



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TOPOİZOMERAZ II İNHİBİTÖRÜ BAZI YENİ
HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN TASARIMI, SENTEZİ
VE ENZİM AKTİVİTELERİ**

Esin KARATAŞ

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İlkey YILDIZ**

**ANKARA
2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TOPOİZOMERAZ II İNHİBİTÖRÜ BAZI YENİ
HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN TASARIMI, SENTEZİ
VE ENZİM AKTİVİTELERİ**

Esin KARATAŞ

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İlkay YILDIZ**

ANKARA

2018

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Topoizomeraz II İnhibitörü Bazı Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Tasarımı, Sentezi ve Enzim Aktiviteleri" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir ve hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma ve araştırmalar tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı : Esin KARATAŞ

Tarih : 08/08/2018

İmza : 

Kabul ve Onay

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalında

Esin KARATAŞ tarafından hazırlanan

“Topoizomeraz II İnhibitörü Bazı Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Tasarımı, Sentezi ve Enzim Aktiviteleri” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir

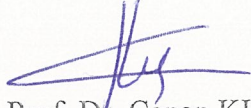
Tez Savunma Tarihi: 08/ 08 /2018



Prof. Dr. İlkay YILDIZ

Ankara Üniversitesi

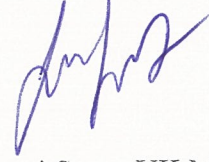
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Canan KUŞ

Ankara Üniversitesi

Raportör



Dr. Öğr. Üyesi Serap YILMAZ

Trakya Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr.
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	ix
Çizelgeler	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Benzoksazol ve oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin Hakkında Genel Bilgiler	3
1.1.1. Antitümör etkili benzoksazol ve oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin türevleri	7
1.1.2. Benzoksazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri	20
1.1.3. Oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri	35
1.2. Topoizomeraz Enzimleri Hakkında Genel Bilgiler	38
1.2.1. DNA Topolojisi	42
1.2.2. Antikanser Topoizomeraz II İnhibitörleri	44
2. GEREÇ VE YÖNTEM	52
2.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez, Saflaştırma İşlemleri ve Yapı Analizlerinde Kullanılan Gereçler	52
2.2. Sentez, Saflaştırma ve Analiz İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	52
2.3. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma Yöntemleri	53
2.3.1. Elde Edilen 2-(Sübstitüefenil)-5 (veya 6)-nitrobenzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Metot 1)	53
2.3.2. Elde Edilen 2-(Sübstitüefenil)oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Metot 2)	55
2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları	56
2.4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	57
2.4.2. Benzoksazol türevlerinin hTopoII enzimine etkisinin relaksiyon yöntemi ile belirlenmesi	58
2.4.3. Relaksiyon yöntemi jel görüntülerinin değerlendirmesi	59
3. BULGULAR	61
3.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları	61
3.1.1. 2-(4- <i>tert</i> -Bütilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1a)	61
3.1.2. 2-(4-İzopropilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1b)	63
3.1.3. 2-(4-(Triflorometil)fenil)-5-nitrobenzoksazol (1c)	66
3.1.4. 2-(3-Metiltiyofenil)-5-nitrobenzoksazol (1d)	70
3.1.5. 2-(2,3-Dimetilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1e)	73
3.1.6. 2-(2,4-Dimetilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1f)	77
3.1.7. 2-(2,5-Dimetilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1g)	81
3.1.8. 2-(3,5-Dimetilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1h)	84
3.1.9. 2-(4-Bütilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1i)	87
3.1.10. 2-(4- <i>tert</i> -Bütilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1j)	91

3.1.11. 2-(4-İzopropilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1k)	93
3.1.12. 2-(4-(Triflorometilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1l)	96
3.1.13. 2-(2,3-Dimetilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1m)	99
3.1.14. 2-(2,4-Dimetilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1n)	102
3.1.15. 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1o)	105
3.1.16. 2-(3,5-Dimetilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1p)	108
3.1.19. 2-(4-İzopropilfenil)oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin (2b)	117
3.1.20. 2-(4-(Triflorometil)fenil)oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin (2c)	120
3.1.21. 2-(3-(Metiltiyo)fenil)oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin (2d)	122
3.1.22. 2-(2,3-Dimetilfenil)oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin (2e)	124
3.1.23. 2-(2,4-Dimetilfenil)oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin (2f)	126
3.1.24. 2-(3,5-Dimetilfenil)oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin (2g)	128
3.1.25. 2-(2,5-Dimetilfenil)oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin (2h)	130
3.1.26. 2-(4-Bütillfenil)oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin (2j)	132
3.2. Sentezlenen Bileşiklerin Gözlenen hTopo IIα Enzim İnhibisyon Değerleri	135
4. TARTIŞMA	137
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	142
ÖZET	145
SUMMARY	146
KAYNAKLAR	147
ÖZGEÇMİŞ	161

ÖNSÖZ

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, 5. (veya 6.) konumunda nitro grubu, 2. pozisyonunda ise sübstitüe fenil halkası taşıyan 17 adet benzoksazol türevi bileşik ile 2.konumunda sübstitüe fenil bağlı 9 adet oksazolo[4,5-b]piridin bileşiğinin sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması, insan DNA topoizomerez II α (Topo II α) enzimine karşı inhibisyon etkilerinin belirlenmesi ve Topo II enzim inhibitörü olarak antitümör etkili bir ilaç olan etoposid ile karşılaştırılmasının yapılması tasarlanmıştır.

Tez çalışmamın planlanması ve uygulanması sırasında desteğini esirgemeyen, değerli bilgilerini benimle paylaşan, büyük bir sabır ve ilgiyle elinden gelenin fazlasını sunan, her türlü konuda bana yol gösteren sadece bende değil elinin uzanabildiği herkeste emeği olan Sayın danışmanım Prof. Dr. İLKAY YILDIZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen sentezlediğim bileşiklerin 1H -NMR, ^{13}C -NMR ve MASS spektral analizlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e ve elementel analizlerimi yapan Doç. Dr. Ecz. Mehmet ALP'e teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman ilgi ve desteklerini gördüğüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi, yüksek lisans ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım sırasında destek ve yardımlarını gördüğüm Dr. Öğr. Üyesi Serap YILMAZ'a, Dr. Ecz. Tuğba ERTAN BOLELLİ'ye, Dr. Ecz. Zuhale KILIÇ KURT'a, Dr. Ecz. Kayhan BOLELLİ'ye ve Ecz. Murat KIŞLA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Aktivite tayin çalışmalarımı yapan Hacettepe Üniversitesi Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Egemen FOTO ve Dr. Fatma ZİLİFDAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Her konuda yanımda olup, yardımlarını bütün içtenlikleriyle sunan kardeşim olarak gördüğüm Özge AKSOY'a ve Hamdi AKSOY'a teşekkürlerimi sunarım. İlgisiyle ve samimiyetiyle yanımda olduğunu bildiğim Melek PINARBAŞ'ı ahlama teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca en çok desteğini ve sevgisini hissettiğim, maddi ve manevi olarak her zaman yardımlarını gördüğüm, büyük bir fedakarlık ve sabırla beni destekleyen canım babam Necati KARATAŞ'a ve canım annem Suna KARATAŞ'a hayattaki en büyük şanslarıma sonsuz teşekkür ederim. Sadece varlığıyla bile hayata umutla bakmamı sağlayan sevgili yeğenim Necati Aksel SAYAL'a teşekkürlerimi sunarım. Her zorluğumda yanımda olan benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen ablam Zülal SAYAL'a teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

A549	: Akciğer Kanseri Hücresi
ATP	: Adenozin trifosfat
Bel7402	: İnsan Hepatosellüler Hücresi
Colo-205	: Kolon Kanseri Hücresi
CoMFA	: Comparative Molecular Field Analysis/ Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi
CoMSIA	: Comparative Molecular Similarity Index Analysis/ Karşılaştırmalı Moleküler Benzerlik İndeksi Analizi
DBDMH	: 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoin
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO- <i>d</i> 6	: 6 protonu, 6 döteryum ile değiştirilmiş dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksirübo Nükleik Asit
DOX	: Dokсорubisin
ED ₅₀	: Maksimum Etkinin %50'sini Oluşturan İlaç Dozu
ESI	: Elektorsprey İyonizasyonu
HCT-116	: Kolon Kanseri Hücresi
HeLa	: Servikal Kanseri Hücresi
HePG2	: Hepatosellüler Karsinom
HIV	: Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HT-29	: Kolon Kanseri Hücresi
IC ₅₀	: % 50 İnhibisyona neden olan konsantrasyon
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
KOH	: Potasyum hidroksit
Lk	: Bağlantı Sayısı
MCF-7	: Göğüs Kanseri Hücresi
MXT	: Mitoksantron

NaOH	: Sodyum hidroksit
NCI-H522	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hücresi
nM	: Nanomolar
OVCAR-3	: Ovarian adenokarsinom
P388	: Lösemi hücresi
PPA	: Polifosforik asit
PPE	: Polifosfat esteri
PPSE	: Trimetilsililpolifosfat esteri
<i>S. typhimurium</i>	: <i>Salmonella typhimurium</i>
SK-MEL-2	: İnsan melanom hücre hattı
SW-480	: Kolon kanser hücresi
TMS	: Tetrametilsilan
Topo II	: Topoizomeraz II enzimi
Tw	: Bükülme
Wr	: Kırılma

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Yüksek Lisans tez çalışmasında Topo II enzim inhibitörü olarak sentezlenen benzoksazol ve oksazolopiridin türevi bileşikler	3
Şekil 1.2.	Oksazol (a) ve İzoksazol (b)	3
Şekil 1.3.	Benzoksazol (a) ve Oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin (b) halkaları	4
Şekil 1.4.	Benzen ve piridinin π moleküler orbitali	4
Şekil 1.5.	Benzoksazol halkası (a), oksazolopiridin halkası (b), adenin (c) ve guanin (d)	5
Şekil 1.6.	Klorozoksazon (a), benoksaprofen (b) ve flunoksaprofen (c)	6
Şekil 1.7.	Pardoprunoks (a) ve Sülfonamid yapısı taşıyan 2-aminobenzoksazol türevi (b)	7
Şekil 1.8.	UK-1 bileşiği	7
Şekil 1.9.	2-(2-(Benzodioksan-5-il)sitiril)benzoksazol	8
Şekil 1.10.	Antitümör etkileri incelenmiş 4(7)-süstitüe-2-fenilbenzoksazol ve benzimidazol türevleri	8
Şekil 1.11.	Bisbenzazol türevi bileşikler	9
Şekil 1.12.	UK-1 (a), AJI9561 (b), Karbometoksibenzimidazol türevi (c), Nataksazol (d)	10
Şekil 1.13.	Kamptotesin (a), oksazol halkası ile birleştirilmiş kamptotesin türevi bileşik (b)	10
Şekil 1.14.	Topo II enzim inhibisyon aktiviteleri araştırılmış benzazol türevleri	11
Şekil 1.15.	Salvia miltiorrhiza'dan izole edilmiş Salvianen	13
Şekil 1.16.	UK-1 türevi bileşik (Huang ve ark., 2006)	13
Şekil 1.17.	Sülfonamid yapısı taşıyan benzazol türevleri	14
Şekil 1.18.	Dirençli kanser hücre hatlarında antitümör etkisi incelenmiş benzoksazol türevleri	14
Şekil 1.19.	Topotekan ile karşılaştırılabilir düzeyde sitotoksik etkili benzoksazol bileşiği	15
Şekil 1.20.	2-(Fenilmetil)piperazino-benzoksazol bileşiği	16
Şekil 1.21.	<i>N</i> -bis(2-(benzoksazol-2-il)etil)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamin bileşiği	18
Şekil 1.22.	İnsan göğüs kanserine karşı inhibitör etki gösterdiği tespit edilen <i>N</i> -metil piperazinil ile süstitüe edilmiş benzazol bileşikler	18
Şekil 1.23.	Kombretastatin A4 bileşiğinin yapısı (a), CA-4 fosfat disodyum bileşiğinin yapısı (CA-4P) (b)	19
Şekil 1.24.	HepG2 hücresine karşı inhibitör etkisi incelenmiş (Z)-4-(2-benzamido-2-(benzoksazol-2-il)vinil)-2-bromofenil asetat bileşiği	20
Şekil 1.25.	(Z)-3-(4-(Benzoksazol-2-il)fenil)-2-(etilimino)tiazolidin-4-tiyon bileşiği	20

Şekil 1.26. <i>o</i> -Aminofenol ile asit anhidrit, amidin, amid ve açıl klorür kullanılarak benzoksazol halkasının sentezi	21
Şekil 1.27. <i>o</i> -Aminofenol.HCl ve nitril kullanılarak benzoksazol eldesi	21
Şekil 1.28. 2-Fenilbenzoksazol bileşiğinin sentezi	22
Şekil 1.29. 2-Aminobenzoksazol ve 2-benzoilaminobenzoksazol sentezi	22
Şekil 1.30. <i>o</i> -Metoksifenil ketoksim türevinden 2-süstitüe benzoksazol sentezi	22
Şekil 1.31. 2-Benzilbenzoksazol sentezi	23
Şekil 1.32. Asit klorürü kullanılarak benzoksazol halka sentezi	23
Şekil 1.33. Benzoik asitten hareketle 2-fenilbenzoksazol/benzimidazol/benzotiyazol yapılarının sentezi	24
Şekil 1.34. 5-Nitro-2-fenilbenzoksazol bileşiğinin sentezi	24
Şekil 1.35. 2-Triklorometilbenzoksazol bileşiğinin sentezi	24
Şekil 1.36. 2-Metoksibenzoksazol bileşiğinin sentezi	25
Şekil 1.37. 2-Alkilaminobenzoksazol türevlerinin sentezi	25
Şekil 1.38. 2-Fenoksimetilbenzoksazol türevi bileşiğin sentezi	25
Şekil 1.39. Kurşun(IV)asetat varlığında Schiff bazından benzoksazol eldesi	26
Şekil 1.40. PPA katalizörlüğünde 2-fenilbenzoksazol bileşiğinin oluşum mekanizması	28
Şekil 1.41. Bisbenzoksazol eldesi	29
Şekil 1.42. Polifosfat ester (a) ve Trimetilsililpolifosfat ester (b) yapıları	29
Şekil 1.43. 2-Süstitüebenzoksazol türevlerinin PPA, PPE ve PPSE katalizörlüğünde sentezi	30
Şekil 1.44. Süstitüe-2-merkaptobenzoksazol sentezi	30
Şekil 1.45. 2-Metilbenzoksazol halkasının kuaterner amonyum tuzlarının eldesi	30
Şekil 1.46. Mikrodalga kullanarak benzoksazol halkası ve analoglarının sentezi	31
Şekil 1.47. <i>o</i> -Aminofenolunuygun asit klorürler ile mikrodalga yöntemiyle benzoksazol halka oluşturma reaksiyonu	31
Şekil 1.48. Süstitüe-2-nitrofenolden hareketle benzoksazol halka eldesi	31
Şekil 1.49. Mikrodalga yöntemiyle benzoksazol ve analogu olan benzimidazol sentezi	32
Şekil 1.50. Baltork ve ark.'nın benzoksazol halkası sentezi	33
Şekil 1.51. Bi(TFA) ₃ katalizörü eşliğindeki 2-metilbenzoksazol halkası sentezi	33
Şekil 1.52. 1-Bütil-3-metil imidazolyum tetraflouoroborat [(bmim)BF ₄] varlığında elde edilen benzoksazol, benzotiyazol ve benzimidazol türevlerinin sentezi	34
Şekil 1.53. Cao ve arkadaşları (2010) tarafından bazı benzoksazol türevlerinin eldesi	34
Şekil 1.54. Tao ve arkadaşları (2010) tarafından benzoksazol eldesi	34
Şekil 1.55. Anand ve arkadaşları (2011) tarafından süstitüebenzoksazol eldesi	35
Şekil 1.56. 2-Metiloksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin bileşiğinin eldesi	35
Şekil 1.57. 2-Tiyooksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin bileşiğinin eldesi	36
Şekil 1.58. 2-Amino-3-hidroksipiridinden hareketle 2-aminooksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin bileşiğinin sentezi	36
Şekil 1.59. 5,6,7-Trikloro veya tribromo-2-aminooksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin bileşiklerinin sentezi	36

Şekil 1.60. 2-Aril veya alkiloksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin türevlerinin eldesi	36
Şekil 1.61. DNA Topoizomerazların sınıflandırılması	39
Şekil 1.62. İnsan topoizomeraz II α enziminin 3 boyutlu gösterimi ve domain yapısı (McClendon ve Osheroffi, 2007’da değiştirilerek alınmıştır)	40
Şekil 1.63. DNA topoizomeraz II α enziminin katalitik düngüsünü göstermektedir	41
Şekil 1.64. Normal ve süpersarmal DNAlar	43
Şekil 1.65. Daunorubisin molekülü	45
Şekil 1.66. Doksorubisin molekülü	45
Şekil 1.67. Epirubisin molekülü	46
Şekil 1.68. İdarubisin molekülü	46
Şekil 1.69. Mitoksantron molekülü	47
Şekil 1.70. Etoposid molekülü	48
Şekil 1.71. Faz II çalışmasında olan F14512 bileşiğinin yapısı (Kruezynski ve ark., 2013)	50
Şekil 1.72. Faz II çalışmasında olan C-1311 bileşiğinin yapısı (Bornhauser ve ark., 2015, Skladonowski ve ark., 1996)	50
Şekil 1.73. Faz III çalışmasındaki Vasoreksin’in yapısı (Bailly ve ark., 2012)	50
Şekil 1.74. R(+)XK469 bileşiğinin yapısı (Mazerska ve ark.,2003)	51
Şekil 2.1. 2-(Sübstiüefenil-5(veya6)-nitrobenzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentez Şeması	53
Şekil 2.2. 2-(Sübstiüefenil)oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin Türevi Bileşiklerin Sentez Reaksiyon Şeması	55
Şekil 2.3. Topoizomeraz enzim aktivitesinin değerlendirmesine ait örnek jel görüntüsü	60
Şekil 3.1. 1a bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	62
Şekil 3.2. 1a bileşiğinin kütle spektrumu	62
Şekil 3.3. 1b bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	64
Şekil 3.4. 1b bileşiğinin kütle spektrumu	65
Şekil 3.5. 1b bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	65
Şekil 3.6. 1b bileşiğinin FT-IR spektrumu	66
Şekil 3.7. 1c bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	68
Şekil 3.8. 1c bileşiğinin kütle spektrumu	68
Şekil 3.9. 1c bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	69
Şekil 3.10. 1c bileşiğinin FT-IR spektrumu	69
Şekil 3.11. 1d bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	71
Şekil 3.12. 1d bileşiğinin kütle spektrumu	71
Şekil 3.13. 1d bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	72
Şekil 3.14. 1d bileşiğinin FT-IR spektrum	72
Şekil 3.15. 1e bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	74
Şekil 3.16. 1e bileşiğinin kütle spektrumu	75
Şekil 3.17. 1e bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	75
Şekil 3.18. 1e bileşiğinin FT-IR spektrumu	76
Şekil 3.19. 1f bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	78
Şekil 3.20. 1f bileşiğinin kütle spektrumu	79

Şekil 3.21. 1f bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	79
Şekil 3.22. 1f bileşiğinin FT-IR spektrumu	80
Şekil 3.23. 1g bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	82
Şekil 3.24. 1g bileşiğinin kütle spekturumu	82
Şekil 3.25. 1g bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	83
Şekil 3.26. 1g bileşiğinin FT-IR spektrumu	83
Şekil 3.27. 1h bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	85
Şekil 3.28. 1h bileşiğinin kütle spektrumu	85
Şekil 3.29. 1h bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	86
Şekil 3.30. 1h bileşiğinin FT-IR spektrumu	86
Şekil 3.31. 1i bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	88
Şekil 3.32. 1i bileşiğinin kütle spektrumu	89
Şekil 3.33. 1i bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	89
Şekil 3.34. 1i bileşiğinin FT-IR spektrumu	90
Şekil 3.35. 1j bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	92
Şekil 3.36. 1j bileşiğinin kütle spektrumu	92
Şekil 3.37. 1k bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	94
Şekil 3.38. 1k bileşiğinin kütle spektrumu	94
Şekil 3.39. 1k bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	95
Şekil 3.40. 1k bileşiğinin FT-IR spektrumu	95
Şekil 3.41. 1l bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	97
Şekil 3.42. 1l bileşiğinin kütle spektrumu	97
Şekil 3.43. 1l bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	98
Şekil 3.44. 1l bileşiğinin FT-IR spektrumu	98
Şekil 3.45. 1m bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	100
Şekil 3.46. 1m bileşiğinin kütle spektrumu	100
Şekil 3.47. 1m bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	101
Şekil 3.48. 1m bileşiğinin FT-IR spektrumu	101
Şekil 3.49. n bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	103
Şekil 3.50. 1n bileşiğinin kütle spektrumu	103
Şekil 3.51. 1n bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	104
Şekil 3.52. 1n bileşiğinin FT-IR spektrumu	104
Şekil 3.53. 1o bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	106
Şekil 3.54. 1o bileşiğinin kütle spektrumu	106
Şekil 3.55. 1o bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	107
Şekil 3.56. 1o bileşiğinin FT-IR spektrumu	107
Şekil 3.57. 1p bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	109
Şekil 3.58. 1p bileşiğinin kütle spektrumu	109
Şekil 3.59. 1p bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	110
Şekil 3.60. 1p bileşiğinin FT-IR spektrumu	110
Şekil 3.61. 1r bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	112
Şekil 3.62. 1r bileşiğinin kütle spektrumu	113
Şekil 3.63. 1r bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	113
Şekil 3.64. 1r bileşiğinin FT-IR spektrumu	114
Şekil 3.65. 2a bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	116

Şekil 3.66. 2a bileşiğinin kütle spektrumu	116
Şekil 3.67. 2b bileşiğinin 1H -NMR spektrumu	118
Şekil 3.68. 2b bileşiğinin kütle spektrumu	118
Şekil 3.69. 2b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	119
Şekil 3.70. 2 b bileşiğinin FT-IR spektrumu	119
Şekil 3.71. 2c bileşiğinin 1H -NMR spektrumu	121
Şekil 3.72. 2c bileşiğinin kütle spektrumu	121
Şekil 3.73. 2d bileşiğinin 1H -NMR spektrumu	123
Şekil 3.74. 1d bileşiğinin kütle spektrumu	123
Şekil 3.75. 2e bileşiğinin 1H -NMR spektrumu	125
Şekil 3.76. 2e bileşiğinin kütle spektrumu	125
Şekil 3.77. 2f bileşiğinin 1H -NMR spektrumu	127
Şekil 3.78. 2f bileşiğinin kütle spektrumu	127
Şekil 3.79. 2g bileşiğinin 1H -NMR spektrumu	129
Şekil 3.80. 2g bileşiğinin kütle spektrumu	129
Şekil 3.81. 2h bileşiğinin 1H -NMR spektrumu	131
Şekil 3.82. 2h bileşiğinin kütle spektrumu	131
Şekil 3.83. 2j bileşiğinin 1H -NMR spektrumu	133
Şekil 3.84. 2j bileşiğinin kütle spektrumu	133
Şekil 3.85. 2j bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	134
Şekil 3.86. 2j bileşiğinin FT-IR spektrumu	134

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Topo II enzim inhibitörü bilinen ilaç etoposidden daha etkili bulunan benzazol türevleri ve IC ₅₀ değerleri	12
Çizelge 1.2. Öksüzöğlü ve ark. (2007) tarafından sentezlenen bileşikler ve IC ₅₀ değerleri	15
Çizelge 1.3. McKee ve ark. tarafından sentezlenen, göğüs ve akciğer kanser hücrelerine karşı aktiviteleri incelenen bileşikler ve IC ₅₀ değerleri	16
Çizelge 1.4. Xiang ve ark. tarafından sentezlenen bileşikler ve IC ₅₀ değerleri	17
Çizelge 1.5. Antikanser aktiviteleri incelenmiş benzoksazol türevleri ve bu bileşiklerin IC ₅₀ değerleri	19
Çizelge 1.6. 2-Amino-3-hidroksipiridin ve sübstitübenzoik asitten hareketle 2-(fenil)oksazolo[4,5- <i>b</i>] piridin türevlerinin sentezi	37
Çizelge 1.7. Topoizomeraz II inhibitörü ilaçlar	49
Çizelge 1.8. Doğal Kaynaklı Topoizomeraz II İnhibitörleri (Jain ve ark., 2017)	51
Çizelge 2.1. Sentezlenen benzoksazol türevi bileşikler (1a-1r)	54
Çizelge 2.2. Sentezlenen oksazolo[4,5- <i>b</i>]piridin türevi bileşikler (2a-2j)	56
Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşiklerin gözlenen hTopo IIα enzim inhibitör etkileri	135

1. GİRİŞ

Kanser, yüzyıllar öncesinde ortaya çıkmış ve hala günümüzde etkisini artarak gösteren, gelişmiş ülkelerin ölüm istatistiklerinde kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alan bir hastalıktır. Kanser, işlevsel ve morfolojik olarak farklı olan malign hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalmalarıyla karakterize olmuş bir hücreler hastalığıdır (Kayaalp ve ark., 1998).

Kanserin asıl sebebi, hücre bölünmesi sırasında DNA replikasyonun hatalı olmasından dolayı hücrenin farklılaşmasıdır. Böylelikle hücreler kontrolsüz olarak çoğalıp, yakındaki ve uzaktaki dokularada yayılma özelliği gösterir.

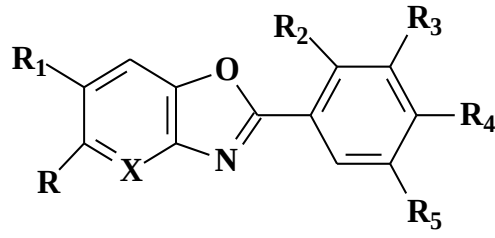
Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan kanserin, hızlı bir şekilde artış göstermesi, kanserin tedavisinde kullanılacak olan moleküllerin sentezi güncel araştırma konularına dahil olmuştur.

Son yıllardaki araştırmalara rağmen, kanser dünya çapında önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenle kanser tedavisi için, daha seçici ve daha az toksik bileşikler kullanarak potansiyel olarak iyileştirilebilecek yeni terapötik moleküller araştırılmaktadır.

Geçmiş yıllardaki araştırmalar, DNA'ya bağlanan antitümör ilaçların etkilerinin, DNA topoizomeraaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerinden dolayı olduğunu göstermiştir. Topoizomeraaz inhibitörleri, antitümör etkili ilaçların tasarımında hedef molekülleri oluşturmuştur (Potmesil et al., 1991; Ralph et al., 1994; Osherooff, 2003). Topoizomeraaz enzimlerinin inhibisyonu, kontrolsüz ve hızla bölünebilen kanser hücrelerinin çoğalmalarını engelleyebilir (Pindur and Lemster, 1998) düşüncesi antikanser ilaçların hedefi haline gelmiştir.

2004 yılında Pınar ve ark. tarafından 37 adet 2,5,6-sübstitüe benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolo[4,5-*b*]piridin türevi bileşiğin ökaryotik topoizomerez II enzimine karşı inhibisyon etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada, test edilen moleküller içinde 2-fenoksimetilbenzotiyazol ($IC_{50}=11.4\mu M$), 2-(2-metoksifenil)-6-nitrobenzoksazol ($IC_{50}=17\mu M$), 5-metilkarboksilat-2-feniltiyometil-benzimidazol ($IC_{50}=17\mu M$), ve 6-metil-2-(2-nitrofenil)benzoksazol ($IC_{50}=18.8\mu M$), bileşiklerinin topoizomerez II enzim inhibitörü olarak bilinen antitümör etkili ilaç etoposidden ($IC_{50}=21.8\mu M$) bile daha etkili oldukları saptanmıştır. 2005 ve 2006 yıllarında, bu grup bileşiklerin topoizomerez II enzim inhibitör etkinliğinin artmasında rol oynayan alanları belirlemek için CoMFA (Karşılaştırmalı moleküler alan analizi) ve CoMSIA (Karşılaştırmalı moleküler benzerlik indeks analizi) metodları kullanılarak 3D QSAR (Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizi) çalışmaları gerçekleştirilmiştir (Temiz-Arpacı ve ark., 2005; Tekiner-Gulbas ve ark., 2006). Bu çalışmalara göre, topoizomerez II enzim inhibisyon aktivitesinin artırılmasında hidrofobik etkileşimlerin önemli olduğu ve heterosiklik yapının 5. veya 6. konumunda hidrofilik bir sübstitüentin, 2. konumdaki fenil halkasının *orto* ve *para* konumlarında ise hidrofobik bir grubun olması gerektiği ortaya konmuştur. 3D CoMFA analiz çalışmasına göre heterosiklik yapının 5. veya 6. konumunda elektronegatif bir grubun ancak 2. pozisyonundaki fenil halkasının *orto* konumunda elektropozitif bir grubun varlığının topoizomerez II enzim inhibisyon aktivitesini arttıracak saptanmıştır. Ayrıca, hem CoMFA hem de CoMSIA 3D QSAR çalışmalarında sterik etkileşmelerinde aktivite üzerinde önemli olduğu saptanmış ve heterosiklik halkanın 2. konumunda yer alan fenil halkasının *orto* ve *para* pozisyonlarında hacimli grupların yer alması ile aktivitenin artırılabilirliği bildirilmiştir.

Bu çalışmaların ışığı altında, Yüksek Lisans tez çalışmasında, 5. (veya 6.) konumunda nitro grubu, 2. pozisyonunda ise sübstitüe fenil halkası taşıyan 17 adet benzoksazol türevi bileşik ile 2.konumunda sübstitüe fenil bağlı 9 adet oksazolo[4,5-*b*]piridin bileşiğinin sentezlenmesi (Şekil 1.1), yapılarının aydınlatılması, insan DNA topoizomerez II α (Topo II α) enzimine karşı inhibisyon etkilerinin belirlenmesi ve Topo II enzim inhibitörü olarak antitümör etkili bir ilaç olan etoposid ile karşılaştırılmasının yapılması tasarlanmıştır.

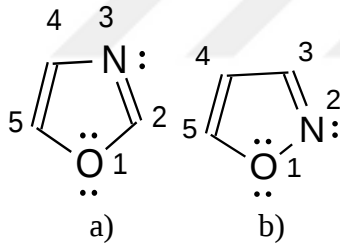


X: CH, N **R:** H, NO₂ **R₁:** H, NO₂
R₂: H, CH₃ **R₃:** H, CH₃, SCH₃ **R₄:** H, CF₃, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH₂CH₂CH₃
R₅: H, CH₃

Şekil 1.1. Yüksek Lisans tez çalışmasında Topo II enzim inhibitörü olarak sentezlenen benzoksazol ve oksazolopiridin türevi bileşikler

1.1. Benzoksazol ve oksazolo[4,5-*b*]piridin Hakkında Genel Bilgiler

“Beşli halkada bir oksijen ve bir azot içeren bileşikler “oksazol” ve “izoksazol” dır. Oksazol halkasında oksijen ve azot atomları 1,3-konumlarında, izoksazol halkasında ise 1,2-konumlarında bulunurlar (Şekil 1.2) (İkizler, 1985a).



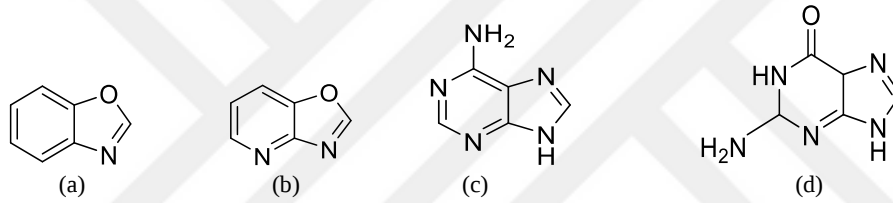
Şekil 1.2. Oksazol (a) ve İzoksazol (b)

Aromatik karakterdeki bu halkalarda karbon atomlarının ve oksijen atomunun elektronik durumu furan halkasındakilerin durumu ile aynıdır. Azot atomlarının elektronik durumu ise, diazol’lerdeki azometin azotununkinin aynıdır ve bu azot, bir ortaklanmamış elektron çifti içerir. Oksazol’ler zayıf bazik özellik gösteren bileşiklerdir.

Oksazol halkasının benzen ile kaynaştırılması sonucu “Benzoksazol” yapısı, piridin ile kaynaştırılması sonucu ise “Oksazolopiridin” yapısı ortaya çıkar. Oksazol halkası 4. ve 5. konumlarından piridin halkasının 2. ve 3. konumlarına

elektrofilik yer değiştirme reaksiyonlarına benzen kadar yatkın değildir. Benzen ile piridin arasındaki diğer bir fark, piridindeki azotun sp^2 orbitalindeki ortaklanmamış elektron çifti taşımasıdır. Bu elektron çifti bir hidrojen iyonuna verilebilir. Bu yüzden, piridin, tıpkı aminler gibi baz özelliği gösterir.” (Uyar, T, 2001).

Benzoksazol ve halka analogu olan oksazolo[4,5-*b*]piridin nükleik asitlerin yapısında bulunan pürin bazlarından adenin ve guaninin (şekil 1.5) yapısal benzerleridir. Bu nedenle, kemoterapötik aktivitelerini, hücrede nükleik asit sentezini inhibe etmek suretiyle gösterebilecekleri düşünölen bu grup heterosiklik bileşikler yıllardan beri bir çok araştırmacının hedefi olmuştur (Elnima ve ark., 1981; Yalçın ve şener, 1993; Castalli ve ark., 2001; Yıldız-Ören ve ark., 2004; Seenaiyahve ark., 2014).

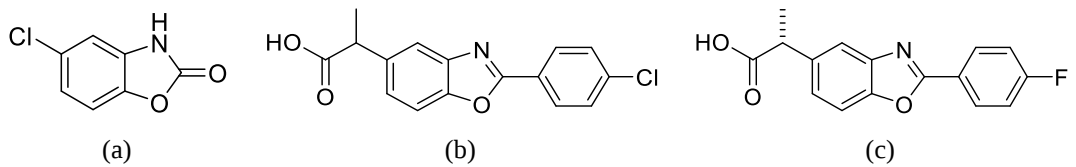


şekil 1.5. Benzoksazol halkası (a), oksazolopiridin halkası (b), adenin (c) ve guanin (d)

Yapılan araştırmalar benzoksazol bileşiğinin 2. konumundan sübstitüsyonunun etki şeklini (Bywater ve ark., 1945; Rips ve ark., 1971; Dunwell ve Evans, 1977), 5. konumundan sübstitüsyonunun ise etki şiddetini belirlediğini göstermektedir (Dunwell ve ark., 1975; Evans ve ark., 1975; Dunwell ve Evans, 1977; Pedini ve ark., 1990, Jahuari ve ark. 2008). Bugüne kadar yapılan çalışmalar benzoksazol ve analoglarının antimikrobiyal (Cutting ve ark., 1948; Cossey ve ark., 1963; Cossey ve ark., 1966; Haskell ve ark., 1970; şener ve ark., 1986a, 1986b, 1986c; şener ve ark., 1987a, 1987b, 1987c; Yalçın ve ark., 1990; Yalçın ve ark., 1992; Yalçın ve ark., 1993; Yıldız-Ören ve ark., 2004c; Kolavi ve ark., 2006; Hegde, 2007; Temiz-Arpacı ve ark., 2008; Jauhari ve ark., 2008; Arisoy ve ark., 2008; Alper-Hayta ve ark., 2008; Ertan ve ark., 2009; Kumar ve ark., 2010; Kuroyanagi ve ark., 2010; Özdemir ve ark., 2010; Anand ve ark., 2011; Kuroyanagi ve ark., 2011; Ertan-Bolelli ve ark., 2016), antiviral (Plempner ve ark., 2004; Rida ve ark., 2005), antiparkinson (Wolf, 2003), non-steroidal antienflamatuvar (Dong ve ark., 2005), ökaryotik DNA topoizomeraz I ve/veya II

enzimi üzerindeki inhibitör etkileri nedeniyle antikanser (Haansuu ve ark., 2001; Klika ve ark., 2001; Kumar ve ark., 2002; Pınar ve ark., 2004; Temiz-Arpacı ve ark., 2005; Rida ve ark. , 2005; Tekiner-Gülbaş ve ark., 2006; Öksüzoğlu ve ark., 2007; Jauhari ve ark. , 2008; Ertan-Bolelli ve ark., 2017) ve dopamin D4 agonistleri (Wang ve ark., 2005) gibi çeşitli farmakolojik aktivite yönünden kayda değer sonuçlar veren bileşikler olduğunu ortaya koymaktadır.

Halen kullanımı devam eden veya kullanımdan kaldırılmış olan çeşitli farmakolojik etkilere sahip yapısında benzoksazol çekirdeği taşıyan bazı ilaç molekülleri bulunmaktadır. Örneğin; Osteoartrit ve romatoid artrit tedavisinde non-steroidal antiinflamatuar etkisi nedeniyle kullanılan, ancak hepatotoksik yan etkisinden dolayı kullanımı durdurulmuş olan flunoksaprofen (Priaxim®) ve benoksaprofen (Oraflex®, Opren®) (Dong ve ark., 2005); oral yoldan kas iskelet kaynaklı çizgili kas spazmlarına karşı kullanılan klorzoksazon (Lorzone, Parafon®, Paraflex®) (Şekil 1.6). Klorzoksazon, tedaviye girdiği 1950'li yıllardan bu yana en yaygın kullanılan santral etkili kas gevşetici ilaç konumundadır (RxMediaPharma®, 2017).

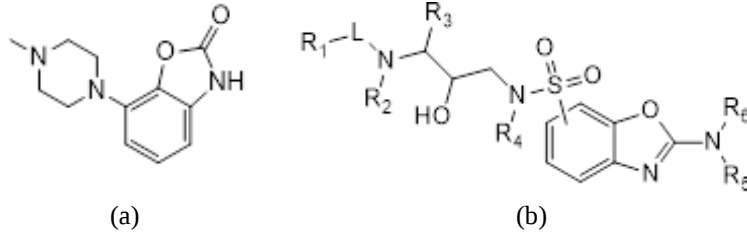


Şekil 1.6. Klorzoksazon (a), benoksaprofen (b) ve flunoksaprofen (c)

Solvay firması tarafından geliştirilmiş antiparkinson etkili Pardoprunoks (SLV-308) (Şekil 1.7a) faz 3 klinik çalışmaları yapılmış benzoksazolone türevi bir bileşiktir (Wolf, 2003; Bronzova ve ark., 2010). Ancak doza bağımlı olarak belirli yan etkiler saptandığından daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği bildirilmiştir (Sampaio ve ark., 2011).

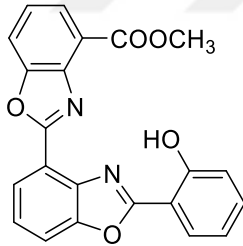
Tibotec Pharmaceuticals tarafından patent alınmış bir çalışmada sülfonamid yapısı taşıyan bazı 2-aminobenzoksazol türevlerinin (Şekil 1.7b) HIV proteaz enzimi

üzerinde oldukça iyi etkilerinin olduğu ve HIV-1 ile enfekte olmuş hastalar üzerinde tedavi edici etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Tibotec Pharmaceuticals, 2003).



Şekil 1.7. Pardoprunoks (a) ve Sülfonamid yapısı taşıyan 2-aminobenzoksazol türevi (b)

Benzoksazol halkası taşıyan, lösemi ve lenfomaya karşı güçlü antitümör etki gösterdiği saptanan UK-1 bileşiği *Actinomycetes* 517-02 suşundan izole edilmiştir (Ueki ve ark., 1993). Bileşiğin, 2008 yılında faz 1 klinik çalışmaları başarı ile tamamlanmıştır. 2012 yılında WX-UK1'in kapesitabin (Xeloda®) ile birlikte kullanımı test edilmiş ve bu ilaç kombinasyonunun denendiği 25 hastadan 23 adetinin başarıyla tedavi edildiği bildirilmiştir (Şekil 1.8) (Drug Information Online, 2011).

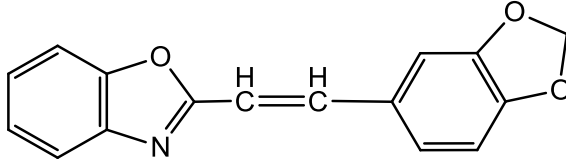


Şekil 1.8. UK-1 bileşiği

1.1.1. Antitümör etkili benzoksazol ve oksazolo[4,5-b]piridin türevleri

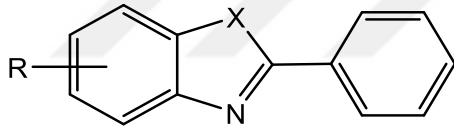
Benzoksazol halka sistemi taşıyan bileşikler üzerinde ilk antitümör etki çalışmaları 1958 yılında başlamıştır. Clayton adlı araştırmacı bu yılda sıçanların karaciğerinde 3-metil-4-dimetilaminoazo benzen gibi karsinogenik azo boyar maddelerle oluşturdukları tümör üzerinde benzoksazol yapısının düşük antitümör etki gösterdiği bildirilmiştir (Clayton, 1958).

1981 yılında ise Şekil 1.9’da gösterilen 2-(2-(benzodioxan-5-il)sitiril)benzoksazol bileşiğinin güçlü antitümoral etki gösterdiği saptanmıştır (Bahner ve ark., 1981).



Şekil 1.9. 2-(2-(Benzodioxan-5-il)sitiril)benzoksazol

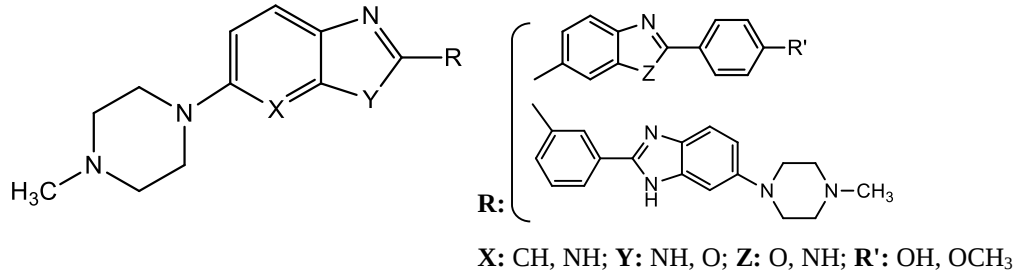
1990 yılında Denny ve arkadaşları, sentezledikleri 7-süstitüe-2-fenil benzoksazol ve benzimidazol türevi ile 4-süstitüe-2-fenilbenzoksazol bileşiklerde *Salmonella typhimurium* üzerinde DNA şelasyon ligandı özelliğini saptamışlardır. Bu bileşiklerin memeliler üzerinde daha düşük DNA bağlanma özelliği ile sitotoksik etkili olduğunu belirtmişlerdir (Şekil 1.10) (Denny ve ark., 1990a; Denny ve ark., 1990b).



