutlu gösterimi.



Şekil 5.123. 3nM1 metabolitin Ahr aktif yoresiyle etkileşiminin üç boyutlu gösterimi.



Şekil 5.124. 3nM2 metabolitin Ahr aktif yoresiyle etkilesiminin iki boyutlu gösterimi.



Şekil 5.125. 3nM2 metabolitinin Ahr aktif yoresiyle etkileşiminin üç boyutlu gösterimi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, antikanser etkili bir ajan olan Phortress'den hareketle sentezi gerçekleştirilen 6'sı ara basamak ürünü ve 16 hedef bileşik olmak üzere toplam 22 adet orijinal bileşik literatüre kazandırılmıştır. Elde edilen bileşiklerin yapıları IR, ¹HNMR, ¹³CNMR, yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi ve 2D NMR spektroskopisi yöntemleri ile doğrulanmıştır.

Kolon, meme, akciğer, karaciğer ve beyin kanser hücreleri üzerinde antikanser aktivitesi incelenen bileşiklerin, beyin kanser hücrelerine karşı daha yüksek aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Seri içerisindeki **3m** ve **3n** bileşikleri antikanser aktivite açısından ön plana çıkmıştır. Gerçekleştirilen MTT testi sonucunda **3m** ve **3n** bileşiklerinin C6 hücre dizisine karşı IC₅₀ değerleri sırası ile 1.44 µM ve 0.91 µM olarak tespit edilmiştir. Bileşiklerin referans ilaç doksorubisine (25.64 µM) oranla yaklaşık 4 kat daha etkin oldukları tespit edilmiştir. Bileşiklerin kanser hücrelerine karşı seçiciliklerinin belirlenmesi için NIH3T3 hücreleri üzerinde MTT testi gerçekleştirilmiş ve **3m** ve **3n** bileşiklerinin C6 hücrelerine karşı sırasıyla 27.83 ve 28.30 seçicilik indekslerine değerlerine sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu bulgu bileşiklerin beyin kanserine karşı antikanser ajan olma şansını arttırmış ve daha kapsamlı çalışmalar ile etki mekanizmasının aydınlatılması gerekliliğini ortaya koymuştur.

Bileşikler üzerinde gerçekleştirilen Flow sitometri çalışmasıyla bileşiklerin hücre ölümünü apoptoz ile indükledikleri tespit edilmiştir. Ayrıca bileşiklerin Phortress gibi CYP1A1 enzim indüksiyonuna neden oldukları tespit edilmiştir. Yapılan *in-vitro* biyotransformasyon çalışmaları ile bileşiklere ait tespit edilen metabolitlerin, Phortress'in bilinen metabolitleri ile aynı biyotransformasyon reaksiyonları sonucunda oluştuğu belirlenmiştir. Bu bulgular **3m** ve **3n** bileşiklerinin Phortress'e benzer şekilde etki gösterdikleri düşüncesini kuvvetlendirmiştir. Etki mekanizması benzerliği hakkında net bulgulara ulaşmak amacıyla Phortress ve **3n** bileşiği metabolitlerinin Ahr reseptörüne afiniteleri arasındaki benzerlik docking çalışmaları ile araştırılmıştır. Ayrıca Phortress ve **3n** bileşiği biyotransformasyonlarından sorumlu olduğu düşünülen CYP1A1 enzime afiniteleri arasındaki benzerlik docking çalışmaları ile aydınlatılmıştır. Docking çalışmaları sonucunda, gerek metabolitlerin Ahr'ye benzer affinite göstermeleri gerekse **3n** ve Phortress'in CYP1A1 enzimi aktif yoresine benzer şekilde bağlanmaları, sentezlenen bileşiklerin Phortress ile benzer etki mekanizmasına sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Piperazin halkasının antikanser etkiye katkısını incelemek amacıyla ara basamak ürünleri de aktivite testlerine alınmış ve piperazin içeren son basamak ürünlerinin ara basamak ürünlerinden daha etkili olduğu görülmüştür. Bu bulgu, sonuç bileşiklerinin polaritelerinin ara basamak ürünlerine göre daha yüksek olması nedeniyle kanserli hücre içine geçişinin ve dolayısıyla antikanser etkinin arttığı yönünde yorumlanmıştır.

Bu çalışmanın devamı olarak nitelendirilebilecek ileriki çalışmalarda yapı-etki ilişkilerinde bahsedilen bulgulardan faydalanarak benzer kimyasal yapılara sahip daha etkili olabileceği düşünülen yeni bileşiklerin sentezleri planlanmaktadır.

