



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



BİYOLOJİK ETKİLİ YENİ BAZI FLAVON TÜREVLERİ ÜZERİNDE SENTEZ ÇALIŞMALARI

Funda KUTLU

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Oya BOZDAĞ DÜNDAR**

2013-ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOLOJİK ETKİLİ YENİ BAZI FLAVON
TÜREVLERİ ÜZERİNDE SENTEZ ÇALIŞMALARI**

Funda KUTLU

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Oya BOZDAĞ DÜNDAR**

2013-ANKARA

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xii
Çizelgeler	xix
1. GİRİŞ	1
1.1. Kemoterapotiklerin Etki Mekanizmaları	3
1.2. Antineoplastik ilaçlar	5
1.2.1. Sitotoksik ilaçlar	5
1.2.1.1. Alkilleyici ilaçlar	5
1.2.1.2. Antimetabolitler	8
1.2.1.3. Antibiyotikler	11
1.2.1.4. Doğal antineoplastik bileşik grupları	11
1.2.1.5. Platin bileşikleri	17
1.2.1.6. Taksanlar	18
1.2.1.7. Enzim inhibitörleri	19
1.2.1.8. Monoklonal antikorlar	25
1.2.1.9. Diğer sitotoksik antineoplastik ilaçlar	26
1.2.2. Hormonlar ve hormon antagonistleri	28
1.3. Epigenetik Mekanizmalar ve Kanser Tedavisinde Epigenetik Yaklaşımlar	32
1.4. Epigenetik mekanizmalar	32
1.5. Epigenetik ve Kanser	34
1.6. Histon Proteinleri ve Transkripsiyonun Düzenlenmesi	35
1.7. Histon Asetilasyonu	37
1.8. Histon Deasetilazlar	39

1.9. Histon Deasetilaz İnhibitörlerinin Kanser Hücreleri Üzerindeki Etkileri	41
1.10. Histon Deasetilaz Enzim İnhibitörü Bileşikler	41
1.10.1. Kısa zincirli yağ asitleri	42
1.10.2. Hidroksamatlar	43
1.10.3. Benzamidler	46
1.10.4. Siklik tetrapeptidler	47
1.10.5. Elektrofilik ketonlar	48
1.11. Histon Deasetilaz Enzimi ve İnhibitör Etkileşimi	49
1.12. Flavonoidler	51
1.12.1. Flavonoidlerin Biyolojik Etkileri	53
1.12.1.1. Enzimler Üzerine Etki	53
1.12.1.2. Hipoglisemik Etki	54
1.12.1.3. Santral Sinir Sistemine (SSS) Etki	54
1.12.1.4. Otonom Sinir Sistemine (OSS) Etki	54
1.12.1.5. Kardiyovasküler Sistemdeki Etkileri	54
1.12.1.6. Antiallerjik Etki	54
1.12.1.7. Gastrointestinal Bölgedeki Etki	54
1.12.1.8. Antineoplastik Etki	55
1.12.2. Flavonların Sentez Yöntemleri	56
1.12.2.1. Flavanon ve Şalkonların Dehidrojenasyonu ile Flavon Sentezi	56
1.12.2.2. Baker-Venkataraman Rearanjmanı ile Flavon Sentezi	59
1.12.2.3. Allan-Robinson Kondensasyonu ile Flavon Sentezi	60
1.12.2.4. Diğer Yöntemler	61
2. GEREÇ VE YÖNTEM	67
2.1. Gereç	67
2.1.1. Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler	67
2.1.1.1. Kromatografik Analizler	67
2.1.1.2. Erime Noktası Tayinleri	67
2.1.1.3. Elementel Analizler	67

2.1.1.4. Spektral Analizler	67
2.1.1.4.1. Nükleer Manyetik Rezonans Analizleri	67
2.1.1.4.2. Kütle Analizleri	68
2.1.2. Sentez, Saflaştırma ve Analiz İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	68
2.2. Yöntem	69
2.2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezi	69
2.2.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	69
2.2.1.2. Başlangıç maddelerinden hareketle sonuç bileşiklerinin sentezi	72
2.3. Biyolojik Deneyler	73
2.3.1. HDAC inhibitör aktivite tayini	73
2.3.2. Anti-kanser aktivite tayini	73
2.3.3. Sulforhodamine B (SRB) yöntemi	74
3. BULGULAR	75
3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	75
3.1.1. 2-asetilfenil-3-metil benzoat (Ia) sentezi	75
3.1.2. 2-asetilfenil-4-metil benzoat (Ib) sentezi	75
3.1.3. 1-(2-hidroksifenil)-3-(3-metilfenil)propan-1,3-dion (IIa) sentezi	76
3.1.4. 1-(2-hidroksifenil)-3-(4-metilfenil)propan-1,3-dion (IIb) sentezi	76
3.1.5. 2-(m-toluil)-4H-kromen-4-on= 3'-metil flavon (IIIa) sentezi	77
3.1.6. 2-(p-toluil)-4H-kromen-4-on= 4'-metil flavon (IIIb) sentezi	77
3.1.7. 2-(3-(bromometil)fenil)- 4H-kromen-4-on= 3'-(bromometil) flavon (IVa) sentezi	78
3.1.8. 2-(4-(bromometil)fenil)- 4H-kromen-4-on= 4'-(bromometil) flavon (IVb) sentezi	78
3.1.9. 3'-(4-(<i>tert</i> -butiloksikarbamoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3B) sentezi	79
3.1.10. 4'-(4-(<i>tert</i> -butiloksikarbamoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4B) sentezi	81
3.1.11. 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (3H) sentezi	83
3.1.12. 4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (4H) sentezi	85
3.2. Başlangıç maddelerinden hareketle sonuç bileşiklerinin sentezi	87
3.2.1. 3'-((4-(fenilkarbonil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP1) sentezi	87

3.2.2. 4'-((4-(fenilkarbonil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP1) sentezi	89
3.2.3. 3'-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP2) sentezi	91
3.2.4. 4'-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP2) sentezi	93
3.2.5. 3'-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP3) sentezi	95
3.2.6. 4'-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP3) sentezi	97
3.2.7. 3'-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP4) sentezi	99
3.2.8. 4'-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP4) sentezi	101
3.2.9. 3'-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP5) sentezi	103
3.2.10. 4'-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP5) sentezi	105
3.2.11. 3'-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP6) sentezi	107
3.2.12. 4'-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP6) sentezi	109
3.2.13. 3'-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP7) sentezi	111
3.2.14. 4'-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP7) sentezi	113
3.2.15. 3'-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP8) sentezi	115
3.2.16. 4'-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP8) sentezi	117
3.2.17. 3'-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP9) sentezi	119
3.2.18. 4'-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP9) sentezi	121
3.2.19. Etil 2-(4-(3-(4-okso-4 <i>H</i> -kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetat (3FP10) sentezi	123
3.2.20. Etil 2-(4-(4-(4-okso-4 <i>H</i> -kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetat (4FP10) sentezi	125
3.2.21. 2-(4-(3-(4-okso-4 <i>H</i> -kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetik asit (3FP11) sentezi	127
3.2.22. 2-(4-(4-(4-okso-4 <i>H</i> -kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetik asit (4FP11) sentezi	129
3.3. Biyolojik Deney Sonuçları	131
4. TARTIŞMA	135
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	138
ÖZET	141
SUMMARY	143

KAYNAKLAR	145
ÖZGEÇMİŞ	160

ÖNSÖZ

Kanser, bazı etkilerle değişime uğramış hücrelerin, gerek yerel ve gerek uzak noktalarda kontrolsüz olarak çoğalıp büyümelerinin sonucu oluşan hastalıklar grubudur. Kanser önemi giderek artan bir sağlık ve yaşam sorunu durumundadır. Bu çalışmada; bugüne kadar yaptığımız çalışmalar ve mevcut bilgi ve deneyimlerimizle, son zamanlarda yapılan çalışmalarla HDAC inhibitör özelliği gözlemlenen, antikanser farmakofor grup olabilecek flavon ile bulunduğu ana molekülün antikanser özelliğini artırıcı yönü saptanan piperazin halkasının, bir tek molekülde birleştirilmesi sonucunda, HDAC enzimlerine karşı özgün inhibitör aktiviteye sahip, yeni bazı sübstitüe benzamid / asetik asid / asetik asid etil ester yapılarını taşıyan piperazinil flavon türevi bileşikler tasarlanarak sentez edilmesi ve sentez edilen bu bileşiklerin çeşitli kanser hücreleri üzerinde antikanser ve HDAC inhibitör aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yüksek Lisans eğitimim boyunca kişiliği, deneyimi, bilgi birikimi ile daima yanımda olan ve bu çalışmanın ortaya çıkarılmasında büyük emeği geçen tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Oya BOZDAĞ DÜNDAR' a,

Laboratuvar çalışmalarım sırasında özverili ve sabırlı davranışlarıyla yardımlarını benden esirgemeyen, bana desteğini sunmaktan kaçınmayan Sayın Dr. Meltem CEYLAN ÜNLÜSOY' a,

Sentezlediğim bileşiklerin ¹H-NMR ve MASS spektral analizlerinde yardımını aldığım Sayın Prof. Dr. Hakan Göker'e ve elemental analizlerimi yapan Dr. Ecz. Mehmet Alp'e, Bilkent Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünde bileşiklerin antikanser aktivite deneylerini yapan Sayın Prof. Dr. Mehmet Öztürk ve ekibine,

Yüksek lisans eğitimim süresince ilgi ve desteklerini gördüğüm, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, araştırma görevlilerine ve tüm çalışanlarına,

Bu günlere ulaşmamı sağlayan, maddi manevi her türlü destekle yanımda olan ve bana hep güvenen canım aileme,

Sonsuz teşekkürler...

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrome
ALS	Amyotrofik lateral skleroz
ALL	Akut lenfositik lösemi
AML	Akut myeloid lösemi
ANS	Antosiyanidin sentaz
ANR	Antosiyanidin redüktaz
ATP	Adenozin trifosfat
boc	tert-butyloxycarbonyl
cAMP	Siklik adenizin monofosfat
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CHI	Chalcone isomerase
CHKR	Chalcone ketide reductase
CHS	Chalcone synthase
DFR	Dihidroflavonol 4-redüktaz
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiribinükleik asit
DNMT	DNA metiltransferazlar
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FDA	Food and Drug Administration
FDE	Fosfodiesteraz
FGT	Flavonoid glikosiltransferaz
FHT	Flavanon 3- β -hidroksilaz
FLS	Flavonol sentaz
FNS	Flavon sentaz
FSH	Follicle stimulating hormone
GnRH	Gonadotropin salıverici hormon
HAT	Histon asetil transferaz

HDAC	Histon deasetilaz enzimi
HDLP	Histone deacetylase-like protein
HMT	Histon metiltransferazlar
IFD	İzoflavon dihidrataz
IFS	İzoflavon sentaz
İTK	İnce Tabaka Kromotografisi
KLL	Kronik lenfositik lösemi
KML	Kronik myeloid lösemi
LAR	Lökoantosiyonidin redüktaz
LH	Luteinize hormon
Mass	Kütle Analizleri
MDS	Miyelodisplastik sendrom
mM	Milimolar
MMP	Matriks metalloproteinaz
MMPI	Matriks metalloproteinaz inhibitörleri
MT	Membran tip
nM	Nanomolar
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotid
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
OSS	Otonom Sinir Sistemi
RNA	Ribonükleik asit
SAHA	Suberoylanilid hidroksamik asit
SIRT	Sirtuinler
SMA	Spinal Müsküler Atrofi
SSS	Santral Sinir Sistemi
TEM	Trietilenmelamin
TSA	Trikostatin A
TTN	Talyum (III) Nitrat
UV	Ultra viyole
VEGF	Vascular endothelial growth factor

WHO	World Health Organization
μM	Mikromolar

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Mekloreタミン formülü	5
Şekil 1.2.	Melfalan formülü	5
Şekil 1.3.	Siklofosamid formülü	5
Şekil 1.4.	Klorambusil formülü	6
Şekil 1.5.	Busulfan formülü	6
Şekil 1.6.	Trietilenmelamin formülü	7
Şekil 1.7.	Trietilentiofosforamid formülü	7
Şekil 1.8.	Karmustin formülü	8
Şekil 1.9.	Lomustin formülü	8
Şekil 1.10.	Metotreksat formülü	9
Şekil 1.11.	Merkaptopürin formülü	9
Şekil 1.12.	Azatiyopürin formülü	10
Şekil 1.13.	Fluorourasil formülü	10
Şekil 1.14.	Sitarabin formülü	10
Şekil 1.15.	Azaserin formülü	10
Şekil 1.16.	Daktinomisın formülü	11
Şekil 1.17.	Daunorubisin formülü	11
Şekil 1.18.	Kolşisin formülü	12
Şekil 1.19.	Narsiklazin formülü	12
Şekil 1.20.	Vinblastin formülü	13
Şekil 1.21.	Vinkristin formülü	14
Şekil 1.22.	Talikarpın formülü	14
Şekil 1.23.	Talidasin formülü	14
Şekil 1.24.	Solapalmitin formülü	14
Şekil 1.25.	Solapalmitenin formülü	14
Şekil 1.26.	Kriptolörin formülü	15
Şekil 1.27.	Fenantroindolizidin alkaloidlerinin formülleri	15
Şekil 1.28.	Heterosiklik aminlerin formülleri	16

Şekil 1.27.	Podofilotoksin formülü	16
Şekil 1.28.	Deoksipodofilotoksin formülü	16
Şekil 1.29.	Mitramisin formülü	17
Şekil 1.30.	Sisplatin formülü	17
Şekil 1.31.	Karboplatin formülü	17
Şekil 1.32.	Oksaplatin formülü	18
Şekil 1.33.	Paklitaksel formülü	18
Şekil 1.34.	Dosetaksel formülü	19
Şekil 1.37.	Protein kinaz inhibitörlerinin formülleri	20
Şekil 1.38.	Topoizomera I inhibitörlerinin formülleri	21
Şekil 1.35.	Marimastat formülü	22
Şekil 1.36.	Selekoksib formülü	23
Şekil 1.37.	Bortezomib formülü	23
Şekil 1.38.	Aklarubisin formülü	24
Şekil 1.39.	TNP-470 formülü	25
Şekil 1.40.	Fumagillin formülü	25
Şekil 1.41.	İbritumomab formülü	26
Şekil 1.42.	Amsakrin formülü	26
Şekil 1.43.	Beksaroten formülü	27
Şekil 1.44.	Hidroksikarbamid formülü	27
Şekil 1.45.	Pipobroman formülü	27
Şekil 1.46.	Prednizon formülü	28
Şekil 1.51.	Östrojen ve antiöstrojen bileşiklerin formülleri	29
Şekil 1.52.	Projestinlerin formülleri	30
Şekil 1.53.	Antiandrojen bileşiklerin formülleri	31
Şekil 1.54.	Histon proteinleri amino ucu kuyrukları ve kor nükleozom yapısı	33
Şekil 1.55.	Histon proteinleri ve DNA paketlenmesi	36
Şekil 1.56.	Histon proteinlerinin yapısı ve oktomer oluşumu	37
Şekil 1.57.	HDAC ve HAT'ların histon üzerinde etki mekanizması	38
Şekil 1.58.	Sodyum fenil butirat formülü	42

Şekil 1.59.	Sodyum butirat formülü	43
Şekil 1.60.	Valproik asit formülü	43
Şekil 1.61.	Trikostatin A (TSA) formülü	44
Şekil 1.62.	Suberoylanilid hidroksamik asit (SAHA) formülü	44
Şekil 1.63.	Oksamflatin formülü	44
Şekil 1.64.	Belinostat (PXD101) formülü	45
Şekil 1.65.	NVP-LAQ824 formülü	45
Şekil 1.66.	NVP-LBH589 formülü	45
Şekil 1.67.	CRA-026440 formülü	46
Şekil 1.68.	Entinostat (MS-275) formülü	46
Şekil 1.69.	MGCD0103 formülü	47
Şekil 1.70.	Cl-994 formülü	47
Şekil 1.71.	Depsipeptit (FK-228) formülü	47
Şekil 1.72.	Apisidin formülü	48
Şekil 1.73.	Triflorometil keton formülü	48
Şekil 1.74.	α -ketoamid formülü	48
Şekil 1.75.	HDAC ve inhibitör etkileşimi	50
Şekil 1.76.	Flavonoidlerin sentez yolları	52
Şekil 1.77.	Flavon halkası	52
Şekil 1.78.	Şalkonlardan hareketle flavon sentezi denklemi	56
Şekil 1.79.	2'-Hidroksişalkonlardan hareketle flavon sentez denklemi (1)	57
Şekil 1.80.	Şalkonların oksidasyonu ile flavon sentez denklemi	57
Şekil 1.81.	Flavanonlardan hareketle flavon sentez denklemi (1)	58
Şekil 1.82.	Flavanonlardan hareketle flavon sentez denklemi (2)	58
Şekil 1.83.	Flavanonlardan hareketle flavon sentez denklemi (3)	59
Şekil 1.84.	Flavanonlardan hareketle flavon sentez denklemi (4)	59
Şekil 1.85.	Baker-Venkataraman rearanjmanı ile flavon sentez denklemi	60
Şekil 1.86.	Allan-Robinson kondensasyonu ile flavon sentez denklemi	61
Şekil 1.87.	o-Klorofenilbenzoilasetilenin, morfolin ile muamelesiyle flavon sentez denklemi	62

Şekil 1.88.	2'-Hidroksişalkonlardan hareketle flavon sentez denklemi (2)	62
Şekil 1.89.	TTN kullanımını ile flavon sentez denklemi	63
Şekil 1.90.	Luteolin formülü	64
Şekil 2.1.	Başlangıç maddelerinin sentezi	70
Şekil 2.2.	Tasarlanan bileşiklerin sentezi	71
Şekil 3.1.	3'-(4-(<i>tert</i> -butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil) flavon (3B) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	79
Şekil 3.2.	3'-(4-(<i>tert</i> -butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil) flavon (3B) bileşiğinin kütle spektrumu	79
Şekil 3.3.	4'-(4-(<i>tert</i> -butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil) flavon (4B) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	81
Şekil 3.4.	4'-(4-(<i>tert</i> -butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil) flavon (4B) bileşiğinin kütle spektrumu	81
Şekil 3.5.	3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (3H) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	83
Şekil 3.6.	3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (3H) bileşiğinin kütle spektrumu	83
Şekil 3.7.	4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (4H) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	85
Şekil 3.8.	4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (4H) bileşiğinin kütle spektrumu	85
Şekil 3.9.	3'-((4-(benzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP1) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	87
Şekil 3.10.	3'-((4-(benzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP1) bileşiğinin kütle spektrumu	87
Şekil 3.11.	4'-((4-(benzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP1) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	89
Şekil 3.12.	4'-((4-(benzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP1) bileşiğinin kütle spektrumu	89
Şekil 3.13.	3'-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP2) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	91
Şekil 3.14.	3'-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP2) bileşiğinin kütle spektrumu	91
Şekil 3.15.	4'-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP2) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	93
Şekil 3.16.	4'-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP2) bileşiğinin kütle spektrumu	93

Şekil 3.17.	3'-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP3) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	95
Şekil 3.18.	3'-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP3) bileşiğinin kütle spektrumu	95
Şekil 3.19.	4'-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP3) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	97
Şekil 3.20.	4'-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP3) bileşiğinin kütle spektrumu	97
Şekil 3.21.	3'-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP4) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	99
Şekil 3.22.	3'-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP4) bileşiğinin kütle spektrumu	99
Şekil 3.23.	4'-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP4) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	101
Şekil 3.24.	4'-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP4) bileşiğinin kütle spektrumu	101
Şekil 3.25.	3'-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP5) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	103
Şekil 3.26.	3'-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP5) bileşiğinin kütle spektrumu	103
Şekil 3.27.	4'-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP5) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	105
Şekil 3.28.	4'-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP5) bileşiğinin kütle spektrumu	105
Şekil 3.29.	3'-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP6) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	107
Şekil 3.30.	3'-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP6) bileşiğinin kütle spektrumu	107
Şekil 3.31.	4'-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP6) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	109
Şekil 3.32.	4'-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP6) bileşiğinin kütle spektrumu	109

Şekil 3.33.	3'-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP7) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	111
Şekil 3.34.	3'-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP7) bileşiğinin kütle spektrumu	111
Şekil 3.35.	4'-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP7) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	113
Şekil 3.36.	4'-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP7) bileşiğinin kütle spektrumu	113
Şekil 3.37.	3'-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP8) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	115
Şekil 3.38.	3'-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP8) bileşiğinin kütle spektrumu	115
Şekil 3.39.	4'-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP8) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	117
Şekil 3.40.	4'-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP8) bileşiğinin kütle spektrumu	117
Şekil 3.41.	3'-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)flavon (3FP9) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	119
Şekil 3.42.	3'-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)flavon (3FP9) bileşiğinin kütle spektrumu	119
Şekil 3.43.	4'-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP9) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	121
Şekil 3.44.	4'-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP9) bileşiğinin kütle spektrumu	121
Şekil 3.45.	Etil 2-(4-(3-(4-okso-4 <i>H</i> -kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetat (3FP10) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	123
Şekil 3.46.	Etil 2-(4-(3-(4-okso-4 <i>H</i> -kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetat (3FP10) bileşiğinin kütle spektrumu	123
Şekil 3.47.	Etil 2-(4-(4-(4-okso-4 <i>H</i> -kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetat (4FP10) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	125

Şekil 3.48.	Etil 2-(4-(4-(4-okso-4 <i>H</i> -kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetat (4FP10) bileşiğinin kütle spektrumu	125
Şekil 3.49.	2-(4-(3-(4-okso-4 <i>H</i> -kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetik asit (3FP11) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	127
Şekil 3.50.	2-(4-(3-(4-okso-4 <i>H</i> -kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetik asit (3FP11) bileşiğinin kütle spektrumu	127
Şekil 3.51.	2-(4-(4-(4-okso-4 <i>H</i> -kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetik asit (4FP11) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	129
Şekil 3.52.	2-(4-(4-(4-okso-4 <i>H</i> -kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetik asit (4FP11) bileşiğinin kütle spektrumu	129
Şekil 3.53.	Ana bileşikler ve TSA muamelesinden sonra Huh7 hücrelerindeki tübülün asetilasyon seviyelerinin karşılaştırılması	130
Şekil 3.54.	3FP grup ilaç tedavileri sonrasında Huh7 hücrelerindeki tübülün asetilasyonunun tespiti	131
Şekil 3.55.	4FP grup ilaçlarının tedavisi sonrasında Huh7 hücrelerindeki asetilasyon seviyesi	131
Şekil 3.56.	Çalışmada test edilen bileşiklerin 10µM konsantrasyonda Huh7 ve Plc hücrelerinde gösterdiği yüzde büyüme inhibisyonu değerleri	132
Şekil 3.57.	Her bileşiğe ait yüzde hayatta kalma grafikleri	133

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Histonların Tipleri ve Özellikleri	35
Çizelge 1.2.	HDAC enzimlerinin sınıflandırılmasının şematik gösterimi	39
Çizelge 1.3.	Antikanser ve HDAC inhibitör aktivite için tasarlanan piperazinil flavon bileşikleri (3FP1-11/4FP1-11)	66
Çizelge 3.1.	Test edilen FP türevlerinin 9 hücre için hesaplanan IC ₅₀ değerleri	132

1. GİRİŞ

Kanser, birden fazla genetik ve epigenetik faktörün etkisiyle çok aşamalı olarak ve kalıtsal ya da sonradan kazanılmış mutasyonların hücrelerde birikmesiyle ortaya çıkan bir somatik genetik hastalıktır (Ekmekçi ve ark., 2008).

Kanser, günümüzde dünya genelindeki en önemli sağlık problemleri ve ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (Abraham, 2003). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporlarına göre, 2000-2020 yılları arasında kanser vakalarının 2 katına yükseleceği belirtilmektedir. Kanser olgularındaki bu hızlı artışın, toplum sağlığı ve dünyadaki sağlık sisteminde de büyük ölçüde krize neden olabileceği düşünülmektedir (World Cancer Report, 2008).

Kanser vakalarında, deoksiribonükleik asit (DNA)'de oluşan hasar ve genetik mutasyonlar ile hücreler kontrolsüz veya anormal şekilde çoğalır ve büyür. Çevresel faktörler ve kimyasal etmenler DNA'da hasara yol açar. Kansere neden olan karsinogen bileşikler; hücrede DNA'ya bağlanarak, DNA replikasyonunun bozulmasına ve hücrenin farklılaşmasına neden olurlar (Abraham, 2003).

Kanser tedavisinde uygulanan yöntemler başlıca dört ana başlık altında toplanabilir:

- cerrahi girişim
- ilaçla tedavi (kemoterapi)
- ışınlı tedavi
- immunoterapi (Gilman ve Goodman, 1991; Kayaalp, 2009; Kar, 2010).

Neoplastik hücreler, öncelikle cerrahi olarak veya radyasyon tedavisi ile azaltılır veya gelişimi yavaşlatılır. Bunu kemoterapi, immunoterapi veya bu tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılması takip eder.

Kanser kemoterapisinde amaç, ilaç etkisiyle tümör büyümesini yavaşlatmak veya engellemek, hızlı gelişen tümörlerde hedeften farklı doku ve organlarda birincil tümörden kaynaklı yeni tümörlerin gelişimini yani metastazı engellemek, hatta cerrahi

müdahaleye gerek kalmadan hedef tümörün tümüyle ortadan kaldırılmasını sağlamaktır (Kayaalp, 2009).

Antineoplastik ilaçların çoğu antitümör etkilerini doğrudan DNA üzerine etki ederek ya da hücre bölünmesini önleyerek gösterirler. İdeal bir kanser ilacı sadece tümör hücrelerini hedef almalı, sitotoksik veya sitostatik etki ile tümör çoğalmasını azaltmalıdır (Kintzel, 2001; Viale ve Minetti, 2003).

Dünyada her yıl bir milyon yeni kanser hastası teşhis edilmektedir. Bu hastaların %25'ten daha azı tek başına cerrahi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilebilmektedir. Geriye kalan hastaların büyük bir bölümüne, hastalığın herhangi bir evresinde kemoterapi uygulanmaktadır (Dhanabal ve ark., 2005). Günümüzde, kanserin tipine de bağlı olmak üzere, kemoterapi ile tedavi sonucunda yaşam süresini uzatmak veya hastalığın tekrarlama riskini düşürmek mümkün olabilmektedir. Genel olarak irdelendiğinde solid tümörle ortaya çıkan kanser vakalarında tek başına cerrahi veya radyasyon tedavisinde başarı oranı % 20 iken, kemoterapi ile kombine yürütülen tedavi sonucunda başarı oranı % 75'lere kadar çıkabilmektedir. Ancak bütün bu gelişmelere karşın, kardiyovasküler sisteme ait hastalıklardan sonra kanser, hala ölümlerin en sık ikinci nedenidir (Roche ve ark., 2007).

Son yıllarda Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörlerinin, kanser tedavisinde yeni bir umut ışığı oluşturduğu görülmektedir. Yapılan *in vivo* çalışmalar, HDAC inhibitörlerinin tümör büyümesini ve metastazı önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Ayrıca HDAC inhibitörlerinin, tüm organ sistemlerini etkilemediği, toksik etkilerinin sadece tümör hücreleri üzerinde olduğu da gösterilmiştir.

Antikanser bileşik geliştirme çabaları içinde etkin bileşiklere ulaşılma zorunluluğu günümüzde de devam eden bir gerçektir. Bu yüksek lisans tez kapsamında, bugüne kadar yaptığımız çalışmalar ve literatür verilerine dayanarak, ayrıca mevcut bilgi ve deneyimlerimizle, son zamanlarda yapılan çalışmalarla HDAC inhibitör özelliği saptanan antikanser farmakofor grup olabilecek flavon ile bulunduğu ana molekülün

antikanser özelliğini artırıcı özelliği saptanan piperazin halkasının bir tek molekülde birleştirilmesi sonucunda HDAC enzimlerine karşı özgün inhibitör yeni bileşiklere ulaşılması hedeflenmektedir.

1.1. Kemoterapötiklerin Etki Mekanizmaları

Kemoterapötik ilaçlar genel anlamda

- Döneme özgü ilaçlar ve
- Döneme özgü olmayan ilaçlar olarak sınıflandırılmaktadır. Döneme özgü ilaçlar, sadece çoğalmakta olan hücrelere etkili olan kemoterapötik ilaçlardır. Döneme özgü olmayan ilaçlar ise çoğalmakta olan hücrelere daha etkili olmalarına karşın büyüme hızı düşük olan tümörlerin tedavisinde etkilidirler.

Kanser tedavisinde yararlanılan ilaçlar;

- a-) Pürin ve pirimidin nükleotid prekürsörlerinin sentezini engelleyerek ya da DNA ve ribonükleik asit (RNA) sentezinde bunların yerlerini alarak,
- b-) DNA fonksiyonlarını bozarak,
- c-) Hücre yapısındaki nükleofilik gruplara kovalent bağlarla bağlanarak,
- d-) Mikrotübüllerin polimerize ve depolimerize şekilleri arasındaki dengeyi bozarak,
- e-) Hormon uyarısı ile sitoplazmik reseptörlere bağlanıp gelişme ve büyüme hızını yavaşlatarak etki gösterirler (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).

Farklı etki mekanizmalarına sahip kanser ilaçları genel olarak aşağıdaki gibi sınıflandırılırlar (Kar, 2010):

A. Sitotoksik ilaçlar

1. Alkilleyici ilaçlar
2. Antimetabolitler
3. Antibiyotikler
4. Doğal antineoplastik bileşik grupları
5. Platin bileşikleri
6. Taksanlar
7. Enzim inhibitörleri
 - Protein kinaz inhibitörleri
 - Topoizomeraz I inhibitörleri
 - Matriks metalloproteinaz inhibitörleri
 - Siklooksijenaz-2 inhibitörleri
 - Proteazom inhibitörleri
 - Histon deasetilaz inhibitörleri
 - Diğer enzim hedefleri
8. Monoklonal antikorlar
9. Diğer sitotoksik antineoplastik ilaçlar

B. Hormonlar ve hormon antagonistleri

1.2. Antineoplastik ilaçlar

1.2.1. Sitotoksik ilaçlar

1.2.1.1. Alkilleyici İlaçlar

Alkilleyici ilaçlar, nükleofile bağlı alkilleyici grubun, tam doymuş karbon atomunun nükleofilik merkeziyle kolaylıkla birleşir (Kar, 2010).

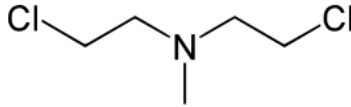
Bu bileşikler dört gruba ayrılır:

- a) Azotlu Hardallar
- b) Alkilsülfonatlar
- c) Etileniminler
- d) Nitrozüreler

a) Azotlu Hardallar

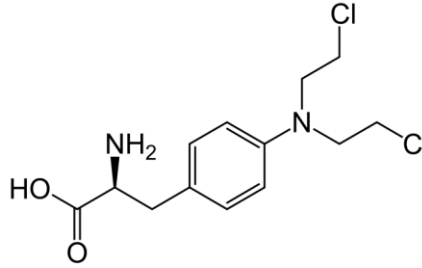
Azotlu hardallar neoplazma tedavisinde klinik uygulamalarda kullanılır. Bu grupta mekloreタミン, melfalan, siklofosfamid ve klorambusil yer almaktadır.

-Mekloreタミン (Şekil 1.1): Hodgkin lenfoma’da etkilidir. Mantar hastalığı ve lenfoma tedavisi için kullanılır (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



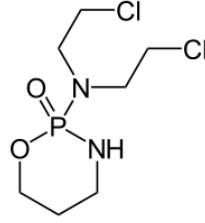
Şekil 1.1. Mekloreタミン formülü

-Melfalan (Şekil 1.2): Ön menapoz döneminde, meme kanseri geçirmiş kadınlarda kanserin nüksetmesini engellemek için kullanılan çok etkili bir ilaçtır (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



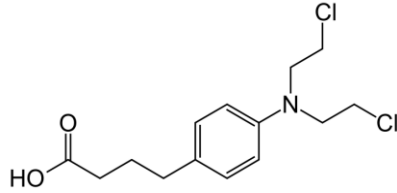
Şekil 1.2. Melfalan formülü

-Siklofosfamid (Şekil 1.3): Kemik iliği kanseri, kronik lenfositik lösemi (KLL) ve akut lösemiye karşı kullanılır (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



Şekil 1.3. Siklofosfamid formülü

-Klorambusil (Şekil 1.4): Hodgkin lenfoma'da, KLL'de, primer mikroglobulin hastalığının tedavisinde kullanılır. Yavaş aktivite ve düşük toksisite gösterdiğinden, diğer azotlu hardallara göre daha etkilidir (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



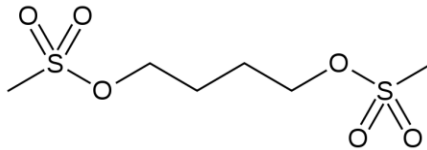
Şekil 1.4. Klorambusil formülü

b) Alkilsülfonatlar

İndirgeyici ester gruplarını ayıran uzun alkil zincirleri, reaktif ara halka yapılarının oluşumu olasılığını ortadan kaldırmak için kullanılan özel bir yapıdır.

Bu gruptaki en önemli alkilleyici ajan busulfan'dır.

-Busulfan (Şekil 1.5): Kemik iliği dışında, göz ardı edilen hızla çoğalan dokular üzerine uygulanır. İlacın lenfopoez üzerinde çok az etkisi olduğu için, lenfositik lösemi ve malign lenfoma üzerinde hiçbir değeri yoktur (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).

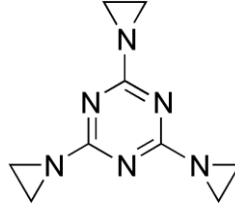


Şekil 1.5. Busulfan formülü

c) Etileniminler

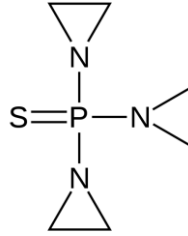
Bu grupta trietilenmelamin (TEM) ve trietilentiofosforamid (tiyotepa) yer almaktadır.

-Trietilenmelamin (TEM) (Şekil 1.6): Malign neoplazmanın palyatif tedavisinde kullanılmaktadır (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



Şekil 1.6. Trietilenmelamin formülü

-Trietilentiofosforamid (Tiyotepa) (Şekil 1.7): Kolon, meme, yumurtalık ve kalın bağırsak kanser çeşitlerinin tedavisine özgüdür. Malign lenfoma ve bronş kanserlerinde de etkili olduğu tespit edilmiştir (Kar, 2010).



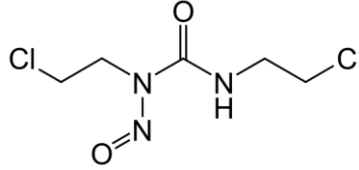
Şekil 1.7. Trietilentiofosforamid formülü

d) Nitrozüreler

Bu gruptaki bileşikler oldukça iyi lipofilik özelliktedir. Bu nedenle kan-beyin engelini aşmaları ve merkezi sinir sistemine geçişleri iyidir (Kar, 2010).

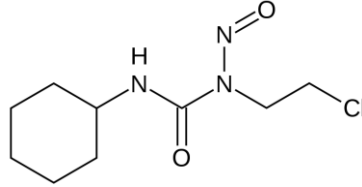
Bu gruptaki en önemli bileşikler; karmustin ve lomustin'dir.

-Karmustin (Şekil 1.8): Karmustin özellikle beyin tümörlerinde kullanılır. Kemik iliği kanseri tedavisinde prednizon ile kombinasyonu kullanılır (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



Şekil 1.8. Karmustin formülü

-Lomustin (Şekil 1.9): Primer ve metastatik beyin tümörlerinin tedavisinde etkilidir. Ayrıca Hodgkin hastalığının ikincil tedavisinde de kullanılır (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



Şekil 1.9. Lomustin formülü

1.2.1.2. Antimetabolitler

Normal hücresel metabolitlerin biyosentezini önemli ölçüde engelleyen bileşiklerdir. Genel olarak kanser tedavisi için uygulanan antimetabolitler dört kısma ayrılır (Kar, 2010):

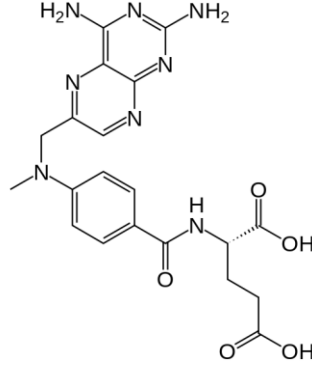
- a) Folik asit antimetabolitleri
- b) Pürin antimetabolitleri
- c) Primidin analogları
- d) Aminoasit antagonistleri

a) Folik asit antimetabolitleri

Tetrahidrofolikasitin dihidrofolik aside dönüşümünü ve pürinlerin ve timidinlerin sentezini inhibe etmesinden dolayı dihidrofolat redüktaza kuvvetli bir şekilde bağlanırlar. Antifolik asit bileşimleri, hücre döngüsünün S fazında DNA sentezine etki ederek hücreleri öldürür. Etkisinin en fazla büyüme fazında olduğu bulunmuştur.

Bu gruptaki en önemli ilaç “metotreksat”tır (Şekil 1.10) (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).

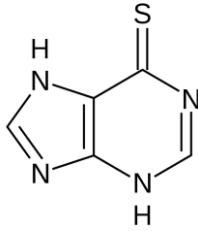
-Metotreksat (Şekil 1.10): Dihidrofolat redüktaz enziminin inhibisyonunu sağlar ve deoksiüridilatın timidilata dönüşümünü etkili bir şekilde önler. Sonuç olarak hücre replikasyonu için gerekli olan yeni DNA sentezini engeller (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



Şekil 1.10. Metotreksat formülü

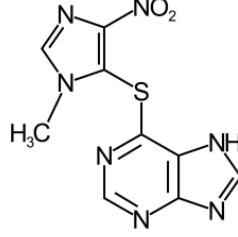
b) Pürin antimetabolitleri

-Merkaptopürin (Şekil 1.11): Bir ön-ilaçtır. Doğal inosinatın, adenin ve guanin nükleotidlerine dönüşümünü bloke eder. Membran permeabilitesini artırarak doğal guanozin difosfat türevlerinin hücre dışına çıkmasına neden olur. Böylece kanser hücrelerinde DNA ve RNA sentezini bozarak sitotoksik etki yapar (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



Şekil 1.11. Merkaptopürin formülü

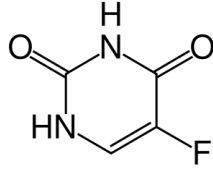
-Azatiyopürin (Şekil 1.12): Azatiyopürinin temel kullanımı böbrek homotransplantlarının reddine yönelik denetimi ve korumasında yardımcı olmasıdır (Kar, 2010).



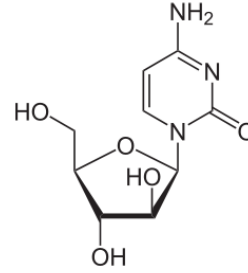
Şekil 1.12. Azatiyopürin formülü

c) Pirimidin analogları

Pirimidin analogları, pirimidin nükleozit sentezi ve dolayısıyla DNA sentezine engel olma kapasitesine sahiptir. Bu grupta fluorourasil (Şekil 1.13) ve sitarabin (Şekil 1.14) yer almaktadır (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



Şekil 1.13. Fluorourasil formülü

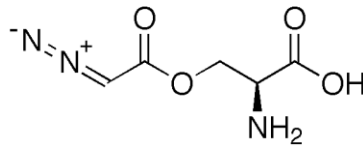


Şekil 1.14. Sitarabin formülü

d) Aminoasit antagonistleri

Aminoasit antagonistleri, glutamin antagonisti olarak etki gösterirler. Bu grupta azaserin (Şekil 1.15) yer almaktadır (Kar, 2010).

-Azaserin (Şekil 1.15): Antitümör aktivite gösterebilmesi ve özellikle pürin biyosentezini inhibe etmesinden dolayı glutamin antagonisti olarak değerlendirilir (Kar, 2010).

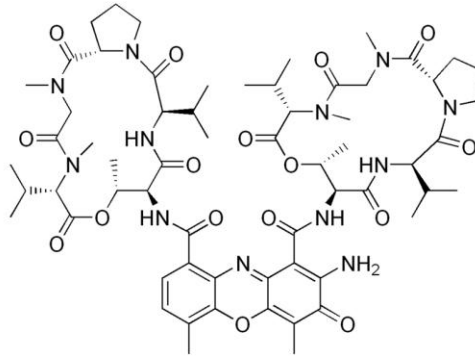


Şekil 1.15. Azaserin formülü

1.2.1.3. Antibiyotikler

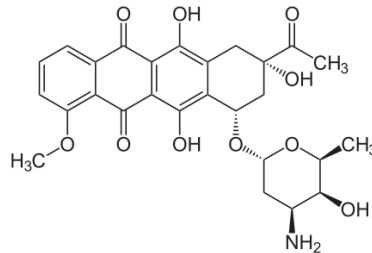
Antibiyotiklerin antineoplastik ilaçların önemli bir sınıfı olarak tanınması oldukça yenidir. Çeşitli mikroorganizmaların kültürlerinden elde edilirler. Bu bileşiklerin sitostatik etkilerinin saptanmasından sonra antikanser olarak kullanılabilecekleri düşünülmüştür (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).

-Daktinomisin (Şekil 1.16): Özellikle DNA-bağımlı RNA-polimerazı inhibe ederek DNA ve mRNA sentezini bozar. Ayrıca, radyoterapinin etkinliğini artırıcı özelliği vardır. İkincil immünosupresif bir bileşik olarak da kullanılır (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



Şekil 1.16. Daktinomisin formülü

-Daunorubisin (Şekil 1.17): Topoizomeraz II'yi inhibe eder. Oksijen radikalleri üretir ve böylece DNA sentezi bloke edilir. Döneme özgü olmayan bir ilaçtır ve hücre döngüsünün S döneminde etkinliği daha fazladır (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



Şekil 1.17. Daunorubisin formülü

1.2.1.4. Doğal antineoplastik bileşik grupları

Doğal bileşikler, uzun yıllardan beri ölümcül hastalıkların tedavisinde etkin bir şekilde kullanılır. Fakat doğal antineoplastik ilaçların araştırılması kolşisinin (Şekil 1.18)

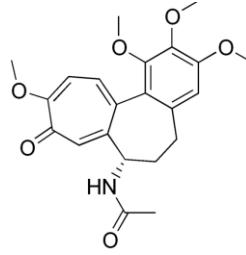
sitotoksitesinin gözlenmesi üzerine 1938 yılındaki çalışmalarla başlamıştır. Günümüzde doğal ürünlerden elde edilen kimyasal bileşenlerin, antitümör ilaç olarak etkili oldukları kanıtlanmıştır (Kar, 2010).

Doğal antineoplastik bileşik grupları aşağıdaki gibi sınıflandırılırlar:

- a) İmid ve amidler
- b) Tersiyer aminler
- c) Heterosiklik aminler
- d) Laktonlar
- e) Glikozitler

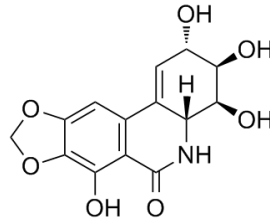
a) İmid ve amidler

-Kolşisin (Şekil 1.18): İlacın etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, lökosit hareketliliğini, fagositozu ve laktik asit üretimini minimize ettiği düşünülür. Bu şekilde, enflamatuvar yanıt ve urat kristallerinin birikimi azalır (Kar, 2010).



Şekil 1.18. Kolşisin formülü

-Narsiklazin (Şekil 1.19): Narsiklazin antitümör aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Beyin tümörlerinin tedavisinde potansiyel bileşik olarak görülmektedir (Kar, 2010).



Şekil 1.19. Narsiklazin formülü

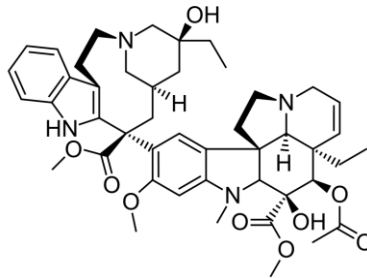
b) Tersiyer aminler

Dimerik, asiklik ve fenantro bileşenleri içermesine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

- i. Dimerik indol alkaloidler: Vinblastin, Vinkristin
- ii. Dimerik tetrahydroizokinolinler: Talikapin, Talidasin
- iii. Asiklik tersiyer aminler: Solapalmitin, Solapalmitenin
- iv. Fenantrokinolizidinler: Kriptolörin
- v. Fenantroindolizidinler: Tiloforin, tilokrebrin, tiloforinin (Kar, 2010).

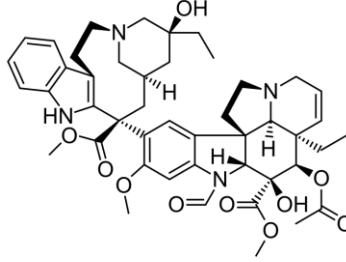
i. Dimerik indol alkaloidler: *Vinca rosea*'dan günümüze kadar yaklaşık 72 alkaloid izole edilmiştir. Bunların sadece altı tanesi antineoplastik etkiye sahiptir ama özellikle vinblastin (Şekil 1.20) ve vinkristin (Şekil 1.21) insan neoplazmasında klinik olarak kullanılır. Bunlar hücre döngüsüne spesifik alkaloidlerdir (Kar, 2010).

-Vinblastin (Şekil 1.20): Genellikle tübülüle etkili bir şekilde birleşen mikrotübüllerin birleşmesine müdahale eder. Bu nedenle metafazda mitozu engeller. Bunun yanında vinblastin, antitümör etkisini önemli ölçüde glutamat ve aspartat metabolizması üzerinden gösterir (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



Şekil 1.20. Vinblastin formülü

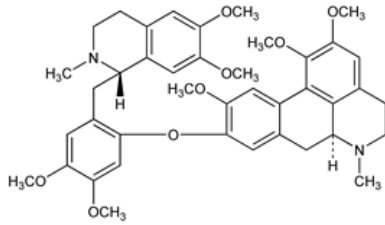
-Vinkristin (Şekil 1.21): Protein tübülünleri ile birleştikten sonra mikrotübüllerin birleşimini sağlar. Bu da özellikle mitozda çeşitli işlevsel hücrelerin parçalanmasına neden olur (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



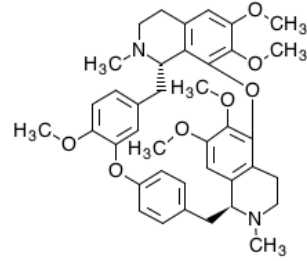
Şekil 1.21. Vinkristin formülü

ii. Dimerik Tetrahidroizokinolinler

Talikarpin (Şekil 1.22) ve talidasin (Şekil 1.23) adlarıyla sistematik sınıflandırılmış bu iki alkaloid *Thalictrum dasycarpum*, *Thalictrum minus*, *Thalictrum revolutum* ve *Hermandia ovigera*’dan izole edilmişlerdir (Kar, 2010).



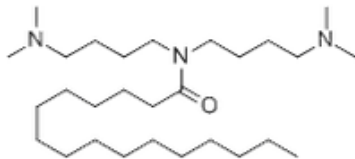
Şekil 1.22. Talikarpin formülü



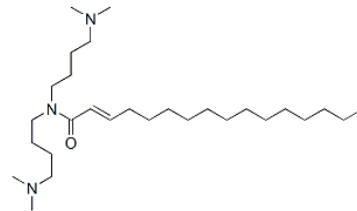
Şekil 1.23. Talidasin formülü

iii. Asiklik tersiyer aminler

Bolivya'da yetişen bir bitki olan *Solanum tripartitum*’dan solapalmitin (Şekil 1.24) ve solapalmitenin (Şekil 1.25) olmak üzere iki alkaloid izole edilmiştir (Kar, 2010).



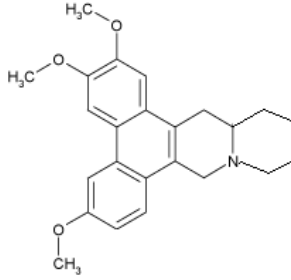
Şekil 1.24. Solapalmitin formülü



Şekil 1.25. Solapalmitenin formülü

iv. Fenantrokinolizidinler

Kriptolörin (Şekil 1.26) *Boechmeria cylindrica*'dan izole edilmiştir ve epidermoid karsinomaya karşı yüksek spesifik sitotoksik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Ancak pek çok deneysel tümörlere karşı inaktiftirler (Kar, 2010).

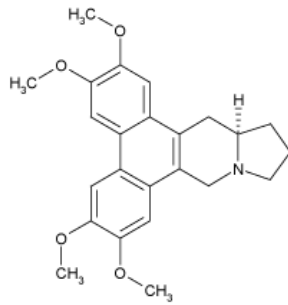


Şekil 1.26. Kriptolörin formülü

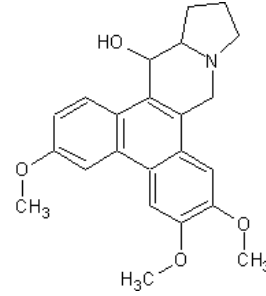
v. Fenantroindolizidinler

Tiloforin, tiloforinin, tilokrebrin (Şekil 1.27) adlı alkaloidler *Tylophora crebriiflora*'dan izole edilmiştir.

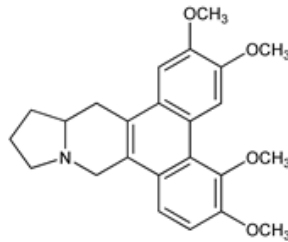
Tiloforin C-755 ve W-256'ya, tilokrebrin C-755, P-388, lenfositik lösemi ve L-1210'a karşı etkilidir (Kar, 2010).



Tiloforin



Tiloforinin

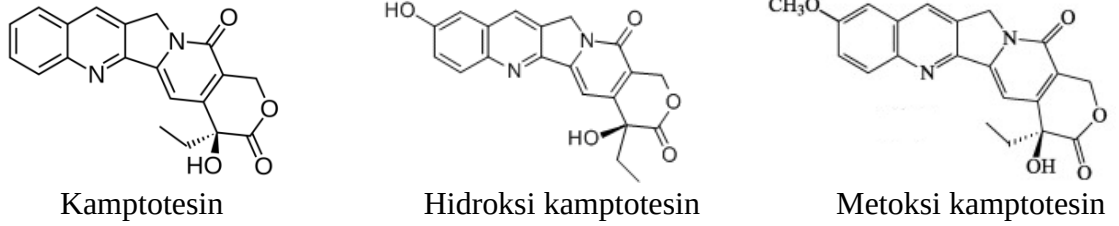


Tilokrebrin

Şekil 1.27. Fenantroindolizidin alkaloidlerinin formülleri

c) Heterosiklik aminler

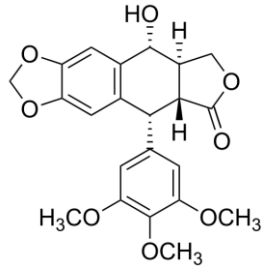
Kamptotesin, hidroksikamptotesin, metoksikamptotesin (Şekil 1.28) adlı alkaloidler Çin’de yetişen *Camptotheca acuminata*’dan izole edilmiştir. Bu alkaloidlerin lösemi ve solid tümörlere karşı aktif olduğu bulunmuştur (Kar, 2010).



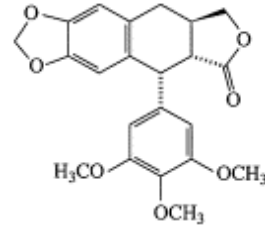
Şekil 1.28. Heterosiklik aminlerin formülleri

d) Laktonlar

Podofilotoksin (Şekil 1.29) ve deoksipodofilotoksin (Şekil 1.30) *Podophyllam emodi* ve *Podophyllum peltatum*’dan izole edilmiş iki alkaloiddir (Kar, 2010).



Şekil 1.29. Podofilotoksin formülü

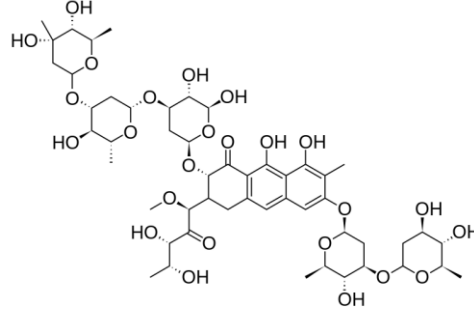


Şekil 1.30. Deoksipodofilotoksin formülü

e) Glikozitler

Mitramisin antineoplastik özelliğe sahip bir glikozittir.

-Mitramisin (Şekil 1.31): Guanince zengin DNA’ya bağlanarak DNA bağımlı RNA-polimerazı inhibe eder. Ağırlıklı olarak hücre döngüsünün S fazında etkisini gösterir (Kar, 2010).

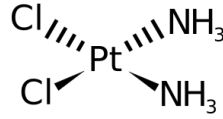


Şekil 1.31. Mitramisin formülü

1.2.1.5. Platin bileşikleri

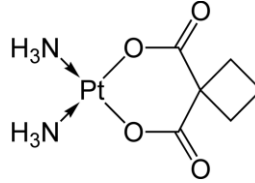
Sentetik ve doğal kökenlere bağlı olan bazı platin bileşikleri antineoplastik aktiviteye sahiptir. Sisplatin (Şekil 1.32), karboplatin (Şekil 1.33), oksaplatin (Şekil 1.34) bu grup bileşiklerdir (Kar, 2010).

-Sisplatin (Şekil 1.32): Bu ilaç DNA'ya çapraz bağlanır. Bundan dolayı antineoplastik bileşikler gibi davranır. Genellikle platin kompleksi, DNA-polimeraz inhibitörü gibi etki gösterir (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



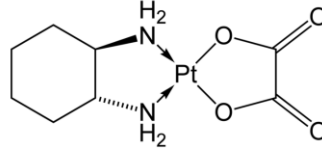
Şekil 1.32. Sisplatin formülü

-Karboplatin (Şekil 1.33): Sisplatin kadar güçlü antineoplastik etkinliğe sahiptir. Emetik etkisi, renal toksisitesi, ototoksitesi ve nörotoksitesi sisplatinden daha düşüktür (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



Şekil 1.33. Karboplatin formülü

-Oksaplatin (Şekil 1.34): Toksisitesi azaltılmış bir sisplatin analogudur (Kayaalp, 2009).

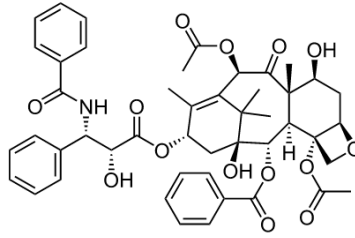


Şekil 1.34. Oksaplatin formülü

1.2.1.6. Taksanlar

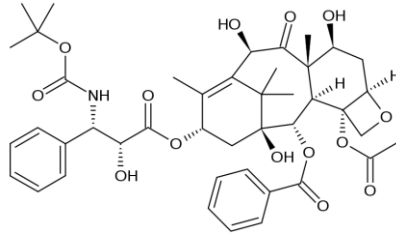
Taksanlar, *Taxus brevifolia* bitkisinden elde edilmiş olan taksan türevi kompleks diterpen esterleridir. Tedaviye ilk giren taksan grubu ilaç paklitaksel (Şekil 1.35), diğeri dosetaksel (Şekil 1.36) dir. Taksanlar tümör hücrelerinde oligomerik veya polimerik substratlara bağlanarak tübülün sentezini artırır. Böylece hücrede mikrotübül oluşumu artar. Oluşan mikrotübüller mevcut olan normal mikrotübüllere bağlanarak onları stabilize eder. Sonuçta tübülün- mikrotübül dengesi bozulur ve sitotoksik etki ortaya çıkar (Kayaalp, 2009).

-Paklitaksel (Şekil 1.35): Paklitaksel bir mikrotübül inhibitörüdür. Özellikle over ve meme kanserinde etkilidir (Kayaalp, 2009).



Şekil 1.35. Paklitaksel formülü

-Dosetaksel (Şekil 1.36): Dosetaksel, hücrede mitotik iğciğin oluşum aşamasında mikrotübül stabilizasyonuna neden olarak hücre bölünmesini durdurup hücrenin apoptozise gidişini sağlar. Dosetaksel meme, prostat ve mesane kanserinde sık kullanılan bir ilaçtır (Çoban ve ark., 2012).



Şekil 1.36. Dosetaksel formülü

1.2.1.7. Enzim İnhibitörleri

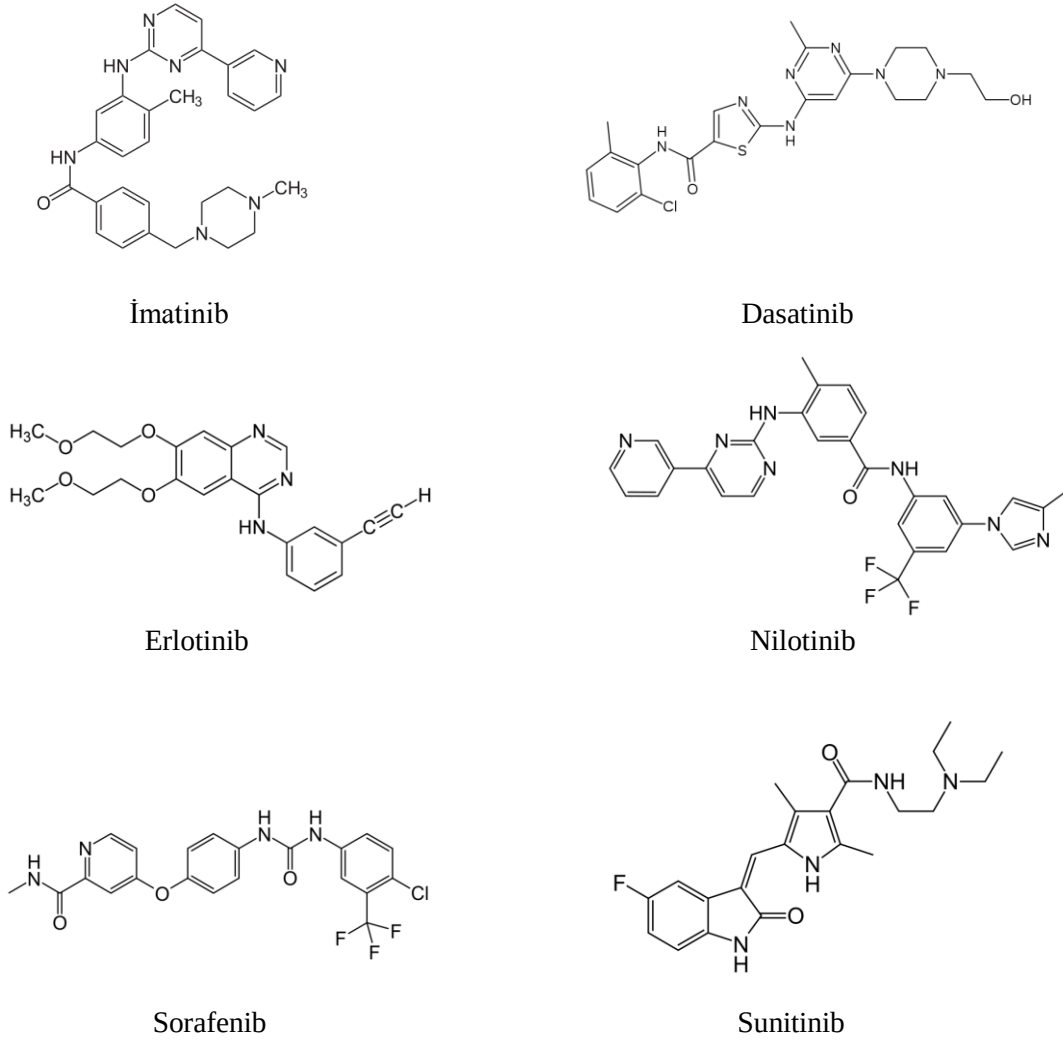
Enzim inhibitörü bileşikler, çeşitli enzimlerin inhibisyonunu yaparak apoptoz, metastaz ve anjiyogeneziste rol oynarlar.