X: O, NH R: 4(7)-CONH(CH₂)₂N(CH₃)₂

Şekil 1.10. Antitümör etkileri incelenmiş 4(7)-süstitüe-2-fenilbenzoksazol ve benzimidazol türevleri

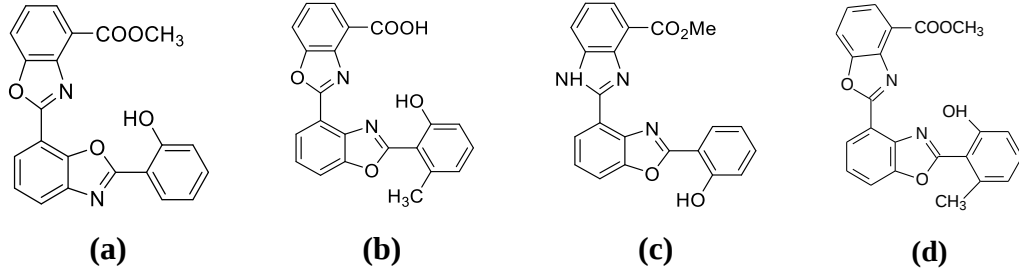
1991 yılında Rao ve Lown, bisbenzazol yapısı taşıyan Hoechst 33258 (X: CH, Y: NH, R: 2-(4-hidroksifenil)benzimidazol-5-il) (Şekil 1.11) adlı sentetik bileşiğin güçlü antitümör etkili olduğunu göstermişlerdir (Rao ve Lown, 1991). İnceledikleri bileşiklerin DNA ile bağlanmasında Van der Waals etkileşmelerinin, hidrojen bağlarının, moleküler ve global elektrostatikğin büyük rol oynadığını bildirmişlerdir.



Şekil 1.11. Bisbenzazol türevi bileşikler

1993 yılında Ueki ve ark. *Streptomyces* 517-02 suşundan izole ettikleri UK-1 adlı benzoksazol türevi bileşiğin (Şekil 1.12a) B16, HeLa (servikal kanser hücresi), P388 (lösemi hücresi) hücrelerine karşı sırasıyla 1,17; 1,12; 0,11 $\mu\text{g/ml}$ ED₅₀ değerlerinde güçlü sitotoksik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Ueki ve ark., 1993).

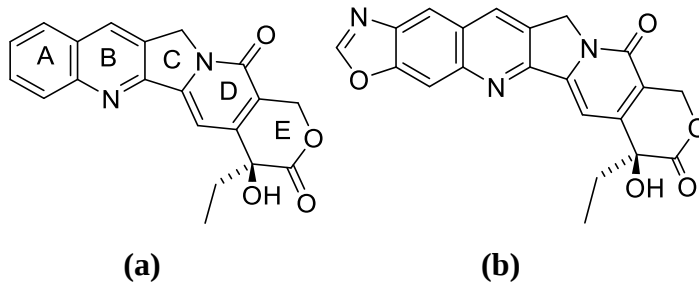
1999 yılında Reynolds ve ark. UK-1 bileşiğinin Mg^{++} , Zn^{++} , Ca^{++} ve Fe^{+3} iyonları ile kompleks oluşturabildiğini ve Mg^{++} iyonlarının varlığında DNA'ya 10 kat daha sıkı bağlandığını saptamışlardır. Ayrıca, UK-1'in (Şekil 1.12a) insan Topo II enzim inhibitörü ($\text{IC}_{50} = 38 \mu\text{M}$) olduğunu da bildirmişlerdir. 2001 yılında ise Sato ve ark., UK-1 türevi olan AJI9561 (Şekil 1.12b) kodlu bileşiği *Streptomyces* sp. AC9561 suşundan elde ederek antitümör etkinliğini araştırmışlar ve bu bileşiğin, Jurkat ve P388 hücrelerine karşı sırasıyla 0,88 μM ; 1,63 μM ID₅₀ değerleri ile sitotoksik etki gösterdiklerini belirtmişlerdir (Sato ve ark., 2001). 2002 yılında da UK-1 bileşiğinin lösemi, lenfoma ve bazı solid tümör hücreleri üzerinde güçlü antitümöral etki (IC_{50} değeri 20 nM civarında) gösterdiği saptanmıştır (Kumar ve ark., 2002). Ayrıca UK-1 bileşiğinde olan karbometoksibenzoksazol grubunu karbometoksibenzimidazol grubuyla yer değiştirdiklerinde bileşiğin etkisiz olduğunu saptamışlardır (Şekil 1.12a ve Şekil 1.12c). Bu durumun bileşiğin UK-1'e göre çok daha az Mg^{+2} iyonu bağlamasından dolayı olduğunu tespit etmişlerdir. Sommer ve ark, nataksazol (Şekil 1.12d) adını verdikleri UK-1 türevi bileşiği *Streptomyces* sp. Tü 6176 suşundan elde etmişler ve birçok insan tümör hücresi üzerinde UK-1 ve AJI9561'ye benzer şekilde güçlü etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Sommer ve ark., 2008).



Şekil 1.12. UK-1 (a), AJI9561 (b), Karbometoksibenzimidazol türevi (c), Nataksazol (d)

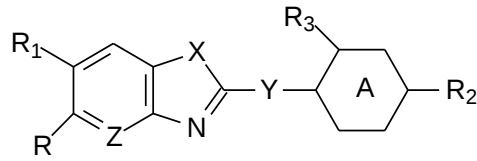
2008 yılında, UK-1 bileşiğinin faz 1 klinik çalışmaları başarı ile tamamlanmıştır. 2012 yılında ise WX-UK1'in kapesitabin (Xeloda®) ile birlikte kullanımı test edilmiş ve bu ilaç kombinasyonunun denendiği 25 hastadan 23 adetinin başarıyla tedavi edildiği bildirilmiştir (Drug Information Online, 2011).

1995 yılında Peel ve ark., Topo I enzim inhibisyon mekanizması ile bilinen antitümör etkili kamptotesin molekülünün (Şekil 1.13a) A halkasına oksazol yapısını birleştirerek Şekil 1.13b'de görülen bileşiği elde etmişler ve dana timus Topo I enzimine karşı inhibisyon değerlerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, benzoksazol halkası taşıyan türevin ($IC_{50} = 150$ nM) dana timus Topo I enzimine karşı kamptotesinden ($IC_{50} = 700$ nM) daha etkili olduğunu saptamışlardır.



Şekil 1.13. Kamptotesin (a), oksazol halkası ile birleştirilmiş kamptotesin türevi bileşik (b)

2004 yılında Pınar ve ark., daha önceden sentezlenmiş 2,5,6-sübstitüe benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolo[4,5-b]piridin türevi bileşiğin DNA Topo II enzim inhibisyon aktivitelerini araştırmışlardır (Şekil 1.14).



A: fenil, sikloheksil

X: O, NH; **Z:** CH, N

Y: CH₂, CH₂S, CH₂O, C₂H₄

R: H, NH₂, CH₃, NO₂, Cl, COOCH₃

R₁: NO₂, H

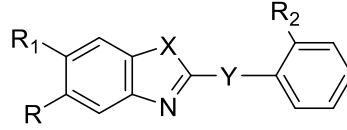
R₂: H, C₂H₅, CH₃, NHCH₃,
OC₂H₅, Cl, OCH₃, NH₂

R₃: OCH₃, CH₃, H

Şekil 1.14. Topo II enzim inhibisyon aktiviteleri araştırılmış benzazol türevleri

Test edilen bileşikler içinde 4 adet bileşiğin (2-fenoksimetilbenzotiyazol, 2-(2-metoksifenil)-6-nitrobenzoksazol, 2-(feniltiyometil)-5-(metilkarboksilat)benzimidazol ve 6-metil-2-(2-nitrofenil)benzoksazol) referans ilaç etoposidden daha etkili olduğu saptanmıştır (Çizelge 1.1). 2005 yılında bu bileşiklerin 16'sı üzerinden CoMFA analiz yöntemiyle yapılan 3D-QSAR çalışması sonucunda heterosiklik halkanın 5. ve/veya 6. konumunda NO₂ ya da COOCH₃ gibi halkadan elektron çeken grupların varlığında aktivitenin arttığını saptamışlardır (Temiz-Arpacı ve ark., 2005). Yine aynı bileşiklerden hareketle CoMSIA metodu ile gerçekleştirdikleri 3D QSAR çalışmasında ise hidrofobik etkileşmelerin Topo II enzim inhibisyonunun artmasında ön plana çıktığını ve benzazol çekirdeğinin 5. ya da 6. konumundaki süstitüentin hidrofilik özellikte olmasının hidrofobik olmasından daha önemli olduğunu saptamışlardır (Tekiner-Gülbaş ve ark., 2006).

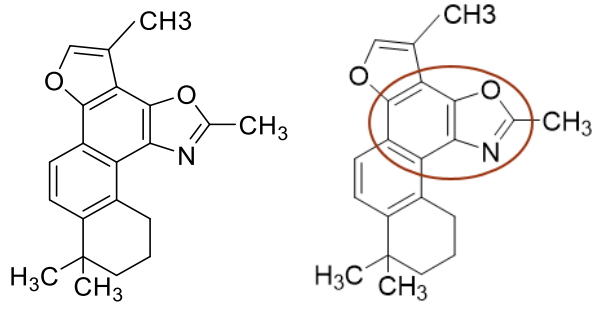
Çizelge 1.1. Topo II enzim inhibitörü bilinen ilaç etoposidten daha etkili bulunan benzazol türevleri ve IC₅₀ değerleri



Bileşik No	X	Y	R	R ₁	R ₂	IC ₅₀ µM
1	O	-	H	NO ₂	OCH ₃	17,0
2	O	-	H	CH ₃	NO ₂	18,8
3	S	CH ₂ O	H	H	H	11,4
4	NH	CH ₂ S	COOCH ₃	H	H	17,0
Etoposid						21,8

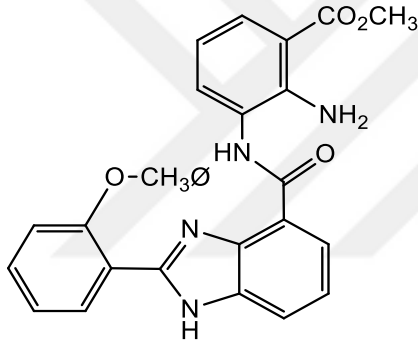
2005 yılında bazı benzazol ve benzoksazin türevlerinin MDR-1 geni içeren fare lenfoma tümör hücreleri üzerindeki apoptozis indüksiyonu/inhibisyonu etkilerinin araştırıldığı çalışmada 5-(*p*-nitrobenzamido)-2-benzilbenzoksazol, 6-metil-2-(*o*-klorofenil)benzoksazol ve 5-(*p*-nitrofenoksiasetamido)-2-fenilbenzoksazol türevlerinin yüksek apoptotik etki gösterdiği saptanmıştır (Varga ve ark., 2005).

Geleneksel Çin tıbbında menstrüel bozukluklar, menopoz, menoralji, uykusuzluk, artrit ve koroner kalp hastalıkları, kısmen anjino pektoris ve miyokardial enfarktüs tedavisinde kullanılan Labiatae ailesinden kurutulmuş *Salvia miltiorrhiza* Bunge kökü “Danshen” (Çin adaçayı, Kırmızı ada çayı) adı ile bilinmektedir. (Chen ve ark. , 1984; Chang ve ark., 2001). 2005 yılında Don ve ark. *Salvia miltiorrhiza* dan neosalvianen, salvianen, salvadione ve 5-(metoksimetil)-1*H*-pirol-2-karbaldehit bileşiklerini izole etmiş ve bu bileşiklerin kanser hücre hatlarında sitotoksik aktivitelerini araştırmışlardır (Don ve ark., 2005). Bu çalışmaya göre yapısında bezoksazol halkası taşıyan salvianen (Şekil 1.15), 30.4-39.5 µM CD₅₀ değerinde servikal epiteloid karsinoma (HeLa), hepatosellüler karsinoma (HepG2) ve ovarian adenokarsinoma (OVCAR-3) hücrelerine karşı en sitotoksik etkili bileşik olarak bulunmuştur.



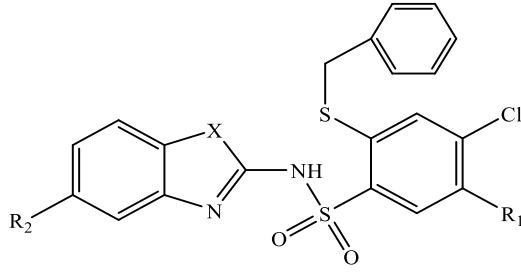
Şekil 1.15. *Salvia miltiorrhiza*'dan izole edilmiş Salvianen

Huang ve ark. Şekil 1.16'da görülen UK-1 türevi bileşiğin A549 (akciğer kanser hücresi) ve HeLa kanser hücrelerine UK-1'den daha etkili olduğunu bulmuşlardır (Huang ve ark., 2006).



Şekil 1.16. UK-1 türevi bileşik (Huang ve ark., 2006)

2006 yılında, 2. konumunda sülfonamido grubu taşıyan bir seri benzotiyazol, benzoksazol, ve benzimidazol türevi bileşiğin antitümör etkileri araştırılmıştır (Şekil 1.17) (Sławiński ve Brzozowski, 2006). Bu çalışmada, R₁ pozisyonundaki sübstitüentin sitotoksiste üzerinde önemli olduğu saptanmış ve test edilen bileşikler içerisinde *N*-(2-benzoksazolil)-2-benziltiyo-4-kloro-5-(4-florofenilkarbamil)benzen-sülfonamid molekülünün, melanoma (SK-MEL-2) ve küçük hücreli akciğer kanser hücreleri (NCI-H522) üzerinde belirgin bir antitümör etkisinin olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar yapı-etki ilişkilerini incelediklerinde, antikanser etkinin sadece molekülün elektronik özellikleriyle değil, aynı zamanda lipofilisite gibi özellikleriyle de ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır.



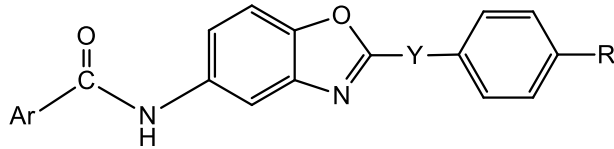
X: O, S, NH

R₁: CH₃, NH₂CO, FenilNHCO, 4-F-FenilNHCO, 4-CH₃O-FenilNHCO, CN

R₂: H, Cl, CH₃, NO₂

Şekil 1.17. Sülfonamid yapısı taşıyan benzazol türevleri

Lage ve ark. (2006), bir seri 2,5-disübstütübenzoksazol, sübstütübenzoksazin ve benzamid türevi bileşiklerin, Topo II enzim inhibitörü olarak bilinen epipodofillotoksinler, mitoksantron, antrasidinler gibi klasik ilaçlara çapraz dirençli ve çoklu-ilâç direnci kazanmış kanser hücreleri üzerine etkinliklerini incelemişlerdir. Bu çalışmada denenen bileşikler arasında en etkililerin benzoksazol çekirdeğine sahip moleküller olduğu saptanmıştır. Şekil 1.18’de gösterilen bileşiklerin pankreas, göğüs, mide, fibrosarkoma ve melanom kanser hücrelerine karşı oldukça sitotoksik etkili olduğu gösterilmiştir.

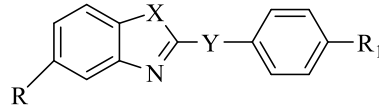


Ar: fenil, 4-etilfenil, 4-nitrofenil, 4-bromofenil, 2-tiyenil; **R:** H, Cl; **Y:** -, CH₂

Şekil 1.18. Dirençli kanser hücre hatlarında antitümör etkisi incelenmiş benzoksazol türevleri

Öksüzoğlu ve ark. (2007), bir seri 2,5-disubstitüe benzoksazol ve benzimidazol türevi bileşiklerin DNA Topo I ve DNA Topo II inhibitör aktivitelerini araştırmışlardır. 2-(*p*-Nitrobenzil)benzoksazol bileşiği 17,4 µM IC₅₀ değeri ile en güçlü Topo II inhibitörü olarak tespit edilmiştir. Test edilen 18 bileşikten 6 tanesinin Topo I inhibitörü olan referans ilâç kamptotesinden daha etkili olduğunu belirtmişlerdir. Topo I enzimine karşı denenen bileşiklerden IC₅₀=14,1 µM değeri ile en etkili molekülün 2-fenoksimetilbenzimidazol olduğunu bildirmişlerdir (Çizelge 1.2).

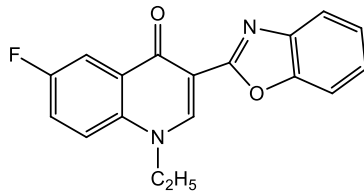
Çizelge 1.2. Öksüzoğlu ve ark. (2007) tarafından sentezlenen bileşikler ve IC₅₀ değerleri



Bileşik No	X	Y	R	R ₁	IC ₅₀ µM*	IC ₅₀ µM**
1	O	-	NH ₂	H	495	580
2	O	-	NH ₂	F	132,3	487,8
3	O	-	Cl	CH ₃	1065	22,3
4	O	-	NH ₂	Br	134,1	NE
5	O	CH ₂	H	NO ₂	NE	17,4
6	O	CH ₂	H	Cl	443,5	NE
7	NH	CH ₂ O	H	H	14,1	NE
8	NH	CH ₂ O	NO ₂	H	248	2456
Kamptotesin					526	-
Etoposid					-	170

*Topo I enzim inhibisyon değerleri; ** Topo II enzim inhibisyon değerleri

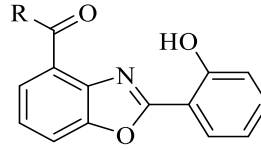
Wang ve ark. (2008) tarafından benzazol halkası taşıyan bir seri bileşiği sentezleyip A2780 (yumurtalık kanseri hücresi), KB, Bel7402 (insan hepatosellüler hücresi) , ve HT-29 (kolon kanseri hücresi) hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada, Şekil 1.19’da verilen benzoksazol bileşiğinin KB (IC₅₀= 1,31 µmol/L) ve A2780 (IC₅₀ = 0,62 µmol/L) tümör hücreleri üzerinde bilinen Topo I inhibitörü topotekan molekülü (IC₅₀ = 0,57; 2,14 µmol/L) ile karşılaştırılabilir düzeyde etki gösterdiği tespit edilmiştir.



Şekil 1.19. Topotekan ile karşılaştırılabilir düzeyde sitotoksik etkili benzoksazol bileşiği

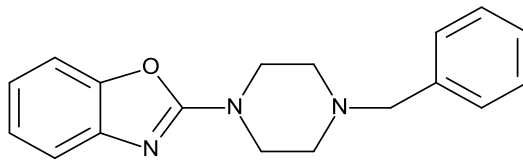
McKee ve ark. (2008), UK-1 bileşiğinin analogu olan 2-(2-hidroksifenil)benzoksazol türevlerini sentezlemişlerdir (Çizelge 1.3). Bu analogların antikanser aktivitesi göğüs ve akciğer kanser hücrelerine karşı incelenmiştir. Metil ester grubu ile metil amid grubunun yer değiştirmesiyle karşılaştırılabilir bir sitotoksositeye yol açtığını belirtmişlerdir.

Çizelge 1.3. McKee ve ark. tarafından sentezlenen, göğüs ve akciğer kanser hücrelerine karşı aktiviteleri incelenen bileşikler ve IC₅₀ değerleri



Bileşik No	R	MCF-7 (IC ₅₀ µM)	A549 (IC ₅₀ µM)
1	OCH ₃	4 ± 2	12 ± 3
2	OC ₂ H ₅	15 ± 5	40 ± 10
3	NHCH ₃	10 ± 8	11 ± 1
4	NHC ₄ H ₉	30 ± 10	14 ± 4
5	NH(CH ₂) ₆ OH	31 ± 7	39 ± 17
6	NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	>50	41 ± 17
7	(OCH ₂ OCH ₂) ₄ OH	13 ± 2	11 ± 1
UK-1		1.4 ± 0.9	2.0 ± 0.5
Mitomisin C		0.20 ± 0.07	0.4 ± 0.1

Murty ve ark. (2011), benzoksazol ve benzoksazolon içeren bir seri siklik amin sentezlemişler ve bu bileşiklerin MCF-7 (göğüs kanseri hücresi), Hela, A549, SW-480 (kolon kanser hücresi) hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, 2-(fenilmetil)piperazino-benzoksazol (IC₅₀ değeri=17.31± 6.09 µM) bileşiğinin (Şekil 1.20) servikal kanser hücrelerini standart bileşik kurkumin (IC₅₀ değeri=17.31± 3.7 µM) ile benzer etki düzeyinde inhibe ettiği gösterilmiştir.

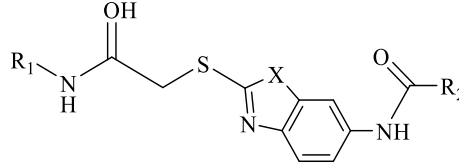


Şekil 1.20. 2-(Fenilmetil)piperazino-benzoksazol bileşiği

Xiang ve ark. (2012), bir seri benzotiyazol-2-tiol, benzimidazol-2-tiol ve benzoksazol-2-tiol türevlerini sentezlemiş ve *in vitro* antitümör aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Çizelge 1.4). HepG2 ve HCT-116 (kolon kanser hücresi) hücrelerine karşı güçlü bir etkinin olmadığı görülmüştür. Benzoksazollerin

benzotiyazollerden daha düşük etkisi olduğunu belirtmişlerdir. HCT-116 hücresine karşı en güçlü etkinin IC₅₀ değeri 1,16 µM ile 1b bileşiğinde olduğunu saptamışlardır.

Çizelge 1.4. Xiang ve ark.tarafından sentezlenen bileşikler ve IC₅₀ değerleri

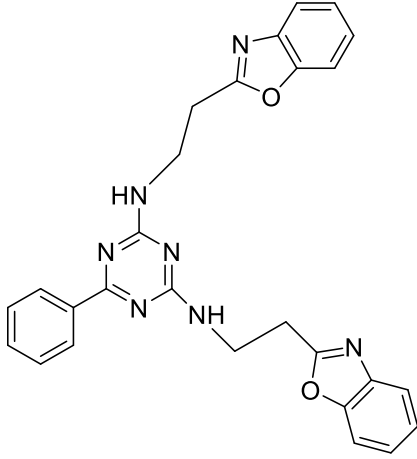


Bileşik No	R ₁	R ₂	X	HepG2 IC ₅₀ (µM)	HCT-116 IC ₅₀ (µM)
1a	4-Klorobenzil	2-Metoksifenil	S	0,64	1,52
1b	Benzil	Klorometil	S	1,13	1,16
1c	N-metil-piperazin-fenil	2-Metoksifenil	S	>40,0	>40,0
1d	N-metil-piperazin-fenil	2-Metoksifenil	S	2,10	1,25
1e	4-Klorobenzil	N-metil-piperazin-fenil	S	31,12	28,8
1f	N-metil-piperazin-fenil	2-Metoksifenil	N	14,6	3,69
1g	N-metil-piperazin-fenil	2-Metoksifenil	O	12,2	2,61

HepG2: Hepatosellüler karsinoma

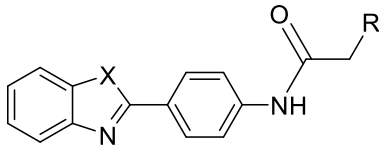
HCT-116: Kolon kanseri

Kavitha (2013) benzoksazol, imidazol, benzimidazol ve tetrazol gibi heterosiklik bileşikleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin insan kanser hücresine karşı sitotoksik aktivitelerini incelemiştir. Benzoksazol ve benzimidazollerin referans ilaç 5-florourasille karşılaştırılabilir bir etkisinin olduğunu saptamışlardır. Şekil 1.21’de verilen N-bis(2-(benzoksazol-2-il)etil)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamin bileşiğinin HT-29 hücresine karşı (IC₅₀=5 µg ml⁻¹) standart bileşik florourasilden (IC₅₀= 5,5 µg ml⁻¹) daha etkili olduğunu belirtmişlerdir.



Şekil 1.21. *N*-bis(2-(benzoksazol-2-il)etil)-6-fenil-1,3,5-triazin-2,4-diamin bileşiği

Abdelgawad ve ark. (2013), 4-benzotiyazol-2-ilfenilamin ve 4-benzoksazol-2-il-fenilaminden hareketle yeni benzotiyazol ve benzoksazol türevlerini sentezlemişler ve insan göğüs kanseri hücrelerine karşı antitümör aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir (Şekil 1.22). Özellikle *N*-metil piperazinil ile süstitüe edilmiş türevlerin en güçlü inhibitör aktiviteyi gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada, *N*-(4-(benzoksazol-2-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamid bileşiğinin ($IC_{50}=12$ nM), insan göğüs kanseri hücrelerine karşı referans bileşik olarak kullanılan benzotiyazol-2-il-fenilaminden ($IC_{50}=18$ nM) daha güçlü inhibitör etki gösterirken, *N*-(4-(benzotiyazol-2-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamid bileşiğinin ($IC_{50}=10$ nM) insan göğüs kanseri hücrelerine karşı en güçlü inhibitör etkiyi gösterdiği tespit edilmiştir.

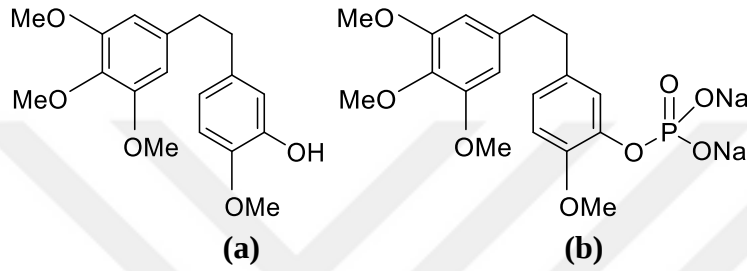


X: O, S **R:** metilpiperazin

Şekil 1.22. İnsan göğüs kanserine karşı inhibitör etki gösterdiği tespit edilen *N*-metil piperazinil ile süstitüe edilmiş benzazol bileşikler

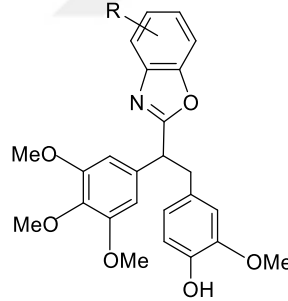
Reddy ve ark. (2016), 1989 yılında Petit ve ark. tarafından Güney Afrika *Combretum caffrum* söğüt ağacı kabuğundan izole edilmiş doğal bir ürün olan

kombretastatin A-4'ün (Şekil 1.23a) benzoksazol analoglarını tasarlamış, sentezlemiş ve üç insan kanser hücresine karşı antikanser aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Çizelge 1.5). Bu çalışmada, (*E*)-2-metoksi-4-[2-(5,6-dimetoksibenzoksazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoksifenil)vinil]fenol bileşiği özellikle MCF-7 ($IC_{50} = < 0,1 \mu M$) ve A549 ($IC_{50} = < 0,1 \mu M$) hücrelerine karşı referans ilaç adriamisininden ($IC_{50} = 0,13; < 0,1 \mu M$) bile daha etkili bulunmuştur. Suda çözünebilir ön ilaç CA-4P (Şekil 1.23b) bileşiğinin halen faz II/III klinik değerlendirmesinde olduğu belirtilmiştir.



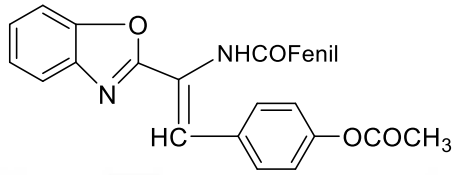
Şekil 1.23. Kombretastatin A4 bileşiğinin yapısı (a), CA-4 fosfat disodyum bileşiğinin yapısı (CA-4P) (b)

Çizelge 1.5. Antikanser aktiviteleri incelenmiş benzoksazol türevleri ve bu bileşiklerin IC_{50} değerleri



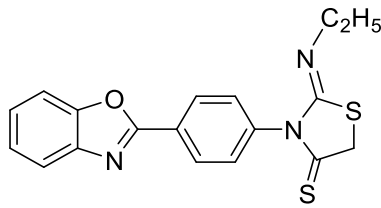
No	R	A549	MCF-7	Colo-205
1	H	4,54	6,85	-
2	6-metoksi	1,56	2,45	2,34
3	5-metoksi	0,12	1,23	-
4	5,6-dimetoksi	< 0,1	<0,1	1,23
5	6-nitro	3,8	5,92	2,91
6	5-kloro-6-nitro	23,52	3,01	-
7	5,6-dinitro	27,30	-	8,37
8	5-kloro	2,70	3,54	-
9	5-metil	-	-	2,50
10	5,6-dimetil	2,30	2,10	1,90
Adriamisin		<0,1	0,13	<0,1

El-Hady ve ark. (2017), bir seri benzoksazol ve imidazolinon türevi bileşikler sentezleyerek kanser hücrelerine karşı inhibitör etkilerini değerlendirmişlerdir. Benzoksazollerin, imidazolinonlardan daha güçlü bir etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. (Z)-4-(2-benzamido-2-(benzoksazol-2-il)vinil)-2-bromofenil asetat ($IC_{50}= 6.90 \mu g/ml$) bileşiğinin (Şekil 1.24), HePG2 hücresine karşı referans ilaç vinblastine ($IC_{50}= 4,60 \mu g/ml$) yakın bir inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir.



Şekil 1.24. HepG2 hücresine karşı inhibitör etkisi incelenmiş (Z)-4-(2-benzamido-2-(benzoksazol-2-il)vinil)-2-bromofenil asetat bileşiği

Lamie ve ark.(2017), benzoksazol, benzimidazol ve benzotiyazol yapıları içeren üç yeni tiyazol, kinolon ve tiyazolidinon türevi sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin göğüs kanseri (MCF-7) ve kolon kanseri (HCT-116) hücrelerine karşı sitotoksik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, HCT-116 hücrelerine karşı (Z)-3-(4-(benzoksazol-2-il)fenil)-2-(etilimino)tiyazolidin-4-tiyon ($IC_{50}=0,0112 \mu M$) bileşiğinin (Şekil 1.25), referans ilaç doksorubisine ($IC_{50}=0,0088 \mu M$) en yakın sitotoksik etkiyi gösterdiğini belirtmişlerdir.

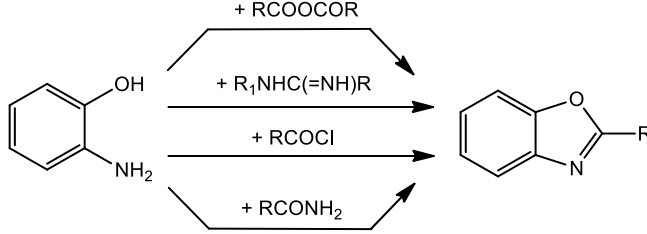


Şekil 1.25. (Z)-3-(4-(Benzoksazol-2-il)fenil)-2-(etilimino)tiyazolidin-4-tiyon bileşiği

1.1.2. Benzoksazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

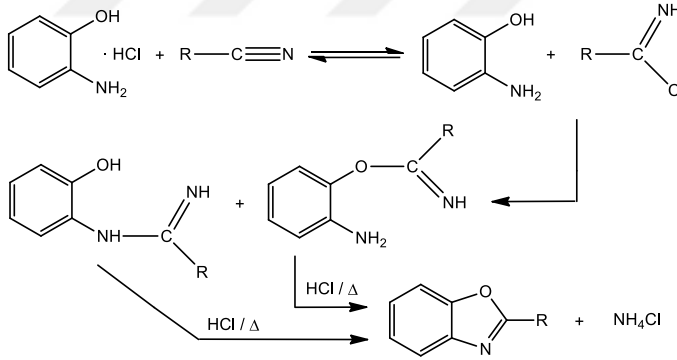
1876 yılında Ladenburg benzoksazol halkasını sentezlemek üzere o-aminofenol ve asit anhidritlerinden yararlanmıştır (Şekil 1.26). Asit anhidritlerden başka amidler

(Niementowski, 1897; Skraup ve Moser, 1922), amidinler (Wagner, 1940), ve açıl klorürlerin (Henrich, 1921) de kullanılmasıyla benzoksazol halkası elde edilmiştir.



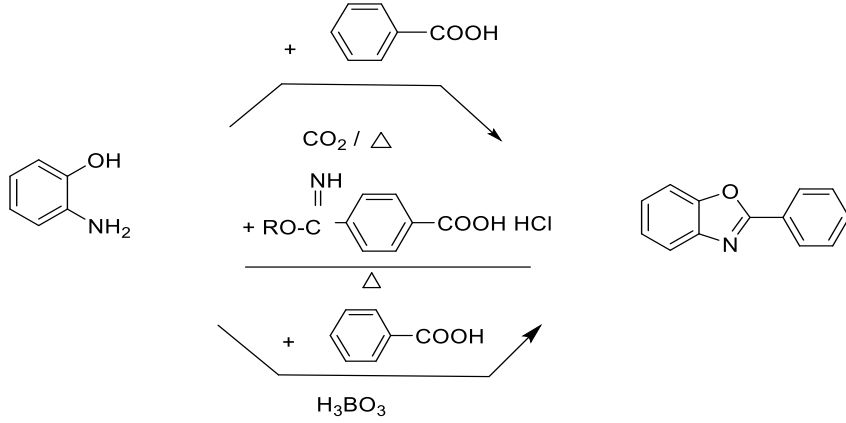
Şekil 1.26. *o*-Aminofenol ile asit anhidrit, amidin, amid ve açıl klorür kullanılarak benzoksazol halkasının sentezi

Kapalı bir tüpte benzonitril ve *o*-aminofenolün ısıtılmasıyla 2-fenilbenzoksazol elde edilmiştir (Skraup ve Moser, 1922; Bywater ve ark., 1945). Reaksiyon ısısının artırılmasıyla molekülün oluşum süresinin kısaldığı da saptanmıştır. Bu reaksiyonda başlangıç maddesi olarak *o*-aminofenol molekülünün hidroklorür tuzunun (Şekil 1.27) kullanılmasıyla reaksiyon veriminin arttığı bildirilmiştir (Hölljes ve Wagner, 1944).



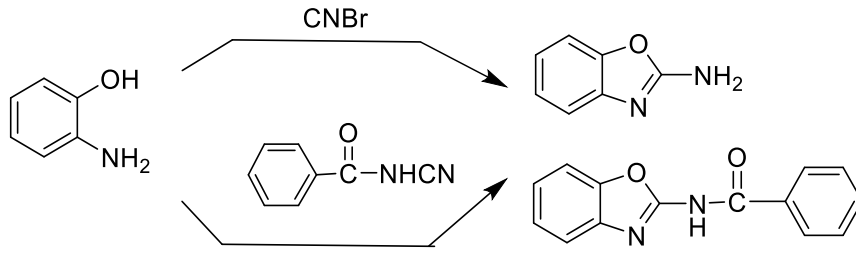
Şekil 1.27. *o*-Aminofenol.HCl ve nitril kullanılarak benzoksazol eldesi

1948 yılında, Galatis, benzoik asit ve *o*-aminofenolü bir test tüpüne yerleştirip içine karbondioksit gazı göndermiş ve 10 saat 200 °C'de 2-fenilbenzoksazolü sentezlemiştir (Şekil 1.28). *o*-Aminofenol ile fenilimidoester hidroklorürün reaksiyona girmesiyle (Braz ve ark., 1965; Wamhoff ve Materne, 1973) ya da borik asit katalizörlüğünde *o*-aminofenol ile benzoik asidin ısıtılmasıyla da (Duennenberger ve ark., 1965; Ciba, 1967) 2-fenilbenzoksazol bileşiği sentezlenmiştir.



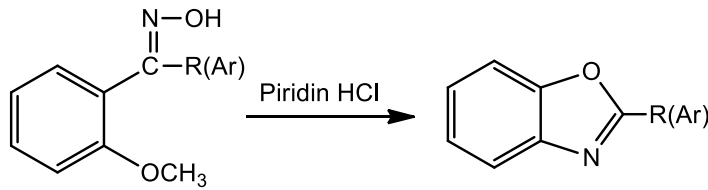
Şekil 1.28. 2-Fenilbenzoksazol bileşiğinin sentezi.

Sam ve Plampin (1964), *o*-aminofenol ile siyanojenbromürü kullanarak 2-aminobenzoksazol bileşiğini (Şekil 1.29), Harsanyi ve Töffler (1964) ise benzoilsiyanamid kullanarak 2-benzoilaminobenzoksazol molekülünü sentezlemişlerdir.



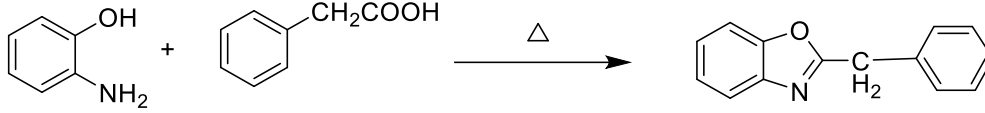
Şekil 1.29. 2-Aminobenzoksazol ve 2-benzoilaminobenzoksazol sentezi.

Royer ve ark. (1969), 2-sübstütiebenzoksazol yapısını *o*-metoksifenil ketoksim türevini, piridin-HCl ile muamele ederek Beckmann çevrilmesi sonucunda elde etmişlerdir (Şekil 1.30).



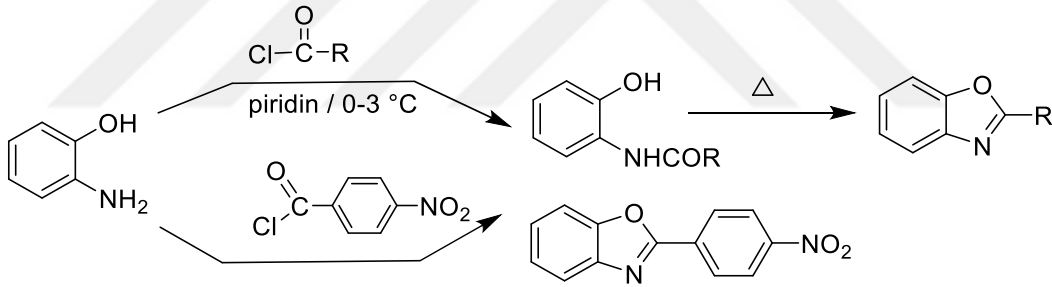
Şekil 1.30. *o*-Metoksifenil ketoksim türevinden 2-sübstütie benzoksazol sentezi

Hamer, 1956 yılında 2-benzilbenzoksazol bileşiğini *o*-aminofenol ve fenilasetik asiti 3 saat 200-225 °C’de ısıtma sonucunda elde etmiştir (Şekil 1.31).



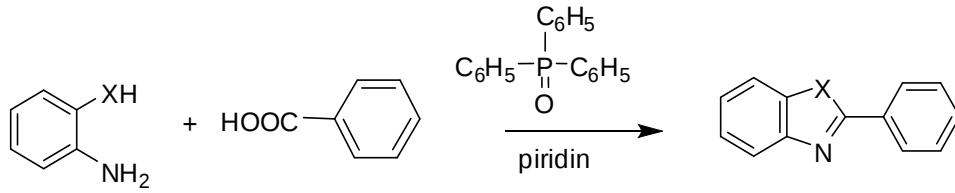
Şekil 1.31. 2-Benzilbenzoksazol sentezi.

1970’li yıllarda, *o*-aminofenol ile uygun asit klorürü, 0-3 °C’de kuru piridin içinde karıştırılarak önce amidifikasyonu daha sonra da ısıtılarak benzoksazol halka sistemi oluşturulmuştur (Evans ve ark., 1972; Dunwell ve ark., 1975; Evans ve ark., 1977). 2004 yılında *o*-aminofenol ile *p*-nitrobenzoil klorür kuru *N*-metil-2-pirolidinon içinde 17 saat süreyle 100 °C’de ısıtılarak %65 verimle 2-(4-nitrofenil)benzoksazol yapısı sentezlenmiştir (Şekil 1.32) (Karlsson ve ark., 2004).



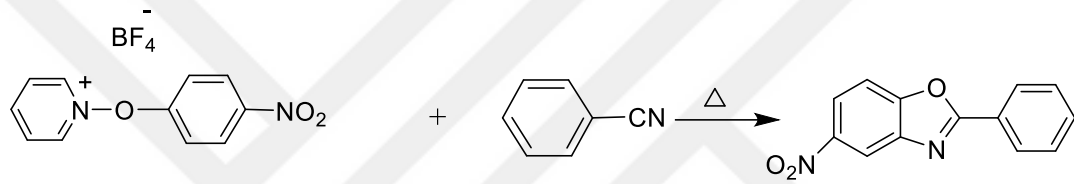
Şekil 1.32. Asit klorürü kullanılarak benzoksazol halka sentezi

1979 yılında, 2-fenilbenzoksazol/benzimidazol/benzotiyazol yapılarını sırasıyla *o*-aminofenol, *o*-fenilendiamin ve *o*-aminotiyofenol ile benzoik asidi, trifenilfosfit ve piridin karışımında ısıtmak suretiyle sentezlenmiştir (Şekil 1.33) (Rabilloud ve Sillon, 1979).



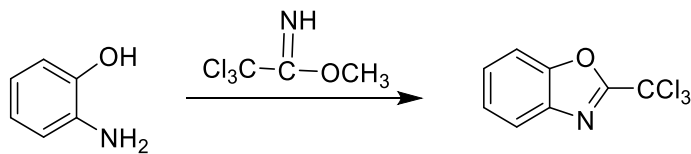
Şekil 1.33. Benzoik asitten hareketle 2-fenilbenzoksazol/benzimidazol/benzotiyazol yapılarının sentezi.