KAYNAKÇA

- [1] Gupta, S.P. (1994). Quantitative Structure-Activity Relationship Studies on Anticancer Drugs. *Chem. Rev.*, 94, 1507-1551.
- [2] World Health Organization (2014). *WCP World Cancer Report 2014*. Lyon: WHO Press.
- [3] Karp, G. (1996). *Cell and molecular biology concepts and experiments*. John Wiley & Sons, New York, 86-92.
- [4] Knudson, A.G. (1971). Mutation and cancer-statistical study of retinoblastoma. *PNAS*, 68, 820- 823.
- [5] Williams, G.M. (1979). Review of in vitro test systems using DNA damage and repair for screening of chemical carcinogens. *J. Assoc. Official Anal. Chemists*, 62, 857-863.
- [6] Williams, G.M. (1985). *Genotoxic and epigenetic carcinogens*. In: *Homburger F, ed. Safety Evaluation and Regulation of Chemicals 2. Impact of Regulations-Improvement of Methods*. Karger, Basel, 251–256.
- [7] Bozkurt, A. (2000). *Antineoplastik ilaçlar, Farmakoloji Ders Kitabı*, Gazi Yayınları, Ankara, 625-634.
- [8] Hanahan, D. ve Weinberg, R.A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57-70.
- [9] Hanahan, D. ve Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144, 646- 674.
- [10] Engin, K. ve Özyardımcı, N. (2001). *Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavide Temel İlkeler ve Uygulamalar*, Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul.
- [11] Cooper, G.M. (1997). The Cell-A Molecular Approach. *Natura Medicine*, 3, 521.
- [12] Istanbulu, H., Erzurumlu, Y., Ballar-Kırmızıbayrak, P., Erciyas, E. (2014). Evaluation of Alkylating and Intercalating Properties of Mannich Bases for Cytotoxic Activity. *Letters in Drug Design & Discovery*, 11, 1096-1106.
- [13] Ho A. Dowdy, S.F. (2002) Regulation of G1 cell-cycle progression by onkogenes and tumor suppressor genes. *Current Opinion in Genetics & Development* 1, 47-52.
- [14] Onat, T., Emerk, K. ve Sözmen, E.Y. (2002). *İnsan Biyokimyası*. Palme yayıncılık, Ankara, 569-575
- [15] Boulikas, T. (2008). *Anticancer Therapeutics*. John Wiley & Sons, Chichester, 49-54.

- [16] Pratt, W.B., Ruddon, R.W., Ensminger, W.D., Maybaum, J. (1994). *The Anticancer Drugs*, Oxford Univ. Press, New York, 69-198.
- [17] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01 (Erişim Tarihi: 21.02.2017)
- [18] Fitton, A.O. ve Smalley, R.K. (1968). Practical Heterocyclic Chemistry. *Academic Press*, 166, 1497-1501.
- [19] Gautam, M.K., Sonal-Sharma, N.K., Priyanka Jha, K.K. (2012). Pharmacological profile and pharmaceutical importance of substituted benzoxazoles: a comprehensive review. *Int J ChemTech Res.*, 4, 640–650.
- [20] Cresp, T.M., Probert, C., Sondheimer, F. (1978). An Approach to the synthesis of Ionophores Related to A 23187. *Tetrahedron Lett.*, 41, 3955-3958.
- [21] Evans, D.A., Sacks, C.E., Whitney, R.A., Mandel, N.G. (1978). Studies Directed Towards the Total Synthesis of the Ionophore Antibiotic A 23187. *Tetrahedron Letters*, 8, 727-730.
- [22] Newman, M.S., Khanna, V.K. ve Kanokarajan, K. (1979). Polyether Antibiotics Synthesis. Total Synthesis and Absolute Configuration of the Ionophore A 23187. *J. Ame. Chem. Soc.*, 101, 6789-6791.
- [23] Ören, İ. ve Yalçın, İ. (1992). Yeni Bir Antibiyotik, Kalsimisin. *Ank. Üniv. Ecz. Fak. Der.*, 21, 53-65.
- [24] Dong, J.Q., Liu, J. ve Smith, P.C. (2005). Role of Benoxaprofen and Flunoxaprofen Acyl Glucuronides in Covalent binding to Rat Plasma and Liver Proteins in vivo. *Biochemical Pharmacology*, 70(6), 937–948.
- [25] Wolf, W.A. (2003). SLV-308. Solvay. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 4(7), 878–882
- [26] Bronzova, J., Sampaio, C., Hauser, R.A., Lang, A.E., Rascol, O., Theeuwes, A., Van De Witte, S.V., Van Scharrenburg, G. (2010). Double-Blind Study of Pardoprunox, A New Partial Dopamine Agonist, in Early Parkinson's Disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 25(6), 738–746.
- [27] Kelle, I. (2006). Ağrı Tedavisinde Alternatif İlaçlar. *Dicle Tıp Dergisi*, 33(3), 192-200.
- [28] Lion, C.J., Matthews, C.S., Wells, G., Bradshaw, T.D., Stevens, M.F.G., Wetwella, A.D. (2006). Antitumour properties of fluorinated benzothiazole-substituted hydroxycyclohexa-2,5-dienones ('quinols'). *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 5005-5008.