Bu grup bileşikler:

- a) Protein kinaz inhibitörleri
- b) Topoizomeraz I inhibitörleri
- c) Matriks metalloproteinaz inhibitörleri
- d) Siklooksijenaz-2 inhibitörleri
- e) Proteazom inhibitörleri
- f) Histon deasetilaz inhibitörleri
- g) Diğer enzim hedefleri şeklinde sınıflandırılabilirler.

a) Protein kinaz inhibitörleri

Normal durumda hücre siklusunun sürdürülmesinde ve hücre çoğalmasında, çeşitli büyüme faktörlerinin kendilerine özgü reseptörler üzerinden yaptıkları uyarıcı etki önemli rol oynar. Bu reseptörlerin çoğu reseptör tirozin kinaz adı verilen reseptörlerdir. Bu sınıf ilaçların ilk kullanıma gireni imatinib adlı küçük moleküllü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Daha sonra dasatinib, erlotinib, nilotinib, sorafenib ve sunitinib (Şekil 1.37) kullanıma girmiştir (Avendano ve Menendez, 2008; Kayaalp, 2009).



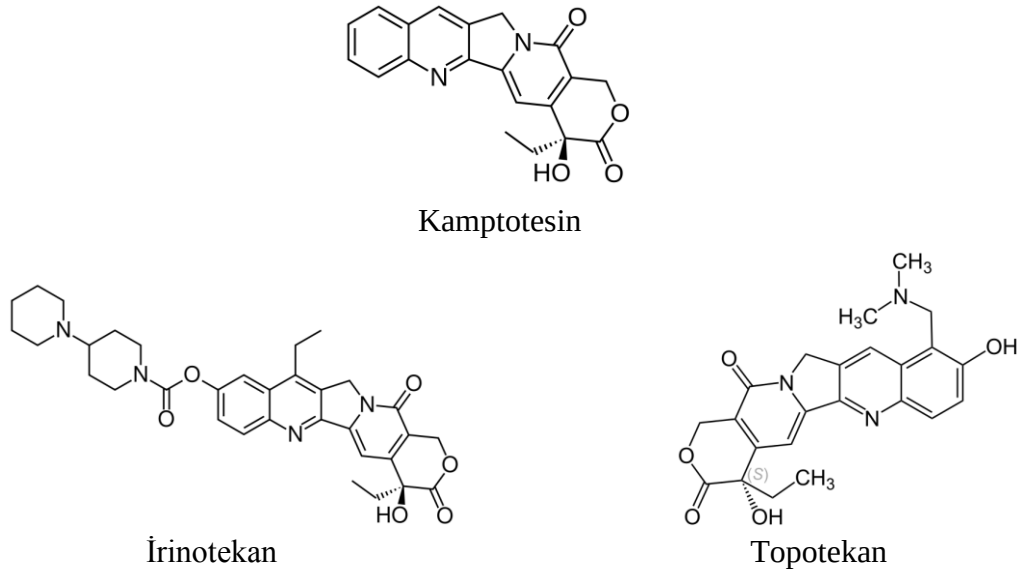
Şekil 1.37. Protein kinaz inhibitörlerinin formülleri

Kronik myeloid lösemi (KML) türünde kromozom translokasyonu sonucu “philadelphia” adı verilen kromozomu, bir mutant kromozom oluşturmaktadır. Bunun sonucu lösemi hücrelerinde, anormal ABL tirozin kinaz türü olan BCR-ABL füzyon proteini aşırı derecede üretilir ve bu hücreler aşırı derecede çoğalır. İmatinib BCR-ABL proteinini ifade eden hücrelerin çoğalmasını, bu proteinin tirozin kinaz etkinliğini, güçlü ve özgül bir şekilde inhibe ederek durdurur. Ayrıca sunitinib gibi c-KIT adlı reseptör tirozin kinazı da inhibe eder. Dasatinibin başlıca hedefleri, BCR/Abl, Src, c-KIT, eprin reseptörleri ve pek çok tirozin kinazlardır. Nilotinip, BCR-ABL, KIT, LCK, EPHA3, EPHA8, DDR1, DDR2 ve ZAK kinazlarını inhibe eder. Erlotinib protein kinaz

molekülünde sitoplazma içindeki katalitik noktayı; sorafenib reseptör altı düzeyde RAS-MAPK yolağını RAF basamağında inhibe ederek bu yolağı bloke eder (Avendano ve Menendez, 2008; Kayaalp, 2009).

b) Topoizomeraz I inhibitörleri

Topoizomeraz I inhibitörleri, mitoz arası dönemde süpersarmal şeklinde birbirine dolanmış iki DNA ipliğini mitoz öncesi replikasyona hazırlamakla görevli iki topoizomeraz enzimden biri olan topoizomeraz I'e bağlanarak inhibe eder. Topoizomeraz I, iki iplikten birini kopartarak süper sarmalın sarmallığını geçici olarak düzeltir. Böylece DNA'nın kopyasını çıkartan replikasyon enzimlerinin ipliğe yanaşmasını ve işlevini yapmasını mümkün kılar. Kopyalama tamamlandıça, kopan DNA ipliğinin kopma sonucu oluşan iki ucu birbiri ile birleşir, iplikler tekrar birbirine dolanarak normal süpersarmal durumlarına geçerler. *Cammpotheca acuminata* bitkisinden elde edilen bir alkaloid olan kamptotesin'in yarı-sentetik türevleri olan irinotekan ve topotekan (Şekil 1.38) bu grupta yer alır. Bunlar, topoizomeraz I enzimini inhibe ederek, tümör hücrelerinin bölünmesini ve çoğalmasını durdurarak tümörü küçültürler (Avendano ve Menendez, 2008; Kayaalp, 2009).

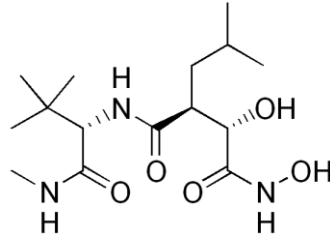


Şekil 1.38. Topoizomeraz I inhibitörlerinin formülleri

c) Matriks metalloproteinaz (MMP) inhibitörleri

Matriks metalloproteinler, kanser hücrelerinin metastaz ve yayılımında önemli rol oynayan çinko (Zn) bağımlı enzimlerdir. MMP'ler ekstrasellüler matriksin ya da bağlayıcı dokuların ve normal hücrelerin işleyişinde görevli yıkıcı enzimlerdir. Bu işleyiş genellikle doğal protein inhibitörleri ile kontrol edilir. Ancak, aşırı aktivitesi tümör yayılımı, enflamasyon ve kronik hastalıklara neden olan çeşitli problemlerle sonuçlanabilir. MMP'ler; kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisin ve membran tip (MT) olmak üzere 4 ana grupta sınıflandırılırlar. Matriks metalloproteinaz inhibitörleri (MMPI), ekstrasellüler matriksin bozulmasını inhibe eder ve tümör hücrelerinin hızla yayılmasına engel olur. Aynı zamanda, ekstrasellüler matriksin deposundan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'nün salınımını bloke ederek anjiyogenezisin inhibisyonuna neden olurlar. Marimastat (Şekil 1.39) bu grupta yer alan bileşiktir (Patrick, 2005; Avendano ve Menendez, 2008; Kar, 2010).

-Marimastat (Şekil 1.39): Meme ve prostat kanserinde faz III klinik çalışmaları devam eden sentetik MMP inhibitörü bir bileşiktir (Patrick, 2005).



Şekil 1.39. Marimastat formülü

d) Siklooksijenaz-2 inhibitörleri

Siklooksijenaz, prostaglandin sentezinde görevli bir enzimdir ve iki izoenzime sahiptir:

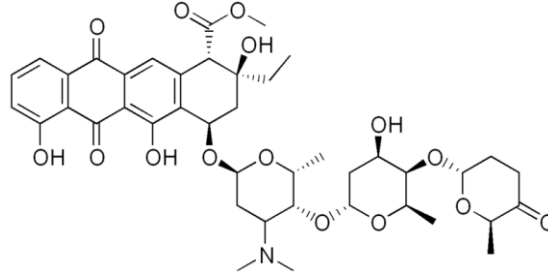
- COX-1

- COX-2

COX-1, hemen her dokuda bulunur ve hücre içi bir çok olayda önemli rol oynar.

COX-2 ise normal dokularda bulunmaz fakat kanser hücrelerinde ya da hastalıklı hücrelerde prostaglandin sentezinde oluşabilecek mitojenik ve enflamatuvar uyarıcılar

-Aklarubisin (Şekil 1.42): Antrakinon halka sistemi içeren proteazom inhibitörü bir ilaçtır (Patrick, 2005).



Şekil 1.42. Aklarubisin formülü

e) Histon deasetilaz inhibitörleri

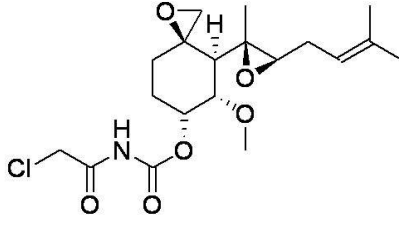
DNA, histon proteinleriyle sarılmıştır ve histonlar tarafından paketlenir. Kromatini oluşturan histonların lizin rezidülerine asetil grubu, histon asetilazlar tarafından taşınır. Asetilasyon, transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmasını sağlayarak gen transkripsiyonunu sağlar. Histon deasetilazlar ise asetil gruplarını kaldırır. Kanseri hücrelerde bu enzimler düzensiz çalışmaktadırlar. Histon deasetilazların inhibisyonu, kanser tedavisinde yeni yolak olarak görülmektedir ve bu grup bileşiklerin klinik çalışmaları devam etmektedir (Ververis ve ark., 2013). Konu ile ilgili detaylı bilgi sayfa 35' de verilecektir.

f) Diğer enzim hedefleri

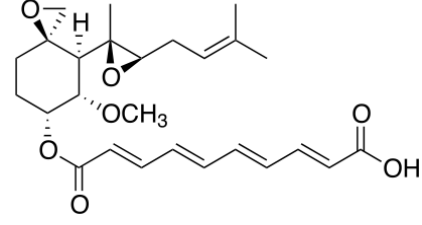
Günümüzde, çeşitli enzimler, antikanser tedavi için potansiyel hedefler olarak görülmektedir. Örneğin, telomeraz enziminin inhibisyonu gibi. Ancak klinikte kullanılan telomeraz inhibitörü bileşik henüz geliştirilememiştir.

Tirozin hidroksilaz enziminin inhibisyonu, çok aktif olan biyosentetik yolların durdurulmasında yararlı olabilir.

Metiyonin aminopeptidaz, anjiyogenezis inhibisyonu yapabilen, endotelial hücrelerin proliferasyonunda ve durdurulmasında rol oynayan bir enzimdir. TNP-470 (Şekil 1.43), antianjiyogenezis ilaç olarak üzerinde çalışılan ve metiyonin amino peptidaz enziminin inhibisyonunu sağlayan fungal ürün olan fumagillinin (Şekil 1.44) analogudur (Patrick, 2005).



Şekil 1.43. TNP-470 formülü



Şekil 1.44. Fumagillin formülü

Apoptozu sağlayan kaspaz da antikanser aktivite için üzerinde çalışılan diğer bir enzimdir (Patrick, 2005).

1.2.1.8. Monoklonal antikorlar

Monoklonal antikorlar, hücre yüzeyinde yer alan reseptörleri birbirleriyle bağlantılandırarak aktive edebilme yeteneğine sahiptirler. Bu yolla oluşan sinyalizasyon farklı nitelikte olabilir. Örneğin, anti-CD20 monoklonal antikoru apoptozisi indüklerken, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) bağlayan antikor, doğal ligantların bağlanmasını engelleyerek reseptör blokajına neden olur (Demirelli, 2005).

-Rituksimab: B tipi lenfositlerin CD20 antijenine bağlanarak bu hücreleri liziz yapmak suretiyle yok eden B hücrelerine özgü bir monoklonal antikordur (Kayaalp, 2009).

-Alemtuzumab: CD52 olgun lenfositlerin yüzeyinde bulunan proteindir. Kök hücre yüzeyinde bulunmamaktadır. Alemtuzumab anti-CD52 etkinlikte bir monoklonal antikor olup nüks KLL hastasını içeren bir çalışmada % 33 oranında etkinlik göstermiş ve bu endikasyon ile klinik kullanıma girmiştir (Demirelli, 2005).

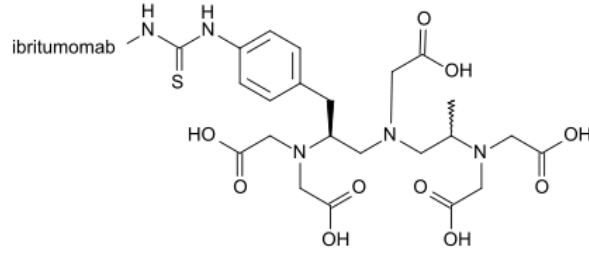
-Transtuzumab: Humanize monoklonal antikor olup, HER2/neu (erbB2) reseptörü üzerinde aktive olmaktadır. Asıl kullanım alanı HER2/neu reseptörü pozitif olan meme kanserli olgulardır (Demirelli, 2005).

-Setuksimab: EGFR'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur (Kayaalp, 2009).

-Bevasizumab: Tümör neoanjiogenezisinde önemli rol oynayan VEGF'e karşı geliştirilmiş bir antikordur (Demirelli, 2005).

-Panitumumab: EGFR'yi bağlayıp bloke eden bir monoklonal antikordur (Kayaalp, 2009).

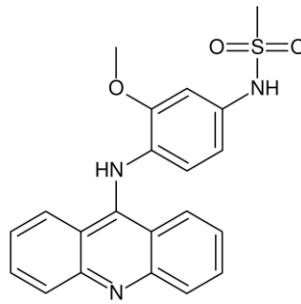
Radyoimmünokonjugatlar: Radyoizotopla işaretlenmiş monoklonal antikorlardır. Tümör hücrelerini yok edecek radyoizotopun bu hücrelere bağlanmasını sağlarlar. İbritumomab (Şekil 1.45) bu amaçla kullanılmaktadır (Kayaalp, 2009).



Şekil 1.45. İbritumomab formülü

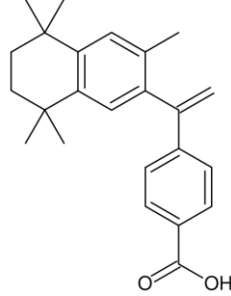
1.2.1.9. Diğer sitotoksik antineoplastik ilaçlar

-Amsakrin (Şekil 1.46): Amsakrin aminoakridin türevi bir ilaçtır. DNA'nın interkalasyonu yoluyla yeni DNA sentezini inhibe eder. Döneme özgü olmayan bir ilaçtır (Kayaalp, 2009).



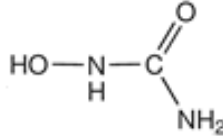
Şekil 1.46. Amsakrin formülü

-Beksaroten (Şekil 1.47): Hücre farklılaşması ve çoğalmasında rol oynayan sitoplazmik bir transkripsiyon faktörü olan retinoid X reseptörünü aktive eder (Kayaalp, 2009).



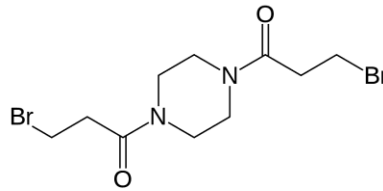
Şekil 1.47. Beksaroten formülü

-Hidroksikarbamid (Şekil 1.48): DNA sentezinin ön basamaklarında rol oynayan ribonükleozid redüktaz enzimini inhibe ederek deoksinükleotid oluşumunu engeller (Kayaalp, 2009).



Şekil 1.48. Hidroksikarbamid formülü

-Pipobroman (Şekil 1.49): Alkilleyici ajan gibi davranan bir antikanser ilaçtır (Kar, 2010).



Şekil 1.49. Pipobroman formülü

-Asparajinaz: Metotreksat ve ara-C gibi bilinen antimetabolitlerden oluşan asparajinaz, belirli hastalıkları ve malign tümörleri önlemektedir. Tümör hücreleri asparajin sentez edemezler. Asparajinaz ile tümör gelişmeleri inhibe edilir. Bu enzim, asparajini

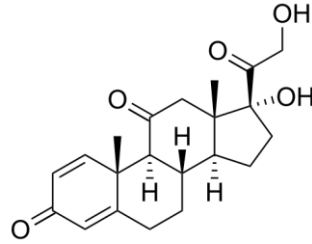
asparajinik aside dönüştürür. Kan asparajince fakirleşir ve tümör hücresinin metabolizması bozulur. Bu da hücre ölümü, hücre büyümesinin engellenmesi ve tümör gerilemesine etki eder (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).

1.2.2. Hormonlar ve hormon antagonistleri

Hormonların lenfositlerdeki mitozu baskılama yeteneği vardır. Bu etkisi neoplastik hastalıkların tedavisinde yarar sağlar. Adrenokortikosteroidler özellikle çocuklarda löseminin tedavisinde etkilidir. Palyatif etkilerinin kısa süreli olmasına rağmen, hormonların, meme kanseri ve diğer karsinomlarda yararlı etkileri vardır (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).

Glukokortikoid hormonlar

Lenfoid dokuda proliferasyonu inhibe ederler. Böylece lenfolitik etki yaparlar. Ayrıca mezenkimal dokunun proliferasyonunu engellerler. Bu grup ilaçlar içinde en sık kullanılan prednizon (Şekil 1.50)'dur (Kayaalp, 2009). Prednizon sentetik antienflamatuar bir kortikosteroittir. Lenfomaların tedavisinde kullanılmaktadır (Kar, 2010).



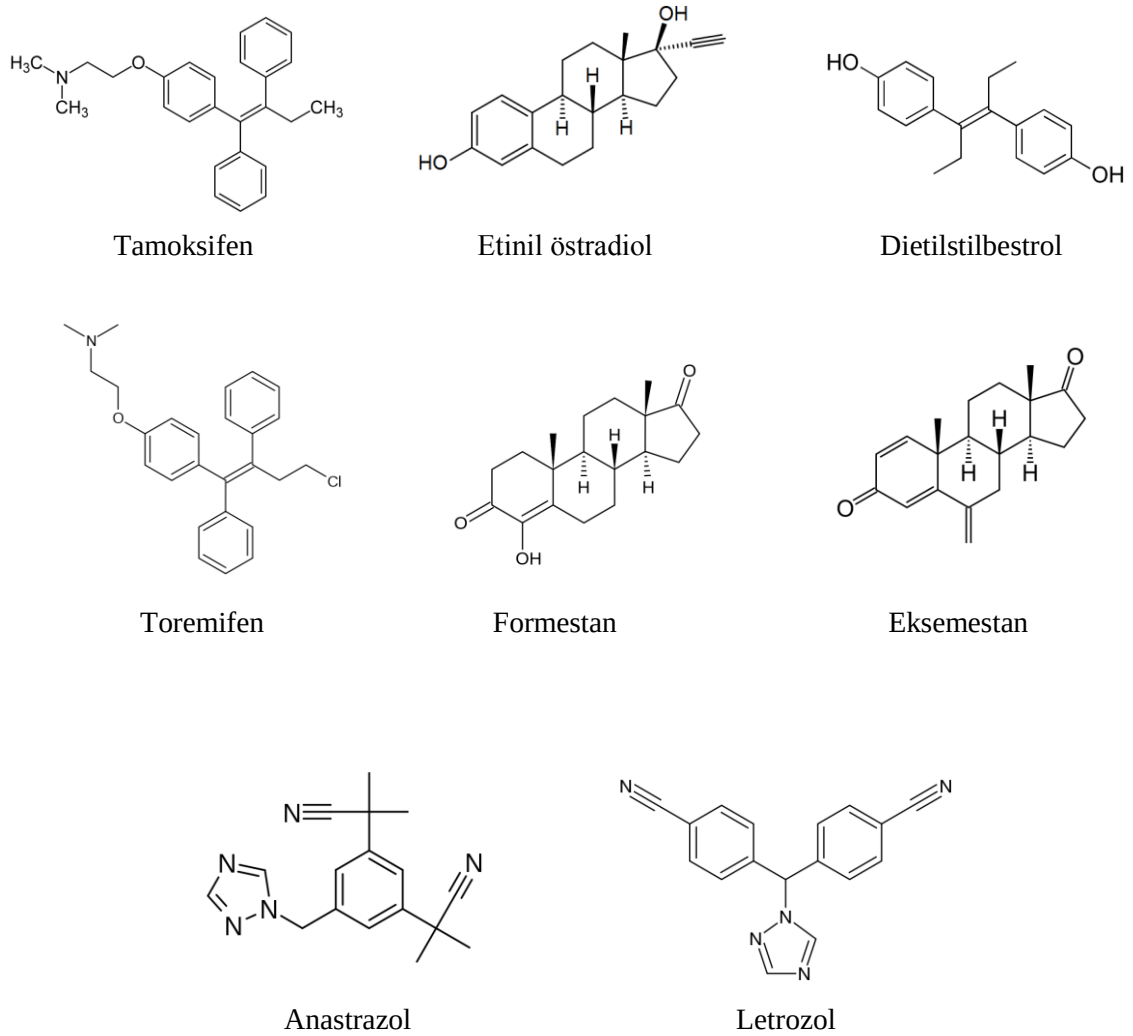
Şekil 1.50. Prednizon formülü

Östrojenler

Özellikle meme kanserinin tedavisinde tamoksifen ve selektif aromataz inhibitörleri, prostat kanserinde ise gonadorelin analogları kullanılmaktadır. Bugün prostat kanserinde tedavi için etinil östradiol hala mevcuttur. Testislerde androjen sentezini azaltarak ya da luteinleştirici hormon salgısını engelleyerek etki yapmaktadır. Etinil östradiol ve dietilstilbestrol bu grupta yer alan bileşiklerdir (Şekil 1.51) (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).

Antiöstrojenler

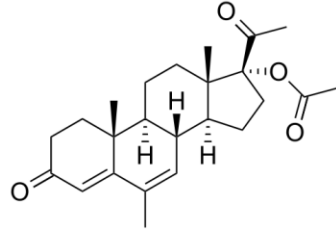
Bunlar; hedef hücrelerde östrojen reseptörlerini bloke eden ve selektif östrojen reseptör modulatorleri olarak da adlandırılan tamoksifen sitrat ve toremifen ile androjenik nitelikteki östradiol prekürsörlerinin östradiole dönüşümünü katalize eden aromataz enzimini inhibe eden formestan, eksemestan, anastrol ve letrozol'dur (Şekil 1.51) (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



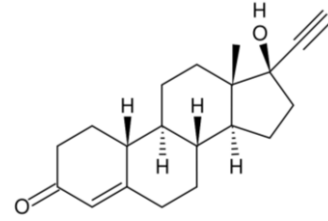
Şekil 1.51. Östrojen ve antiöstrojen bileşiklerin formülleri

Projestinler

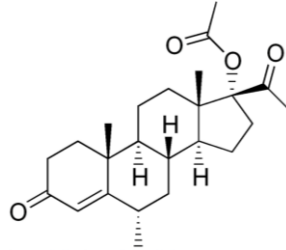
Kanser tedavisinde en sık kullanılan projestinler, megestrol asetat, noretisteron ve medroksiprogesteronasetat' tır (Şekil 1.52) (Kayaalp, 2009).



Magestrol asetat



Noretisteron



Medroksiprogesteron asetat

Şekil 1.52. Projestinlerin formülleri

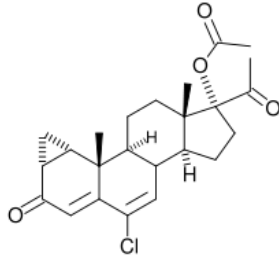
Projestinler, progesteron benzeri etkisi olan sentetik hormonal ilaçlardır. Antiöstrojenik etkileri nedeniyle, endometriyum kanserinin tedavisinde kullanılırlar. Endometriyumda östrojenler proliferatif etki yaptıkları halde, projestinler proliferasyonu inhibe ederler ve hücrelerin olgunlaşmasını ve apoptozu teşvik ederler (Avendano ve Menendez, 2008).

Gonadorelin analogları

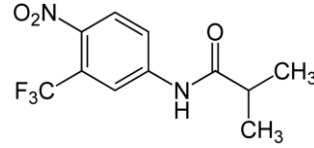
Dekapeptid yapılı bir hormon olan gonadotropin salıverici hormon (GnRH), hipotalamustan salınır ve ön hipofize taşınarak oradan gonadotropinlerin yani folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize hormon (LH) salıverilmesine neden olur (Avendano ve Menendez, 2008).

Antiandrojenler

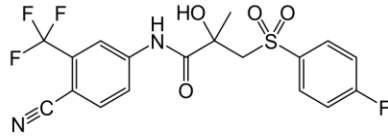
Hedef hücrelerde testosteron reseptörlerini bloke ederek testis veya adrenal kaynaklı androjenlerin hedef hücrelerdeki etkisini ortadan kaldırırlar. Bunlar siproteron asetat, flutamid, bikalutamid ve nilutamid'dir (Şekil 1.53) (Kayaalp, 2009; Kar, 2010).



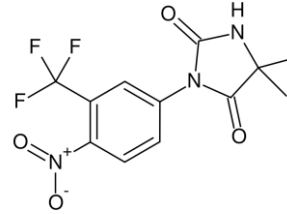
Siproteron asetat



Flutamid



Bikalutamid



Nilutamid

Şekil 1.53. Antiandrojen bileşiklerin formülleri

Geçmişten günümüze kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar çeşitli gruplar halinde yukarıda verilmiştir. Ancak kanserin; çeşitli dokularda oluşumu ve gelişiminin moleküler mekanizmalarının, teşhis ve hedeflendirilmiş yeni tedavi yöntemlerinin daha ileri düzeyde anlaşılmış olmasına rağmen, tedavisinde halen yeterince başarı sağlanamamıştır. Dolayısıyla, bu alanda etkin bileşiklerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Günümüzde **“yeni-etkin antikanser ilaç”** geliştirme yönünde yapılan çalışmaların önemli bir kısmı epigenetik mekanizmalar üzerine odaklanmıştır. Dolayısıyla epigenetik yaklaşımlar kanser tedavisinde yeni bir yolak olarak görülmektedir.

1.3. Epigenetik Mekanizmalar ve Kanser Tedavisinde Epigenetik Yaklaşımlar

Epigenetik terimi; DNA dizisindeki değişimlerle açıklanamayan, gen fonksiyonunda meydana gelen değişiklikler olarak ifade edilmektedir (Nian ve ark., 2009). Terim ilk kez 1942 yılında, vücuttaki tüm hücrelerin aynı DNA dizilimine sahip olmasına rağmen, farklı genleri ifade etmelerini açıklamak amacıyla kullanılmıştır (Sweatt, 2009).

Epigenetik değişiklikler, özellikle canlıların embriyodan yetişkin bireye doğru ilerleyen gelişim sürecinde gözlemlenen, hücre farklılaşmaları sırasında ortaya çıkan gen ifadesindeki değişikliklerde önemli rol oynamaktadır. Gen ifadesinde görülen bu değişiklikler, DNA'nın seçici olarak, farklı epigenetik durumlarda bulunan farklı kromatin yapılarına paketlenmesiyle ortaya çıkmaktadır (Murrell ve ark., 2005).

Epigenetik değişiklikler oldukça dengelidir (Kouzarides, 2007). Bu dengeli yapılarına rağmen, epigenetik değişiklikler aynı zamanda geri çevrilebilir niteliktedir (Metivier ve ark., 2008). Bunun yanı sıra epigenetik değişiklikler kalıtlılabilir, yani çevresel koşulların gen ifadesi üzerinde yarattığı etki, bunun o bireye sağladığı avantaj veya dezavantaj sonraki nesillere aktarılabilir niteliktedir (Richards 2006; Kaminsky ve ark., 2009).

1.4. Epigenetik mekanizmalar

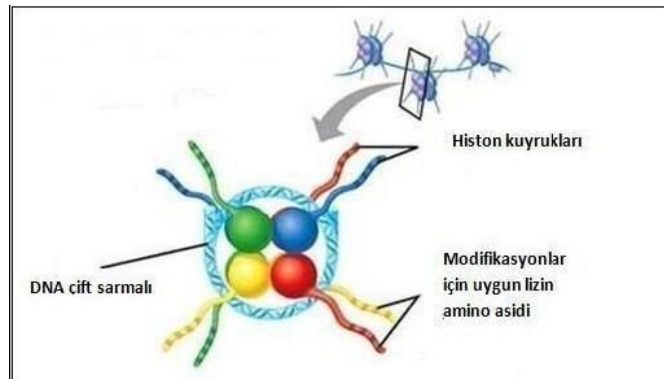
Epigenetik mekanizmalar, DNA'ları çekirdeğe sığdırmak üzere sıkı bir paket haline getiren kromatin yapısı ile yakından ilişkilidir. DNA'nın paketlenmesinde histon proteinleri kilit rol oynar (Koçak ve Ertuğrul, 2012). Histonlar, DNA'nın paketlenmesinde, paketlenmenin ilk ve temel düzeyi olan nükleozom yapısının oluşumundan sorumludur (Alberts, 2002). Nükleozom yapısının sıklığı, çekirdekte gen ifadesini düzenleyen transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya erişimini, dolayısıyla genin ifade edilip edilmemesini belirler. Epigenetik mekanizmalar, nükleozomun sıklığını kontrol ederek genlerin ifadelerini düzenler. Kromatin sıkı, dolayısıyla gen ifadesine izin vermeyen yapıdaysa heterokromatin; açık yani gen ifadesine izin veren yapıdaysa ökromatin adını alır (Felsenfeld ve Groudine, 2003).

Epigenetik düzenlemeler DNA metillenmesi ya da histon modifikasyonları ile sağlanır (Egger ve ark., 2004):

Histon modifikasyonları, histon-histon ve histon-DNA arasındaki etkileşimlerde rol alarak kromatin yapısını değiştirmektedir. Özgül histon modifikasyonları, genomun transkripsiyonel olarak sessiz olan heterokromatin ve transkripsiyonel olarak aktif olan ökromatin bölgelerinin oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Kouzarides, 2007).

Bir genin ifade edilebilmesi için kromatinin gevşemesi ve transkripsiyon faktörlerinin bağlanması gerekmektedir. Gen ifadesinin transkripsiyonel seviyede düzenlenmesi, kromatinin yeniden modellenmesi ve histon modifikasyonları ile sağlanmaktadır (Klung ve Cummings, 2002).

Önemli histon modifikasyonları arasında metilasyon, asetilasyon, fosforilasyon, ubikutinasyon, sumoilasyon ve ADP ribozilasyonu yer almaktadır (De Ruijter ve ark., 2003). Nükleozomu oluşturan histon proteinlerinin amino kuyruk bölgeleri nükleozomun dışında kalarak diğer proteinler için etkileşim yüzeyi oluşturmakta ve çeşitli post-translasyonel modifikasyonlar geçirerek biyolojik olaylarda görev almaktadır (Şekil 1.54) (Strahl ve Allis, 2000). Bu modifikasyonların, kromatine değişik görevler yüklemesine *histon kod hipotezi* adı verilmektedir (Lunke ve El-Osta, 2009). Böylece histon-DNA ve histon-histon ilişkisi etkilenmekte, DNA paketlenmesi, replikasyon, transkripsiyon, tamir, apoptoz ve gen ifadesinin kontrolü gibi birçok biyolojik olay kontrol edilebilmektedir (Jenuwein ve Allis, 2001; Lunke ve El-Osta, 2009).



Şekil 1.54. Histon proteinleri amino ucu kuyrukları ve kor nükleozom yapısı (Campbell ve Reece, 2002).

1.5. Epigenetik ve Kanser

Kanser, genetik ve sitogenetik bir hastalık olmasının yanında ayrıca epigenetik bir hastalıktır. DNA metilasyonu ve histon deasetilasyonu ile tümör baskılayıcı genlerin susturulması kanser patogeneğinde önemli yer tutar. Epigenetik anomalilerin potansiyel olarak geri döndürülebilir olması, DNA metilasyon ve histon asetilasyon inhibitörlerinin kanser tedavisi için kullanımını anlamlılandırmaktadır. Kanser hücrelerindeki epigenetik değişiklikler tümör gelişimi ile ilgili hemen hemen tüm yolları etkilediği için, epigenetik ilaçların hücre siklusu kontrolü, apoptozis, hücre sinyalizasyonu, tümör hücre invazyonu ve metastaz, anjiyogenez ve immün farkındalık ile ilgili defektif gen ifadesini düzeltmesi şaşırtıcı değildir (Ata, 2009).

Son yıllarda, insanlarda görülen çoğu hastalığın epigenetik temellerinin olduğunun anlaşılması üzerine, epigenetik hataların düzeltilmesi amacıyla yürütülen ilaç araştırma-geliştirme çalışmaları hız kazanmıştır (Egger ve ark., 2004).

Epigenetik düzenlemelerde görev alan:

- DNA metiltransferaz (DNMT)
- Histon asetilaz (HAT)
- Histon metiltransferaz (HMT)
- Histon deasetilaz (HDAC) enzimlerinden özellikle DNMT ve HDAC

inhibitörlerinin prelinik ve klinik çalışmalarının sonuçları umut vericidir (Ata, 2009).

Tez kapsamında HDAC'lar ve inhibitörleri detaylı bir şekilde incelenecektir:

1.6. Histon Proteinleri ve Transkripsiyonun Düzenlenmesi

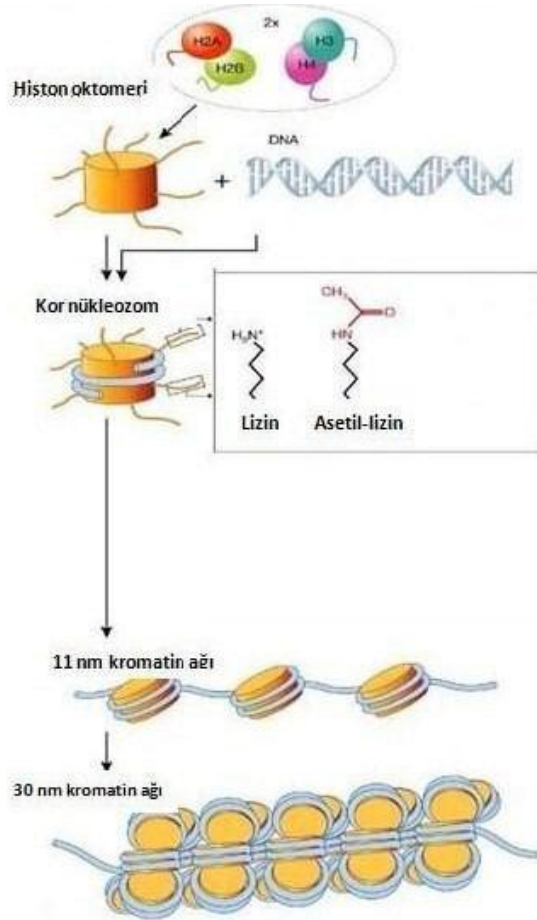
DNA'nın en önemli görevi, bir organizmayı oluşturan proteinleri ve her proteinin ne zaman, hangi hücre tipinde ve ne kadar üretilceğini belirlemektir (Alberts, 2002). Ökaryotik hücrelerde DNA, histon ve histon olmayan proteinlerle paketlenmiş halde bulunur. Bu yapıya kromatin adı verilir (Marson, 2009). Kromatinin temel proteinleri histonlardır. H1, H2A, H2B, H3 ve H4 olmak üzere beş tip histon proteini vardır (Çizelge 1.1) (Cooper ve Hausman, 2004). Histonların kromatindeki toplam kütleleri yaklaşık olarak DNA'nın kütlesine eşittir (Thiagalingam ve ark., 2003). Histonlar lizin ve arjinin amino asitlerince zengin olup, bazık yapıda, 102-135 amino asit içeren küçük proteinlerdir (Cooper ve Hausman, 2004). Pozitif yükleri sayesinde DNA'nın negatif yüklü olan fosfat gruplarına kolayca bağlanıp, ökaryotik DNA'nın çekirdeğe sığdırılacak şekilde paketlenmesini sağlamaktadır. Histon proteinleri ökaryotik canlılar arasında yapısal benzerlik göstermektedir ve en yüksek düzeyde korunmuş ökaryotik proteinlerdir (Thiagalingam ve ark., 2003). Türler arasında en çok korunmuş olanlar H3 ve H4, en az korunmuş olan ise H1 proteindir (Cooper ve Hausman, 2004).

Çizelge 1.1. Histonların Tipleri ve Özellikleri

Histon	Moleküler Ağırlık	Amino asit içeriği sayısı	% olarak bazık amino asit miktarı	
			Lys	Arg
H1	21,130	223	29.5	1.3
H2A	13,960	129	10.9	9.3
H2B	13,774	125	16.0	6.4
H3	15,273	135	9.6	13.3
H4	11,236	102	10.8	13.7

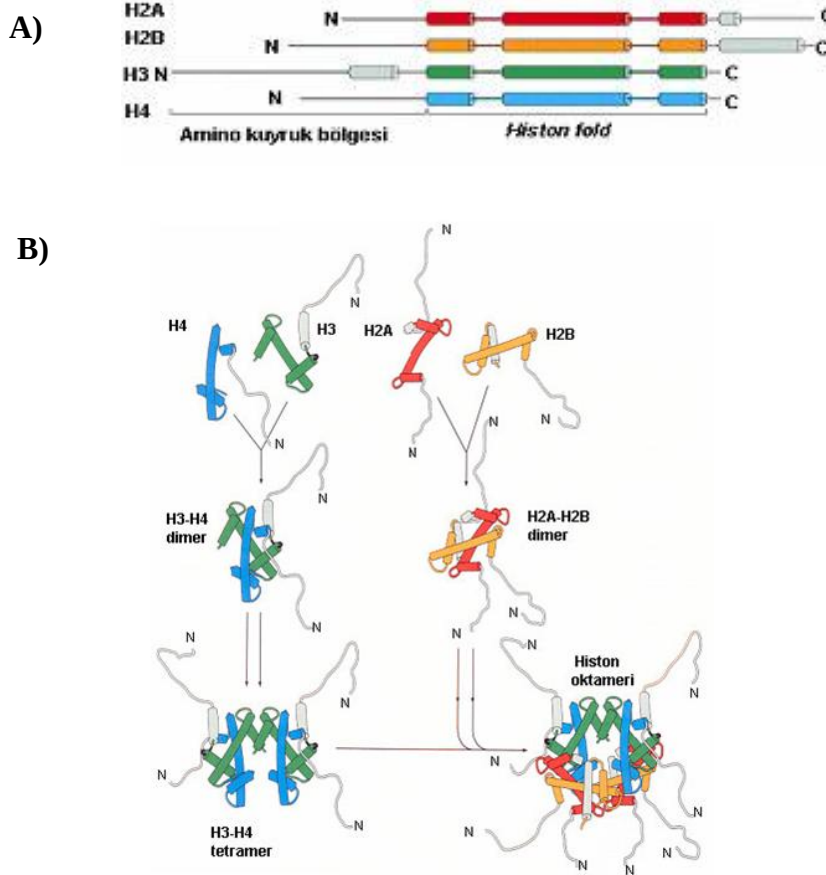
Histon proteinleri, kromatinin birincil oluşumu olan nükleozom yapısının oluşmasında görevlidirler. Nükleozomlar yaklaşık 200 nükleotitte bir tekrarlayan birimler halinde bulunur (Alberts, 2002) ve 30 nm çapında iplik formunda oldukça düzenli diziler halinde paketlenir (Marson, 2009). Nükleozom oktameri, özdeş histonlar olan H2A, H2B, H3 ve H4'den birer çift olmak üzere sekiz histon molekülünden ve bunların etrafına sarılmış yaklaşık 146 DNA baz çiftinden oluşmuştur (Conley ve ark., 2006). H1 ise yaklaşık 80 baz çiftinden oluşan bağlaç DNA ile oktamer arasında

bulunmaktadır. DNA histon proteinleriyle paketlenerek altı kat kısaltılır. Hücre bölünmesi sırasında kromatin kısalıp kalınlaşarak, iskelet proteinlerinin de devreye girmesiyle kromozomları oluşturmaktadır (Şekil 1.55) (Alberts ve ark., 2002; Cooper ve Hausman, 2004; Strachan ve Read, 2004).



Şekil 1.55. Histon proteinleri ve DNA paketlenmesi (Bottomley, 2004).

Histon proteinleri, diğer histonlarla ve DNA ile etkileşime giren, *histone fold* motifi içeren globular yapıda karboksil ve amino kuyruk bölgelerini içermektedir (Şekil 1.56) (Marmorstein ve Roth, 2001; Khorasanizadeh, 2004). DNA ile nükleozomdaki histonlar arasında hidrojen bağları oluşmakta ve çok sayıda hidrofobik etkileşim ve tuz köprüsü de DNA ile proteinlerin bir arada tutulmasını sağlamaktadır (Macdonald ve Roskams, 2009).

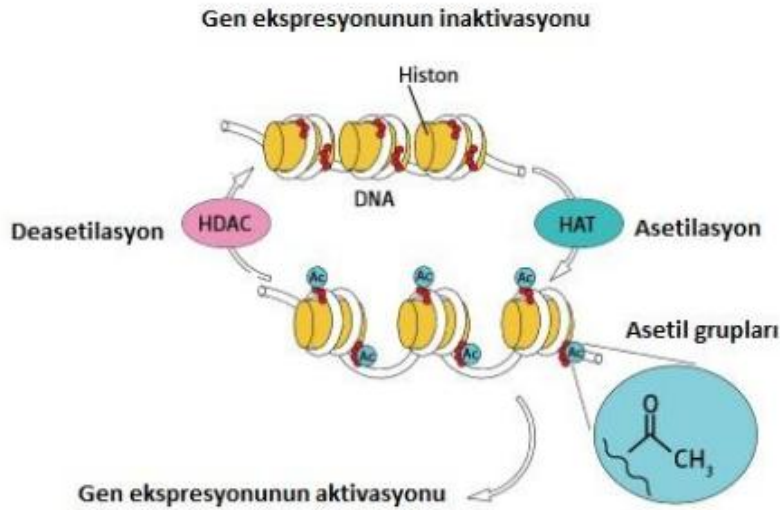


Şekil 1.56. Histon proteinleri: A) Histon proteinlerinin yapısı
B) Oktamer oluşumu

1.7. Histon Asetilasyonu

Histon asetilasyonu histon modifikasyonları içinde en çok ilgi çeken işlemlerden biridir ve geri dönüşümlü bir olaydır (Bartova ve ark., 2008). Histon asetilasyonu, HAT ve HDAC enzimleri ile kontrol edilir (Marson, 2009). Normal koşullarda, nükleozomda pozitif yüklü ve düşük asetilasyon seviyesine sahip histonlar, DNA'nın negatif yüklü fosfat omurgasına sıkıca bağlanmışlardır. Bu bağlanma transkripsiyon faktörlerinin, transkripsiyon düzenleyici komplekslerin ve RNA polimerazların DNA'ya geçişlerini engelleyerek transkripsiyonel olarak aktif olmayan bir kromatin oluşmasını sağlar (Vigushin ve Coombes, 2002). Asetilasyon, özdeş histonların N-terminal kuyruk bölgeleri arasındaki lizin rezidülerinde oluşur. Histon asetiltransferazlar, asetil

gruplarını (CH_3CO), asetil koenzim A (acetyl-CoA)'dan özdeş histonlar arasında korunmakta olan lizin rezidülerinin ω -amino grupları üzerine transfer ederler. Asetilasyon; histonların pozitif yükünü nötralize ederek, DNA'nın negatif yüklü yapısı ile olan ilişkilerini kopartır. Böylece, aktif gen transkripsiyonu için gerekli olan transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmasına izin veren daha "açık" bir kromatin yapısı oluşmasını sağlar (Şekil 1.57) (Pan ve ark., 2007). Normal bir hücre için HDAC ve HAT aktivitesinin dengeli olması gerekmektedir (Marsoni ve ark., 2008). Aralarındaki denge, normal hücre çoğalması için oldukça önem taşırken; bu dengenin bozulması karsinogeneze yol açabilir. Genom ağırlıklı birçok kanser türünün, histon asetilasyon seviyesinin düşmesinden kaynaklandığı keşfedilmiştir (Hrzenjak ve ark., 2006).



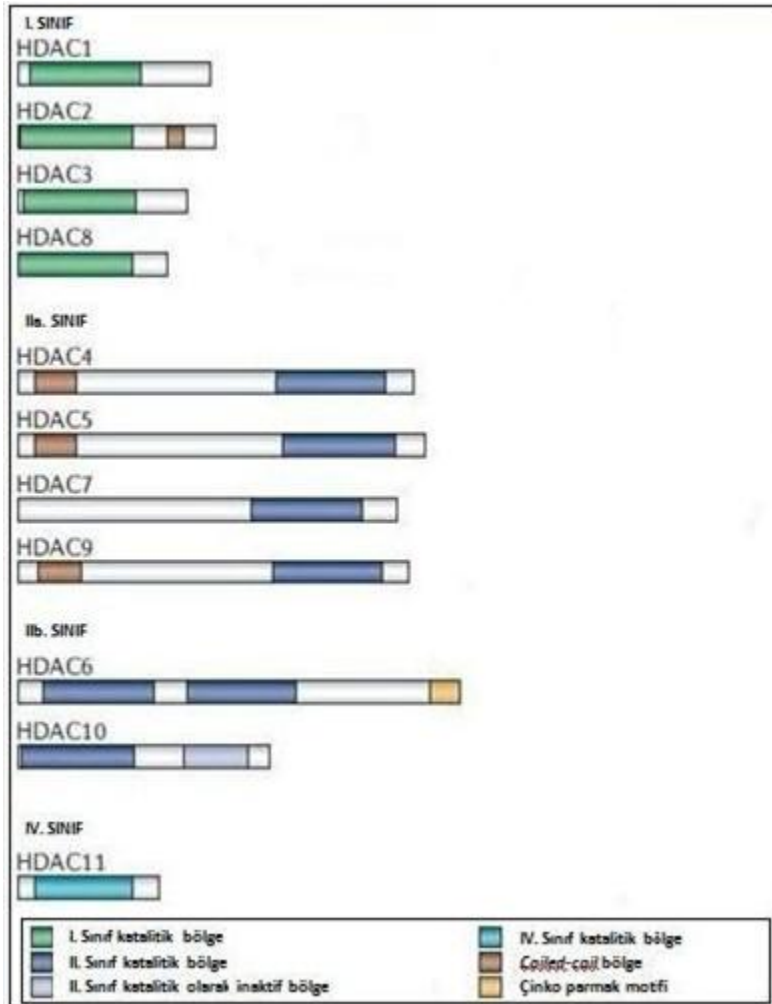
Şekil 1.57. HDAC ve HAT'ların histon üzerinde etki mekanizması

1.8. Histon Deasetilazlar

Histon deasetilaz enzimleri ile katalize edilen özdeş histonların amino-terminal uçlarının tekrar pozitif yük kazanmaları, histonlar ile DNA'nın etkileşimini artırır. Böylece, promotör üzerindeki bağlantı bölgeleri bloke edilerek gen transkripsiyonu inhibe edilir (Pan ve ark., 2007).

Memelilerde histon deasetilazlar, *Saccharomyces cerevisiae* mayası'nın HDAC enzimleri (Rpd3, Hda1 ve Sir2) ile gösterdikleri primer homolojiye göre sınıflandırılırlar (Chittur ve ark., 2008). Bu güne kadar tanımlanmış 18 adet insan HDAC enzimi vardır. Bu enzimler dizi benzerlikleri ve kofaktör bağımlılıklarına göre I., IIa., IIb., III., IV. olmak üzere sınıflandırılmıştır (Çizelge 1.2) (Kazantsev ve Thompson, 2008).

Çizelge 1.2. HDAC enzimlerinin sınıflandırılmasının şematik gösterimi (Bolden ve ark., 2006).



Tip I histon deasetilazlar: HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8 gruplarını içerirler ve maya transkripsiyon düzenleyici geni Rpd3 ile homoloji gösterirler. Bu enzimler genellikle nükleusta bulunurlar, çoğu hücre tipinde ifade edilebilirler ve hücre siklusu progresyonunun düzenlenmesine katılırlar (Papeleu ve ark., 2005).

Tip II histon deasetilazlar: Sınıf IIa ve IIb olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC9 enzimleri sınıf IIa içinde yer almaktadır. HDAC5 ve HDAC9 yüksek miktarda kasta, kalpte ve beyinde, HDAC4 beyin ve iskeletin büyüme plağında ve HDAC7 ise endotel hücreler ile lenfositlerde ifade edilmektedir (Kazantsev ve Thompson, 2008; Haberland ve ark., 2009).

Sınıf IIb içinde ise HDAC6 ve HDAC10 enzimleri yer almaktadır. HDAC6 alışılmışın dışında bağımsız fonksiyon gösteren iki katalitik bölge ve bir karboksil ucu Zn^{+2} bağlama bölgesi içermektedir (Kazantsev ve Thompson, 2008). Öncelikli olarak sitoplazmada bulunmakla birlikte çekirdekte de gözlemlenmiştir. Sitoplazmik HDAC6, α -tübülünü deasetile etmekte ve mikrotübül stabilitesini değiştirmektedir. HDAC10'un da HDAC6 gibi iki katalitik bölgesi olmasına rağmen C terminal katalitik bölgesi işlevsel değildir (Morrison ve ark., 2007; Hahnen ve ark., 2008; Kazantsev ve Thompson, 2008).

Tip III histon deasetilazlar: Sirtuinlerdir. Yapısal olarak insan Tip I ve Tip II HDAC enzimleri ile bir ilişkisi olmayıp maya Sir2 proteinleri'nin homologlarını taşırlar. Sirtuinler, deasetilaz aktivitesi için Tip I ve Tip II HDAC'lar tarafından kullanılan Zn bağımlı mekanizmanın aksine; nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) kullanırlar. Tip I ve Tip II HDAC enzimleri kısa zincirli yağ asitleri ve hidroksamik asitler ile inhibe edilebilirken; Tip III HDAC enzimleri bu tür bileşikler ile inhibe edilemezler (Vigushin ve Coombes, 2002).

Tip IV histon deasetilazlar: Bu grup içerisinde yer alan tek enzim HDAC11'dir. Yapısal olarak I. ve II. sınıf HDAC'lardan farklıdır. Beyin, kalp, böbrek, kas ve testislerde varlığı bilinmekle birlikte fonksiyonu tam olarak açıklanamamıştır (Haberland ve ark., 2009).

1.9. Histon Deasetilaz İnhibitörlerinin Kanser Hücreleri Üzerindeki Etkileri

HDAC inhibitörleri:

- Tümör hücrelerinin hücre siklusunu G1 veya G2/M fazında durdurarak hücrenin proliferasyonunu bloke ederler- **Hücre siklusunun regülasyonu ve kontrolü**

- İnternal ve eksternal apoptotik yolları indükleyerek hücre ölümünü sağlarlar- **Apoptozisin tetiklenmesi**

- Anti-anjiyogenetik moleküllerin upregülasyonu, vaskülogenezisi sağlayan moleküllerin downregülasyonu ile antianjiyogenetik etki gösterirler- **Anjiyogenezinin inhibisyonu** (Xu ve ark., 2007).

HDAC inhibitörlerinin, histon asetilasyonunun sadece belli genlerin transkripsiyonunu (eksprese edilmiş genlerin ~ %2'si) aktive etmesi ve ekspresyonun tümör büyümesini inhibe etmesi antitümör aktiviteleri bakımından ilginçtir. En çok uyarılmış genlerden biri hücre siklusu kinaz inhibitörü olan p21^{WAF1} genidir (Butler ve ark., 2003). HDAC inhibitörleri ile muamele sonrası p21 promotör bölgesindeki H3 ve H4 histonların asetilasyonu sonucu p21 geninin ekspresyonu artar (Lagger ve ark., 2003; Mehnert ve Kelly, 2007). Normal hücreler, DNA hasarı veya DNA tamir hataları gibi apoptotik sinyallere karşı duyarlıdırlar. HDAC inhibitörleri, kanserde bloke edilmiş veya suprese edilmiş apoptotik yolların tekrar kazanılmasını sağlayabilirler (Liu ve ark., 2003). Tüm bu nitelikler, HDAC inhibitörlerini kemoterapötik müdahaleler için umut verici hale getirmektedir (Chittur ve ark., 2008).

1.10. Histon Deasetilaz Enzim İnhibitörü Bileşikler

HDAC inhibitörleri, histon asetilasyonunda artışa yol açarak transkripsiyonu ve kromatin yapısını düzenleyen kanser tedavisinde kullanılabilecek ilaçların yeni bir sınıfının üyeleridir (Richon ve O'Brien, 2002; Eot-Houllier ve ark., 2009).

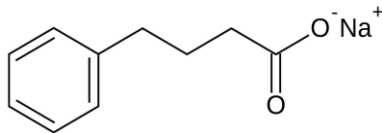
HDAC inhibitörleri'nin yapısal farklılıkları dolayısıyla HDAC'ı bloke edici potansiyelleri birbirinden farklıdır (Mehnert ve Kelly, 2007).

Yapısal özelliklerine göre HDAC inhibitörleri beş sınıfa ayrılmaktadırlar (Carew ve ark., 2008):

1. Kısa zincirli yağ asitleri
2. Hidroksamatlar
3. Benamidler
4. Siklik tetrapeptidler
5. Elektrofilik ketonlar

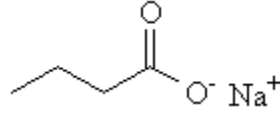
1.10.1. Kısa-Zincirli Yağ Asitleri: Bu sınıftaki bileşikler sodyum fenil butirat (Şekil 1.58), sodyum butirat (Şekil 1.59) ve valproik asittir (Şekil 1.60) (Frew ve ark., 2009). Butiratlar ilk tanımlanan HDAC inhibitörleri olup, sadece HDAC'lara değil, DNA/protein metilasyonu ve fosforilasyonu üzerine de etkilidir (Marks ve ark., 2004). Zayıf inhibitörlerdir ve mM konsantrasyonda etki göstermektedir (Balasubramanian ve ark., 2009). Kısa zincirli yağ asitlerinin toksisiteleri az olmakla birlikte yarı ömürleri kısadır. Kanser araştırmaları için, plazmadaki yarı ömürlerinin kısa olması ve yüksek konsantrasyonda etki göstermeleri nedeniyle diğer inhibitör grupları kadar uygun bileşikler değildir (Kramer ve ark., 2001; Marks ve ark., 2003; Lindemann ve Johnstone, 2004). Valproik asit ve fenil butiratın I. ve II. Sınıf HDAC enzimlerini inhibe ettiği bilinmektedir. İlaç araştırmalarında faz I ve II çalışmaları yapılmıştır. Kan beyin bariyerini geçebildiği, kanser tedavisi dışında AIDS, spinal müsküler atrofi, alzheimer, amiotrofik lateral skleroz (ALS) gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmak üzere araştırma aşamasındadır. Birçok karboksilik asit türevinin HDAC inhibisyonu sağladığı, modelleme ve aktivite tayini çalışmaları ile gösterilmiştir (Dokmanovic ve ark., 2007; Bora-Tatar ve ark., 2009; Chuang ve ark., 2009).

-Sodyum fenil butirat (Şekil 1.58): Sodyum fenil butirat, *in vitro* ortamda mM konsantrasyonda etki gösteren histon deasetilazların zayıf inhibitörüdür. Radyasyondan sonra normal hücrelerin hayatta kalmasını ve DNA onarımını sağlar (Chung ve ark., 2009).



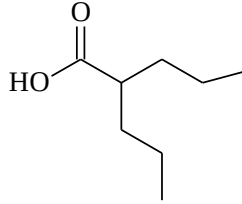
Şekil 1.58. Sodyum fenil butirat formülü

-Sodyum butirat (Şekil 1.59): Çeşitli kanser hücrelerinde farklılaşmaya, hücre döngüsünü durdurmaya ve apoptoza sebep olan kısa zincirli bir yağ asididir (Kim ve ark., 2004).



Şekil 1.59. Sodyum butirat formülü

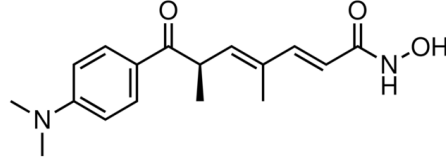
-Valproik asit (Şekil 1.60): Valproik asit, histon deasetilazların katalitik merkezine bağlanarak HDAC aktivitesini inhibe eder. Tip I deasetilazları inhibe edici etkisi daha fazladır (Bi ve Jiang, 2006).



Şekil 1.60. Valproik asit formülü

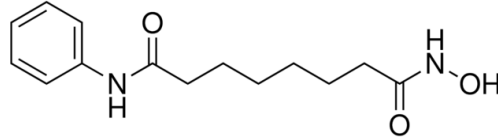
1.10.2. Hidroksamatlar: Bu sınıfta trikostatın A (TSA) (Şekil 1.61), suberoylanilid hidroksamik asit (SAHA) (Şekil 1.62), oksamflatin (Şekil 1.63), PDX101 (Şekil 1.64), NVP-LAQ824 (Şekil 1.65), NVP-LBH589 (Panobinostat) (Şekil 1.66), CRA-026440 (Şekil 1.67) bileşikleri yer alır (Frew ve ark., 2009). Hidroksamatlar en kuvvetli inhibitör grubunu oluşturmaktadır. Bu grup inhibitörlerin zayıf farmakokinetik özellikleri, özgül aktivite gösterememeleri ve yüksek derecede toksik olmaları kullanımları sırasında problemlere neden olmaktadır (Bora-Tatar ve ark., 2009). Hidroksamat yapısındaki TSA tanımlanan ilk HDAC inhibitörüdür. SAHA yapısal olarak TSA ya benzeyen kuvvetli bir inhibitördür ve her iki bileşik de nM konsantrasyonda HDAC inhibisyonu sağlanmaktadır (Dokmanovic ve ark., 2007; Marsoni ve ark., 2008; Stimson ve La Thangue, 2009).

-Trikostatin A (Şekil 1.61): Bilinen en kuvvetli HDAC inhibitörüdür (Marson, 2009).