Abramovitch ve ark. (1981), *N*-(*p*-nitrofenoksi)piridinyum tetrafloroborat ile benzonitrili 180-200 °C'ye kadar ısıtarak 5-nitro-2-fenilbenzoksazol yapısını elde etmişlerdir (Şekil 1.34).



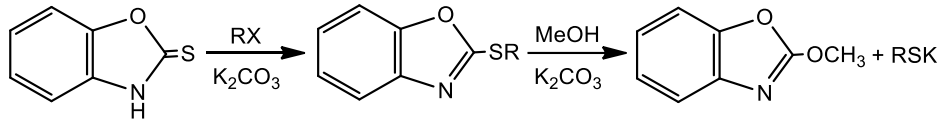
Şekil 1.34. 5-Nitro-2-fenilbenzoksazol bileşiğinin sentezi.

1981 yılında, *o*-aminofenol ile metiltrikloroasetimidat etil alkol içinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak herbisit özellikteki 2-triklorometilbenzoksazol yapısı elde edilmiştir (Şekil 1.35) (Clifford ve ark., 1981).



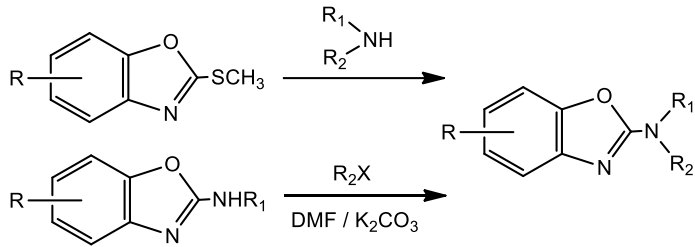
Şekil 1.35. 2-Triklorometilbenzoksazol bileşiğinin sentezi.

Yamato ve ark., benzoksazolin-2-tiyon bileşiğini dimetilformamid içinde uygun alkil halojenürlerle ve potasyum karbonatla reaksiyona sokarak 2-alkiltiyobenzoksazollerini sentezleyip daha sonra bu yapıyı metanol içinde potasyum karbonatla muamele ederek de 2-metoksibenzoksazol yapısını elde etmişlerdir (Şekil 1.36) (Yamato ve ark., 1983a; Yamato ve ark., 1983b).



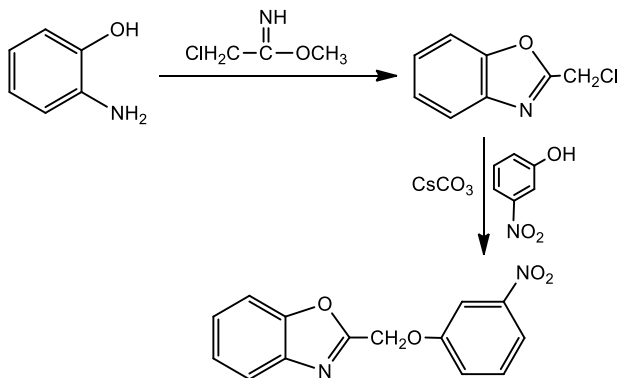
Şekil 1.36. 2-Metoksibenzoksazol bileşiğinin sentezi.

1984 yılında Yamato ve ark., 2-metiltiyobenzoksazol türevleri ile sekonder aminleri reaksiyona sokarak veya 2-alkilaminobenzoksazol türevlerini DMF/K₂CO₃ varlığında alkilhalojenürlerle reaksiyona sokarak 2-alkilaminobenzoksazol türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 1.37).



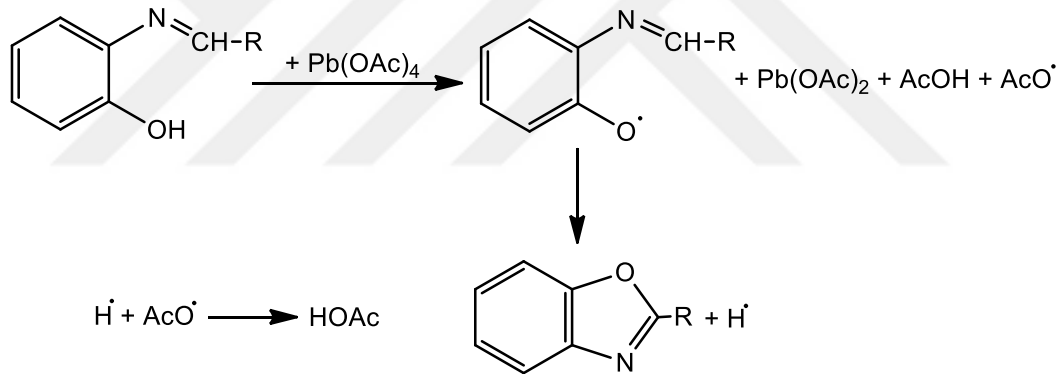
Şekil 1.37. 2-Alkilaminobenzoksazol türevlerinin sentezi.

1987 yılında Musser ve ark., 2-fenoksimetilbenzoksazol eldesi için önce o-aminofenol ile metilkloroasetimidatı reaksiyona sokarak 2-klorometilbenzoksazolü oluşturmuş, daha sonra sezyumkarbonat varlığında bu bileşiği 3-nitrofenol ile geri çeviren soğutucu altında ısıtmışlardır (Şekil 1.38).



Şekil 1.38. 2-Fenoksimetilbenzoksazol türevi bileşiğin sentezi.

Bazı araştırmacılar benzoksazol yapısına, Schiff bazı kullanılarak da ulaşmışlardır (Desai ve ark., 1934; Rigby, 1949; Stephens, 1949; Stephens ve Bower, 1949; Stephens ve Bower, 1950; Osman ve Bassiouni, 1962; Dunn ve ark., 1966; Crocker ve Raper, 1969; Tauer ve Grellmann, 1981). Araştırmacılar, ilk olarak o-aminofenolü uygun aldehit/keton ile reaksiyona sokarak Schiff bazı elde etmişler, sonra da oksitleyerek benzoksazol halkasına ulaşmışlardır. 1949 yılında Rigby, oksidasyon ajanı olarak periyodik asit, sodyum bizmutat, bakır-2-asetat, benzokinon, persülfat, civa-2-asetat, N-bromo süksinimid ve benzoil peroksit kullandığında Schiff bazının değişmeden kaldığını saptamıştır. Persülfat ve periyodik asit kullandığında ise benzoksazol yapısı izole edilemezken, civa-2-asetat kullanıldığında ise düşük verimle elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, en ideal oksidasyon ajanının kurşun(IV)asetat olduğu ortaya çıkarılmıştır (Şekil 1.39) (Stephens ve Bower, 1949; Stephens, 1949; Osman ve Bassiouni, 1962; Crocker ve Raper, 1969; Temiz ve ark. 1998).



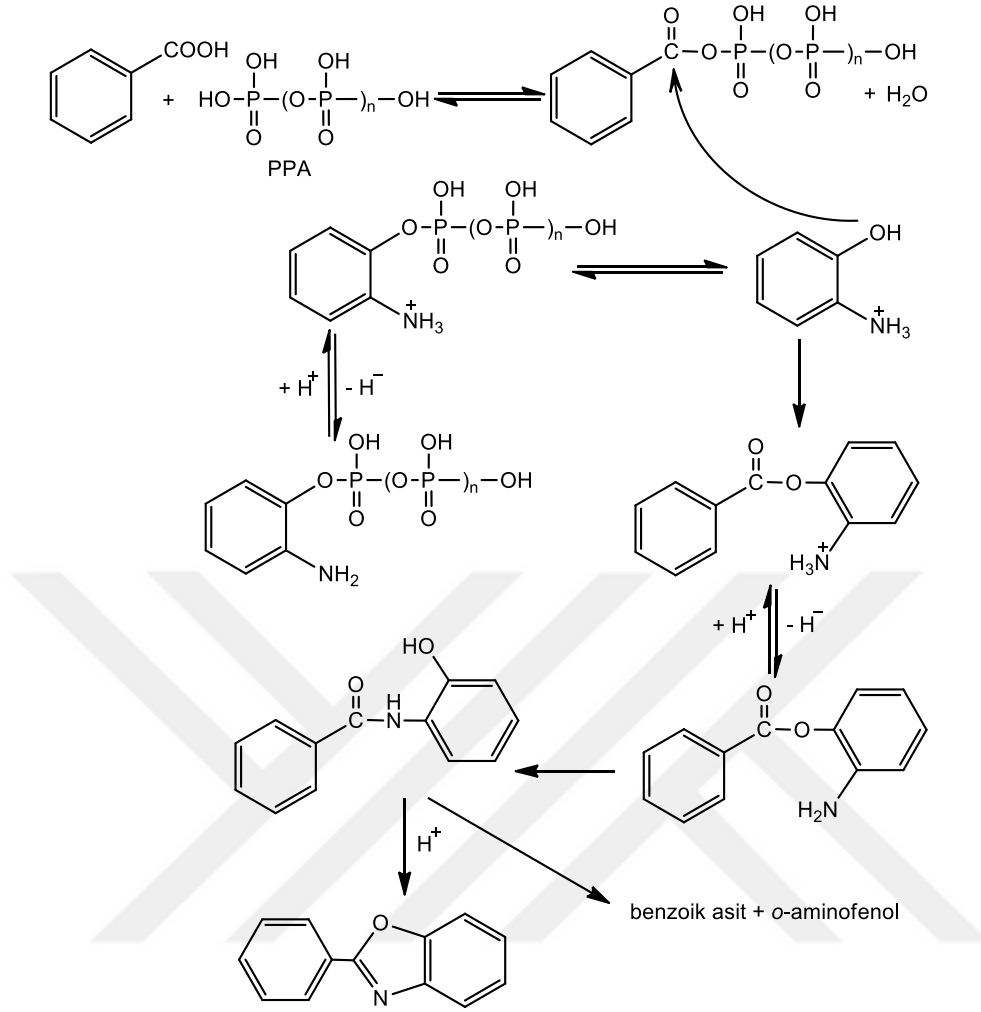
Şekil 1.39. Kurşun(IV)asetat varlığında Schiff bazından benzoksazol eldesi.

Benzoksazol halkasının eldesinde polifosforik asit (PPA) ve polifosfat esteri (PPE) yaygın olarak kullanılmaktadır (Kissman ve ark., 1952; Bhari ve Kale, 1967; Bevis ve ark., 1969; Preston ve ark., 1969; Eisenbraun ve ark., 1971; Shotter ve Johnston, 1973; Laidlaw ve ark., 1973; Shen ve ark., 1976a; Shen ve ark., 1976b; Shen ve ark., 1977; Shen ve ark., 1978; Clark ve ark., 1978). PPA, iyi bir siklizasyon ajanıdır ve viskoz sıvı olup %82-84 fosforik asit anhidritidir (Fieser, M. ve Fieser, L.F., 1973). PPA, siklodehidratasyon için H_2SO_4 , HF ve sodyum aliminyum klorürün kullanılmadığı yerlerde etkilidir. PPA'yı H_2SO_4 'ten ayıran özellikler aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- PPA, iyi bir çözücüdür.
- PPA, oksitleyici bir ajan değildir.
- PPA, aromatik süstitüsyonlara katılmaz.
- PPA, anhidrit gruplarından dolayı su tutucudur.
- PPA, reaksiyon sonunda hidroliz olmaz.

PPA'nın dezavantajı ise viskoz olmasından dolayı 90°C veya daha düşük sıcaklıklardaki reaksiyonlarda zorluk göstermesidir.

Araştırmacılar, o-aminofenol ile uygun asitleri PPA varlığında ısıtmak suretiyle benzoksazol yapısını sentezlemişlerdir. (Hein ve ark., 1957; Higginbottom ve Suschitsky, 1962; Abel ve Imray, 1962a; Abel ve Imray, 1962b; Garner ve ark., 1966; Orlando ve ark., 1970; Barni ve Savarino, 1977; Terashima ve Ishii, 1982; Kim ve ark., 1999; Yıldız-Oren ve ark., 2004, Ertan ve ark., 2009). Ying-Hung ve Heeschen, 1997 yılında, PPA katalizörlüğünde benzoik asit ve o-aminofenolden hareketle 2-fenilbenzoksazol bileşiğinin oluşum mekanizmasını NMR spektroskopisinden ve kimyasal analizlerden yararlanarak aydınlatmışlar ve Şekil 1.40'da görüldüğü gibi olduğunu bildirmişlerdir.

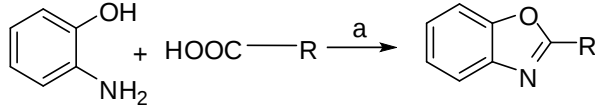


Şekil 1.40. PPA katalizörlüğünde 2-fenilbenzoksazol bileşiğinin oluşum mekanizması

Weidinger ve Kranz (1964), *o*-aminofenolün okzaldiimidasetdimetil esteri ile kondensasyonu sonucunda bisbenzoksazol yapısını elde etmişlerdir. 1972 yılında ise Hünig ve ark., *o*-aminofenolü, okzalilklorür ile muamele ederek bisbenzoksazol türevlerine ulaşmışlardır (Şekil 1.41).

Çakır ve ark. (1989), PPA varlığında *o*-aminofenolü, dikarboksilliasitlerle muamele ederek bisbenzoksazol yapısını sentezlemişlerdir (Şekil 1.41).

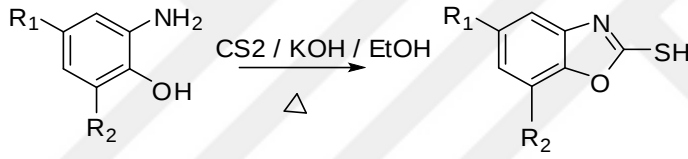
Bazı araştırmacılar *o*-aminofenol ile uygun asidini PPE katalizörlüğünde ısıtmasıyla 2-sübstitübenzoksazol türevlerine ulaşmışlardır (Kanoaka ve ark., 1970; Wagner ve Eppner, 1980) (Şekil 1.43).



a; PPA, PPE, PPSE

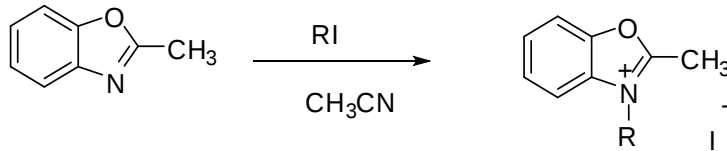
Şekil 1.43. 2-Sübstitübenzoksazol türevlerinin PPA, PPE ve PPSE katalizörlüğünde sentezi

Bazı araştırmacılar sübstitüe-2-merkaptobenzoksazolyapısına ulaşmak için karbondisülfid ve potasyum hidroksitin kullanılmışlardır (Şekil 1.44) (Lazer ve ark.,1994).



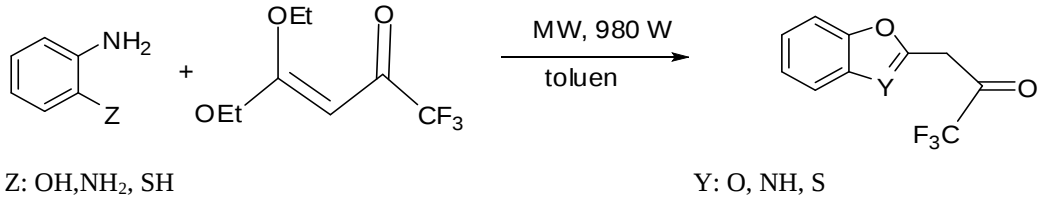
Şekil 1.44. Sübstitüe-2-merkaptobenzoksazol sentezi.

Pardal ve ark. (2002), 2-metilbenzoksazol yapısını asetonitril içinde iyodohekzan veya iyododekan ile muamele ederek kuaterner amonyum tuzlarını oluşturmuşlardır (Şekil 1.45).



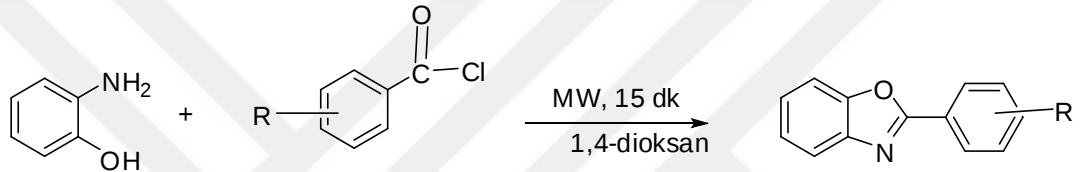
Şekil 1.45. 2-Metilbenzoksazol halkasının kuaterner amonyum tuzlarının eldesi.

Katritzky ve Singh, 2003 yılında *o*-sübstitüe anilinlerden hareketle mikrodalga teknolojisiyle benzoksazol ve analoglarını (benzimidazol ve benzotiyazol) sentezlemişlerdir (Şekil 1.46).



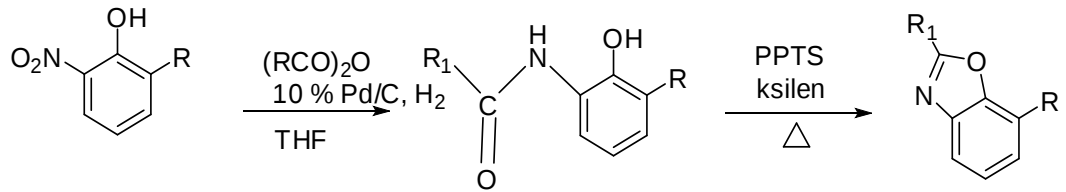
Şekil 1.46. Mikrodalga kullanarak benzoksazol halkası ve analoglarının sentezi.

Aynı yılda *o*-aminofenol ile uygun açıl klorürler 1,4-dioksan içinde 15 dakika da mikrodalgada gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda da benzoksazol halka sistemi elde edilmiştir (Şekil 1.47) (Pottorf ve ark., 2003).



Şekil 1.47. *o*-Aminofenolün uygun asit klorürler ile mikrodalga yöntemiyle benzoksazol halka oluşturma reaksiyonu.

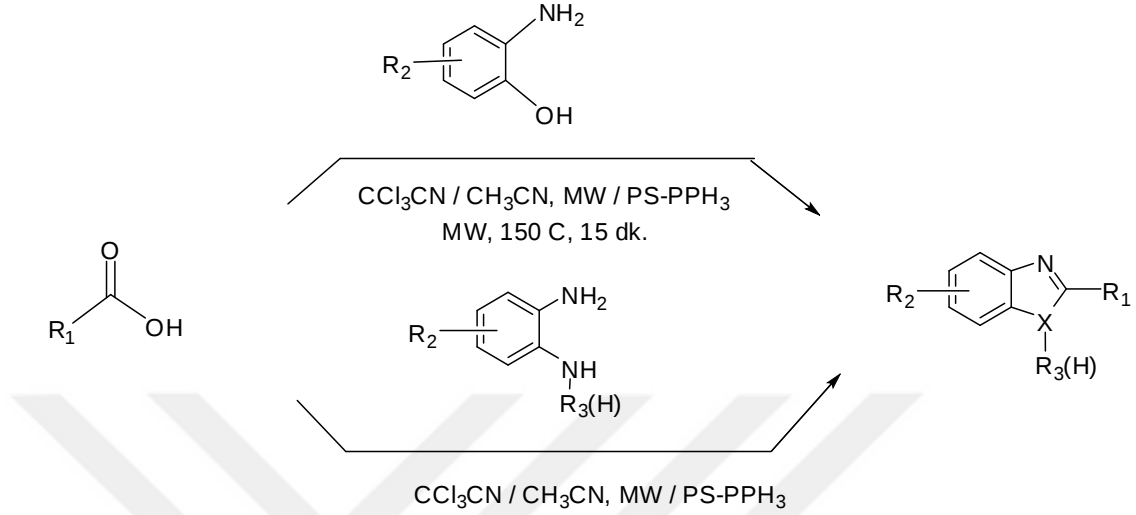
2004 yılında, 6-sübstütüe-2-nitrofenolden başlayarak ilk olarak amidifikasyon ile amid yapısı elde edilmiş, sonra da ksilen ve pridinyum *p*-toluen sülfonat içinde halka kapanması sağlanarak benzoksazol halkası sentezlenmiştir (Şekil 1.48) (Sun ve ark., 2004a; Sun ve ark., 2004b).



Şekil 1.48. Sübstütüe-2-nitrofenolden hareketle benzoksazol halka eldesi.

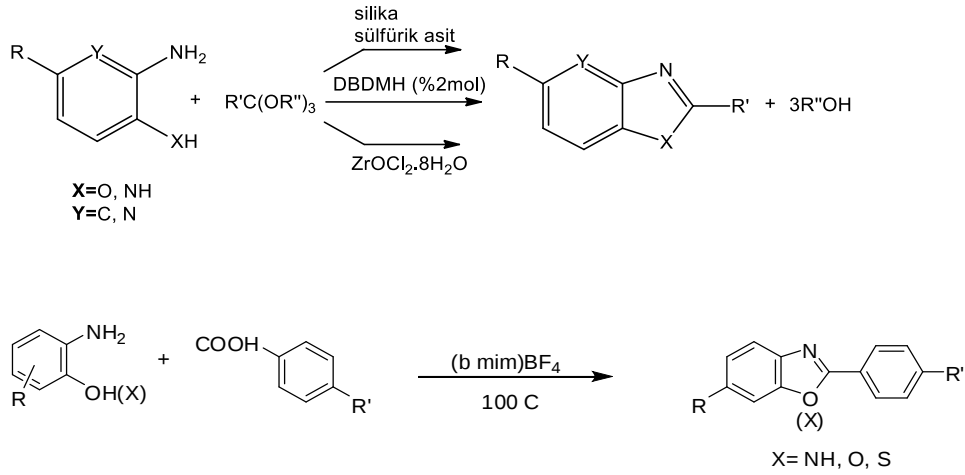
Wang ve ark. (2006) da mikrodalga teknolojisiyle polistiren trifenilfosfin palladyum(0)(PS-PPh3) reçinesi ve trikloroasetonitril kullanarak %90'a yakın bir

verimle benzoksazol ve analogu olan benzimidazol yapılarını elde etmişlerdir. (Şekil 1.49).



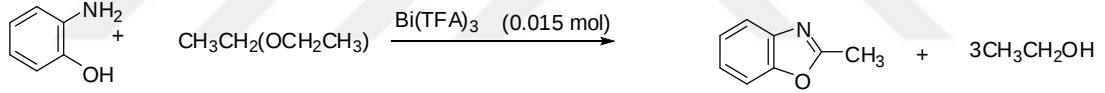
Şekil 1.49. Mikrodalga yöntemiyle benzoksazol ve analogu olan benzimidazol sentezi.

Mohammadpoor-Baltork ve ark. (2007), benzoksazol eldesinde yeni bir yöntem olan çözücüsüz ortamda, pahalı olmayan Zirkonil klorür ($\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) bileşiğinin varlığında *o*-süstitüeamino aromatikler ile ortoesterlerin reaksiyona girmesiyle benzoksazol, oksazolo[4,5-*b*]piridin, benzimidazol ve benzotiyazol türevi bileşiklerin yapısına ulaşmışlardır. 2008 yılında yine aynı grup tarafından ortoesterlerden hareketle, solvansız ortamda ve silika sülfürik asit varlığında benzoksazol, oksazolo[4,5-*b*]piridin, benzotiyazol ve benzimidazol yapıları sentezlenmiştir (Mohammadpoor-Baltork ve ark., 2008). Hojati ve ark. ise (2011) aynı reaksiyonu DBDMH (1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoin) katalizörlüğünde solvan kullanmadan yürütmüşler ve yüksek verimle bileşikleri elde etmişlerdir (Hojati ve ark., 2011). Yapılan bu reaksiyonların avantajları; kullanılan katalizörün ucuz olması, reaksiyonun kolay yürümesi, reaksiyon veriminin oldukça yüksek olması ve çevreye zararlı etkisinin olmamasıdır (Şekil 1.50).



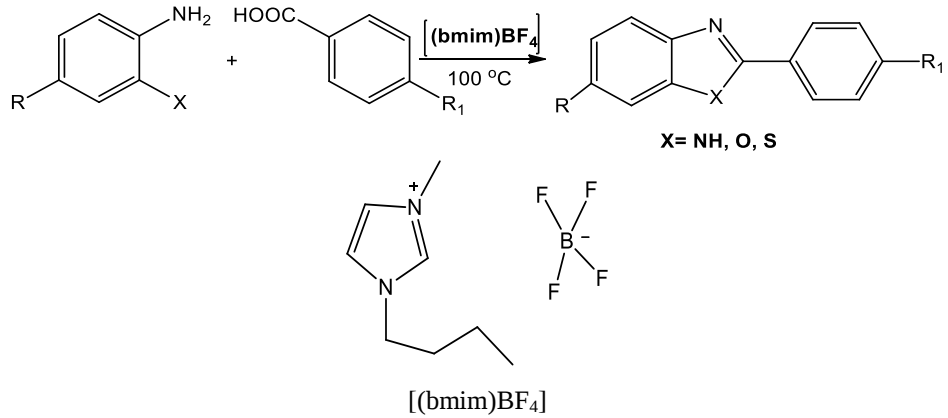
Şekil 1.50. Baltork ve ark.'nın benzoksazol halkası sentezi.

Mohammadpoor-Baltork ve ark. (2007), Bizmut(III) trifloroasetat varlığında, çözücüsüz ortamda *o*-aminofenolden hareketle 2-metilbenzoksazol yapısını elde etmiştir. Bu method için katalizörün toksik olmayışı ve verimin yüksek olması bir avantajdır (Şekil 1.51).



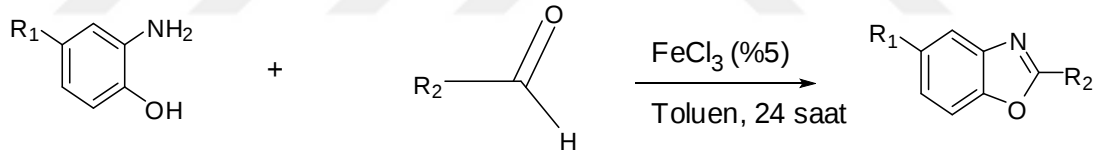
Şekil 1.51. Bi(TFA)₃ katalizörü eşliğindeki 2-metilbenzoksazol halkası sentezi.

İyonik sıvılar, yüksek çözücülüklerinden ve buhar basınçlarının düşük olmasından dolayı sentezlerde çözücü veya katalizör olarak sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Maradolla ve ark. (2008) uygun karboksilik asitleri 2-aminofenol, 2-aminotiyofenol, ve 1,2-fenilendiamin ile iyonik sıvı 1-bütıl-3-metilimidazolyum tetrafloroborat [(bmim)BF₄] varlığında yüksek sıcaklıkta ve atmosfer basıncında muamale ettiklerinde sırasıyla benzoksazol, benzotiyazol ve benzimidazol türevlerini yüksek bir verimle elde edilmişlerdir (Şekil 1.52) (Maradolla ve ark.,2008).



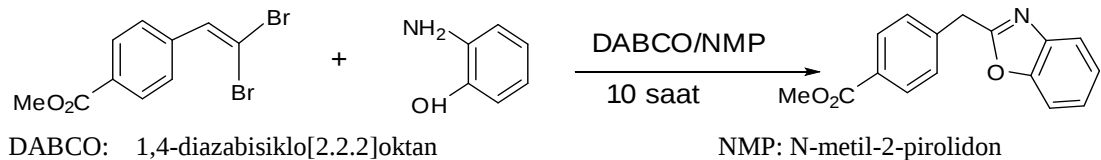
Şekil 1.52. 1-Bütıl-3-metil imidazolyum tetraflouoroborat [(bmim)BF₄] varlığında elde edilen benzoksazol, benzotiyazol ve benzimidazol türevlerinin sentezi

Cao ve ark. (2010), toluen, FeCl₃, 2-aminofenol ve benzaldehitten oluşan karışımı 1 atm basınç ve O₂ gazı altında 110°C de 24 saat süreyle karıştırmış, daha sonra karışımı oda sıcaklığına kadar soğutup silika jel kolonundan filtre ederek, kalan çökeleğin şaflaştırılması sonucunda benzoksazol yapısını sentezlemişlerdir (Şekil 1.53).



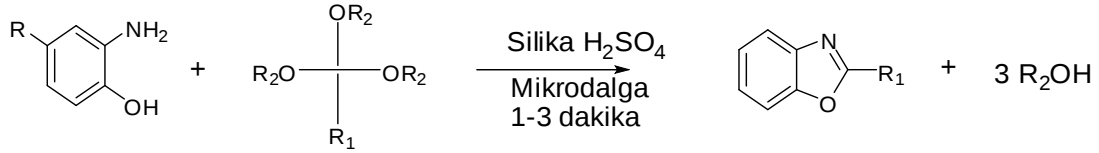
Şekil 1.53. Cao ve arkadaşları (2010) tarafından bazı benzoksazol türevlerinin eldesi.

Tao ve ark. (2010), 2-aminofenol ve süstitüe 1,1 dibromalkenin reaksiyona girmesi sonucunda 2-(4-metoksikarbonil)benzilbenzoksazol yapısını elde etmişlerdir (Şekil 1.54).



Şekil 1.54. Tao ve arkadaşları (2010) tarafından benzoksazol eldesi

Anand ve ark. (2011), mikrodalga teknolojisinden yararlanarak trialkil ortoesterlerin *orto*-aminofenoller ile silika sülfirik asit varlığında reaksiyonu sonucu bazı benzoksazol yapılarını elde etmişlerdir (Şekil 1.55).

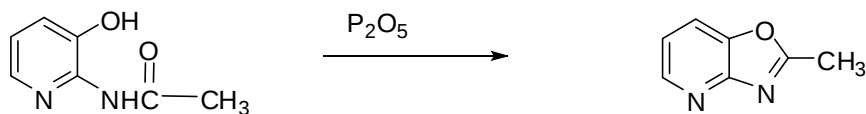


Şekil 1.55. Anand ve arkadaşları (2011) tarafından süstitübenzoksazol eldesi.

1.1.3. Oksazolo[4,5-*b*]piridin Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

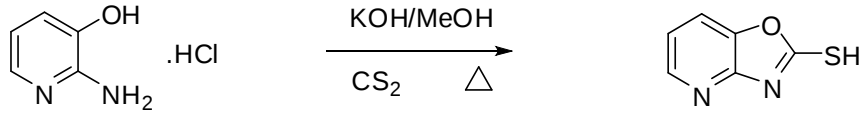
Oksazolo[4,5-*b*]piridin türevleri ilk kez 1957 yılında Fraser ve Tittensor tarafından elde edilmiştir.

Takahashi ve Yoneda (1958) 2-asetilamino-3-hidroksipiridini fosfor pentaoksit varlığında vakumda distile ederek 2-metiloksazolo[4,5-*b*]piridini sentezlemiştir (Şekil 1.56). 2-tiyooksozolo[4,5-*b*]piridin türevini ise 2-amino-3-hidroksipiridin hidroklorürü geri çeviren soğutucuda potasyum hidroksit, metanol, su ve karbon disülfür karışımı ile birlikte hidrojen sülfür gazının çıkışına kadar ısıtılmasıyla elde etmişlerdir (Şekil 1.57).



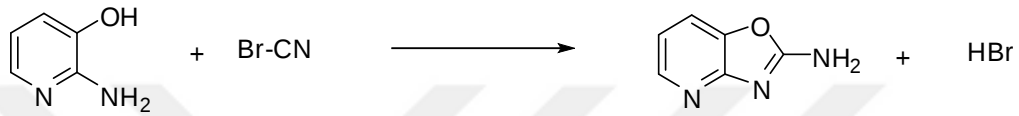
Şekil 1.56. 2-Metiloksazolo[4,5-*b*]piridin bileşiğinin eldesi

Başka bir araştırmada yine aynı bileşik 2-amino-3-hidroksipiridini alkali ortamda, etanol ve karbon disülfür ile geri çeviren soğutucu altında 5 saat süreyle ısıtılmasıyla sentezlenmiştir (Ferlux-Chimie, 1972) (Şekil 1.57).



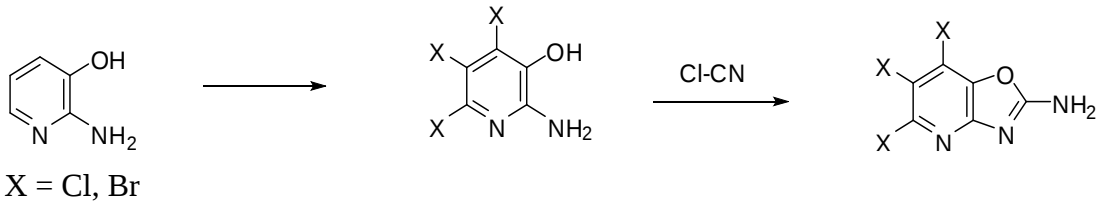
Şekil 1.57. 2-Tiyooksazolo[4,5-*b*]piridin bileşiğinin eldesi

Philiipe (1973) tarafından 2-amino-3-hidroksipiridin ile siyanojen bromürün 50-60°C'de 1,5 saat ısıtılması sonucunda 2-aminooksazolo[4,5-*b*]piridin türevine ulaşılmıştır(Şekil 1.58).



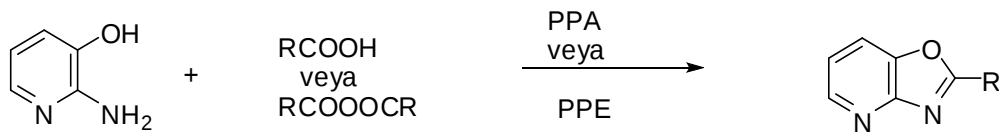
Şekil 1.58. 2-Amino-3-hidroksipiridinden hareketle 2-aminooksazolo[4,5-*b*]piridin bileşiğinin sentezi

Alt ve ark. (1975), 5,6,7-trikloro veya tribromo-2-aminooksazolo[4,5-*b*]piridin sentezlemek için 3,4,5-trikloro veya tribromo-2-amino-3-hidroksipiridini siyanojen klorür ile ısıtmışlardır (Şekil 1.59).



Şekil 1.59. 5,6,7-Trikloro veya tribromo-2-aminooksazolo[4,5-*b*]piridin bileşiklerinin sentezi

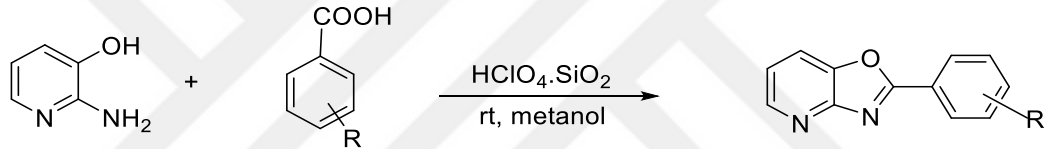
Shen ve ark. (1973-1978), 2-aril veya alkiloksazolo[4,5-*b*]piridin türevlerinin sentezi için karboksilik asit veya anhidritlerinin, 2-amino-3-hidroksipiridin ile polifosforik asit veya polifosfat esteri varlığında reflüks etmişlerdir (Şekil 1.60).



Şekil 1.60. 2-Aril veya alkiloksazolo[4,5-*b*]piridin türevlerinin eldesi

Reen ve ark. (2015), 2-amino-3-hidroksipridinin uygun benzoik asidin dimetilformamit (DMF) varlığında oda sıcaklığında reaksiyona girmesiyle oksazolo[4,5-*b*]piridin yapısına düşük bir verimle ulaşmışlardır. Aynı reaksiyon methanol içerisinde denendiğinde daha iyi bir verimle moleküle ulaşıldığını bildirmişlerdir (Çizelge 1.6). Asetonitril ve su gibi solvanların bu methoda uygun olmadıklarını da belirtmişlerdir. Bu method, silikasız perklorik asit varlığında gerçekleştiğinde verimin iyi olduğunu ama kolay bulunabilir bir katalizörün eksikliğinde reaksiyon süresinin arttırılmasına ihtiyaç olduğunu saptamışlardır. Bu method için verimin yüksek olması, kolay bulunabilir bir katalizör kullanılması, ekonomik olması bir avantajdır.

Çizelge 1.6. 2-Amino-3-hidroksipridin ve süstitübenzoik asitten hareketle 2-(fenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin türevlerinin sentezi



No	R	Verim%
1	H	90
2	2-Cl	89
3	2-OMe	92
4	3-OMe	92
5	3-Cl	90
6	3-Br	88
7	4-Me	96
8	4-OMe	94
9	4-Cl	87
10	4-CF ₃	86

1.2. Topoizomeraz Enzimleri Hakkında Genel Bilgiler

DNA Topoizomerazlar replikasyon, transkripsiyon ve rekombinasyon sırasında DNA'nın topolojik durumunu kontrol eden önemli enzimlerdir. DNA topoizomerazlar DNA zincirinin birinde veya her ikisinde geçici kırıklar meydana getiren ve böylelikle hücre bölünmesi sırasındaki kromozomal deketenasyon ve metabolik süreçleri ile ilgili topolojik problemleri çözebilen enzimlerdir.

1971'de James C. Wang ilk olarak *Escherichia coli*'de bulunan DNA topoizomeraz enzimini keşfetmiş ve onu ω protein (topA) olarak adlandırmıştır.

Bütün topoizomerazlar, nükleik asit yapısındaki fosfata nükleofilik atakla DNA bölünmesini başlatan aktif tirozil rezidusuna sahiptir. Topoizomerazların hepsi kendi DNA substratları üzerinde geçici kırıklar oluşturarak çalışırlar. Bu sırada genetik materyalin korunması amacıyla, bu enzimler yeni oluşan kırık DNA ucu ile bir aktif bölge tirozin rezidüsü arasında kovalent bir fosfotirozil bağı meydana getirirler ve oluşan bu ara kompleks “**Cleavage Kompleksi**” olarak adlandırılır.

DNA topoizomerazlar temel olarak tip I ve tip II olmak üzere iki grupta incelenir (Şekil 1.61). Tip I topoizomerazlar "tek sayılar" ile gösterilir (topoizomeraz I, III, vb.). Bu enzimler monomeriktir ve yüksek enerjili kofaktörü gerektirmez. Tip I topoizomerazlar DNA zincirinin birinde geçici kırık oluşturarak, kırık olmayan diğer zinciri bunun içinden geçirir ve kırık uçları bağlar. Böylece DNA'yı rahatlatır ve bağlantı sayısında ± 1 değişim gözlenir.

1.2.1. DNA Topolojisi

Prokaryotik DNA ve ökaryotik hücre organellerindeki DNA moleküllerinin büyük kısmı kapalı halkasal ve çift iplikli moleküllerden oluşmaktadır. Bu, iki adet tamamlayıcı ipliğin birbiriyle kaynaşmasını ve DNA'nın sarmal yol ile biribiri etrafında bükülmelerini ifade eder. Bir ipliğin diğeriyle kaç defa bağlanmasıyla ilgili izomerik şekiller meydana gelir. Bu da bağlantı sayısı (Lk) olarak bilinir. Bağlantı sayısı, bükülme (Tw) ve kırılma (Wr) olan iki geometrik özellik ile ilişkilidir. Bu özellikler $Lk = Tw + Wr$ formülü ile gösterilir. Bağlantı sayısının DNA molekülündeki baz çifti sayısına veya atom sayısına etkisi yoktur. Bağlantı sayısı bir DNA zincirinin kırılıp sağlam olan diğer zincirin ise bunun etrafında 360° dönmesiyle tekrar bağlanarak +1 değişebilir.

Bağlantı sayısı şöyle hesaplanabilir. Molekül relaks durumdayken toplam baz çifti sayısının her dönüşteki baz çifti sayısına (yaklaşık 10.5) bölünmesiyle bulunur. Böylelikle $Lk_0 = 200$ olduğu görülür. Halkasal bir DNA için bu sayı değişmez. Fakat zincirlerden birinde kırık varsa zincirler birbirlerinden ayrılabilir. Lk tanımsız olur ve topolojik herhangi bir bağ söz konusu olmaz.

DNA'nın halkasal yapısındaki bükülme süper sarmallık olarak bilinir. İki iplik ile DNA'daki bükülme aynı tarafta ise (heliks kapanmadan bükülme olmuşsa) süper sarmallık pozitif, heliks kapandıktan sonra ise süper sarmallık negatif olarak bilinir (Şekil 1.64).

1.2.2. Antikanser Topoizomeraz II İnhibitörleri

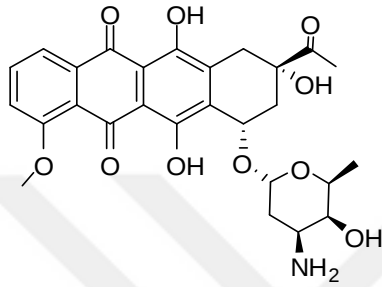
Topo I inhibitörlerinin aksine, Topo II enzimlerini hedefleyen çok sayıda ilaç sınıfı bulunmaktadır. Bölünebilir komplekslerin miktarını artıran ilaçların yanı sıra, bazı Topo II inhibitörü ilaçların özel olarak enzimin aktif bölgesini inhibe ederek enzimin DNA'ya bağlanmasını inhibe ettiği düşünülmektedir. Bu inhibitörler, topoizomeraz II'nin çift iplikçikli DNA kırıklarının tekrardan birleştirilmesini engeller ve böylece DNA replikasyonunun devam etmesini önler. Topoizomeraz inhibitörlerini; topoizomeraz zehirleri ve katalitik inhibitörler olarak 2 gruba ayırabiliriz.

Topoizomeraz zehirleri, DNA-topoizomeraz kovalent kompleksini (cleavage complex) kararlı hale getiren ve DNA'da meydana getirilen geçici kırığın tekrar birleştirilmesini bloke eden ajanlardır. Hücrelerde hasarlı DNA'nın (tek ya da çift zincir kırıklı DNA parçalarının) birikimine bağlı olarak da programlı hücre ölümü (apoptosis) meydana gelir (Baguley and Ferguson, 1998; Osheroff, 2003).