- [29] Bradshaw, T.D., Stone, E.R., Trapani, V., Leong, C.O., Matthews, C.S., te Poele, R., Stevens, M.F.G. (2008). Mechanisms of acquired resistance to 2-(4-Amino-3-methylphenyl)benzothiazole in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res. Treat.*, 110, 57-68.
- [30] Cui, J. ve Li, S. (2014). Inhibitors and Prodrugs Targeting CYP1: A Novel Approach in Cancer Prevention and Therapy. *Current Medicinal Chemistry*, 21(5), 519-552.
- [31] Noyanalpan, N. (1978). *Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı*. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.
- [32] Kumar, D., Jacob, M.R., Reynolds M.B., Kerwin, S.M. (2002). Synthesis and evaluation of anticancer benzoxazoles and benzimidazoles related to UK-1. *Bioorg. Med.Chem.*, 10, 3997-4004.
- [33] Huang, S., Hsei, I. ve Chena, C. (2006). Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles. *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 6106-6119.
- [34] Rida, S.M., Ashour, F.A., El-Hawash, S.A.M., Elsemary, M.M., Badr, M.H., Shalaby, M.A. (2005). Synthesis of some novel benzoxazole derivatives as anticancer, anti-HIV-1 and antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 40, 949-959.
- [35] Bielawski, K., Wołczyński, S. ve Bielawska, A. (2004). Inhibition of DNA topoisomerase I and II, and growth inhibition of MDA-MB-231 human breast cancer cells by bisbenzimidazole derivatives with alkylating moiety. *Pol. J. Pharmacol.*, 56 (3), 373-378.
- [36] Durand, R.E. ve Olive, P.L. (1982). Cytotoxicity, mutagenicity and DNA damage by Hoechst 33342, *J. Histochem. Cytochem.* 30, 111-116.
- [37] Bagchi, S. (2007). Bendamustine for advanced sarcoma. *Lancet Oncol.*, 8(8), 674.
- [38] Brian, B.H., Andrew, M.C., Hana, K., Padmakumari, T., William, P.A., Jack, C. Y. (1997). Mitindomide is a catalytic inhibitor of DNA topoisomerase II that acts at the bisdioxopiperazine binding site. *Mol., Pharmacol.*, 52, 839-845.
- [39] Savage, D.G. ve Antman, K.H. (2002). Imatinib mesylate-A new oral targeted therapy. *N Engl J Med*, 346, 683-693.
- [40] Fitton, A.O. ve Smalley, R.K. (1968). Practical Heterocyclic Chemistry. *Academic*, 1497-1501.

- [41] Bywater, W.G., Coleman, W.R., Kamm, O., Merritt, H.H. (1945). Synthetic Anticonvulsants. The Preparation and Properties of Some Benzoxazoles. *J. Ame. Chem. Soc.*, 67, 905-907.
- [42] Dunwell, D.W. ve Evans, D. (1977). Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Aryl-6-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives. *J. Med. Chem.*, 20, 797-801.
- [43] Dunwell, D.W., Evans, D. ve Hicks, T.A. (1975). 2-Aryl-5-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives with Notable Antiinflammatory Activity. *J. Med. Chem.*, 18, 53-58.
- [44] Ladenburg, A. (1876). Derivate des Orthotoluidins. *Ber.*, 9, 1525-1530.
- [45] Wagner, E.C. (1940). Some Reactions of Amidines as Ammon-Carboxylic. *J. Org. Chem.*, 5, 133-141.
- [46] Niementowski, S.V. (1897). Neue Methoden der Darstellung der Anhydro Verbindungen. *Ber.*, 30, 3062-3071.
- [47] Skraup, S., Moser, M. (1922). Über Benzoxazole Derivate. *Ber.*, 55, 1088-1101.
- [48] Henrich, F. (1921). Über einen Zusammenhang zwischen Fluorescenz und Chemischer Konstitution bei Benzoxazol-Derivaten. *Ber.*, 54B, 2492-2511.
- [49] Terashima, M., Ishii, M. (1982). A Facile Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles Synthesis, *Synthesis*, 484-485.
- [50] GALATIS, L. C. (1948). Preparation of 2-Phenylbenzoxazole. *J. Ame. Soc.*, 70, 1967
- [51] Aizpura, J.M. ve Palomo, C. (1984). Improved Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles Induced by Trimethylsilylpolysphosphate (PPPSE). *Soc. Chimique de France Bull.*, 27, 142-144.
- [52] Yoshida, S., Watanabe, T. ve Sato, Y. (2007). Regulatory molecules for the 5-HT₃ receptor ion channel gating system. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 3515-3523.
- [53] Kawashita, Y., Nakamichi, N., Kawabata, H., Hayashi, M. (2003). 2-Arylbenzoxazoles Promoted by Activated Carbon. *Org. Lett.*, 5 (20), 3713-3715.
- [54] Hall, I.H., Peaty, N.J., Henry, J.R., Easmon, J., Heinisch, G., Pürstinger, G. (1999). Investigations on the Mechanism of Action of the Novel Antitumor Agents 2-Benzothiazolyl, 2-Benzoxazolyl, and 2-Benzimidazolyl Hydrazones Derived from 2-Acetylpyridine. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*, 332, 115-123.
- [55] Kumar, D., Jacob, M.R., Reynolds, M.B., Kerwin, S.M. (2002). Synthesis and Evaluation of Anticancer Benzoxazoles and Benzimidazoles Related to UK-1. *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 3997-4004.