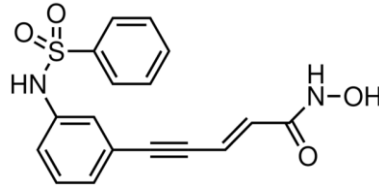
Şekil 1.61. Trikostatin A (TSA) formülü

- Suberoylanilid hidroksamik asit (SAHA) (Şekil 1.62): SAHA I. ve II. sınıf HDAC enzimleri için pan-HDAC inhibitörüdür ve ilaç araştırmalarında faz I, II, III çalışmaları yapılmıştır. Food and Drug Administration (FDA) tarafından klinik olarak kullanımına izin verilen ilk hidroksamik asittir (Dokmanovic ve ark., 2007; Marsoni ve ark., 2008; Stimson ve La Thangue, 2009). SAHA, DNA'nın radyasyona maruz kaldıktan sonra onarımı ve antiproliferatif etkilerini içeren birçok mekanizma ile tümör radyasyon tedavisini geliştirmek için sentez edilmiştir. SAHA'nın, miyelodisplastik sendrom (MDS), akut myeloid lösemi (AML), akut lenfositik lösemi (ALL), KML, KLL, multipl myelomlu hastalarda faz I çalışmaları yapılmıştır (Marson, 2009).



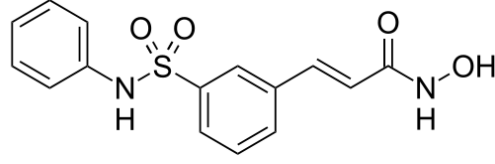
Şekil 1.62. Suberoylanilid hidroksamik asit (SAHA) formülü

-Oksamflatin (Şekil 1.63): Oksamflatin, epigenetik durum ve gen ifadesi üzerinde değişiklik yapar. Ayrıca blastosist kalitesini artırır ve çekirdeğin yeniden modellenmesi, somatik hücre çekirdek transferi ve embriyo gelişimini artırır (Marson, 2009).



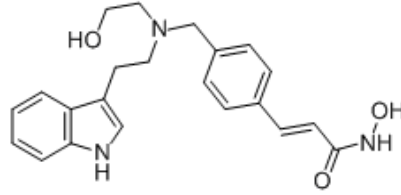
Şekil 1.63. Oksamflatin formülü

-Belinostat (PXD101) (Şekil 1.64): PXD101, HDAC'ı inhibe ederek histon asetilasyonunda artışa neden olur. Meme, yumurtalık, prostat kanserli çeşitli hücrelerde antiproliferatif etki gösterir ve apoptoza neden olur (Marson, 2009).



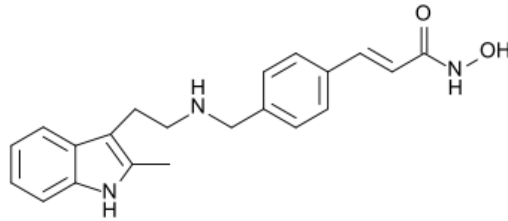
Şekil 1.64. Belinostat (PXD101) formülü

-NVP-LAQ824 (Şekil 1.65): NVP-LAQ824 transkripsiyonel olarak p21^{WAF1/CIP1} genini aktive eder. Hücre siklusunu G2/M kontrol noktasında durdurur. Proteazomu inhibe eder ve kaspaz bağımlı apoptoza neden olur (Marson, 2009).



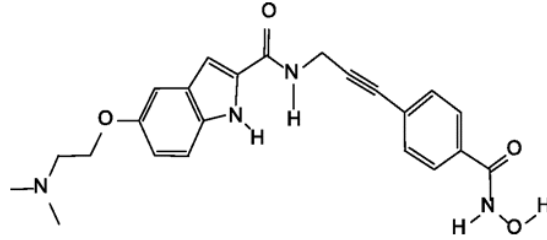
Şekil 1.65. NVP-LAQ824 formülü

-NVP-LBH589 (Panobinostat) (Şekil 1.66): Birçok metabolik yolak vasıtasıyla kötü huylu hücreleri apoptoza yönlendirerek, histon deasetilaz enzimlerini inhibe eder (Marson, 2009).



Şekil 1.66. NVP-LBH589 formülü

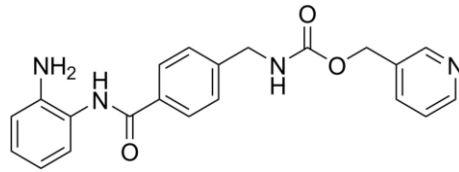
-CRA-026440 (Şekil 1.67): CRA-026440 antitümör ve antianjiyogenik etki gösteren, geniş spektrumlu bir hidroksamik asittir. Tümör büyümesinin inhibisyonu α -tübülinin asetilasyonundaki artışla sağlanır. Bununla birlikte hücre büyümesi, apoptoz ve anjiyogeneze engel olan potansiyel antitümör aktiviteye sahip yeni bir HDAC inhibitörüdür (Marson, 2009).



Şekil 1.67. CRA-026440 formülü

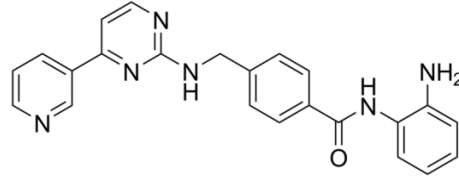
1.10.3. Benzamidler: Bu sınıftaki bileşikler entinostat (MS-275) (Şekil 1.68), MGCD0103 (Şekil 1.69) ve CI-994 (Şekil 1.70) tür (Frew ve ark., 2009). Benzamidler I. sınıf HDAC enzimleri üzerinde μ M konsantrasyonlarda aktivite göstermektedir (Riester ve ark., 2007). Benzamidler ile *in vitro* araştırmaların yanı sıra faz I ve faz II çalışmaları da yürütülmektedir (Marsoni ve ark., 2008).

-Entinostat (MS-275) (Şekil 1.68): *In vivo* ortamda hücre gelişimini, farklılaşmasını ve hücre büyümesini yavaşlatarak siklin-bağımlı kinaz 1A (p21/CIP1/WAF1) inhibitörünü indükler ve HDAC1 ve HDAC3'ü inhibe eder. Hsp90 ya da PARP inhibitörü olan adriamisin gibi ilaçlarla kombine kullanımı ile antineoplastik ilaç olarak faz I ve faz II çalışmaları devam etmektedir (Marson, 2009).



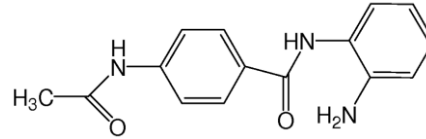
Şekil 1.68. Entinostat (MS-275) formülü

-MGCD0103 (Şekil 1.69): MGCD0103, HDAC1'i inhibe eder. Aynı zamanda *in vivo* HDAC2, HDAC3 ve HDAC11 enzimlerine karşı da inhibe edici etkiye sahiptir. İlacın yok olması sürecinde daha uzun ömürlü etkiye sahip olduğu görülmüştür. MGCD0103, histonların hiper asetilasyonunu indükler, hücre siklusunu G2/M fazında durdurur ve kanser hücrelerini apoptoza sürükler (Marson, 2009).



Şekil 1.69. MGCD0103 formülü

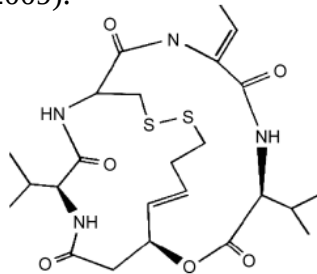
-CI-994 (Şekil 1.70): Özellikle antikanser ilaçlara dirençli tümör hücrelerinde etkili geniş spektrumlu bir bileşiktir (Marson, 2009).



Şekil 1.70. CI-994 formülü

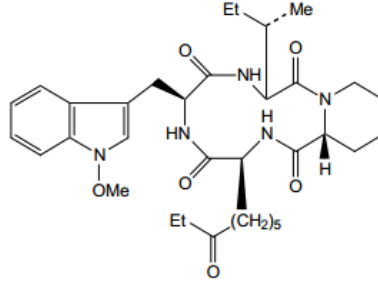
1.10.4. Siklik tetrapeptidler: Bu sınıfta depsipeptid (FK-228) (Şekil 1.71) ve apisidin (Şekil 1.72) bileşikleri yer alır (Frew ve ark., 2009). Yapısal olarak en kompleks inhibitör grubunu oluşturmaktadır. nM konsantrasyonda etkili, kuvvetli inhibitör grubudur (Marks ve ark., 2004).

-Depsipeptid (FK-228) (Şekil 1.71): FK228 *Chromobacterium violaceum*'dan izole edilmiş doğal bir üründür. Hücre büyümesi inhibisyonu, hücre farklılaşmasının indüklenmesi, apoptotik hücre ölümü ve anjiyojenez inhibisyonu ile bağlantılı genlerin ifadesine sebep olur (Marson, 2009).



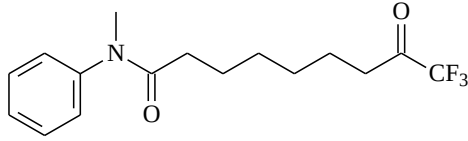
Şekil 1.71. Depsipeptit (FK-228) formülü

-Apisidin (Şekil 1.72): Çeşitli kanser hücrelerine karşı antiproliferatif etki gösteren fungal bir metabolittir. Apisidin, hücre morfolojisi ve hücre döngüsünü kontrol eden gelsolin ile p21^{WAF1/CIP} ifadesi için seçici değişimleri sağlar (Marson, 2009).

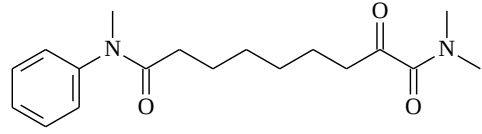


Şekil 1.72. Apisidin formülü

1.10.5. Elektrofilik Ketonlar: Bu sınıftaki bileşikler triflorometil keton (Şekil 1.73), α -ketoamid (Şekil 1.74)'dir. μM konsantrasyonda etki gösterirler ve diğer sınıflara göre daha az etkilidirler (Marks ve ark., 2004; Frew ve ark., 2009).



Şekil 1.73. Triflorometil keton formülü



Şekil 1.74. α -ketoamid formülü

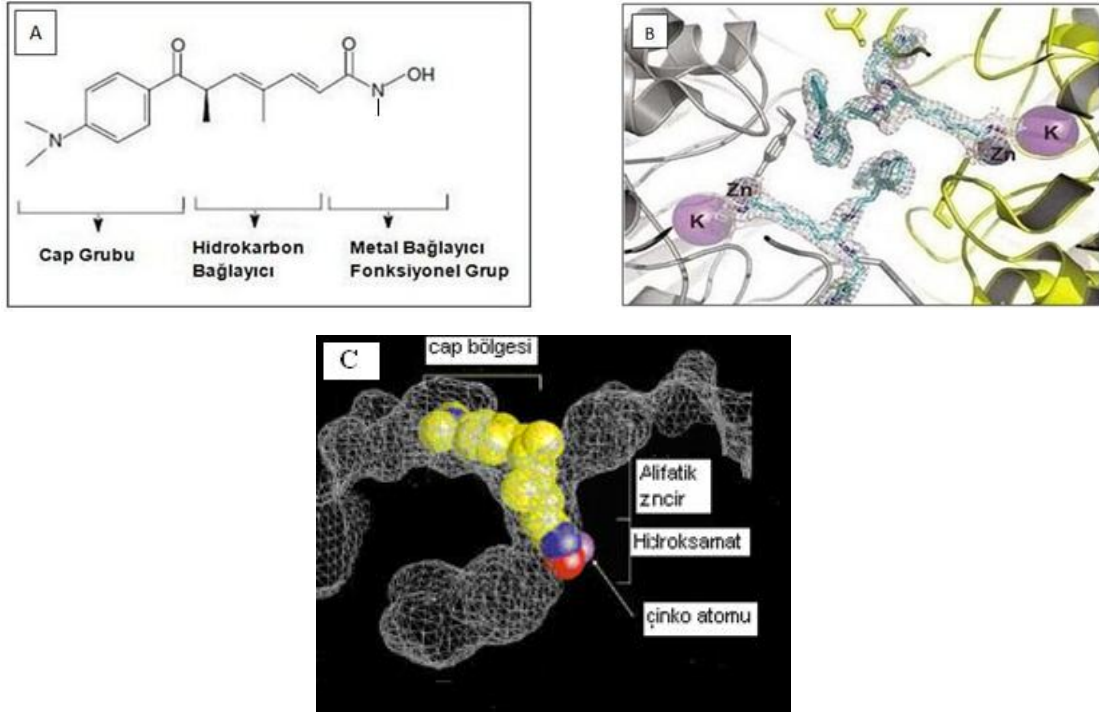
1.11. Histon Deasetilaz Enzimi ve İnhibitör Etkileşimi

HDAC ve HDAC inhibitörleri arasındaki yapısal ilişki ilk olarak, *Aquifex aeolicus* bakterisinden elde edilen ve HDAC homoloğu olan Histone deacetylase-like protein (HDLP)'nin TSA ve SAHA inhibitörleri ile etkileşiminden yararlanılarak açıklanmıştır. Bu çalışmanın ardından 2004 yılında insan HDAC8 enziminin yapısı açıklanabilmiş ve ilk olarak hidroksamat grubu inhibitörler ile HDAC8 etkileşimi araştırılmıştır (Buggy ve ark., 2000).

Kristal yapısı ilk aydınlatılan enzim olan HDLP, 16 tane α heliks ve 8 tane paralel dizilmiş β tabakadan oluşan bir proteindir. α heliks ve β tabakaların katlanmaları sonucunda bir ucu kapalı, dar ve tüp şeklinde bir yapı oluşmaktadır. Tüpün uç kısmı en dar bölgesidir ve çinko atomunun bulunduğu kısımdır (Grozinger ve Schreiber, 2002). Son 15 yıl içerisinde çeşitli HDAC inhibitörleri tanımlanmıştır. Yapılarının farklı olmasına rağmen bu inhibitörler ortak üç bileşene sahiptir:

- Bu bileşenlerden ilki HDAC enzimin aktif bölgesinde Zn^{+2} ile bağlanmayı sağlayan metal bağlayıcı fonksiyonel grup,
- İkinci bileşen dar tüneli dolduran hidrokarbon bağlayıcı grup,
- Üçüncü bileşen de aktif bölgenin yakınındaki amino asitlerle etkileşimi sağlayan, dar tünelin giriş kısmında yüzey tanımadan sorumlu *cap* grubudur.

Yeni inhibitörlerin moleküler tasarımları metal bağlayıcı fonksiyonel grubun, *cap* grubunun ve hidrokarbon bağlayıcı grubun modifikasyonları ile belirlenir. Katalitik bölgede bulunan çinko atomu ile inhibitörün direkt etkileşiminin olduğu ve inhibisyonun gerçekleşmesi için çinko atomunun gerekliliği gösterilmiştir (Şekil 1.75) (Finnin ve ark., 1999; Somaza ve ark., 2004; Bora-Tatar ve ark., 2009).



Şekil 1.75. HDAC ve inhibitör etkileşimi

- A) HDAC inhibitörü ortak yapısı (Bora-Tatar ve ark., 2009).
 B) HDAC- İnhibitör bağlanma bölgesi (Vannini ve ark., 2007).
 C) HDLP-TSA etkileşiminin üç boyutlu görüntüsü (*Space-filling model*)-
 (Somoza ve ark., 2004).

1.12. Flavonoidler

Flavonoidler, polifenolik bileşiklerdir (Martinez ve ark., 2010) ve bugüne kadar tanımlanmış yaklaşık 9000 farklı yapıya sahip ikincil bitki metabolitlerinin önemli bir sınıfıdır. Bu bileşikler bazı yosunlarda ve bütün tohumlu bitkilerde bulunurlar. Hatta aynı türde farklı flavonoidler birlikte bulunabilir. Bitki biyolojisinde flavonoidler önemli yer tutar (Walle ve ark., 2007).

Flavonoid yapılarında gözlenen en yaygın süstitüentler hidroksil gruplarıdır ve genellikle yapının 3, 5, 7, 3', 4' ve/veya 5' pozisyonlarında bulunur. Bu hidroksil gruplarının çoğunlukla bir veya birden fazlası metillenir veya asetillenir (Rijke ve ark., 2006).

Bütün flavonoidler 15 karbonlu iki temel metabolit olan malonil-CoA ve *p*-kumaroil-CoA'nın kondensasyonu ile başlayan biyosentetik yolakla oluşurlar (Martens ve Mithöfer, 2005).

Flavonoidler; aşağıda belirtildiği gibi yedi alt sınıfa ayrılır (Şekil 1.76) (Araujo ve ark., 2011):

- flavonlar
- flavonoller,
- flavanonlar,
- antosiyanidinler,
- flavan-3-oller,
- izoflavonlar
- şalkonlar.

Flavonun iskelet yapısı 15 karbon içerir ve heterosiklik (C) bir halde bulunan karbon-3 köprüsüyle bağlanmış iki fenolik halkadan (A,B) oluşur (Cutler ve ark., 2008). Flavonlar, C2-C3 arasında taşıdığı çifte bağ ile A ve B halkaları arasında sağlanan konjugasyon nedeniyle diğer flavonoidlerden daha dayanıklı bir yapıya sahiptir (Havsteen, 2002).

1.12.1. Flavonoidlerin Biyolojik Etkileri

Flavonoidler, son yıllarda özellikle halk sağlığı üzerine olumlu etkilerinin ortaya çıkmasıyla önem kazanmıştır (Çapanoğlu ve ark., 2010). Flavonoidler, antioksidan ve serbest radikal yakalama fonksiyonlarıyla, koroner kalp hastalıklarından ve çeşitli kanser türlerinin engellenmesine kadar çeşitli biyolojik etkilere sahiptir (Chen ve ark., 1996; Serafini ve ark., 2006).

Flavonoidlerin gösterdiği biyolojik etkiler aşağıdaki başlıklar halinde verilebilir:

1.12.1.1. Enzimler Üzerine Etki

Yüksek aktiviteye sahip flavonoidler, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz (Hirano ve ark., 1989), hyalüronidaz (Kuppusamy ve ark., 1990; 1996), DNA ve RNA polimeraz (Shinozuka ve ark., 1998; Ono ve Nakane, 1990), kinon akseptör oksidoredüktaz (Liu ve ark., 1990), laktat-dehidrogenaz (Matagne ve Hamoir, 1975), pirolin hidroksilaz (Lonati-Galligani ve ark., 1979), sialidaz (Nagai ve ark., 1989), lens aldoz redüktaz (Varma ve ark., 1975; Varma ve Kinoshita, 1976; Okuda ve ark. 1982; 1984; Chaudry ve ark., 1983; Rosler ve ark., 1984; Inuma ve ark., 1989), kateşol-O-metiltransferaz (Backström ve ark., 1989), ribonükleaz (Mori ve Noguchi, 1970), cAMP fosfodiesteraz (FDE) (Graziani ve Chayoth, 1977; 1979; Beretz ve ark., 1978; Beretz ve ark., 1979; Picq ve ark., 1982; Nikaido ve ark., 1988), cGMP FDE (Rucksthul ve ark., 1979; Rucksthul ve Landry, 1981), protein kinaz (Hagiwara ve ark., 1988; Geahlen ve ark., 1989; Pica ve ark., 1989; Cushman ve ark., 1991) gibi birçok enzimle etkileşebilmektedir.

1.12.1.2. Hipoglisemik Etki

Doğal kaynaklı bazı flavonoid türevlerinin, hipoglisemik etki gösterdiği kaydedilmiştir (Hii ve Howell, 1985; Basnet ve ark., 1993; Ragunathan ve Sulochana, 1995; Bozdağ ve ark., 1999; 2000; Bozdağ-Dündar ve ark., 2008).

1.12.1.3. Santral Sinir Sistemine (SSS) Etki

Flavonoidler SSS'ni etkileyerek analjezik (Viswanathan ve ark., 1984; Thirugnanasambantham ve ark., 1990; Cardenas ve ark., 1993) ve analeptik (Setnikar ve ark., 1960) etkiler göstermektedir.

1.12.1.4. Otonom Sinir Sistemine (OSS) Etki

Flavonoidler, OSS'ni etkileyerek (3-adrenerjik blokör (Da Re ve ark., 1972; Da Re ve ark., 1975) ve spazmolitik (Bradley ve Cazort, 1970; Ertan ve Göker, 1987; 1987a; Ertan ve ark., 1987; 1989; Nardi ve ark., 1993) aktivite göstermektedir.

1.12.1.5. Kardiyovasküler Sistemdeki Etkileri

Flavonoidlerin, kardiyovasküler sistem üzerine etkileri sonucu koroner dilatör (Lochner ve Hirche, 1963; Nitz ve Pötzsch, 1963), kapiller rezistansı artırıcı (Gabor, 1981) ve kolesterol düzeyini düşürücü (Baraona ve Lieber, 1970) etkilere yol açtığı kaydedilmiştir.

1.12.1.6. Antiallerjik Etki

Çeşitli çalışmalarda birçok flavonoid bileşiğinin antiallerjik etki gösterdiği belirtilmektedir (Augstein ve ark., 1976; Augstein ve ark., 1977; Fewtrell ve Gomperts, 1977; Iijima ve ark., 1980; Bennett ve ark., 1981; Middleton ve Dryzewiecki, 1982; 1984; Pearce ve ark., 1984; Amella ve ark., 1985).

1.12.1.7. Gastrointestinal Bölgedeki Etki

Flavonoidler, gastrointestinal bölgeyi etkileyerek antiülser (Parmar ve Ghosh, 1981; Cristoni ve ark., 1989), antihepatotoksik (Hahn ve ark., 1968; Vogel, 1968; Wagner ve

ark., 1968; Wagner, 1986) ve antidiyareik (Galvez ve ark., 1993) aktiviteler göstermektedir.

1.12.1.8. Antineoplastik Etki

Flavonoidlerin özellikle antineoplastik aktivitelerine ait birçok bulguya rastlanmakta ve bu konu üzerinde çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir (Edwards ve ark., 1979; Fujiki ve ark., 1986; Plowman ve ark., 1986; Zaharko ve ark., 1986; Ching ve Baguley, 1987; 1989; Bissery ve ark., 1988; Evelhoch ve ark., 1988; Giavazzi ve ark., 1988; Hayashi ve ark., 1988; Hornung ve ark., 1988; Ueoka ve ark., 1988; Vilttrout ve ark., 1988; Baguley ve ark., 1989; Desoize ve ark., 1989; Hill ve ark., 1989; Hirano ve ark., 1989; Murray ve ark., 1989; Cutler ve El-Kabbani, 1990; De Neve ve ark., 1990; Harvey ve ark., 1990; Larocca ve ark., 1990; Li ve ark., 1990; Mahadevan ve ark., 1990; Thomsen ve ark., 1990; Yamashita ve ark., 1990; Wei ve ark., 1990; Wurm, 1990; Cutler ve ark., 1993; Martens ve Mithöfer, 2005; Choi, 2007; Walle ve ark., 2007; Martinez ve ark., 2010; Gibellini ve ark., 2011; Lee ve ark., 2011; Sghaiera ve ark., 2011).

Flavonoidlerin yukarıdaki etkilerine ilaveten **antiviral** (Beladi ve ark., 1977; Musci ve ark., 1977; Wacker ve Eilmes, 1978; Tsuchiya ve ark., 1985; Middleton ve ark., 1986; Selway, 1986; Vlietinck ve ark., 1986; Vrijssen ve ark., 1988; Wleklik ve ark., 1988; Ono ve ark., 1989; Ono ve Nakane, 1990; Spedding ve ark., 1989; Conti ve ark., 1990; Perry ve Foster, 1994), **antienflamatuvar** (Yoshimoto ve ark., 1983; Landolfi ve ark., 1984; Yamamoto ve ark., 1984; Alcaraz ve Hoult, 1985; Horie ve ark., 1986; Alcaraz ve Fernandiz, 1987; Mascolo ve ark., 1987; Fawzy ve ark., 1988; Moroney ve ark., 1988; Ratty ve ark., 1988; Tubaro ve ark., 1989; Fuchs ve Milbradt, 1993), **antifungal** (Perry ve Foster, 1994), **antitrombositer** (Bekemeier ve ark., 1990), antioksidan (Das ve Ray, 1988; Larson, 1988; Miura ve Nakatani, 1989; Faure ve ark., 1990), **antiproliferatif** (Hirano ve ark., 1989), **antibakteriyel** (Amella ve ark., 1985), **dopaminerjik** (Jaen ve ark., 1991), **platelet agregasyonunun inhibisyonu** (Iijima ve ark., 1980; Bourdillat ve ark., 1988; Ertan ve ark., 1991), **eritrosit agregasyonunun inhibisyonu** (Robbins ve ark., 1971), **tiroid hormon 5'-deiyodinaz inhibisyonu** (Spanka ve ark., 1990; Wasana

ve ark., 1990), **lipid peroksidasyonu üzerine etki** (Mora ve ark., 1990) gibi birçok aktivite gösterdikleri kaydedilmektedir.

1.12.2. Flavonların Sentez Yöntemleri

Flavonların sentezleri aşağıda verilen başlıca dört yöntemle gerçekleştirilmektedir:

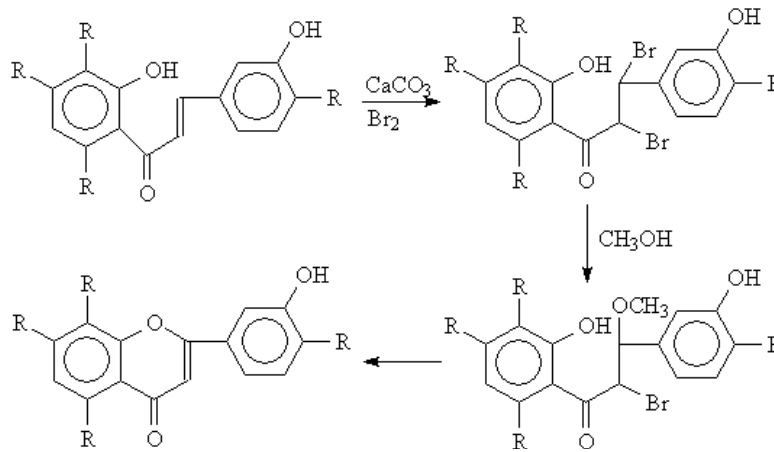
- I. Flavanon ve şalkonların dehidrojenasyonu
- II. Baker-Venkataraman rearanjmanı
- III. Allan-Robinson kondensasyonu
- IV. Diğer yöntemler

1.12.2.1. Flavanon ve Şalkonların Dehidrojenasyonu ile Flavon Sentezi

A. Şalkonlardan hareketle:

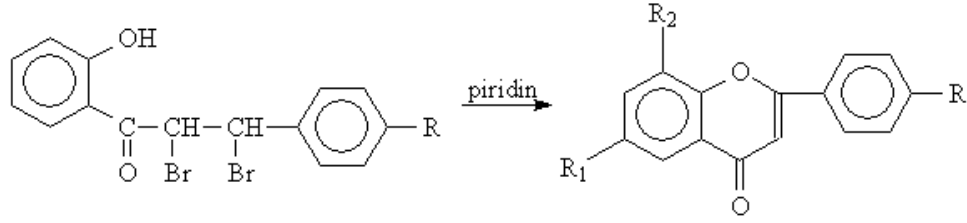
A₁) Şalkonlardan flavon eldesi ilk defa Kostanecki ve ark. tarafından etilenik bağa brom katıldıktan sonra alkollü KOH ile muamelesi sonucu gerçekleştirilmiştir (Kesselkaul ve Kostanecki, 1896).

A₂) Şalkonların etilenik bağının kalsiyum karbonat varlığında bromlanması sonucu oluşan α,β -dibromo yapısının, metanolle muamelesi sonucu α -bromo şalkon türevleri elde edilmiştir. Bu türevlerin, termal siklizasyon ve kısmi demetilasyonla ilgili flavon bileşiğini verdiği gözlemlenmiştir (Şekil 1.78) (Farkas ve ark., 1963; 1969).



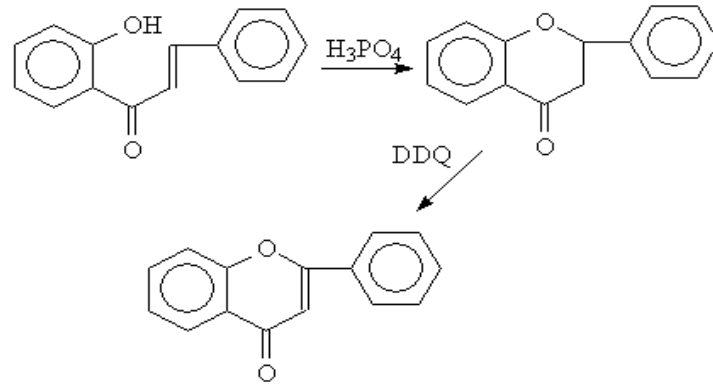
Şekil 1.78. Şalkonlardan hareketle flavon sentez denklemi

A₃) 2'-Hidroksişalkon dibromür türevleri ile piridin reaksiyonundan 6(8) monobromoflavonlarla 6, 8-dibromoflavonlar (Şekil 1.79) elde edilmiştir (Reddy ve ark., 1981).



Şekil 1.79. 2'-Hidroksişalkonlardan hareketle flavon sentez denklemi (1)

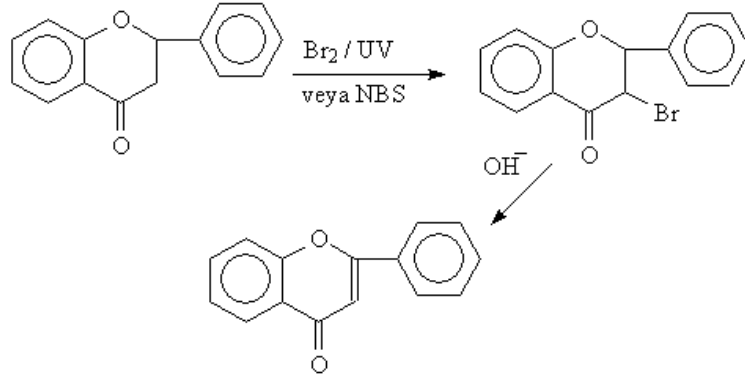
A₄) Iinuma ve arkadaşları (1984; 1984a) şalkonların H₃PO₄ ile muamelesi sonucu oluşan flavanonları, kuru dioksan içinde 2,3-dikloro-5,6-disiyano-2,4-benzokinon (DDQ) ile okside ederek flavonlara dönüşümünü gerçekleştirmiştir (Şekil 1.80).



Şekil 1.80. Şalkonların oksidasyonu ile flavon sentez denklemi

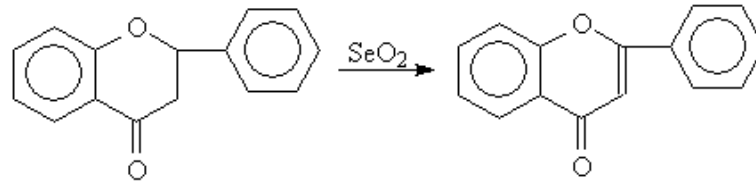
B. Flavanonlardan hareketle

B₁) Flavanonlar 3. konumdan, UV ışığı varlığında (Kostanecki ve ark., 1899; Zemplen ve Bognar, 1943; Lorette ve ark., 1951) veya N-bromosüksinimid veya piridinyumbromür/perbromür (Lorette ve ark., 1951; Rodriguez ve Orjales, 1979) ile önce bromlanıp sonra alkollü potasyum hidroksit ile reaksiyona sokulduğunda dehidrohalojenasyon sonucu flavona dönüşmektedir (Şekil 1.81).



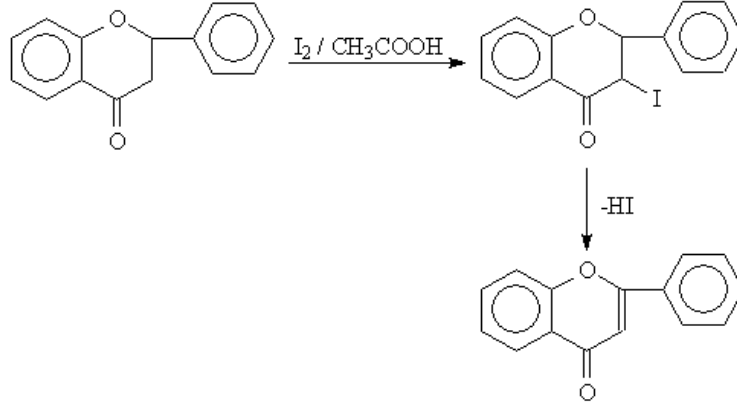
Şekil 1.81. Flavanonlardan hareketle flavon sentez denklemi (1)

B₂) Flavanonların amilalkol içinde selenyum dioksit ile muamele edilmesiyle gerçekleşen dehidrojenasyonu sonucu flavonlar elde edilmektedir (Şekil 1.82) (Mahal ve Venkataraman, 1933; 1936; Stout ve Stout, 1961; Hörhammer ve ark., 1965).



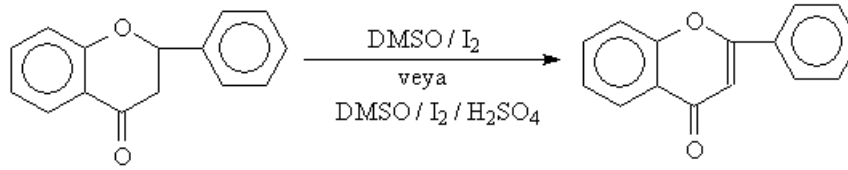
Şekil 1.82. Flavanonlardan hareketle flavon sentez denklemi (2)

B₃) Flavanon halkasının glasiyal asetik asit içinde potasyum asetat, asetik asit anhidriti ve iyot kullanılarak oluşturulan iyotlu flavanon türevinden, hidroiyodik asit eliminasyonu ile flavonlara ulaşılmıştır (Şekil 1.83) (Mahesh ve Seshadri, 1956; Wagner ve ark., 1968).



Şekil 1.83. Flavanonlardan hareketle flavon sentez denklemi (3)

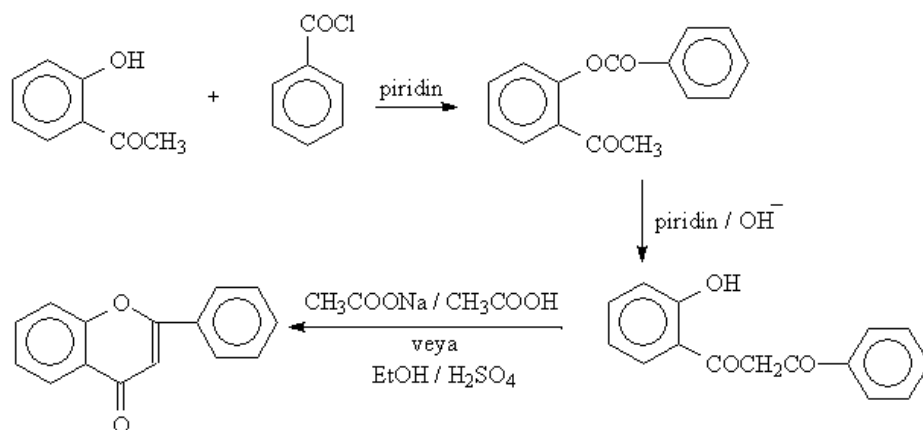
B₄) Diğer bir yöntemde ise flavanonların dimetil sülfoksit (DMSO) içinde, iyot veya sülfürik asit-iyot varlığında dehidrojenasyonu ile flavonlar elde edilmektedir (Şekil 1.84) (Kapoor ve ark., 1991).



Şekil 1.84. Flavanonlardan hareketle flavon sentez denklemi (4)

1.12.2.2. Baker-Venkataraman Rearanjmanı ile Flavon Sentezi

Baker ve Venkataraman kendi isimleri ile anılan flavon sentez yöntemini 1933 yılında gerçekleştirmişlerdir. Bu yöntemde göre, o-hidroksiasetofenon türevi bileşiğin, bir aromatik asit klorürü veya asit anhidriti ile açillendikten sonra aseton veya piridin içinde güçlü bir bazın (K_2CO_3 , KOH, NaOH, NaH, $NaNH_2$) katalizörlüğünde intramoleküler Claisen rearanjmanı ile verdiği diketonların, etanol-sülfürik asit veya asetik asit içinde sodyum asetat ile ısıtılarak halka kapanması sonucu flavon türevlerine dönüştüğü belirtilmiştir (Şekil 1.85).

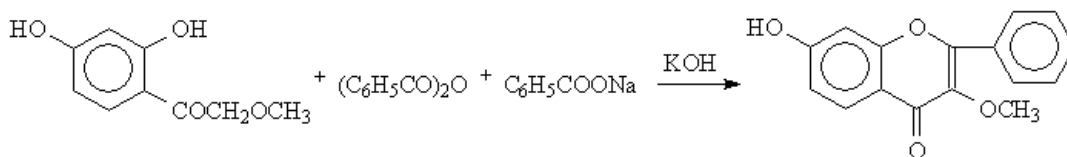


Şekil 1.85. Baker-Venkataraman rearanjmanı ile flavon sentez denklemi

Bu reaksiyon için en uygun çözücünün piridin olduğu belirtilmiştir (Doyle ve ark., 1949). Reaksiyon mekanizmasının intramoleküler özelliği önce Gowan ve Wheeler (1950) sonra Schmid ve Banholzer (1954) tarafından açıklanmıştır. Baker-Venkataraman rearanjmanı günümüzde flavon türevlerinin sentezlerinde en çok uygulanan yöntemlerden birisidir (Gaydou ve Bianchini, 1978; Inuma ve ark., 1984; 1984a; Ertan ve Göker, 1987; 1987a; Ertan ve ark., 1989; 1991; Ayhan-Kılıçgil ve ark., 1998; Tunçbilek ve Ertan, 1998; Bozdağ ve ark., 1999; Bozdağ ve ark., 2000; Bozdağ-Dündar ve ark., 2001; Bozdağ-Dündar ve ark., 2003; Bozdağ-Dündar ve ark., 2005; Bozdağ-Dündar ve ark., 2008).

1.12.2.3. Allan-Robinson Kondensasyonu ile Flavon Sentezi

Allan ve Robinson'un (1924) kendi isimleriyle adlandırılmış olan yöntem, Baker-Venkataraman sentezinin değişik bir uygulamasıdır. Bu yöntemde o-hidroksiasetofenon, bir aromatik asitin sodyum tuzu ve anhidriti ile yüksek sıcaklıkta ısıtılıp alkali hidrolize tabi tutularak flavon halkası elde edilmektedir (Şekil 1.86). Bu sentez tek basamakta gerçekleşmektedir ve sentez sırasında oluşan o-ariloksiasetofenon ve o-hidroksidibenzoilmetan türevleri izole edilememektedir.

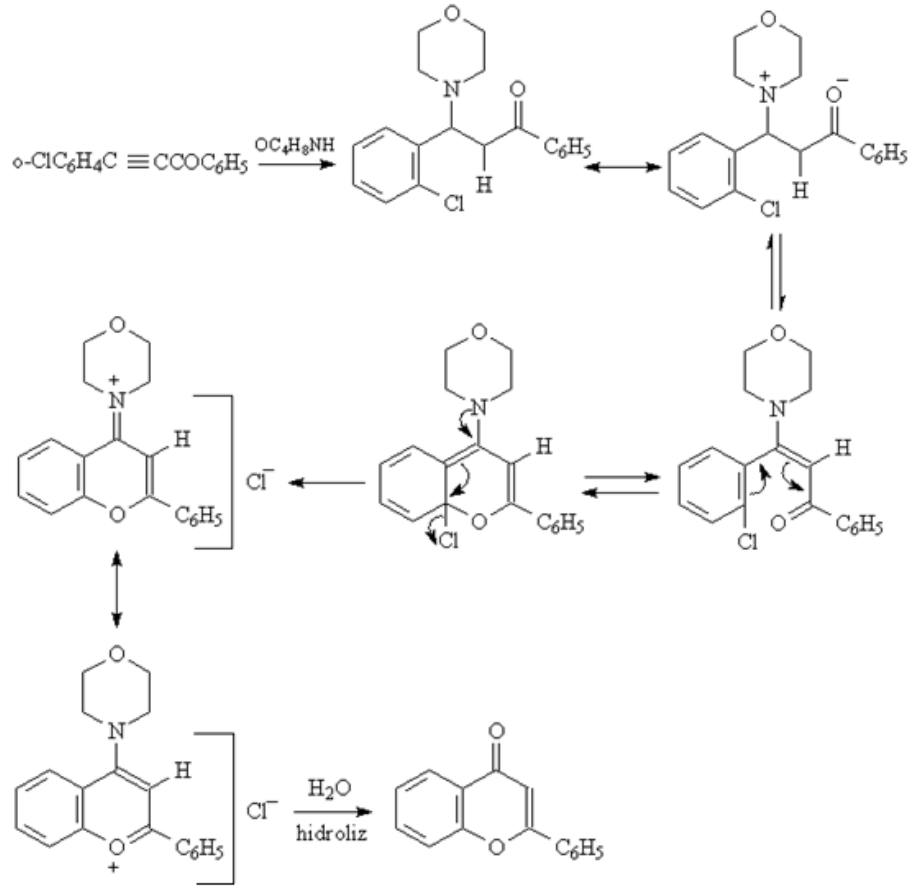


Şekil 1.86. Allan-Robinson kondensasyonu ile flavon sentez denklemi

Bu yöntemle ω pozisyonunda alkoksi ya da ariloksi şeklinde bir oksijen atomu içeren ketonlar da iyi sonuç verdiğiinden 3-alkoksi veya 3-hidroksi flavonların sentezleri için tercih edilmektedir (Farkas ve ark., 1966). Bunun yanısıra 2,5-dihidroksi-6-metoksi asetofenondan yola çıkarak ilgili flavon bileşiğinin sentezi yapılmak istendiğinde reaksiyon sonucu dışında beklenmedik demetilasyon ürününün (5,6-dihidroksi flavon) de oluşabileceği bildirilmektedir.

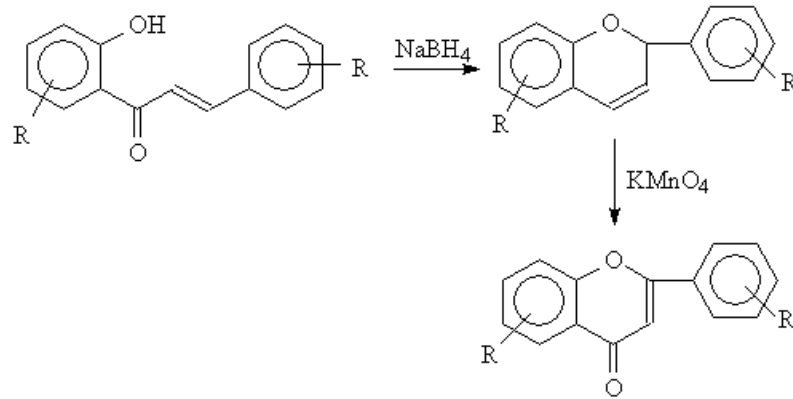
1.12.2.4. Diğer Yöntemler

a) o-Klorofenilbenzoilasetilenin, morfolin ile muamelesiyle önce β -morfolino-2-kloroşalkon elde edilmekte daha sonra bu halkanın ısıtılmasıyla halka kapanması sonucu oluşan 4-morfolinoflavilium klorürün kolayca hidrolizi ile flavon sentezi yapılabilmektedir (Şekil 1.87) (Southwick ve Kirchner, 1957).



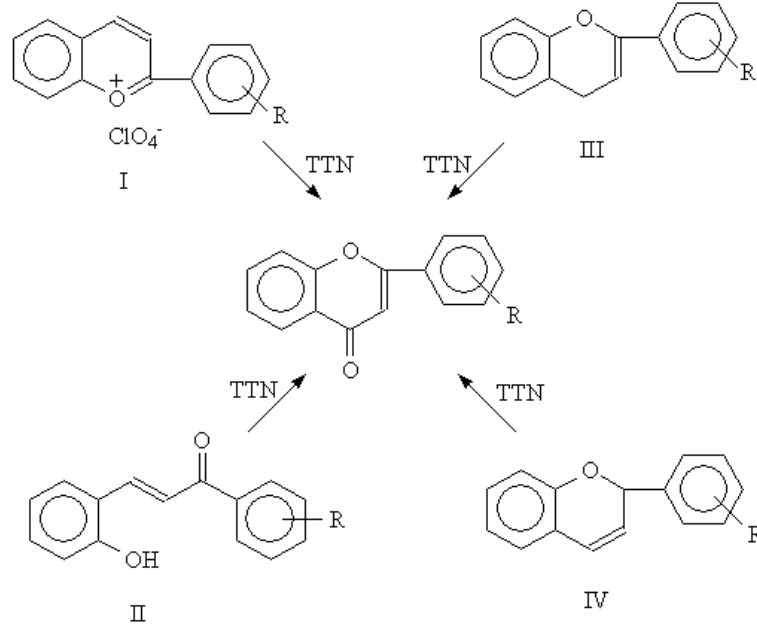
Şekil 1.87. o-Klorofenilbenzoilasetilenin, morfolin ile muamelesiyle flavon sentez denklemi

b) 2'-Hidroksişalkonlardan hareketle NaBH_4 varlığında 2-fenil-2H-l-benzopiranlar, ardından da KMnO_4 ile flavonlar elde edilmiştir (Şekil 1.88) (Ashihara ve ark., 1977).



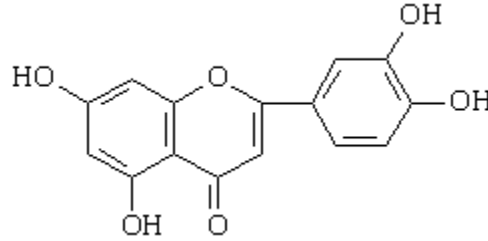
Şekil 1.88. 2'-Hidroksişalkonlardan hareketle flavon sentez denklemi (2)

c) Flavon sentezlemek amacıyla talyum(III)nitrat (TTN) reaktifinden de yararlanılabilmektedir. TTN ile Meyer- Dyan ve ark. (1978) flavilium tuzları (I), 2'-hidroksi-şalkon (II), Hatam ve Nacy (1983) de flav-2-en (III) ve flav-3-en (IV)'den yola çıkarak flavonları elde etmişlerdir (Şekil 1.89).



Şekil 1.89. TTN kullanımı ile flavon sentez denklemi

Yeni antikanser ilaç geliştirmede potansiyel hedef olarak flavonlar, doğada yaygın olarak bulunan, sebze ve meyvelerin, renk ve kokularını oluşturan, benzopiran yapısında bileşiklerdir. Çin’de flavon içeriği zengin olan bitkiler, yüksek tansiyon, enflamatuvar hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak tüketilmektedir. Bu amaçla kullanılan bitkilerin, flavonoid yapısındaki luteolin (şekil 1.90) içerdiği ve luteolinin de HDAC inhibitör etki ile kanser tedavisinde klinik kullanım için güvenilir bir molekül olduğu gösterilmiştir (Attoub ve ark.; 2011). Formül 1.90’da görüldüğü gibi luteolin, 3’, 4’, 5 ve 7. konumlarında hidroksil grubu içeren flavon bileşiğidir. Başka bir çalışmada da nonsbstite flavonun (şekil 1.77) da sınıf I HDAC enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (Bontempo ve ark.; 2007).



şekil 1.90. Luteolin formülü

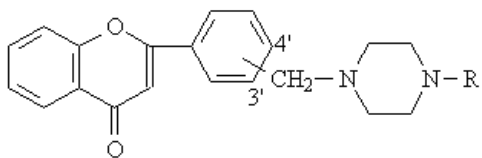
Flavonların HDAC enzimini, diğer HDAC inhibitörleri için önerilen etkileşim yöresinin (Marson, 2009) (sayfa; 50; şekil: 1.75) dışında bir bölgeyle etkileşerek inhibe etmiş olabileceği belirtilmektedir (Bontempo ve ark., 2007). alışmalar ayrıca flavonoidlerin, apoptozisi stimüle ettiğini, proliferasyonu inhibe ettiğini göstermiştir (Ramos, 2008; Anso’ ve ark.; 2010).

Yapılan çalışmalardan yola çıkılarak flavonların; potansiyel, mit verici antikanser bileşikler olabileceği önerilebilir.

Diğer taraftan, yapısal ve tedavi çeşitliliği nedeniyle, ticari durumu ile birlikte, piperazin türevleri, organik ve medisinal kimyacılar açısından dikkat çekicidir. Piperazin yapısı içeren bileşiklerin antibakteriyal, antidepresan ve antitmor gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir (Abdel-Jalil ve ark., 2010). Ayrıca, bileşiklerin üzerinde piperazin halkası taşımasının antitümör aktivite için önemli olduğu ve aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir (Naito ve ark., 2005).

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, bugüne kadar yaptığımız çalışmalar ve literatür verilerine dayanarak, mevcut bilgi ve deneyimlerimizle, son zamanlarda yapılan çalışmalarla HDAC inhibitör özelliği gözlemlenen, antikanser farmakofor grup olabilecek flavon ile bulunduğu ana molekülün antikanser özelliğini artırıcı yönü saptanan piperazin halkasının, bir tek molekülde birleştirilmesi sonucunda, HDAC enzimlerine karşı özgün inhibitör aktiviteye sahip, yeni bazı sübstitüe benzamid / asetik asid / asetik asid etil ester yapılarını taşıyan piperazinil flavon türevi bileşikler (**3FP1-11 ve 4FP1-11**) (Çizelge 1.3) tasarlanarak sentez edilmesi ve sentez edilen bu bileşiklerin çeşitli kanser hücreleri üzerinde antikanser ve HDAC inhibitör aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çizelge 1.3. Antikanser ve HDAC inhibitör aktivite için tasarlanan piperazinil flavon bileşikleri (3FP1-11/4FP1-11)



Kod	R	Konum	Kod	R	Konum
3FP1		3'	4FP1		4'
3FP2		3'	4FP2		4'
3FP3		3'	4FP3		4'
3FP4		3'	4FP4		4'
3FP5		3'	4FP5		4'
3FP6		3'	4FP6		4'
3FP7		3'	4FP7		4'
3FP8		3'	4FP8		4'
3FP9		3'	4FP9		4'
3FP10	CH ₂ COOC ₂ H ₅	3'	4FP10	CH ₂ COOC ₂ H ₅	4'
3FP11	CH ₂ COOH	3'	4FP11	CH ₂ COOH	4'

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. GEREÇ

2.1.1. Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

2.1.1.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeyi izlemek, elde edilen bileşiklerin saflık kontrolünü yapmak ve R_f değerlerini saptamak amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Bu amaçla adsorban olarak Kieselgel-60 GF₂₅₄ (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanılmış ve lekelerin belirlenmesi için 254 nm dalga boyundaki UV ışığından (Camag UV Lambası) yararlanılmıştır.

Elde edilen ürünlerin saflaştırılması amacıyla gerektiğinde kolon kromatografisi yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla sabit faz olarak Silicagel 60, 0.040-0.063 mm (230-400 mesh ASTM, Merck) hareketli faz olarak da İTK için belirlenen solvan sistemi kullanılmıştır.

İTK ve kolon kromatografisi yöntemlerinde kullanılan solvan sistemleri:

Solvan A: n-hekzan: etil asetat (3:1)

Solvan B: diklorometan: izopropanol (10:1)

Solvan C: kloroform: izopropanol: amonyak (10:1:0.3)

Solvan D: n-hekzan: etil asetat (1:1)

2.1.1.2. Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Electrothermal 9100 cihazında, kapiller yöntemle tayin edilmiştir.

2.1.1.3. Elemental Analizler

Elemental analizler, Leco CHNS 932 Analyzer cihazı ile yapılmıştır.

2.1.1.4. Spektral Analizler

2.1.1.4.1. Nükleer Manyetik Rezonans Analizleri (¹H-NMR Spektrumları)

NMR Spektrumları, Varian Mercury-400 FT-NMR Spektrometresinde gerçekleştirilmiştir.

2.1.1.4.2. Kütle Analizleri (MASS Spektrumları)

Kütle (Mass) analizleri, Waters ZQ mikromass LC-MS Spektrometresinde, Elektrospray iyonizasyon (ESI) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

2.1.2. Sentez, Saflaştırma ve Analiz İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

o-Hidroksi asetofenon, p-toluil klorür, m-toluil klorür, piridin, susuz sodyum sülfat, sodyum karbonat, 4-(metiltiyo)benzoil klorür (**Aldrich**), 1-boc-piperazin, Benzoil klorür, 2-metoksibenzoil klorür, 3-metoksibenzoil klorür, 4-metoksibenzoil klorür, 3,4-dimetoksibenzoil klorür, 3,5-dimetoksibenzoil klorür, 2,6-dimetoksibenzoil klorür, 3,4,5-trimetoksibenzoil klorür, benzoil peroksit (**Alfa Aesar**), N-Bromosüksinimid (NBS), potasyum hidroksit, sülfürik asit, karbontetraklorür, toluen, hidroklorik asit, kloroform, izopropil alkol, etanol, amonyak, hekzan, etil asetat, NaH, asetik asit, asetonitril, diklorometan, tetrahidrofuran, trietilamin, dioksan, KOH, etil bromoasetat (**Merck**).

2.2. YÖNTEM

2.2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezi

Tasarlanan bileşiklerin sentezi 2 genel basamak altında gerçekleştirilmiştir:

- Başlangıç maddelerinin sentezi (Şekil 2.1)
- Başlangıç maddelerinden hareketle sonuç bileşiklerinin sentezi (Şekil 2.2)

2.2.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi (Şekil 2.1)

a) 2-asetilfenil-3(veya 4)-metil benzoat (Ia-b) sentezi

Açıl klorür ile o-hidroksiasetofenon arasında piridinli ortamda dehidrohalojenasyon reaksiyonu ile kaynar su banyosunda kapalı sistemde ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir.

b) 1-(2-hidroksifenil)-3-(3(veya 4)-metilfenil)propan-1,3-dion (IIa-b) sentezi

2-asetilfenil-3(veya 4)-metil benzoat (Ia-b)'ın piridin ve KOH varlığında baz katalizli intra-moleküler Claisen rearranjmanı'na dayalı reaksiyonu takiben 6N HCl ile çöktürülmesiyle elde edilmiştir.

c) 2-(m(veya p)-toluil)-4H-kromen-4-on= 3'(veya 4')- metil flavon (IIIa-b) sentezi

1-(2-hidroksifenil)-3-(3(veya 4)-metilfenil)propan-1,3-dion (IIa-b)'un konsantre H₂SO₄ içinde oda sıcaklığında reaksiyonu ile sentez edilmiştir.

d) 2-(3(veya 4)-(bromometil)fenil)- 4H-kromen-4-on= 3'(veya 4')-(bromometil) flavon (IVa-b) sentezi

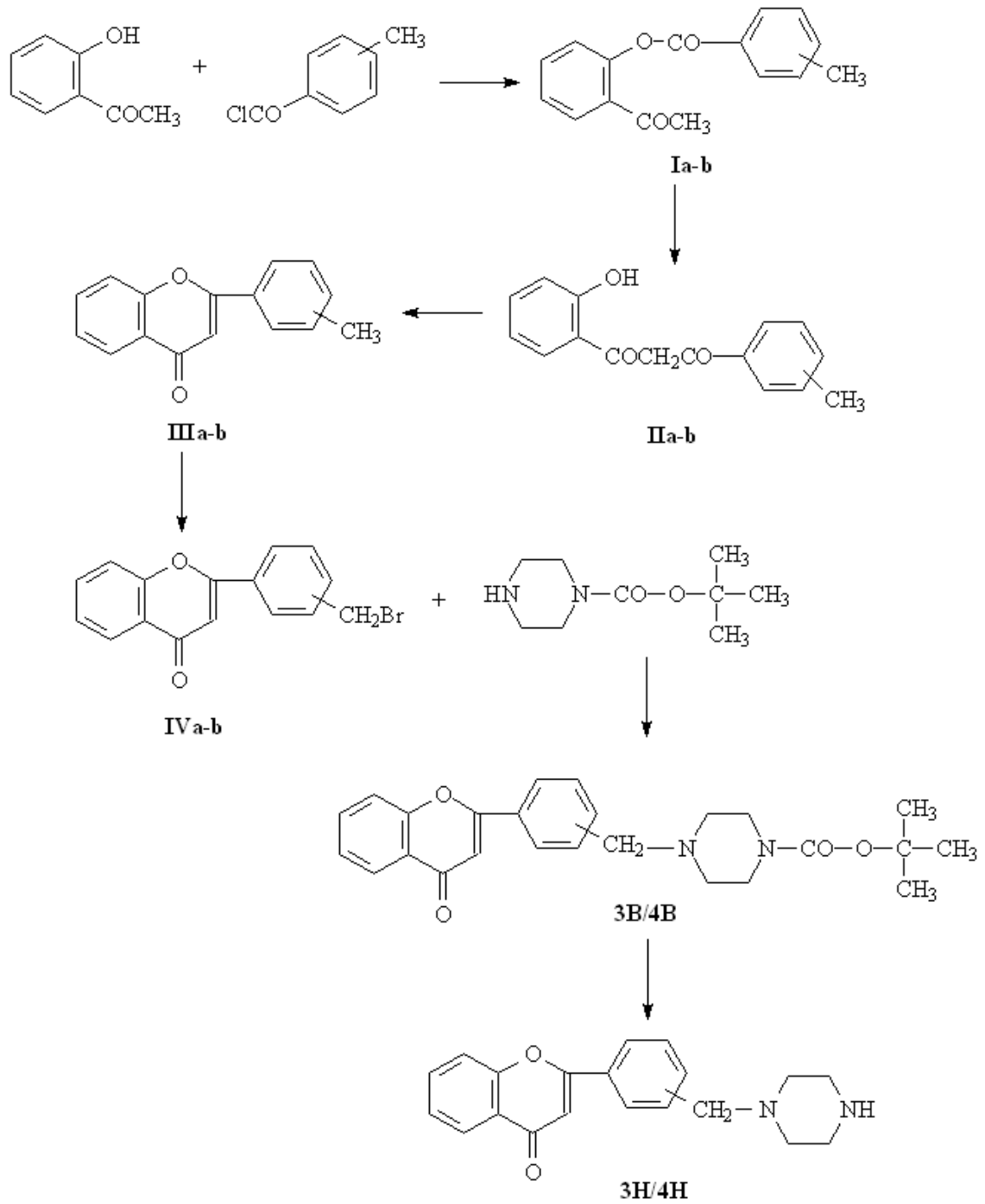
3'(veya 4')-metil-flavon (IIIa-b) katalitik miktarda benzoil peroksit varlığında N-bromosüksinimid ile muamele edildiğinde ilgili türevlere ulaşılmıştır.

e) 2-(3(veya 4)-((4-(*tert*-butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4*H*-kromen-4-on= 3'(veya 4')-(4-(*tert*-butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil) flavon (3B/4B) sentezi

3'(veya 4')-bromometil-flavon (**IVa-b**) ile 1-(*tert*-butiloksikarbonil)piperazin (1-boc-piperazin)'in Na₂CO₃ ve asetonitril içinde oda sıcaklığında muamelesiyle elde edilmiştir.

f) 2-(3(veya 4)-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-4*H*-kromen-4-on= 3'(veya 4')-(piperazin-1-ilmetil) flavon (3H/4H) sentezi

3'(veya 4')-(4-(*tert*-butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil) flavon (**3B/4B**)'un *tert*-butiloksikarbonil grubunun dioksan içinde ve 4M HCl ile oda sıcaklığında hidroliz edilmesiyle elde edilmiştir.