Topoizomerazların katalitik inhibitörleri ise ya DNA'ya bağlanarak ya da topoizomerazlara bağlanarak DNA'nın enzime bağlanmasını önleyebildikleri gibi topoizomeraz katalitik döngüsündeki basamakların herhangi birini durdurarak DNA'da meydana gelen süper kıvrılmaların, düğümlerin ya da karışıkların çözülmesini önleyerek mitotik ve mayotik başarısızlıklara neden olurlar.

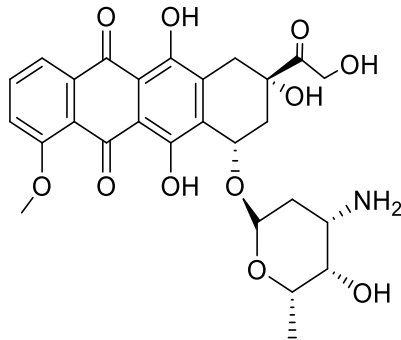
Klinikte en geniş çapta kullanılanlarını; etoposid ve doksorubisin, daunorubisin ve bunların analogu mitoksantron (antrasiklinler) oluşturur. Bu ajanlar Topo II - DNA kovalent komplekslerinin (cleavage complex) seviyelerini artırarak bu önemli enzimi potent bir hücresel zehre dönüştürürler. Bu zehirlerin bazıları Topo II'nin ayrılmış DNA ipliklerini yeniden bağlayabilme yeteneğini inhibe ederek etki gösterirler. Böylece bu ayrılma komplekslerinin düzeyini artırmakla kalmayıp aynı zamanda ömürlerini de artırırlar.

İlk keşfedilen antrasiklin Daunorubisindir (Şekil 1.65). Streptomyces bakterisinden izole edilmiştir ve halen akut lösemi tedavisinde intravenöz yoldan uygulanmaktadır. Kardiyotoksisite oranının az olması sebebiyle daha yaygın bir kullanıma sahiptir. DNA baz çiftleri arasına girmesiyle kompleks oluşturarak DNA'nın heliks yapısında bozulmaya neden olur. Lipozomal formülasyonu FDA tarafından 1996'da onaylanmıştır.



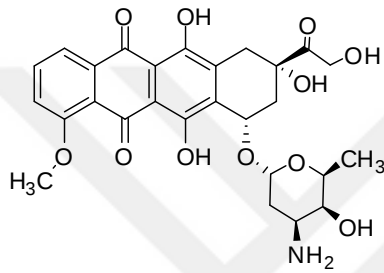
Şekil 1.65. Daunorubisin molekülü

Daunorubisinden kısa süre sonra başka bir bakterinin toksininden Doksorubisin elde edilmiştir (Şekil 1.66) ve günümüzde daha yaygın kullanıma sahiptir. Doksorubisin (DOX), meme kanserinin, kemik / yumuşak doku sarkomlarında, mesane kanserinde, Hodgkin / non-Hodgkin lenfomalarında ve multiple myeloma tedavisinde intravenöz yoldan uygulanmaktadır. DOX'un düşük dozlarda Topo II'yi zehirlediği ve komplekslerin düzeyini artırdığı görülmekle beraber yüksek dozlarının bu komplekslerin oluşumunu baskıladığı kanıtlanmıştır (Pommier ve ark., 2009).



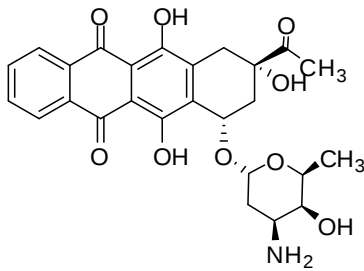
Şekil 1.66. Doksorubisin molekülü

Doksorubisin'un yan etkilerini azaltılması amacıyla geliştirilmiş ve doksorubisinin 4'-epimeri olan daunorubisinin yarı-sentetik türevi epirubisindir (Şekil 1.67). DOX'un 4'üncü konumundaki hidroksil grubunun uzaysal değişikliği; artan dağılma hacmine daha yüksek klirens ve daha kısa yarılanma ömrüne neden olmuştur. Bu değişiklik etkiye ve etki spektrumunda DOX ile karşılaştırıldığında bir farklılığa neden olmaz (Rocha ve ark., 2016). FDA tarafından lenf düğümü pozitif göğüs kanserinin adjuvan tedavisi için 1999 yılında onay almıştır. Farmarubisin ticari adıyla pazarlanmakta ve intravenöz yoldan uygulanmaktadır.



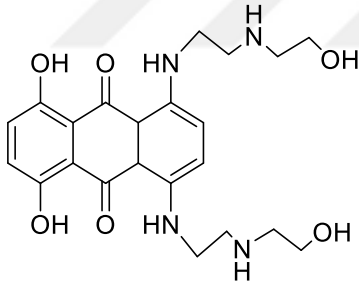
Şekil 1.67. Epirubisin molekülü

Daunorubisinin bir analogı olan idarubisin (Şekil 1.68), daunorubisin ile karşılaştırıldığında daha geniş bir etki spektrumu gözlenir. Aglikon üzerindeki D-halkasının 4-pozisyonunda bir metoksi grubunun olmamasıyla daunorubisinden ayrılır. Metoksi grubunun ekiskliği idarubisinin lipofilitesini artırır. Böylelikle ilaç-Topo II-DNA kompleksinin stabilizasyonunun sağlanmasının buna neden olabileceği bulunmuştur. Akut myeloid lösemi, multiple myeloma, non-Hodgkin's lenfoma ve meme kanserinde etkilidir ve intravenöz yoldan uygulanır. İdarubisin FDA tarafından 1990 yılında onaylanmıştır.



Şekil 1.68. İdarubisin molekülü

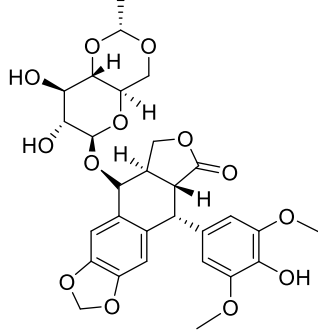
Bir antrasendion olan mitoksantron (MXT) (Şekil 1.69) antrasiklinlerin sentetik analogu olup, bu ilaçlarda görülen kardiyotoksisiteyi en aza indirmek için geliştirilmiştir. Kardiyotoksitesinin büyük ölçüde daha az olmasından dolayı, doksorubisin ve daunorubisin yerinde bazen kullanılmaktadır. Bu türevin orijinal yapısı planar polisiklik aromatik halkayı içermektedir. FDA, mitoksantronu ilk olarak 1987 yılında onaylamıştır. FDA tarafından prostat kanserinin tedavisi için 1996'da onay almıştır. Tedavide ilk sıra olarak pediatrik ve yetişkin akut lösemi, ikinci sıra olarak göğüs-prostat kanserinde ve hematolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. Buna ek olarak, mitoksantron FDA tarafından 2000 yılında nörolojik zafiyetteki ilerlemeyi azaltmak ve multipl sklerozu olan hastalarda nüks oranını azaltmak için onay almıştır. Topo II zehri gibi davranması yanında MXT antrasiklinler gibi, yapısından ötürü DNA bazları arasında interkalasyon, katılma ürünleri, ICL'leri ve ROS'ları oluşturabilmektedir. DOX ile aynı sitotoksositeye sahiptir ancak daha az kardiyotoksiktir. Daha az kardiyotoksik olması redoks reaksiyonlarına girme eğiliminin daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şekil 1.69. Mitoksantron molekülü

Podophyllum peltatum bitkisinden izole edilen doğal bir ürün olan podofilotoksin, etoposidin (Şekil 1.70) sentezinde kullanılmaktadır. Etoposid, en sık kullanılan antikanser ilaçlardan biridir ve bir çok solid tümörde kullanılır. Bu tümörlere örnek olarak; küçük hücreli akciğer kanserleri, testiküler ve germ hücre tümörleri, endokrin tümörleri, osteosarkomlar ve Ewing'in sarkomları, nöroblastomalar ve Kaposi sarkomalar örnek verilebilir. Etoposid, topoizomerez II enzimlerini hedeflediği belirlenen ilk ilaçlardan biridir. Aynı zamanda bu ilaçların Topo II cleavage-komplekslerini hedeflemede klinik kullanımdaki en seçici örneğidir.

DNA interkalasyon ajanı olarak etki göstermez, ana etki mekanizması DNA-enzim kompleksi oluşumunu sağlamaktır (Bromberg ve ark., 2003).



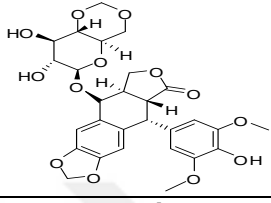
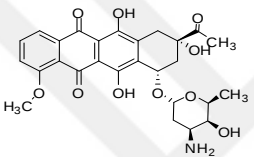
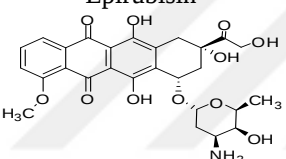
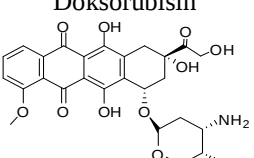
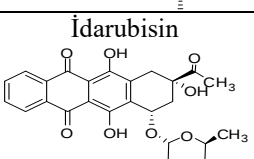
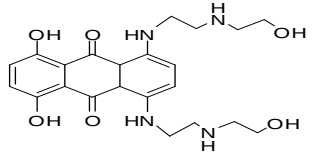
Şekil 1.70. Etoposid molekülü

Topo II zehirlerinin kanser tedavisindeki etkinliklerine karşın, kullanımları sınırlıdır. İlk olarak, antrasiklinlerin ve MXT'nin kullanımı kardiyotoksisiteyi nedeniyle sınırlıdır. Bu toksisite DOX'a kıyasla MXT'de daha düşüktür. İkinci olarak, ilaç tarafından indüklenen translokasyonların neden olduğu ikincil malignitelerin oluşması (terapiyle ilişkili akut myeloid lösemi), Topo II'yi Topo II zehirleriyle hedeflemede karşılaşılan önemli bir yan etkidir. Çalışmalar gösteriyor ki, Topo IIα'dan önce Topo IIβ, Topo II'ye hedefli ilaçlardaki bu yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle, bu ilaçların indüklediği sekonder maligniteleri veya yan etkileri azaltmak adına α -izoformunun spesifik inhibitörlerinin geliştirilmesi önem arz etmektedir.

Diğer sınıf olan, Topo II katalitik inhibitörleri farklı bir mekanizmaya sahiptir. ATP yoresine bağlanarak, ATP hidroliz adımını engellerler ve enzimi kapalı kelepçelenmiş halde bırakırlar. Bu sayede DNA cleavage'i bloke ederler veya enzimin DNA'ya bağlanmasını engellerler. Bu bileşiklerin en önemli sınıfı bisdioksopiperazinlerdir. [ICRF-154, ICRF-159, ICRF-193, ICRF-187 (deksrazoksan)] Düşük antitümör etkinliklerinden dolayı antitümör ilaç olarak değil, antrasiklin kardiyotoksisitesini önlemek için kullanılırlar. Bisdioksopiperazinler ATP hidrolizini önlerler. Aynı zaman da proteini kapalı bir kelepçe halinde mühürleyip DNA iplik pasajından sonraki reaksiyonu inhibe ederler. Bu mekanizmanın sonucu olarak, DNA kırılmaları indüklenir.

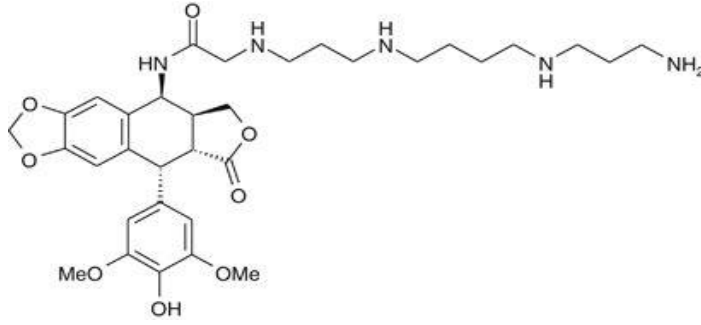
Günümüzde FDA onayı almış Topo II enzim inhibitörü ilaçlar Çizelge 1.7’de, Faz çalışmalarında yer alan bileşikler Şekil 1.71-1.74 arası ve doğal kaynaklardan elde edilen Topo II enzim inhibitörleri ise Çizelge 1.8’de gösterilmiştir.

Çizelge 1.7. Topoizomeraz II inhibitörü ilaçlar

İsim	Tür	Yan Etkiler	Dozaj Formu	FDA Onay Tarihi
Etoposid 	Topoizomeraz II enzim inhibitörü	Anafilaktoid reaksiyonlar, nefrolityaz, alopesi,eritem, ürtiker, hiperfosfatemi, bulantı, kusma, hipotansiyon	25,50,100 mg kapsül 50 mg (2.5 ml), 100 mg (5 ml) enjektabl	
Daunorubisin 	Topoizomeraz II enzim inhibitörü	Alopesi,bulantı, kusma, diyare kardiyotoksisite	20, 50 mg enjektabl	Daunorubisin 1979 Lipozomal Daunorubisin 1996
Epirubisin 	Topoizomeraz II enzim inhibitörü	Anemi,bulantı, kusma, kalp ritminde bozukluk, ışığa karşı duyarlılık, alopesi	10, 50, 100, 200 mg enjektabl	Eylül 1999
Doksorubisin 	Topoizomeraz II enzim inhibitörü	Bulantı,kusma, nötropenia,kardi-yak bozukluklar, el-ayak sendromu	10, 20, 50 mg enjektabl	Kasım 1995
İdarubisin 	Topoizomeraz II enzim inhibitörü	Alopesi,ürtiker, abdominalağrı, bulantı,diyare, ateş, doku nekrozu, anemi, lökopeni, kardiyak bozukluklar	5 mg (5ml), 10mg (10 ml), 20 mg (20 ml) enjektabl	Eylül 1980
Mitoksantron 	Topoizomeraz II enzim inhibitörü	Anafilaktoid reaksiyonlar, lenfopeni, hamatüri, idrarda renklenme, alopesi, ürtiker, hipokalemi, abdonimal ağrı, bulantı, diyare, konjonktivit	20 mg (10ml) enjektabl	1987

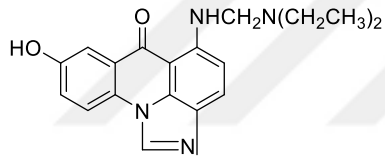
Faz çalışmalarında olan topoizomerez II inhibitörleri

F14512



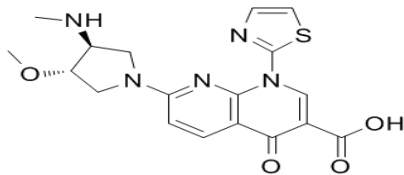
Şekil 1.71. Faz II çalışmasında olan F14512 bileşiğinin yapısı (Kruezynski ve ark., 2013)

C-1311



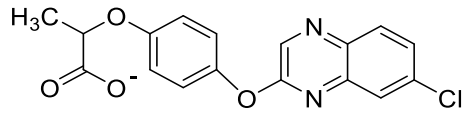
Şekil 1.72. Faz II çalışmasında olan C-1311 bileşiğinin yapısı (Bornhauser ve ark., 2015, Skladonowski ve ark., 1996)

Vasoreksin



Şekil 1.73. Faz III çalışmasındaki Vasoreksin'in yapısı (Bailly ve ark., 2012)

R(+)XK469



Şekil 1.74. R(+)-XK469 bileşiğinin yapısı (Mazarska ve ark.,2003)

Çizelge 1.8. Doğal Kaynaklı Topoizomeraz II İnhibitörleri (Jain ve ark., 2017)

Bileşik İsmi	Kaynak	Hedef	İnhibitör Çeşidi
(-)-Xanthatin 	<i>Xanthium strumarium</i>	TOP2A	Katalitik inhibitör
Tricitrinol B 	<i>Penicillium citrinum</i>	TOP2A	Zehir
Daurinol 	<i>Haplophyllum dauricum</i>	TOP2A	Katalitik inhibitör
Fisetin 	Meyve-sebzelerde	TOP1, TOP2	Katalitik inhibitör
Myricetin 	Meyve- sebzelerde	TOP1, TOP2	Zehir

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez, Saflaştırma İşlemleri ve Yapı Analizlerinde Kullanılan Gereçler

Sentezlenen bileşiklerin Mass (Kütle) analizleri, Waters2965 AllianceMikromassZQ LC/ MS spektrometresinde Elektrosprey İyonizasyonu (ESI) yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime noktası tayini Büchi B540 cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin IR analizleri , AgilentCary 630 FTIR-Diamond ATR¹spektrofotometresinde doğrudan numune kullanılarak yapılmıştır. NMR analizleri, ¹H-NMR spektrumları şeklinde VarianMercury 400 High PerformanceDigital FT-NMR Spektrometre cihazında 400 MHz.'de gerçekleştirilmiştir ve ¹³C NMR spektrumları şeklinde de VarianMercury 400 High PerformanceDigital FT-NMR Spektrometre cihazında 100 MHz.'de gerçekleştirilmiştir. İç standart madde olarak tetrametilsilan (TMS), çözücü olarak dimetilsülfoksit-*d*₆ (DMSO-*d*₆) kullanılmıştır. Elementel analizler, Leco-CHNS-932 Elementel Analiz cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Sentez çalışmalarında reaksiyonlardaki gelişimi izlemek, elde edilen bileşiklerin saflık derecelerini saptamak amacıyla, ince tabaka kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Bu amaçla SilicaGel 60 GF₂₅₄ aliminyum plaklardan (Merck) yararlanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin uygun çözücü sisteminde sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra plaklar açık havada kurutulmuştur. Lekelerin belirlenmesi için 254 ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığı veren Camag UV Lambasından yararlanılmıştır.

2.2. Sentez, Saflaştırma ve Analiz İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sentez ve saflaştırma basamaklarında, 2-amino-5-nitrofenol (Fluka), 2-amino-4-nitrofenol (Fluka), 4-*tert*-bütilbenzoik asit (Aldrich), 2,3-dimetilbenzoik asit (ega-chemie), 4-(trifluorometil)benzoik asit (acros), 4-izopropilbenzoik asit (TCI), 3,5-dimetilbenzoik asit (ega-chemie), 3-metiltiyobenzoik asit (aesar), 2,4-dimetilbenzoik

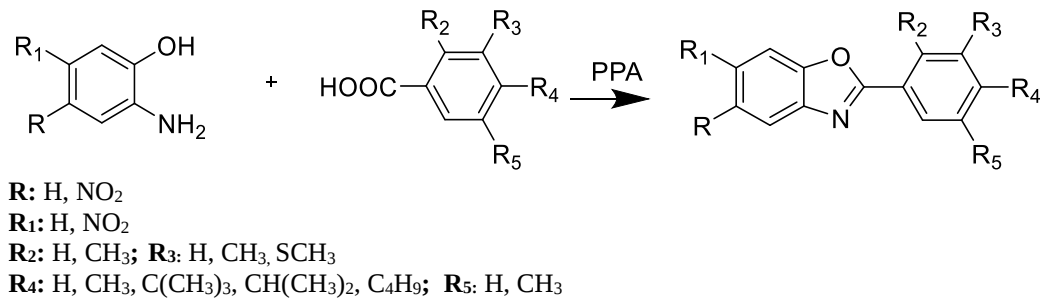
asit (ega-chemie), 2,5-dimetilbenzoik asit (ega-chemie), 2-amino-3-hidroksipiridin (ega-chemie), ethanol (Aldrich), kloroform (Merck), etilasetat (Merck), sodyum hidroksit (Merck), n-hekzan (Merck), polifosforikasit (PPA) (Acros), diklorometan (Carlo Erba), dimetilsülfoksit- d_6 (DMSO- d_6) (Merck) kullanılmıştır.

2.3. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma Yöntemleri

2.3.1. Elde Edilen 2-(Süstitüefenil)-5 (veya 6)-nitrobenzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Metot 1)

0,01 mol 2-amino-4(veya 5)-nitrofenol ve 0,015 mol uygun karboksilik asit 24g polifosforik asit ile farklı ısı ve sürelerde geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Belirli süreden sonra reaksiyon içeriği alınıp buza dökülerek %10'luk NaOH çözeltisi ile alkali yapıldı. Çökelek süzülerek alındı, etanolde çözöldü. Etanolü çözelti ısıtılarak aktif kömür ile rengi giderildi, safsızlıklardan arındırıldı. Çözeltinin etanolü uçurularak kristallendirildi. Kristaller süzülerek alındı. Etüvde kurutuldu.

Sentezi yapılan moleküllerin elde edilişi Şekil 2.1'de verilen reaksiyon denkleminde göre gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.1. 2-(Süstitüefenil)-5(veya6)-nitrobenzoksazol Türevi Bileşiklerin Sentez Şeması

Şekil 2.1'de verilen sentez yönteminin uygulaması sonucunda 17 adet bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bileşikler Çizelge 2.1' de verilmiştir. Bu bileşiklerden **1a**,

1c, 1j, 1l kodlu bileşikler hariç geriye kalan **1b, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 1i, 1k, 1m, 1n, 1o, 1p, 1r** kodlu bileşikler ilk defa bu çalışmada elde edilmiştir.

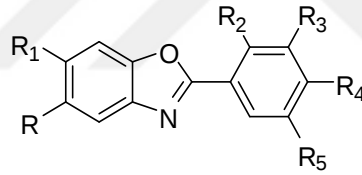
Sentez çalışmaları esnasında reaksiyonların yürüyüşünü izlemek, R_f değerlerini tespit etmek ve elde edilen maddelerin saflık derecelerini bulmak amacıyla İnce Tabaka Kromatografisi'nden (İTK) yararlanıldı. Bunun için Silikagel 60 GF₂₅₄ alüminyum plakalardan yararlanıldı. Çalışmada kullanılan çözücü sistemleri aşağıda verilmiştir.

Çözücü sistemi (S):

n-Hekzan: Etil asetat (3:1) (S₁)

Diklorometan: Metanol (30:1) (S₂)

Çizelge 2.1. Sentezlenen benzoksazol türevi bileşikler (**1a-1r**)



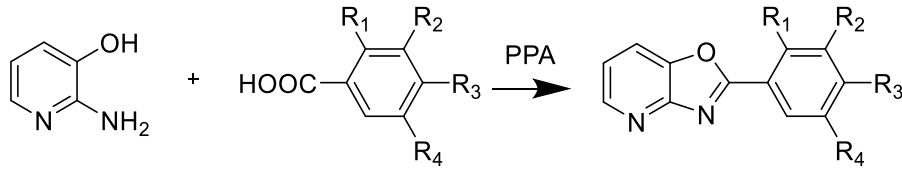
Bileşiklerin kodu	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1a	NO ₂				C(CH ₃) ₃	
1b	NO ₂				CH(CH ₃) ₂	
1c	NO ₂				CF ₃	
1d	NO ₂			SCH ₃		
1e	NO ₂		CH ₃	CH ₃		
1f	NO ₂		CH ₃		CH ₃	
1g	NO ₂		CH ₃			CH ₃
1h	NO ₂			CH ₃		CH ₃
1i	NO ₂				C ₄ H ₉	
1j		NO ₂			C(CH ₃) ₃	
1k		NO ₂			CH(CH ₃) ₂	
1l		NO ₂			CF ₃	
1m		NO ₂	CH ₃	CH ₃		
1n		NO ₂	CH ₃		CH ₃	
1o		NO ₂	CH ₃			CH ₃
1p		NO ₂		CH ₃		CH ₃
1r		NO ₂			C ₄ H ₉	

Sentezleri gerçekleştirilen maddelerin çözücü sisteminde sürüklenmeleri tamamlandıktan sonra plakalar açık havada kurutuldu. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığından yararlanıldı.

2.3.2. Elde Edilen 2-(Süstitüefenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin Türevi Bileşiklerin Sentezleri, Reaksiyon Denklemleri ve Saflaştırma Yöntemleri (Metot 2)

0,01 mol 2-amino-3-hidroksipiridin ve 0,01 mol uygun karboksilik asit 24g polifosforik asit ile geri çeviren soğutucu altında uygun ısı ve sürelerde ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon içeriği buza döküldü ve %10'luk NaOH ile alkali yapıldı. Çökelek süzülerek alındı, etanolde çözüldü. Etanollü çözelti ısıtılarak aktif kömür ile rengi giderildi, safsızlıklardan arındırıldı. Çözeltinin etanolü uçurularak kristallendirildi. Kristaller süzülerek alındı. Etüvde kurutuldu.

Sentezi yapılan moleküllerin elde edilişi Şekil 2.2'deki reaksiyon denklemine göre gerçekleştirilmiştir.



R₁, R₄: H, CH₃
R₂: H, CH₃, SCH₃

R₃: H, CH₃, CF₃, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, C₄H₉

Şekil 2.2. 2-(Süstitüefenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin Türevi Bileşiklerin Sentez Reaksiyon Şeması

Şekil 2.2'de verilen sentez yönteminin uygulanması sonucunda 9 adet bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bileşikler Çizelge 2.2'de verilmiştir. Bu bileşiklerden **2b** ve **2j** kodlu bileşikler ilk defa bu çalışmada elde edilmiştir.

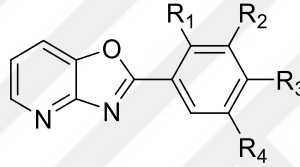
Sentez çalışmaları esnasında reaksiyonların yürüyüşünü izlemek, R_f değerlerini tespit etmek ve elde edilen maddelerin saflık derecelerini bulmak amacıyla İnce

Tabaka Kromatografisi'nden (İTK) yararlanıldı. Bunun için Silikagel 60 GF₂₅₄ aliminyum plakalardan yararlanıldı. Çalışmada kullanılan çözücü sistemi aşağıda verilmiştir.

Çözücü sistemi (S):

Diklorometan: Metanol (30: 1) (S₂)

Çizelge 2.2. Sentezlenen oksazolo[4,5-*b*]piridin türevi bileşikler (2a-2j)



Bil. Kodu	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
2a			C(CH ₃) ₃	
2b			CH(CH ₃) ₂	
2c			CF ₃	
2d		SCH ₃		
2e	CH ₃	CH ₃		
2f	CH ₃		CH ₃	
2g		CH ₃		CH ₃
2h	CH ₃			CH ₃
2j			C ₄ H ₉	

2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Çalışmada sentezlenen 26 adet test bileşiğinin insan topoizomera IIα (hTopo II) enzimi üzerindeki inhibisyon potansiyellerini belirlemeye yönelik biyolojik aktivite çalışmaları Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji A.B.D’da Dr. Egemen Foto ve Dr. Fatma Zilifdar tarafından gerçekleştirilmiştir.

2.4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılan tris baz ve etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) AppliChem'den, tris-HCl Genaxis'den, glasiyel asetik asit, sodyum klorür (NaCl), sodyum dodesil sülfat (SDS), 2-merkapt etanol, gliserol Merck'den), fenil metan sulfonil florid (PMSF), agaroz, etidyum bromür (EtBr), brom fenol mavisi, ksilen siyanol ise Sigma'dan temin edilmiştir.

Deneylerde substrat olarak kullanılan *pBR322* plazmid DNA'sı (4361 baz çifti uzunluğunda, %90' dan fazla oranda süper kıvrımlı formda, saflığı $A_{260}/A_{280} = 1.8$) MBL Fermentas'dan sağlanmıştır. Enzim kaynağı olarak kullanılan insan rekombinant topoizomerez II α enzimi Amersham, Biosciences'dan sağlanmıştır.

Test bileşikleri dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözülerek her deneyden önce taze olarak farklı konsantrasyonlarda (50mM – 100mM) stok çözeltileri hazırlanmıştır. DMSO'nun kullanılan tüm enzimler ile etkileşime girip girmediği öncelikle kontrol edildi ve bu çözücünün %10'luk konsantrasyonunun herhangi bir negatif etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir.

DNA topoizomerez II için ETOP pozitif kontrol olarak kullanıldı. ETOP, DMSO içerisinde; EtBr ise hem jellerin boyanması hem de jellerin hazırlanması için 2,5 mg/ml konsantrasyonda steril saf su içerisinde hazırlanmıştır ve +4°C'de buzdolabında saklandı. Topoizomerez ile yapılan bütün deneyler buz üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Bütün deneylerde DNA örneklerinin elektroforeze uygulanabilmesi için 6x yükleme çözeltisi (% 0.09 bromfenol mavisi, % 0.09 xylene cyanol FF, % 60 gliserol ve 60 mM EDTA) kullanılmıştır. Elektroforetik yürütmeler için TAE (Tris-Asetat-EDTA) pH:8.0 tamponu kullanılmıştır.

2.4.2. Benzoksazol türevlerinin hTopoII enzimine etkisinin relaksiyon yöntemi ile belirlenmesi

Çalışmaya başlamadan önce pBR322 plazmid DNA' sının hTopoII enzimi aracılığıyla relaks forma dönüştürülmesi ve enzimin maksimum aktivitesi için optimum koşullar belirlenmiştir.

Deney sisteminin optimizasyonu için 0.5, 1, 2, 4 ve 5 ünite enzim miktarları, 0.1, 0.2, 0.3 µg plazmit DNA miktarları, uygun ATP konsantrasyonu (1 mM ekstra ATP varlığı ve yokluğu), ve 30, 60 ve 90 dk inkübasyon süreleri denenmiştir. 1 ünite enzimin 0.1µg DNA ile 1 saat inkübe edildiği koşullar en uygun parametreler olarak belirlenmiş ve tüm deneyler bu koşullarda yapılmıştır.

Topoizomerez II için ünite tanımı: 1 ünite enzim, 0,1 µg süper kıvrımlı DNA' yı, 37 °C sıcaklıkta ve 1 saat inkübasyon süresinde relaks hale dönüştürebilen enzim miktarıdır.

Test bileşiklerinin hTopoII enzmi üzerine inhibisyon etkilerinin araştırılması için kullanılan relaksiyon yönteminde; reaksiyon ortamına (10 mM Tris-HCl pH= 7.9, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 15 µg/ml BSA, 1 mM ATP) 0,1 µg pBR322 süper kıvrımlı plazmit DNA, 1 ünite DNA topoizomerez IIα enzimi ve test bileşiklerinin farklı konsantrasyonu ilave edilerek son hacim distile su ile 10 µl'ye tamamlanmıştır. 1 saat, 37°C'de inkübasyon sonunda reaksiyon % 1 SDS ilave edilerek durduruldu ve 6x yükleme çözeltisi eklenen örnekler %1'lik agaroz jelde, TAE tamponu (pH 8) içerisinde 45 voltta ve oda sıcaklığında 3 saat yürütülmüştür. Elektroforezden sonra jeller etidyum bromür ile boyanıp, ultraviyole ışığı altında fotoğraflanmıştır. Deneylerde topoizomerez IIα enzimi için pozitif inhibitör olarak etoposid (100 µM) kullanılmıştır (Halligan ve ark.,1985).

Öncelikle test bileşiklerinin 3mM konsantrasyonları uygun reaksiyon tamponu içerisinde pBR322 plazmid DNA'sı ve hTopoII enzimi ile inkübe edilip, bileşiklerin

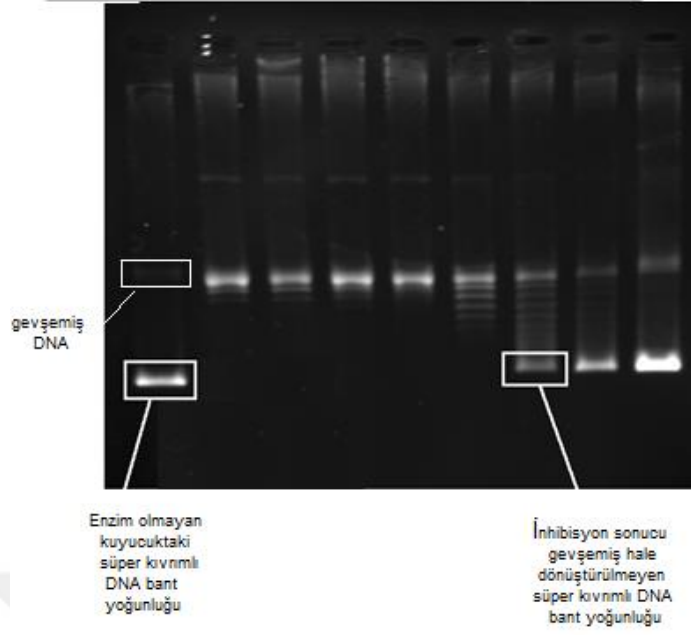
enzim aktivitesi üzerine inhibisyon etkilerinin olup olmadığı yatay agaroz jel elektroforezinde taranmıştır. Bu konsantrasyonda inhibisyon gösteren bileşikler IC₅₀ değerlerinin saptanması amacıyla farklı konsantrasyonlarda test edilmiştir.

2.4.3. Relaksiyon yöntemi jel görüntülerinin değerlendirilmesi

Test bileşiklerinin DNA topoizomerez II enzimi üzerindeki % enzim inhibisyonlarının hesaplanması için öncelikle deneyler sonucunda elde edilen jel görüntüleri kaydedildi. Jel görüntülerindeki DNA bantlarının analizi PSBAS 2.08e programı (Isotopenmenßgerate GmbH) ve KODAK MI jel görüntüleme sistemi programı ile gerçekleştirildi. Jel görüntüleme ve analiz sistemi ile DNA bant yoğunlukları ölçüldükten sonra her kimyasal bileşik için % inhibisyon değeri,

$$\% \text{ inhibisyon} = [\text{OD}_{\text{sDNA}} / \text{OD}_{\text{ksDNA}}] \times 100$$

(OD_{sDNA} = İnhibisyon sonucu gevşemiş hale dönüştürülmeyen süper kıvrımlı DNA bant yoğunluğu, OD_{ksDNA} = Enzim olmayan kuyucuktaki süper kıvrımlı DNA bant yoğunluğu) formülü ile hesaplanmıştır [Park ve ark., 2004] (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Topoizomerez enzim aktivitesinin değerlendirmesine ait örnek jel görüntüsü

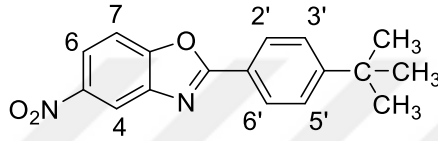
Test edilen bileşiklerin denenen her bir konsantrasyonu için yukarıda verilen formül kullanılarak % inhibisyon değerleri belirlendikten sonra S-Probit analizi ile %50 inhibisyona neden olan konsantrasyonları gösteren IC_{50} değerleri belirlenmiştir.

Topoizomerez enziminin aktivitesi üzerinde %50 inhibisyon etkisi gösterebilen bileşikler topoizomerez inhibitörleri olarak kabul edilmektedir (Cho, et al., 2000; Park et al., 2004). Bir bileşiğin %50 inhibisyon gösterdiği konsantrasyon ne kadar düşükse bu bileşik o kadar güçlü topoizomerez inhibitörü olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları

3.1.1. 2-(4-*tert*-Bütilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1a)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 130°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-4-nitrofenol, 0,015 mol (2,67 g) 4-*tert*-bütilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 36,80 verimle 1,09 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 158-161°C (158°C (Özden ve ark., 1987))

R_f : 0,83 (S₁)

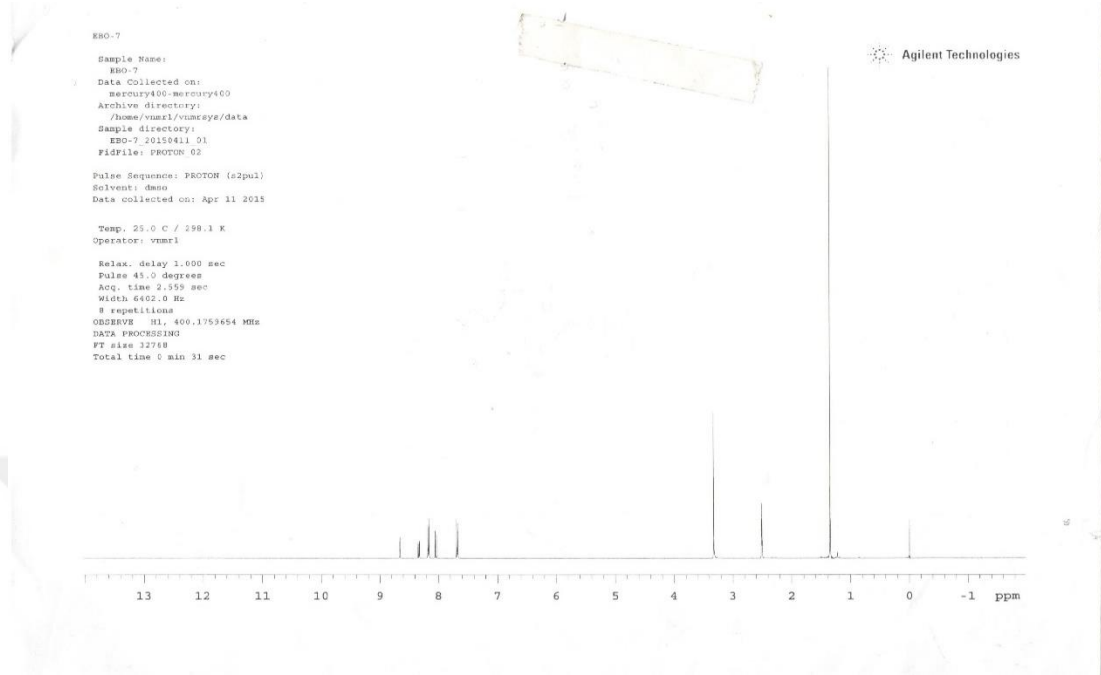
Molekül Ağırlığı : 296,32

Kapalı Formül: C₁₇H₁₆N₂O₃. 0,1 H₂O

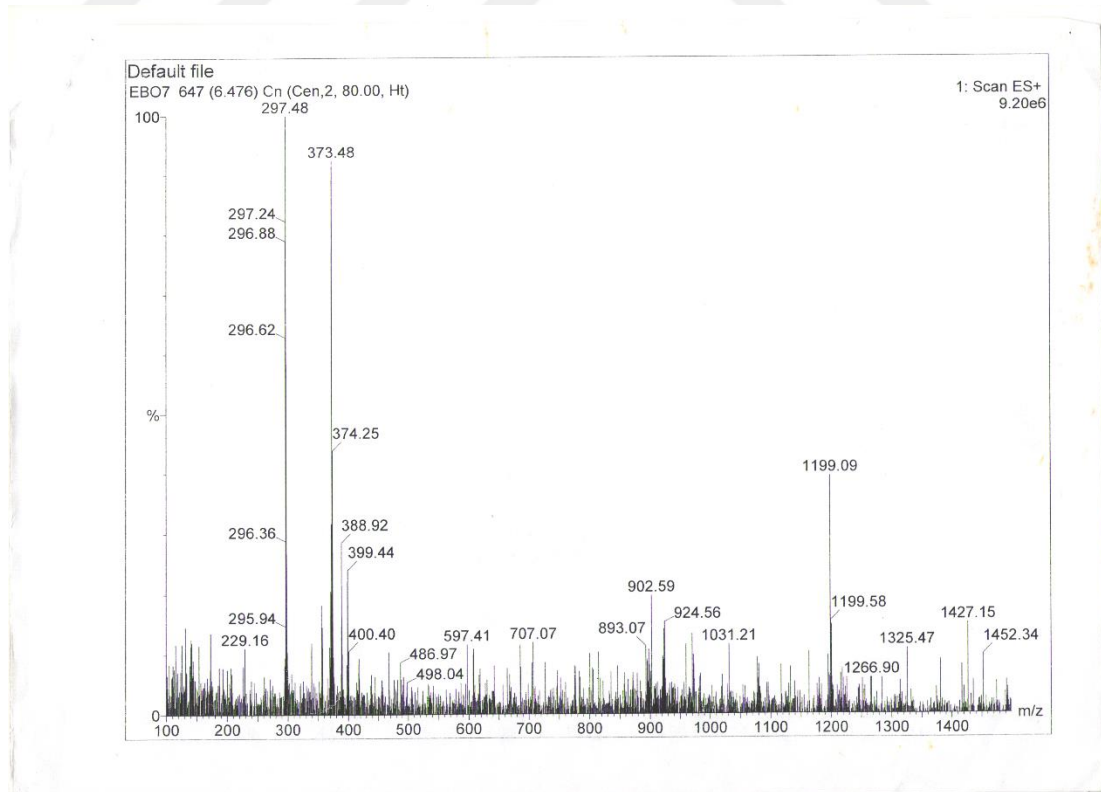
Elementel Analiz:	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	68,48	5,47	9,40
Bulunan :	68,14	5,72	9,82

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 1,34 (s, 9H, C(CH₃)₃ protonları); 7,68 (dd, 2H, *J*= 8,4 Hz, *J*= 2 Hz, H-3', H-5' konumlarındaki protonlar); 8,04 (d, 1H, *J*=9,2 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,17 (dd, 2H, *J*= 8,8 Hz, *J*= 2 Hz, H-2', H-6' konumlarındaki protonlar); 8,33 (dd, 1H, *J*= 9,2 Hz, *J*= 2,4 Hz, H-6 konumundaki proton); 8,65 (d, 1H, *J*= 2,4 Hz, H-4 konumundaki proton)

Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 297,48 (M⁺ + H) (% 100)

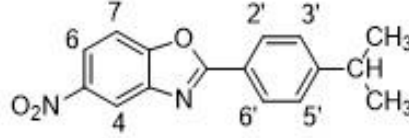


Şekil 3.1. 1a bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 3.2. 1a bileşiğinin kütle spektrumu.