- [56] Huang, S.T., Hsei, I.J. ve Chen, C. (2006). Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles. *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 6106-6119.
- [57] Aiello, S., Wells, G., Stone, E.R., Kadri, H., Bazzi, R., Bell, D.R., Stevens, Matthews, Bradshaw, M.F.G., C.S., T.D., Westwell, A.D. (2008). Synthesis and Biological Properties of Benzothiazole, Benzoxazole, and Chromen-4-one Analogues of the Potent Antitumor Agent 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-fluorobenzothiazole (PMX 610, NSC 721648)¹. *J. Med. Chem.*, 51, 5135–5139.
- [58] Cho, S.Y., Han, S.Y., Ha, J.D., Ryu, J.W., Lee, C.O., Jung, H., Kang, Kim, Koh, N.S., H.R., J.S., Lee, J. (2010). Discovery of aminopyridines substituted with benzoxazole as orally active c-Met kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 4223-4227.
- [59] Murty, M.S.R., Ram, K.R., Rao, R.V., Yadav, J.S., Rao, J.V., Cheriyan, V.T., Anto, R.J. (2011). Synthesis and preliminary evaluation of 2-substituted-1,3-benzoxazole and 3-[(3-substituted)propyl]-1,3-benzoxazol-2(3H)-one derivatives as potent anticancer agents. *Med. Chem. Res.*, 20, 576-586.
- [60] Gudipati, R., Reddy Anreddy, R.N. ve Manda, S. (2011). Synthesis, anticancer and antioxidant activities of some novel N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-2-(7- or 5-substituted-2-oxoindolin-3-ylidene) hydrazinecarboxamide derivatives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 26(6), 813-818.
- [61] Xiang, P., Zhou, T., Wang, L., Sun, C.Y., Hu, J., Zhao, Y.L., Yang, L. (2012). Novel Benzothiazole, Benzimidazole and Benzoxazole Derivatives as Potential Antitumor Agents: Synthesis and Preliminary in Vitro Biological Evaluation. *Molecules*, 17, 873-883.
- [62] Arulmurugan, S., Kavitha, H.P. (2013). Synthesis and potential cytotoxic activity of some new benzoxazoles, imidazoles, benzimidazoles and tetrazoles. *Acta Pharm.*, 63, 253-264.
- [63] Abdelgawad, M.A., Belal, A., Omar, H.A., Hegazy, L., Rateb, M.E. (2013). Synthesis, Anti-Breast Cancer Activity, and Molecular Modeling of Some Benzothiazole and Benzoxazole Derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 346, 534-541.

- [64] Murty, M.S.R., Rao, B.R., Katiki, M.R., Nath, L.R., Anto, R.J. (2013). Synthesis of piperazinyl benzothiazole/benzoxazole derivatives coupled with 1,3,4-oxadiazole-2-thiol: novel hybrid heterocycles as anticancer agents. *Med. Chem. Res.*, 22, 4980-4991.
- [65] Abdelgawad, M.A., Belal, A., Ahmed, O.M. (2013). Synthesis, molecular docking studies and cytotoxic screening of certain novel thiazolidinone derivatives substituted with benzothiazole or benzoxazole. *J. Chem. Pharm. Res.*, 5(2), 318-327.
- [66] Kandeel, M. M., Abdelall, E.K.A., Abd El Hamid, M.K., Abdelgawad, M.A., Philoppes, J.N. (2013). Synthesis and in vitro antitumor activity of new benzothiazole and benzoxazole derivatives. *J. Chem. Pharm. Res.*, 5(8), 16-21.
- [67] El-Hady, H.A. ve Abubshait, S.A. (2014). Synthesis and anticancer evaluation of imidazolinone and benzoxazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, <http://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.05.006> (02.06.2014).
- [68] Srivastava, A., Aggarwal, L., Jain, N. (2014). One-Pot Sequential Alkynylation and Cycloaddition: Regioselective Construction and Biological Evaluation of Novel Benzoxazole-Triazole Derivatives. *ACS Comb. Sci.*, 17, 39-48.
- [69] Hedidi, M., Bentabed-Ababsa, G., Derdour, A., Roisnel, T., Dorcet, V., Chavallier, F., Picot, Thierry, L.D., Mongin, F. (2014). Synthesis of C,N0-linked bis-heterocycles using a deprotometalation–iodination–N-arylation sequence and evaluation of their antiproliferative activity in melanoma cells. *Bioorg. Med. Chem.* 22, 3498-3507.
- [70] Ertan-Bolelli, T., Musdal, Y., Bolelli, K., Yilmaz, S., Aksoy, Y., Yildiz, I., Aki-Yalcin, E., Yalcin, I. (2014). Synthesis and Biological Evaluation of 2-Substituted-5-(4-nitrophenylsulfonamido)benzoxazoles as Human GST P1-1 Inhibitors, and Description of the Binding Site Features. *ChemMedChem*, 9, 984-992.
- [71] Costales, A., Mathur, M., Ramurthy, S., Lan, J., Subramanian, S., Jain, R., Atallah, Setti, Lindvall, Appleton, Ornelas, Feucht, Warne, Doyle, Basham, Aronchik, Jefferson, G., L., M., B.A., E., P., B., L., S.E., I., A.B., Shafer, C.M. (2014). 2-Amino-7-substituted benzoxazole analogs as potent RSK2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 1592-1596.
- [72] El-Hady, H.A. ve Abubshait, S.A. (2015). Synthesis of imidazolinone and benzoxazole derivatives, and evaluation of their anticancer activity. *Res. Chem. Intermed.*, 41, 1833-1841.