Şekil 2.1. Başlangıç maddelerinin sentezi

2.2.1.2. Başlangıç maddelerinden hareketle sonuç bileşiklerinin sentezi (Şekil 2.2)

a) 3FP1-3FP9/4FP1-4FP9 bileşiklerinin sentezi

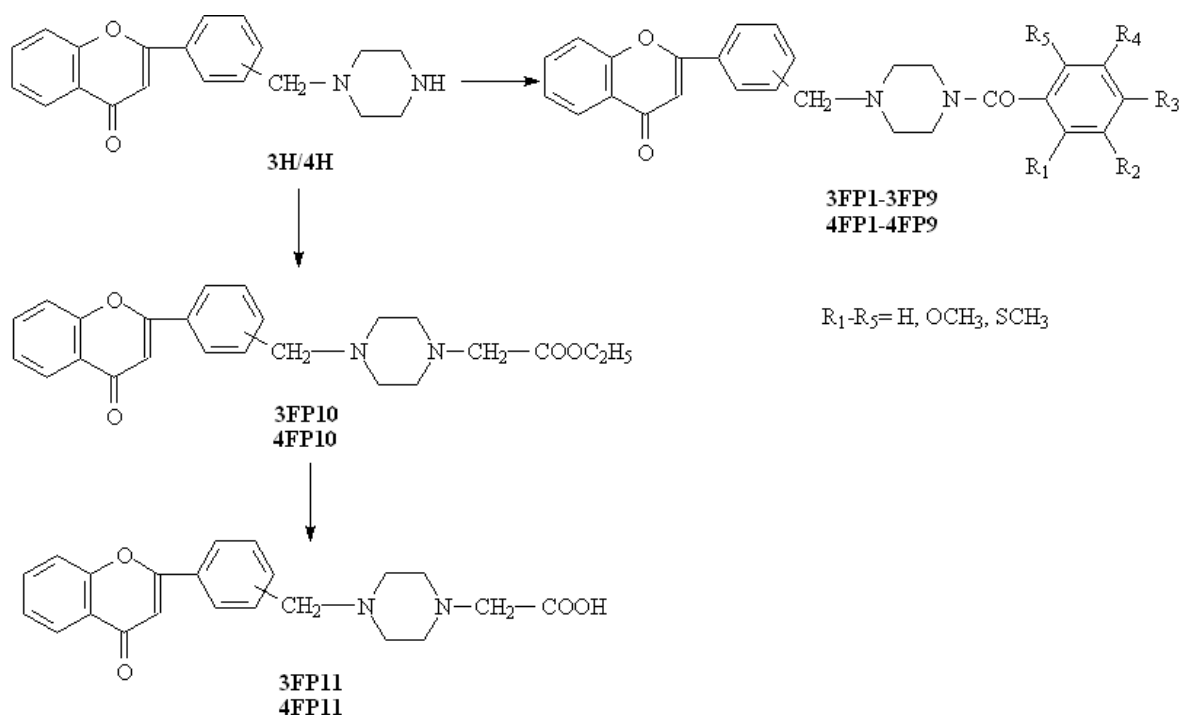
Flavon 3'(veya 4')-il-metil-piperazin (**3H/4H**) ile ilgili fenaçilklorür'ün, Na_2CO_3 ve asetonitril içinde oda sıcaklığında reaksiyonu ile elde edilmiştir.

b) 3FP10/4FP10 bileşiklerinin sentezi

Flavon 3'(veya 4')-il-metil-piperazin (**3H/4H**) ile etilbromoasetat'ın, NaH ve asetonitril içinde oda sıcaklığında muamelesiyle sentez edilmiştir.

c) 3FP11/4FP11 bileşiklerinin sentezi

Etil 4-(3(veya 4)-(4-okso-4H-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-karboksilat (**3FP10/4FP10**) ile glasiyal asetik asit ve kons. HCl içinde ester grubunun hidroliz edilmesiyle elde edilmiştir.



Şekil 2.2. Tasarlanan bileşiklerin sentezi

2.3. Biyolojik Deneyler

2.3.1. HDAC inhibitör aktivite tayini

HDAC inhibitörlerinin anti-HDAC aktiviteleri asetillenmiş Histon 4 proteininde western blot yöntemi ile incelenecektir (Vigushin ve ark., 2001). Kısaca, hücreler (10^5 hücre) 2 μ M TSA veya aynı konsantrasyonda aday HDAC inhibitörü ile 24 saat muamele edilecektir. Daha sonra, hücreler doğrudan 200 μ l Lemmli tamponunda liz edildikten sonra 20 μ g total protein SDS-PAGE (12%) ile ayrıştırılacak ve elektroblotting yöntemi ile İmmobilon (Millipore) kağıdına transfer edilecek ve asetillenmiş histon H4 molekülleri, poliklonal tavşan anti-asetillenmiş H4 antikoru (Millipore) kullanılarak teşhis edilecektir. Bağlanan antikor anti-tavşan antikoruna konjuge edilmiş HRP (Dako) antikoru ile bağlanacak ve protein bantları kemilüminesans kiti (Pierce) kullanılarak ortaya çıkarılacaktır. Otoradyografi ile görüntüler x-ray filimleri kullanılarak elde edilecektir. Bu yöntemle, HDAC inhibitörü ile muamele edilen hücrelerde, kontrol hücrelerle karşılaştırıldığında artan bir sinyal elde edilmektedir. Gerekğinde, HDAC inhibitörleri gittikçe artan dozlarda kullanılarak, asetillenmeyi bariz olarak artırabilen ek küçük doz tanımlanacaktır.

2.3.2. Anti-kanser aktivite tayini

Huh7 karaciğer, MCF-7 meme ve HCT116 kolon kanser hücreleri ilk analizlerde kullanılacaktır. Bunun için hücreler % 10 serum içeren ortamda 96 kuyulu plakalarda 24 saat bırakılacak, sonra aynı hücreler farklı konsantrasyonlarda (10^{-12} - 10^{-5} M) TSA veya aday HDAC inhibitörü içeren kültür ortamında 96 saata kadar bırakılacak ve hücre çoğalması sulforhodamine B kolorimetrik yöntemi ile test edilecektir (Vigushin ve ark., 2001). İnhibitör etki gözlendiği takdirde bunun mekanizmasını anlamak için hücreler hücre döngüsü analizine tabi tutulacaktır.

Bunun için, hücreler DAPI ile boyandıktan sonra akım sitometresi ile test edecek ve subG1 (apoptotic), G1, S ve G2/M fazlarındaki hücre dağılımı incelenecektir (Senturk ve ark., 2010). HDAC inhibitörleri hücre ölümüne yol açtıkları takdirde subG1 fazında, hücre çoğalmasının durmasına yol açtıkları takdirde ise G1 veya G2/M fazında artma gözlenecektir. Bu yöntemle aktivite gösteren moleküllerin etkileri HepG2 karaciğer, SKBR3 meme ve HT29 kolon kanseri hücreleri kullanılarak da test edilecektir.

2.3.3. Sulforhodamine B (SRB) yöntemi

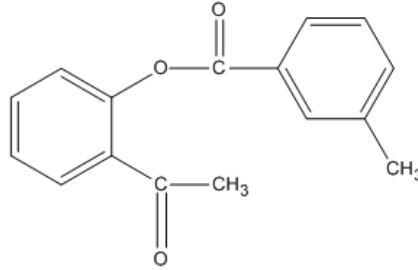
5 mM DMSO içinde, test edilecek kimyasal bileşik solüsyonları taze olarak hazırlanmıştır. Bileşiklerin aşırı seyreltileri, her bir hücre dizini için kullanılan uygun ortam içinde hazırlanmıştır. 2 adet hepatoselüler karsinoma (HCC) hücreleri Huh7 ve Plc/Prf/5 (Plc), tüm bileşiklerin ilk taraması için kullanılmıştır. 5 adet hepatoselüler karsinoma (HCC) hücreleri [Huh7, Hep3B, Snu449, Plc (Plc/Prf/5) ve HepG2] ve 2 adet meme kanseri hücresi [Mcf7, SK-BR3] ve 2 adet izogenik kolon kanser hücresi [HCT116 ve eksik HCT116 p53], IC₅₀ değerlerini saptamak için ikinci taramada kullanılmıştır. RPMI 1640 içine hazırlanıp kültüre edilen Snu449 hariç, HCC hücre hatları ve Mcf7 tamamlanmış 10% FBS, 1x NEA, 2 mM L-Glutamin ve 100 ünite penisilin/streptomisin ile DMEM ortamında %5 CO₂ atmosfer 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. SK-BR3 ve HCT166 hücresi de McCoy ortamında inkübasyona bırakılmıştır.

Hücreler 96 kuyucuklu plağa 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra sonra test edilen bileşikler, hücrelerin üzerine eklenmiştir. Hücrelerin 72 saat boyunca inkübasyonundan sonra besiyerleri atılmıştır. Hücreler 1xPBS ile yıkanmış ve %10 triklorik asit (TCA) eklenerek 4°C'de 1 saat sabitlenmiştir. Gece boyunca kurutulan plaklar % 1 asetik asit içinde 10 dakika % 0.4 SRB ile boyanmıştır. SRB boya plakları % 1 asetik asit içinde 5 kez yıkanmış ve her bir kuyucuğa 10 mM tamponlanmamış Tris baz çözeltisi ilave edilmiştir. Her kuyucuğun optik yoğunluğu i-Quant micro okuyucu ile 405-515 nm dalga boyunda ölçülmüştür. Bileşiklerin her konsantrasyonu üç kopya halinde test edilmiştir. Büyüme inhibisyonu yüzdesi ve IC₅₀ değerlerinin hesaplanması için optik yoğunluk değerlerinin ortalaması kullanılmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

3.1.1. 2-asetilfenil-3-metil benzoat (Ia) sentezi

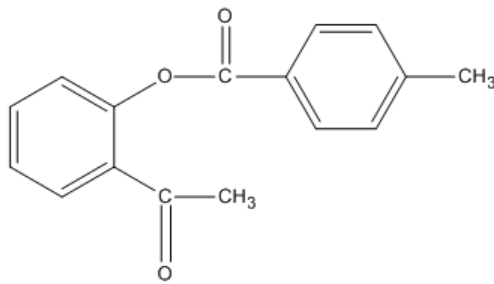


8.93 ml (0.074 mol) o-hidroksiasetofenon ile 9.91 ml (0.075 mol) m-toluil klorür, 50 ml piridin içinde 100 °C’de 1 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra, buz banyosunda reaksiyon ortamına 250 ml %15’lik HCl ilave edildi ve oluşan çökelek distile su ile 3 defa yıkanarak süzüldü.

Ham ürün kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. 18.22 g beyaz kristalize madde elde edildi.

Verim %97.63 E.N : 63°C (62.5°C, Cramer ve Elsching, 1956)

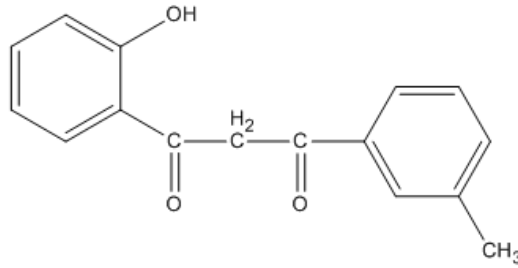
3.1.2. 2-asetilfenil-4-metil benzoat (Ib) sentezi



8.93 ml (0.074 mol) o-hidroksiasetofenon ile 9.91 ml (0.075 mol) p-toluil klorür, 50 ml piridin içinde 100 °C’de 1 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra, buz banyosunda reaksiyon ortamına 250 ml %15’lik HCl ilave edildi ve oluşan çökelek distile su ile 3 defa yıkanarak süzüldü. Ham ürün kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. 18.24 g beyaz kristalize madde elde edildi.

Verim %97.70 E.N : 100°C (101°C, Cramer ve Elsching, 1956)

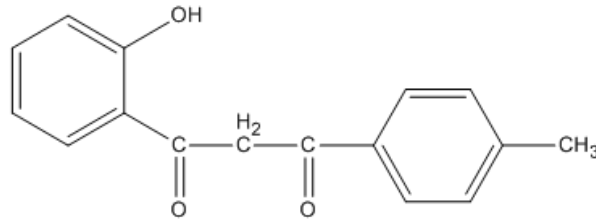
3.1.3. 1-(2-hidroksifenil)-3-(3-metilfenil)propan-1,3-dion (IIa) sentezi



18.22 g (0.072 mol) 2-asetilfenil-3-metil benzoat (**Ia**) ile 7.95 g (0.142 mol) havanda toz haline getirilen KOH 65 ml piridin içinde 60 °C'de 30 dakika ısıtıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamı soğutulduktan sonra buz içine boşaltıldı. Reaksiyon ortamına pH=5 oluncaya kadar 6N HCl ilave dildi. Elde edilen çökelek distile su ile 3 defa yıkanarak süzüldü. Ham ürün kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. 15.53 g sarı renkli madde elde edildi.

Verim %86.12 E.N : 65°C (63°C, Cramer ve Elsching, 1956)

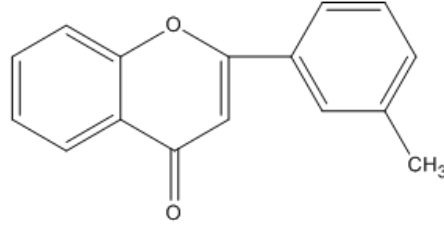
3.1.4. 1-(2-hidroksifenil)-3-(4-metilfenil)propan-1,3-dion (IIb) sentezi



18.24 g (0.072 mol) 2-asetilfenil-4-metil benzoat (**Ib**) ile 7.95 g (0.142 mol) havanda toz haline getirilen KOH 65 ml piridin içinde 60 °C'de 30 dakika ısıtıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamı soğutulduktan sonra buz içine boşaltıldı. Reaksiyon ortamına pH=5 oluncaya kadar 6N HCl ilave dildi. Elde edilen çökelek distile su ile 3 defa yıkanarak süzüldü. Ham ürün kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. 15.75 g sarı renkli madde elde edildi.

Verim %87.35 E.N : 112°C (109-110°C, Cramer ve Elsching, 1956)

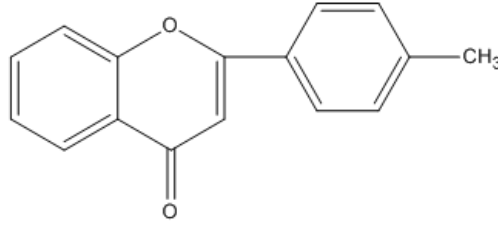
3.1.5. 2-(*m*-toluil)-4*H*-kromen-4-on= 3'- metil flavon (**IIIa**) sentezi



15.53 g (0.061 mol) 1-(2-hidroksifenil)-3-(3-metilfenil)propan-1,3-dion (**IIa**) 40 ml konsantre H₂SO₄ içinde oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Reaksiyon ortamı buz içine boşaltıldı. Çökelti distile su ile 2 defa yıkanarak süzöldü. Ham ürün kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. 12.18 g krem renkli kristalize madde elde edildi.

Verim %86.01 E.N : 105°C (107°C, Cramer ve Elsching, 1956)

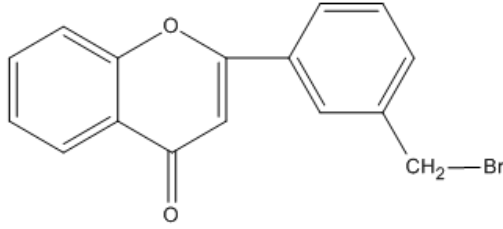
3.1.6. 2-(*p*-toluil)-4*H*-kromen-4-on= 4'-metil flavon (**IIIb**) sentezi



15.75 g (0.062 mol) 1-(2-hidroksifenil)-3-(4-metilfenil)propan-1,3-dion (**IIb**) 40 ml konsantre H₂SO₄ içinde oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Reaksiyon ortamı buz içine boşaltıldı. Çökelti distile su ile 2 defa yıkanarak süzöldü. Ham ürün kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. 12.45 g krem renkli kristalize madde elde edildi.

Verim %87.92 E.N : 110°C (116°C, Cramer ve Elsching, 1956)

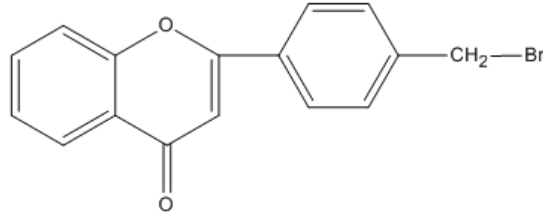
3.1.7. 2-(3-(bromometil)fenil)- 4H-kromen-4-on= 3'-(bromometil) flavon (IVa) sentezi



1.0 g (0.004 mol) 3'-metil flavon (**IIIa**), 0.98 g (0.005 mol) N-bromosüksinimid (NBS) ve katalitik miktarda benzoil peroksit 50 ml CCl₄ içinde geri çeviren soğutucu altında 12 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamı sıcakken süzüldü ve CCl₄ döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün etil asetattan kristallendirildi. 0.83 g açık krem renkli medde elde edildi.

Verim %65.87 E.N : 154°C (137°C, Tunçbilek ve Ertan, 1998)

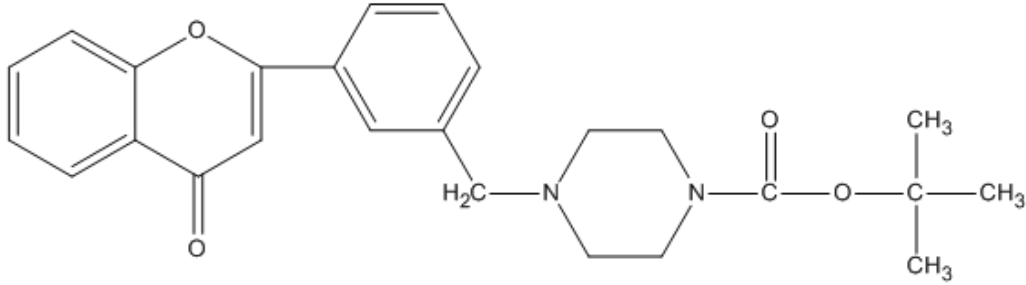
3.1.8. 2-(4-(bromometil)fenil)- 4H-kromen-4-on= 4'-(bromometil) flavon (IVb) sentezi



1.0 g (0.004 mol) 4'-metil flavon (**IIIb**), 0.98 g (0.005 mol) N-bromosüksinimid (NBS) ve katalitik miktarda benzoil peroksit 50 ml CCl₄ içinde geri çeviren soğutucu altında 12 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamı sıcakken süzüldü ve CCl₄ döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün etil asetattan kristallendirildi. 0.87 g açık krem renkli medde elde edildi.

Verim %69.04 E.N : 158°C (137°C, Tunçbilek ve Ertan, 1998)

3.1.9. 2-(3-((4-(*tert*-butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4*H*-kromen-4-on=3'-(4-(*tert*-butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil flavon (3B) sentezi



0.5 g (1.58 mmol) 3'-bromometil flavon (**IVa**), 0.29 g (1.56 mmol) 1-boc-piperazin ve 0.16 g (1.51 mmol) Na₂CO₃, 10 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamı süzüldü, süzüntü döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, n-hekzan:etil asetat (3:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.48 g açık krem renkli madde elde edildi.

Verim %72.72 E.N : 113°C

R_f Değeri: R_f=0.1 (Solvan A)
R_f=0.375 (Solvan B)

Molekül Ağırlığı: 420,500

Elemental Analiz (C₂₅H₂₈N₂O₄)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	71.41	6.71	6.66
Bulunan	71.49	6.65	6.62

Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 421.3 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 1.46(s, 9H, *tert*-but), 2.43(yayvan s, 4H, piperazin-CH₂), 3.46(yayvan s, 4H, piperazin-CH₂), 3.60(s, 2H, fl-CH₂), 6.85(s, 1H, 3-H), 7.41-7.52(m, 3H, 6,4',5'-H), 7.60(d, 1H, j_{8,7}=8.00 Hz, 8-H), 7.71(td, 1H, 7-H), 7.83-7.85(m, 1H, 6'-H), 7.90(s, 1H, 2'-H), 8.24(dd, 1H, j_{5,6}=8.40 Hz, j_{5,7}=1.60 Hz, 5-H).

```
Archive directory: /export/home/vmr1/vmr1sys/data
Sample directory: 3B_30Jan2013
File: PROTON
```

Pulse Sequence: s2pul

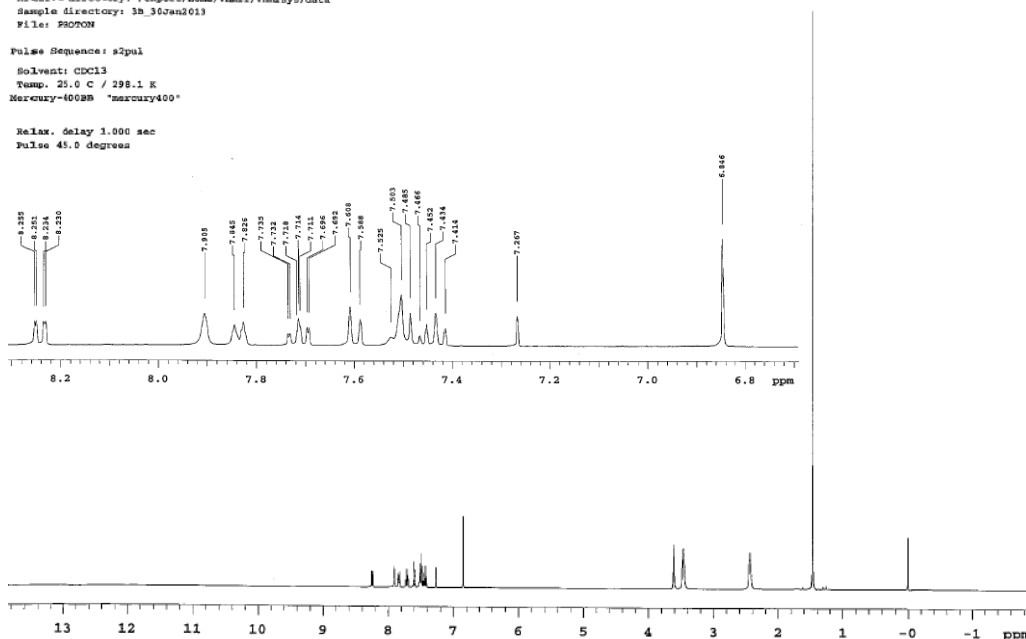
Solvent: CDCl₃

Temp. 25.0 C / 298.1 K

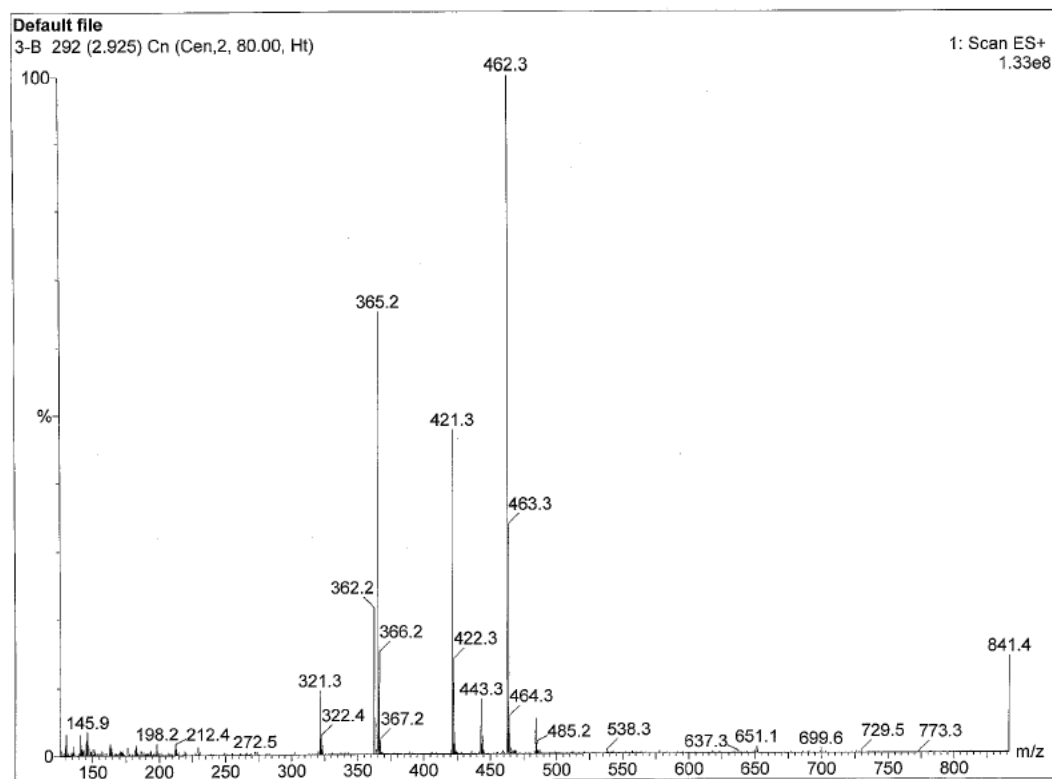
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

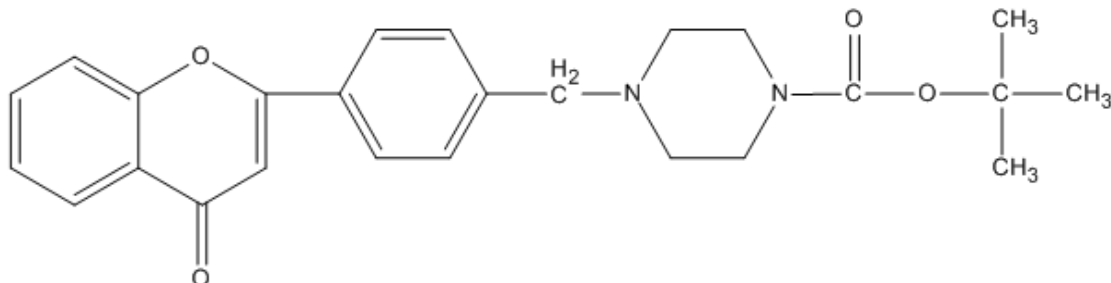


Şekil 3.1. 3'-(4-(*tert*-butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil flavon (**3B**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.2. 3'-(4-(*tert*-butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil flavon (**3B**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.1.10. 2-(4-((4-(*tert*-butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4*H*-kromen-4-on=4'-(4-(*tert*-butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil flavon (4B) sentezi



0.5 g (1.58 mmol) 4'-bromometil flavon (**IVb**), 0.29 g (1.56 mmol) 1-boc-piperazin ve 0.16 g (1.51 mmol) Na₂CO₃, 10 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamı süzüldü, süzüntü döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, n-hekzan:etil asetat (3:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.49 g açık krem renkli madde elde edildi.

Verim %74.24 E.N : 138°C

R_f Değeri: R_f=0.2 (Solvan A)
R_f=0.3 (Solvan B)

Molekül Ağırlığı: 420,500

Elemental Analiz (C₂₅H₂₈N₂O₄)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	71.41	6.71	6.66
Bulunan	71.66	6.85	6.63

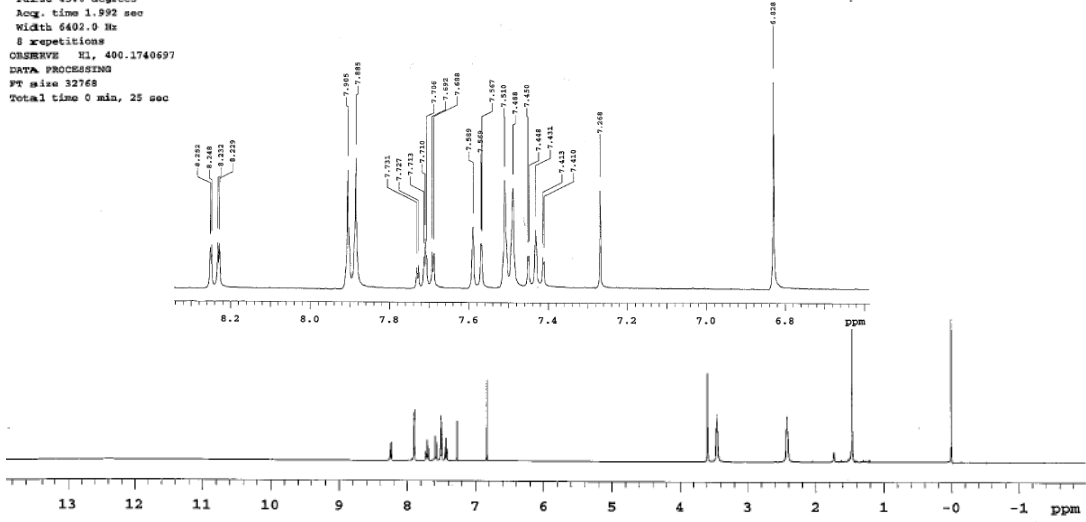
Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 421,1 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 1.46(s, 9H, tert-but), 2.41-2.43(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.44-3.47(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.59(s, 2H, fl-CH₂), 6.83(s, 1H, 3-H), 7.43(td, 1H, 6-H), 7.50(d, 2H, j_o=8.80 Hz, 3',5'-H), 7.58(d,1H, j_{8,7}=8.80 Hz, 8-H), 7.71(td, 1H, 7-H), 7.90(d, 2H, j_o=8.00 Hz, 2',6'-H), 8.24(dd,1H, j_{5,6}=8.00 Hz, j_{5,7}=1.60 Hz, 5-H).

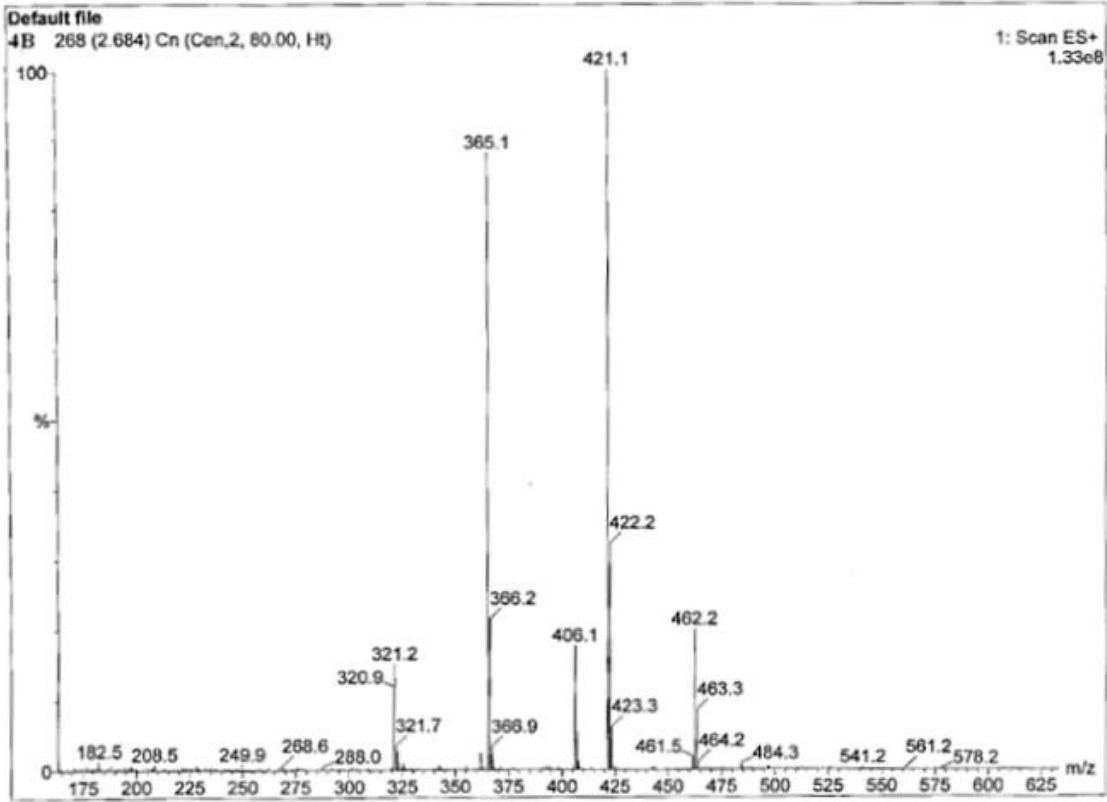
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrlogs/data
 Sample directory: 4pib_28Sep2012
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400NB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740697
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

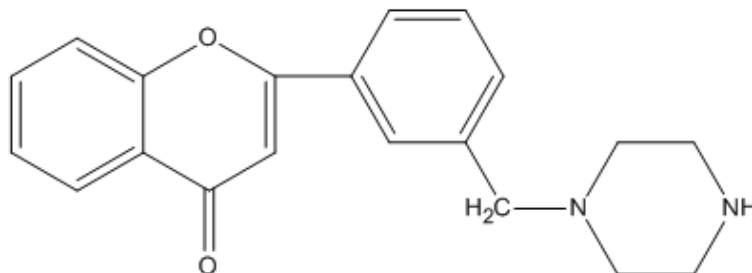


Şekil 3.3. 4'-(4-(*tert*-butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4B**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.4. 4'-(4-(*tert*-butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4B**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.1.11. 2-(3-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-4H-kromen-4-on= 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (3H) sentezi



0.48 g (2.58 mmol) 3'-(4-(*tert*-butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil flavon (**3B**), 5 ml dioksan ve 5 ml 4M HCl içinde oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı %10'luk Na₂CO₃ çözeltisi ile alkali yapıldı. Daha sonra su ilave edilerek kloroformla tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarılıp süzüldü ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün, kloroform: izopropanol: amonyak (10:1:0.3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Visköz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.30 g beyaz renkli madde elde edildi. Verim %81.08 E.N : 95°C

R_f Değeri: R_f=0.1 (Solvan C)

Molekül Ağırlığı: 320,385

Elemental Analiz (C₂₀H₂₀N₂O₂-0.5 H₂O)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	72.91	6.42	8.50
Bulunan	72.65	6.00	8.26

Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 321.2 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.49(yayvan s, 4H, piperazin-CH₂), 2.93-2.95(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.59(s, 2H, fl-CH₂), 6.85(s, 1H, 3-H), 7.41-7.52(m, 3H, 6,4',5'-H), 7.60(d, 1H, j_{8,7}=8.40 Hz, 8-H), 7.71(td, 1H, 7-H), 7.82-7.84(m, 1H, 6'-H), 7.90(s, 1H, 2'-H), 8.24(dd, 1H, j_{5,6}=8.00 Hz, j_{5,7}=1.20 Hz, 5-H).

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrns/data
 Sample directory: 3H_04Feb2013
 File: PROTON

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl₃

Temp: 23.0 C / 296.1 K

Mercury-400WB *mercury400*

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

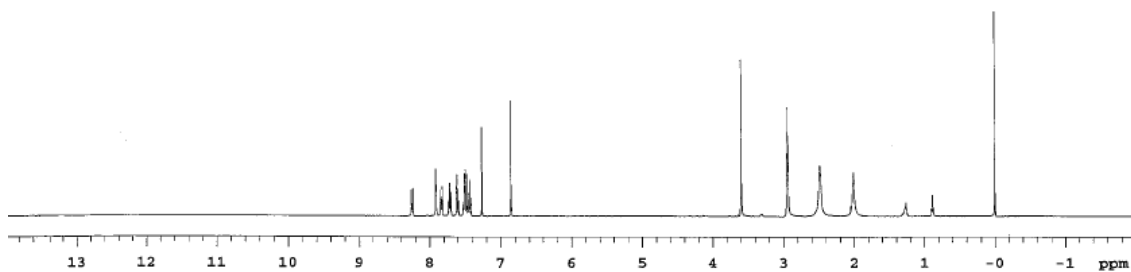
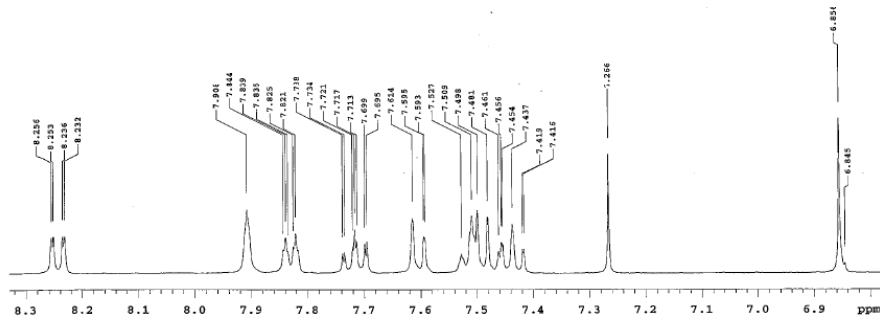
8 repetitions

OBSERVED H1, 400.1740685 MHz

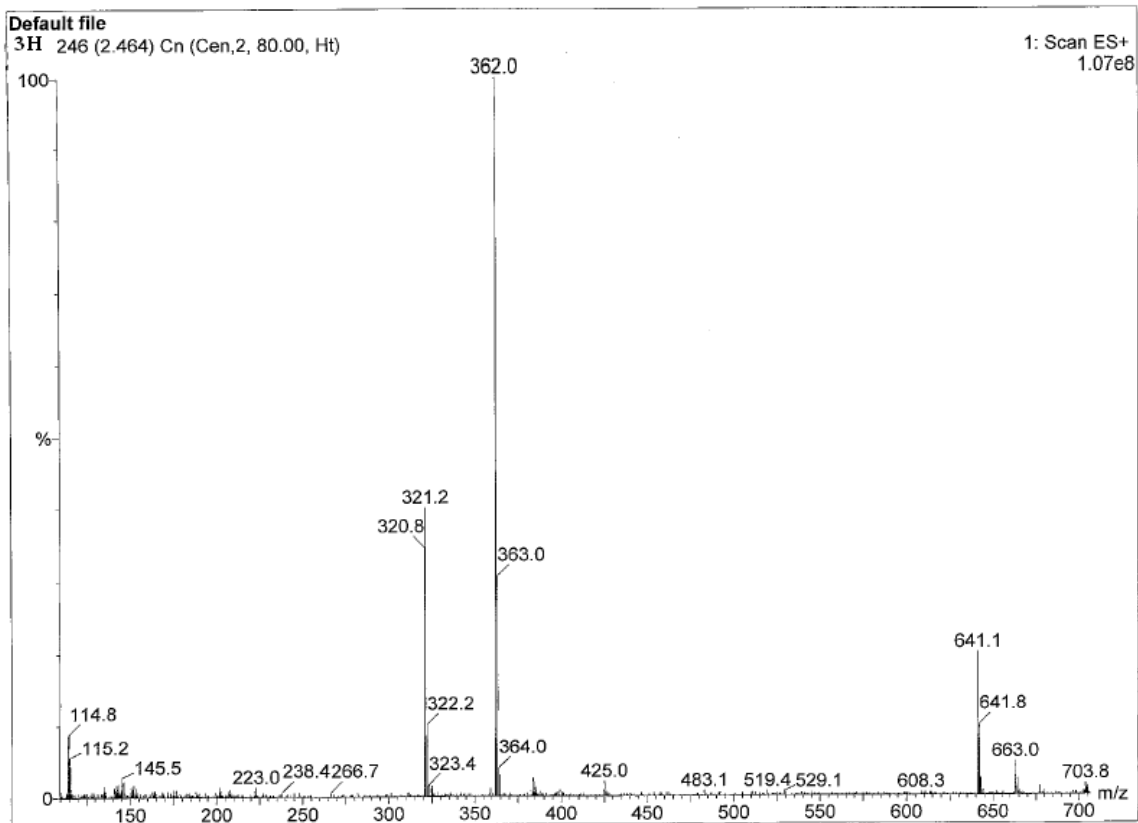
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec

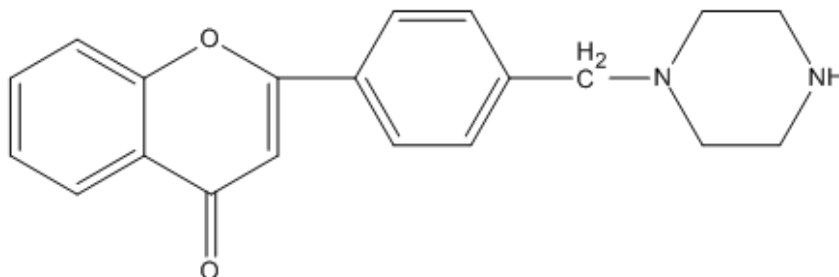


Şekil 3.5. 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (3H) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.6. 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (3H) bileşiğinin kütle spektrumu

3.1.12. 2-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-4H-kromen-4-on= 4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (4H) sentezi



0.49 g (2.63 mmol) 4'-(4-(*tert*-butiloksikarbonil)piperazin-1-il)metil flavon (**4B**), 5 ml dioksan ve 5 ml 4M HCl içinde oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı %10'luk Na₂CO₃ çözeltisi ile alkali yapıldı. Daha sonra su ilave edilerek kloroformla etüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarılıp süzüldü ve döner buharlaştırıcıda yoğunlaştırıldı. Ham ürün, kloroform: izopropanol: amonyak (10:1:0.3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.31 g beyaz renkli madde elde edildi. Verim %83.78 E.N : 100°C

R_f Değeri: R_f=0.14 (Solvan C)

Molekül Ağırlığı: 320,385

Elemental Analiz (C₂₀H₂₀N₂O₂-H₂O)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	70.97	6.55	8.28
Bulunan	70.61	6.36	8.03

Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 321.2 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.46(yayvan s, 4H, piperazin-CH₂), 2.90-2.93(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.57(s, 2H, fl-CH₂), 6.82(s, 1H, 3-H), 7.42(td, 1H, 6-H), 7.50(d, 2H, j_o=8.40 Hz, 3',5'-H), 7.57(d, 1H, j_{8,7}=8.40 Hz, 8-H), 7.70(td, 1H, 7-H), 7.88(d, 2H, j_o=8.40 Hz, 2',6'-H), 8.23(dd,1H, j_{5,6}=7.60 Hz, j_{5,7}=1.60 Hz,5-H).

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsws/data
 Sample directory: 4FP_30Jan2013
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

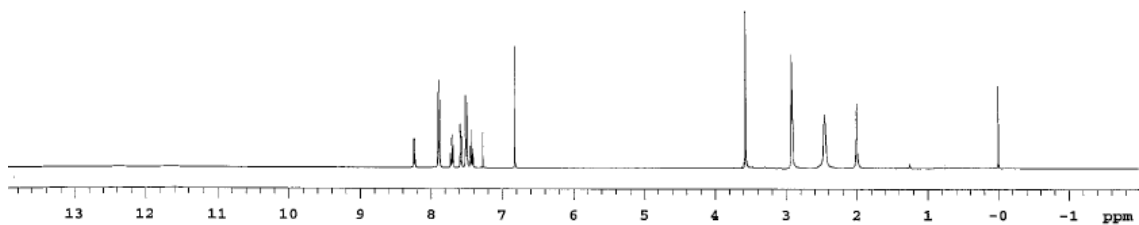
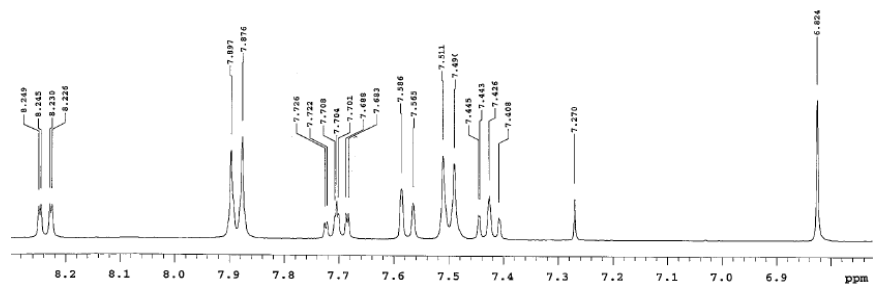
8 repetitions

OBSERVE M1, 400.1740693 MHz

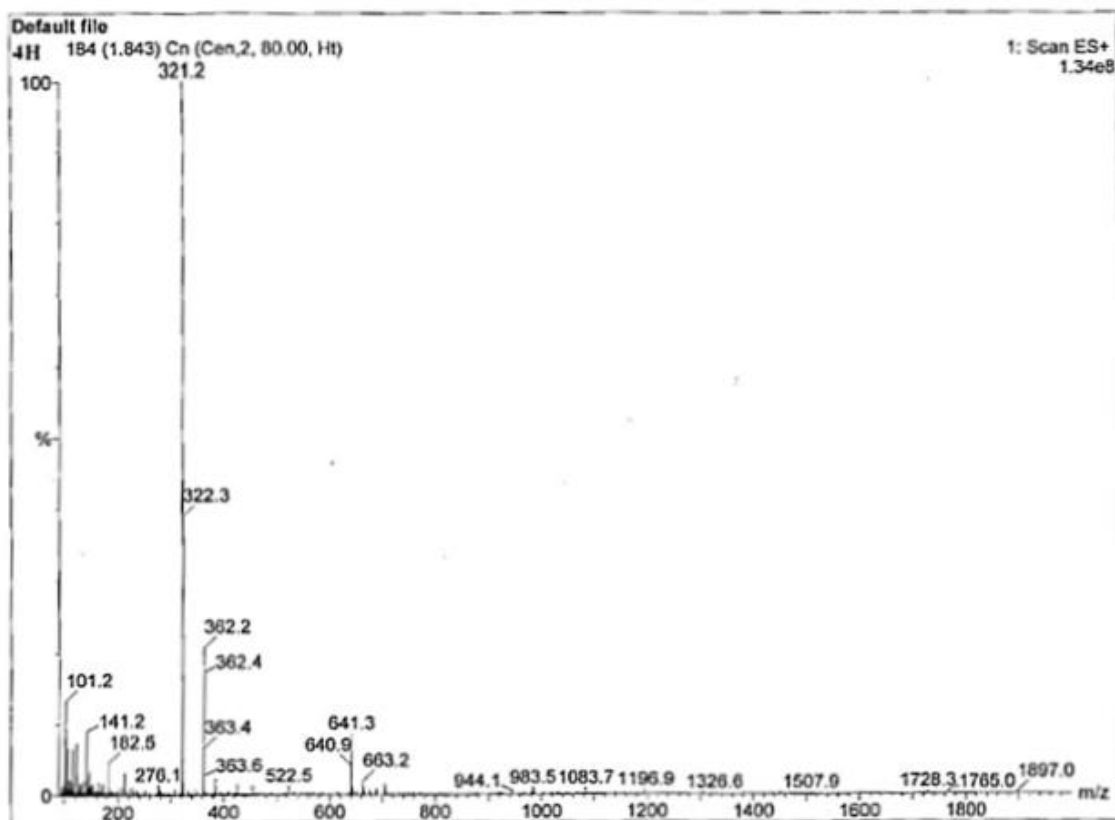
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec



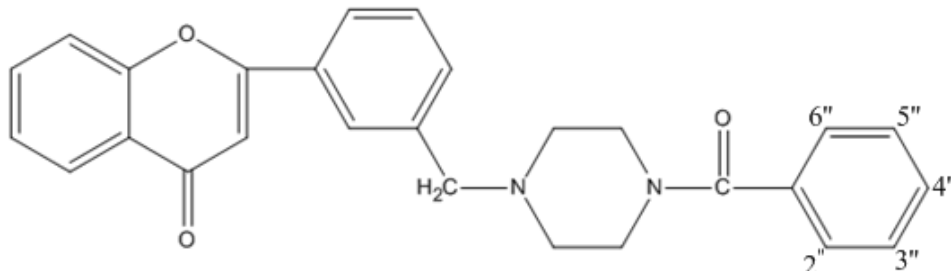
Şekil 3.7. 4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**4H**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.8. 4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**4H**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2. Başlangıç maddelerinden hareketle sonuç bileşiklerinin sentezi

3.2.1. 2-(3-((4-(benzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 3'-((4-(benzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP1) sentezi



0.15 g (0.468 mmol) 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**3H**), 0.05 ml (0.431 mmol) benzoil klorür ve 0.04 g (0.377 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.09 g ürün elde edildi. Verim: %47.36 E.N : 105°C

R_f Değeri: R_f=0.448 (Solvan B)
R_f=0.24 (Solvan D)

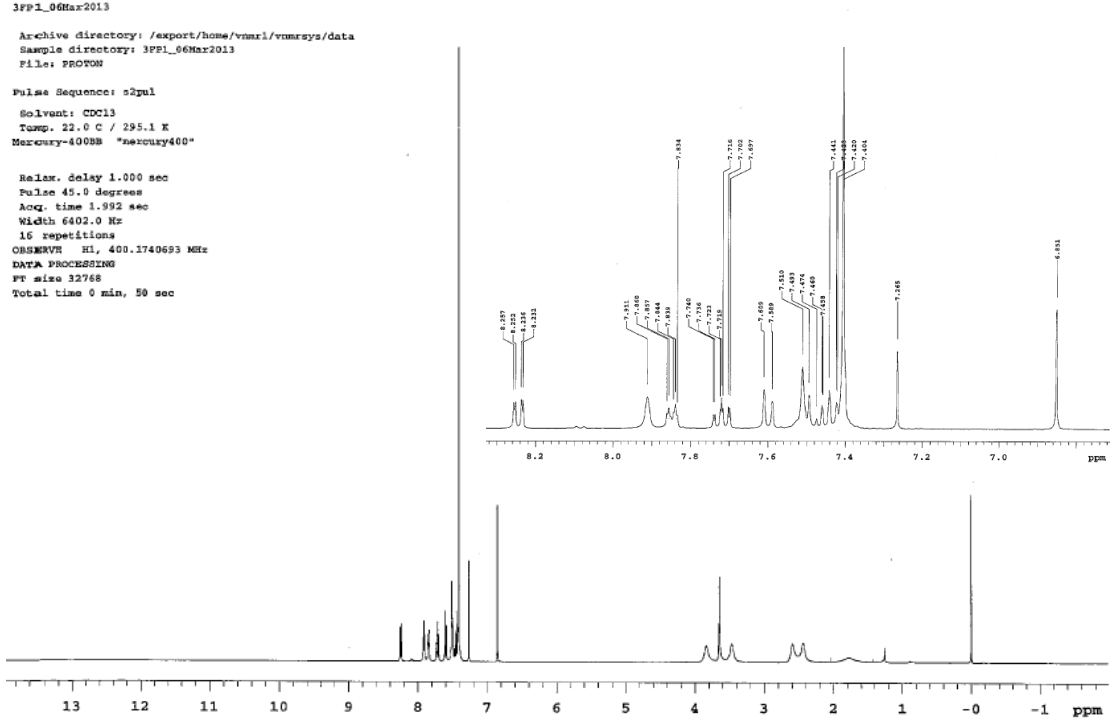
Molekül Ağırlığı: 424,491

Elemental Analiz (C₂₇H₂₄N₂O₃)

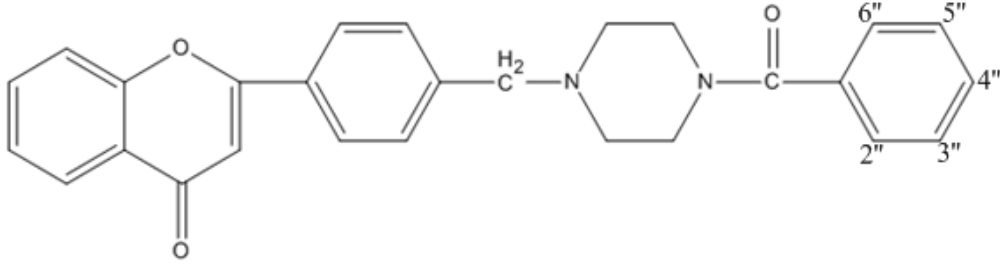
	%C	%H	%N
Hesaplanan	76.39	5.70	6.60
Bulunan	76.35	5.70	6.65

Kütle Spektromu (ESI+) m/z (%X)= 425.2 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektromu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.43-2.58(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.47(yayvan s, 2H, piperazin-CH₂), 3.64(s, 2H, fl-CH₂), 3.83(yayvan s, 2H, piperazin-CH₂), 6.85(s, 1H, 3-H), 7.40-7.51(m, 8H, 6,4',5',2'',3'',4'',5'',6''-H), 7.60(d, 1H, j_{8,7}=8.00 Hz, 8-H), 7.71(td, 1H, 7-H), 7.83-7.86(m, 1H, 6'-H), 7.91(s, 1H, 2'-H), 8.24(dd, 1H, j_{5,6}=8.40 Hz, j_{5,7}=2.00 Hz, 5-H).



3.2.2. 2-(4-((4-(benzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 4'-((4-(benzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP1) sentezi



0.15 g (0.468 mmol) 4'-((piperazin-1-ilmetil) flavon (**4H**), 0.05 ml (0.431 mmol) benzoil klorür ve 0.04 g (0.377 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz, döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Visköz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.1 g ürün elde edildi.

Verim: %52.63 E.N : 140°C

R_f Değeri: R_f=0.408 (Solvan B)
R_f=0.104 (Solvan D)

Molekül Ağırlığı: 424,491

Elemental Analiz (C₂₇H₂₄N₂O₃-0.4 C₄H₈O₂(Etilasetat))

	%C	%H	%N
Hesaplanan	74.70	5.96	6.09
Bulunan	74.38	5.56	6.49

Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 425.3 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.43-2.57(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.46(yayvan s, 2H, piperazin-CH₂), 3.82(yayvan s, 2H, piperazin-CH₂), 3.63(s, 2H, fl-CH₂), 6.83(s, 1H, 3-H), 7.41-7.45(m, 6H, 6, 2'', 3'', 4'', 5'', 6''-H), 7.50(d, 2H, j_o=8.00 Hz, 3', 5'-H), 7.57(d, 1H, j_{8,7}=8.80 Hz, 8-H), 7.71(td, 1H, 7-H), 7.90(d, 2H, j_o=8.00 Hz, 2', 6'-H), 8.24(dd, 1H, j_{5,6}=8.00 Hz, j_{5,7}=1.60 Hz, 5-H).

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsws/data
 Sample directory: 4FP1_04Feb2013-09:47:03
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pel

Solvent: CDCl₃

Temp: 23.0 C / 296.1 K

Mercury-400NB 'mercury400'

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

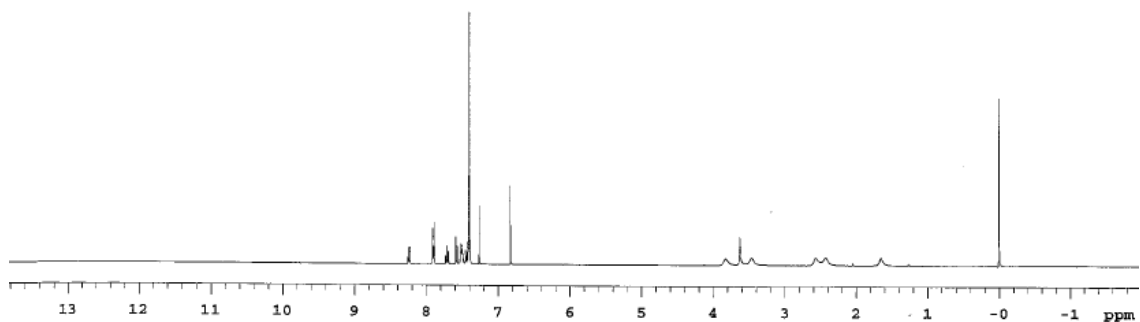
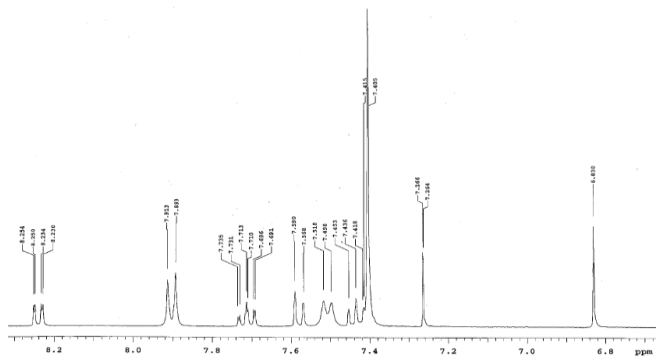
8 repetitions

OBSERVE R1, 400.1740701 MHz

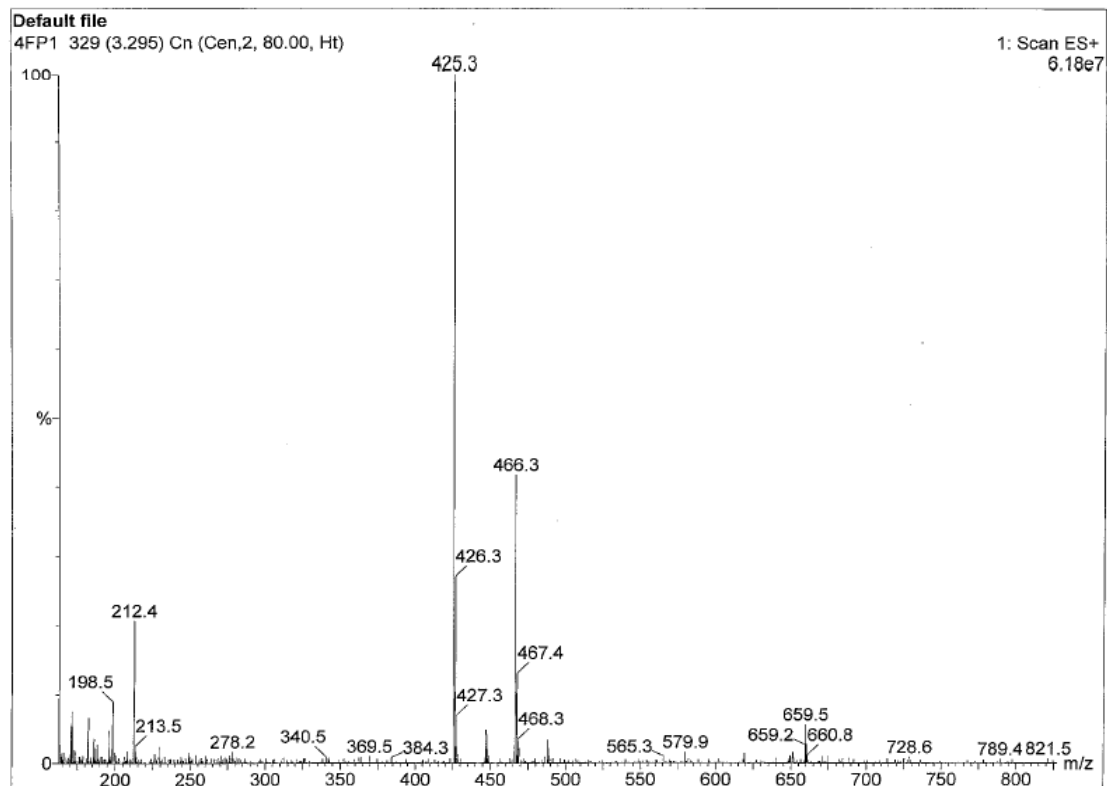
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec

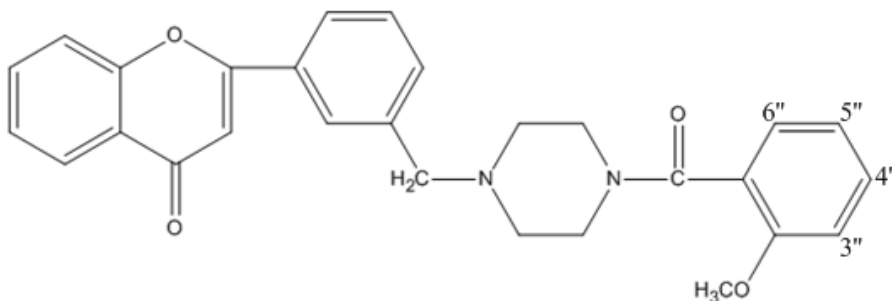


Şekil 3.11. 4'-((4-(benzoyl)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP1**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.12. 4'-((4-(benzoyl)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP1**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.3. 2-(3-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 3'-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP2) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**3H**), 0.07 ml (0.470 mmol) 2-metoksibenzoil klorür ve 0.03 g (0.283 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.08 g ürün elde edildi.