3.1.2. 2-(4-İzopropilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1b)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 130°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-4-nitrofenol, 0,015 mol (2,463 g) 4-izopropilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 33,15 verimle 0,936 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 149 -153°C

R_f : 0,83 (S₁)

Molekül Ağırlığı : 282,29

Kapalı Formül: C₁₆H₁₄N₂O₃

Elementel Analiz;

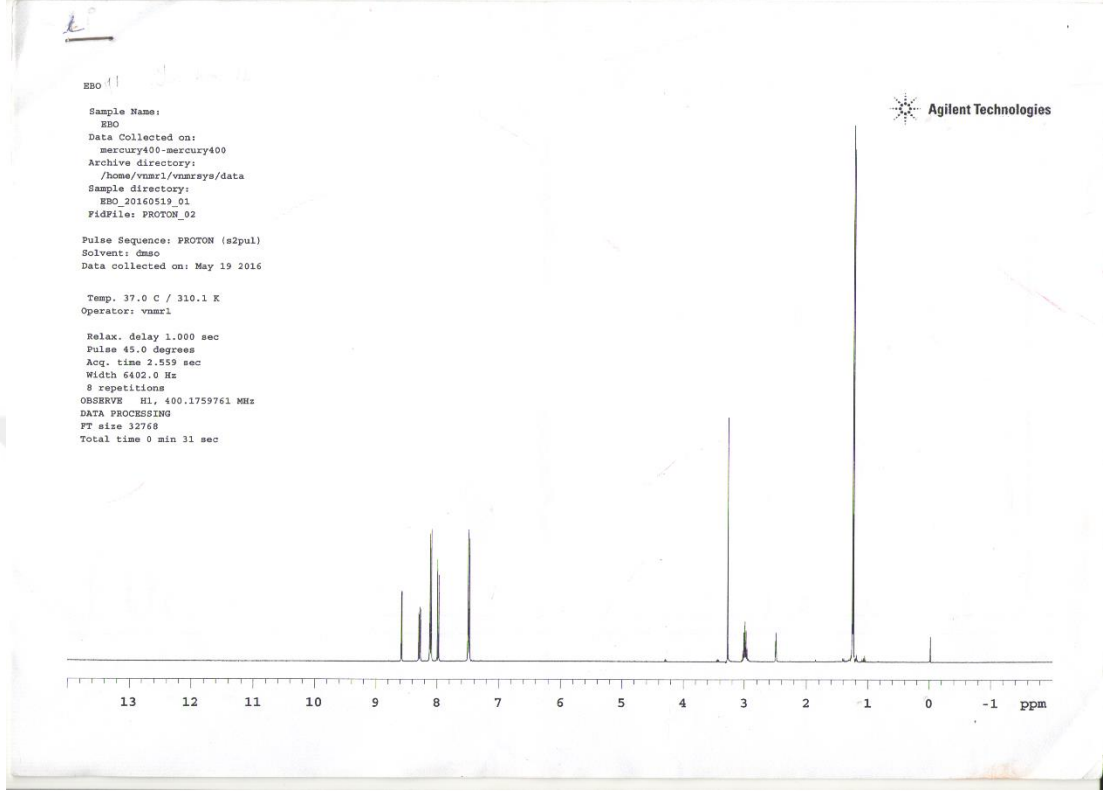
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	68,07	5,00	9,92
Bulunan :	68,16	4,87	9,88

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3117, 2961, 1556-1617, 1518, 1490, 1343, 1179-1256, 918 cm⁻¹

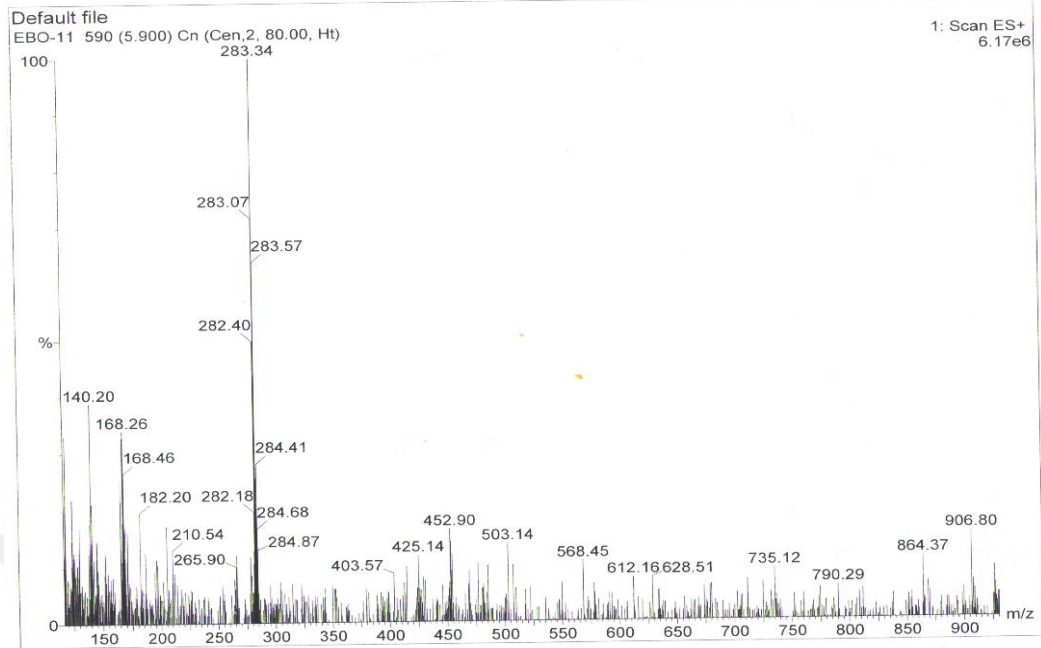
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 400 MHz); δ ppm; 1,24 (d, 6H, J= 6,8 Hz, CH₃ protonları); 2,95-3,02 (m, 1H, CH protonu); 7,48 (d, 2H, J= 8,8 Hz, H-3', H-5' konumlarındaki protonlar); 7,98 (d, 1H, J= 9,2 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,1 (d, 2H, J= 8,4 Hz, H-2', H-6' konumlarındaki protonlar); 8,28 (dd, 1H, J= 9,2 Hz, J= 2,4 Hz, H-6 konumundaki proton); 8,57 (d, 1H, J= 2,4 Hz, H-4 konumundaki proton)

¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz); δ ppm; 23,300; 33,419; 111,488; 115,321; 121,097; 122,971; 127,315; 127,764; 141,877; 141,925; 153,688; 153,833; 165,324

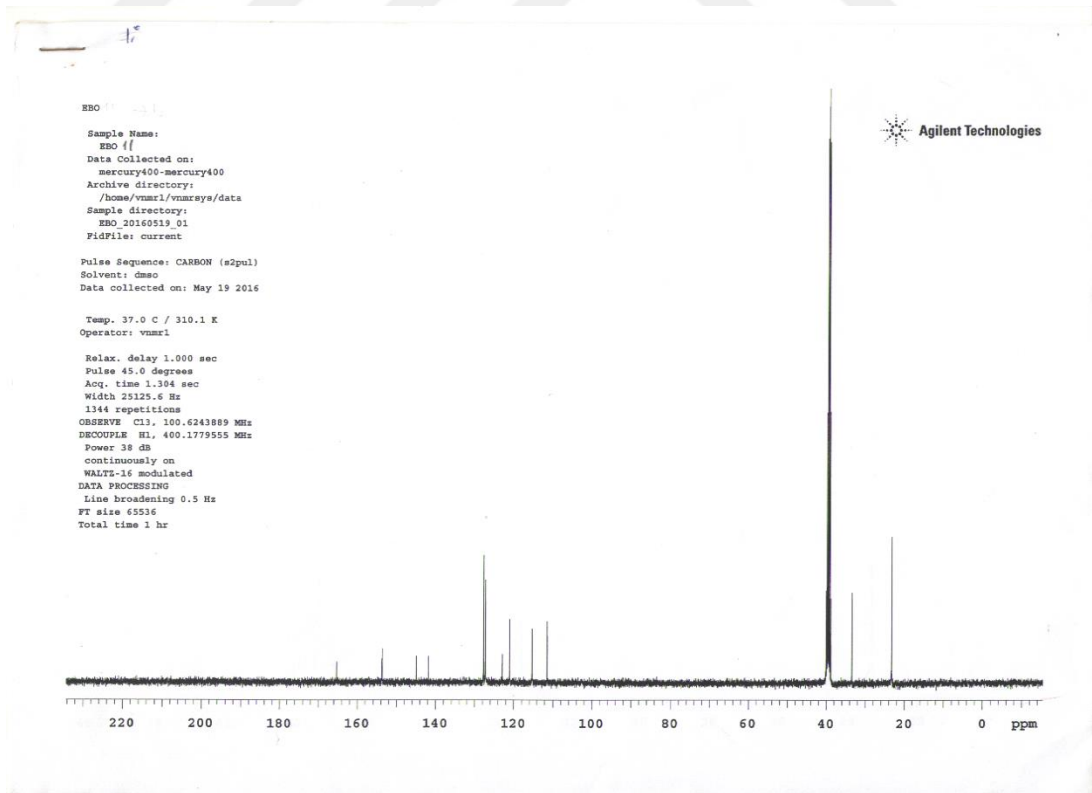
Kütle Spektromu m/e (%X) ; ES(+); 283,34 (M⁺ + H) (% 100)



Şekil 3.3. 1b bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.



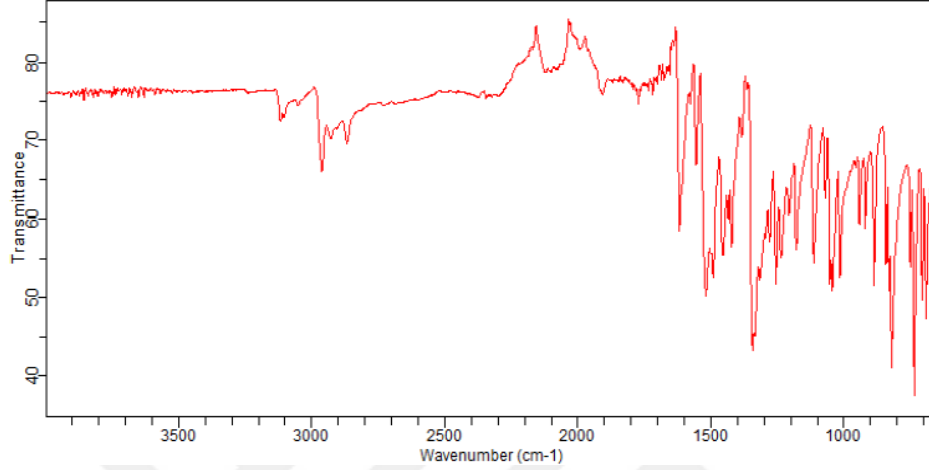
Şekil 3.4. 1b bileşiğinin kütle spektrumu.



Şekil 3.5. 1b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

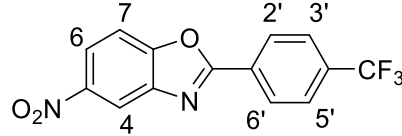
Sample ID: ebo11
Sample Scans: 32
Background Scans: 32
Resolution: 4
System Status: Good
File Location: C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\ebo11_2016-05-11T10-11-57.a2r

Method Name: TR Data Collect
User: Admin
Date/Time: 2016-05-11T10:11:57.7155712+03:00
Range: 4000 - 650
Apodization: Triangular



Şekil 3.6. 1b bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.3. 2-(4-(Triflorometil)fenil)-5-nitrobenzoksazol (1c)



Metot 2.3.1'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 130°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-4-nitrofenol, 0,015 mol (2,85 g) 4-(triflorometil)benzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 34, 09 verimle 1,05 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 141-146°C

R_f : 0,8 (S₁)

Molekül Ağırlığı : 308,21

Kapalı Formül: C₁₄H₇F₃N₂O₃

Elementel Analiz;

%C

%H

%N

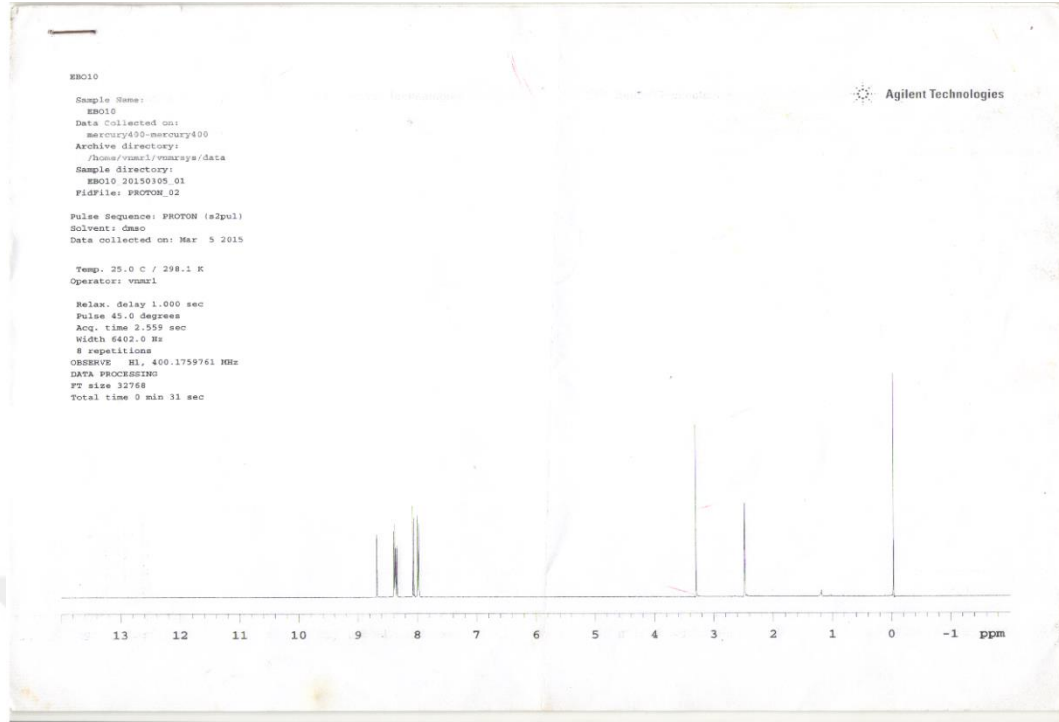
Hesaplanan :	54,56	2,29	9,09
Bulunan :	54,45	2,09	9,25

FT-IR Spektrumu ($\nu_{\max}$) ; 3112, 2908, 1504-1625, 1531, 1435, 1345, 1120, 1064-1112, 691-943 cm^{-1}

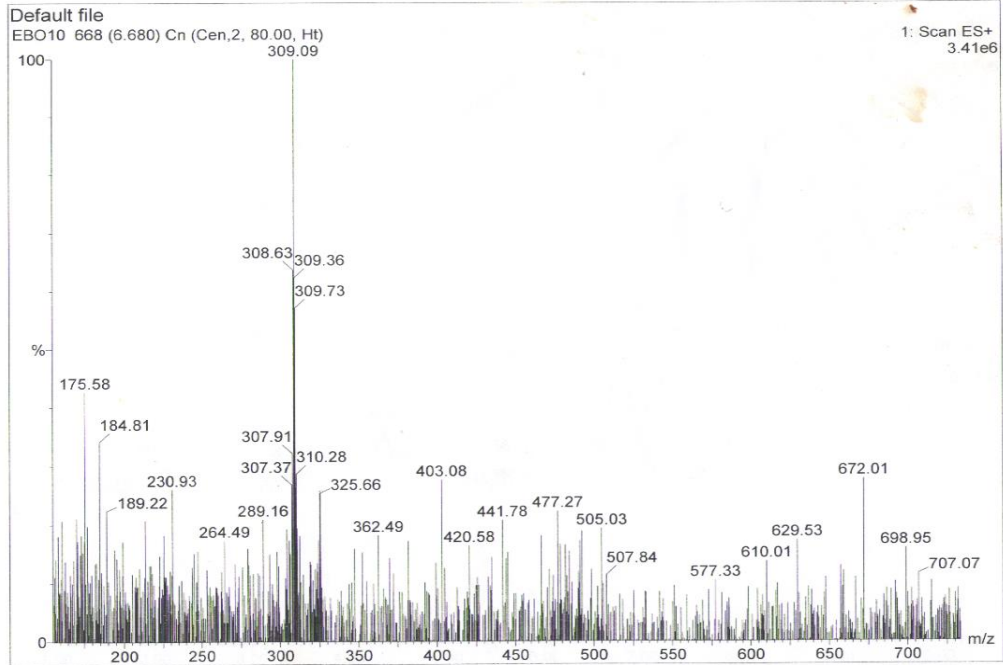
^1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6 , 400 MHz); δ ppm; 7,98 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H-2', H-6' konumlarındaki protonlar); 8,06 (d, 1H, J = 9,2 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,35 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz, H-6 konumundaki proton); 8,38 (d, 2H, J = 8 Hz, H-3', H-5' konumlarındaki protonlar); 8,68 (d, 1H, J = 2,4 Hz, H-4 konumundaki proton)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz); δ ppm; 112,044; 116,098; 121,958; 122,323; 125,036; 126,358; 128,511; 129,220; 131,963; 132,283; 141,602; 145,176; 154,016; 163,830

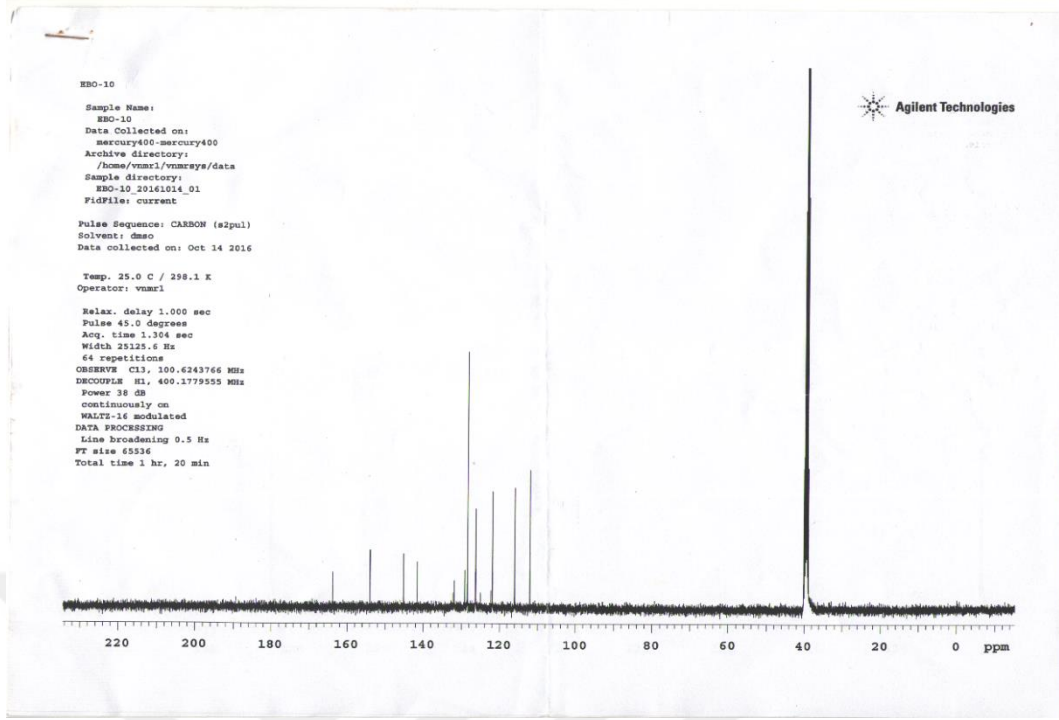
Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 309,09 ($\text{M}^+ + \text{H}$) (%100)



Şekil 3.7. 1c bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.

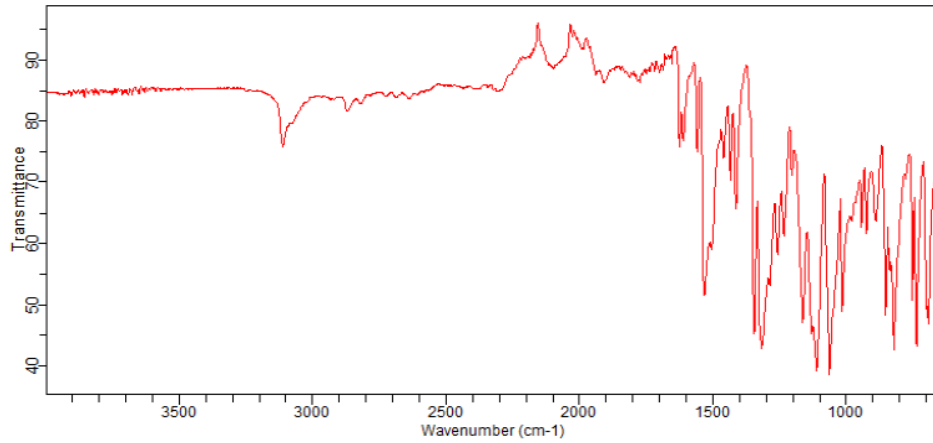


Şekil 3.8. 1c bileşiğinin kütle spektrumu.



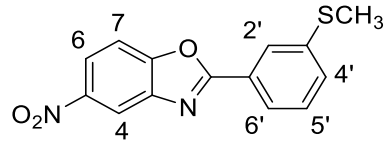
Şekil 3.9. 1c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

Sample ID:ebo10	Method Name:TR Data Collect
Sample Scans:32	User:Admin
Background Scans:32	Date/Time:2016-06-23T17:15:50.068359+03:00
Resolution:4	Range:4000 - 650
System Status:Good	Apodization:Triangular
File Location:C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\lebo10_2016-06-23T17-15-50.a2r	



Şekil 3.10. 1c bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.4. 2-(3-Metiltiyofenil)-5-nitrobenzoksazol (1d)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 130°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-4-nitrofenol, 0,015 mol 3-metiltiyobenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 30,33 verimle 0,8686 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 130-134°C

R_f : 0,85 (S₂)

Molekül Ağırlığı : 286,31

Kapalı Formül: C₁₄H₁₀N₂O₃S

Elementel Analiz;

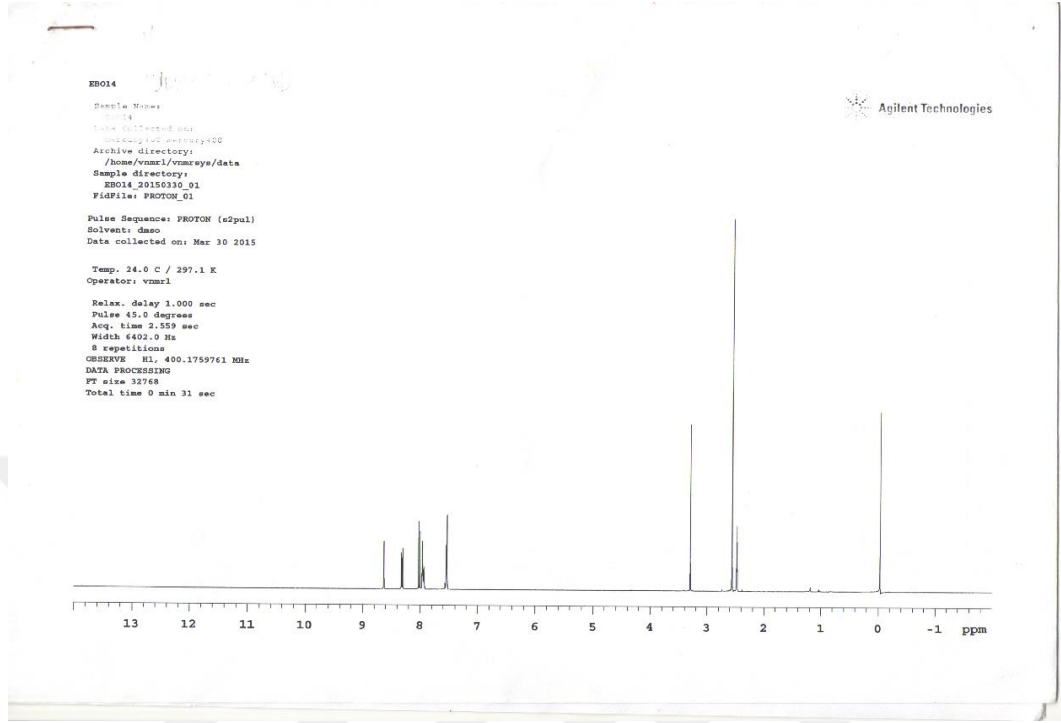
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	58,73	3,52	9,78
Bulunan :	58,94	3,44	9,92

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3101, 1574-1619, 1522, 1430, 1340, 1079-1267, 788-926 cm⁻¹

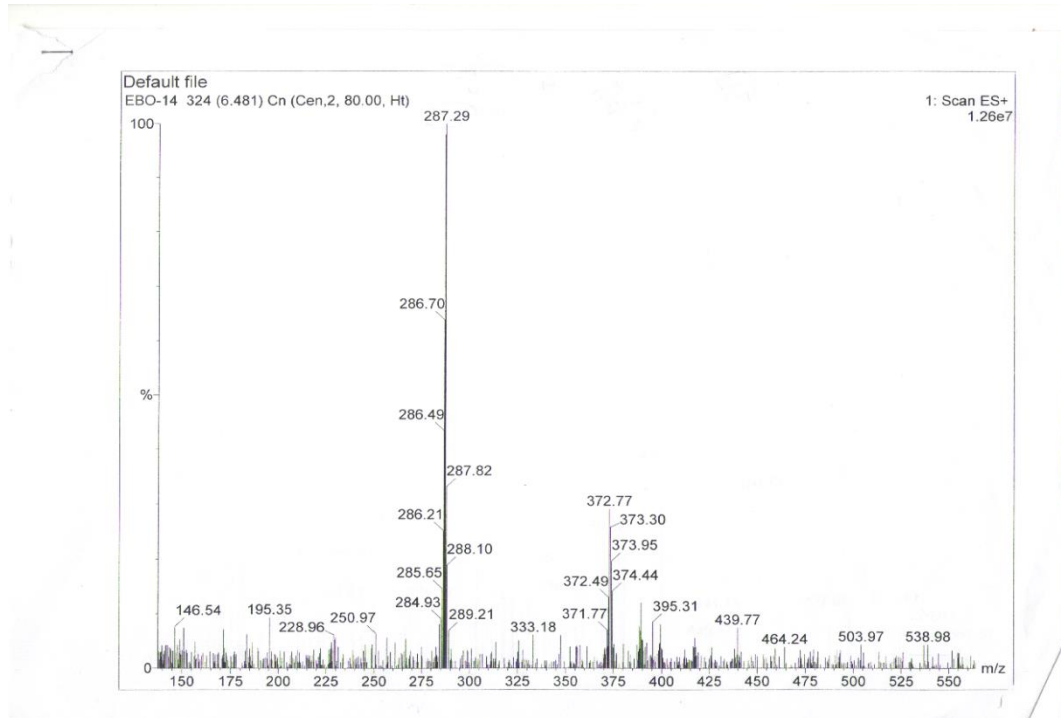
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 2,56 (s, 3H, CH₃ protonları); 7,52-7,57 (m, 2H, H-2', H-4' konumlarındaki protonlar); 7,93-7,96 (m, 2H, H-5', H-6' konumlarındaki protonlar); 8,01 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,31 (dd, 1H, *J*= 9,2 Hz, *J*= 2,4 Hz, H-6 konumundaki proton); 8,63 (d, 1H, *J*= 2 Hz, H-4 konumundaki proton)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz); δ ppm; 14,341; 111,750; 115,666; 121,488; 123,888; 123,911; 126,083; 129,779; 129,870; 140,089; 141,682; 144,996; 153,889; 164, 725

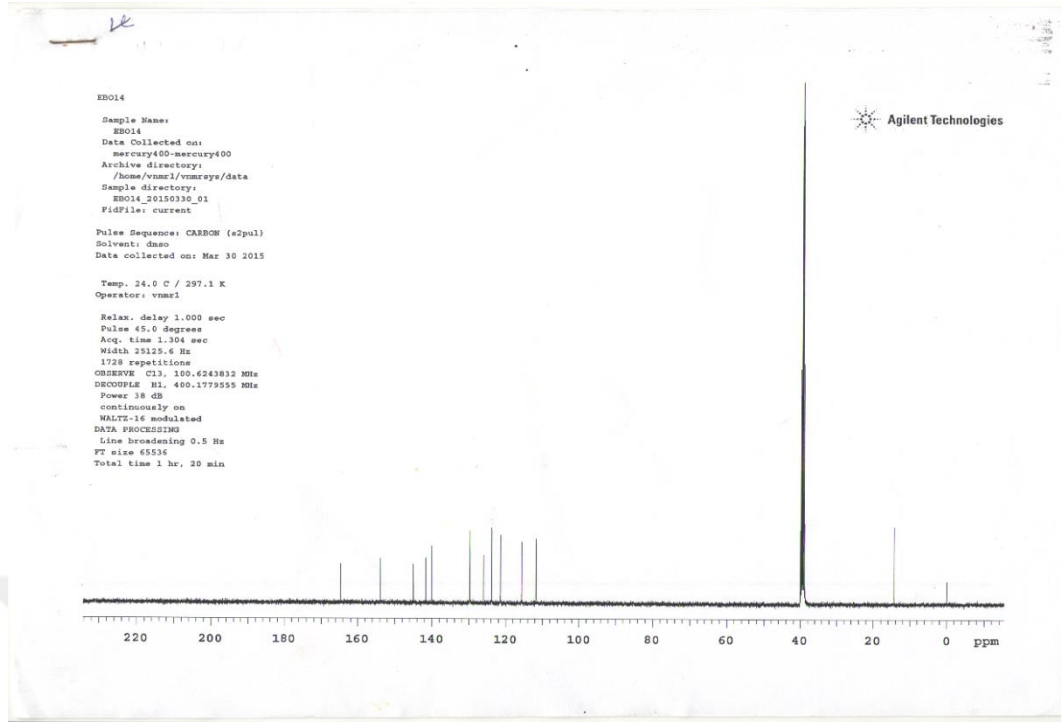
Kütle Spektrogramu m/e (%X) ; ES(+); 287,29 (M⁺ + H) (% 100)



Şekil 3.11. 1d bileşiğinin ¹H-NMR spektrogramu.

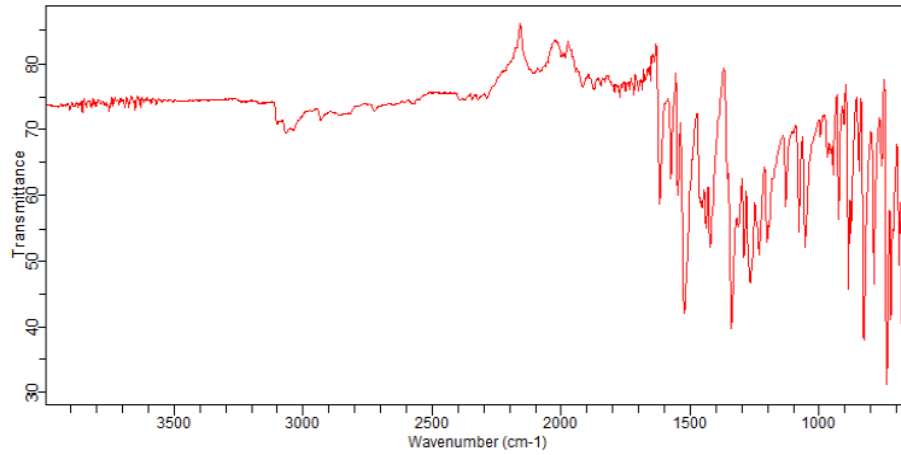


Şekil 3.12. 1d bileşiğinin kütle spektrogramu.



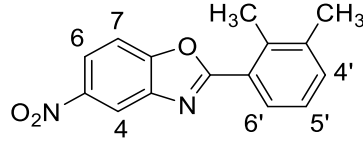
Şekil 3.13. 1d bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

Sample ID: ebo14	Method Name: TR Data Collect
Sample Scans: 32	User: Admin
Background Scans: 32	Date/Time: 2016-05-11T10:21:24.500943+03:00
Resolution: 4	Range: 4000 - 650
System Status: Good	Apodization: Triangular
File Location: C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\ebo14_2016-05-11T10-21-24.a2r	



Şekil 3.14. 1d bileşiğinin FT-IR spektrumu

3.1.5. 2-(2,3-Dimetilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1e)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 120°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-4-nitrofenol, 0,015 mol (2,25g) 2,3-dimetilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 45,17 verimle 1,212 g saf ürün elde edildi.

E.N: 143-148°C

Rf: 0,8 (S₁)

Molekül Ağırlığı: 268,27

Kapalı Formül: C₁₅H₁₂N₂O₃

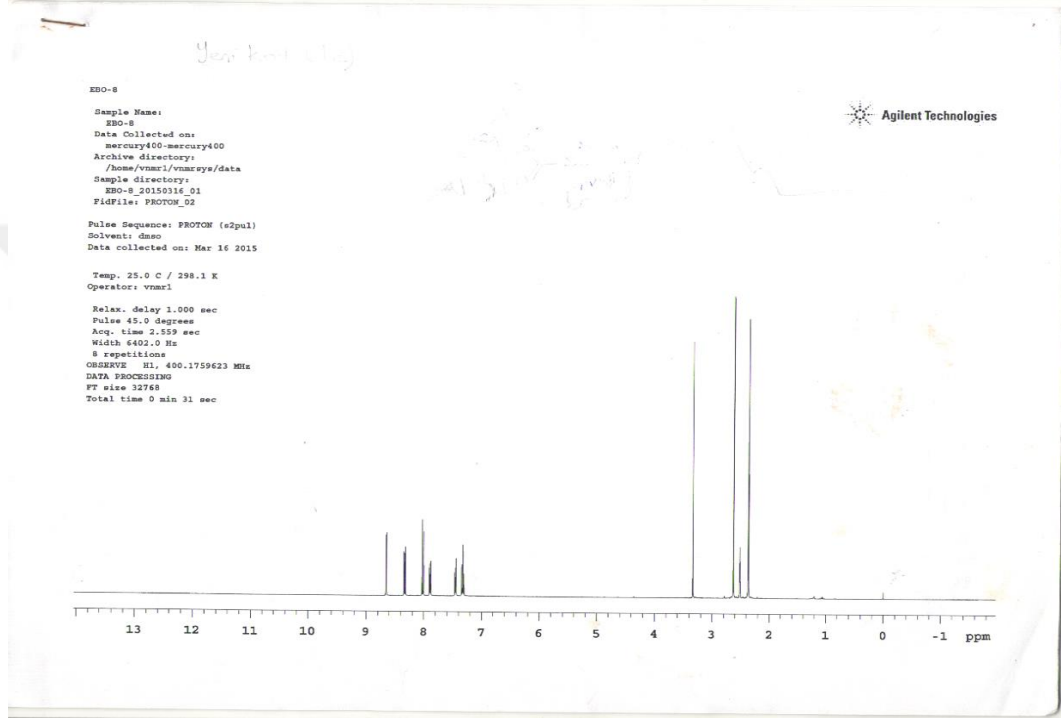
Elementel Analiz;	%C	%H	%N
Hesaplanan :	67,16	4,51	10,44
Bulunan :	67,23	4,59	10,49

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3106, 1522-1610, 1449, 1345, 1131-1248, 795-875 cm⁻¹

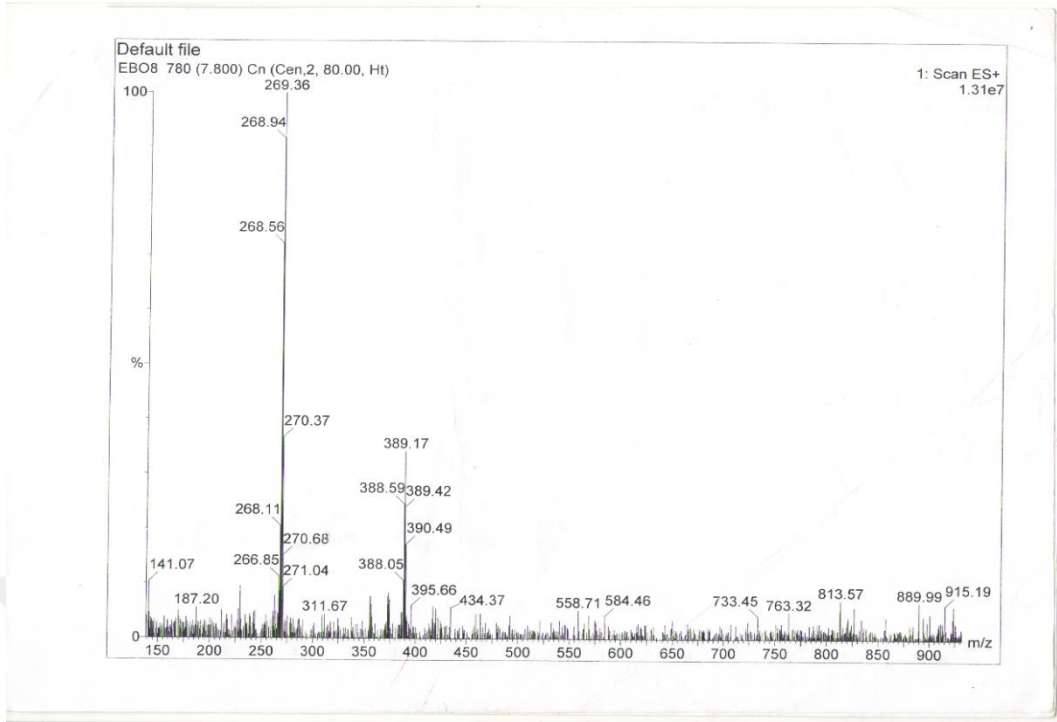
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 400 MHz); δ ppm; 2,36 (s, 3H, CH₃ protonları); 2,62 (s, 3H, CH₃ protonları); 7,32 (t, 1H, H-4' konumundaki proton); 7,45 (d, 1H, J= 7,6 Hz, H-7 konumundaki proton); 7,89 (d, 1H, J= 7,6 Hz, H-5' konumundaki proton); 8,01 (d, 1H, J= 8,4 Hz, H-6' konumundaki proton); 8,33 (dd, 1H, J= 9,2 Hz, J= 2,4 Hz, H-6 konumundaki proton); 8,65 (d, 1H, J=2,4 Hz, H-4 konumundaki proton)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz); δ ppm; 16,776; 20,232; 111,557; 115,680; 121,335; 124,932; 125,926; 127,984; 133,415; 137,339; 138,378; 141,834; 153,439; 165,930

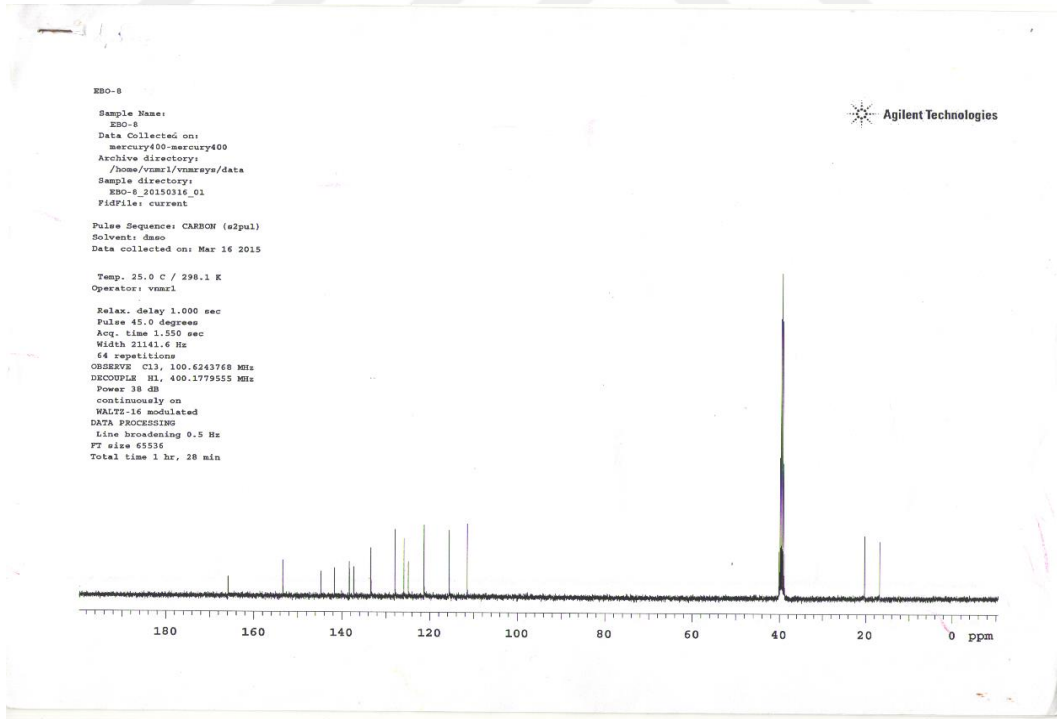
Kütle Spektromu m/e (%X) ; ES(+); 269,36 ($\text{M}^+ + \text{H}$) (% 100)



Şekil 3.15. 1e bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



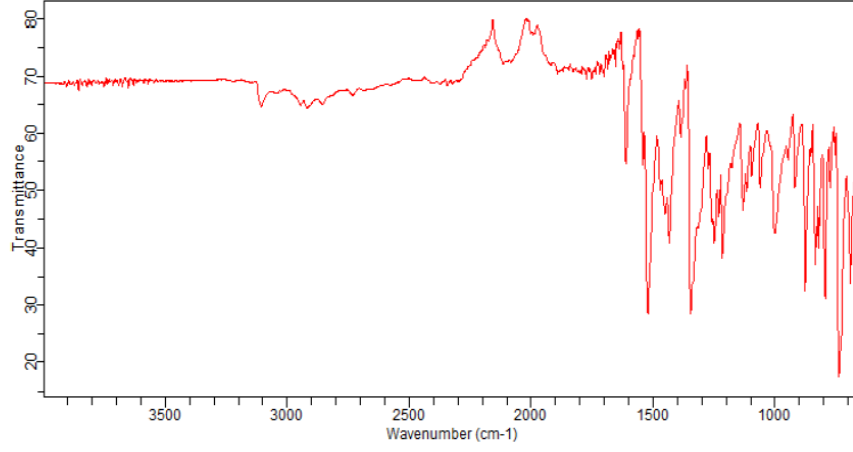
Şekil 3.16. 1e bileşiğinin kütle spektrumu.