- [73] Wang, L., Kofler, M., Brosch, G., Melesina, J., Sippl, W., Martinez, E.D., Easmon, J. (2015). *PLoS ONE*, 10(12), 1-22.
- [74] Oksuzoglu, E., Ertan-Bolelli, T., Can, T., Tarhan, M., Ozturk, K., Yildiz, I. (2016). Antitumor activities on HL-60 human leukemia cell line, molecular docking, and quantum-chemical calculations of some sulfonamide-benzoxazoles. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, <http://dx.doi.org/10.1080/21691401.2016.1241796>.
- [75] Reddy, N.B., Burra, V.R., Ravindranath, L.K., Sreenivasulu, R., Kumar, V.N. (2016). Synthesis and biological evaluation of benzoxazole fused combretastatin derivatives as anticancer agents. *Monatsh Chem.*, 147, 593-598.
- [76] Al-Harthy, T., Zoghaib, W.M., Pflüger, M., Schöpel, M., Önder, K., Reitsammer, M., Hundsberger, Stoll, H.R., Abdel-Jalil, R. (2016). Design, Synthesis, and Cytotoxicity of 5-Fluoro-2-methyl-6-(4-aryl-piperazin-1-yl)Benzoxazoles. *Molecules*, 21, 1290.
- [77] Fadda, A.A., Abdel-Latif, E., Tawfik, E.H., Mohammed, R.M. (2016). Synthesis Some New Benzoxazole Derivatives and Their Cytotoxicity to Human Cancer Cell Lines. *RJPBCS*, 7(1), 1820-1826.
- [78] Oksuzoglu, E., Foto, E., Zılıfdar, F., Ertan-Bolelli, T., Bolelli, K. (2016). Antiproliferative and Genotoxic Activities in L929 and HeLa Cell Lines, Mutagenic Effects in Salmonella Strains of Novel Benzoxazole Derivatives. *Latin American Journal of Pharmacy*, 35(10), 2216-2224.
- [79] Kandeel, M.M., Ali, S.M., Abdelgawad, M.A., Abdel-Bakky, M.S., Mohamed, F.E.A. (2016). Synthesis and cytotoxic activity of acridine derivatives substituted with benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole. *Der Pharma Chemica*, 8(1), 117-123.
- [80] Yaghmaei, S., Ghalayani, P., Salami, S., Nourmohammadian, F., Soheila, K., Vahideh, I. (2016). Hybrid Benzoxazole-Coumarin Compounds Induce Death Receptor-Mediated Switchable Apoptotic and Necroptotic Cell Death on HN-5 Head and Neck Cancer Cell Line. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 16(0), 1-7.
- [81] Belal, A. ve Abdelgawad, M.A. (2017). New benzothiazole/benzoxazole-pyrazole hybrids with potential as COX inhibitors: design, synthesis and anticancer activity evaluation. *Res Chem Intermed*, DOI 10.1007/s11164-016-2851-x. (26.11.2016).

- [82] Naito, H., Ohsuki, S., Sugimori, M., Atsumi, R., Minami, M., Nakamura, Y., Ishii, Hirotani, Kumazawa, M.K.E., Ejima, A. (2002). Synthesis and Antitumor Activity of Novel Pyrimidinyl Pyrazole Derivatives. II.1) Optimization of the Phenylpiperazine Moiety of 1-[5-Methyl-1-(2-pyrimidinyl)-4-pyrazolyl]-3-phenylpiperazinyl-1-trans-propenes. *Chem. Pharm. Bull.*, 50(4), 453-462.
- [83] Hou, X., Ge, Z., Wang, T., Guo, W., Cui, J., Cheng, T., Lai, C., Li, R. (2006). Dithiocarbamic acid esters as anticancer agent. Part 1: 4-Substituted-piperazine-1-carbodithioic acid 3-cyano-3,3-diphenyl-propyl esters. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 4214-4219.
- [84] Cao, S.L., Guo, Y.W., Wang, X.B., Zhang, M., Feng, Y.P., Jiang, Y.Y., Wang, Gao, Y.Q., Ren, J. (2009). Synthesis and Cytotoxicity Screening of Piperazine-1-carbodithioate Derivatives of 2-Substituted Quinazolin-4(3H)-ones. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 342, 182-189.
- [85] Ananda Kumar, C.S., Benaka Prasad, S.B., Vinaya, K., Chandrappa, S., Thimmegowd, N.R., Sunil Kumar, Y.C., Swarup, S., Rangappa, K.S. (2009). Synthesis and in vitro antiproliferative activity of novel 1-benzhydrylpiperazine derivatives against human cancer cell lines. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 1223-1229.
- [86] Azéma, J., Guidetti, B., Dewelle, J., Le Calve, B., Mijatovic, T., Korolyov, A., Vaysse, Malet-Martino, Martino, J.M.R., Kiss, R. (2009). 7-((4-Substituted)piperazin-1-yl) derivatives of ciprofloxacin: Synthesis and in vitro biological evaluation as potential antitumor agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 5396-5407.
- [87] Solomon, V.R., Hu, C. ve Lee, H. (2010). Design and synthesis of anti-breast cancer agents from 4-piperazinylquinoline: A hybrid pharmacophore approach. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 1563-1572.
- [88] Chakrabarty, S., Jasmine, Bhadaliya, C., Sinha, B.N., Mahesh, A., Bai, H., Blond, S.Y., Jayaprakash, V. (2010). Inhibitors of Human Histone Deacetylase: Synthesis and Enzyme Assay of Hydroxamates with Piperazine Linker. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 343, 167-172.
- [89] Abdel-Jalil, R.J., Al-Momani, E., Tahtamooni, L., Juergen Machulla, H., Voelter, W. (2010). Synthesis and In-Vitro Antitumor Activity of Selected 7-Fluoro-6-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-(thiosubstituted)-4(3H)-quinazolinones. *Letters in Organic Chemistry*, 7, 360-366.