Verim: %38.09 E.N : 132°C

R_f Değeri: R_f=0.32 (Solvan B)
R_f=0.14 (Solvan D)

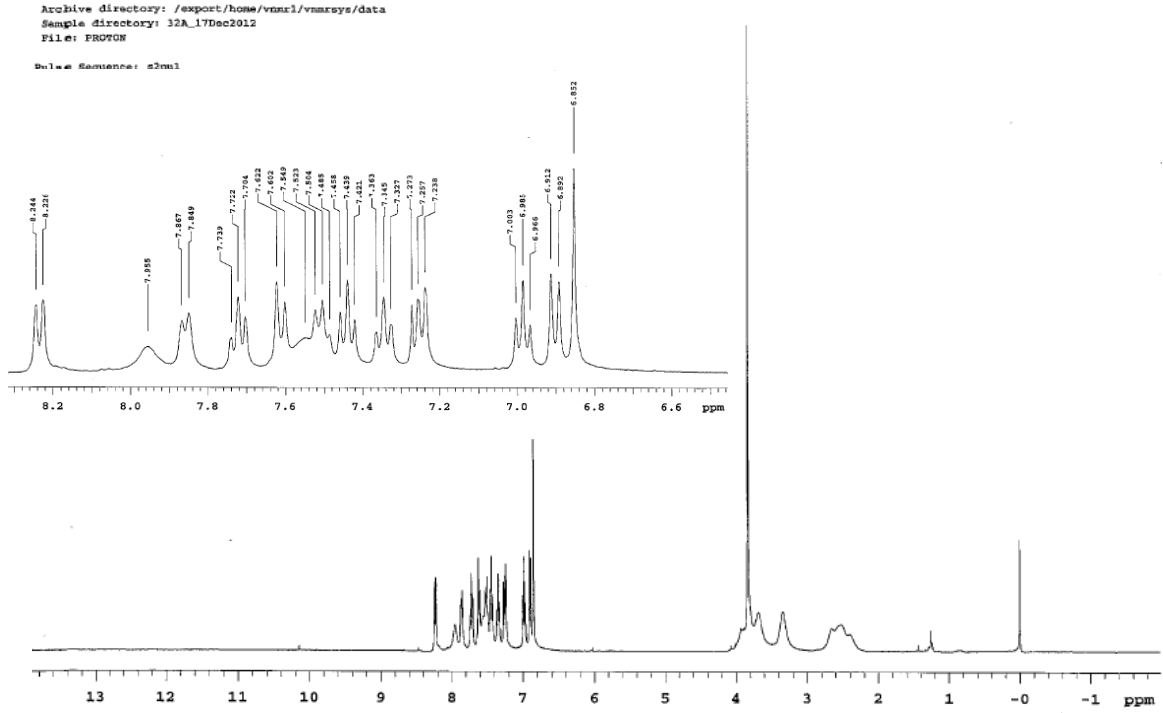
Molekül Ağırlığı: 454,517

Elemental Analiz (C₂₈H₂₆N₂O₄-0.1 C₄H₈O₂(Etilasetat))

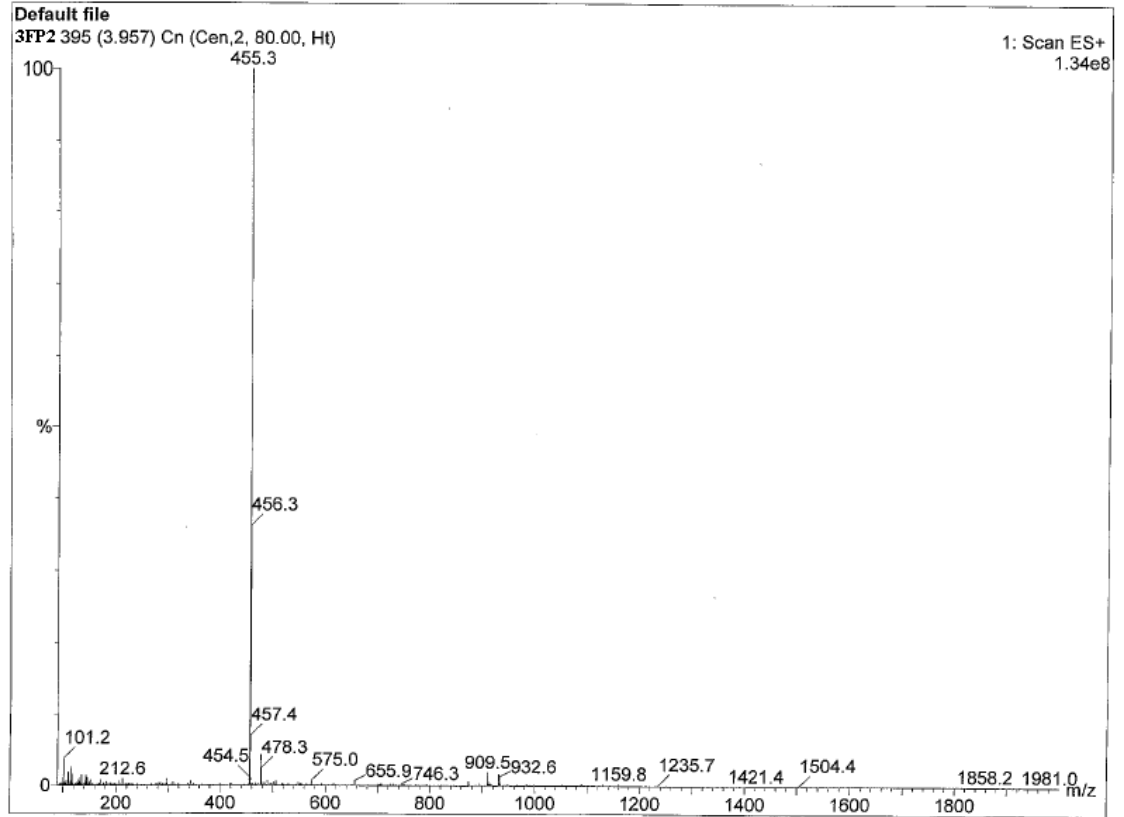
	%C	%H	%N
Hesaplanan	73.60	5.83	6.05
Bulunan	73.36	6.03	6.17

Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)=455.3 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.52(yayvan s, 4H, piperazin-CH₂), 3.41(yayvan s, 2H, piperazin-CH₂), 3.68-3.83(m, 7H, fl-CH₂, OCH₃, piperazin-CH₂), 6.85(s, 1H, 3-H), 6.90(d, 1H, j_{3'',4''}=8.00 Hz, 3''-H), 6.98(td, 1H, 5''-H), 7.26(td, 1H, 6''-H), 7.35(td, 1H, 4''-H), 7.42-7.55(m, 3H, 6,4',5'-H), 7.61(d, 1H, j_{8,7}=8.00 Hz, 8-H), 7.72(td, 1H, 7-H), 7.84-7.95(m, 2H, 2',6'-H), 8.23(d, 1H, j_{5,6}=7.20 Hz, 5-H).

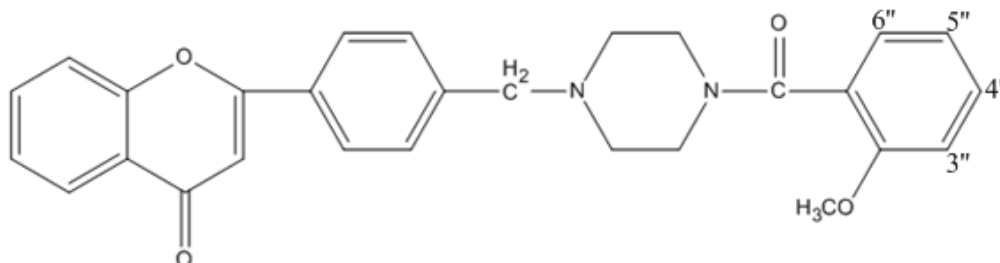


Şekil 3.13. 3'-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**3FP2**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.14. 3'-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**3FP2**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.4. 2-((4-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 4'-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP2) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**4H**), 0.07 ml (0.470 mmol) 2-metoksibenzoil klorür ve 0.03 g (0.283 mmol) Na_2CO_3 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.12 g ürün elde edildi.

Verim: %57.14 E.N :115°C

R_f Değeri: R_f=0.316 (Solvan B)
R_f=0.085 (Solvan D)

Molekül Ağırlığı: 454,517

Elemental Analiz ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ -0.4 $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ (Etilasetat))

	%C	%H	%N
Hesaplanan	72.57	6.01	5.72
Bulunan	72.26	5.86	6.05

Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 455.3 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl_3 , 400 MHz, δ , ppm): 2.33-2.60(m, 4H, piperazin- CH_2), 3.29(yayvan s, 2H, piperazin- CH_2), 3.80-3.89(m, 5H, OCH_3 , piperazin- CH_2), 3.61(s, 2H, fl- CH_2), 6.82(s, 1H, 3-H), 6.90(d, 1H, $j_{3'',4''}=8.00$ Hz, 3''-H), 6.98(td, 1H, 5''-H), 7.24(td, 1H, 6''-H), 7.34(td, 1H, 4''-H), 7.43(td, 1H, 6-H), 7.50(d, 2H, $j_o=8.40$ Hz, 3', 5'-H), 7.57(d, 1H, $j_{8,7}=8.00$ Hz, 8-H), 7.71(td, 1H, 7-H), 7.89(d, 2H, $j_o=8.00$ Hz, 2', 6'-H), 8.23(dd, 1H, $j_{5,6}=8.00$ Hz, $j_{5,7}=1.60$ Hz, 5-H).

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsrc/data
 Sample directory: 4FP2_04Feb2013
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Temp. 23.0 C / 296.1 K

Mercury-400BS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

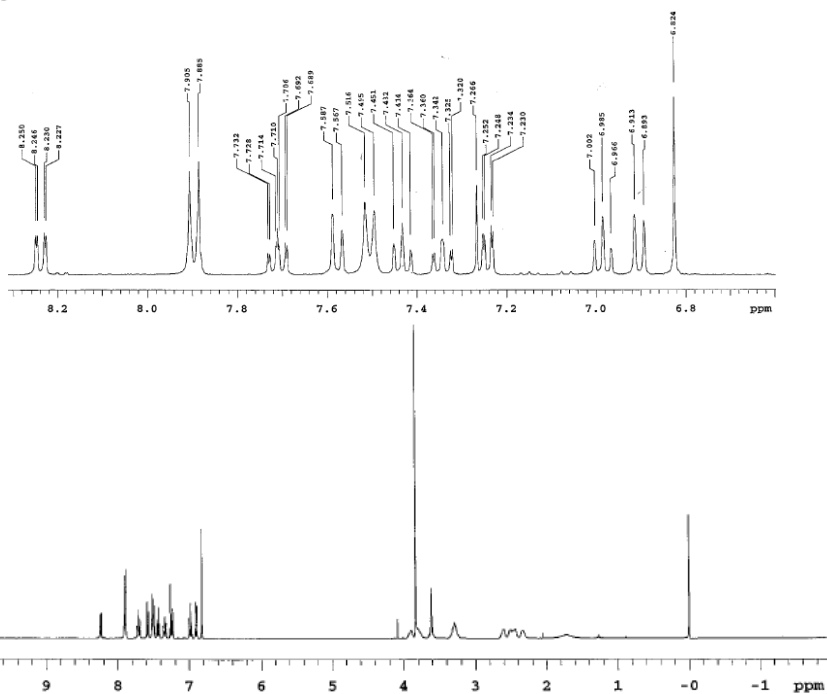
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1740673 MHz

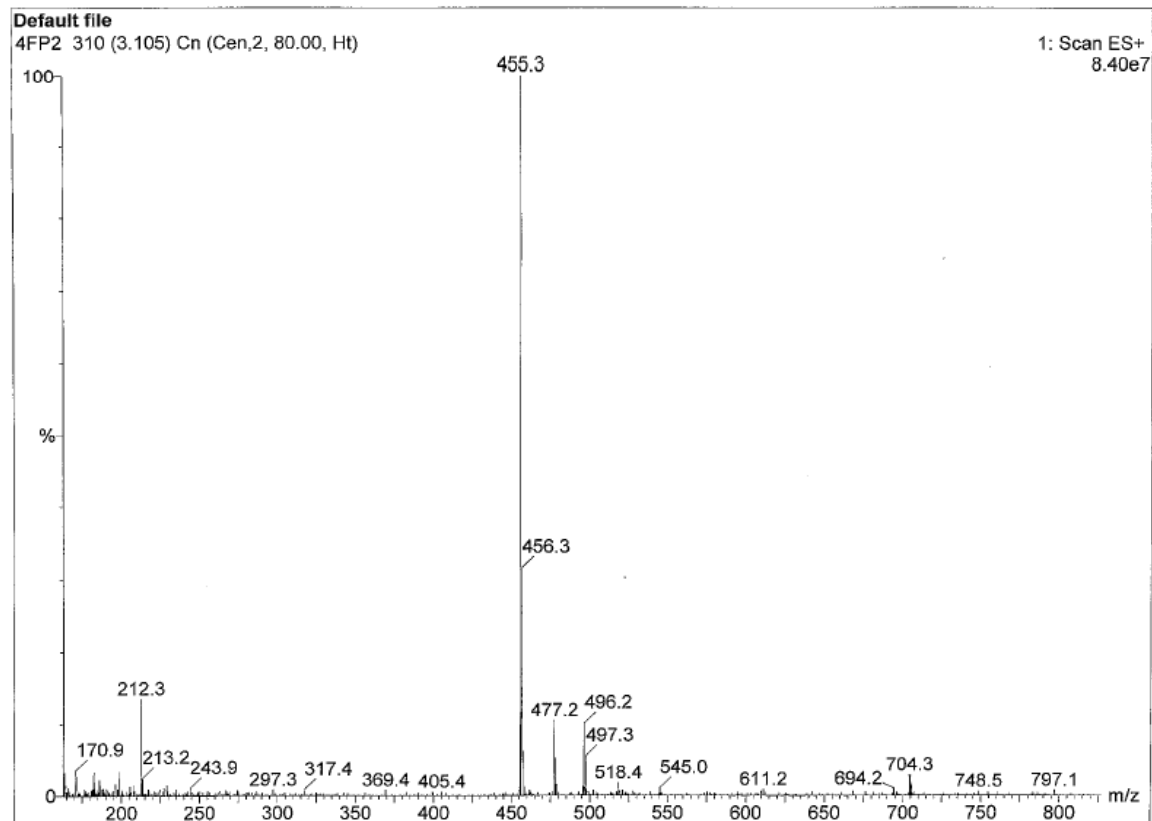
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec

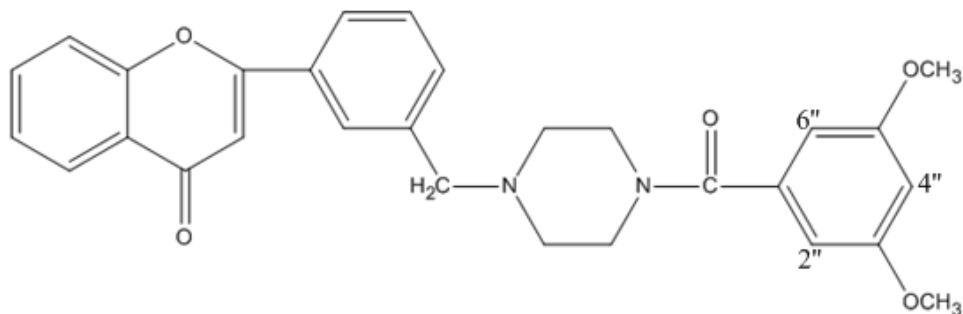


Şekil 3.15. 4'-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP2**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.16. 4'-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP2**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.5. 2-(3-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 3'-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP3) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**3H**), 0.1 g (0.499 mmol) 3,5-dimetoksi benzoil klorür ve 0.03 g (0.283 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.06 g ürün elde edildi.

Verim: %26.08 E.n :135°C

R_f Değeri: R_f=0.357 (Solvan B)
R_f=0.227 (Solvan D)

Molekül Ağırlığı: 484,543

Elemental Analiz (C₂₉H₂₈N₂O₅-0.2 C₄H₈O₂(Etilasetat))

	%C	%H	%N
Hesaplanan	71.26	5.94	5.58
Bulunan	71.13	6.29	5.64

Kütle Spektromu (ESI+) m/z (%X)= 485.1(M+H, %100)

¹H-NMR Spektromu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.43-2.57(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.47(yayvan s, 2H, piperazin-CH₂), 3.63(s, 2H, fl-CH₂), 3.80(yayvan s, 8H, OCH₃, piperazin-CH₂), 6.48-6.52(m, 3H, 2'',4'',6''-H), 6.85(s, 1H, 3-H), 7.42-7.50(m, 3H, 6,4',5'-H), 7.60(d, 1H, j_{8,7}=8.40 Hz, 8-H), 7.72(td, 1H, 7-H), 7.84-7.85(m, 1H, 6'-H), 7.90(s, 1H, 2'-H), 8.24(d, 1H, j_{5,6}=8.00 Hz, 5-H).

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrnsys/data
 Sample directory: 335A_15Nov2012
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

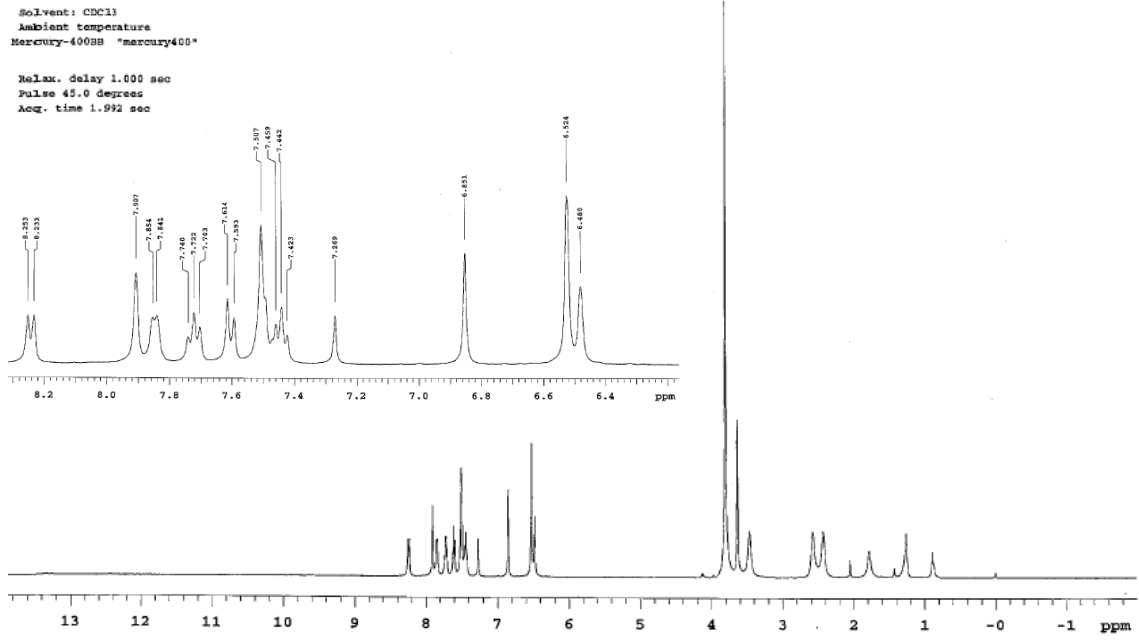
Ambient temperature

Mercury-400BB "mercury400"

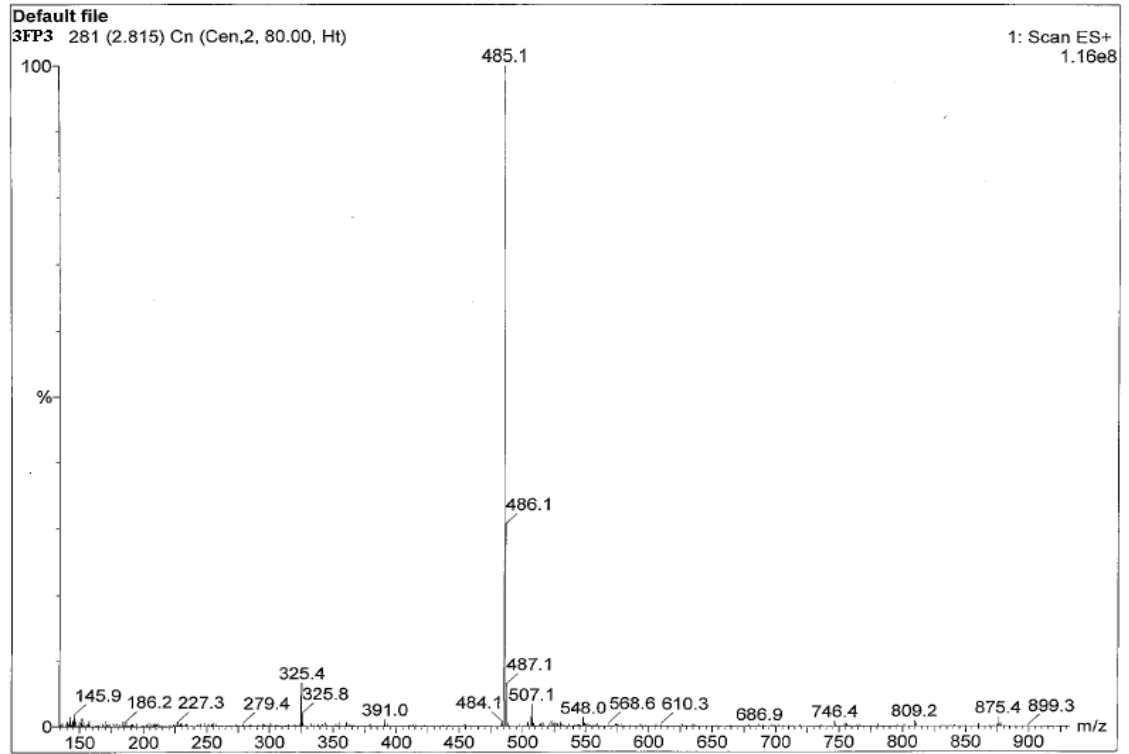
Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

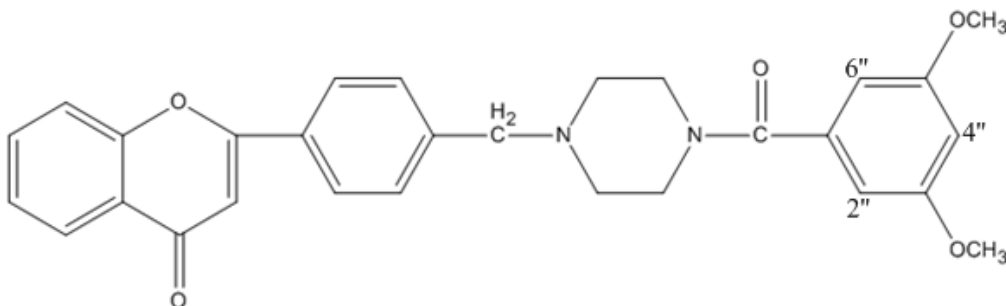


Şekil 3.17. 3'-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**3FP3**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.18. 3'-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**3FP3**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.6. 2-(4-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 4'-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP3) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**4H**), 0.1 g (0.499 mmol) 3,5-dimetoksi benzoil klorür ve 0.03 g (0.283 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.08 g ürün elde edildi.

Verim: %34.78 E.N : 190°C

R_f Değeri: R_f=0.316 (Solvan B)
R_f=0.056 (Solvan D)

Molekül Ağırlığı: 484,543

Elemental Analiz (C₂₉H₂₈N₂O₅-0.2 C₄H₈O₂(Etilasetat))

	%C	%H	%N
Hesaplanan	71.26	5.94	5.58
Bulunan	71.30	5.61	5.68

Kütle Spektromu (ESI+) m/z (%X)= 485.2 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektromu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.42-2.55(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.46(yayvan s, 2H, piperazin-CH₂), 3.61(s, 2H, fl-CH₂), 3.80(yayvan s, 8H, OCH₃, piperazin-CH₂), 6.48-6.52(m, 3H, 2'',4'',6''-H), 6.83(s, 1H, 3-H), 7.43(td, 1H, 6-H), 7.50(d, 2H, j_o=8.00 Hz, 3',5'-H), 7.58(d, 1H, j_{8,7}=8.80 Hz, 8-H), 7.71(td, 1H, 7-H), 7.90(d, 2H, j_o=8.00 Hz, 2',6'-H), 8.24(d, 1H, j_{5,6}=8.00 Hz, 5-H).

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsws/data
 Sample directory: 435a_13Nov2012
 File: PROTON

Pulse Sequence: zgpg30

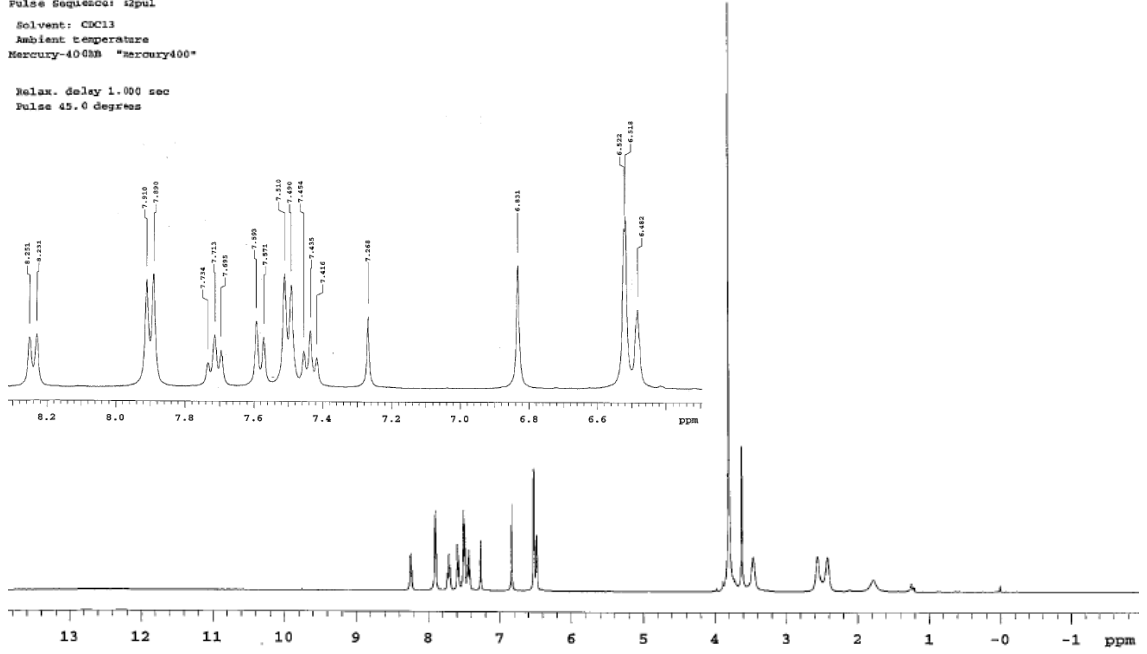
Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

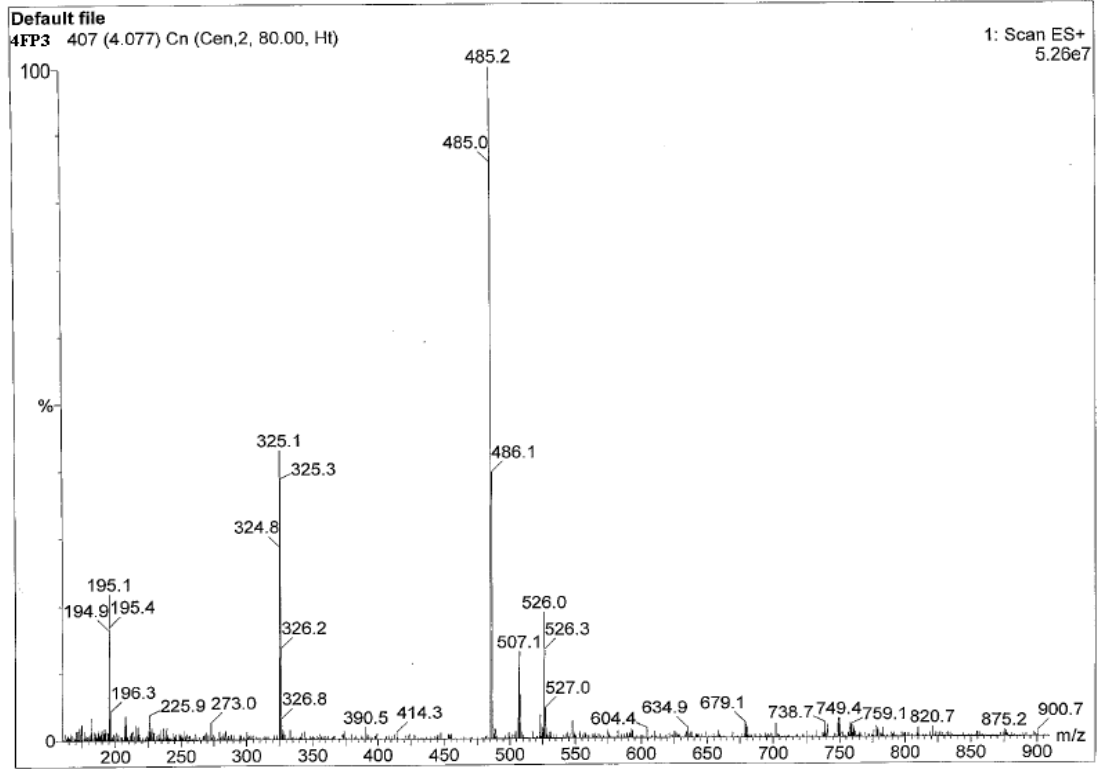
Mercury-400MH "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

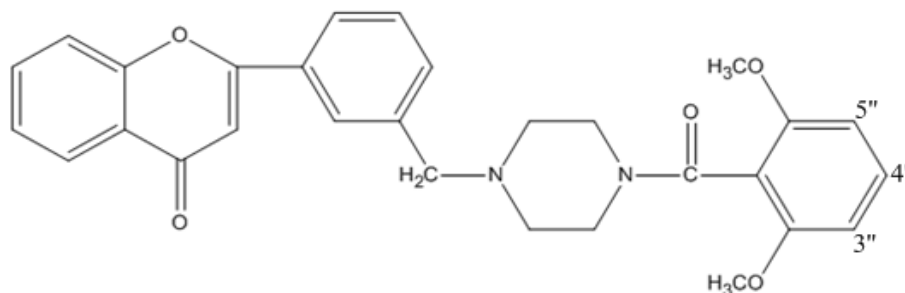


Şekil 3.19. 4'-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP3**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.20. 4'-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP3**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.7. 2-(3-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 3'-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP4) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**3H**), 0.1 g (0.499 mmol) 2,6-dimetoksi benzoil klorür ve 0.03 g (0.283 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.1 g ürün elde edildi.

Verim: %43.47 E.N : 117°C

R_f Değeri: R_f=0.382 (Solvan B)

R_f=0.1 (Solvan D)

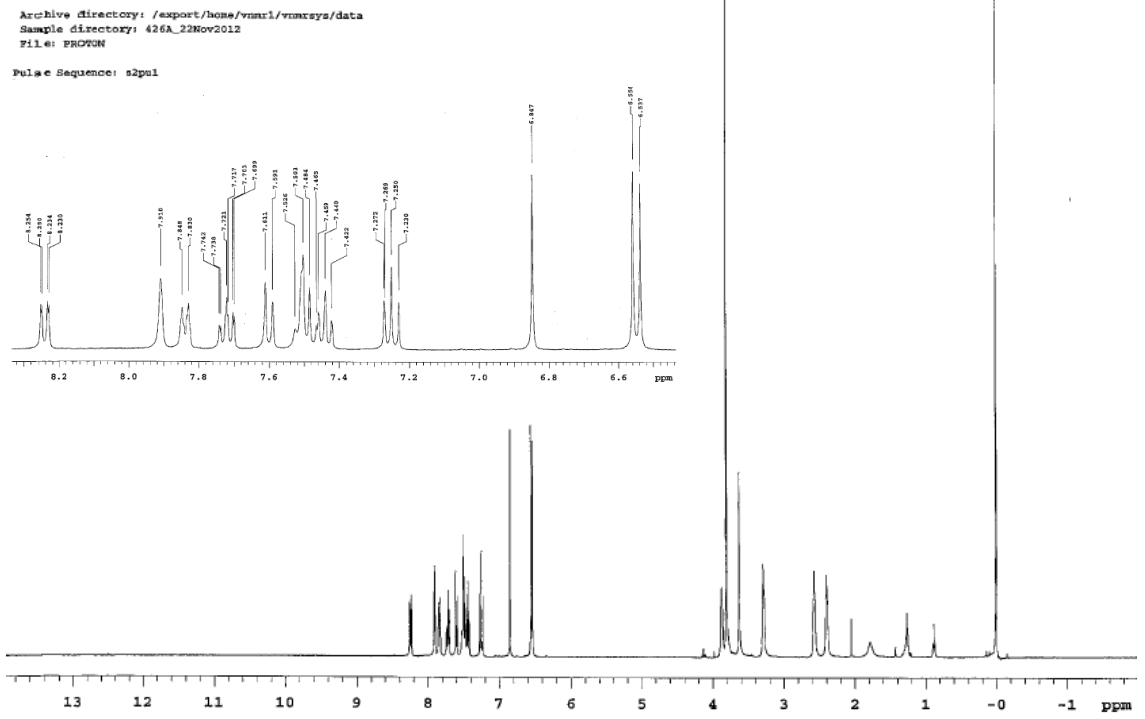
Molekül Ağırlığı: 484,543

Elemental Analiz (C₂₉H₂₈N₂O₅-0.2 C₄H₈O₂(Etilasetat))

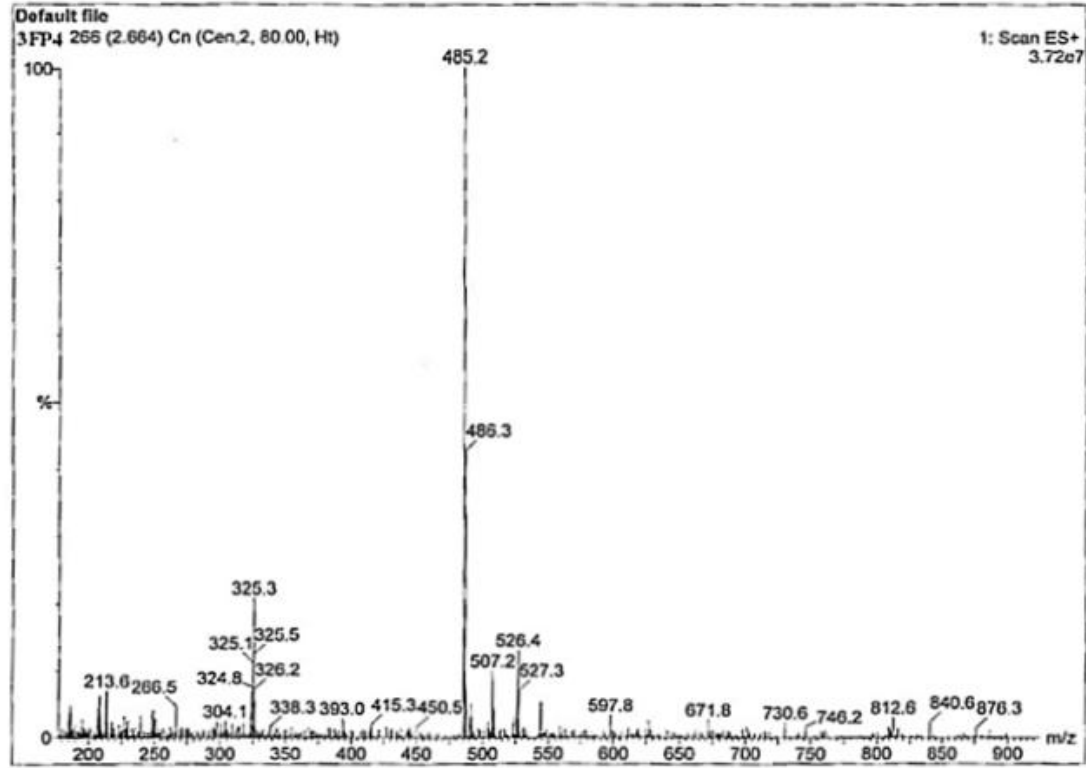
	%C	%H	%N
Hesaplanan	71.26	5.94	5.58
Bulunan	70.92	5.80	5.65

Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 485.2 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.40(yayvan s, 2H, piperazin-CH₂), 2.57-2.58(m, 2H, piperazin-CH₂), 3.28-3.30(m, 2H, piperazin-CH₂), 3.63(s, 2H, fl-CH₂), 3.80(s, 6H, OCH₃), 3.87(yayvan s, 2H, piperazin-CH₂), 6.55(d, 2H, 3'',5''-H), 6.85(s, 1H, 3-H), 7.25(td, 1H, 4''-H), 7.42-7.53(m, 3H, 6,4',5'-H), 7.60(d, 1H, j_{8,7}=8.00 Hz, 8-H), 7.72(td, 1H, 7-H), 7.83-7.85(m, 1H, 6'-H), 7.91(s, 1H, 2'-H), 8.24(dd, 1H, j_{5,6}=8.00 Hz, j_{5,7}=1.60 Hz, 5-H).

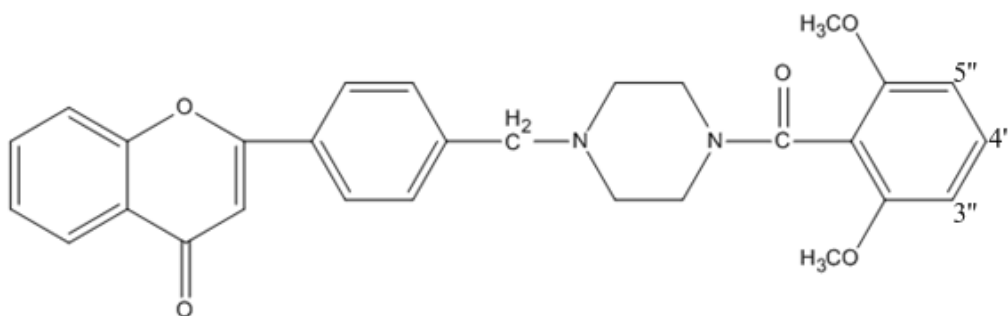


Şekil 3.21. 3'-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**3FP4**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.22. 3

3.2.8. 2-(4-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 4'-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP4) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**4H**), 0.1 g (0.499 mmol) 2,6-dimetoksi benzoil klorür ve 0.03 g (0.283 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.15 g ürün elde edildi.

Verim: %65.21 E.N : 160°C

R_f Değeri: R_f=0.376 (Solvan B)
R_f=0.042 (Solvan D)

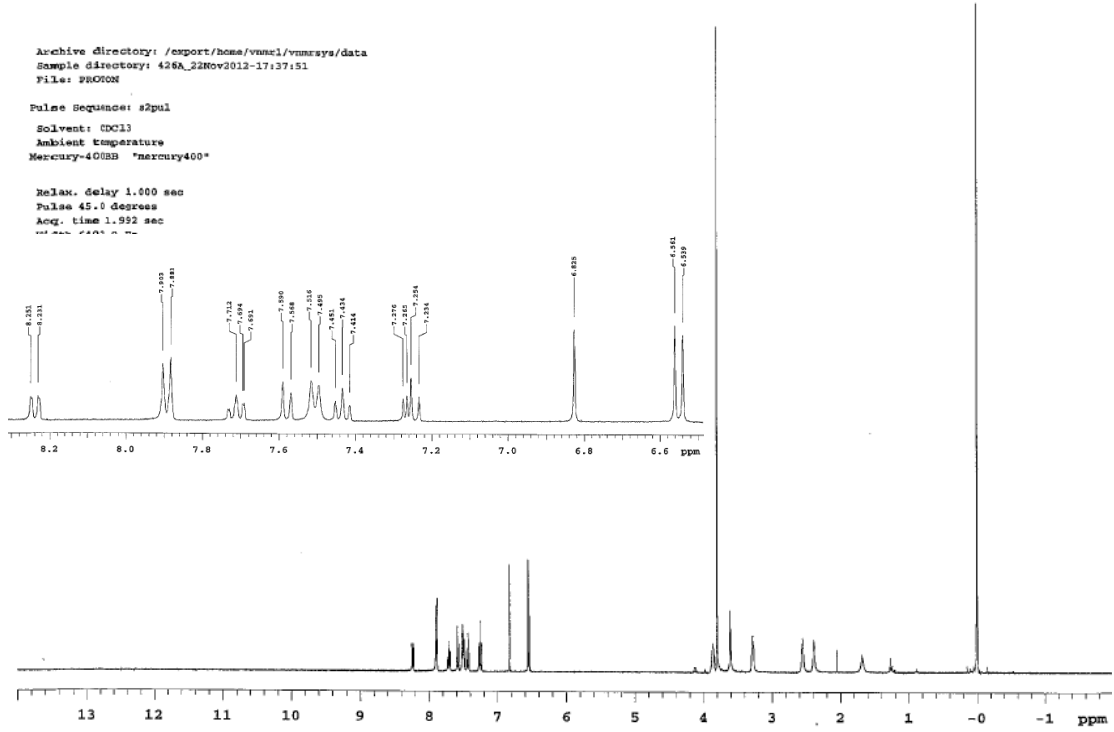
Molekül Ağırlığı: 484,543

Elemental Analiz (C₂₉H₂₈N₂O₅)

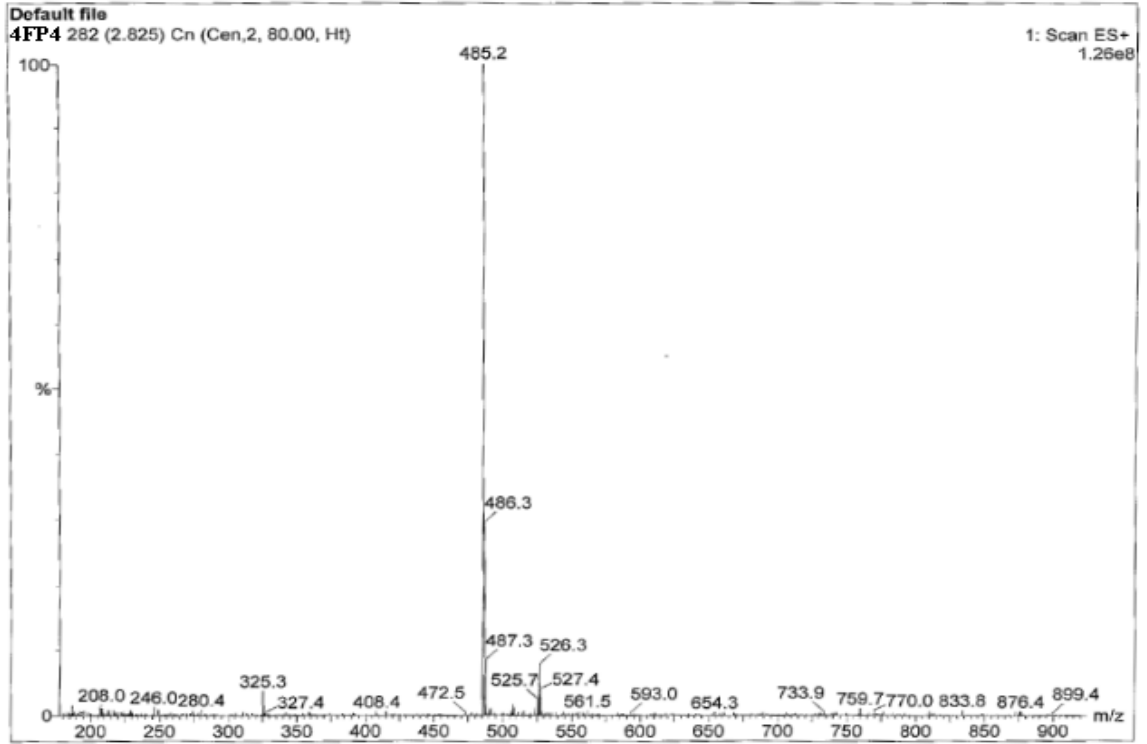
	%C	%H	%N
Hesaplanan	71.88	5.82	5.78
Bulunan	71.63	5.91	5.84

Kütle Spektromu (ESI+) m/z (%X)= 485.2 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektromu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.38-2.55(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.28(yayvan s, 2H, piperazin-CH₂), 3.80(s, 6H, OCH₃), 3.86(yayvan s, 2H, piperazin-CH₂), 3.61(s, 2H, fl-CH₂), 6.54-6.56(d, 2H, 3'',5''-H), 6.82(s, 1H, 3-H), 7.26(td, 1H, 4''-H), 7.43(td, 1H, 6-H), 7.50(d, 2H, j_o=8.40 Hz, 3',5'-H), 7.57(d, 1H, j_{8,7}=8.80 Hz, 8-H), 7.70(td, 1H, 7-H), 7.89(d, 2H, j_o=8.00 Hz, 2',6'-H), 8.24(d, 1H, j_{5,6}=8.00 Hz, 5-H).

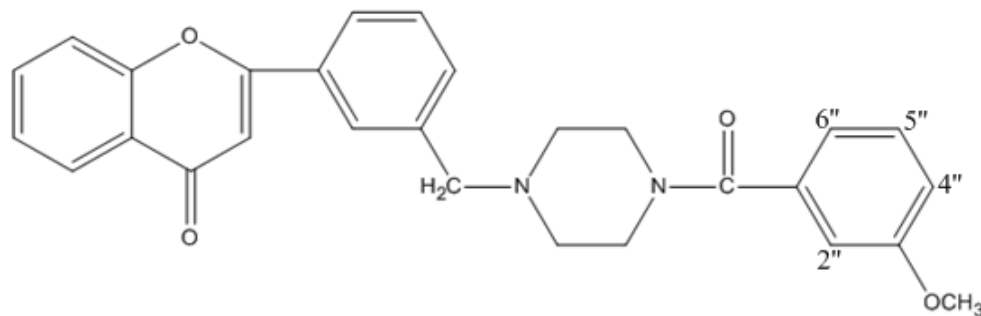


Şekil 3.23. 4'-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP4**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.24. 4'-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP4**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.9. 2-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 3'-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP5) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**3H**), 0.07 ml (0.470 mmol) 3-metoksi benzoil klorür ve 0.03 g (0.283 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.13 g ürün elde edildi.

Verim: %61.91 E.N : 98°C

R_f Değeri: R_f=0.375 (Solvan B)
R_f=0.18 (Solvan D)

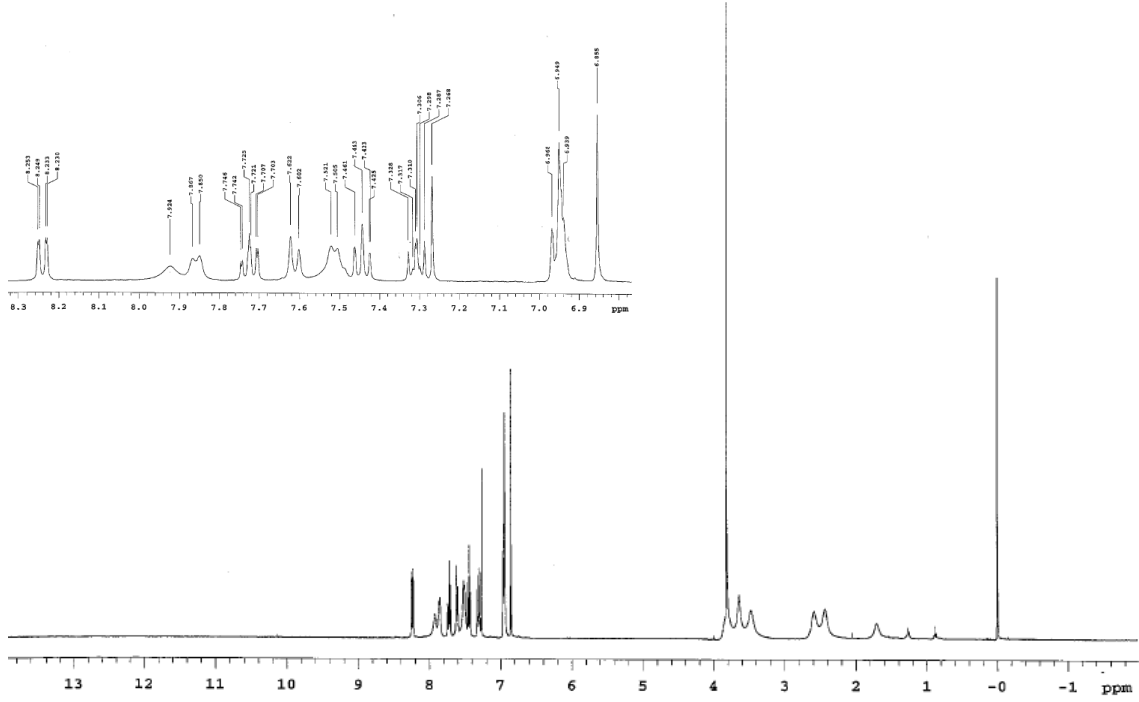
Molekül Ağırlığı: 454,517

Elemental Analiz (C₂₈H₂₆N₂O₄)

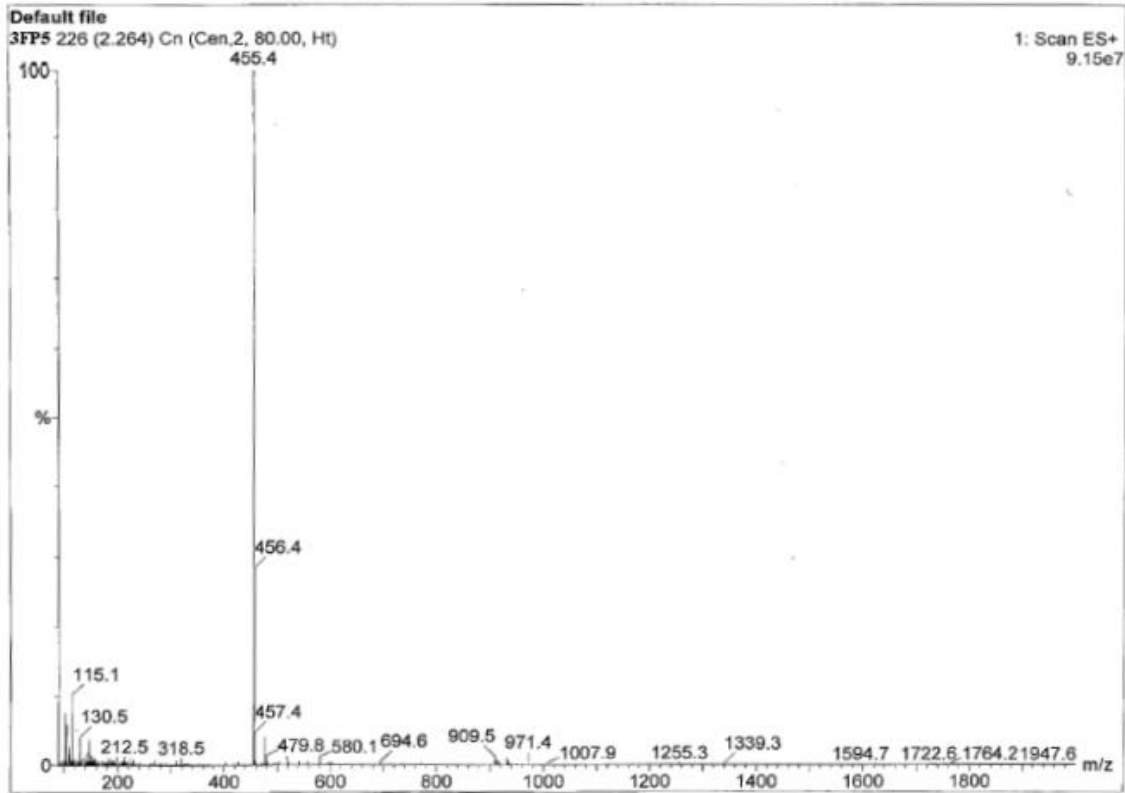
	%C	%H	%N
Hesaplanan	73.99	5.77	6.16
Bulunan	73.62	5.78	6.21

Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 455.4 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.44-2.59(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.47-3.64(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.82(s, 5H, fl-CH₂, OCH₃), 6.86(s, 1H, 3-H), 6.94-6.97(m, 3H, 2'',5'',6''-H), 7.30(td, 1H, 4''-H), 7.43-7.52(m, 3H, 6,4',5'-H), 7.61(d, 1H, j_{8,7}=8.00 Hz, 8-H), 7.72(td, 1H, 7-H), 7.85-7.92(m, 2H, 2',6'-H), 8.24(dd, 1H, j_{5,6}=8.00 Hz, j_{5,7}=2.80 Hz, 5-H).

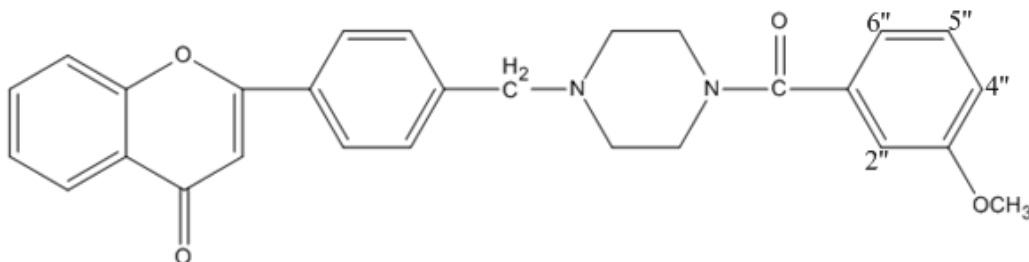


Şekil 3.25. 3'-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**3FP5**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.26. 3'-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**3FP5**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.10. 2-(4-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 4'-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP5) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**4H**), 0.07 ml (0.470 mmol) 3-metoksi benzoil klorür ve 0.03 g (0.283 mmol) Na_2CO_3 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.16 g ürün elde edildi.