Şekil 3.17. 1e bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

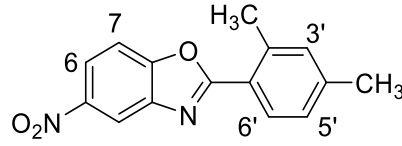
Sample ID: ebo8
Sample Scans: 32
Background Scans: 32
Resolution: 4
System Status: Good
File Location: C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\ebo8_2016-05-11T10-07-25.a2r

Method Name: TR Data Collect
User: Admin
Date/Time: 2016-05-11T10:07:25.1270992+03:00
Range: 4000 - 650
Apodization: Triangular



Şekil 3.18. 1c bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.6. 2-(2,4-Dimetilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1f)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 125°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-4-nitrofenol, 0,015 mol 2,4 dimetilbenzoik asit ve (24g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 45,66 verimle 1,225 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 155-158°C

R_f : 0,85 (S₂)

Molekül Ağırlığı: 268,27

Kapalı Formül: C₁₅H₁₂N₂O₃

Elementel Analiz;

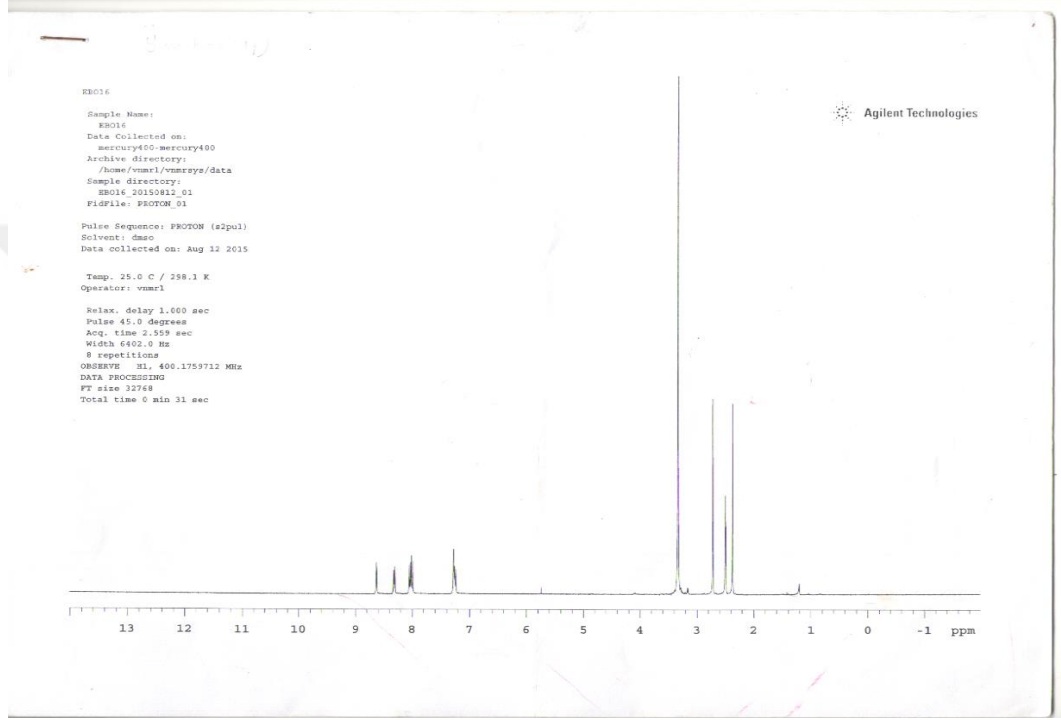
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	67,16	4,51	10,44
Bulunan :	66,82	4,60	10,34

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3108, 1545-1613, 1518, 1433, 1340, 1144-1254, 816-868 cm⁻¹

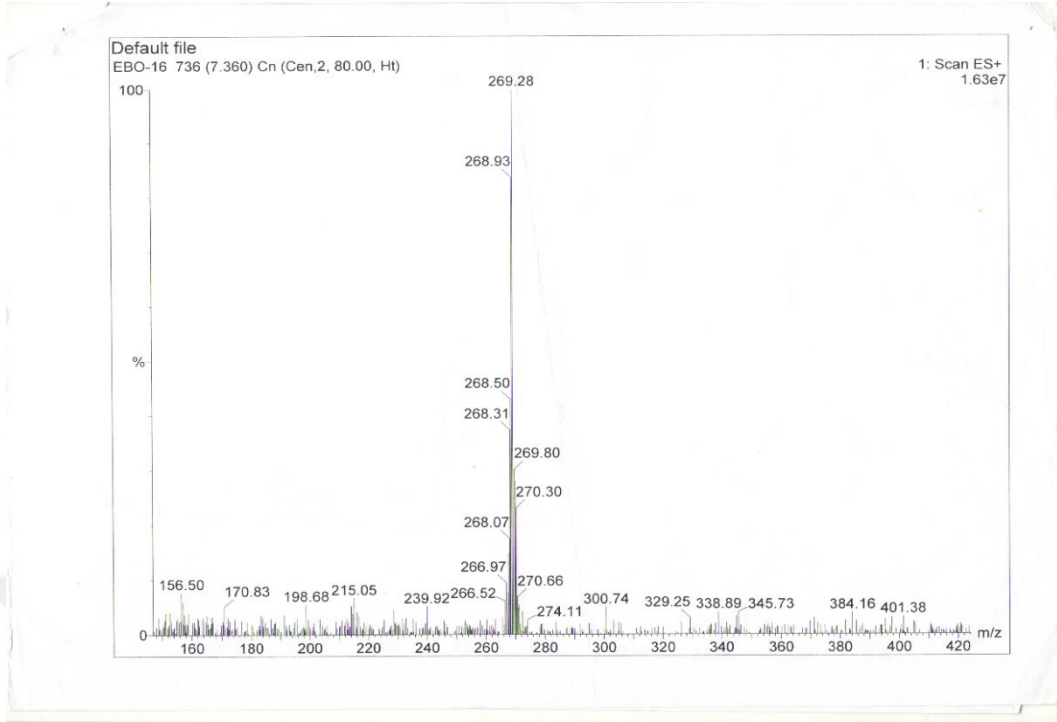
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 2,35 (s, 3H, CH₃ protonları); 2,71 (s, 3H, CH₃ protonları); 7,26 (t, 2H, H-3', H-5' konumundaki protonları); 8,00 (d, 1H, *J*= 9,2 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,04 (d, 1H, *J*= 8,4 Hz, H-6' konumundaki proton); 8,31 (dd, 1H, *J*= 8,6 Hz, *J*= 2,4 Hz, H-6 konumundaki proton); 8,63 (s, 1H, H-4 konumundaki proton)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz); δ ppm ; 20,861; 21,600; 107,205; 119,725; 120,525; 121,592; 127,147; 129,936; 132,618; 138,928; 142,585; 144,529; 146,850; 148,773; 167,099

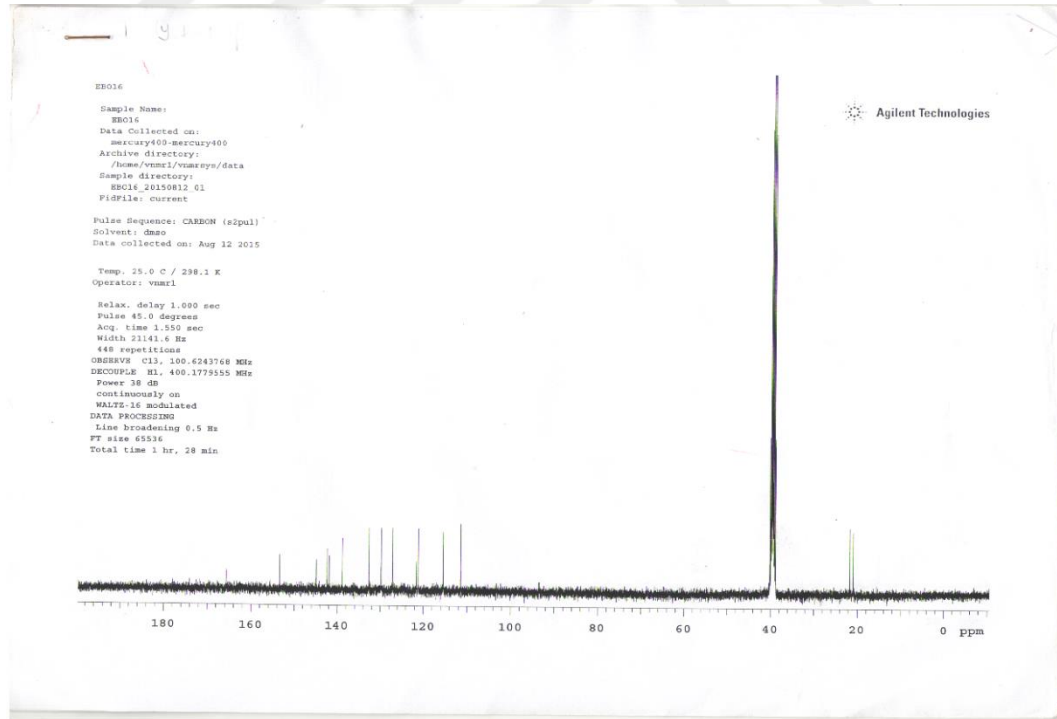
Kütle Spektromu m/e (%X) ; ES(+); 269,28 ($\text{M}^+ + \text{H}$) (% 100)



Şekil 3.19. 1f bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



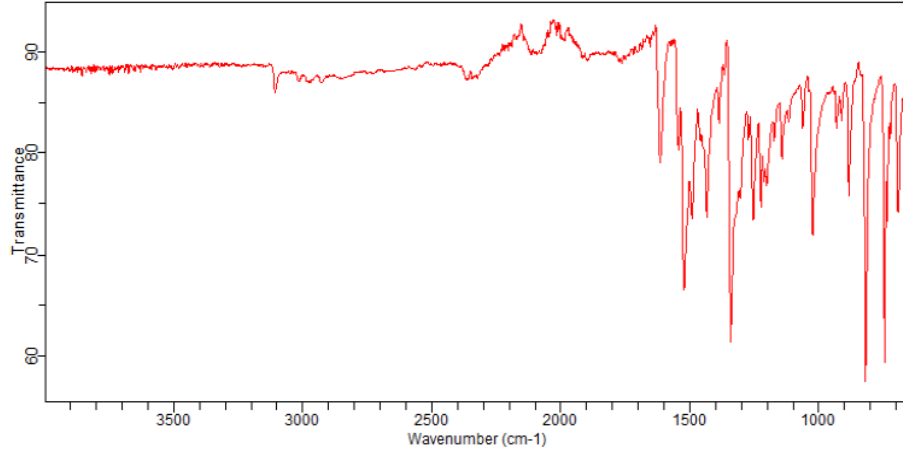
Şekil 3.20. 1f bileşiğinin kütle spektrumu.



Şekil 3.21. 1f bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

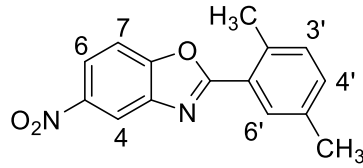
Sample ID: ebo16
Sample Scans: 32
Background Scans: 32
Resolution: 4
System Status: Good
File Location: C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\ebo16_2016-05-10T17-13-04.a2r

Method Name: TR Data Collect
User: Admin
Date/Time: 2016-05-10T17:13:04.8664775+03:00
Range: 4000 - 650
Apodization: Triangular



Şekil 3.22. 1f bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.7. 2-(2,5-Dimetilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1g)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 125°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-4-nitrofenol, 0,015 mol 2,5 dimetilbenzoik asit ve (24g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 35,58 verimle 1,035 g saf ürün elde edildi.

E.N. :133-144°C

R_f : 0,85 (S₂)

Molekül ağırlığı: 268,27

Kapalı Formül: C₁₅H₁₂N₂O₃

Elementel Analiz;

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	67,16	4,51	10,44
Bulunan :	66,87	4,72	10,34

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3106, 2924, 1602-1617, 1522, 1435, 1334, 1176-1256, 987-703 cm⁻¹

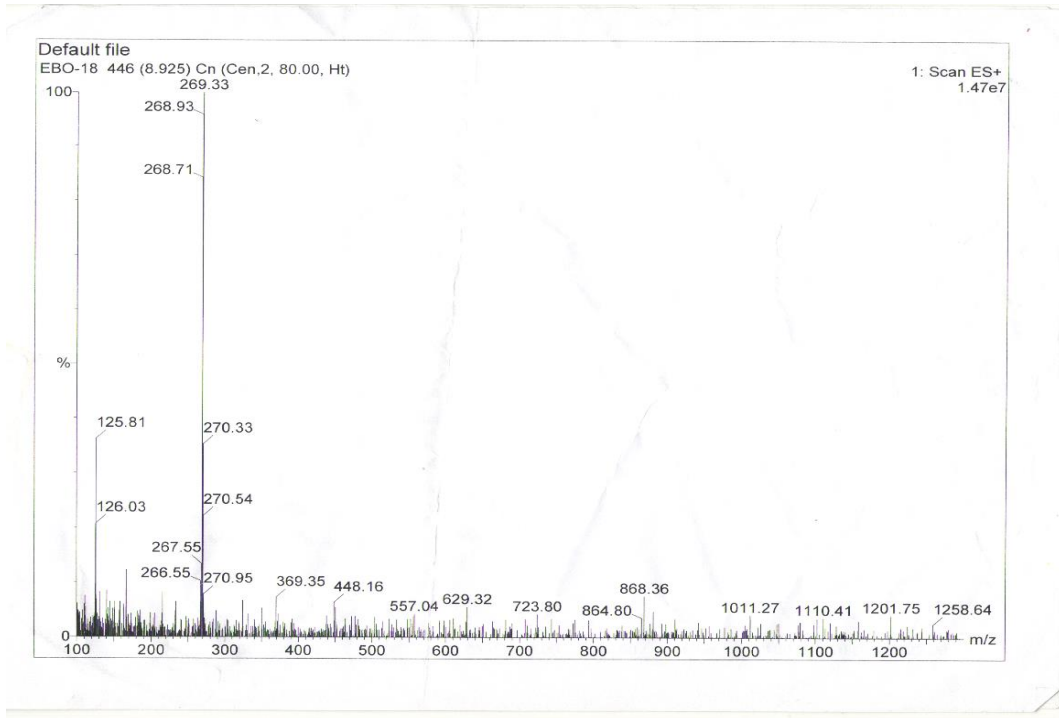
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 400 MHz); δ ppm; 2,34 (s, 3H, CH₃ protonları); 2,66 (s, 3H, CH₃ protonları); 7,31 (s, 2H, H-3', H-4' konumundaki protonlar); 7,90 (s, 1H, H-6' konumundaki proton); 7,97 (d, 1H, J= 8,8 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,28 (dd, 1H, J= 8,8, J= 2 Hz, H-6 konumundaki proton); 8,58 (d, 1H, J= 2 Hz, H-4 konumundaki proton)

¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz); δ ppm; 20,312; 21,311; 111,503; 115,587; 121,318; 124,084; 129,997; 131,971; 132,801; 135,666; 135,849; 141,778; 144,841; 153,322; 165,007

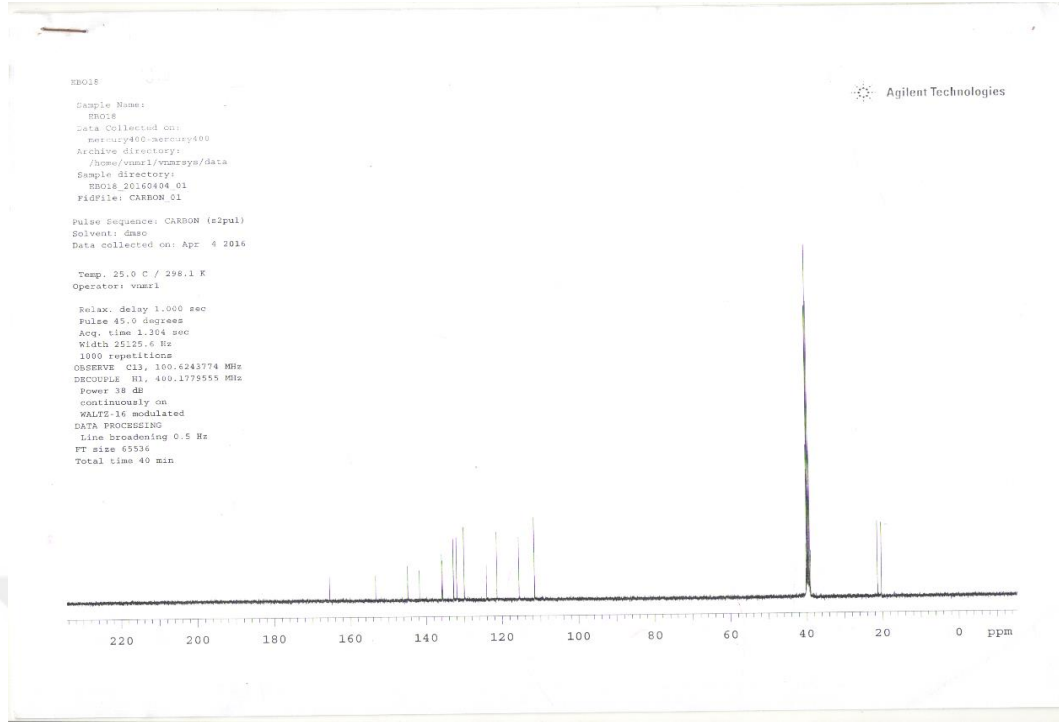
Kütle Spektromu m/e (%X) ; ES(+); 269,33 (M⁺ + H) (% 100)



Şekil 3.23. 1g bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

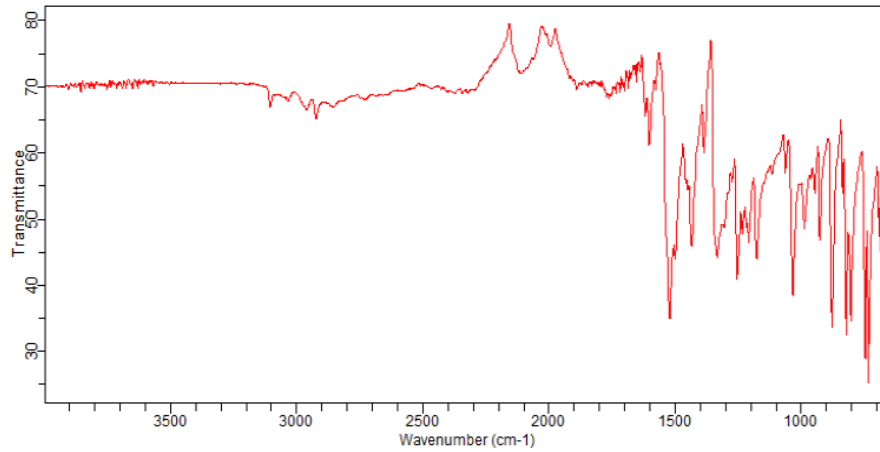


Şekil 3.24. 1g bileşiğinin kütle spekturumu.



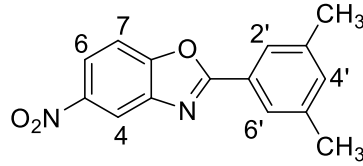
Şekil 3.25. 1g bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

Sample ID: ebo18	Method Name: TR Data Collect
Sample Scans: 32	User: Admin
Background Scans: 32	Date/Time: 2016-06-23T17:09:33.171697+03:00
Resolution: 4	Range: 4000 - 650
System Status: Good	Apodization: Triangular
File Location: C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\ebo18_2016-06-23T17-09-33.a2r	



Şekil 3.26. 1g bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.8. 2-(3,5-Dimetilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1h)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 120°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-4-nitrofenol, 0,015 mol (2,25 g) 3,5-dimetilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 43,87 verimle 1,177 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 172-178°C

R_f : 0,8 (S₁)

Molekül Ağırlığı : 268,27

Kapalı Formül: C₁₅H₁₂N₂O₃

Elementel Analiz;

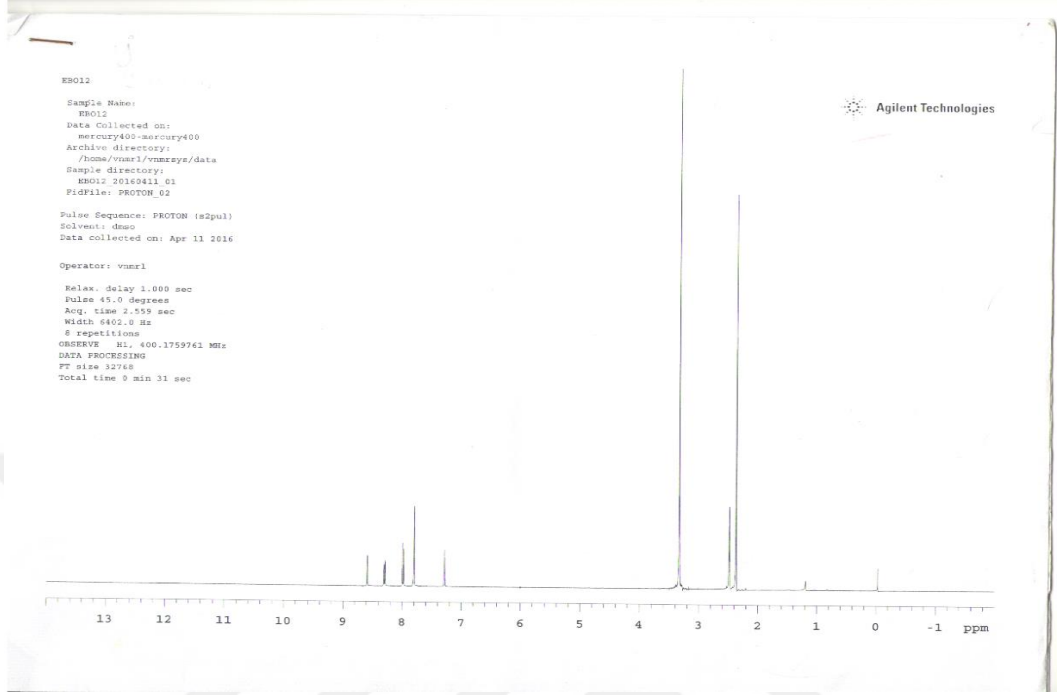
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	67,16	4,51	10,44
Bulunan :	67,02	4,15	10,54

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3104, 2916, 1604-1621, 1518, 1435, 1345, 1058-1231, 691-926 cm⁻¹

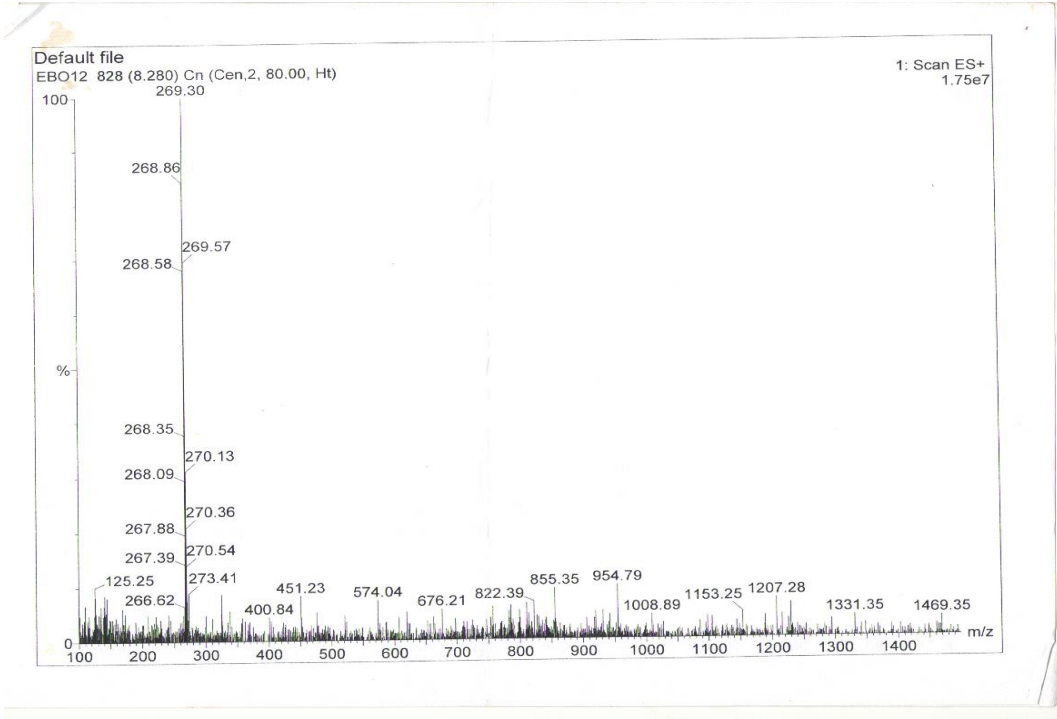
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 2,36 (s, 6H, CH₃ protonları); 7,29 (s, 1H, H-4' konumundaki proton); 7,79 (s, 2H, H-2', H-6' konumlarındaki protonlar); 7,98 (d, 1H, *J*= 9,2 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,29 (dd, 1H, *J*= 8,8 Hz, *J*= 2,4 Hz, H-6 konumundaki proton); 8,58 (d, 1H, *J*= 2 Hz, H-4 konumundaki proton)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz); δ ppm; 20,747; 111,686; 115,564; 121,401; 125,364; 134,348; 138,852; 141,900; 145,032; 153,955; 165,530

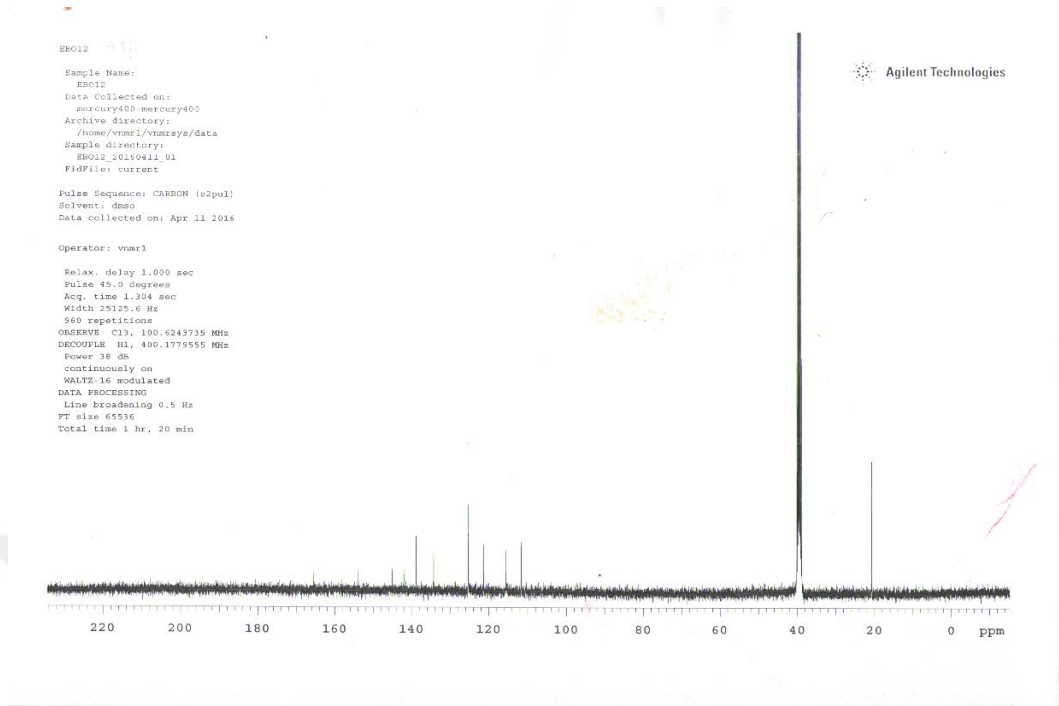
Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 269,30 (M⁺ + H) (% 100)



Şekil 3.27. 1h bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

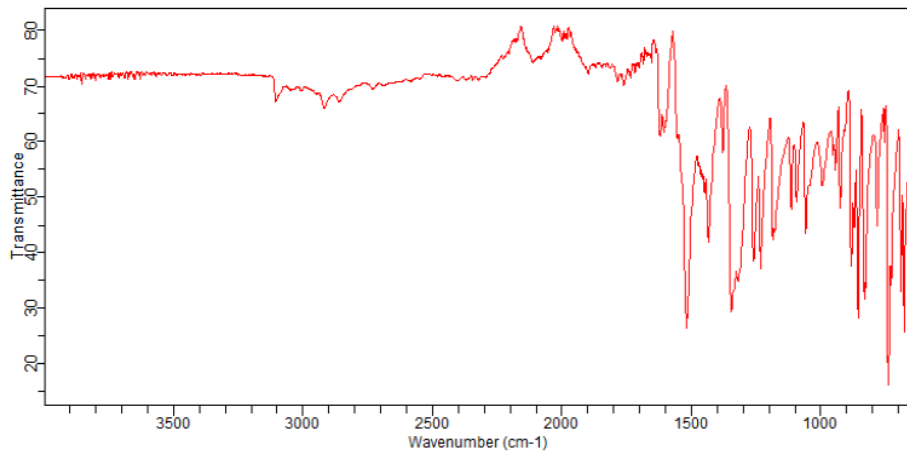


Şekil 3.28. 1h bileşiğinin kütle spektrumu.



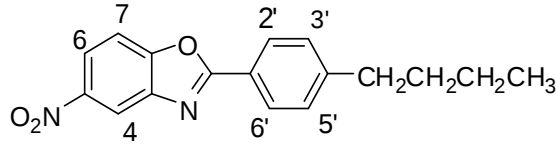
Şekil 3.29. 1h bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

Sample ID: ebo12	Method Name: TR Data Collect
Sample Scans: 32	User: Admin
Background Scans: 32	Date/Time: 2016-05-11T09:51:01.0432333+03:00
Resolution: 4	Range: 4000 - 650
System Status: Good	Apodization: Triangular
File Location: C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\ebo12_2016-05-11T09-51-01.a2r	



Şekil 3.30. 1h bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.9. 2-(4-Bütilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1i)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 135°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-4-nitrofenol, 0,015 mol (2,67 g) 4-bütilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. %35,24 verimle 1,0443 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 108-113°C

R_f : 0,85 (S₂)

Molekül Ağırlığı : 296,32

Kapalı Formül: C₁₇H₁₆N₂O₃

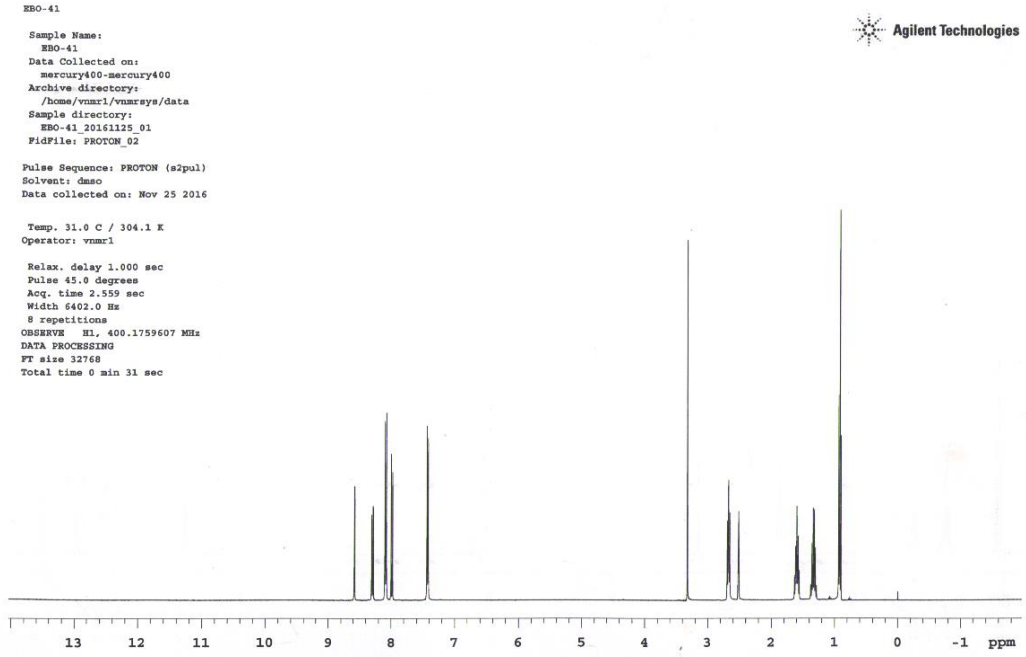
Elementel Analiz;	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	68,91	5,44	9,45
Bulunan :	69,19	5,75	9,47

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3071, 2955, 1608-1522, 1340, 1235-1060, 920-732 cm⁻¹

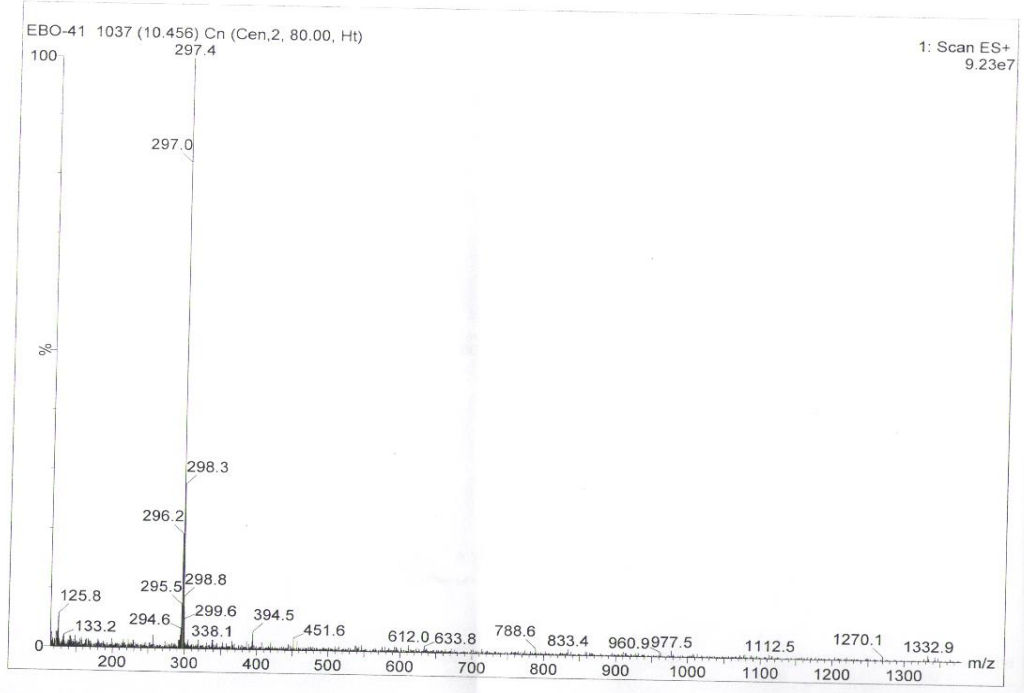
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 0,916 (t, 3H, CH₃ protonları); 1,287-1,379 (m, 2H, CH₂ protonları); 1,559-1,636 (m, 2H, CH₂ protonları); 2,674 (t, 2H, CH₂ protonları); 7,43 (d, 2H, *J*= 8 Hz, H-3', H-5' konumlarındaki protonlar); 7,98 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,08 (d, 2H, *J*= 8,8 Hz, H-2', H-6' konumlarındaki protonlar); 8,29 (dd, 1H, *J*= 9,2 Hz, *J*= 2,4 Hz, H-6 konumundaki proton); 8,58 (d, 1H, *J*= 2,4 Hz, H-4 konumundaki proton)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) ; δ ppm; 13,652; 21,669; 32,581; 34,745; 111,556; 115,389; 121,180; 122,864; 127,696; 129,296; 141,922; 144,948; 147,904; 153,886; 165,408

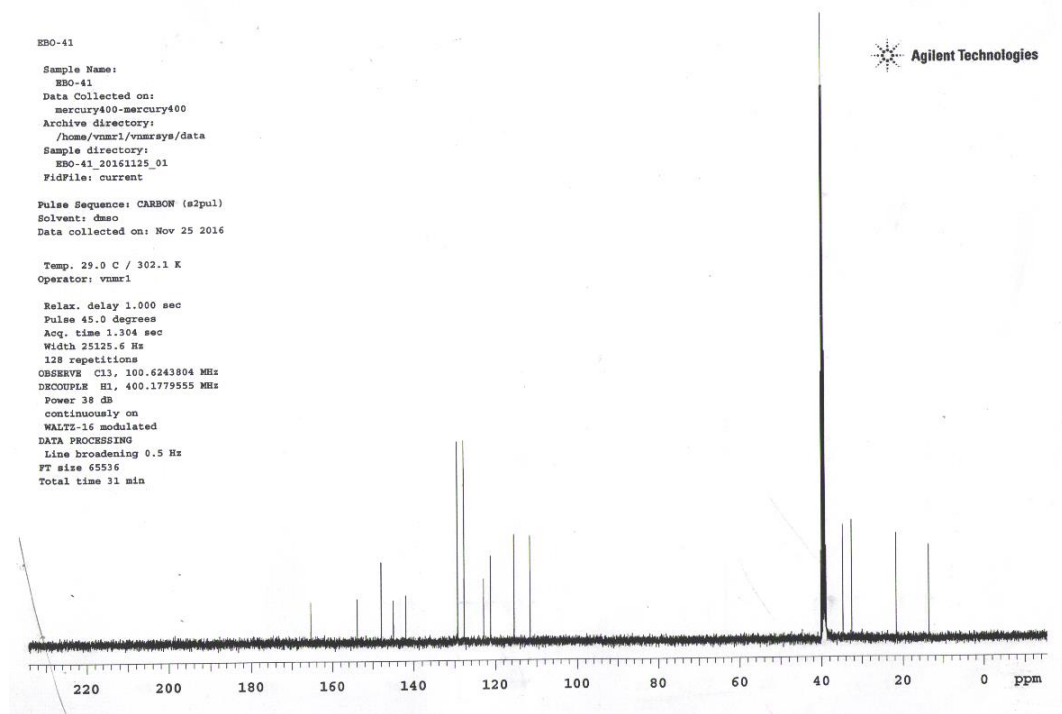
Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 297,4 ($\text{M}^+ + \text{H}$) (% 100)



Şekil 3.31. 1i bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.

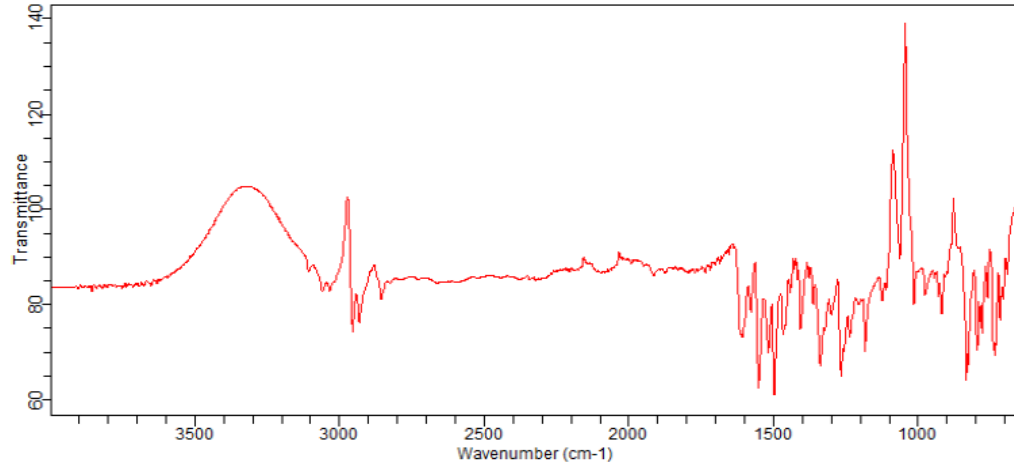


Şekil 3.32. 1i bileşiğinin kütle spektrumu.



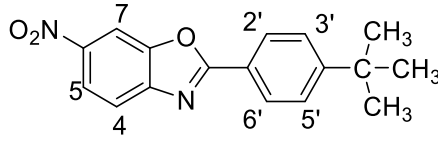
Şekil 3.33. 1i bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu.