- [90] Lee, Y.B., Gong, Y.D., Yoon, H., Ahn, C.H., Jeon, M.K., Kong, J.Y. (2010). Synthesis and anticancer activity of new 1-[(5 or 6-substituted 2-alkoxyquinoxalin-3-yl)aminocarbonyl]-4-(hetero)arylpiperazine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 7966-7974.
- [91] Hou, X., Ge, Z., Wang, T., Guo, W., Wu, J., Cui, J., Lai, C., Li, R. (2011). Synthesis and Structure-Activity Relationships of A Novel Class of Dithiocarbamic Acid Esters as Anticancer Agent. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 11, 320-332.
- [92] Patel, R.V., Kumari, P., Rajani, D.P., Chikhalia, K.H. (2011). Synthesis and studies of novel 2-(4-cyano-3-trifluoromethylphenyl amino)-4-(quinoline-4-yloxy)-6-(piperazinyl/piperidinyl)-s-triazines as potential antimicrobial, antimycobacterial and anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 4354-4365.
- [93] Mallesha, L., Mohana, K.N., Veeresh, B., Alvala, R., Mallika, A. (2012). Synthesis and In Vitro Antiproliferative Activity of 2-Methyl-3-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one Derivatives against Human Cancer Cell Lines. *Arch. Pharm. Res.*, 35(1), 51-57.
- [94] Liu, Y., Zhang, S., Li, Y., Wang, J., Song, Y., Gong, P. (2012). Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Some New Phthalazinylpiperazine Derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 345, 287-293.
- [95] Köksal Akkoç, M., Yarım Yüksel, M., Durmaz, İ., Çetin Atalay, R. (2012). Design, synthesis, and biological evaluation of indole-based 1,4-disubstituted piperazines as cytotoxic agents. *Turk. J. Chem.*, 36, 515-525.
- [96] Cao, S.L., Han, Y., Yuan, C.Z., Wang, Y., Xiahou, Z.K., Liao, J., Gao, Mao, Zhao, Li, R.T., B.B., B.L., Z.F., Xu, X. (2013). Synthesis and antiproliferative activity of 4-substituted-piperazine-1-carbodithioate derivatives of 2,4-diaminoquinazoline. *Eur. J. Med. Chem.*, 64, 401-409.
- [97] Sharma, R.N. ve Ravani, R. (2013). Synthesis and screening of 2-(2-(4-substituted piperazine-1-yl)-5-phenylthiazol-4-yl)-3-aryl quinazolinone derivatives as anticancer agents. *Med. Chem. Res.*, 22, 2788-2794.
- [98] Lin, H.H., Wu, W.Y., Cao, S.L., Liao, J., Ma, L., Gao, M., Li, Z.F., Xu, X. (2013). Synthesis and antiproliferative evaluation of piperazine-1-carbothiohydrazide derivatives of indolin-2-one. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 3304-3307.
- [99] Murty, M.S.R., Rao, B.R., Katiki, M.R., Nath, L.R., Anto, R.J. (2013). Synthesis of piperazinyl benzothiazole/benzoxazole derivatives coupled with 1,3,4-oxadiazole-2-

- thiol: novel hybrid heterocycles as anticancer agents. *Med. Chem. Res.*, 22, 4980-4991.
- [100] Kumar, S., Kumar, N., Roy, P., Sondhi, S.M. (2013). Efficient synthesis of piperazine-2,6-dione and 4-(1H-indole-2-carbonyl)piperazine-2,6-dione derivatives and their evaluation for anticancer activity. *Med. Chem. Res.*, 22, 4600-4609.
- [101] Murty, M.S.R., Ram, K.R., Rao, B.R., Rao, R.V., Katiki, M.R., Rao, J.V., Pamanji, R., Velatooru, L.R. (2014). Synthesis, characterization, and anticancer studies of S and N alkyl piperazine-substituted positional isomers of 1,2,4-triazole derivatives. *Med. Chem. Res.*, 23, 1661-1671.
- [102] Chen, H., Liang, X., Xu, F., Xu, B., He, X., Huang, B., Yuan, M. (2014). Synthesis and Cytotoxic Activity Evaluation of Novel Arylpiperazine Derivatives on Human Prostate Cancer Cell Lines. *Molecules*, 19, 12048-12064.
- [103] Yin, Y., Qiao, F., Jiang, L.Y., Wang, S.F., Sha, S., Wu, X., Lv, P.C., Zhu, H.L. (2014). Design, synthesis and biological evaluation of (E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acrylylpiperazine derivatives as a new class of tubulin polymerization inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 4285-4292.
- [104] Yurttaş, L., Demirayak, Ş., İlgin, S., Atlı, Ö. (2015). In vitro antitumor activity evaluation of some 1,2,4-triazine derivatives bearing piperazine amide moiety against breast cancer cells. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 6313-6323.
- [105] Kamal, A., Sreekanth, K., Shankaraiah, N., Sathish, M., Nekkanti, S., Srinivasulu, V. (2015). Dithiocarbamate/piperazine bridged pyrrolobenzodiazepines as DNA-minor groove binders: Synthesis, DNA-binding affinity and cytotoxic activity. *Bioorg. Chem.*, 59, 23-30.
- [106] Gurdal, E.E., Buclulgan, E., Durmaz, I., Cetin-Atalay, R., Yarim, M. (2015). Synthesis and Anticancer Activity Evaluation of Some Benzothiazole-Piperazine Derivatives. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 15(3), 382-389.
- [107] Bandyopadhyay, D., Sanchez, J.L., Guerrero, A.M., Chang, F.M., Granados, J.C., Short, J.D., Banik, B.K. (2015). Design, synthesis and biological evaluation of novel pyrenyl derivatives as anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 89, 851-862.
- [108] Fytas, C., Zoidis, G., Tsotinis, A., Fytas, G., Khan, M.A., Akhtar, S., Rahman, K.M., Thurston, D.E. (2015). Novel 1-(2-Aryl-2-Adamantyl)Piperazine Derivatives With Antiproliferative Activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 93, 281-290.