Verim: %76.19 E.N : 143°C

R_f Değeri: R_f=0.317 (Solvan B)
R_f=0.086 (Solvan D)

Molekül Ağırlığı: 454,517

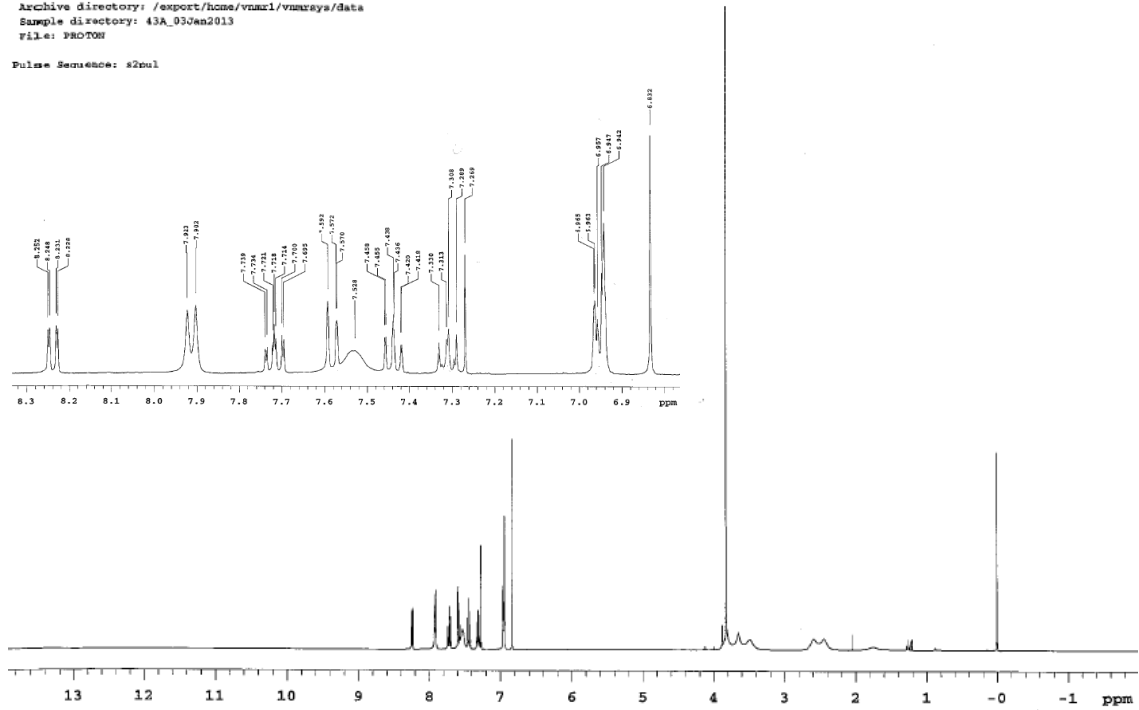
Elemental Analiz (C₂₈H₂₆N₂O₄)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	73.99	5.77	6.16
Bulunan	73.75	5.90	6.18

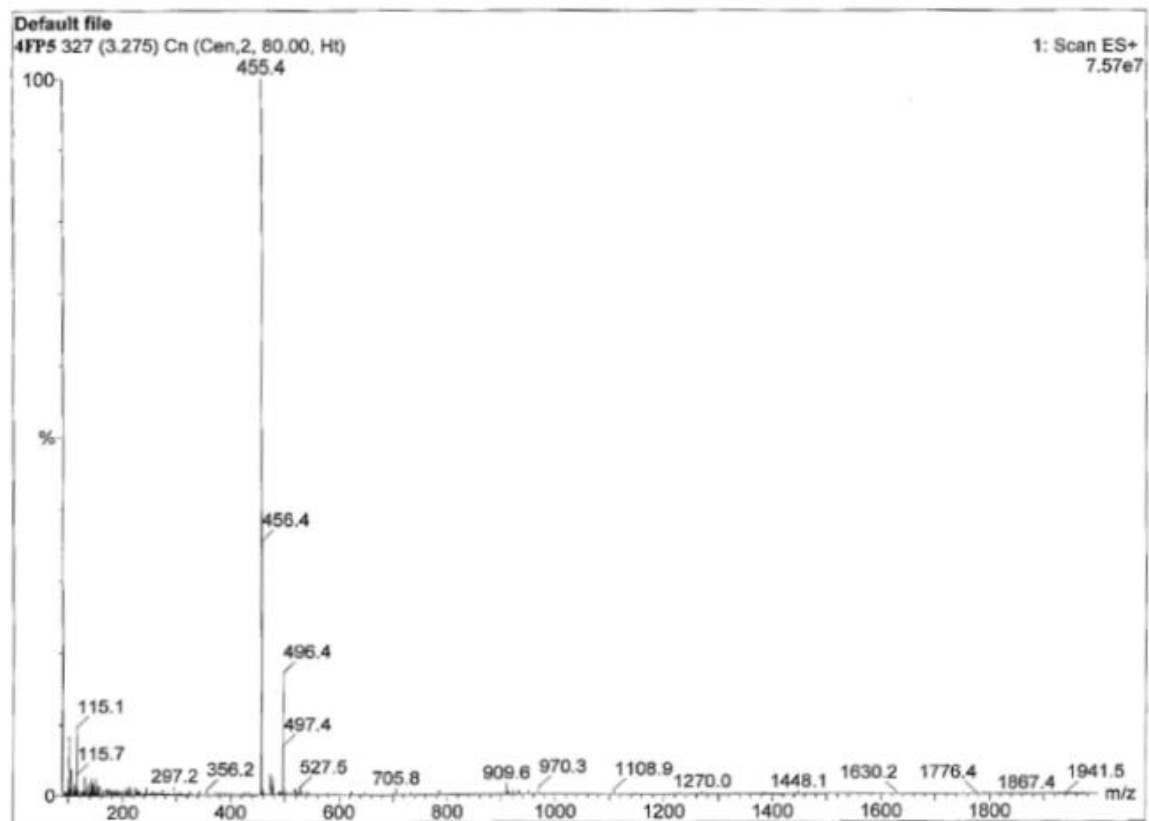
Kütle Spektromu (ESI+) m/z (%X)= 455.4 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektromu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.45-2.59(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.49-3.64(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.82(yayvan s, 5H, OCH₃, fl-CH₂), 6.83(s, 1H, 3-H), 6.94-6.97(m, 3H, 2'',5'',6''-H), 7.31(td, 1H, 4''-H), 7.43(td, 1H, 6-H), 7.53-7.59(m, 3H, 8,3',5'-H), 7.71(td, 1H, 7-H), 7.91(d, 2H, j_o=8.40 Hz, 2',6'-H), 8.24(dd, 1H, j_{5,6}=8.40 Hz, j_{5,7}=1.60 Hz, 5-H).

```
Archive directory: /export/home/vnarl/vnarrays/data
Sample directory: 43A_03Jan2013
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
```

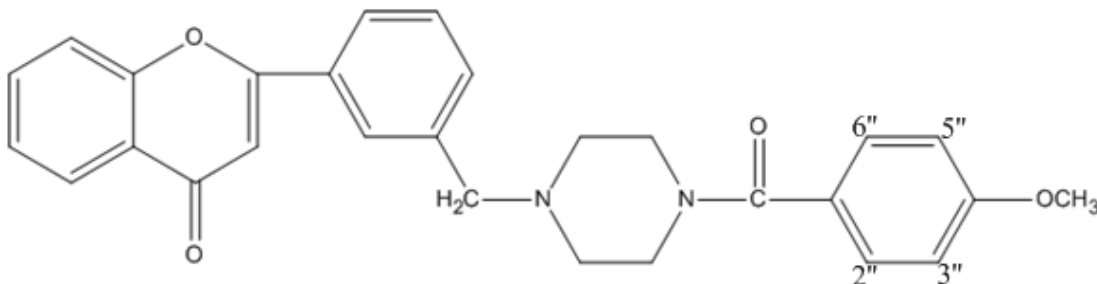


Şekil 3.27. 4'-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP5**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.28. 4'-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP5**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.11. 2-(3-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 3'-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP6) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**3H**), 0.07 ml (0.470 mmol) 4-metoksi benzoil klorür ve 0.03 g (0.285 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 9 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.15 g ürün elde edildi.

Verim: %71.42 E.N : 97°C

R_f Değeri: R_f=0.362 (Solvan B)
R_f=0.12 (Solvan D)

Molekül Ağırlığı: 454.517

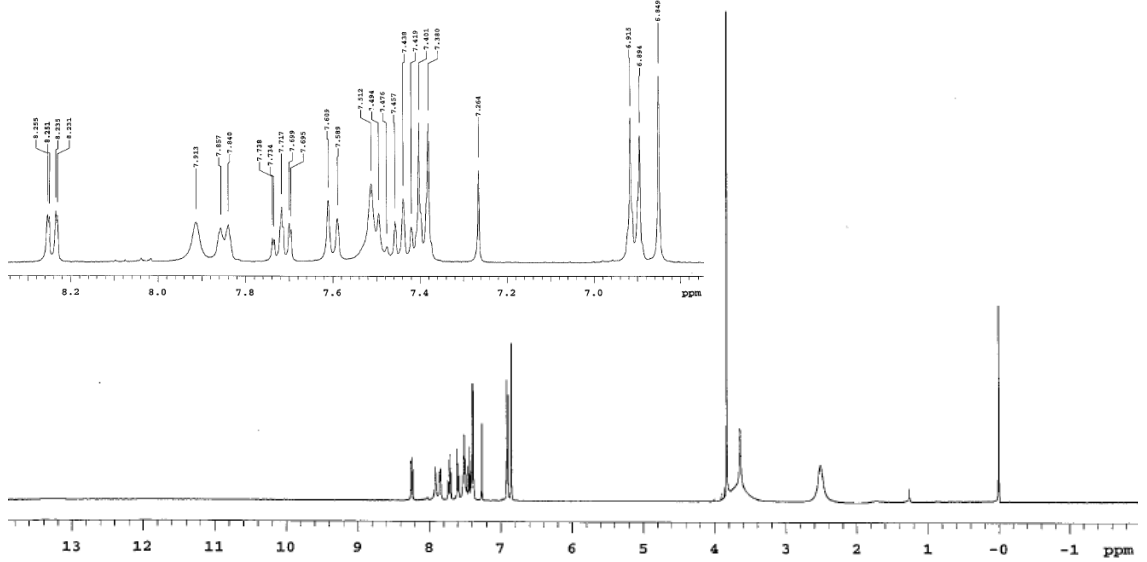
Elemental Analiz (C₂₈H₂₆N₂O₄-0.1 C₄H₈O₂(Etilasetat))

	%C	%H	%N
Hesaplanan	73.60	5.83	6.04
Bulunan	73.50	5.67	6.13

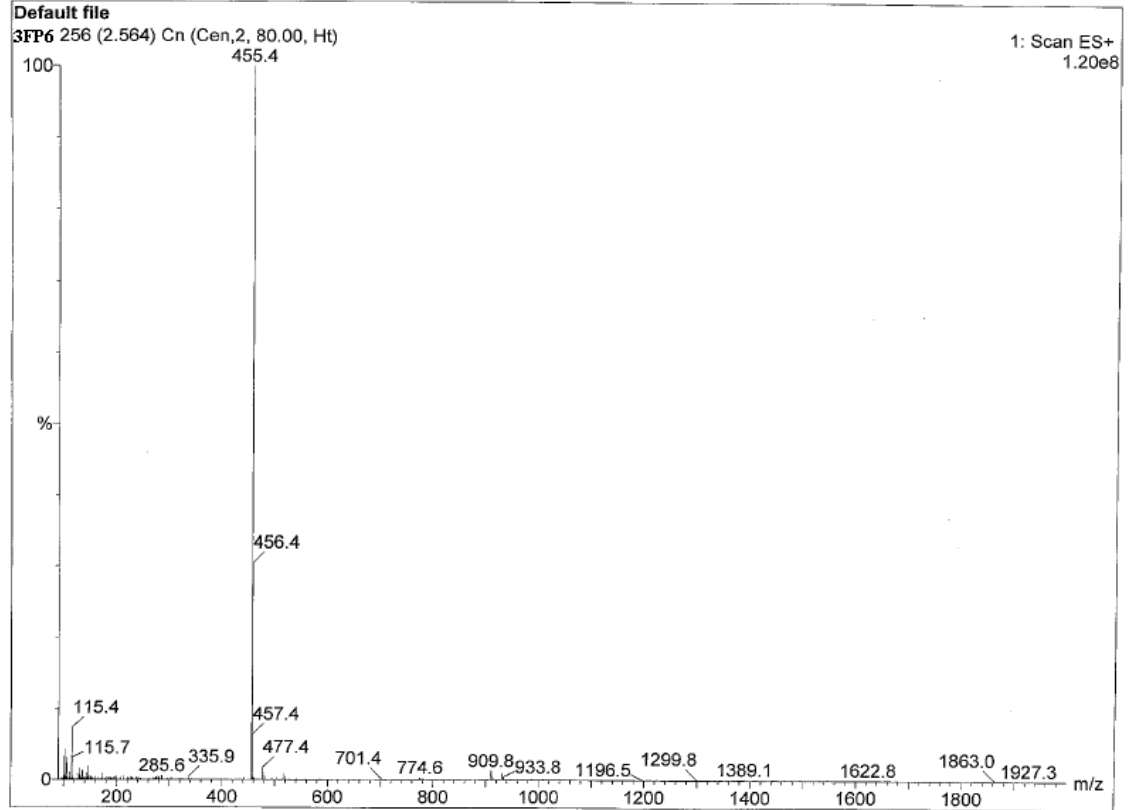
Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 455.4 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.51(yayvan s, 4H, piperazin-CH₂), 3.64-3.82(m, 9H, fl-CH₂, OCH₃, piperazin-CH₂), 6.85(s, 1H, 3-H), 6.90(d, 2H, j_o=8.40 Hz, 3'',5''-H), 7.39(d, 2H, j_o=8.40 Hz, 2'',6''-H), 7.42-7.51(m, 3H, 6,4',5'-H), 7.60(d, 1H, j_{8,7}=8.00 Hz, 8-H), 7.71(td, 1H, 7-H), 7.84-7.86(m, 1H, 6'-H), 7.91(s, 1H, 2'-H), 8.24(dd, 1H, j_{5,6}=8.00 Hz, j_{5,7}=1.60 Hz, 5-H).

Archive directory: /export/home/vnazi/vnmrsws/data
 Sample directory: 34A_30Jan2013
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Temp: 25.0 C / 298.1 K
 Mercury-400BB "Mercury400"

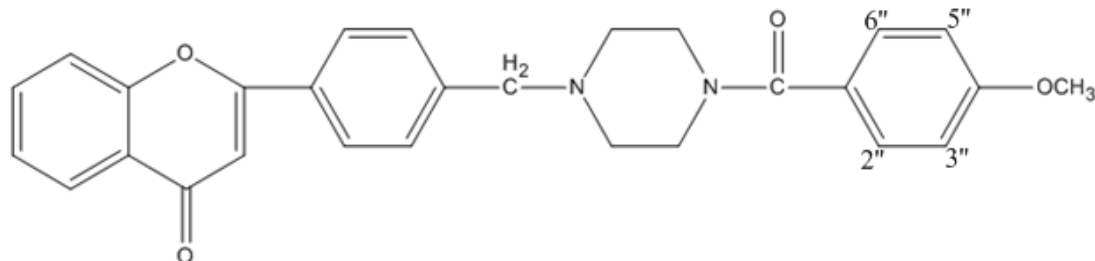


Şekil 3.29. 3'-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**3FP6**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.30. 3'-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**3FP6**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.12. 2-(4-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 4'-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP6) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**4H**), 0.07 ml (0.470 mmol) 4-metoksi benzoil klorür ve 0.03 g (0.283 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 9 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.17 g ürün elde edildi.

Verim: %80.95 E.N : 170°C

R_f Değeri: R_f=0.317 (Solvan B)
R_f=0.086 (Solvan D)

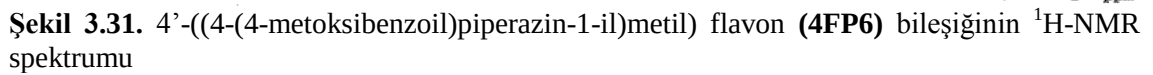
Molekül Ağırlığı: 454.517

Elemental Analiz (C₂₈H₂₆N₂O₄)

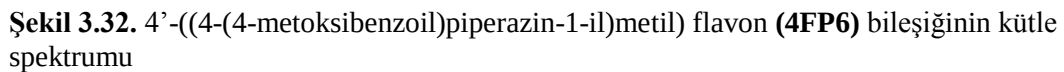
	%C	%H	%N
Hesaplanan	73.99	5.77	6.16
Bulunan	73.97	5.79	6.05

Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 455.4 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.50(yayvan s, 4H, piperazinCH₂), 3.62(yayvan s, 6H, fl-CH₂, piperazin-CH₂), 3.83(s, 3H, OCH₃), 6.83(s, 1H, 3-H), 6.90(d, 2H, j_o=8.40 Hz, 3'',5''-H), 7.39(d, 2H, j_o=8.80 Hz, 2'',6''-H), 7.43(td, 1H, 6-H), 7.50(d, 2H, j_o=8.00 Hz, 3',5'-H), 7.57(d, 1H, j_{8,7}=8.00 Hz, 8-H), 7.71(td, 1H, 7-H), 7.90(d, 2H, j_o=8.00 Hz, 2',6'-H), 8.24(dd, 1H, j_{5,6}=8.00 Hz, j_{5,7}=1.16 Hz, 5-H).

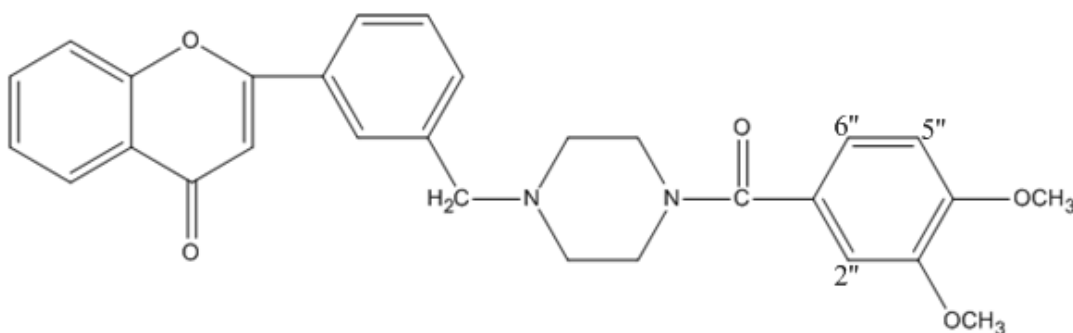


Şekil 3.31. 4'-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP6**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.32. 4'-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP6**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.13. 2-(3-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 3'-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP7) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**3H**), 0.1 g (0.499 mmol) 3,4-dimetoksi benzoil klorür ve 0.1 g (0.094 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 9 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.1 g ürün elde edildi.

Verim: %43.47 E.N : 129°C

R_f Değeri: R_f=0.36 (Solvan B)
R_f=0.113 (Solvan D)

Molekül Ağırlığı: 484,543

Elemental Analiz (C₂₉H₂₈N₂O₅)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	71.88	5.82	5.78
Bulunan	71.69	5.82	5.81

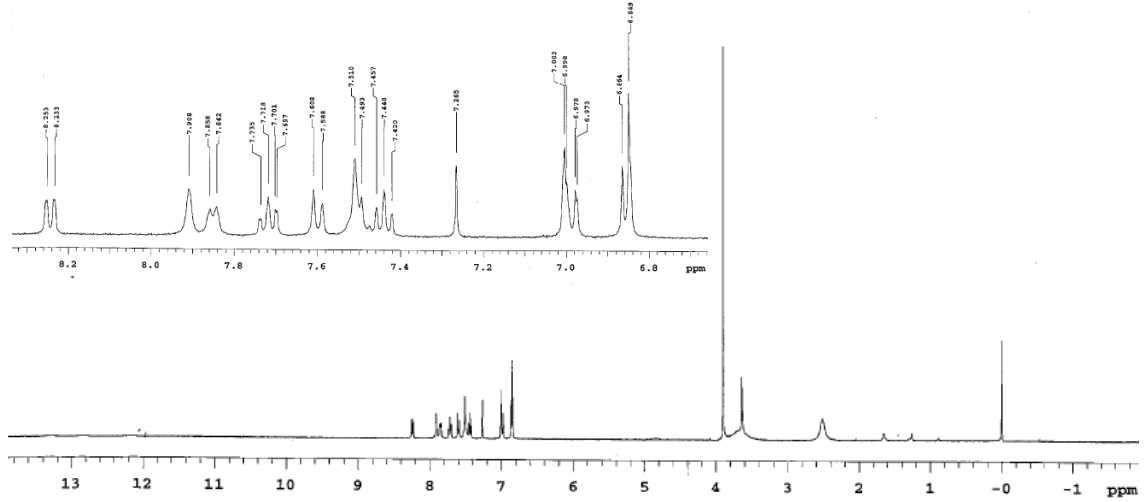
Kütle Spektromu (ESI+) m/z (%X)= 485.4 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektromu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.51(yayvan s, 4H, piperazin-CH₂), 3.64-3.90(m, 12H, fl-CH₂, OCH₃, piperazin-CH₂), 6.85-6.86(m, 2H, 3,5''-H), 6.97-7.00(m, 2H, 2'',6''-H), 7.42-7.51(m, 3H, 6,4',5'-H), 7.60(d, 1H, j_{8,7}=8.00 Hz, 8-H), 7.71(s, 1H, 7-H), 7.84-7.86(m, 1H, 6'-H), 7.90(s, 1H, 2'-H), 8.24(d, 1H, j_{5,6}=8.00 Hz, 5-H).

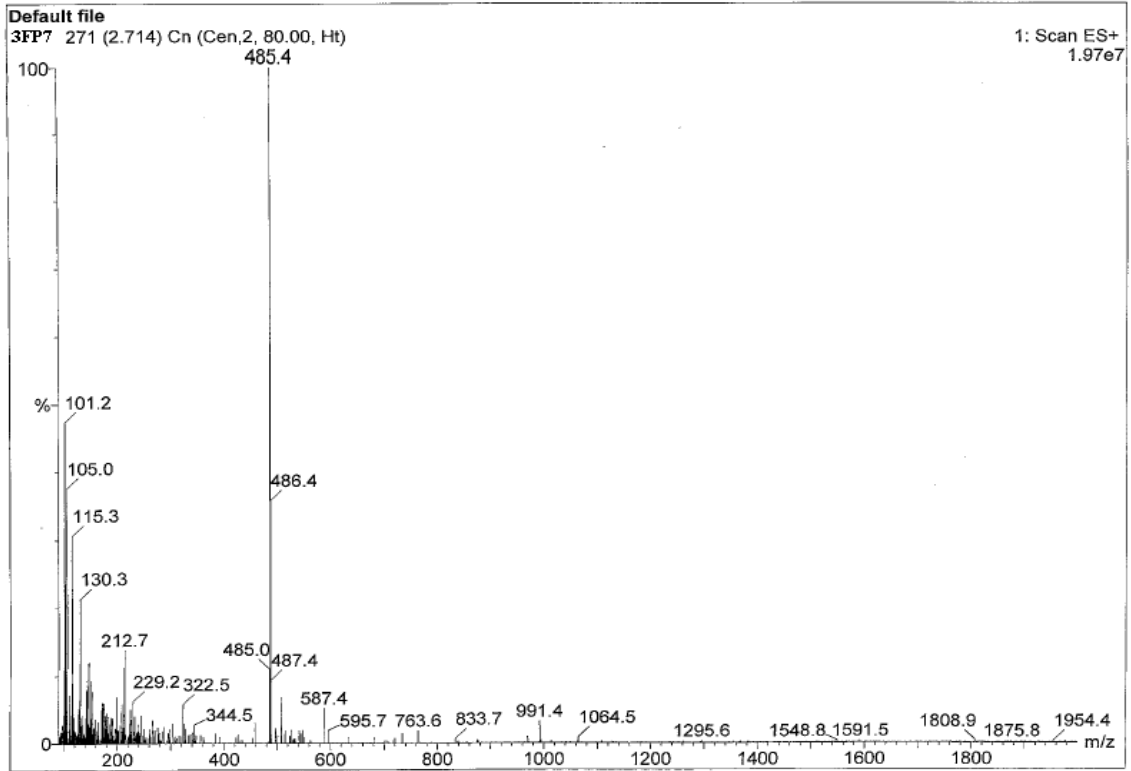
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: 334A_36Jan2013
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Temp: 25.0 C / 298.1 K
Mercury-400MS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
a - - - - -

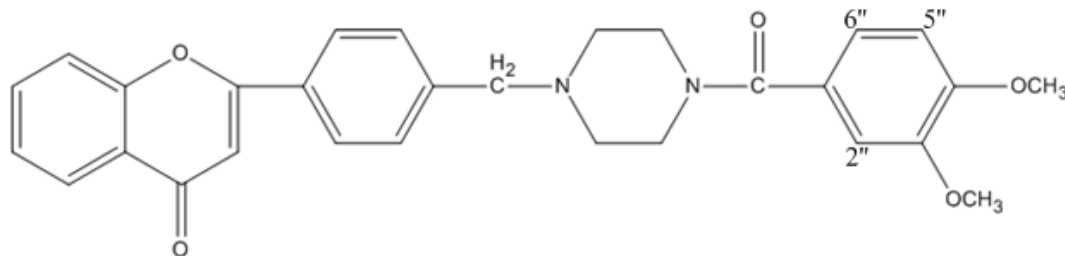


Şekil 3.33. 3'-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**3FP7**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.34. 3'-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**3FP7**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.14. 2-(4-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 4'-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP7) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**4H**), 0.1 g (0.499 mmol) 3,4-dimetoksi benzoil klorür ve 0.1 g (0.094 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 9 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.08 g ürün elde edildi.

Verim: %34.78 E.N : 75°C

R_f Değeri: R_f=0.345 (Solvan B)
R_f=0.069 (Solvan D)

Molekül Ağırlığı: 484,543

Elemental Analiz (C₂₉H₂₈N₂O₅)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	71.88	5.82	5.78
Bulunan	71.75	5.53	5.79

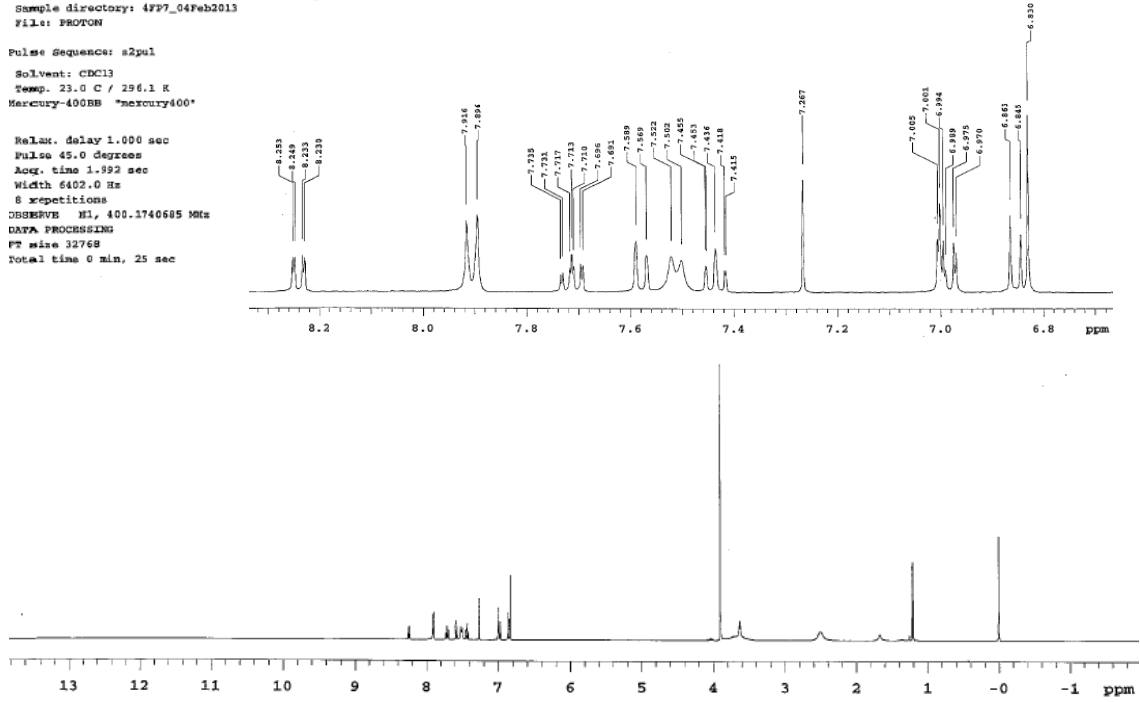
Kütle Spektromu (ESI+) m/z (%X)= 485.4 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektromu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.50(yayvan s, 4H, piperazin-CH₂), 3.63(yayvan s, 6H, fl-CH₂, piperazin-CH₂), 3.90(s, 6H, OCH₃), 6.83(s, 1H, 3-H), 6.85(d, 1H, j_{5'',6''}=8.00 Hz, 5''-H), 6.97-7.00(m, 2H, 2'',6''-H), 7.43(td, 1H, 6-H), 7.51(d, 2H, j₀=8.00 Hz, 3',5'-H), 7.57(d, 1H, j_{8,7}=8.00 Hz, 8-H), 7.71(td, 1H, 7-H), 7.90(d, 2H, j₀=8.00 Hz, 2',6'-H), 8.24(dd, 1H, j_{5,6}=8.00 Hz, j_{5,7}=1.16 Hz, 5-H).

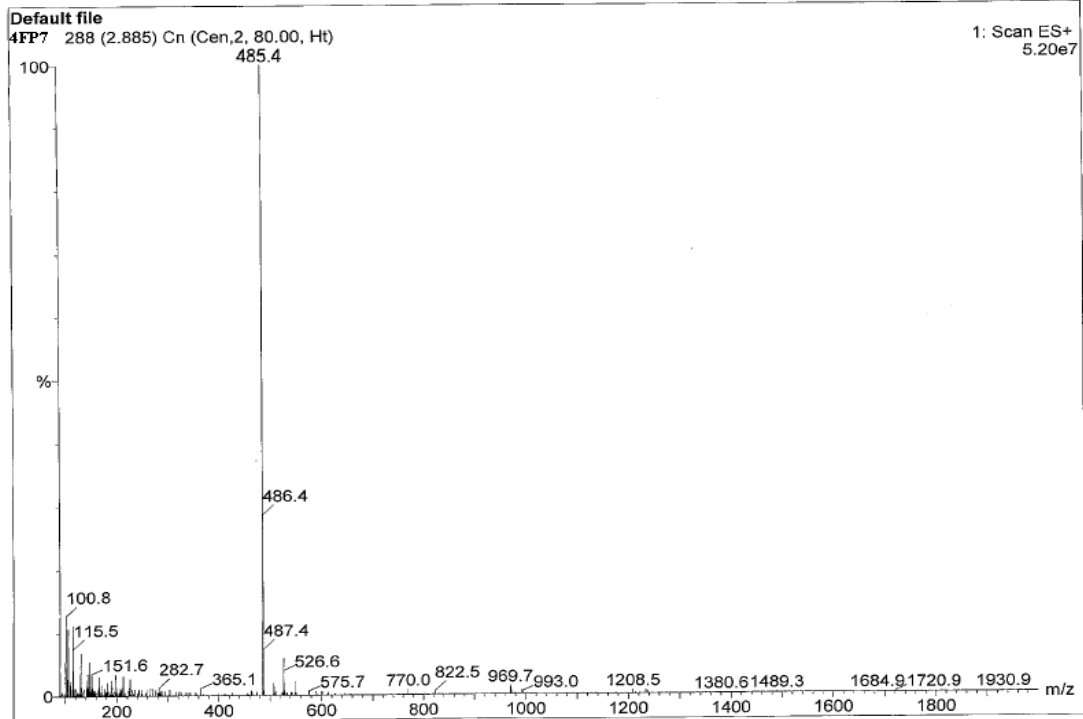
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsya/data
 Sample directory: 4FP7_04Feb2013
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Temp: 23.0 C / 296.1 K
 Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE M1, 400.1740585 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

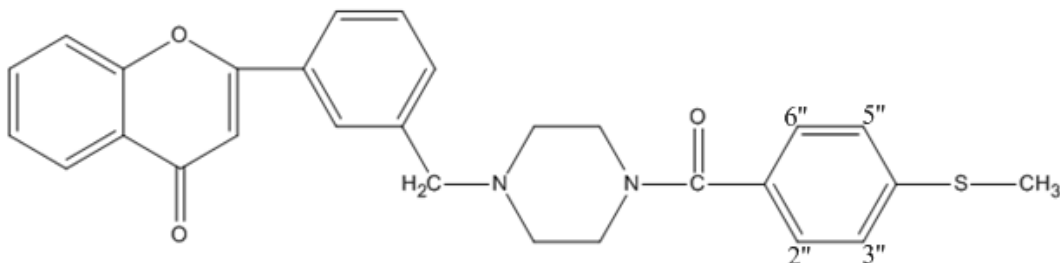


Şekil 3.35. 4'-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP7**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.36. 4'-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP7**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.15. 2-(3-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 3'-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP8) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**3H**), 0.09 g (0.482 mmol) 4-(metiltiyobenzoil) klorür ve 0.03 g (0.283 mmol) Na_2CO_3 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.16 g ürün elde edildi.

Verim: %72.72 E.N : 113°C

R_f Değeri: R_f=0.36 (Solvan B)
R_f=0.25 (Solvan D)

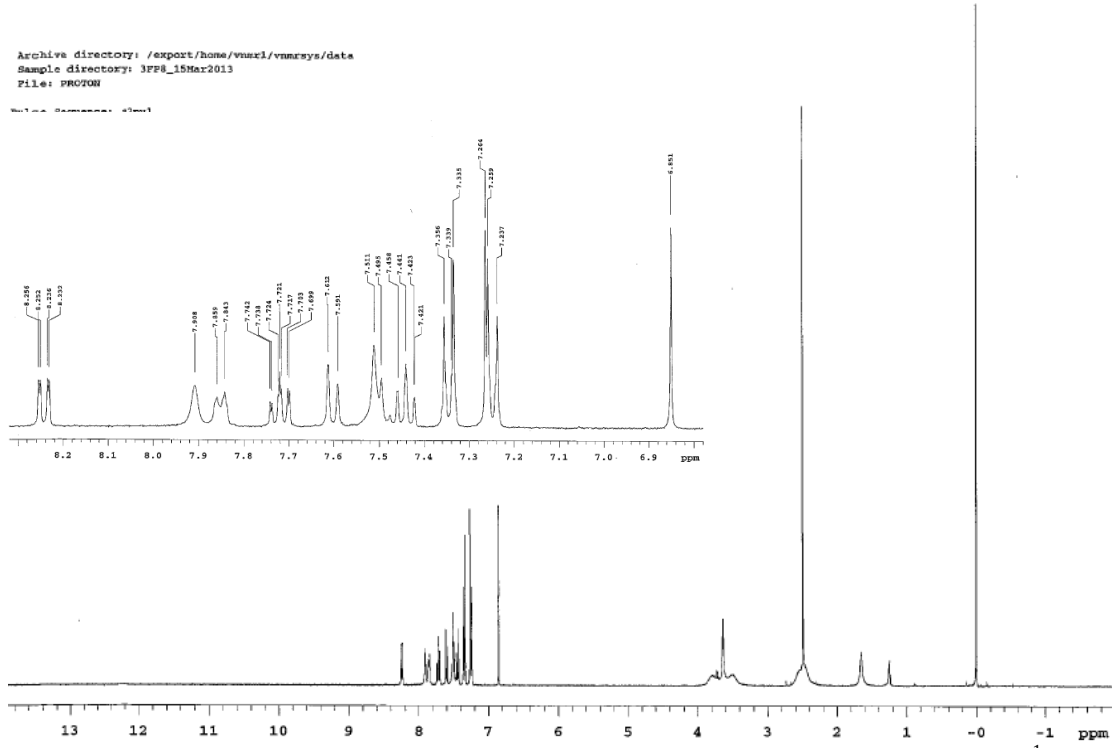
Molekül Ağırlığı: 470,582

Elemental Analiz (C₂₈H₂₆N₂O₃S·H₂O)

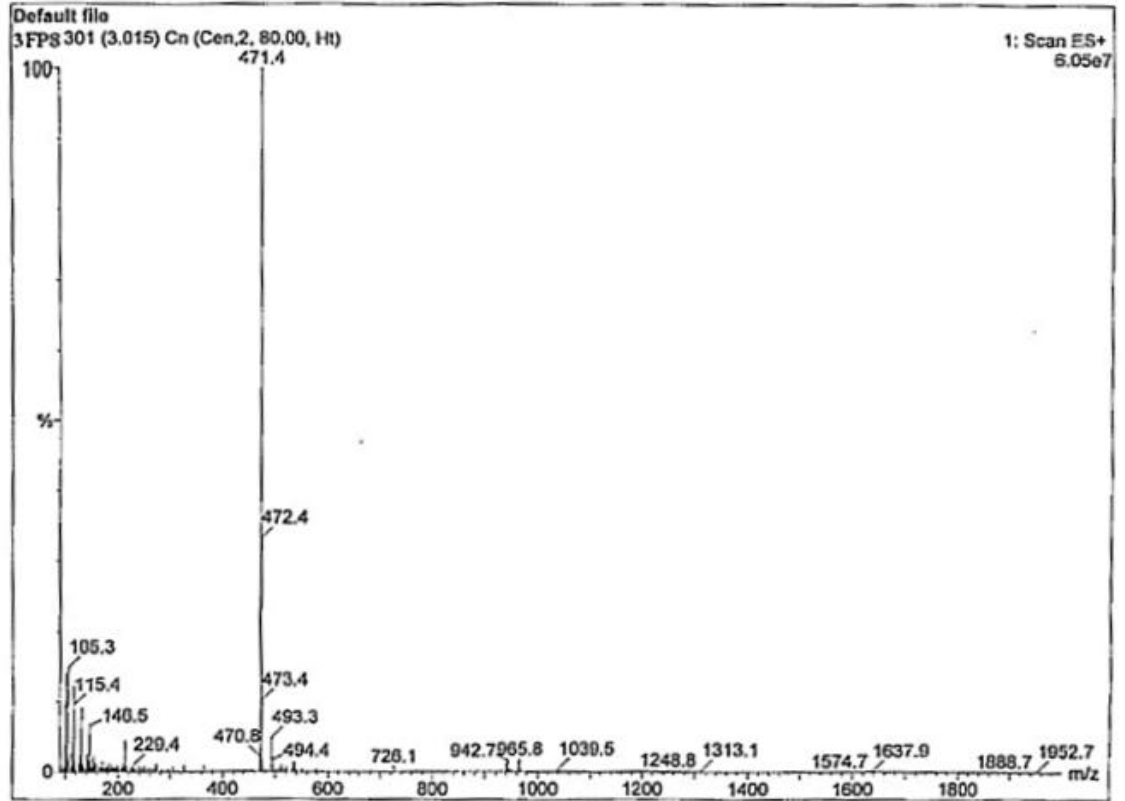
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	68.82	5.78	5.74	6.55
Bulunan	68.91	5.65	5.89	6.55

Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 471.4 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 1.65(yayvan s, 2H, piperazin-CH₂), 2.49(yayvan s, 7H, SCH₃, piperazin-CH₂), 3.52(yayvan s, 2H, piperazin-CH₂), 3.63(s, 2H, fl-CH₂), 6.85(s, 1H, 3-H), 7.26(d, 2H, j_o=2.00 Hz, 3'',5''-H), 7.35(d, 2H, j_o=8.40 Hz, 2'',6''-H), 7.42-7.51(m, 3H, 6,4',5'-H), 7.60(d, 1H, j_{8,7}=8.40 Hz, 8-H), 7.72(td, 1H, 7-H), 7.84-7.86(m, 1H, 6'-H), 7.90(s, 1H, 2'-H), 8.24(dd, 1H, j_{5,6}=8.00 Hz, j_{5,7}=1.60 Hz, 5-H).

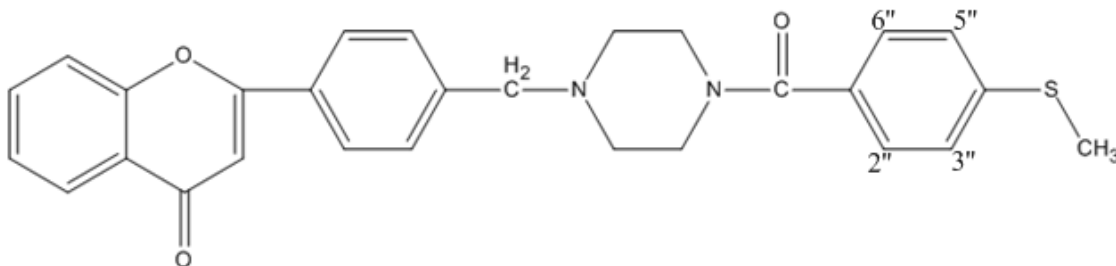


Şekil 3.37. 3'-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**3FP8**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.38. 3'-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**3FP8**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.16. 2-(4-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 4'-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP8) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**4H**), 0.09 g (0.482 mmol) 4-(metiltiyobenzoil) klorür ve 0.03 g (0.283 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.17 g ürün elde edildi.

Verim: %77.27 E.N : 180°C

R_f Değeri: R_f=0.425 (Solvan B)
R_f=0.071 (Solvan D)

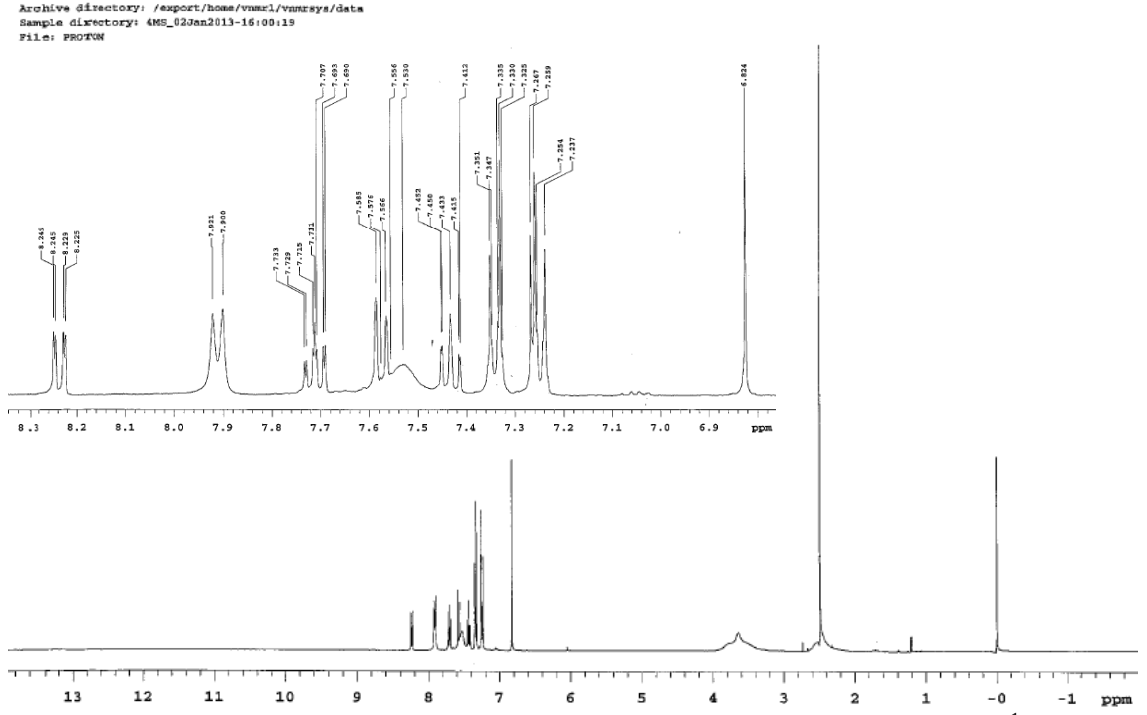
Molekül Ağırlığı: 470,582

Elemental Analiz (C₂₈H₂₆N₂O₃S)

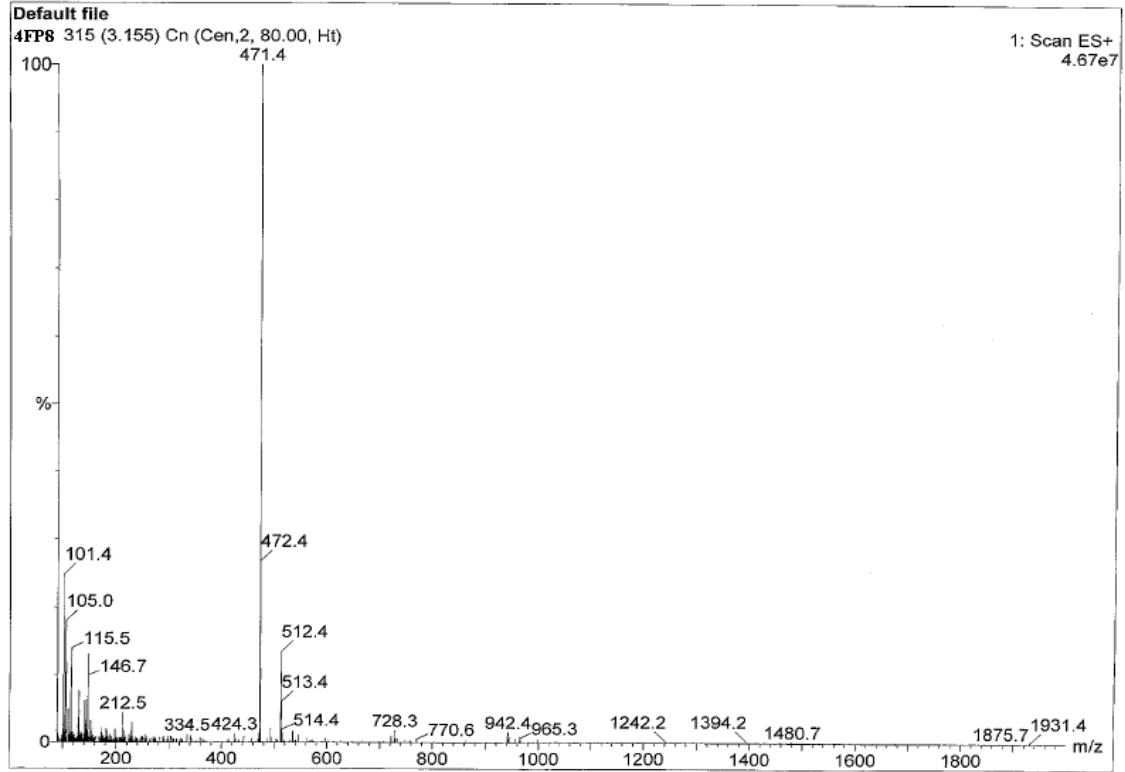
	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan	71.46	5.57	5.95	6.81
Bulunan	71.57	5.36	5.96	6.84

Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 471.4 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.49(yayvan s, 7H, SCH₃, piperazin-CH₂), 3.65(yayvan s, 6H, fl-CH₂, piperazin-CH₂), 6.82(s, 1H, 3-H), 7.25(d, 2H, j_o=5.20 Hz, 3'',5''-H), 7.34(d, 2H, j_o=8.40 Hz, 2'',6''-H), 7.43(td, 1H, 6-H), 7.53-7.58(m, 3H, 8, 3',5'-H), 7.71(td, 1H, 7-H), 7.91(d, 2H, j_o=8.40 Hz, 2',6'-H), 8.23(dd, 1H, j_{5,6}=8.00 Hz, j_{5,7}=1.60 Hz, 5-H).

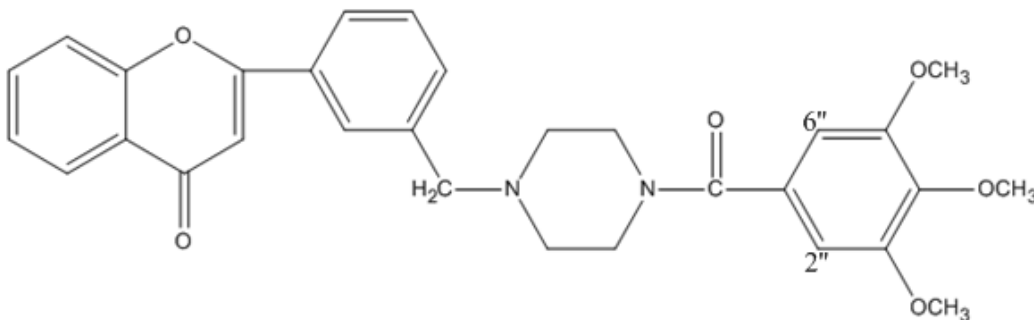


Şekil 3.39. 4'-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP8**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.40. 4'-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP8**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.17. 2-(3-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 3'-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP9) sentezi



0.15 g (0.469 mmol) 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**3H**), 0.1 g (0.433 mmol) 3,4,5-trimetoksi benzoil klorür ve 0.03 g (0.283 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.09 g ürün elde edildi.

Verim: %37.57 E.N : 78°C

R_f Değeri: R_f=0.349 (Solvan B)
R_f=0.159 (Solvan D)

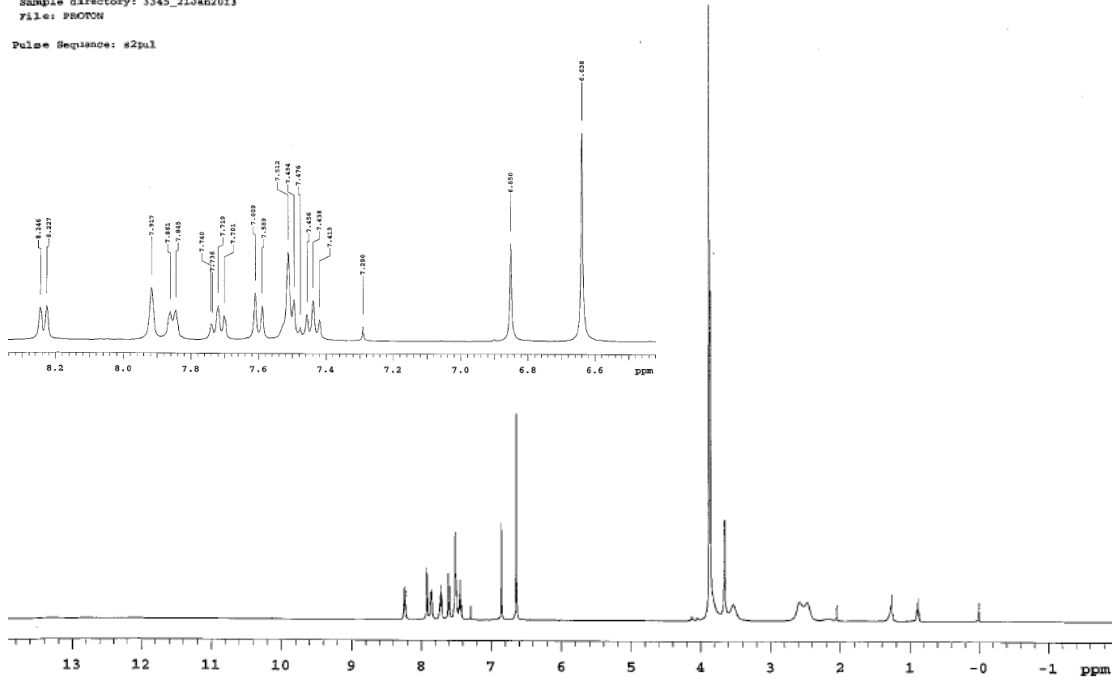
Molekül Ağırlığı: 514,569

Elemental Analiz (C₃₀H₃₀N₂O₆-0.4 C₄H₈O₂(Etilasetat))

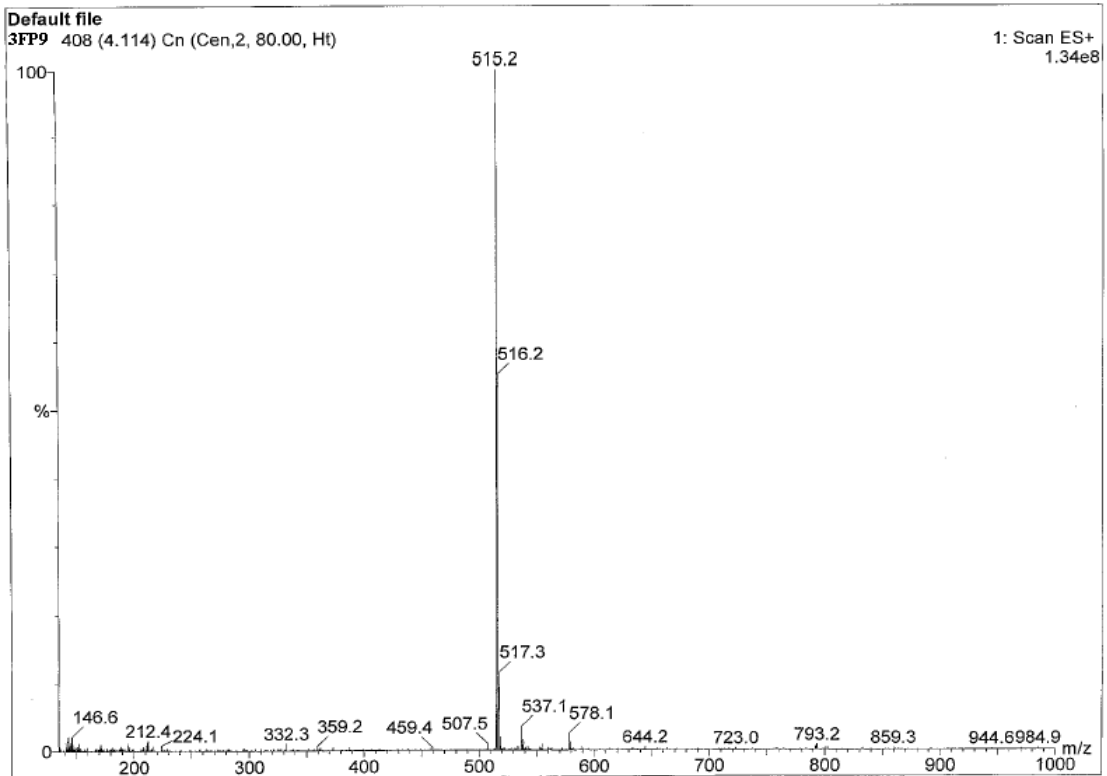
	%C	%H	%N
Hesaplanan	69.01	6.08	5.09
Bulunan	69.21	6.43	5.22

Kütle Spektromu (ESI+) m/z (%X)= 515.3 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektromu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.47-2.58(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.52(yayvan s, 2H, piperazin-CH₂), 3.65(s, 2H, fl-CH₂), 3.85-3.87(m, 11H, OCH₃, piperazin-CH₂), 6.64(s, 2H, 2'',6''-H), 6.85(s, 1H, 3-H), 7.42-7.51(m, 3H, 6,4',5'-H), 7.60(d, 2H, j_{8,7}=8.00 Hz, 8-H), 7.72(td, 1H, 7-H), 7.84-7.86(m, 1H, 6'-H), 7.91(s, 1H, 2'-H), 8.24(d, 1H, j_{5,6}=7.60 Hz, 5-H).

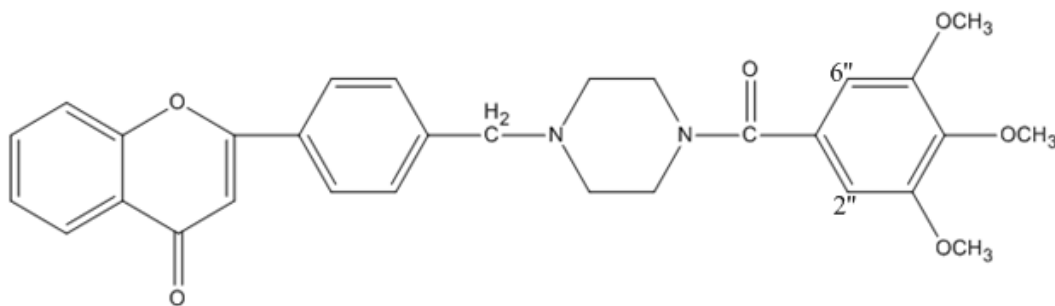


Şekil 3.41. 3'-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)flavon (**3FP9**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.42. 3'-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)flavon (**3FP9**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.18. 2-(4-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)-4H-kromen-4-on= 4'-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP9) sentezi



0.15 g (0.468 mmol) 4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**4H**), 0.1 g (0.433 mmol) 3,4,5-trimetoksi benzoil klorür ve 0.03 g (0.283 mmol) Na₂CO₃ 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.1 g ürün elde edildi.

Verim: %41.66 E.N : 170°C

R_f Değeri: R_f=0.312 (Solvan B)
R_f=0.053 (Solvan D)

Molekül Ağırlığı: 514,569

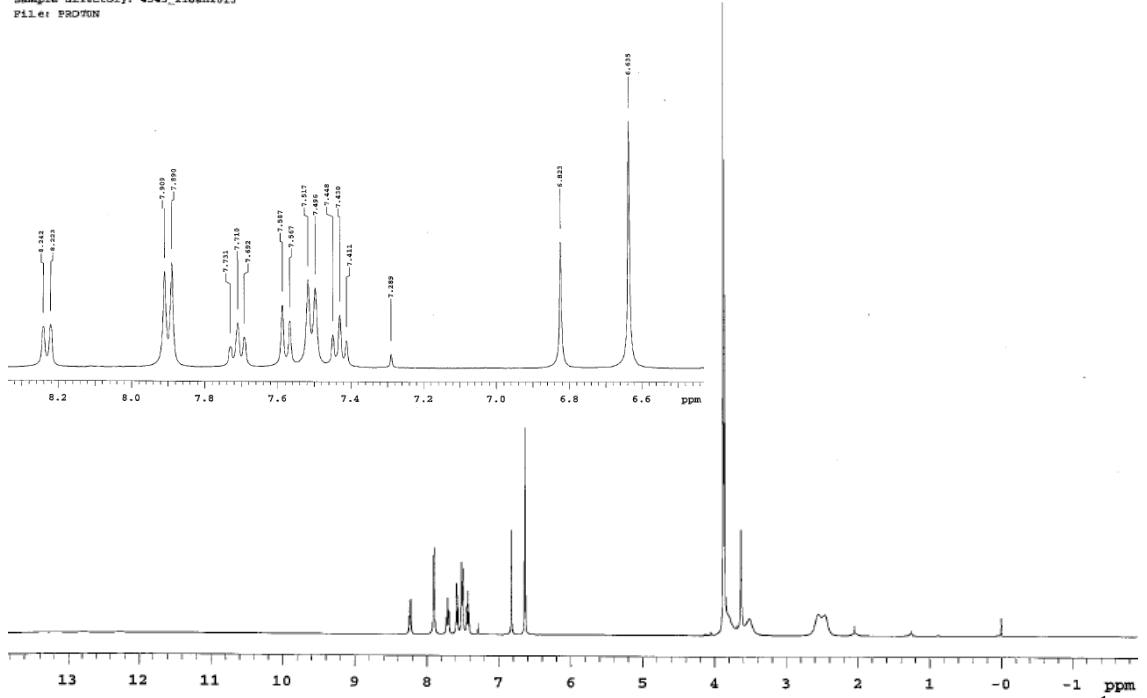
Elemental Analiz (C₃₀H₃₀N₂O₆)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	70.02	5.88	5.44
Bulunan	69.94	5.95	5.44

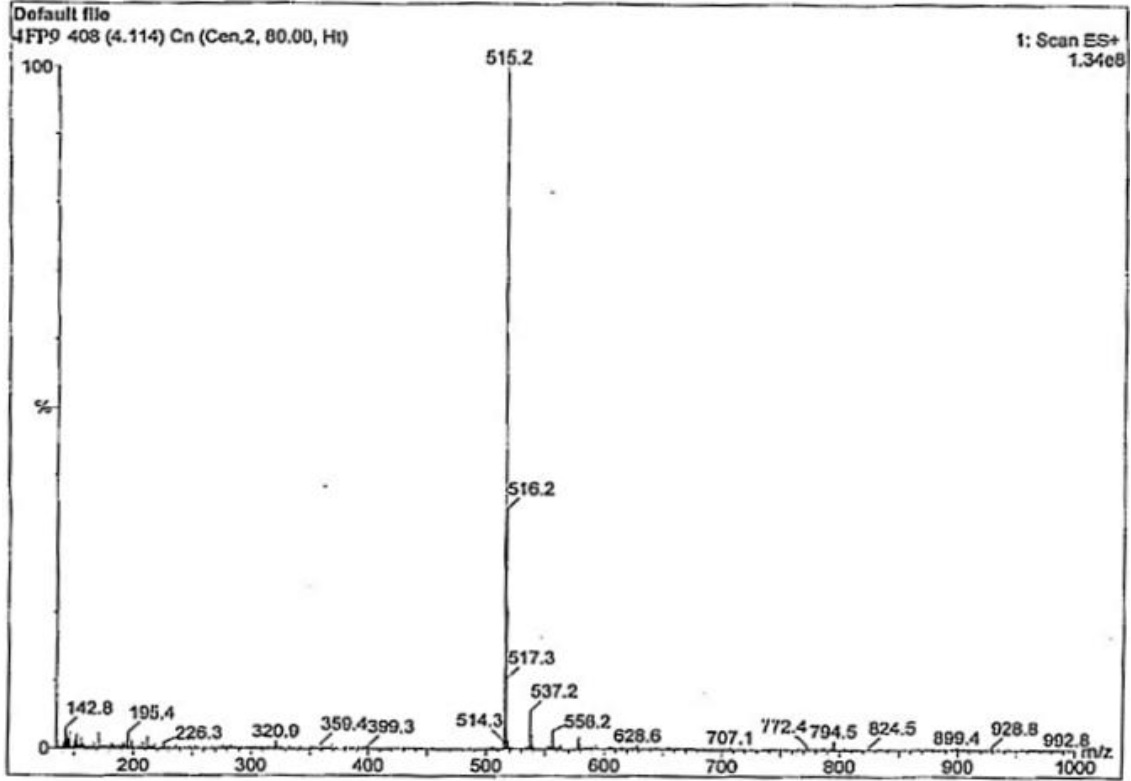
Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 515.3 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 2.46-2.55(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.51-3.63(m, 4H, piperazin-CH₂), 3.87(s, 11H, fl-CH₂, OCH₃), 6.63(s, 2H, 2'',6''-H), 6.82(s, 1H, 3-H), 7.42(td, 1H, 6-H), 7.50(d, 2H, j_o=8.40 Hz, 3',5'-H), 7.57(d, 1H, j_{8,7}=8.00 Hz, 8-H), 7.71(td, 1H, 7-H), 7.89(d, 2H, j_o=7.60 Hz, 2',6'-H), 8.23(d, 1H, j_{5,6}=7.60 Hz, 5-H).