Sample ID:ebo41	Method Name:TR Data Collect
Sample Scans:32	User:Admin
Background Scans:32	Date/Time:2017-01-19T15:57:12.2781631+02:00
Resolution:4	Range:4000 - 650
System Status:Good	Apodization:Triangular
File Location:C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\ebo41_2017-01-19T15-57-12.a2r	



Şekil 3.34. 1i bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.10. 2-(4-*tert*-Bütilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1j)



Metot 2.3.1.'de anlatılan sentez yöntemi uygulanarak 140°C'de 3 saatte gerçekleşen reaksiyonda 0,015 mol (2,67 g) 4-*tert*-bütilbenzoik asit, 0,01 mol (1,541 g) 2-amino-5-nitrofenol ve (24 g) PPA kullanılmıştır. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 34,15 verimle 1,0115 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 163-168°C, (160-165°C (Ertan ve ark., 2009))

R_f : 0,83 (S₁)

Molekül Ağırlığı : 296,32

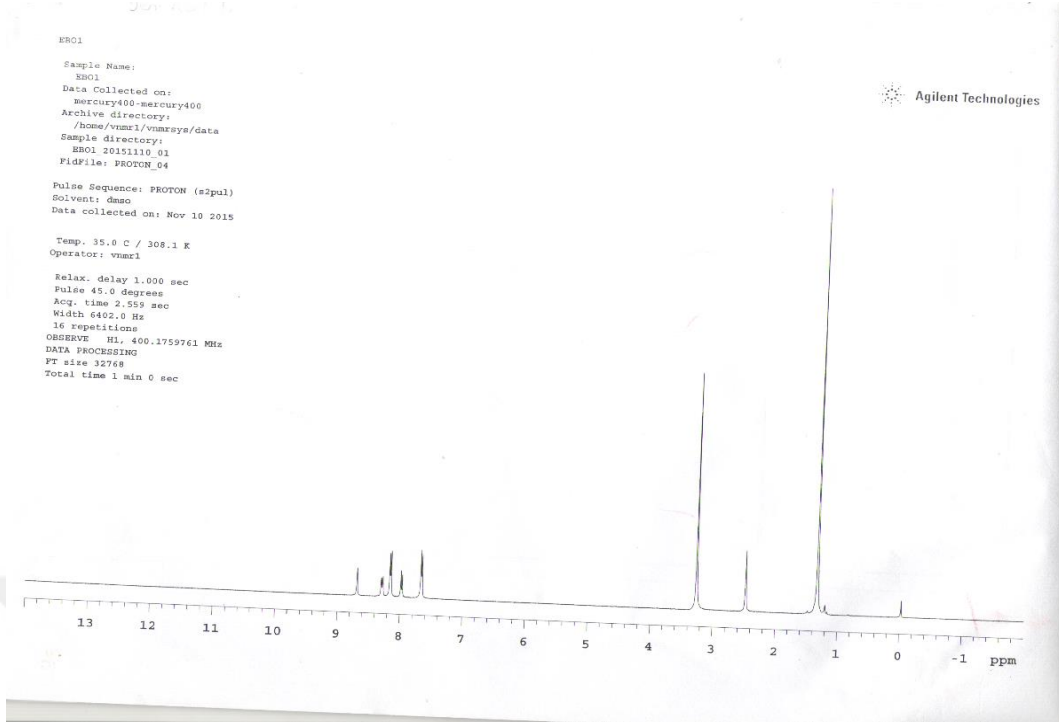
Kapalı Formül: C₁₇H₁₆N₂O₃

Elementel Analiz;

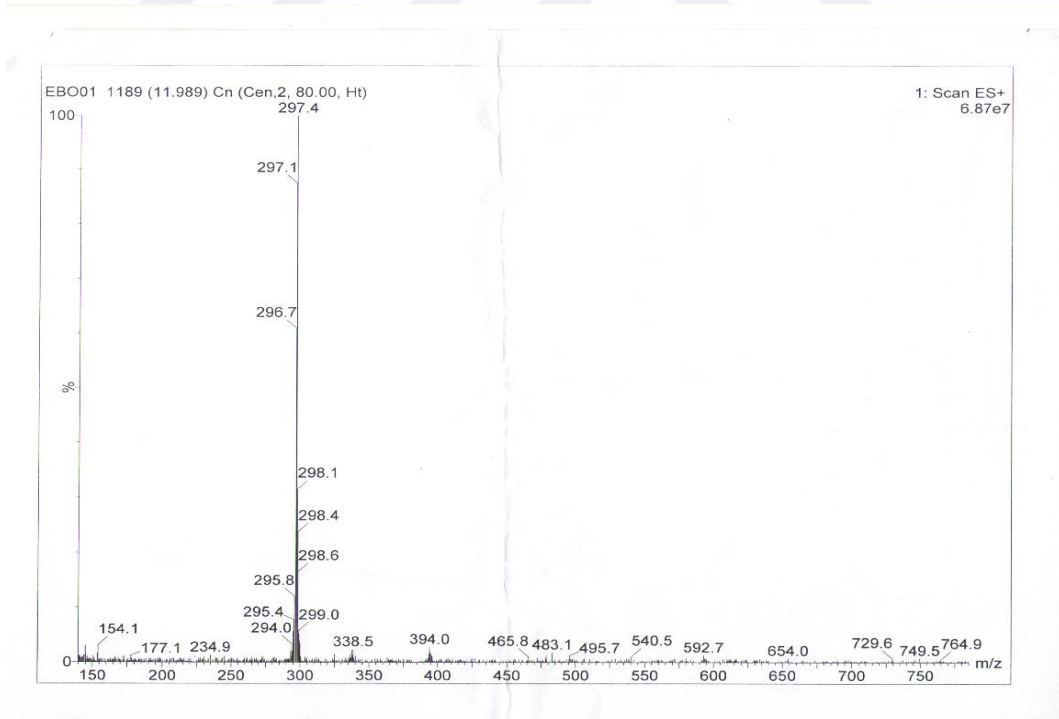
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	68,91	5,44	9,45
Bulunan :	69,11	5,67	9,38

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 1,32 (s, 9H, C(CH₃)₃ protonları; 7,66(d, 2H, *J*= 8,4 Hz, H-3'-H-5' konumundaki protonlar); 7,97 (d, 1H, *J*= 8,4 Hz, H-4 konumundaki proton), 8,15 (d, 2H, *J*= 8 Hz, H-2', H-6' konumundaki protonlar); 8,29 (d, 1H, *J*= 7,6 Hz, H-5 konumundaki proton); 8,69 (s, 1H, H-7 konumundaki proton)

Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 297,40 (M⁺ + H) (% 100)

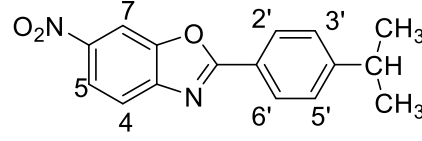


Şekil 3.35. 1j bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.36. 1j bileşiğinin kütle spektrumu.

3.1.11. 2-(4-İzopropilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1k)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 130°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-5-nitrofenol, 0,015 mol (2,463 g) 4-izopropilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 29,40 verimle 0,83 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 112-123°C

R_f : 0,8 (S₁)

Molekül Ağırlığı : 282,29

Kapalı Formül: C₁₆H₁₄N₂O₃ . 0,4 H₂O

Elementel Analiz;

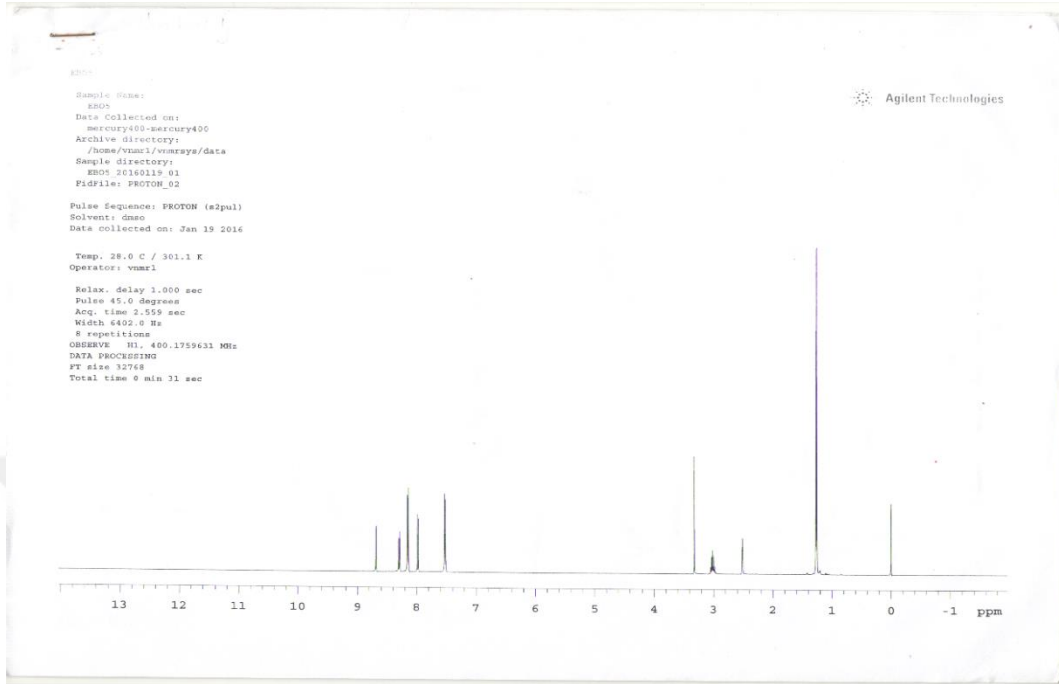
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	66,38	5,15	9,67
Bulunan :	66,72	5,05	9,73

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3110, 2963, 1554-1606, 1543, 1464, 1341, 1060-1170, 922 cm⁻¹

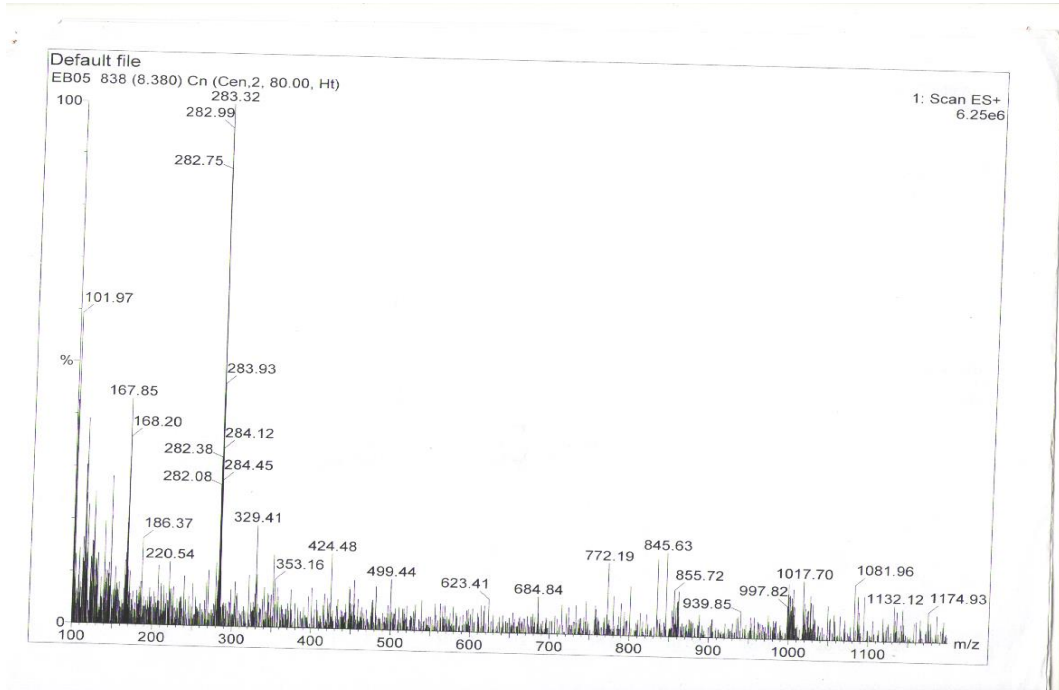
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 400 MHz); δ ppm; 1,26 (d, 6H, J= 6,8 Hz, CH₃ protonları); 3,01 (m, 1H, CH protonu); 7,52 (d, 2H, J= 8 Hz, H-3', H-5' konumlarındaki protonlar); 7,98 (d, 1H, J= 8,8 Hz, H-4 konumundaki proton); 8,14 (d, 2H, J= 8 Hz, H-2', H-6' konumlarındaki protonlar); 8,29 (dd, 1H, J= 9,2 Hz J= 2,4 Hz, H-5 konumundaki proton); 8,68 (d, 1H, H-7 konumundaki proton)

¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz); δ ppm ; 23,348; 33,506; 107,391; 119,697; 120,772; 122,997; 127,417; 127,996; 144,516; 146,955; 149,386; 154,034; 166,805

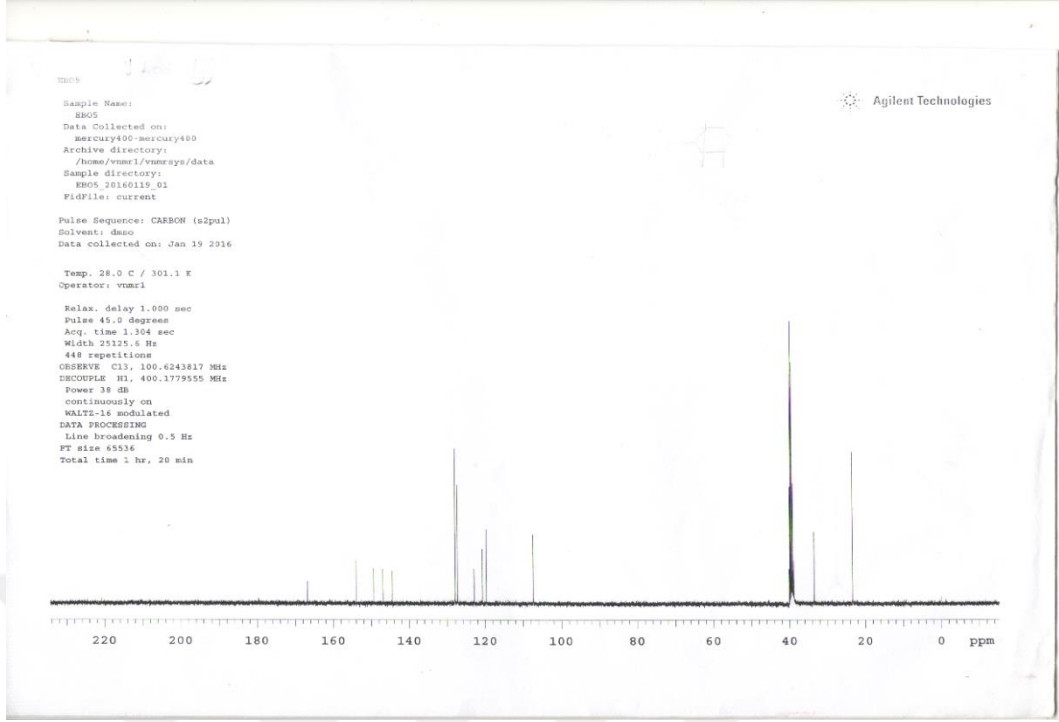
Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 283,32 (M⁺ + H) (% 100)



Şekil 3.37. 1k bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

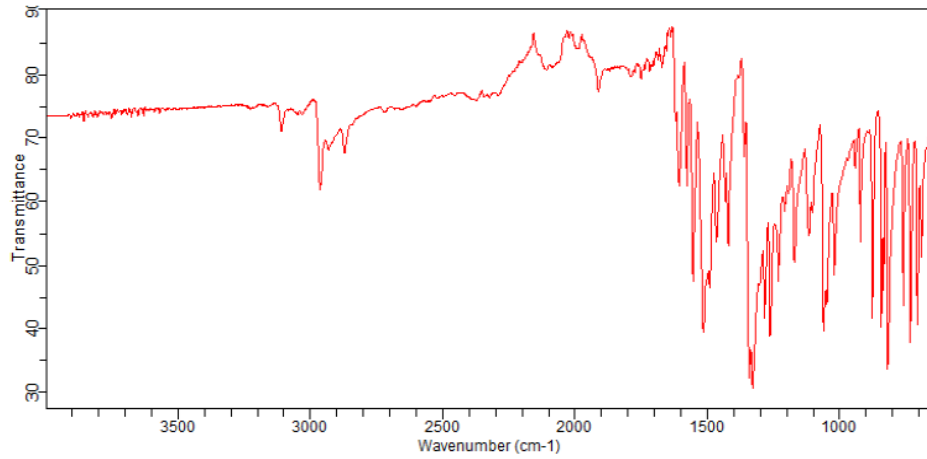


Şekil 3.38. 1k bileşiğinin kütle spektrumu



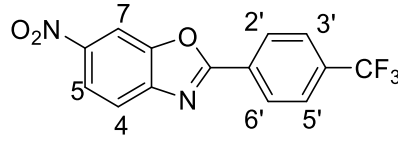
Şekil 3.39. 1k bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

Sample ID: ebo5	Method Name: TR Data Collect
Sample Scans: 32	User: Admin
Background Scans: 32	Date/Time: 2016-05-11T09:55:55.9429335+03:00
Resolution: 4	Range: 4000 - 650
System Status: Good	Apodization: Triangular
File Location: C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\ebo5_2016-05-11T09-55-55.a2r	



Şekil 3.40. 1k bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.12. 2-(4-(Triflorometilfenil)-6-nitrobenzoksazol (11)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 120°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-5-nitrofenol, 0,015 mol (2,85 g) 4-(triflorometil)benzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 44,46 verimle 1,37 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 129-134°C

R_f : 0,8 (S₁)

Molekül Ağırlığı : 308,21

Kapalı Formül: C₁₄H₇F₃N₂O₃

Elementel Analiz;

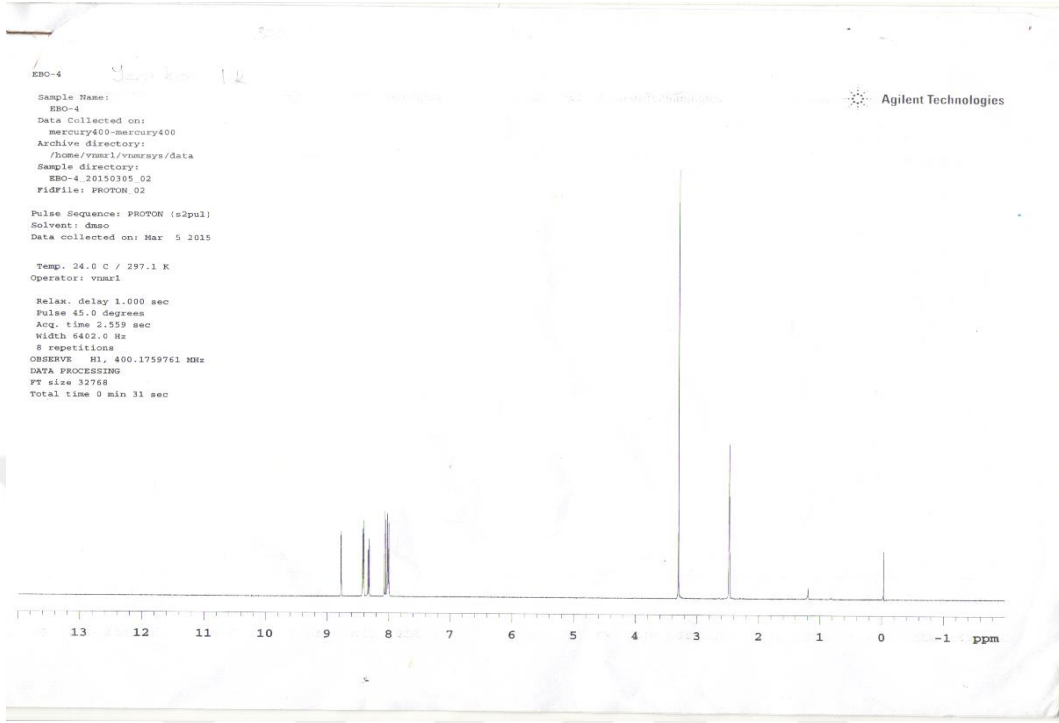
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	54,56	2,29	9,09
Bulunan :	54,37	2,17	9,20

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3121, 1556-1619, 1524, 1426, 1343, 1259, 1131, 1067-1259, 756-818 cm⁻¹

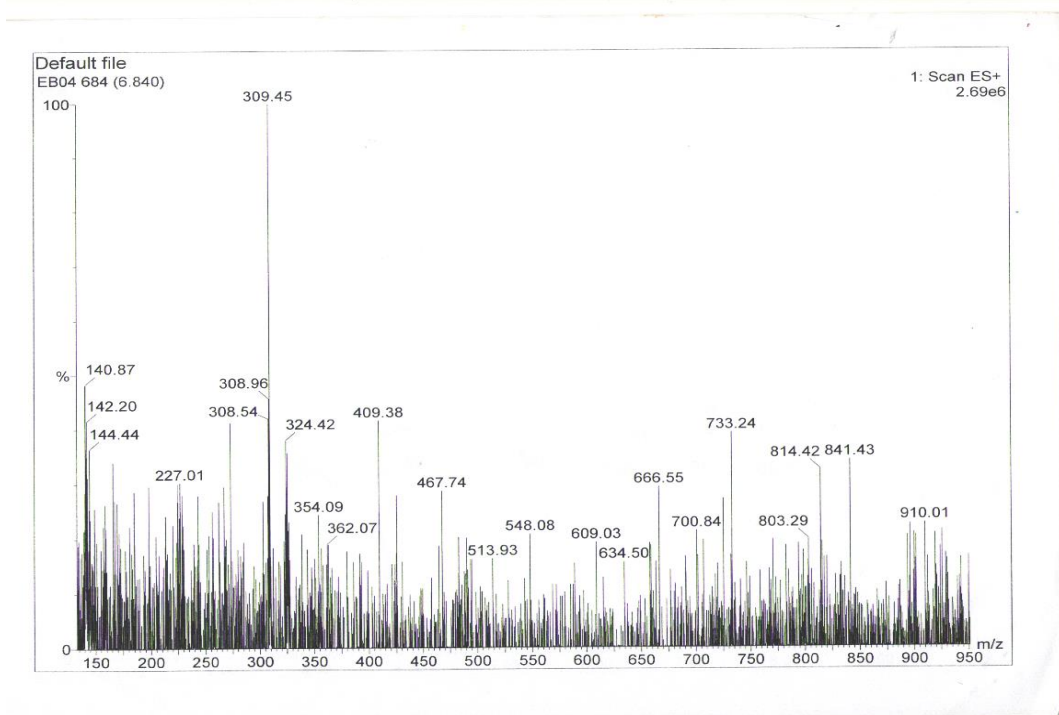
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 8,00 (d, 3H, *J*= 8,4 Hz, H-2', H-6' konumlarındaki protonlar); 8,06 (d, 1H, *J*= 8,4 Hz, H-4 konumlarındaki protonlar); 8,32 (dd, 1H, *J*= 8,8 Hz, *J*= 2,4 Hz, H-5 konumundaki proton); 8,41 (d, 2H, *J*= 8 Hz, H-3', H-5' konumlarındaki protonlar); 8,76 (d, 1H, *J*= 2 Hz, H-7 konumundaki proton)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz); δ ppm; 107,928; 120,482; 121,059; 122,329; 125,041; 126,445; 128,721; 129,286; 132,145; 132,466; 145,194; 146,540; 149,701; 165,250

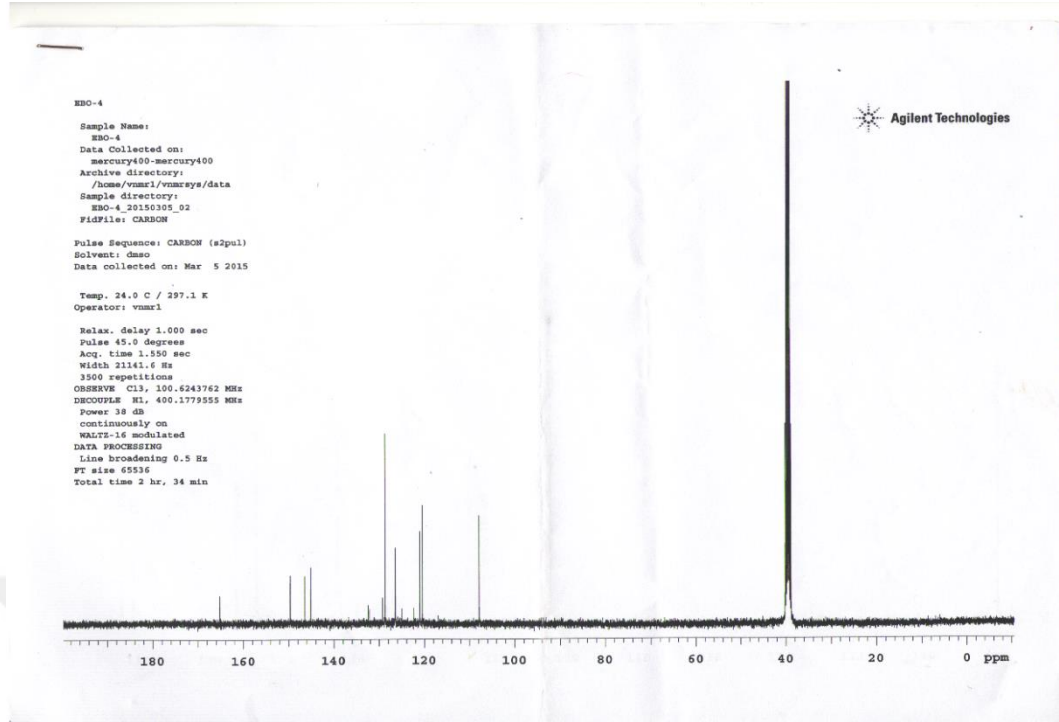
Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 309,45 (M⁺ + H) (% 100)



Şekil 3.41. 11 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

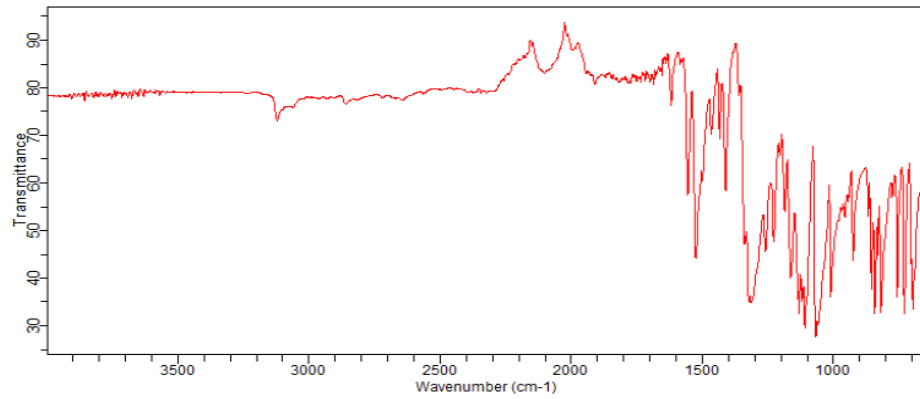


Şekil 3.42. 11 bileşiğinin kütle spektrumu.



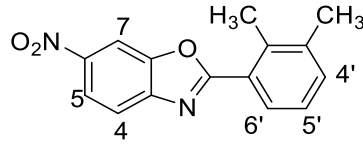
Şekil 3.43. 11 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

Sample ID: ebo4	Method Name: TR Data Collect
Sample Scans: 32	User: Admin
Background Scans: 32	Date/Time: 2016-06-23T17:12:33.3988135+03:00
Resolution: 4	Range: 4000 - 650
System Status: Good	Apodization: Triangular
File Location: C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\ebo4_2016-06-23T17-12-33.a2r	



Şekil 3.44. 11 bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.13. 2-(2,3-Dimetilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1m)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 120°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-5-nitrofenol, 0,015 mol (2,25 g) 2,3-dimetilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 50,86 verimle 1,363 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 143-149°C

R_f : 0,83 (S₁)

Molekül Ağırlığı : 268,27

Kapalı Formül: C₁₅H₁₂N₂O₃

Elementel Analiz;

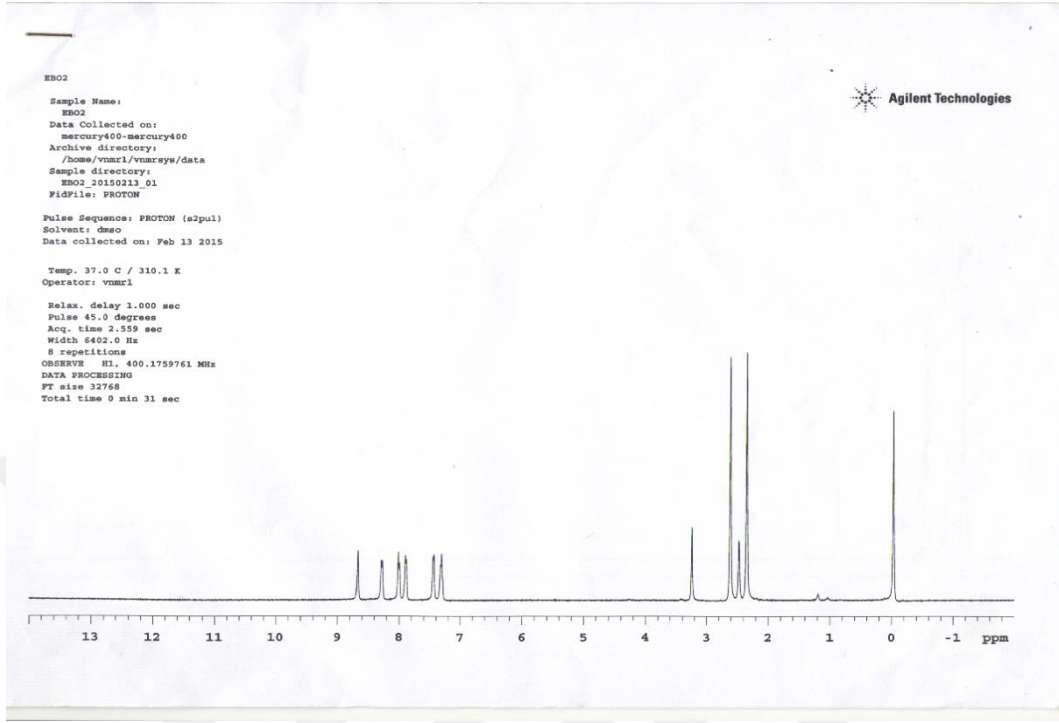
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	67,16	4,51	10,44
Bulunan :	66,77	4,10	10,63

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3108, 1589-1610, 1518, 1435, 1345, 1058, 726-825 cm⁻¹

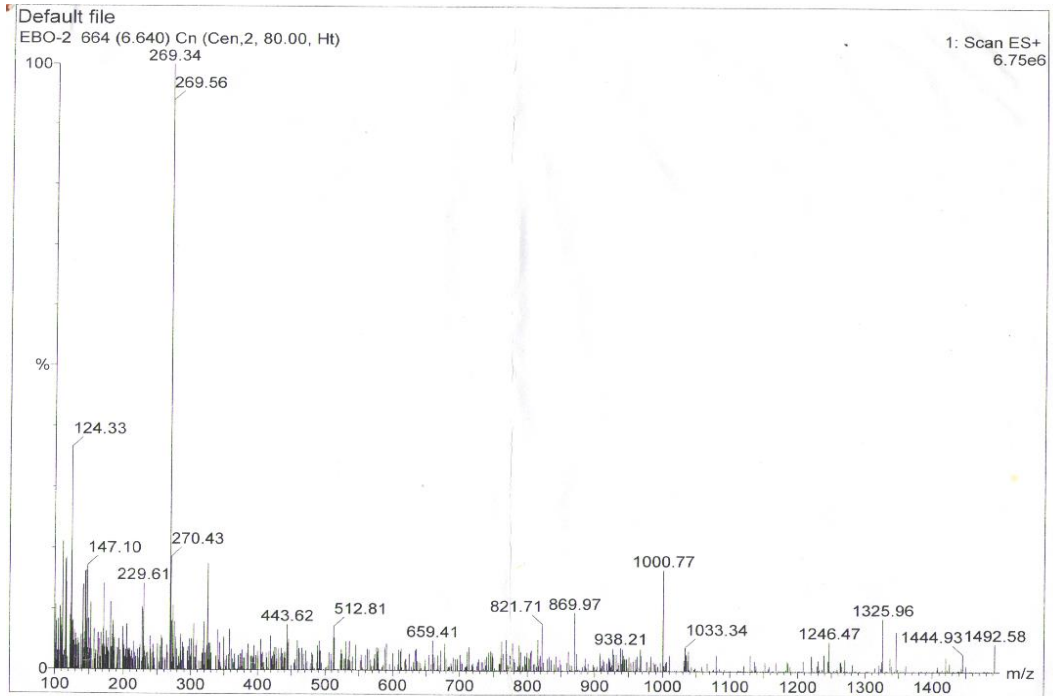
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 400 MHz); δ ppm; 2,34 (s, 3H, CH₃ protonları); 2,61 (s, 3H, CH₃ protonları); 7,31 (d, 1H, J= 7,6 Hz, H-4' konumundaki proton); 7,44 (d, 1H, J= 6,4 Hz, H-4 konumundaki proton); 7,89 (d, 1H, J= 6,8 Hz, H-5' konumundaki proton); 8,00 (d, 1H, J= 8,4 Hz, H-6' konumundaki proton); 8,27 (d, 1H, J= 7,6 Hz, H-5 konumundaki proton); 8,66 (s, 1H, H-7 konumundaki proton)

¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz); δ ppm; 16,748; 20,153; 107,380; 119,966; 120,556; 124,993; 125,923; 128,116; 133,592; 137,452; 138,401; 144,723; 146,704, 148,967; 167,478

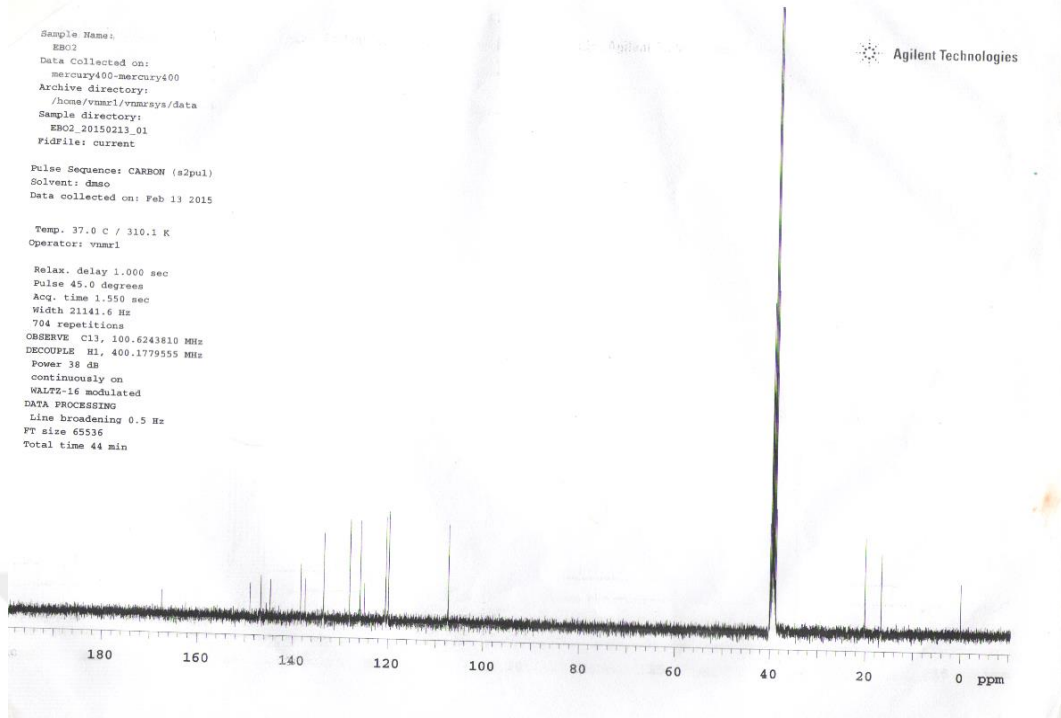
Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 269,34 (M⁺ + H) (% 100)



Şekil 3.45. 1m bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

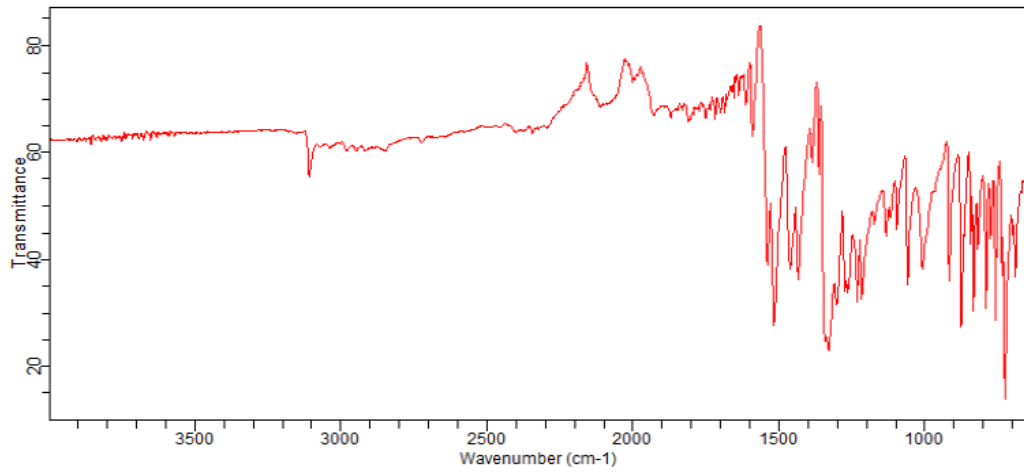


Şekil 3.46. 1m bileşiğinin kütle spektrumu.



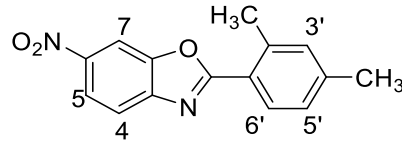
Şekil 3.47. 1m bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

Sample ID: ebo2	Method Name: TR Data Collect
Sample Scans: 32	User: Admin
Background Scans: 32	Date/Time: 2016-05-10T17:31:29.3467701+03:00
Resolution: 4	Range: 4000 - 650
System Status: Good	Apodization: Triangular
File Location: C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\ebo2_2016-05-10T17-31-29.a2r	



Şekil 3.48. 1m bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.14. 2-(2,4-Dimetilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1n)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 125°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-5-nitrofenol, 0,015 mol 2,4 dimetilbenzoik asit ve (24g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 36 verimle 0,966 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 164-170°C

R_f : 0,85 (S₂)

Molekül Ağırlığı : 268,27

Kapalı Formül: C₁₅H₁₂N₂O₃

Elementel Analiz;

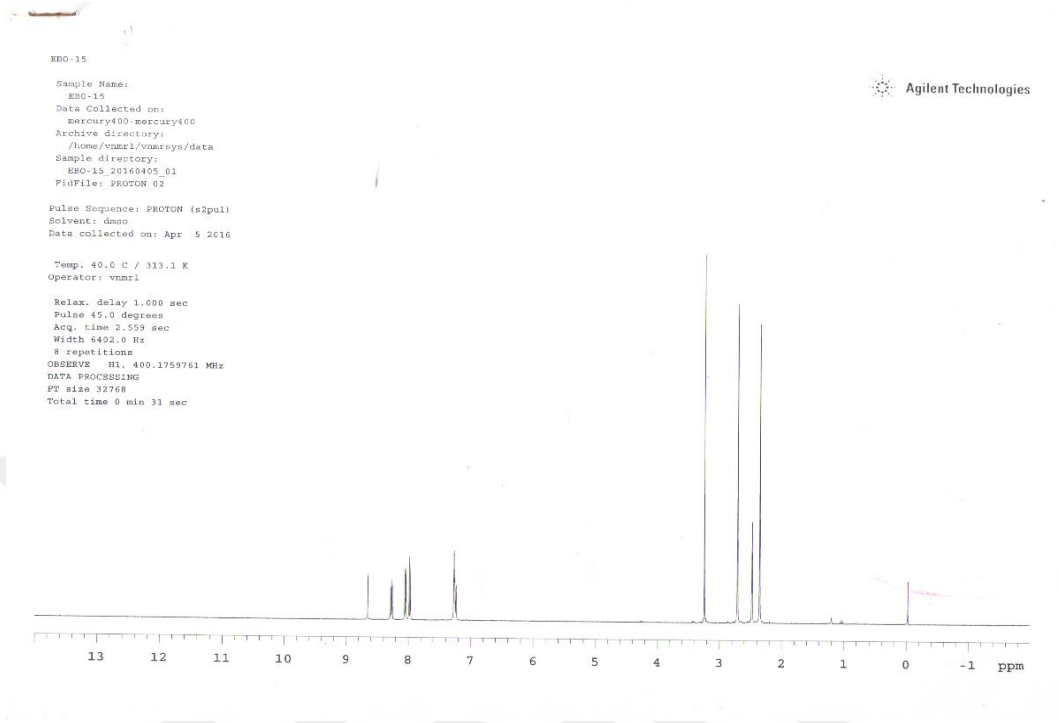
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	67,16	4,51	10,44
Bulunan :	66,97	4,47	10,37

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3106, 2957, 1540-1606, 1518, 1433, 1340, 1121-1144, 816-868 cm⁻¹

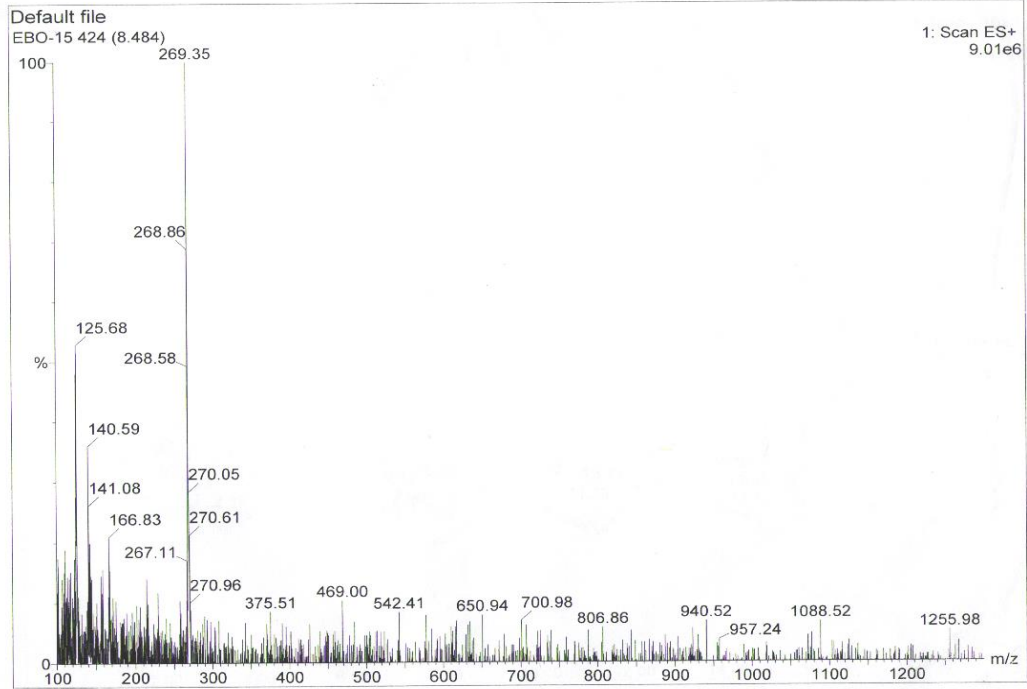
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 2,35 (s, 3H, CH₃ protonları); 2,71 (s, 3H, CH₃ protonları); 7,26 (t, 2H, H-3', H-5' konumundaki protonları); 7,97 (d, 1H, *J*= 8,4 Hz, H-4 konumundaki proton); 8,04 (d, 1H, *J*= 8,4 Hz, H-6' konumundaki proton); 8,27 (dd, 1H, *J*= 8,8 Hz, *J*= 2,4 Hz, H-5 konumundaki proton); 8,64 (d, 1H, *J*= 2 Hz, H-7 konumundaki proton)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz); δ ppm ; 20,861 ;21,600; 107,205; 119,725; 120,525; 121,592; 127,147; 129,936; 132,618; 138,928; 142,585; 144,529; 146,853; 148,773; 167,099

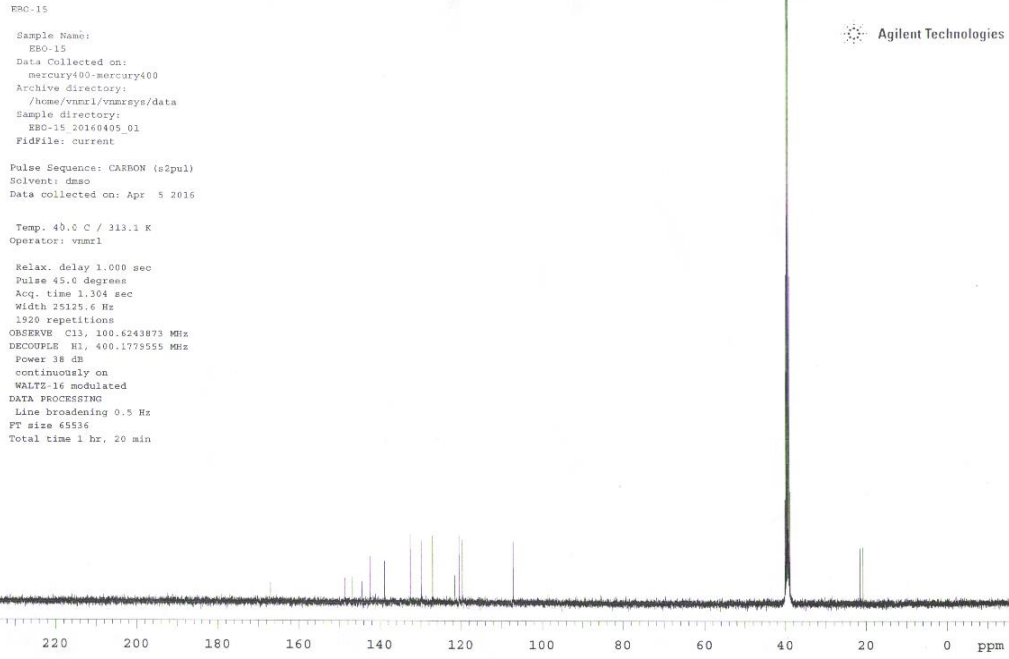
Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 297,48 (M⁺ + H) (% 100)



Şekil 3.49. n bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

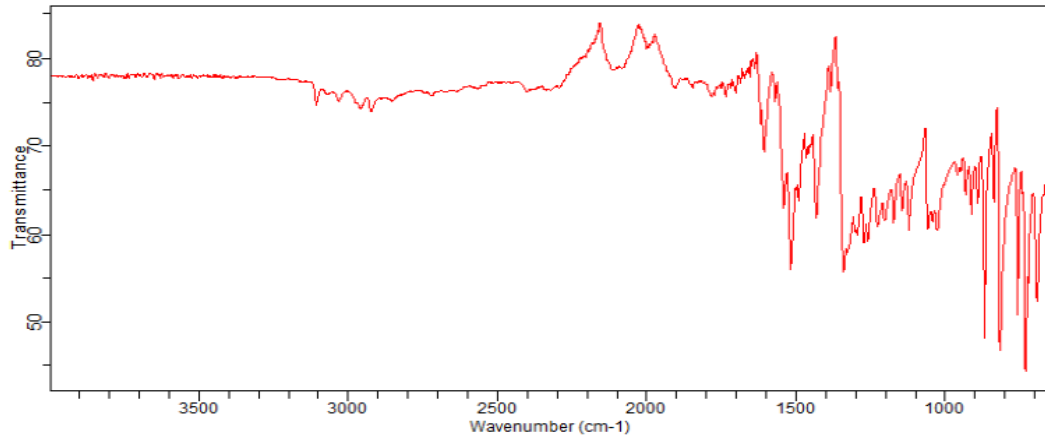


Şekil 3.50. 1n bileşiğinin kütle spektrumu.