- [109] Kamble, V.T., Sawant, A.S., Sawant, S.S., Pisal, P.M., Gacche, R.N., Kamble, S.S., Kamble, V.A. (2015). Synthesis and Evaluation of New 4-Chloro-2-(3-chloro-4-fluorophenyl)-5-(aliphatic/cyclic saturated amino)pyridazin-3(2H)-one Derivatives as Anticancer, Antiangiogenic, and Antioxidant Agents. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 348, 338-346.
- [110] Gurdal, E.E., Durmaz, I., Cetin-Atalay, R., Yarim, M. (2015). Cytotoxic activities of some benzothiazolepiperazine derivatives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 30(4), 649-654.
- [111] Ge, R., Zhao, Q., Xie, Z., Lu, L., Guo, Q., Li, Z., Zhao, L. (2015). Synthesis and biological evaluation of 6-fluoro-3-phenyl-7-piperazinyl quinolone derivatives as potential topoisomerase I inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 122, 465-474.
- [112] Venkatesh, R., Kasaboina, S., Janardhan, S., Jain, N., Bantu, R., Nagarapu, L. (2016). Synthesis and evaluation of antiproliferative activity of novel quinazolin-4-(3H)-one derivatives. *Med. Chem. Res.*, 25, 2070-2081.
- [113] Gul, H.I., Tugrak, M. ve Sakagami, H. Synthesis of some acrylophenones with N-methylpiperazine and evaluation of their cytotoxicities. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31(1), 147-151.
- [114] Sekar, S., Naik, N., Sridhara, A.M., Yogisha, S. (2016). Synthesis and Cytotoxic Activity Evaluation of Novel Piperazine-quinoline Derivatives on Brest cancer Cell Lines. *Der Pharma Chemica*, 8(9), 30-38.
- [115] Mao, Z.W., Zheng, X., Lin, Y.P., Hu, C.Y., Wang, X.L., Wan, C.P., Rao, G.X. (2016). Design, synthesis and anticancer activity of novel hybrid compounds between benzofuran and N-aryl piperazine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26, 3421-3424.
- [116] Byrappa, S., Raj, M.H., Kungyal, T., Kudva N., N.U., Salimath, B.P., Rai, K.L.M. (2017). Synthesis and biological evaluation of novel isoxazolines linked via piperazine to 2- benzoisothiazoles as potent apoptotic agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 126, 218-224.
- [117] Prinz, H., Ridder, A.K., Vogel, K., Böhm, K.J., Ivanov, I., Ghasemi, J.B., Aghaee, E., Müller, K. (2017). N-Heterocyclic (4-Phenylpiperazin-1-yl)methanones Derived from Phenoxazine and Phenothiazine as Highly Potent Inhibitors of Tubulin Polymerization. *J. Med. Chem.*, 60, 749-766.

- [118] Venkatesh, R., Kasaboina, S., Bidayat, D., Kumar U., N., Jain, N., Tangeda, S.J., Bantu, Janardhan, R.S., Nagarapu, L. (2017). Novel benzothiazine-piperazine derivatives by peptide-coupling as potential anti-proliferative agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27, 354-359.
- [119] Berridge, M.V., Herst, P.M. ve Tan, A.S. (2005). Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. *Biotechnol Annu Rev.*, 11, 127-152.
- [120] Demir Özkay, Ü., Can, Ö.D., Sağlık, B.N., Acar Çevik, U., Levent, S., Özkay, İlgin, Y.S., Atlı Ö. (2016). Design, synthesis, and AChE inhibitory activity of new benzothiazole-piperazines. *Bioorg Med Chem Lett.*, 26 (22), 5387-5394.
- [121] Sağlık B.N., İlgin S., Özkay Y. (2016), Synthesis of new donepezil analogues and investigation of their effects on cholinesterase enzymes, *Eur. J. Med. Chem.*, 124, 1026-1040.
- [122] Altıntop, M.D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., İlgin, S., Atlı, Ö., Demirci, F., Kaplancıklı, Z.A. (2014). Synthesis and in vitro evaluation of new nitro-substituted thiazolyl hydrazone derivatives as anticandidal and anticancer agents. *Molecules*, 19(9), 14809-14820.
- [123] Altıntop, M.D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., İlgin, S., Atlı, Ö., Demirel, R., Kaplancıklı, Z.A. (2015). A novel series of thiazolyl-pyrazoline derivatives: synthesis and evaluation of antifungal activity, cytotoxicity and genotoxicity. *Eur J Med Chem.* 92, 342-352.
- [124] Aljewari, H.S., Nader, M.I., Alfaisal, A.H.M., Weerapreeyakul, N. (2010). High Efficiency, Selectivity against Cancer Cell Line of Purified L-Asparaginase from Pathogenic Escherichia coli. *International Journal of Medical, Health, Biomedical, Bioengineering and Pharmaceutical Engineering*, 4(5), 199-204.
- [125] Musa, M.A., Badisa, V.L., Latinwo, L.M., Waryoba, C., Ugochukwu, N. (2010). *In vitro* cytotoxicity of benzopyranone derivatives with basic side chain against human lung cell lines. *Anticancer Res.*, 30(11), 4613-4617.
- [126] Souza, A.O. ve Silva, C.L. (2010). Antimycobacterial and cytotoxicity activities of free and liposome-encapsulated 3-(4'-bromo[1,1'-biphenyl-4-yl])-3-(4-bromophenyl)-N,N-dimethyl-2-propen-1-amine. *Quim. Nova*, 33(4), 871-874.