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: 4345_21Jan2013
 File: PROTON

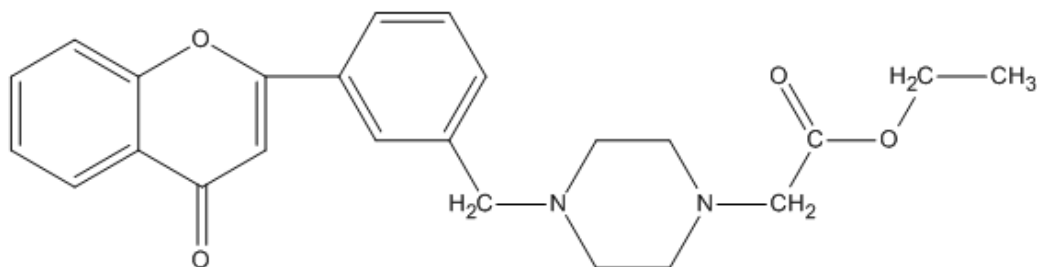


Şekil 3.43. 4'-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP9**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.44. 4'-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (**4FP9**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.2.19. Etil 2-(4-(3-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetat (3FP10) sentezi



0.2 g (0.625 mmol) 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**3H**), 0.07 ml (0.633 mmol) etil bromoasetat ve 0.0165 g (0.688 mmol) NaH 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.151 g ürün elde edildi.

Verim: %60.4 E.N : 107°C

R_f Değeri: R_f=0.456 (Solvan B)
R_f=0.872 (Solvan D)

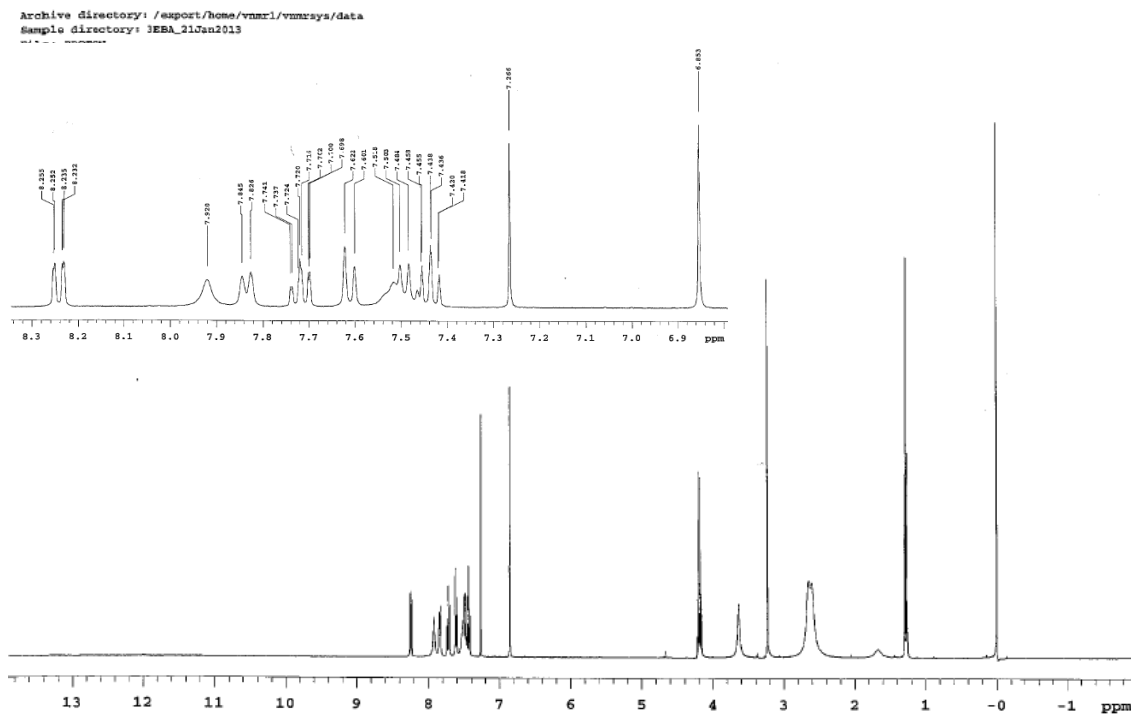
Molekül Ağırlığı: 406,474

Elemental Analiz (C₂₄H₂₆N₂O₄)

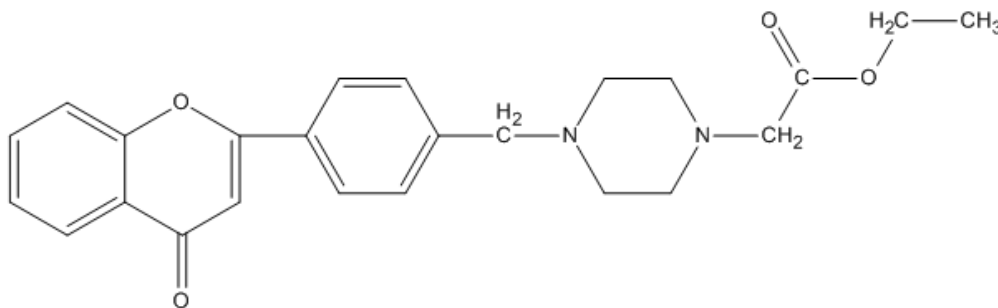
	%C	%H	%N
Hesaplanan	70.92	6.45	6.89
Bulunan	70.65	6.40	6.95

Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 407.2 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 1.27(td, 3H, OCH₂CH₃), 2.60-2.65(m, 8H, piperazin-CH₂), 3.23(s, 2H, CH₂CO), 3.63(s, 2H, fl-CH₂), 4.19(q, 2H, OCH₂CH₃), 6.85(s, 1H, 3-H), 7.42-7.52(m, 3H, 6,4',5'-H), 7.61(d, 1H, j_{8,7}=8.40 Hz, 8-H), 7.72(td, 1H, 7-H), 7.83-7.85(m, 1H, 6'-H), 7.92(s, 1H, 2'-H), 8.24(dd, 1H, j_{5,6}=8.00 Hz, j_{5,7}=1.20 Hz, 5-H).



3.2.20. Etil 2-(4-(4-(4-okso-4H-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetat (4FP10) sentezi



0.2 g (0.625 mmol) 4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (**4H**), 0.07 ml (0.633 mmol) etil bromoasetat ve 0.0165 g (0.688 mmol) NaH 5 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra su ilave edilerek kloroform ile 3 kez tüketildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı ve süzülerek ayrılan kloroformlu faz döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Ham ürün, diklorometan:izopropanol (10:1) solvan sistemi B kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Viskoz sıvı ürün, etil asetat ilave edildikten sonra karıştırılarak katılaştırıldı. 0.145 g ürün elde edildi.

Verim: %58 E.N : 102°C

R_f Değeri: R_f=0.432 (Solvan B)
R_f=0.792 (Solvan D)

Molekül Ağırlığı: 406,474

Elemental Analiz (C₂₄H₂₆N₂O₄)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	70.92	6.45	6.89
Bulunan	70.51	6.30	6.95

Kütle Spektromu (ESI+) m/z (%X)= 407.2 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektromu (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 1.28(td, 3H, OCH₂CH₃), 2.58-2.64(m, 8H, piperazin-CH₂), 3.22(s, 2H, CH₂CO), 3.60(s, 2H, fl-CH₂), 4.19(q, 2H, OCH₂CH₃), 6.83(s, 1H, 3-H), 7.43(td, 1H, 6-H), 7.50(d, 2H, j_o=8.00 Hz, 3',5'-H), 7.58(d, 1H, j_{8,7}=8.40 Hz, 8-H), 7.71(td, 1H, 7-H), 7.89(d, 2H, j_o=8.00 Hz, 2',6'-H), 8.23(d, 1H, j_{5,6}=7.20 Hz, 5-H).

Archive directory: /export/home/vnnr1/vnnr1/data
 Sample directory: 4FPA_21Jan2013
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

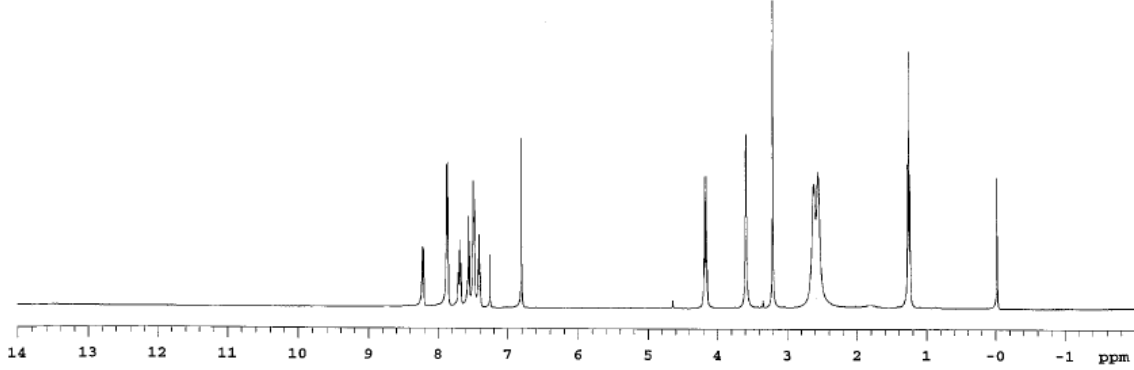
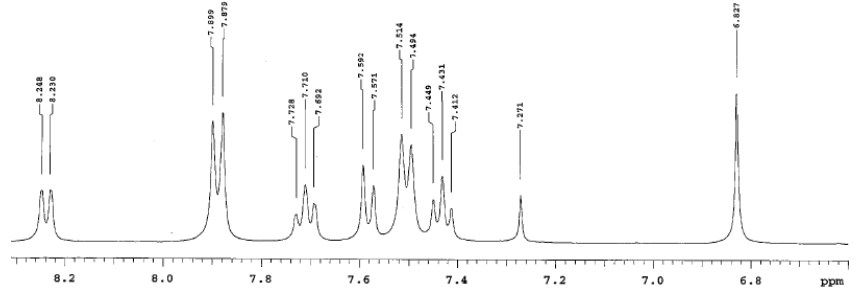
48 repetitions

OBSERVE H1, 400.1740753 MHz

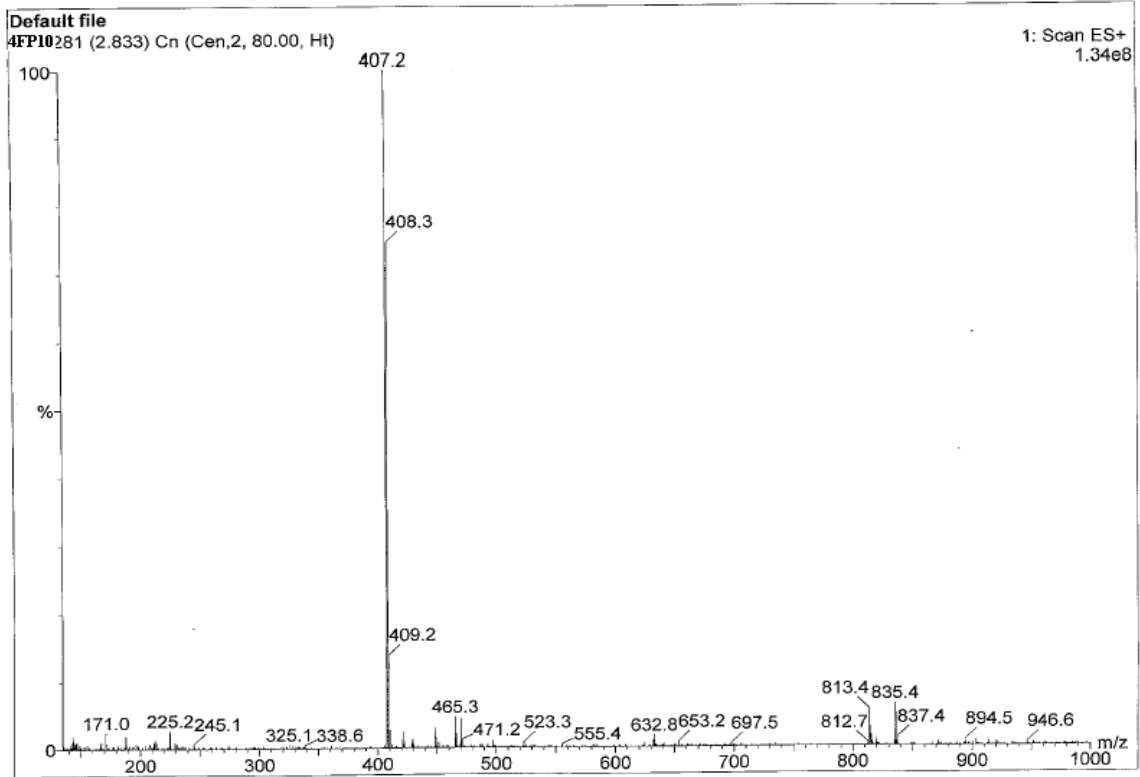
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 3 min, 20 sec

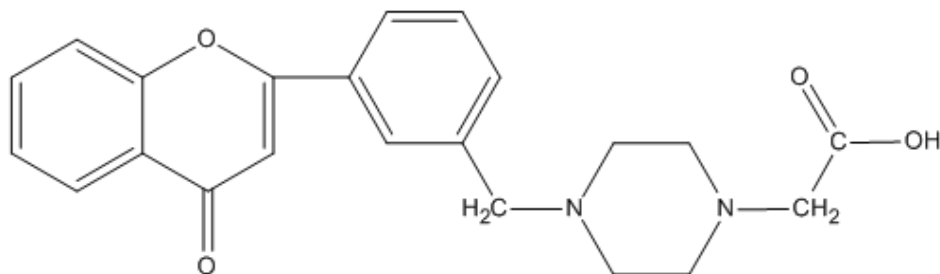


Şekil 3.47. Etil 2-(4-(4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetat (**4FP10**) bileşiminin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.48. Etil 2-(4-(4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetat (**4FP10**) bileşiminin kütle spektrumu

3.2.21. 2-(4-(3-(4-okso-4H-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetik asit (3FP11) sentezi



0.1 g (0.246 mmol) Etil 4-(3-(4-okso-4H-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-karboksilat (**3FP10**), 4 ml glasiyal asetik asit ve 1 ml konsantre HCl içinde 100 °C’de 2 saat ısıtıldı. Süre sonunda asetik asit ve HCl döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçuruldu. Aynı miktarlarda asetik asit ve HCl ilave edilerek işlem tekrarlandı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra, etanol eklendi ve oluşan çökelek süzülerek alındı. 0.030 g ürün elde edildi.

Verim: %33.33 E.N : 245°C

R_f Değeri: R_f=0.105 (Solvan B)
R_f=0.166 (Solvan D)

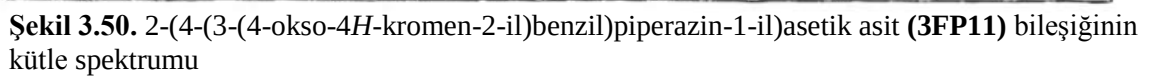
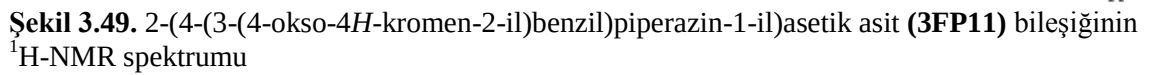
Molekül Ağırlığı: 378,421

Elemental Analiz (C₂₂H₂₂N₂O₄-1.4 HCl)

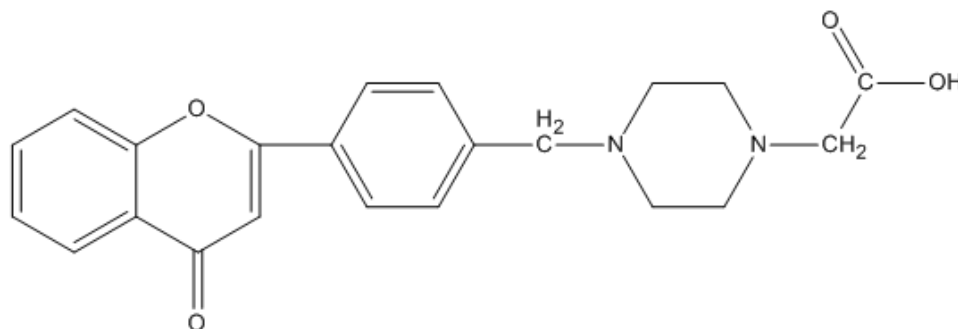
	%C	%H	%N
Hesaplanan	61.60	5.50	6.54
Bulunan	61.57	5.66	6.63

Kütle Spektrumu (ESI+) m/z (%X)= 379.2 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 400 MHz, δ, ppm): 2.49(yayvan s, 4H, piperazin-CH₂), 2.67(yayvan s, 4H, piperazin-CH₂), 3.15(s, 2H, CH₂COOH), 3.60(s, 2H, fl-CH₂), 7.03(s, 1H, 3-H), 7.50-7.56(m, 3H, 6,4',5'-H), 7.80-7.88(m, 2H, 7,8-H), 7.99-8.02(m, 2H, 2',6'-H), 8.07(dd, 1H, j_{5,6}=7.60 Hz, j_{5,7}=1.20 Hz, 5-H).



3.2.22. 2-(4-(4-(4-okso-4H-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetik asit (4FP11) sentezi



0.1 g (0.246 mmol) Etil 4-(4-(4-okso-4H-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-karboksilat (**4FP10**), 4 ml glasiyal asetik asit ve 1 ml konsantre HCl içinde 100 °C’de 2 saat ısıtıldı. Süre sonunda asetik asit ve HCl döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçuruldu. Aynı miktarlarda asetik asit ve HCl ilave edilerek işlem tekrarlandı. Reaksiyon ortamı döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra, etanol eklendi ve oluşan çökelek süzülerek alındı. 0.065 g ürün elde edildi.

Verim: %72.22 E.N : 230°C

R_f Değeri: R_f=0.132 (Solvan B)
R_f=0.173 (Solvan D)

Molekül Ağırlığı: 378,421

Elemental Analiz (C₂₂H₂₂N₂O₄-0.8 HCl-H₂O)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	62.12	5.88	6.59
Bulunan	62.23	6.26	6.70

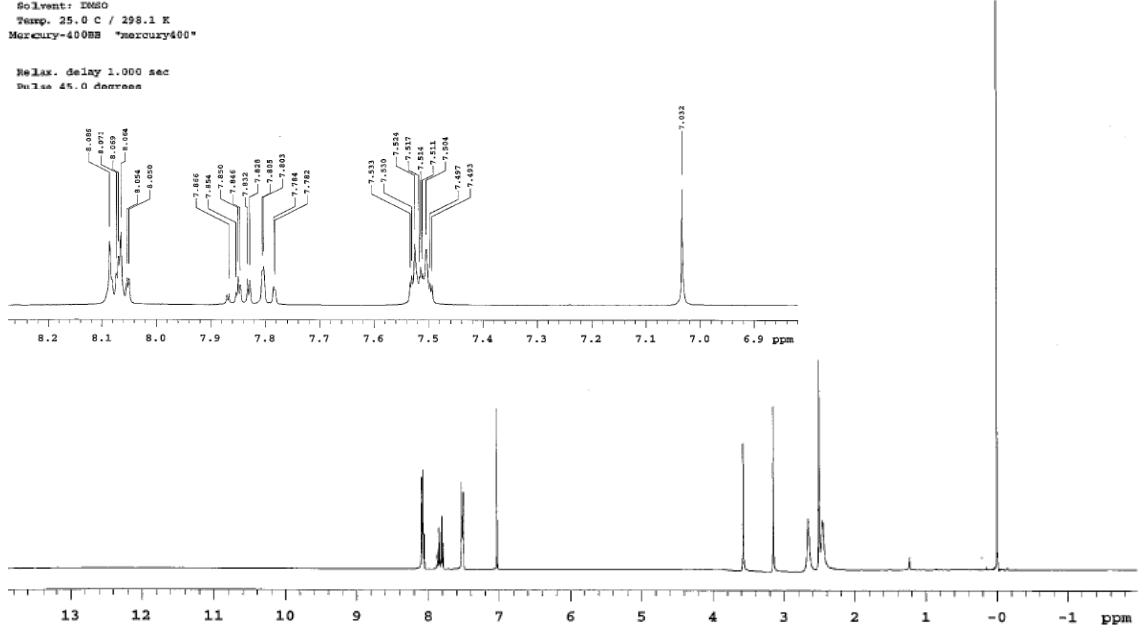
Kütle Spektromu (ESI+) m/z (%X)= 379.2 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektromu (DMSO-d₆, 400 MHz, δ, ppm): 2.46-2.66(m, 8H, piperazin-CH₂), 3.15(s, 2H, CH₂COOH), 3.57(s, 2H, fl-CH₂), 7.03(s, 1H, 3-H), 7.49-7.53(m, 3H, 6,3',5'-H), 7.78-7.86(m, 2H, 7,8-H), 8.05-8.09(m, 3H, 5,2',6'-H).

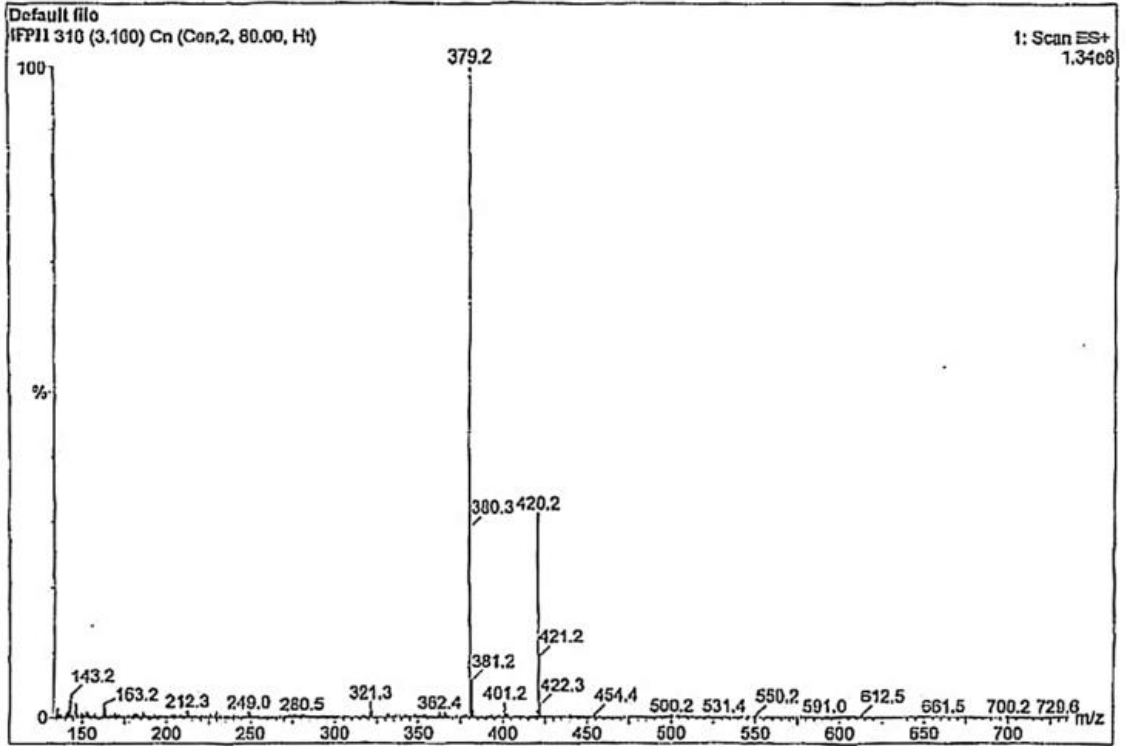
Archive directory: /export/home/vmr1/vmrays/data
 Sample directory: 4EH_25Feb2013
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Temp: 25.0 C / 298.1 K
 Mercury-400MH "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 4% 0.000000



Şekil 3.51. 2-(4-(4-(4-okso-4H-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetik asit (**4FP11**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

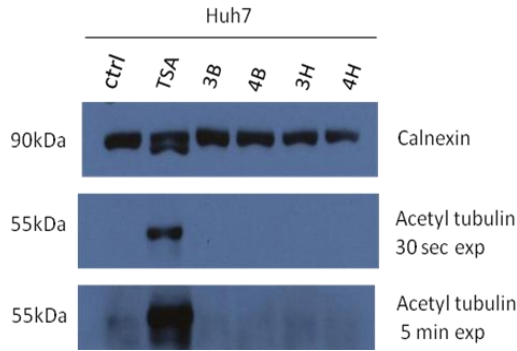


Şekil 3.52. 2-(4-(4-(4-okso-4H-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetik asit (**4FP11**) bileşiğinin kütle spektrumu

3.3. Biyolojik Deney Sonuçları

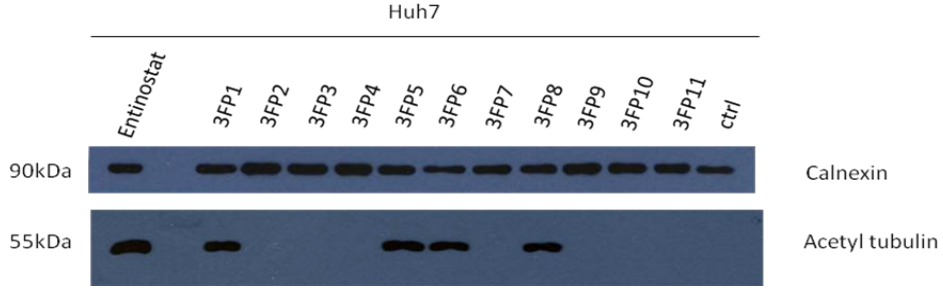
Huh7 hücrelerinde “**histon deasetilaz aktivitesi**”, ilaç tatbiki sonrasında asetilli tübülün düzeylerinin tespiti western blot tekniği ile yapılmıştır. İlaç uygulanmayan Huh7 hücreleri negatif kontrol olarak kullanılırken, TSA ve entinostat pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Her western blot deneyinde, Calnexin eşit yükleme için kullanılmıştır.

İlaç uygulanmayan Huh7 hücrelerinde (ctrl) asetilli tübülün protein miktarı tespit edilmezken, TSA tatbik edilen Huh7 hücrelerinde asetilli tübülün proteini büyük oranda tespit edilmiştir. 3H, 4H, 3B ve 4B bileşikler de asetilli tübülün proteini ihtiva etmezler bu da onların tübülün asetilasyonundan sorumlu HDAC aktivitesine etki etmediği anlamına gelir (Şekil 3.53).

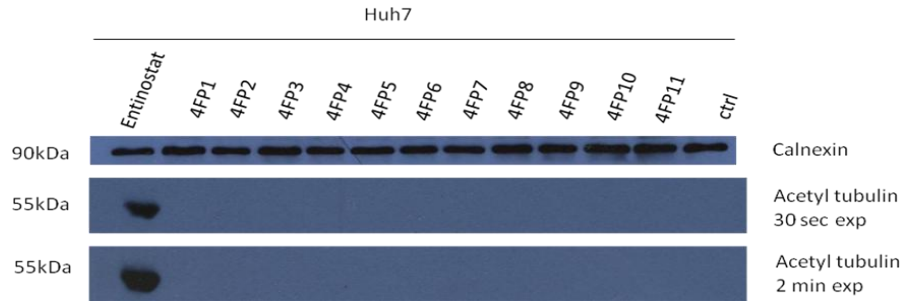


Şekil 3.53. Ana bileşikler ve TSA muamelesinden sonra Huh7 hücrelerindeki tübülün asetilasyon seviyelerinin karşılaştırılması

11 aday ilaç Entinostat ile birlikte tübülün asetilasyonu açısından test edilmiştir. Entinostat pozitif kontrol olarak kullanılmış ve ilaçlanmamış örneğe göre daha güçlü sinyale sahip olduğu görülmüştür. Entinostatla benzer olarak, 3FP1, 3FP5, 3FP6 ve 3FP8 bileşikler büyük oranda asetilli tübülün seviyelerini arttırmıştır (Şekil 3.54).



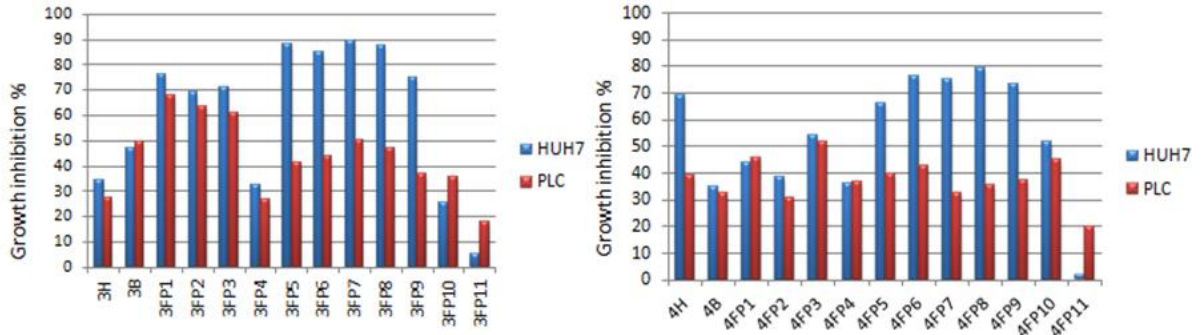
Şekil 3.54. 3FP grup ilaç tedavileri sonrasında Huh7 hücrelerindeki tübülün asetilasyonunun tespiti



Şekil 3.55. 4FP grup ilaçlarının tedavisi sonrasında Huh7 hücrelerindeki asetilasyon seviyesi

Yukarıda görüldüğü gibi, pozitif entinostat kontrolü asetilli tübülünde aynı belirtileri vermiştir. 3FP gruptakilerin aksine, 4FP gruplarının hiçbirisi tübülün asetilasyonunda artışa sebep olmamıştır (Şekil 3.55).

22 adet FP bileşiğinin 10 μ M konsantrasyonda iki adet karaciğer kanser hücre türündeki sitotoksik potansiyelleri araştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre 3'-flavonil piperazin bileşikler 4'-flavonil piperazin bileşiklerine göre daha toksik bulunmuştur. 22 adet FP bileşiğinden flavonun B halkasının 3' konumdan süstitüe olanların daha yüksek antikanser aktivite gösterdikleri saptanmıştır (Şekil 3.56).

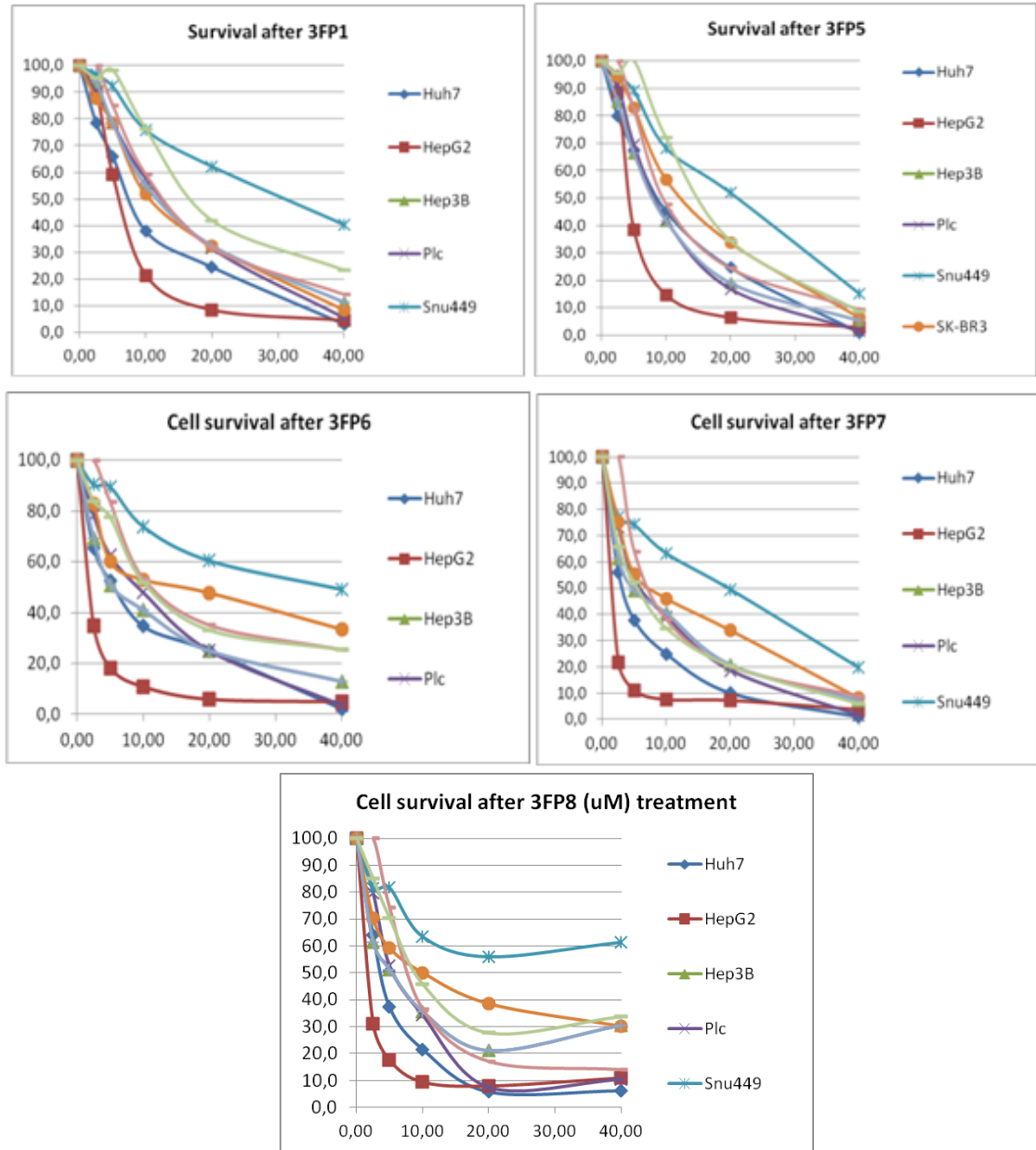


Şekil 3.56. Çalışmada test edilen bileşiklerin 10µM konsantrasyonda Huh7 ve Plc hücrelerinde gösterdiği yüzde büyüme inhibisyonu değerleri

Huh7 ve Plc hücrelerinde histon deasetilaz inhibisyonu açısından test edilen bütün bileşiklerde, Plc hücrelerinde enzim aktivitesinde azalma gözlenmezken, Huh7 hücrelerinde 3' konumdan süstitüe FP bileşiklerinden 3FP1, 3FP5, 3FP6, 3FP8, histon deasetilaz inhibisyonuna neden olmuştur (Şekil 3.54). Bu nedenle bu 4 bileşik ve yüksek antikanser etkisi olan 3FP7 bileşiği 9 adet kanser hücrelerinde taranmış ve hücrelerin %50'sini öldürdüğü doz (IC_{50}) değerleri hesaplanmıştır. IC_{50} değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Ayrıca her bileşiğin 9 kanser hücresindeki hayatta kalma grafikleri de aşağıda gösterilmiştir (Şekil3. 57).

Çizelge 3.1. Test edilen FP türevlerinin 9 hücre için hesaplanan IC_{50} değerleri

Cell line	Cells/well	3FP1		3FP5		3FP6		3FP7		3FP8		Entinostat	
		IC_{50} (µM)	R^2	IC_{50} (µM)	R^2	IC_{50} (µM)	R^2	IC_{50} (µM)	R^2	IC_{50} (µM)	R^2	IC_{50} (µM)	R^2
Mcf7	2000	7,9	1,0	8,4	1,0	5,5	0,9	3,7	1,0	4,0	0,9	-	-
Huh7	2000	7,5	1,0	8,0	1,0	5,3	1,0	3,0	1,0	3,4	0,9	1,5	1,0
HepG2	4000	6,6	0,9	5,1	0,8	0,3	0,9	0,010	0,8	0,1	0,7	-	-
Hep3B	6000	11,5	1,0	8,0	1,0	6,0	1,0	4,9	1,0	4,7	0,8	-	-
Plc	6000	10,9	1,0	8,4	1,0	7,9	1,0	6,1	1,0	6,1	0,9	1,8	1,0
Snu449	8000	31,1	1,0	16,3	0,9	41,0	1,0	14,0	0,9	72,4	0,8	-	-
SK-BR3	10000	10,6	1,0	11,6	1,0	14,0	0,9	7,6	1,0	9,7	1,0	-	-
HCT 116	4000	12,8	1,0	10,9	1,0	14,1	1,0	8,4	1,0	10,1	0,9	-	-
HCT116p53 deficient	4000	18,0	0,9	14,2	0,9	12,0	1,0	5,2	1,0	11,3	0,9	-	-



Şekil 3.57. Her bileşiğe ait yüzde hayatta kalma grafikleri

4. TARTIŞMA

Kanser, belirli bir etiyopatolojiye sahip olmadan vücudun çeşitli organlarında ve sistemlerinde ortaya çıkabilen, kontrolsüz hücre büyümesi ve anormal hücre yapılarının organizmaya yayılması ile karakterize olmuş progresif bir hastalıktır. Cerrahi ve radyoterapi gibi yöntemlerin yanı sıra, kanser tedavisi için tercih edilen bir diğer etkili yol da kemoterapötiklerin kullanımıdır. Bu nedenle, çeşitli kanser türleri üzerine etkinlik gösterme olasılığı bulunan, yeni kemoterapötik bileşikler geliştirmek için çalışmalar hala devam etmektedir.

Flavonoidler, genel olarak bakıldığında hücre proliferasyon inhibitörleri olarak anılmaktadırlar. Birçok çalışmada flavonoid bileşiklerinin kanser hücrelerinde antiproliferatif etkisi gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, antikanser bileşik olan flavonoid bileşiklerini içeren diyetle beslenmenin, kansere yakalanma riskini düşürdüğü yönünde sonuçların olduğunu vurgulamaktadır. Flavonoidlerin kanser hücrelerindeki antiproliferatif etkileri çeşitli mekanizmalarla anlatılmıştır. Bu bileşikler özellikle hücre siklusunun durdurulması ve apoptozisi indüklemesi yönüyle dikkat çekmektedir.

Bu tez kapsamında, devam eden çalışmaların bir parçası olarak, antikanser aktivitesi bilinen flavon ile antikanser aktiviteyi desteklemesi amacıyla piperazin halkası da içerecek biçimde tasarlanmış yeni bir seri piperazinil flavon bileşiklerinin (**3FP1-11/4FP1-11**) sentezi gerçekleştirilmiştir.

Bileşiklerin sentezi için öncelikle Baker-Venkataraman yöntemi kullanılarak metil flavon (**IIIa-b**)'lar elde edilmiştir. Buna göre öncelikle ester bileşikleri (**Ia-b**) 2-hidroksiasetofenon ile para veya meta konumundan metil sübstitüe benzoil klorürün kuru piridin içerisinde reaksiyonu ile oluşturulmuş, daha sonra bu esterlerden piridinli ortamda KOH varlığında 1,3-diketonlar elde edilmiştir (**IIa-b**). Diketonun konsantre H₂SO₄ ile muamelesinden ilgili metil flavonlara (**IIIa-b**) ulaşılmıştır. Flavonun metil grubu, N-bromosüksinimid ve katalitik miktarda benzoil peroksit varlığında bromometil grubuna dönüştürülmüştür (**IVa-b**).

Flavona piperazin yarısının eklenmesi için 1-boc-piperazinden yararlanılmıştır. Reaksiyon, *tert*-butil piperazin-1-karboksilat ile 3'/4'-bromometil flavon (**IVa-b**) arasında Na₂CO₃ varlığında, asetonitril içinde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen *Tert*-butil 4-(3 veya 4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-karboksilat (**3B**, **4B**) bileşiklerinin asidik ortamda hidrolizi ile ilgili piperazinil flavonlar (**3H**,**4H**) elde edilmiştir. Benzamido süstitüe piperazinil flavon türevleri (**3FP1-9** ve **4FP1-9**), ilgili fenaçiklorür ile Na₂CO₃ varlığında, asetonitril içinde **3H** veya **4H** bileşiklerinden hareketle sentez edilmiştir. Piperazin-ester bileşiklerinin (**3FP10**, **4FP10**) sentezi için **3H**,**4H**; etilbromoasetat ile asetonitril içinde, NaH varlığında muamele edilmesiyle elde edilmiştir. Baz olarak kullanılan NaH, reaksiyonun gerçekleşmesinde Na₂CO₃'dan daha iyi sonuç alınmasını sağladığı için tercih edilmiştir. Piperazin-ester bileşiklerinin asidik ortamda hidroliziyle de **3FP11** ve **4FP11** bileşikleri sentez edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapısı elemental analiz, ¹H-NMR ve mass spektral verileriyle aydınlatılmıştır. Bu spektral veriler, beklenen yapıları kanıtlar nitelikte bulunmuştur. ¹H-NMR spektrumunda flavon protonları 6.82-8.24 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Bileşiklerin mass analizleri ESI (+) metodu kullanılarak gerçekleştirilmiş olup tüm bileşikler M+H iyon pikine sahiptir.

Sentezi gerçekleştirilen, yapıları aydınlatılan piperazinil flavon bileşiklerinin (**3FP1-11**,**4FP1-11**) antikanser ve HDAC inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Biyolojik aktivite sonuçları flavonun 3' konumunda yapılan süstitüsyonlarla elde edilen bileşiklerin daha etkili olduğunu göstermiştir. Bunlardan da fenil halkasının meta ya da para pozisyonunda metiltiyo, metoksi ve nonsüstitüe benzamido taşıyan piperazin türevi 5 adet bileşik en aktif olanlarıdır. Bütün bu 5 adet 3'-flavon türevleri (**3FP1**, **3FP5**, **3FP6**, **3FP7**, **3FP8**)'nin 0.1-14.1 µM ın ortalama IC₅₀ değerinde pek çok kanser hücresine karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Bu 3'-flavon türevlerinden **3FP8**, 0.1- µM ın IC₅₀ değerinde Hep G2 hücre dizisine karşı en etkili olanıdır. Bu 5 bileşiğe karşı kullanılan hücre türlerinden Hep G2 (primer kanser) en duyarlı olanıyken, Snu449 (dirençli kanser) en çok direnç gösteren hücre dizileri olduğu görülmüştür. Sonuçlar gösteriyor ki, 3'-flavon türevleri birincil tümörlere karşı ilerlemiş tümörlerden daha fazla toksiktir.

Benzamido grubuna alternatif oluşturulan asetik asit ester grubu bileşikleri (**3FP10**) ve asetik asit bileşikleri (**3FP11**) kayda değer aktivite göstermemişlerdir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde giderek yaygınlaşan kanser, birçok araştırma grupları tarafından incelenmekte, önlenmesi-tedavisi için neler yapılması gerektiği dikkat çekmeye devam etmektedir. Kanser, çevresel veya genetik faktörler ve mutasyonlar nedeni ile hücre siklusu sırasında meydana gelen değişiklik sonrası, kontrolsüz hücre çoğalması olarak tanımlanmaktadır. Bundan daha kritik olarak komşu dokulara ve vücudun diğer bölümlerine yayılma ve metastaz nitelikleri ile karakterize edilmektedir. Kanserde tedavi sürecini zorlaştıran en önemli etken, büyüyen ve yayılan bu hücrelerin “ölümsüz” olmalarıdır. Kanser tedavisinin temel hedefi, kontrolsüz büyüyen tümör hücresinin büyümesini yok etmek, durdurmak veya yavaşlatmaktır.

Bu tez kapsamında, sübstitüe piperazin içeren flavon türevlerinin yeni bir serisi sentezlenmiştir ve antikanser aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Bu amaçla 4 adet orijinal ara ürün (**3H, 4H, 3B, 4B**) ve 22 adet orijinal sonuç ürün (**3FP1-11, 4FP1-11**) olmak üzere toplam 26 adet bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

22 farklı FP bileşiklerinin (**3FP1-11, 4FP1-11**) potansiyel antikanser etkileri iki farklı HCC hücrelerinde (Huh7 ve Plc) araştırılmıştır. Bileşiklerin 10 µM konsantrasyonları Sulforhodamin B yöntemi (SRB) ile birinci tarama için kullanılmıştır. Hesaplanan canlı kalma oranına göre, flavonun 3'-konumundan sübstitüe bileşikler kanser hücrelerine karşı 4'-sübstitüe bileşiklere göre daha sitotoksik bulunmuştur. Aynı şekilde tüm bileşiklerin Huh7 hücrelerine karşı Plc'den daha sitotoksik olduğu görülmüştür.

Huh7 hücrelerinde histon deasetilaz aktiviteleri için, ilaç tatbiki sonrasında asetilli tübülün düzeylerinin tespiti “western blot” tekniği ile takip edilmiştir. İlaç uygulanmayan Huh7 hücreleri negatif kontrol olarak kullanılırken, TSA ve entinostat pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

İlaç uygulanmayan Huh7 hücrelerinde (ctrl) asetilli tübülün protein miktarı tespit edilmezken, TSA tatbik edilen Huh7 hücrelerinde asetilli tübülün proteini büyük oranda tespit edilmiştir. **3H, 4H, 3B ve 4B** bileşikleri de asetilli tübülün proteini ihtiva

etmezler. Bu da onların tübülün asetilasyonundan sorumlu HDAC aktivitesine etki etmediği anlamına gelmektedir.

11 aday ilaç entinostat ile birlikte tübülün asetilasyonu açısından test edilmiştir. Entinostat pozitif kontroldür ve ilaçlanmamış örneğe göre daha güçlü sinyale sahiptir. Entinostatla benzer olarak, **3FP1, 3FP5, 3FP6 ve 3FP8** bileşikleri büyük oranda asetilli tübülün seviyelerini arttırmıştır. Pozitif entinostat kontrolü asetilli tübülünde aynı belirtileri verirken, **3FP**'lerin aksine, **4FP**'lerin hiçbirisi tübülün asetilasyonunda artışa sebep olmamıştır.

Histon deasetilaz inhibisyonundan dolayı dört bileşik (**3FP1, 3FP5, 3FP6, 3FP8**) ve yüksek sitotoksitesi nedeniyle **3FP7** bileşiği ile araştırmaya devam edilmiştir. Bu beş bileşiğin dokuz farklı kanser hücre serisinde IC₅₀ değeri SRB yöntemiyle belirlenmiştir (Çizelge 3.1) (sayfa 132). Bileşiklerin canlı kalma göstergesi Şekil 3.57 (sayfa 133)'de görülebilir. Buna göre bileşiklerin IC₅₀ değerleri 0.1-14.1 µM arasında elde edilmiştir.

Flavonun 3' konumundan, p-metiltiyo benzamido piperazinil metil grubunun süstitüe edilmesiyle elde edilmiş olan **3FP8** bileşiğinin, Hep G2'ya karşı 0.1 µM IC₅₀ değeri ile seride en etkili türev olduğu gözlenmiştir. Diğer etkili bileşiklerden **3FP5, 3FP6 ve 3FP7** piperazinin benzoil grubu üzerinde metoksi süstitüenti içerenlerdir. Diğer taraftan **3FP1** bileşiğinde benzoil grubu süstitüe edilmemiş durumdadır.

Flavonun biyolojik aktivitesini artırmak amacıyla ilave edilmiş olan piperazinin süstitüe olmamış hali (**3H,4H**)'nde herhangi bir aktivite gözlenmemiştir. Ayrıca benzoil yerine piperazin üzerinde süstitüent olarak asetik asit (**3FP11/4FP11**) yada asetik asit etil esteri (**3FP10/4FP10**) taşıyan bileşiklerde de aktivite gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; flavonun bilinen antikanser aktivitesini artırmak amacıyla tasarlanan piperazinil flavon bileşiklerinden, flavonun 3' konumundan süstitüe edilmiş benzamido grubu taşıyan piperazin bileşikleri ile kayda değer aktivite artışı görülmektedir. Buradan elde edilen veriler, sonraki çalışmalarda flavonun 3' konumundan süstitüsyonun daha anlamlı olduğunu göstermektedir. Ancak flavon halkasının diğer konumlarının benzamido piperazin ile süstitüsyonunun aktiviteyi nasıl yönlendireceği de bilinmemektedir. Bu bilinmeyenlere ek olarak flavon halkasına

“benzamido piperazin” süstitüsyonunun aktiviteyi artırdığı gerçeğı, ileride tasarlanacak bileşikler için yönlendirici olacaktır.

ÖZET

Biyolojik Etkili Yeni Bazı Flavon Türevleri Üzerinde Sentez Çalışmaları

Yeni bir seri süstitüe piperazin içeren flavon türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve antikanser aktiviteleri değerlendirilmiştir.

Bu amaçla 4 adet orijinal ara ürün ve 22 adet orijinal sonuç ürün olmak üzere toplam 26 adet bileşik sentez edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler aşağıda listelenmiştir.

1. 3'-(4-(*tert*-butiloksikarbamoil)piperazin-1-il)metil flavon (3B)
2. 4'-(4-(*tert*-butiloksikarbamoil)piperazin-1-il)metil flavon (4B)
3. 3'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (3H)
4. 4'-(piperazin-1-ilmetil) flavon (4H)
5. 3'-((4-(fenilkarbonil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP1)
6. 4'-((4-(fenilkarbonil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP1)
7. 3'-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP2)
8. 4'-((4-(2-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP2)
9. 3'-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP3)
10. 4'-((4-(3,5-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP3)
11. 3'-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP4)
12. 4'-((4-(2,6-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP4)
13. 3'-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP5)
14. 4'-((4-(3-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP5)
15. 3'-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP6)
16. 4'-((4-(4-metoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP6)
17. 3'-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP7)
18. 4'-((4-(3,4-dimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP7)
19. 3'-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP8)
20. 4'-((4-(4-metiltiyobenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP8)
21. 3'-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (3FP9)
22. 4'-((4-(3,4,5-trimetoksibenzoil)piperazin-1-il)metil) flavon (4FP9)
23. Etil 2-(4-(3-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetat (3FP10)
24. Etil 2-(4-(4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetat (4FP10)
25. 2-(4-(3-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetik asit (3FP11)
26. 2-(4-(4-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)benzil)piperazin-1-il)asetik asit (4FP11)

Antikanser aktivite sonuçları en etkin bileşiklerin 3'-flavon türevleri olduğunu ve bunlardan en aktif olan 5 bileşiğin, benzamido piperazin süstitüentli fenil halkasının meta ya da para pozisyonundaki metiltiyo, metoksi ve nonsüstitüe olanları olduğunu göstermiştir. 5 adet 3'-flavonil piperazin türevleri (**3FP1, 3FP5, 3FP6, 3FP7, 3FP8**) 0.1-14.1 μM ın ortalama IC_{50} değerinde pek çok kanser hücresine karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Bu 3'-flavon türevleri arasında **3FP8**, 0.1- μM IC_{50} değeri ile Hep G2 hücre dizisine karşı en etkili olanıdır. Bu 5 bileşik kullanılan kanser hücrelerinden Hep G2 (primer kanser)'ya karşı en etkili olurken, en düşük aktiviteyi Snu449 (dirençli

kanser)'a karşı göstermiştir. Bulgular, 3'-flavon türevlerinin birincil tümörlere karşı ilerlemiş tümörlerden daha fazla toksik olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Flavon, piperazinil flavon, histon deasetilaz, histon deasetilaz inhibitörleri, antikanser aktivite, sentez.

SUMMARY

Synthesis Studies on Some Novel Flavone Derivates with Biologic Effect

A new series of substituted piperazine containing flavone derivatives were synthesized and evaluated for their anticancer activities.

For his purpose, 4 intermediate product ve 22 original product with a total of 26 compounds were synthesized. Synthesized derivates are listed below.

1. 3'-(4-(*tert*-butyloxycarbamoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (3B)
2. 4'-(4-(*tert*-butyloxycarbamoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (4B)
3. 3'-(piperazin-1-yl)methyl) flavone (3H)
4. 4'-(piperazin-1-yl)methyl) flavone (4H)
5. 3'-((4-(phenylcarbonyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (3FP1)
6. 4'-((4-(phenylcarbonyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (4FP1)
7. 3'-((4-(2-methoxybenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (3FP2)
8. 4'-((4-(2-methoxybenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (4FP2)
9. 3'-((4-(3,5-dimethoxybenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (3FP3)
10. 4'-((4-(3,5-dimethoxybenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (4FP3)
11. 3'-((4-(2,6-dimethoxybenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (3FP4)
12. 4'-((4-(2,6-dimethoxybenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (4FP4)
13. 3'-((4-(3-methoxybenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (3FP5)
14. 4'-((4-(3-methoxybenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (4FP5)
15. 3'-((4-(4-methoxybenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (3FP6)
16. 4'-((4-(4-methoxybenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (4FP6)
17. 3'-((4-(3,4-dimethoxybenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (3FP7)
18. 4'-((4-(3,4-dimethoxybenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (4FP7)
19. 3'-((4-(4-methylthiobenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (3FP8)
20. 4'-((4-(4-methylthiobenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (4FP8)
21. 3'-((4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (3FP9)
22. 4'-((4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)piperazin-1-yl)methyl) flavone (4FP9)
23. Ethyl 2-(4-(3-(4-oxo-4*H*-chromen-2-yl)benzyl)piperazin-1-yl)acetate (3FP10)
24. Ethyl 2-(4-(4-(4-oxo-4*H*-chromen-2-yl)benzyl)piperazin-1-yl)acetate (4FP10)
25. 2-(4-(3-(4-oxo-4*H*-chromen-2-yl)benzyl)piperazin-1-yl)acetic acid (3FP11)
26. 2-(4-(4-(4-oxo-4*H*-chromen-2-yl)benzyl)piperazin-1-yl)acetic acid (4FP11)

The anticancer activity results indicated that the most preferred pharmacophore is flavone-3'-yl and five of the most active benzamido piperazine substituents are nonsubstituted or methoxy and methylthio groups at meta or para position of the phenyl ring. All the five 3'-flavone derivatives (**3FP1**, **3FP5**, **3FP6**, **3FP7**, **3FP8**) demonstrated significant activity against several cancer cell lines with an average IC₅₀ value of 0.1-14.1 μ M. Among these 3'-flavone derivatives, 3FP8 was the most active against the HepG2 cell line with a IC₅₀ value of 0.1- μ M. According to cell survival plots of all five compounds (Figure 5), it was found that HepG2 (primary cancer) was

the most sensitive and Snu449 (advance cancer) was the most resistant cell line. This finding suggests that flavones-3'-yl derivatives were more toxic against primary tumors than advance ones.

Key words: Flavone, piperazinyl flavone, histone deacetylases, histone deacetylase inhibitors, anticancer activity, synthesis.

KAYNAKLAR

- ABRAHAM, D.J. (2003). Chemotherapeutic Agents. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. Vol. 5. New Yersey: A John Wiley and sons, Inc. Publication, **6**: 2-81.
- AKGÜN, H., BALKAN, A., BİLGİN, A.A., ÇALIŞ, Ü., DALKARA, S., ERDOĞAN, H., EROL, D.D., ERTAN, M., ÖZKANLI, F., PALASKA, E., SARAÇ, S., ŞAFAK, C. (2000). "Antikanser İlaçlar", Farmasötik Kimya, 1 .Baskı, Irmak Matbaası, Ankara, s.: 1186-1218.
- ALBERTS, B. (2002). Molecular biology of the cell (4th bs.). New York: *Garland Science*, p.: 53.
- ALBERTS, B., JOHNSON, A., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K., WALTER, P. (2002). Basic Genetic Mechanisms, "Molecular Biology of the Cell", 6nd Ed., *Garland Science*, London-New York, p.: 208-230.
- ALCARAZ, M. I, HOULT, J. R. S. (1985). Actions of Flavonoids and the Novel Anti-hiflammatory Flavone, Hypolaetin-8-glucoside, on Prostaglandin Biosynthesis and Inactivation. *Bio. Pharmacol.*, **34(14)**: 2477-2482.
- ALCARAZ, M. I, FERNANDIZ, M. L. (1987). Modification of Arachidonic Acide Metabolism by Flavonoids. *J. of Ethnopharmacology*, **21(3)**: 209.
- AMELLA, M., BRONNER, C, BRIANCON F., HAAG, M., ANTON, R., LANDRY, Y. (1985). Inhibition of Mast Celi Histamine Release by Flavonoids and Bioflavonoids. *Planta Medica*: p.: 16-20.
- ARAUJO, J.R., GONCALVES, P., MARTEL, F. (2011). Chemopreventive effect of dietary polyphenols in colorectal cancer cell lines. *Nutrition Research*. 31, 77–87.
- ASAHINA, Y., INUBUSE, M. (1928). Über die Reduction der Flavon und Flavanon Derivative (III. Mitteilung über die Flavanon-glucoside). *Ber.*, **61**: 1646-1650.
- ASHIHARA, Y., NAGATA, Y., KUROSAWA, K. (1977). A New Synthesis of Flavones by the Reaction of 2-phenyl-2H-l-benzopyrans with Potassium Permanganate. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **50(12)**: 3298-3301.
- ATA, O. (2009). Histon Deasetilaz İnhibitörleri ve Demetilize Edici Ajanlar. Türkiye Klinikleri *J. Med Oncol-Special Topics*, **2(1)**:7.
- AUDIER, H. (1966). Étude des Composes Flavoniques par Spectrometrie de masse. *Bull. Soc. Chim. France.*, **9**: 2892-2899.
- AUGSTEIN, J., CAIRNS, H., CHAMBERS, A., BURNS, J. W., RADZIWONIK, H. (1976). 6,8-di-t-butyl-4-oxo-4H-l-benzopyran-2-carboxylic Acid: a Chromone Derivative with Anti-allergic, Anti-inflammatory and Uricosuric Activity. *J. Pharm. Pharmac*, **28**: 919-920.
- AUGSTEIN, J., CAIRNS, H., HUNTER, D. (1977). New Orally Effective Chtomone Derivatives for the Treatment of Asthma. *Agents and Actions*, **7(4)**: 443-445.
- AVENDANO, C., MENENDEZ, C. (2008). Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs. *Elsevier*, first edition, p.: 80-85.
- AYHAN-KILCIGIL, G., ERTAN, R., OZBEY, S., KENDI, E. (1998). Studies on the Synthesis of some Dihydropyridine Derivatives Possessing Calcium Antagonistic Activity. *J. Heterocyclic Chem.*, **35**:1-8.
- BACKSTROM, R., HONKANEN, E., PIPPURIA, A. (1989). Et al. Synthesis of some Novel Potent and Selective Catechol-O-Mefhyltransferase Inhibitors. *J. Med. Chem.*, **32**, 841.
- BAGULEY, B. C, CALVELEY, S. B., CROWE, K. K., FRAY, L. M., O'ROURKE, S. A., SMITH, G. P. (1989). Comparison of the Effects of Flavone Acetic Acid, Fostriecin, Homoharringtonine and Tumour Necrosis Factor a on Colon 38 Tumours in Mice. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **25(2)**: 263-269.