- [127] Maghni, K., Nicolescu, O.M. ve Martin, J.G. (1999). Suitability of cell metabolic colorimetric assays for assessment of CD4⁺ T cell proliferation: comparison to 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU) ELISA. *J Immunol Methods*, 223(2), 185-194.
- [128] Yurttaş, L., Demirayak, S., Ilgın, S., Atlı, Ö. (2014). In vitro antitumor activity evaluation of some 1,2,4-triazine derivatives bearing piperazine amide moiety against breast cancer cells. *Bioorg Med Chem.*, 22(22), 6313-6323.
- [129] Jayakumar, S., Haridass, S. ve Krishnamurthy, V. (2012). Anticancer activity of Punica Granatum Rind extracts against human lung cancer cell line. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(2), 204-210.
- [130] <https://www.caymanchem.com/pdfs/600670.pdf> (Erişim Tarihi: 15.02.2017)
- [131] Agnes, A., Walsh, Grazyna, D., Szklarz, Emily, E., Scott. (2013). Human Cytochrome P450 1A1 Structure and Utility in Understanding Drug and Xenobiotic Metabolism. *Journal Of Biological Chemistry* 288(18), 12932–12943
- [132] Thomas, S., Li, Q., Ma, H.W., Key, J., Zhang, L., Chen, R., Garcia, Naidoo, Frantz, Tambar, Gardner, Bruick, J.A., J., J., D., U., K., R. (2013). Allosteric inhibition of hypoxia inducible factor-2 with small molecules. *Nature Chemical Biology*, 9, 271-276.
- [133] Schrödinger, LLC, New York, NY, 2016.
- [134] LigPrep, version 3.8, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2016.
- [135] Glide, version 7.1, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2016.
- [136] Kandell, M.M., Ali, S.M., Abdelgawad, M.A., SadekAbdel-Bakky, M., Mohamed, F.E.A. (2016). Synthesis and cytotoxic activity of acridine derivatives substituted with benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole. *Der Pharma Chemica*, 8(1), 117-123.
- [137] Turan-Zitouni, G., Demirayak, Ş, Özdemir, A, Kaplancıklı, Z.A.,Yıldız, M.T. (2003). Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity. *Eur. J. Med. Chem.*, 39, 267-272.
- [138] Kidwai, M., Ruby, S.S. ve Rastogi, S. (2005). An efficient synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted-1H-imidazoles. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 26, 2051-2053.
- [139] Nagarapu, L., Apuri, S. ve Kantevari, S. (2006). Potassium dodecatungstocobaltate trihydrate (K₅CoW₁₂O₄₀·3H₂O): A mild and efficient reusable catalyst for the

- one-pot synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles under conventional heating and microwave irradiation. *J. Mol. Cat. A*, 266, 104-108.
- [140] Uçucu, Ü., Gündoğdu-Karaburun, N. ve Işıkdag, İ. (2001). Synthesis and analgesic activity of some 1-benzyl-2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazole derivatives. *Farmaco*, 56, 285-290.
- [141] Şener, E., Yalçın, İ., Temiz, Ö., Ören, İ., Akın, A., Uçantürk, N. (1997). Synthesis and Structure-Activity Relationships of Some 2,5-disubstituted Benzoxazoles and Benzimidazoles as Antimicrobial Agents. *Farmaco*, 52(2), 99-103.
- [142] Temiz Arpacı, Ö., Ören, İ. ve Altanlar, N. (2002). Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-(p-substituted-phenyl)-5-substituted-carbonylaminobenzoxazoles. *Farmaco*, 57, 175-181.
- [143] Ören, İ., Temiz, Ö., Yalçın, İ., Şener, E., Altanlar, N. (1998). Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2,5- and/or 6-substituted benzoxazole and benzimidazole derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7, 153-160.
- [144] Erdik, E. (1993). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*. Ankara: Fersa Matbaacılık San.Tic. Ltd. Şti.
- [145] Balcı, M. (2000). *Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. Ankara: Gökçe Ofset Matbaacılık Ambalaj, Tur. Org. San. Ve Tic. Ltd. Şti.
- [146] Papadopoulou, C., Geronikaki, A. ve Hadjipavlou-Litina, D. (2005). Synthesis and biological evaluation of new thiazolyl/benzothiazolyl-amides, derivatives of 4-phenyl-piperazine. *Farmaco*, 60, 969-973.
- [147] Ozawa, T., Kitagawa, H., Yamamoto, Y., Takahata, S., Iida, M., Osaki Y., Yamada K. (2007). Phenylimidazole derivatives as specific inhibitors of bacterial enoylacyl carrier protein reductase FabK. *Bioorg. Med. Chem.*, 15 7325-7336.
- [148] Uzgören Baran, A. (2013). Comparative study of microwave-assisted and conventional synthesis of ibuprofen-based acyl hydrazone Derivatives. *Turk. J. Chem.*, 37, 927-935.
- [149] Christopher, A., Lipinski, Franco Lombardo, Beryl, W., Dominy, Paul, J., Feeney. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 3-26.

- [150] Jorgensen, W.L. ve Duffy, E.M. (2002). Prediction of drug solubility from structure. *Adv Drug Deliv Rev*, 54, 355–366.