- BALASUBRAMANIAN, S., VERNER, E.,BUGGY, J.J. (2009). Isoform-specific histone deacetylase inhibitors: the next step? *Cancer Lett*, 280(2): 211-221.
- BARAONA, E., LIEBER, C. S. (1970). Effects of Chronic Ethanol Feeding on Serum Lipoprotein Metabolism in the Rat. *J. Clin. Inves.*, 49: 769-778.
- BARTOVA, E., KREJCI, J., HARNICAROVA, A., GALIOVA, G.,KOZUBEK, S. (2008). Histone modifications and nuclear architecture: a review. *J Histochem Cytochem*, 56(8): 711-721.
- BASNET, P., KADOTA, S., SHIMIZU, M., XU, H.-X., NAMBA, T. (1993). 2'-Hydroxymatteucinol, a New C-methyl Flavone Derivative from *Mattecia Orientalis*; Potent Hypoglycemic Activity in Streptozotocin (STZ)-induced Diabetic Rat. *Chem. Pharm. Bull.*, 41(10): 1790-1795.
- BEKEMEIER, H., GABOR, M., HIRSCHELMANN, R. (1990). Influence of Flavonoids and Lanthanides on Kappa-Carrageenin Rat Tail Thrombosis. *Exp. Pathol*, 40, 61.
- BELADI, I., PUSZTAI, R., MUSCI, I., BAKAY, M., GABOR, M. (1977). Activity of some Flavonoids against Viruses. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 284: 258-264.
- BENNETT, J. R, GOMPERTS, B. D., WOLLENWEBER, E. (1981). Inhibitory Effects of Natural Flavonoids on Secretion from Mast Cells and Neutrophils. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 31(3): 433-437.
- BERETZ, A., ANTON, R., STOCLET, J.C. (1978). Flavonoid Compounds are Potent Inhibitors of Cyclic AMP phosphodiesterase. *Experientia*, 34(8): 1054.
- BERETZ, A., JOLY, M., STOCLET, J. G, ANTON, R. (1979). Inhibition of 3',5'-AMPPHosphodiesterase by Bioflavonoids and Xanthones. *Planta Medica*, 36(3): 193-195.
- BI, G., JIANG, G. (2006). The Molecular Mechanism of HDAC Inhibitors in Anticancer Effects. *Cancer Ther*, 286.
- BISSERY, M.-C, VALERIOTE, F. A., CHABOT, G. G., CRISSMAN, I D., YOST, C, CORBETT, T. H. (1988). Flavone Acetic Acid (NSC 347512)-induced DNA Damage in Glasgow Osteogenic Sarcoma in Vivo. *Cancer Research*, 48: 1279-1285.
- BOLDEN, J.E., PEART, M.J.,JOHNSTONE, R.W. (2006). Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*, 5(9): 769-784.
- BORA-TATAR, G., DAYANGAC-ERDEN, D., DEMİR, A.S., DALKARA, S., YELEKÇİ, K.,ERDEM-YURTER, H. (2009). Molecular modifications on carboxylic acid derivatives as potent histone deacetylase inhibitors: Activity and docking studies. *Bioorg Med Chem*, 17(14): 5219-5228.
- BOTTOMLEY, M.J. (2004). Structures of protein domains that create or recognize histone modifications. *EMBO Rep*, 5(5): 464-469.
- BOURDILLAT, B., DELAUTIER, D., LABAT, C, BENVENISTE, J., POTIER, P., BRINK, C. (1988). Hispidulin, a Natural Flavone, Inhibits Platelet Aggregation by Increasing cAMP Levels. *Eur. J Pharm.*, 147: 1-6.
- BOZDAG, O., VERSPOHL, E. J, ERTAN, R. (1999). Synthesis and Hypoglycemic Activity of some New Flavone Derivatives I. Flavonyl sulphonylurea Derivatives. *Arch. Pharm. Med. Chem.*, p.: 435-438.
- BOZDAG, O., VERSPOHL, E. J., ERTAN, R. (2000). Synthesis and Hypoglycemic Activity of Some New Flavone Derivatives. II, 4'-Flavonyl-2,4-thiazolidinediones. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 50(1): 539-543.
- BOZDAG-DUNDAR, O., ABDEL, W., VERSPOHL, E.J., ERTAN, R. (2001). "Synthesis and Hypoglycemic Activity of Some New Flavone Derivatives. 4th Communication: 6-Flavonyl-2,4-Thiazolidinediones", *Arzneim.-Forsch./Drug.Res.*, 51(II), 623-627.

- BOZDAG-DUNDAR, O., TUNCBILEK, M., ALTANLAR, N., ERTAN, R. (2003). "Synthesis and Antimicrobial Activity of Flavone-3'-Carboxaldehyde Oxime Ether Derivatives", *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **53(7)**: 522-525.
- BOZDAG-DUNDAR, O., UNLUSOY-CEYLAN, M., ALTANLAR, N., ERTAN, R. (2005). "Synthesis and Biological Activity of Some New Flavone Derivatives", *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **55(2)**: 102-106.
- BOZDAG-DUNDAR, O., VERSPOHL, E.J., EVCIMEN-DAS, N., KAUP, MR., BAUER, K., SARIKAYA, M., EVRANOS, B., ERTAN, R. (2008). "Synthesis and Biological Activity of Some New Flavonyl-2,4-Thiazolidinediones", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **16**, 6747-6751.
- BRADLEY, D. V., CAZORT, R. J. (1970). Relief of Bladder Spasm by Flavoxate. A Comparative Study. *J. Clin. Pharm.*, p.: 65-68.
- BUGGY, J.J., SIDERIS, M.L., MAK, P., LORIMER, D.D., MCINTOSH, B., CLARK, J.M. (2000). Cloning and characterization of a novel human histone deacetylase, HDAC8. *Biochem J*, **350**(Pt 1): 199-205.
- BUTLER LM, ZHOU X, XU WS, SCHER HI, RIFKIND RA, MARKS PA, RICHON VM. (2003). The histone deacetylase inhibitor SAHA arrests cancer cell growth, up-regulates thioredoxin-binding protein-2, and down-regulates thioredoxin. *Proc Natl Acad Sci USA*. **99(18)**: 11700-5.
- CAMPBELL, N.A., REECE, J.B. (2002). *Biology* (6th bs.). San Francisco: Benjamin Cummings, p.: 78.
- CARDENAS, L. C, RODRYGUEZ, J., VTLLAVERDE, M. C, RIGUERA, R., CADENA, R, OTERO, J. (1993). The Analgesic Activity of Hedyosmum Bonplandinum: Flavonoid Glycosides. *Planta Medica*, **59**: 26-27.
- CAREW, J.S., GILES, F.J., NAWROCKI, S.T. (2008). Histone deacetylase inhibitors: mechanisms of cell death and promise in combination cancer therapy. *Cancer Lett*, **269(1)**: 7-17.
- CHAUDRY, P. S., CABRERA, J., JULIANI, H. R, VARMA, S. D. (1983). Inhibition of Human Lens Aldose Reductase by Flavonoids, Sulindac and Indomethacin. *Bio. Pharmacol*, **32(13)**: 1995-1998.
- CHEN, C-C, CHEN, Y-P, HSU, H-Y, CHEN, Y-L. (1984). New Flavones from Bauhinia Championia Benth. *Chem. Pharm. Bull*, **32(1)**: 166-169.
- CHING, L.-M, BAGULEY, B. C. (1987). Induction of Natural Killer Cell Activity by the Antitumor Compound Flavone-acetic acid (NSC 347 512). *Eur. J. Cancer Clin. Oncol*, **23(7)**: 1047-1050.
- CHING, L.-M, BAGULEY, B. C. (1989). Reduction of Cytotoxic Effector Cell Activity in Colon 38 Tumours Following Treatment with Flavone Acetic Acid. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol*, **25(7)**: 1061-1065.
- CHITTUR SV, SANGSTER-GUITY N, MCCORMICK PJ. (2008). Histone deacetylase inhibitors: A new mode for inhibition of cholesterol metabolism. *BMC Genomics*. **9**: 507.
- CHOI, E.J. (2007). Hesperetin induced G1-phase cell cycle arrest in human breast cancer MCF-7 cells: involvement of CDK4 and p21. *Nutrition and Cancer*, **59(1)**: 115-119.
- CHUANG, D.M., LENG, Y., MARINOVA, Z., KIM, H.J., CHIU, C.T. (2009). Multiple roles of HDAC inhibition in neurodegenerative conditions. *Trends Neurosci*, **32(11)**: 591-601.
- CODY, V. (1988). Crystal and Molecular Structures of Flavonoids, in : V. Cody, E. Middleton, J. B. Harborne, A. Beretz: Progress in Clinical and Biological Research Plant Flavonoids in Biology and Medicine II: Biochemical, Cellular, and Medicinal Properties, Alan R. Liss, Inc., **280**: 29-44.

- CONLEY BA, WRIGHT JJ, KUMMAR S. (2006). Targeting epigenetic abnormalities with histone deacetylase inhibitors. *Cancer*. **107**: 832–40.
- CONTI, C, GENOVESE, D., SANTORO, R., STEIN, M. L., ORSI, N., FIORE, L. (1990). Activities and Mechanism of Action of Halogen-substituted Flavonoids against Poliovirus Type 2 Infection in Vitro. *Antimic. Agents Chemother.*, **34(3)**: 460-466.
- COOPER, M. G., HAUSMAN, E. R. (2004). The flow of genetic information, “The Cell a Molecular Approach”, 3.Baskı., ASM press, USA, p.: 150-154.
- COORAY, H.C., JANVILISRI, T., VEEN, H.W., HLADKY, S.B., BARRAND, M.A. (2004). Interaction of the breast cancer resistance protein with plant polyphenols. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **317**: 269–275.
- CORCORAN, M.P., MCKAY, D.L., BLUMBERG, J.B. (2013). Flavonoid Basics: Chemistry, Sources, Mechanisms of Action, and Safety. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*, **31**:176–189.
- CRAMER, F., ELSCHING, G.H. (1956). Über Einsschluss-verbindungen, IX. Mitteil.: Die blauen Jodverbindungen der Flavone. *Chem. Ber.* **89**:1-12.
- CRISTONI, A., MALANDRINO, S., MAGISTRETTI, M. I. (1989). Effect of a Natural Flavonoid on Gastric Mucosal Barrier. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **39(5)**: 590-592.
- CUSHMAN, M., NAGARATHNAM, D., BURG, D. L., GEAHLEN, R. L. (1991). Synthesis and Protein-Tyrosine Kinase Activities of Flavonoid Analogues. *J. Med. Chem.*, **34**: 798-806.
- CUTLER, S. I, EL-KABBANI, F. M. (1990). Synthesis of Flavon-8-Carboxylic Acide Analogues as Potential Antitumor Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 407.
- CUTLER, S. J., EL-KABBANI, F. M., KEANE, C, FISHER-SHORE, S. L., McCABE, F. L., JOHNSON, R. K., WITT BLANTON, C. D. (1993). Synthesis of Flavone-8-carboxylic Acid Analogues as Potential Antitumor Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **28**: 407-414.
- CUTLER, G.J., ROSS, J.A., HARNACK, L.J., JACOBS, D.R., SCRAFFORD, C.G., BARRAJ, L.M., MINK, P.J., ROBIEN, K. (2008). Dietary flavonoid intake and risk of cancer in postmenopausal women: The Iowa Women's Health Study. *Int J Cancer*, **123(3)**: 664–671.
- ÇAPANOĞLU, G.E., TOYDEMİR, O.G., BOYACOĞLU, D. (2010). Flavonoidlerin biyoyararlılığını etkileyen faktörler. *Derleme / Review GIDA*, **35(5)**: 387-394.
- ÇOBAN, Z. D., AVCU, F., URAL, U.A., GÜRAN, Ş. (2012). Kemoterapotik Ajan Olarak Dosetakselin ARG 77 lg G Plazma Hücreli Lösemi Hücre Serisi Üzerindeki Sitotoksik Etkisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **34(3)**:2.
- DA RE, R, PPJMOFIORE, G. P., BERTELLI, A. (1972). (3-adrenergic Blocking Agents of the Chromone and Xanthone Groups. U. Propranolol Type Derivatives. *J. Med. Chem.*, **15(8)**: 868-869.
- DA RE, R, ROVERI, P., FERDENZI, A., MURMANN, W. (1975). p-Rezeptoren-Blockierende Substanzen der Flavo-Gruppe, *Arch. Pharm.*, **308**, 114.
- DAS, M., RAY, P. K. (1988). Lipid Antioxidant Properties of Quercetin in Vitro, *Biochemistry International*, **17(2)**: 203-209.
- DEMİRELLİ, F.H. (2005). Hedefe Yönelik Kanser Tedavisi ve Monoklonal Antikorlar. *Ankem*, **19(2)**: 123-125.
- De NEVE, W., EVELHOCH, J., EVERETT, C. (1990). Interaction between Flavone Acetic Acid (LM-975, NSC 349512) and Radiation in Glasgow's Osteogenic Sarcoma in Vivo. *Int. J. Rad. One. Bio. Phys.*, **18**: 1359-1365.
- DE RUIJTER, A.J., VAN GENNIP, A.H., CARON, H.N., KEMP, S., VAN KUILENBURG, A.B. (2003). Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J*, **370(Pt 3)**: 737-749.

- DESOIZE, B., CARPENTIER, Y., GUERRIER, D. (1989). Response of Primary Tumour, Spontaneous Metastases and Recurrence of Lewis Lung Carcinoma (3LL) to Flavone Acetic Acid (FAA, LM975). *Anticancer Research*, **9**: 1701-1706.
- DHANABAL, M., JEFFERS, M., LAROCHELLE, W. J. (2005). Anti-angiogenic therapy as a cancer treatment paradigm. *Curr. Med. Chem.- Anti-Cancer Agents*, **5**: 115-130.
- DOKMANOVIĆ, M., CLARKE, C., MARKS, P. A. (2007). Histone deacetylase inhibitors: overview and perspectives. *Mol Cancer Res*, **5(10)**: 981-989.
- DOYLE, B. G., GOWAN, J. E., KEANE, J., WHEELER, T. S. (1949). Transformation Reactions I. The Mechanism of the Transformation of o-aroyloxyacetarones into o-hydroxydiaroylmethanes, and the Synthesis of Flavones. *Sci. Proc. Roy. Dublin Soc*, **24**: 291-305.
- EDWARDS, J. M., RAFFAUF, R. F., LE QUESNE, P. W. (1979). Antitumor Plants. Part VII. Antineoplastic Activity and Cytotoxicity of Flavones, Isoflavones, and Flavanones. *J. Nat. Prod.*, **42(1)**: 85-91.
- EGGER, G., LIANG, G., APARICIO, A., JONES, A. P. (2004). Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, **429**: 457-63.
- EKMEKÇİ, A., KONAÇ, E., ÖNEN, H. İ. (2008). Gen Polimorfizmi ve Kansere Yatkınlık. *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **21(3)**: 282.
- EOT-HOULLIER, G., FULCRAND, G., MAGNAGHİ-JAULIN, L., JAULIN, C. (2009). Histone deacetylase inhibitors and genomic instability. *Cancer Lett*, **274(2)**: 169-176.
- ERTAN, R., GÖKER, H. (1987). Spazmolitik Etkili Yeni Bazı Flavonoid Türevlerinin Sentezleri Üzerinde Çalışmalar IV. *Doğa Tıp ve Ecz.Der.*, **11(2)**: 230-238.
- ERTAN, R., GÖKER, H. (1987a). Studies on Some New Flavone Derivatives Possessing Spasmolytic Activity IV. *Fabad Farm. Bil. Der.*, **12**: 152-157.
- ERTAN, M., ERTAN, R., GÖKER, H., PINDUR, U. (1987). Studies on the Synthesis of Some Flavonoid Derivatives Possessing Spasmolytic Activity. *Arch. Pharm.*, **320**: 1132-1138.
- ERTAN, R., GÖKER, H., ERTAN, M., PINDUR, U. (1989). Synthesis of New Flavonoid Derivatives Possessing Spasmolytic Activity VII. *Ardı. Pharm.*, **322**: 237-239.
- ERTAN, R., GÖKER, H., ERTAN, M., BERETZ, A., CARENAVE, J. P., HANG, M., ANTON, R. (1991). Synthesis of Some Flavone Derivatives, Potent Inhibitors of Human Platelet Aggregation. *Eur. J. Med. Chem*, **26**, 735.
- EVELHOCH, J. L., BISSERY, M. C., CHABOT, G. G., SIMPSON, N. E., MCCOY, C. L., HEILBRUN, L. K., CORBETT, T. H. (1988). Flavone Acetic acid (NSC 347512)-induced Modulation of Murine Tumor Physiology Monitored by in Vivo Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Cancer Research*, **48**: 4749-4755.
- FARKAS, L., STRELISKY, J., VERMES, B. (1963). Über die Ringisomerisierung von Flavonen, I Umwandlung des 7-methyl-wogonins zu 7-methyl-oxoxylin A. *Chem. Ber.*, **96**: 1684-1687.
- FARKAS, L., NOGRADI, M., STRELISKY, J. (1966). Die Endgültige Konstitutionsaufklärung des Digicitrins Durch Synthese. *Chem. Ber.*, **99**: 3218-3221.
- FARKAS, L., STRELISKY, I., VERMES, B. (1969). Über die Ringisomerisierung von Flavonen, III Die Synthese des Eupatorins, Eines Flavons aus Eupatorium Semiserratum DC. *Chem. Ber.*, **102**: 112-117.
- FAURE, M., LISSI, E., TORRES, R., VIDELA, L. A. (1990). Antioxidant Activities of Lignans and Flavonoids. **29(12)**: 3773-3775.
- FAWZY, A. A., VISHWANATH, B. S., FRANSON, R. C. (1988). Inhibition of Human Non-Pancreatic Phospholipases A2 by Retinoids and Flavonoids. *Mechanism of Action. Agents and Actions*, **25(3/4)**: 394-400.

- FELSENFELD, G., GROUDINE, M. (2003). Controlling the double helix. *Nature*, **421**:448-53.
- FEWTRELL, C. M. S., GOMPERTS, B. D. (1977). Effect of Flavone Inhibitors of Transport ATPases on Histamine Secretion from Rat Mast Cells. *Nature*, **265**: 635-636.
- FINNIN, S. M., DONIGIAN, R. J., COHEN, A., RICHON, M. V., RIFKIND, A. R., MARKS, A. P., BRESLOW, R., PAVLETICH, P. N. (1999). Structures of a histone deacetylase homologue bound to the TSA and SAHA inhibitors, *Nature*, **401**: 188-193.
- FREW AJ, JOHNSTONE RW, BOLDEN JE. (2009). Enhancing the apoptotic and therapeutic effects of HDAC inhibitors. *Cancer Lett.* [Epub ahead of print]
- FUCHS, I, MILBRADT, R. (1993). Skin Anti-inflammatory Activity of Apigenin-7-glucoside in Rats, *Arzneim.-Forsch./DrugRes.*, **43**(3): 370-372.
- FUJIKI, H., HORIUCHI, T., YAMASHITA, K. (1986). Inhibition of Tumor Promotion by Flavonoids, In: CODY, V., MTDDLETON, E., HARBORNE, J. B.: Progress in Clinical and Biological Research, Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmacological, and Structure-Activity Relationships, Vol.213:429-440.
- GABOR, M. (1981). The Effecty of o-(P-Hydroxyethyl) Rutosides on the Skin Capillary Resistance of Rats. *Arzneim.-Forsch. /DrugRes.*, **31**(1): 3, 442.
- GALVEZ, J., ZARZUELO, A., CRESPO, M. E., LORENTE, M. D., OCETE, M. A., JIMENEZ, J. (1993). Antidiarrhoeic Activity of Euphorbia Hirta Extract and Isolation of an Active Flavonoid Constituent. *Planta Medica*, **59**: 333-336.
- GAYDOU, E. M., BIANCHINI, J.-P. (1978). Etudes de Composes Flavoniques. I. Syntheses et Proprietes (UV, RMN du ^{13}C) de Quelques Flavones. *Bull. Soc. Chim. France*, **12**:1143-1147.
- GEAHLEN, R. L., KOONCHANOK, N. M., MCLAUGHLIN, J. L. (1989). Inhibition of Protein-tyrosine Kinase Activity by Flavonoids and Related Compounds. *J. Nat. Products.*, **52**(5): 982-986.
- GIAVAZZI, R., GAROFALO, A., DAMA, G., GARATTINI, S., D'INCALCI, M. (1988). Response to Flavone Acetic Acid /NSC 347512) of Primary and Metastatic Human Colorectal Carcinoma Xenografts. *Br. J. Cancer*, **57**: 277-280.
- GIBELLINI, L., PINTI, M., NASI, M., MONTAGNA, J.P., BIASI, S.D., ROAT, E., BERTONCELLI, L., COOPER, E.L., (2011). Cossarizza A. Quercetin and cancer chemoprevention. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. p: 54.
- GILMAN, A., GOODMAN, L.S. (1991). "Chemotherapy of Neoplastic Diseases", The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th edition, *Pergamon Press*, U.S.A. p.: 1240-1306.
- GRAZIANI, Y., CHAYOTH, R. (1977). Elavation of Cyclic AMP Level in Ehrlich Ascites Tumor Cells by Cnmercetin. *Bio. Pharmacol.*, **26**: 1259-1261.
- GRAZIANI, Y., CHAYOTH, R. (1979). Regulation of Cyclic AMP Level and Synthesis of DNA, RNA and Protein by Cnmercetin in Ehrlich Ascites Tumor Cells. *Bio. Pharmacol.*, **28**: 397-403.
- GROUILLER, A. (1966). Application de la Resonance Magnetique Nucleare a la Determination de Structures des Composes Flavoniques. *Bull. Soc. Chim.*, **7**: 2405-2411.
- GROZINGER, M. C., SCHREIBER, L. S. (2002). Deacetylase enzymes:Biological functions and the use of small-molecule inhibitors, *Chem. Biol.*, **9**: 3-16.
- HABERLAND, M., MONTGOMERY, R.L., OLSON, E.N. (2009). The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nat Rev Genet*, **10**(1): 32-42.
- HAGIWARA, M., INOUE, S., TANAKA, T., NUNOKI, K., ITO, M., HIDAKA, H. (1988). Differential Effects of Flavonoids as Inhibitors of Tyrosine Protein Kinases and Serine/Threonine Protein Kinases. *Bio. Pharm.*, **37**(15): 2987-2992.

- HAHN, G., LEHMANN, H. D., KURTEN, M., UEBEL, H., VOGEL, G. (1968). Zur Pharmakologie und Toxicologie von Silymarin, des Antihepatotoxischen Wirkprinzipes aus Silybum Marianum (L.) Gaertn. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **18**: 698-703.
- HAHNEN, E., HAUKE, J., TRANKLE, C., EYUPOGLU, I.Y., WIRTH, B., BLUMCKE, I. (2008). Histone deacetylase inhibitors: possible implications for neurodegenerative disorders. *Expert Opin Investig Drugs*, **17**(2): 169-184.
- HARBORNE, J. B., MABRY, T. I, MABRY, H. (1975). The Flavonoids. Chapman and Hail, London. p: 32.
- HARVEY, R. G., HAHN, J.-T., BUKOWSKA, M., JACKSON, H. (1990). A new Chromone and Flavone Synthesis and its Utilization for the Synthesis of Potentially Antitumorigenic Polycyclic Chromones and Flavones. *J. Org. Chem.*, **55**: 6161-6166.
- HAVSTEEN, B. (1983). Flavonoids, a Class of Natural Products of High Pharmacological Potency. *Biochem.Pharm.*, **32**(7): 1141-1148.
- HAYASHI, T., UCHIDA, K., HAYASHI, K., NIWAYAMA, S., MORITA, N. (1988). A Cytotoxic Flavone from Scoparia Dulcis L. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**(12): 4849-4851.
- HIL, C. S. T., HOWELL, S. L. (1985). Effects of Flavonoids on Insulin Secretion and Ca^{2+} Handling in Rat Islets of Langerhans. *J. Endocr.*, **107**: 1-8.
- HILL, S., WILLIAMS, K. B., DENEKAMP, J. (1989). Vascular Collapse after Flavone Acetic Acid: a Possible Mechanism of its Anti-tumor Action. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **25**(10): 1419-1424.
- HIRANO, T., OKA, K., AKIBA, M. (1989). Effects os Synthetic and Naturally Occuring Flavonoids on Na^+ , K^+ -ATP Ase, Aspects of the Structure-Activity Relationship and Action Mechanism, *Life Sciences*, **45**(12): 1111.
- HORIE, T., TSUKAYAMA, M., KOURAI, H. (1986). Syntheses of 5,6,7- and 5,7,8-Trioxxygenated 3',4'-Dihydroxyflavones Having Alkoxy Groups and Their Inhibitory Activities Against Arachidonate 5-Lipoxygenase. *J. Med. Chem.*, **29**: 2256-2262.
- HORNUNG, R. L., BACK, T. C, ZAHARKO, D. S., URBA, W. J., LONGO, D. L., WILTROUT, R. H. (1988). Augmentation of Natural Killer Activity, Induction of IFN and Development Tumor Immunity During the Successfull Treatment of Established Murine Renal Cancer Using Flavone Acetic Acid and IL-2. *J. Immun.*, **141**(10): 3671-3679.
- HORHAMMER, L., WAGNER, H., ROSLER, H., KECKEISEN, M., FARKAS, L. (1965). Eine Neue Methode zur Para-oxydation von Flavonoiden Synthese des 6'-Hydroxyhesperetins und Anderer Flavonoide mit 3',6'-Hydrochinonstruktur. *Tetrahedron*, **21**: 969-975.
- HRZENJAK A, MOINFAR F, KREMSER ML, STROHMEIER B, STABER PB, ZATLOUKAL K, DENK H. (2006). Valproate inhibition of histone deacetylase 2 affects differentiation and decreases proliferation of endometrial stromal sarcoma cells. *Mol Cancer Ther.* **5**(9): 2203-10.
- IJIMA, Y, KAWAKITA, K, YAMAZAKI, M. (1980). Inhibition of 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase by Antiallergic Agents. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **93**(3): 912-918.
- IINUMA, M., IWASHIMA, K., MATSUURA, S. (1984). Synthetic studies on Flavone Derivatives. XIV. Synthesis of 2',4',5'-Trioxxygenated Flavones. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(12): 4935-4941.
- IINUMA, M., TANAKA, T., MATSUURA, S. (1984a). Synthetic Studies on the Flavone Derivatives. XIII. Synthesis of Flavones with Tetramethoxyl Groups in Ring B. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(9): 3354-3360.
- IINUMA, M., TANAKA, T., MIZUNO, M., KATSUZAKI, T., OGAWA, H. (1989). Structure-Activity Correlation of Flavonoids for Inhibition of Bovine Lens Aldose Reductase. *Chem. Pharm. Bull.*, **37**(7): 1813-1815.

- JAEN, I, WYSE, L. D., HEFFNER, T. G., PUGSLEY, T. A., MELTZER, L. T. (1991). Dopamine Autoreceptor Agonists as Potential Antipsychotics. 2. (aminoalkoxy)-4H-l-Benzopyran-4-Ones. *J. Med. Chem.*, **34**: 248-256.
- JENUWEIN, T., ALLIS, C.D. (2001). Translating the histone code. *Science*, 293(**5532**): 1074-1080.
- KAMINSKY, Z.A., TANG, T., WANG, S.C. (2009). DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet*, **41**: 240-5.
- KAPOOR, R. P., SINGH, O. V., GARG, C. P. (1991). Dehydrogenation of Chromanones Using DMSO-I₂-H₂SO₄ and DMSO-I₂ Systems: A Convenient Route for the Synthesis of Chromones. *J. Indian Chem. Soc.* **68**:367-368.
- KAR, A. (2010). Medicinal Chemistry. New Age International Publishers, 5nd Ed., p.: 801-832.
- KAYAALP, S.O. (2009). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı, Pelikan Yayıncılık, Ankara, s.: 1039-1078.
- KAZANTSEV, A.G., THOMPSON, L.M. (2008). Therapeutic application of histone deacetylase inhibitors for central nervous system disorders. *Nat Rev Drug Discov*, 7(**10**): 854-868.
- KESSELKAUL, L., KOSTANECKI, S. T. V. (1896). Zur Einwirkung des Benzaldehyds auf Chloroacetypyrogallol. *Ber.*, **29**: 1886-1891.
- KHORASANIZADEH, S. (2004). The Nucleosome: from genomic organization to genomic regulation, *Cell*, **116**: 259-272.
- KIM, Y.H., PARK, J.W., LEE, J.Y., KWON, T.K. (2004). Sodium butyrate sensitizes TRAIL-mediated apoptosis by induction of transcription from the DR5 gene promoter through Sp1 sites in colon cancer cells. *Carcinogenesis*, 25(**10**): 1813-1820.
- KLUNG, S. W., CUMMINGS, R. M. (2002). Ökaryotlarda gen ifadesinin düzenlenmesi, "Genetik Kavramlar (6. baskıdan çeviri-Concepts of Genetics)", Çev.Ed. Öner C., Palme yayıncılık, s.: 434-442.
- KINTZEL PE. (2001). Anticancer drug-induced kidney disorders. Incidence, prevention and management. *Drug Safety*, 24,19-38.
- KIZILKECİLİ, O. (2007). Salvia cryptantha montbret & aucher ex bentham ve salvia pomifera l. türlerinin metanol, etanol ekstraktlarının ve uçucu yağlarının antibakterial, antifungal ve antitüberküloz aktivitelerinin tayini. Yüksek Lisans Tezi. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji A.B.D. Balıkesir.
- KOÇAK, E. E., ERTUĞRUL, A. (2012). Psikiyatrik Bozukluklar ve Epigenetik. *Türk Psikiyatri Dergisi*; 23(**2**):131-134.
- KOSTANECKI, S. V., LEVI, R., TAMBOR, J. (1899). Synthese des 2-Oxyflavons, *Berichte*, p.: 326-327.
- KOUZARIDES, T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell*, 128(**4**): 693-705.
- KRAMER, H. O., GOTTLICHER, M., HEINZEL, T. (2001). Histone deacetylase as a therapeutic target, *Trends Endocrinol. Metab.*, 12, 7, 294-300.
- KUPPUSAMY, U. R., KHOO, H. E., DAS, N. P. (1990). Structure-Activity Studies of Flavonoids as Inhibitors of Hyaluronidase. *Bio. Pharm*, 40(**2**): 397-401.
- KUPPUSAMY, U. R., KHOO, H.F., DAS, N.P. (1996). Structure-Activity Studies of Flavonoids as Inhibitors of Hyaluronidase. *Bio. Pharm*, 40(**2**): 397.
- LAGGER G, DOETZLHOFFER A, SCHUETTENGROBER B, HAIDWEGER E, SIMBOECK E, TISCHLER J, CHIOCCA S, SUSKE G, ROTHENEDER H, WINTERSBERGER E, SEISER C. (2003). The tumor suppressor p53 and histone deacetylase 1 are antagonistic regulators of the cyclindependent kinase inhibitor p21/WAF1/CIP1 gene. *Mol Cell Biol*. 23(**8**): 2669-79.

- LANDOLFI, R, MOWER, R. L., STEINER, M. (1984). Modification of platelet Function and Arachidonic Acid Metabolism by Bioflavonoids. *Biochem. Pharmacol*, **33(9)**: 1525-1530.
- LAROCCA, L. M, PIANTELLI, M, LEONE, G. (1990). Type II Oestrogen Binding Sited in Acute Lymphoid and Leukamias: Growth Inhibitory Effect of Oestrogen and Flavonoids, *Bri. J. Haematol*, **75**: 489-495.
- LARSON, R. (1988). The Antioxidants of Higher Plants, *Phytochemistry*, **27(4)**: 969-978.
- LEE, K.S., KIM, E.Y., CHO, S.G., HAN, Y.J., YANG, Y.C., LEE, S.S., KO, M.S., RIU, K.J., LEE, H.T., PARK, S.P. (2011). 3,4-Dihydroxyflavone acts as an antioxidant and antiapoptotic agent to support bovine embryo development in vitro. *J Reprod Dev.*, **57**: 127-134.
- LI, S. Y, THE, B. S, SEOW, W. K, LI, F, THONG, Y. H. (1990). Effects of the Plant Flavonoid Baohuoside-1 on Cancer Cells in Vitro. *Cancer Letters*, **53**: 175-181.
- LIU S, BISHOP WR, LIU M. (2003). Differential effects of cell cycle regulatory protein p21(WAF1/Cip1) on apoptosis and sensitivity to cancer chemotherapy. *Drug Resist Updat*. **6(4)**: 183-95.
- LIU, X-F, LIU, M-L, IYANAGI, T, LEGESSE, K, LEE T. D, CHEN, S. (1990). Inhibition of Rat Liver NAD (p) H, Quinone Acceptor Oxidoreductase (DT-Diaphorase) by Flavonoids Isolated from the Chinese Herb Scutellariae Radix (Huang Quin), *Molecular Pharmacology*, **37(6)**: 911.
- LINDEMANN, K. R., JOHNSTONE, W. R. (2004). Histone deacetylase inhibitors: promising candidates for chemotherapeutic drugs, *Gene Ther. Mol. Biol.*, **8**: 61-74.
- LOCHNER, W, HYRCHE, H. (1963). Investigations with a New Coronary Dilator, 3-(p-Diethylamino-ethyl)-4-methyl-7-Carbethoxy-Methoxy-2-Oxo-(1,2-chromene). *Arzneim.-Forsch/DrugRes*. **13**: 251-255.
- LONATI-GALLIGANI, M, GALLIGANI, L, FULLER, G. (1979). Effect of (+) Catechin on Purified Prolyl Hydroxylase and on Collagen Synthesis in Skin Fibroblasts in Culture. *Bio. Pharm*, **28**: 2573-2578.
- LORETTE, N. B., GAGE, T. B., WENDER, S. H. (1951). The use of N-bromosuccinimide and Pyridinium Bromide Perbromide in the Conversion of Flavanones into Flavones. *J. Org. Chem.*, **16**: 930-933.
- LUNKE, S., EL-OSTA, A. (2009). The emerging role of epigenetic modifications and chromatin remodeling in spinal muscular atrophy. *J Neurochem*, **109(6)**: 1557-1569.
- MACDONALD, J.L., ROSKAMS, A.J. (2009). Epigenetic regulation of nervous system development by DNA methylation and histone deacetylation. *Prog Neurobiol*, **88(3)**: 170-183.
- MAHADEVAN, V., MALIK, S. T. A., MEAGER, A., FIER, W., LEWIS, G. P., HART, I. R. (1990). Role of Tumor Necrosis Factor in Flavone Acetic Acid-Induced Tumor Vasculature Shutdown. *Cancer Research*, **50**: 5537-5542.
- MAHAL, H. S., VENKATARAMAN, K. (1933). Synthetical Experiments in the Chromone Group. Part XVI. Chalkones and Flavanons and Their Oxidation to Flavones by Means of Selenium Dioxide. *J. Chem. Soc.*, p.: 866-868.
- MAHAL, H. S., VENKATARAMAN, K. (1936). Synthetical Experiments in the Chromone Group. Part XIX. A Synthesis of Genkwanin. *J. Chem. Soc.*, p.: 569-570.
- MAHESH, V. B, SESHADRI, T. R. (1956). Iodine Oxidation (Dehydrogenation) of Hydroxyflavanones to Hydroxyflavones. *J. Sci. Ind. Research*, **14B**: 608-609.
- MARKS, A. P., MILLER, T., RICHON, V. (2003). Histone deacetylases, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **3**: 344-351.
- MARKS, A. P., RICHON, M. V., MILLER, T., KELLY, K. W. (2004). Histone deacetylase inhibitors, *Adv. Cancer Res.*, **91**: 137-168.

- MARMORSTEIN, R., ROTH, Y. S. (2001). Histone acetyltransferases: function, structure and catalysis, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **11**: 155-161.
- MARSON, C.H. (2009). Histone Deacetylase Inhibitors: Design, Structure-Activity Relationships and Therapeutic Implications for Cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **9**, 661-692.
- MARSONI, S., DAMIA, G., CAMBONI, G. (2008). A work in progress: the clinical development of histone deacetylase inhibitors. *Epigenetics*, **3(3)**: 164-171.
- MASCOLO, N., PINTO, A., CAPASSO, F. (1987). Flavonoids, Leucocyte Migration and Eicosanoids. *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**: 293-295.
- MATAGNE, D., HAMOIR, G. (1975). Influence of O-(P-Hydroxyethyl)-Rutoside or Venoruton on Lactate Dehydrogenase of Human Cultured Varicose Veins. *Bio. Pharmacol.*, **24**: 1491-1494.
- MEHNERT JM, KELLY WK. (2007). Histone deacetylase inhibitors: biology and mechanism of action. *Cancer J.* **13(1)**: 23-9.
- METIVIER, R., GALLAIS, R., TIFFOCHE, C. ve ark. (2008). Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature*, **452**: 45-50.
- MIDDLETON, E., DRYZEWIECKI, G. (1982). Effects of Flavonoids and Transitional Metal Cations on Antigen-Induced Histamine Release from Human Basophiles. *Bio. Pharm.*, **31(7)**: 1449-1453.
- MIDDLETON, E., DRYZEVVIECKI, G. (1984). Flavonoid Inhibition of Human Basophil Histamine Release Stimulated by Various Agents, *Bio. Pharmacol.*, **33(21)**: 3333-3338.
- MIDDLETON, E., FADEN, H., DRZEWIECKI, G. (1986). Correlation of Antiviral and Histamine Release-Inhibitory Activity of Several Synthetic Flavonoids, In: CODY, V., MIDDLETON, E., HARBORNE, J.B.: Progress in Clinical and Biological Research, Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmacological, and Structure-Activity Relationships, Vol. 213: 541-544.
- MIURA, K., NAKATANI, N. (1989). Antioxidative Activity of Flavonoids from Thyme (*Thymus vulgaris* L.). *Agric. Biol. Chem.*, **53(11)**: 3043-3045.
- MORA, A., PAYA, M., RIOS, J. L., ALCARAZ, M. J. (1990). Structure-Activity Relationships of Polymethoxyflavones and Other Flavonoids as Inhibitors of Non-enzymic Lipid Peroxidation, *Bio. Pharm.*, **40(4)**: 793-797.
- MORI, S., NOGUCHI, I. (1970). Effects of Flavonoid Compounds on Enzyme Activities. *Arch. Biochem. Biophys.*, **139**: 444-446.
- MORONEY, M.-A., ALCARAZ, M. I., FORDER, R. A., CAREY, F., HOULT, J. R. (1988). Selectivity of Neutrophil 5-lipoxygenase and Cyclo-Oxygenase Inhibition by an Anti-Inflammatory Flavonoid Glycoside and Related Aglycone Flavonoids. *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**: 787-792.
- MORRISON, B.E., MAJDZADEH, N., D'MELLO, S.R. (2007). Histone deacetylases: focus on the nervous system. *Cell Mol Life Sci*, **64(17)**: 2258-2269.
- MURRAY, J. C., SMITH, K. A., THURSTON, G. (1989). Flavone Acetic Acid Induces a Coagulopathy in Mice. *Br. J. Cancer*, **60**: 729-733.
- MURRELL, A., RAKYAN, V.K., BECK, S. (2005). From genome to epigenome. *Human Mol. Gen.*, vol 14, R3.
- MUSCI, I., BELADI, I., PUSZTA, I., BAKAY, M., GABOR, M. (1977). Antiviral Effect of Flavonoids. Proc. 5th Him. Bio. Symp., p.: 401-409.
- NAGAI, T., MIYAICHI, Y., TOMIMORI, T., YAMADA, H. (1989). Inhibition of Mouse Liver Sialidase by Plant Flavonoids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **163(1)**: 25-31.
- NARDI, D., LEONARDI, A., PENNINI, R., TAJANA, A., CAZZULANI, R. (1993). New Basic esters of 2-phenyl-3-Methyl-4-oxo-4H-1-Benzopyran-8-Carboxylic Acid Endowed with Spasmolytic Properties. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **4(31)**: 28-34.

- NIAN, H., DELAGE, B., HO, E., DASHWOOD, R.H. (2009). Modulation of Histone Deacetylase Activity by Dietary Isothiocyanates and Allyl Sulfides: Studies with Sulforaphane and Garlic Organosulfur Compounds. *Environ Mol Mutagen*. 50(3): 213–221.
- NIKAIDO, T., OHMOTO, T., SANKAWA, U., TOMIMORI, T., MIYAICHI, Y., IMOTO, Y. (1988). Inhibition of Adenosine 3',5'-cyclic Monophosphate Phosphodiesterase by Flavonoids. II. *Chem. Pharm. Bull.*, 36(2): 654-661.
- NITZ, R. E., PÖTZSCH, E. (1963). 3-OS-Diethylaminoethyl)-4-Methyl-7-Carbethoxy-Methoxy-2-Oxo-(1,2-Chromene), A Specific, Long-Acting Coronary Dilator, *Arzneim. Forsch. / Drug Res.*, 13, 243.
- OKUDA, I., MIVVA, I., INAGAKI, K., HORIE T., NAKAYAMA, M. (1982). Inhibition of Aldose Reductases from RAT and Bovine Lenses by Flavonoids. *Bio. Pharmacol*, 31(23): 3807.
- OKUDA, J., MIVVA, L., INAGAKI, K., HORTE, T., NAKAYAMA, M. (1984). Inhibition of aldose Reductase by 3', 4'-Dihydroxyflavones. *Chem. Phar. Bull.*, 32(2): 767-772.
- ONO, K., NAKANE, H., FUKUSHIMA, M., CHERMANN, J.-C., BARRE-SINOUSSE, F. (1989). Inhibition of Reverse Transcriptase Activity by a Flavonoid Compound 5,6,7-Trihydroxyflavone, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 160(3): 982-987.
- ONO, K., NAKANE, H. (1990). Mechanism of Inhibition of Various Cellular DNA and RNA Polymerases by Several Flavonoids. *J. Biochem.*, 108, 609.
- PAN L, LU J, HUANG B. (2007). HDAC Inhibitors: A potential new category of anti-tumor agents. *Cell Mol Immunol*. 4(5): 337-43.
- PAPELEU P, VANHAECHE T, ELAUT G, VINKEN M, HENKENS T, SNYKERS S, ROGËRS V. (2005). Differential effects of histone deacetylase inhibitors in tumor and normal cells-what is the toxicological relevance? *Crit Rev Toxicol*. 35(4): 363-78.
- PARMAR, N.S., GHOSH, M.N. (1981). Gastric Anti-Ulcer Activity of (+) Cyanidol 3. A Histidine Decarboxylase Inhibitor. *Eur. J. Pharm.*, 69: 25.
- PATRICK, G.L. (2005). Medicinal Chemistry. Third Edition. *Oxford*, p.: 540-544.
- PEARCE, F. L., BEFUS, A. D., BIENENSTOCK, J. (1984). Mucosal Mast Cells III. Effect of Quercetin and Other Flavonoids on Antigen-Induced Histamine Secretion from Rat Intestinal Mast Cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 73: 819-823.
- PELTER, A., STANTON, P., BARBER, M. (1965). The Mass Spectra of Oxygen Heterocycles. II. The Mass Spectra of some flavonoids. *J. Heterocycl.*, 2: 262.
- PERRY, N.B., FOSTER, L.M. (1994). Antiviral and Antifungal Flavonoids, Plus a Triterpene from Hebe Cupressoides. *Planta Medica*, 60: 491.
- PICA, M., DUBOIS, M., MUMARI-SILEM, Y., PACHECO, H. (1989). Flavonoid Modulation of Protein Kinase C Activation. *Life Science*, 44: 1563.
- PICQ, M., PRIGENT, A. F., NEMOZ, G., ANDRE, A. C., PACHECO, H. (1982). Pentasubstituted Quercetin Analogues as selective Inhibitors of Particulate 3',5'-cyclic-AMP Phosphodiesterase from Rat Brain. *J. Med. Chem.*, 25: 1192-1198.
- PLOWMAN, I, NARAYANAN, V. L., DYKES, D., SZARVASI, E., BRIET, R, YODER, O. C, PAULL, K. D. (1986). Flavone Acetic Acid: a Novel Agent with Preclinical Antitumor Activity Against Colon Adenocarcinoma 38 in Mice. *Cancer Treatment Research*, 70(5): 631-635.
- RAGUNATHAN, V., SULOCHANA, N. (1995). A New Flavanol Bioside from the Flowers of Hibiscus Vitifolius Linn. and Its Hypoglycemic Activity. *J. Indian Chem. Soc*, 71(11): 705-706.
- RATTY, A. K., SUNAMOTO, J., DAS, P. (1988). Interaction of Flavonoids with 1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl Free Radical, Liposomal Membranes and Soybean Lipoxigenase-I. *Biochem. Pharm.*, 37(6): 989-995.

- REDDY, N. J., BOKADIA, M., SHARMA, T. (1981). Reaction of 2'-Hydroxychalcone Dibromides with Pyridine. *J. Org. Chem.*, **46**(3): 638-641.
- RICHARDS, E.J. (2006). Inherited epigenetic variation--revisiting soft inheritance. *Nat Rev Genet*, **7**:395-401.
- RICHON VM, O'BRIEN JP. (2002). Histone Deacetylase Inhibitors: A new class of potential therapeutic agents for cancer treatment. *Clin Cancer Res.***8**(3): 718-728.
- RIESTER, D., HILDMANN, C., SCHWIENHORST, A. (2007). Histone deacetylase inhibitors--turning epigenic mechanisms of gene regulation into tools of therapeutic intervention in malignant and other diseases. *Appl Microbiol Biotechnol*, **75**(3): 499-514.
- RIJKE, E., ARIESE, F., GOOIJER, C., NIESSEN, M.A., OUT, P., UDO, A. (2006). Th. Analytical separation and detection methods for flavonoids. *Brinkman Journal of Chromatography A.*, **1112**: 31-63.
- ROBBINS, R.C., HAMMER, R.H., SIMPSON, C.F. (1971). Methoxylated Phenyl Benzo-y-Pyrone Derivatives (Flavonoids) that Highly Inhibit Erythrocyte Aggregation. *Clinical Chem.*, **17**(11): 1109.
- ROCHE, V.F, LEMKE, T.L., WILLIAMS, D.A., ZITO, S.W. (2007). Cancer chemotherapy. Ed.: D. Troy, Pennsylvania, Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6th Ed: p.: 1147.
- RODRIGUEZ, B. J., ORJALES, V. A. (1979). Substituted 4H-pyran-4-ones, Span.464,809 (Cl. C 07D), 01 Jul 1978, Appl. 06 Dec 1977, Ref.C.A.90:103832k.
- ROSLER, K-H. A., GOODWIN, R. S., MABRY, T. I, VARMA, S. D., NORRIS. J. (1984). Flavonoids with Anti-cataract Activity from *Brickellia Arguta*. *I Nat. Prod.*, **47**(2): 316-319.
- RUCKSTHUL, M., BERETZ, A., ANTON, R., LANDRY, Y. (1979). Flavonoids are Selective Cyclic GMP phosphodiesterase Inhibitors. *Biochem. Pharmacol.*, **28**: 535-538.
- RUCKSTHUL, M., LANDRY, Y. (1981). Inhibition of Lung C-AMP and GMP-PDE by Flavonoids and other Chromone Like Compounds. *Bio. Pharmacol*, **30**(7): 697.
- SELWAY, J. W. T. (1986). Antiviral Activity of Flavones and Flavans, In: CODY, V., MIDDLETON, E., HARBORNE, J.B.: Progress in Clinical and Biological Research, Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmacological, and Structure-Activity Relationships, Vol.213: 521-536.
- SETNIKAR, I, MURMANN, W., MAGISTRETTI, M.J., DA RE, R. (1960). Amino-Methylchromones, Brain Stem Stimulants and Phenobarbital Antagonists, *J. Pharmacol Exp. Ther.*, **128**, 176.
- SERAFINI, M., VILLANO, D., SPERA, G., PELLEGRINI, N. (2006). Redox molecules and cancer prevention: the importance of understanding the role of the antioxidant network. *Nutr Cancer*, **56**(2): 232-240.
- SGHAIERA, M.B., SKANDRANI, I., NASRA, N., FRANCA, G.D., CHEKIR, L., GHEDIRAA, K. (2011). Flavonoids and sesquiterpenes from *Tecurium ramosissimum* promote antiproliferation of human cancer cells and enhance antioxidant activity: A structure-activity relationship study. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **42**: 336-348.
- SHINOZUKA, K., KIKUCHI, Y., NISHINO, C, MORI, A., TAWATA, S. (1998). Inhibitory Effect of Flavonoids on DNA-Dependent DNA and RNA Polymerases. *Experientia*, **44**: 882-885.

- SOMOZA, R. J., SKENE, J. R., KATZ, A. B., MOL, C., HO, D. J., JENNINHS, J. A., LUONG, C., ARVAI, A., BUGGY, J. J., CHI, E., TANG, J., SANG, C.B., VERNER, E., WYNANDS, R., LEAHY, M. E., DOUGAN, R. D., SNELL, G., NAVRE, M., KNUTH, W. M., SWANSON, V. R., MCCREE, E. D., TARI, W. L. (2004). Structural snapshots of human HDAC 8 provide insights into the class I histone deacetylases, *Structure*, **12**, 1325-1334.
- SOUTHWICK, P. L., KIRCHNER, J. K. (1957). A New Synthesis of Flavone Involving Cyclization Via Displacement of Aromatic Chlorine. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**: 689-691.
- SPANKA, M., HESCH, R.-D., IRMSCHER, K., KOHRLE, J. (1990). 5'-Deiodination in Rat Hepatocytes: Effects of Specific Flavonoid Inhibitors. *Endocrinology*, **126**(3): 1660-1667.
- SPEDDING, G., RATTY, A., MIDDLETON, E. (1989). Inhibition of Reverse Transcriptases by Flavonoids. *Antiviral Research*, **12**: 99-110.
- STIMSON, L., LA THANGUE, N.B. (2009). Biomarkers for predicting clinical the HDAC8-substrate complex. *EMBO Rep*, **8**(9): 879-884.
- STOUT, G. H., STOUT, V. F. (1961). The Structure and Synthesis of Xanthomicrol, *Tetrahedron*, **14**: 296-330.
- STRACHAN, T., READ, P. A. (2004). Chromosome structure and function, "Human Molecular Genetics", 3th Ed., *Garland Science*, London-New York, p.: 34-38.
- STRAHL, D. B., ALLIS, D. (2000). The language of covalent histone modifications, *Nature*, **403**: 41-45.
- SWEATT, J.D. (2009). Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous. *Nature*, p.: 28.
- THIRUGNANASAMBANTHAM, R., VISWANATHAN, S., MYTHIRAYEE, C., KRISHNAMURTY, V., RAMACHANDRAN, S., KAMESWARAN, L. (1990). Analgesic Activity of Certain Flavone Derivatives: a Structure-Activity Study. *J. Ethnopharm.*, **28**: 207-214.
- THIAGALINGAM, S., CHENG, K.H., LEE, H.J., MINEVA, N., THIAGALINGAM, A., PONTE, J.F. (2003). Histone deacetylases: unique players in shaping the epigenetic histone code. *Ann N Y Acad Sci*, **983**: 84-100.
- THOMSEN, L. L., CHING, L.-M., BAGULEY, B. C. (1990). Evidence for the Production of Nitric Oxide by Activated Macrophages Treated with the Antitumor Agents Flavone-8-Acetic Acid and Xanthone-4-Acetic Acid. *Cancer Research*, **50**: 6966-6970.
- TSUCHIYA, Y., SHIMIZU, M., HIYAMA, Y. (1985). Antiviral Activity of Natural Occurring Flavonoids in Vitro. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(9): 3881-3886.
- TUBARO, A., DEL NEGRO, P., BIANCHI, P., ROMUSSI, G., DELLA LOGGIA, R. (1989). Topical Anti-Inflammatory Activity of a new Acylated Flavonoid, *Agents and Actions*, **26**(1/2): 229-230.
- TUNCBILEK, M., ERTAN, R. (1998). Synthesis of Some 4-[3' or 4'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)phenyl]-1,4-Dihydropyridine Derivatives Potential Calcium Channel Antagonists. *Pharmazie (Baskida)*.
- UEOKA, R., MATSUMOTO, Y, OYAMA, H., TAKEKUMA, H., IIO, M. (1988). Effects of Flavonoids in Membranes on the Activity of Tripeptide as an Enzyme Model and Their Inhibition of Hybridoma Growth in Vitro. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**(11): 4640-4643.
- VANNINI, A., VOLPARI, C., GALLINARI, P., JONES, P., MATTU, M., CARFI, A. (2007). Substrate binding to histone deacetylases as shown by the crystal structure of responses to HDAC inhibitors. *Cancer Lett*, **280**(2): 177-183.
- VARMA, S. D., MIKUNI, I, KINOSHITA, J. H. (1975). Flavonoids as Inhibitors of Lens Aldose Reductase. *Science*, **188**: 1215-1216.

- VARMA, S. D., KINOSHITA, I. H. (1976). Inhibition of Lens Aldose Reductase by Flavonoids- Their Possible Role in the Prevention of Diabetic cataracts. *Biochem. Pharmacol.*, **25**: 2505-2513.
- VIALE SB., MINETTI, MA. (2003). Preclinical in vitro evaluation of hematotoxicity of the cisplatin-procaine complex DPR. *Anticancer Drugs*, **14**, 163-166.
- VILTROUT, R. H., BOYD, M. R., BACK, T. C., SALUP, R. R., ARTHUR, J. A., HORNUNG, R. L. (1988). Flavone-8- Acetic Acid Augments Systemic Naturel Killer Celi Activity and Synergizes with IL-2 for Treatment of Murine Renal Cancer. *J. Immun.*, **140(9)**: 3261-3265.
- VISWANATHAN, S., SAMBANTHAM, P.T., REDDY, K., KAMESWARAN, L. (1984). Gossypin-Induced Analgesia in Mice, *Eur. J. Pharm.*, **98**: 289.
- VIGUSHIN DM, COOMBES RC. (2002). Histone deacetylase inhibitors in cancer treatment. *Anticancer Drugs*. **13(1)**: 1-13.
- VIGUSHIN, DM., ALI, S., PACE, PE., MIRSAIDI, N., ITO, K., ADCOCK, I., COOMBES, RC. (2001). Trichostatin A is a histone deacetylase inhibitor with potent antitumor activity against breast cancer in vivo. *Clin Cancer Res.* **7(4)**:971-6
- VLIETINCK, A. J., BERGHE, D. A., HOOFF, L., VRIJSEN, R., BOEYE, A. (1986). Antiviral activity of 3,Methoxyflavones, In: CODY, V., MIDDLETON, E., HARBORNE, J.B.: Progress in Clinical and Biological Research, Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmacological, and Structure-Activity Relationships, Vol. 213: 537-540, Alan R. Liss, Inc.
- VOGEL, G. (1968). Silymarin, das Antihepatotoxische Wirkprinzip aus Silybum Marianum (L) Gaertn., als Antagonist der Phalloidin-Wirkung. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **18**: 1063-1064.
- VRIJSEN, R., EVERAERT, L., BEEYE, A. (1988). Antiviral Activity of Flavones and Potentiation by Ascorbate. *J. Gen. Virol.*, **69**, 1749.
- WACKER, A., EILMES, H.-G. (1978). Antivirale Wirkung von Pflanzeninhaltsstoffen. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **28(1)**: 347-350.
- WAGNER, H. (1986). Antihepatotoxic Flavonoids, In: CODY, V., MIDDLETON, E., HARBORNE, J.B.: Progress in Clinical and Biological Research, Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmacological, and Structure-Activity Relationships, Vol. 213, 545-558, Alan R. Liss, Inc.
- WAGNER, H., AURNHAMMER, G., HORHAMMER, L. (1968). Endgültige Konstitutionsaufklärung und Synthese von Narirutin, Didymin, Rhoifolin, Poncirin und Fortunellin. *Tetrahedron Letters*, **13**: 1635-1639.
- WALLE, T., TA, N., KAWAMORI, T., WEN, X., TSUJI, P.A., WALLE, U.K. (2007). Cancer chemopreventive properties of orally bioavailable flavonoids—Methylated versus unmethylated flavones. *Biochemical pharmacology* **73**, 1288-1296.
- WASANA, L., SHARON, A., SHIH, L. F. (1990). Flavonoid Administration Immediately Displaces Thyroxine (T4) from Serum Transthyretin, Increases Serum Free T4, and Decreases Serum Thyrotropin in the Rat. *Endocrinology*, **126(6)**: 2890-2895.
- WEI, H., TYE, L., BRESNICK, E., BIRT, D. F. (1990). Inhibitory Effect of Apigenin, a Plant Flavonoid, on Epidermal Omithine Decarboxylase and Skin Tumor Promotion in Mice. *Cancer Research*, **50**: 499-502.
- WLEKLIK, M., LUCZAK, M., PANASIAK, W., KOBUS, M., LAMMER-ZARAWSKA, E. (1988). Structural Basis for Antiviral Activity of Flavonoids-Naturally Occuring Compounds. *Acta Virol.*, **32**: 522-525.
- WURM, G. (1990). Flavonoidcarbonsäuren als Wirkstoffe. *Deutsche Apotheker Zeitung*, **42**: 2306-2312.
- XU, W. S., PARMIGIANI, R. B., MARKS, P. A. (2007). Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action. *Oncogene*. **26**: 5541–5552.

- YAMAMOTO, S., YOSHIMOTO, T., FURUKAWA, M., HORIE, T., WATANABE-KOHNO, S. (1984). Arachidonate 5-Lipoxygenase and Its New Inhibitors. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **74**: 349-352.
- YAMASHITA, Y., KAWADA, S.-Z., NAKANO, H. (1990). Induction of Mammalian Topoisomerase II Dependent DNA Cleavage by Nonintercalative Flavonoids, Genistein and Orobol. *Bio. Pharm.*, **39(4)**: 737-744.
- YOSHIMOTO, T., FURUKAWA, M., YAMOMOTO, S., HORIE, T., WATANABE-KOHNO, S. (1983). Flavonoids: Potent Inhibitors of Arachidonate 5-Lipoxygenase. *Bio. Biophys. Res. Comm.*, **116(2)**: 612-618.
- ZAHARKO, D. S., GRIESHABER, C. K., PLOWMAN, J., CRADOCK, J. C. (1986). Therapeutic and Pharmacokinetic Relationships of Flavone Acetic Acid: an Agent with Activity Against Solid Tumors. *Cancer Treatment Reports*, **70(12)**: 1415-1421.
- ZEMPLER, G., BOGNAR, R. (1943). Umwandlung des Hesperetins in Diosmetin, des Hesperidins in Diosmin und des Isosakuranetins in Acacetin. *Chem. Ber.*, **76**: 452-457.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı: Funda
Soyadı: Kutlu
Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara, 16/02/1987
Uyruğu: T.C.
Medeni durumu: Bekar
İletişim Adresi: Kavacıksubayevleri Bando sok. 22/3 Keçiören/Ankara
Tel: 0 5447379556
E-posta: funda-kutlu@hotmail.com

II. Eğitimi

2010-2013 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Yüksek Lisans)

2005-2009 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Fakültesi
Biyoloji Bölümü

2001-2004 Keçiören Aydınlikevler Lisesi

1998-2000 Mehmet Akif Ortaokulu

1993-1997 Aydınlikevler İlkokulu

Yabancı Dili: İngilizce

III. Ünvanları

- Biyolog

IV. Verdiği Seminerler

- Histon Deasetilaz Enzim İnhibitörleri