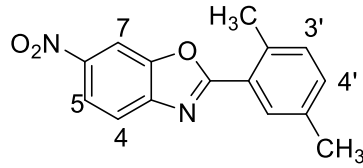
Şekil 3.51. 1n bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

Sample ID: ebo15	Method Name: TR Data Collect
Sample Scans: 32	User: Admin
Background Scans: 32	Date/Time: 2016-05-11T10:01:47.6261389+03:00
Resolution: 4	Range: 4000 - 650
System Status: Good	Apodization: Triangular
File Location: C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\ebo15_2016-05-11T10-01-47.a2r	



Şekil 3.52. 1n bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.15. 2-(2,5-Dimetilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1o)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 125°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-5-nitrofenol, 0,015 mol 2,5 dimetilbenzoik asit ve (24g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 40,14 verimle 1,077 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 133-135°C

R_f : 0,85 (S₂)

Molekül Ağırlığı : 268,27

Kapalı Formül: C₁₅H₁₂N₂O₃

Elementel Analiz;

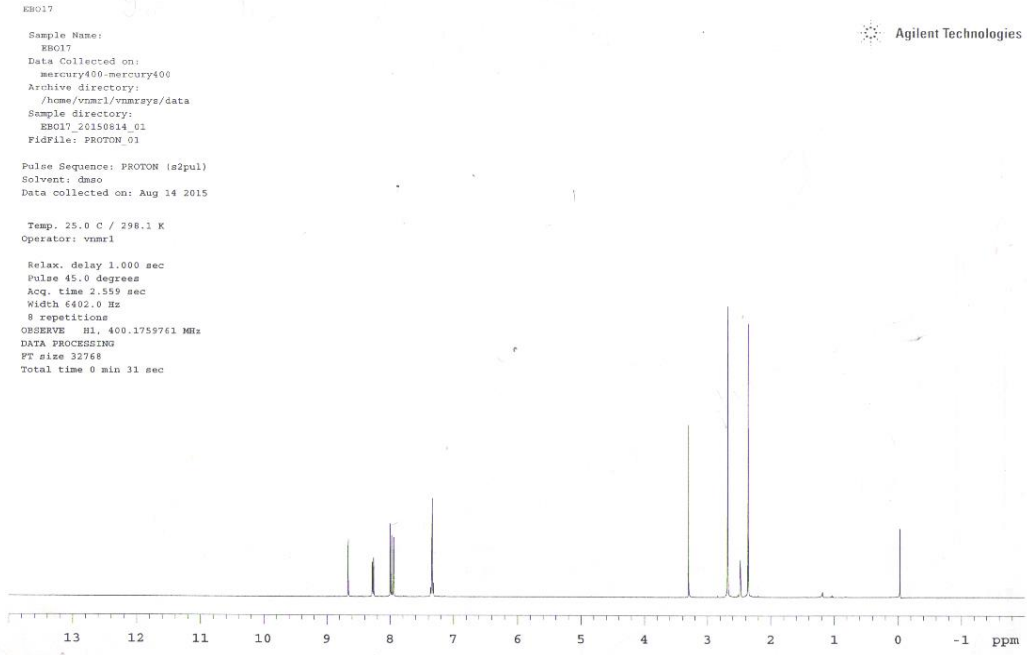
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	67,16	4,51	10,44
Bulunan :	67,54	4,57	10,45

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3108, 2920, 1539-1620, 1513, 1435, 1349, 1062 , 689-930 cm⁻¹

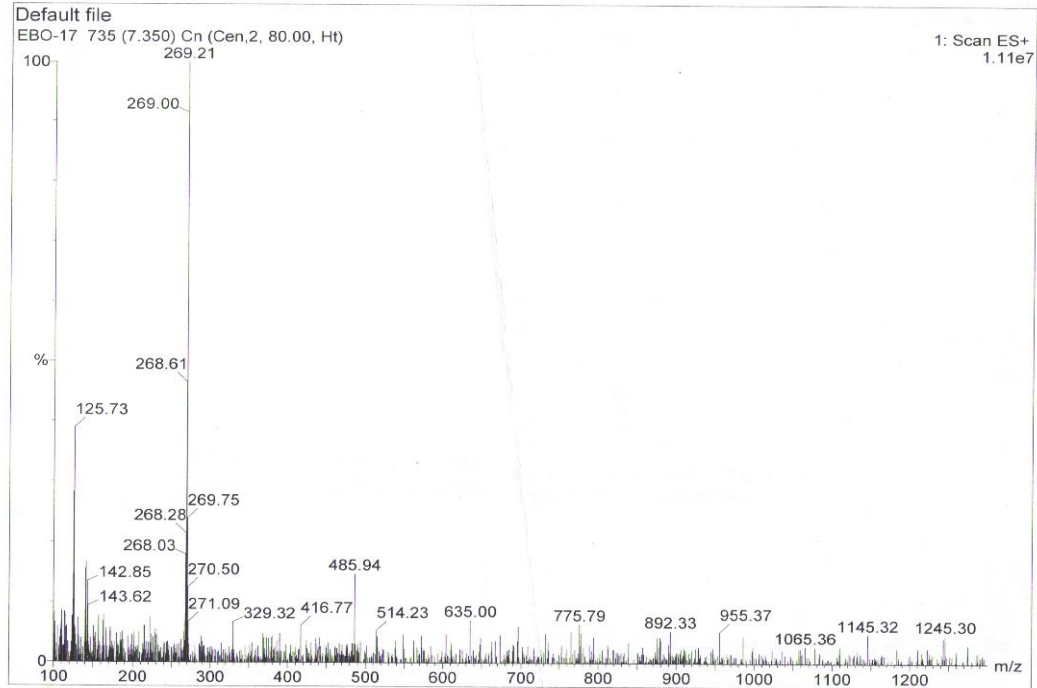
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 400 MHz); δ ppm; 2,36 (s, 3H, CH₃ protonları); 2,68 (s, 3H, CH₃ protonları); 7,33 (t, 2H, H-3', H-4' konumundaki protonlar); 7,94 (s, 1H, H-6' konumundaki proton); 7,99 (d, 1H, J= 9,2 Hz, H-4 konumundaki proton); 8,27 (dd, 1H, J=9,2 Hz, J= 2,4 Hz, H-5 konumundaki proton); 8,66 (d, 1H, J= 2,4 Hz, H-7 konumundaki proton)

¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz); δ ppm; 20,277; 21,314; 107,322; 119,888; 120,589; 124,071; 130,122; 132,004; 133,010; 135,662; 136,020; 144,608; 146,749; 148,814; 166,996

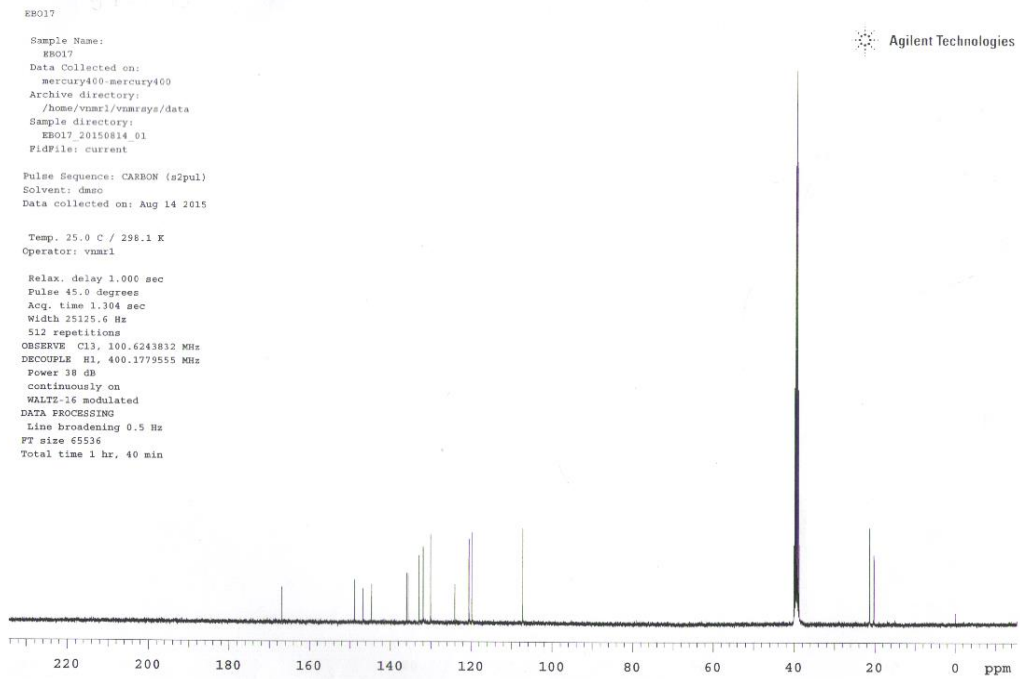
Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 269,35 (M⁺ + H) (% 100)



Şekil 3.53. 10 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

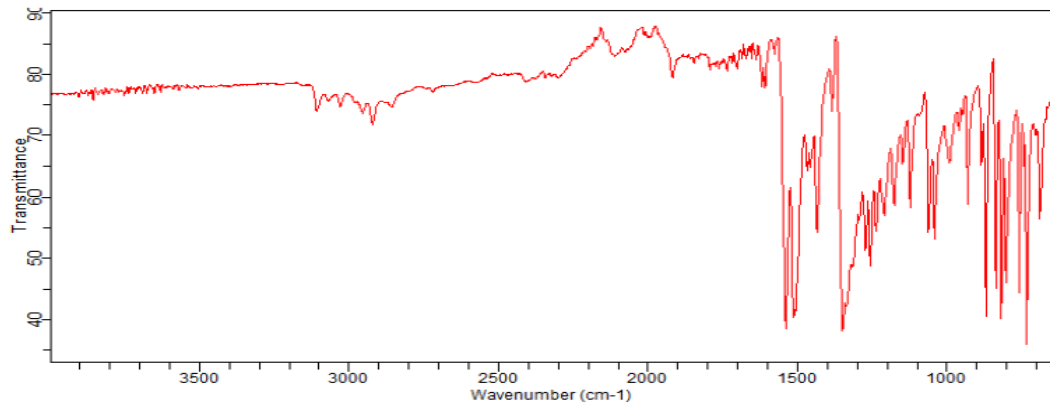


Şekil 3.54. 10 bileşiğinin kütle spektrumu.



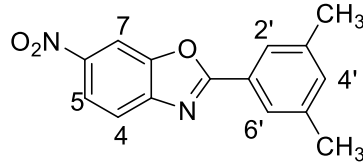
Şekil 3.55. 1o bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

Sample ID: ebo17	Method Name: TR Data Collect
Sample Scans: 32	User: Admin
Background Scans: 32	Date/Time: 2016-05-10T17:24:05.4970093+03:00
Resolution: 4	Range: 4000 - 650
System Status: Good	Apodization: Triangular
File Location: C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\ebo17_2016-05-10T17-24-05.a2r	



Şekil 3.56. 1o bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.16. 2-(3,5-Dimetilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1p)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 125°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-5-nitrofenol, 0,015 mol (2,25 g) 3,5-dimetilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 42,68 verimle 1,145 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 161-169°C

R_f : 0,83 (S₁)

Molekül Ağırlığı : 268,27

Kapalı Formül: C₁₅H₁₂N₂O₃

Elementel Analiz;

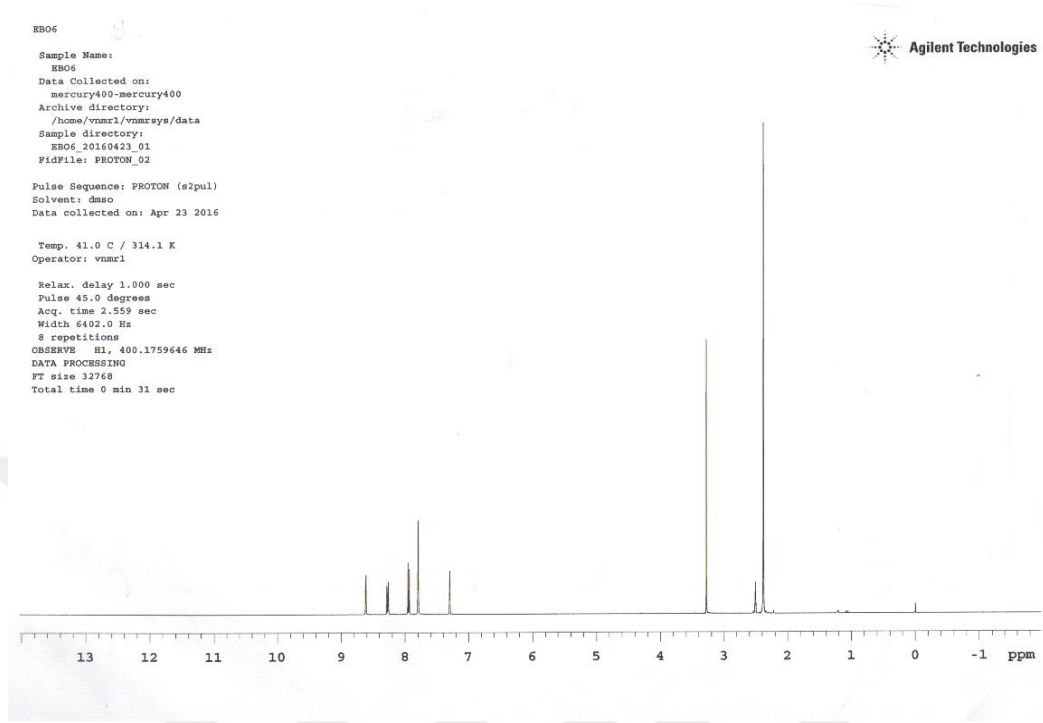
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	67,16	4,51	10,44
Bulunan :	66,91	4,28	10,48

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3099, 2918, 1545-1600, 1507, 1464, 1343, 1056-1265, 684-829 cm⁻¹

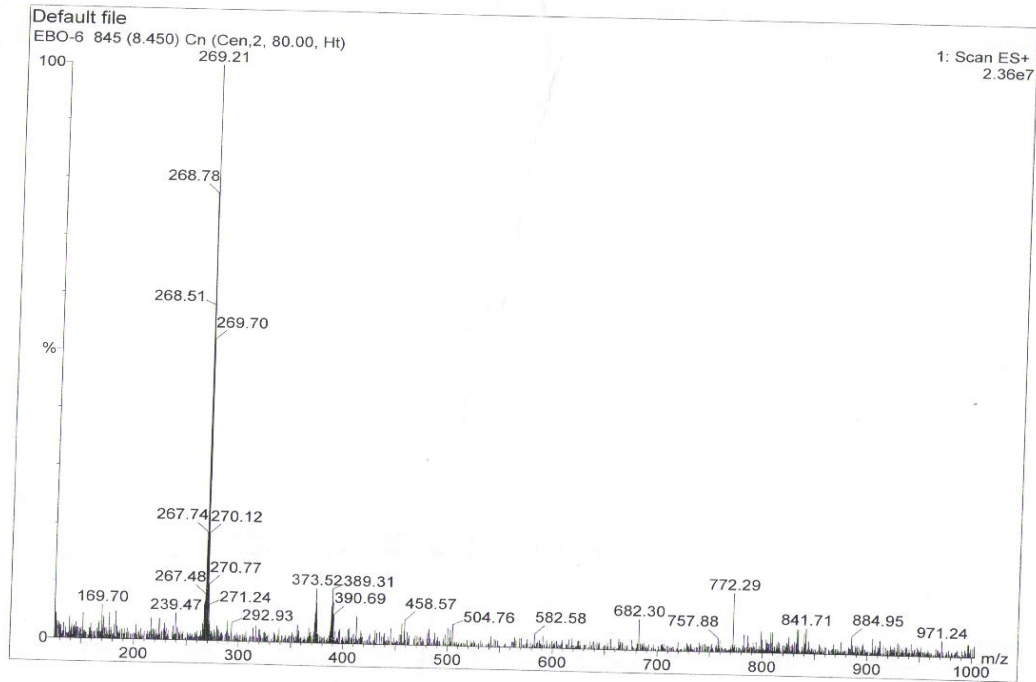
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 400 MHz); δ ppm; 2,38 (s, 6H, CH₃ protonları); 7,3 (s, 1H, H-4' konumundaki proton); 7,79 (s, 2H, H-2', H-6' konumlarındaki protonlar); 7,94 (d, 1H, J=8,4 Hz, H-4 konumundaki proton); 8,27 (dd, 1H, J= 8,6 Hz, J= 2 Hz, H-5 konumundaki proton); 8,61 (d, 1H, J= 2 Hz, H-7 konumundaki proton)

¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz); δ ppm; 20,556; 107,213; 119,664; 120,647; 125,120; 125,341; 134,356; 138,653; 144,529; 146,761; 149,276; 166,795

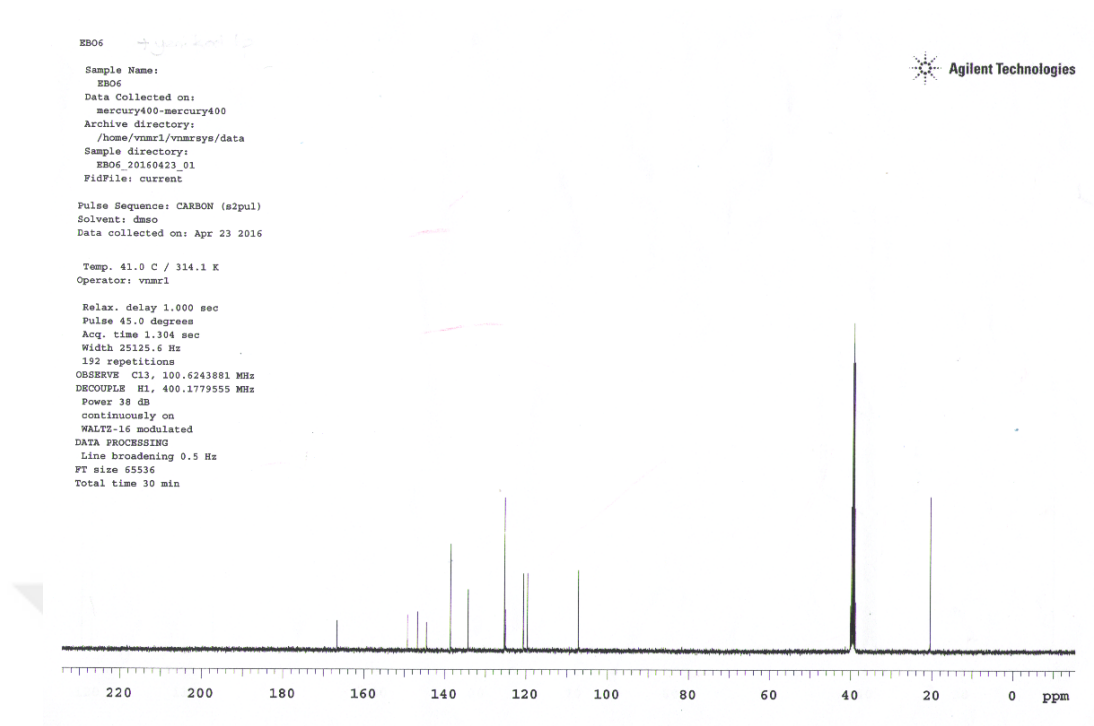
Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 269,21 (M⁺ + H) (% 100)



Şekil 3.57. 1p bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

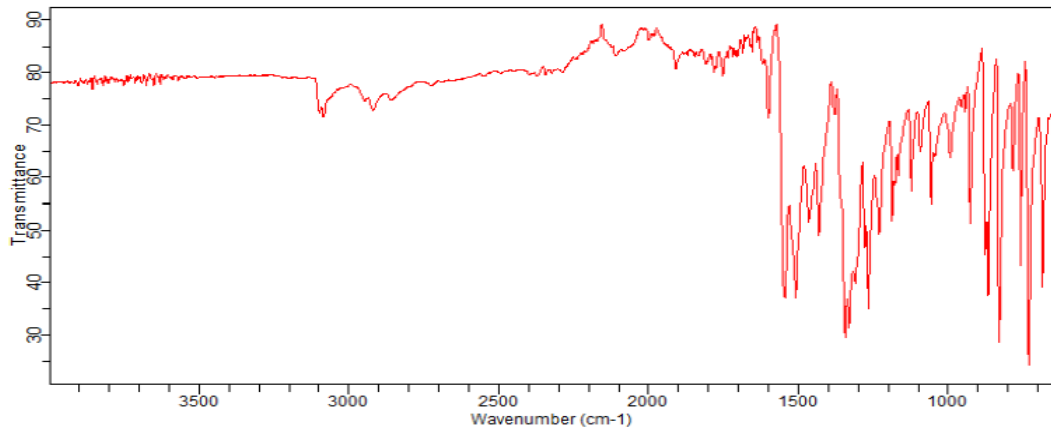


Şekil 3.58. 1p bileşiğinin kütle spektrumu.



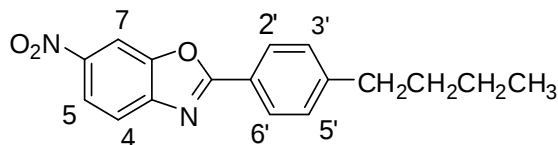
Şekil 3.59. 1p bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

Sample ID:ebo6	Method Name:TR Data Collect
Sample Scans:32	User:Admin
Background Scans:32	Date/Time:2016-05-10T17:36:06.6814386+03:00
Resolution:4	Range:4000 - 650
System Status:Good	Apodization:Triangular
File Location:C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\ebo6_2016-05-10T17-36-06.a2r	



Şekil 3.60. 1p bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.17. 2-(4-Bütilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1r)



Metot 2.3.1.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 135°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,5412 g) 2-amino-5-nitrofenol, 0,015 mol (2,67 g) 4-bütilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi.%28 verimle 0,8298 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 80-86°C

R_f : 0,82 (S2)

Molekül Ağırlığı : 296,32

Kapalı Formül: C₁₇H₁₆N₂O₃

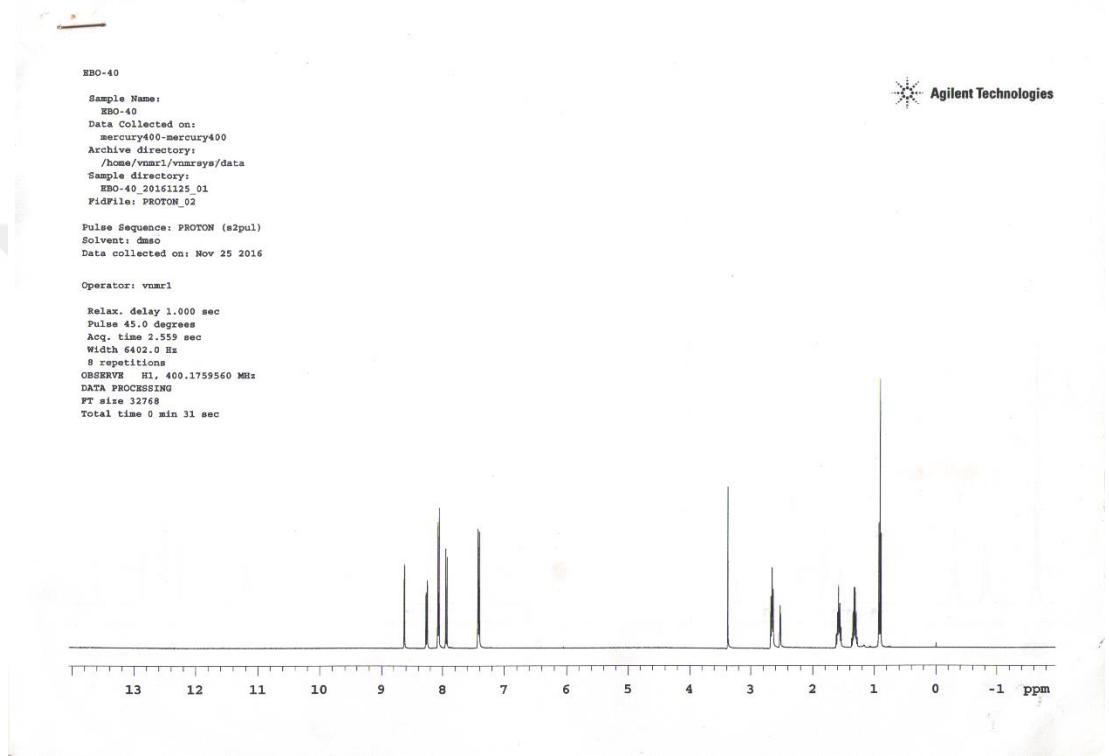
Elementel Analiz;	%C	%H	%N
Hesaplanan :	68,91	5,44	9,45
Bulunan :	68,92	5,58	9,45

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3106, 2933, 1614-1517, 1340, 1269-1125, 881-732 cm⁻¹

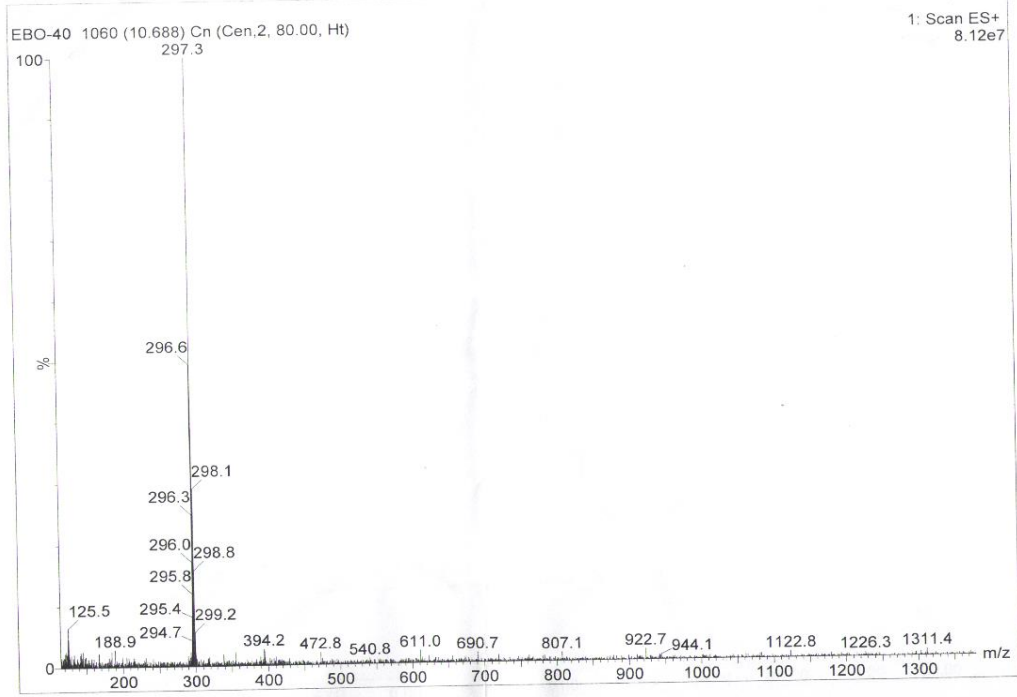
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 0,913 (t, 3H, CH₃ protonları); 1,278-1,371 (m, 2H, CH₂ protonları); 1,546-1,622 (m, 2H, CH₂ protonları); 2,658 (t, 2H, CH₂ protonları); 7,41 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz, H-3', H-5' konumlarındaki protonlar); 7,94 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz, H-4 konumundaki proton); 8,07 (d, 2H, *J*= 8 Hz, H-2', H-6' konumlarındaki protonlar); 8,26 (dd, 1H, *J*= 8 Hz, *J*= 2,4 Hz, H-5 konumundaki proton); 8,62 (d, 1H, *J*= 2,4 Hz, H-7 konumundaki proton)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz); δ ppm; 13,706; 21,768; 32,604; 34,821; 107,350; 119,695; 120,77; 122,788; 127,840; 129,288; 144,460; 146,959; 148,194; 149,337; 166,818

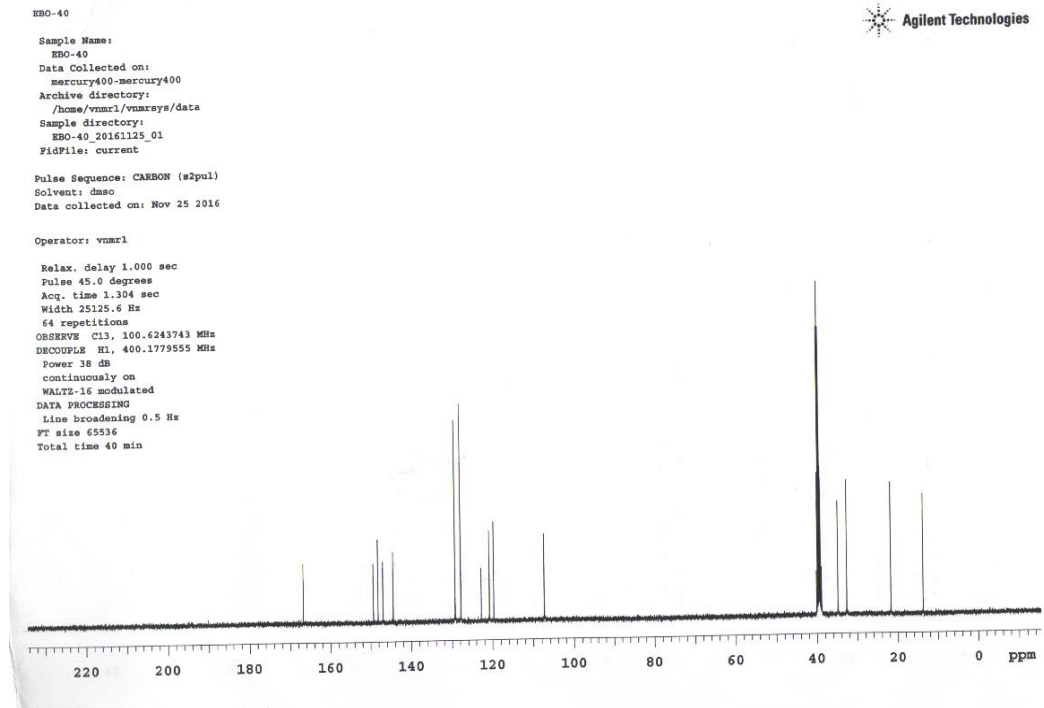
Kütle Spektrumu m/e (%X) ; 297,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$) (% 100)



Şekil 3.61. 1r bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



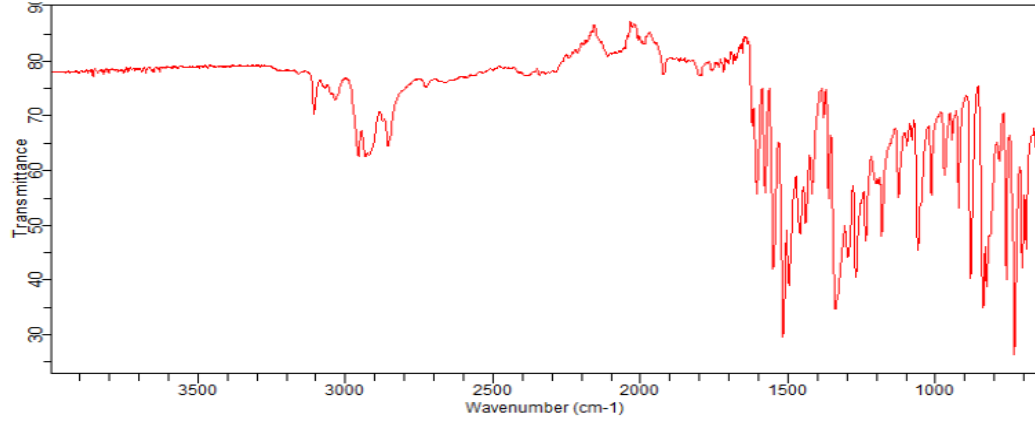
Şekil 3.62. 1r bileşiğinin kütle spektrumu.



Şekil 3.63. 1r bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

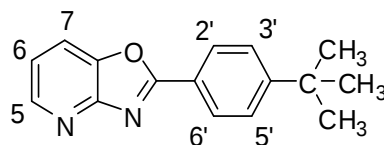
Sample ID: ebo40
Sample Scans: 32
Background Scans: 32
Resolution: 4
System Status: Good
File Location: C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\lebo40_2017-01-19T15-40-47.a2r

Method Name: TR Data Collect
User: Admin
Date/Time: 2017-01-19T15:40:47.8088355+02:00
Range: 4000 - 650
Apodization: Triangular



Şekil 3.64. 1r bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.18. 2-(4-*tert*-Bütilfenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin (2a)



Metot 2.3.2.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 130°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,1012 g) 2-amino-3-hidroksipiridin, 0,01 mol (1,782 g) 4-*tert*-bütilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 43,39 verimle 1,095 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 140-146°C (142°C(Yalçın ve ark.,1985))

R_f : 0,57 (S₂)

Molekül Ağırlığı : 252,31

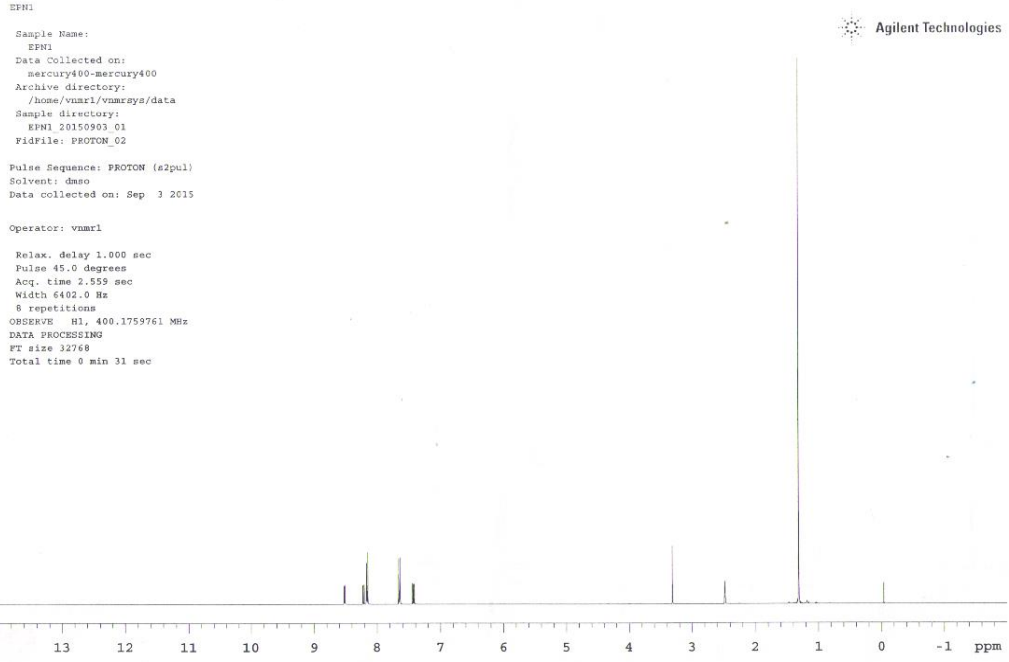
Kapalı Formül: C₁₆H₁₆N₂O

Elementel Analiz;

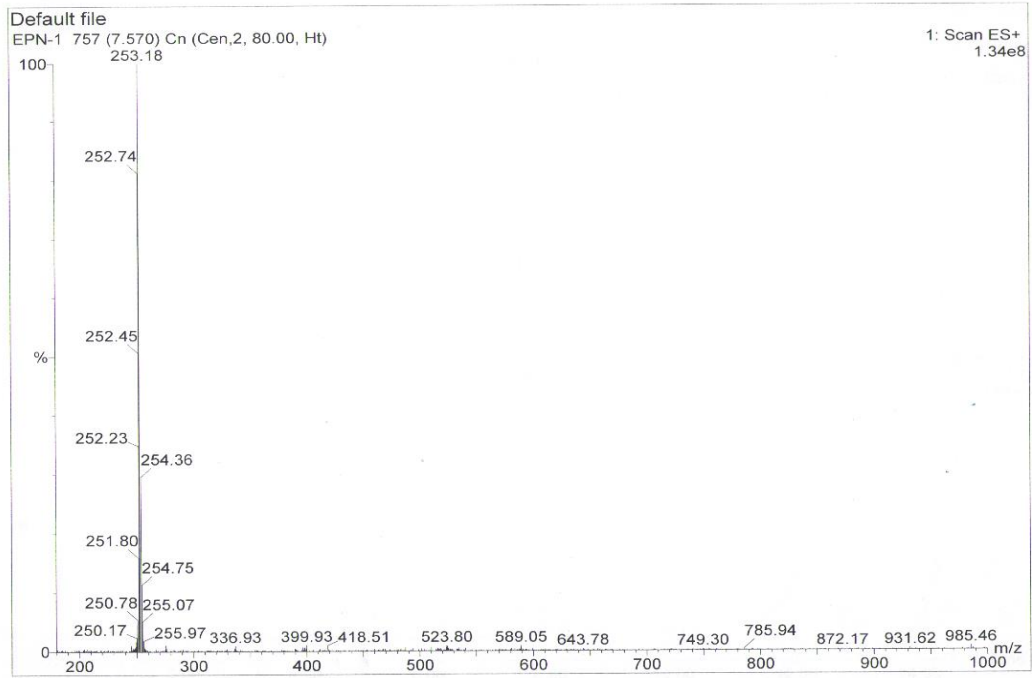
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	76,16	6,39	11,10
Bulunan :	76,67	6,64	11,06

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 1,31 (s, 9H, C(CH₃)₃ protonları, 7,43 (dd, 1H, *J*=7,8 Hz, *J*= 2,8 Hz, H-6 protonu); 7,65 (dd, 2H, *J*= 6,8 Hz, *J*= 2Hz, H-3', H-5' konumlarındaki protonlar); 8,15 (dd, 2H, *J*= 6,4 Hz, *J*= 1,6 Hz, H-2', H-6' konumlarındaki protonlar); 8,24 (dd, 1H, *J*= 8 Hz, *J*= 1,6 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,51 (dd, 1H, *J*= 4 Hz, *J*= 1,6 Hz, H-5 konumundaki proton)

Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 253,18 (M⁺ + H) (% 100)

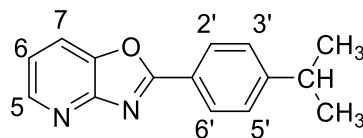


Şekil 3.65. 2a bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.66. 2a bileşiğinin kütle spektrumu.

3.1.19. 2-(4-İzopropilfenil)oksazolo[4,5-b]piridin (2b)



Metot 2.3.2.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 130°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,1012 g) 2-amino-3-hidroksipiridin, 0,01 mol (1,64 g) 4-izopropilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 27,99 verimle 0,667 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 101-103°C

R_f : 0,50 (S₂)

Molekül Ağırlığı : 238,28

Kapalı Formül: C₁₅H₁₄N₂O

Elementel Analiz;

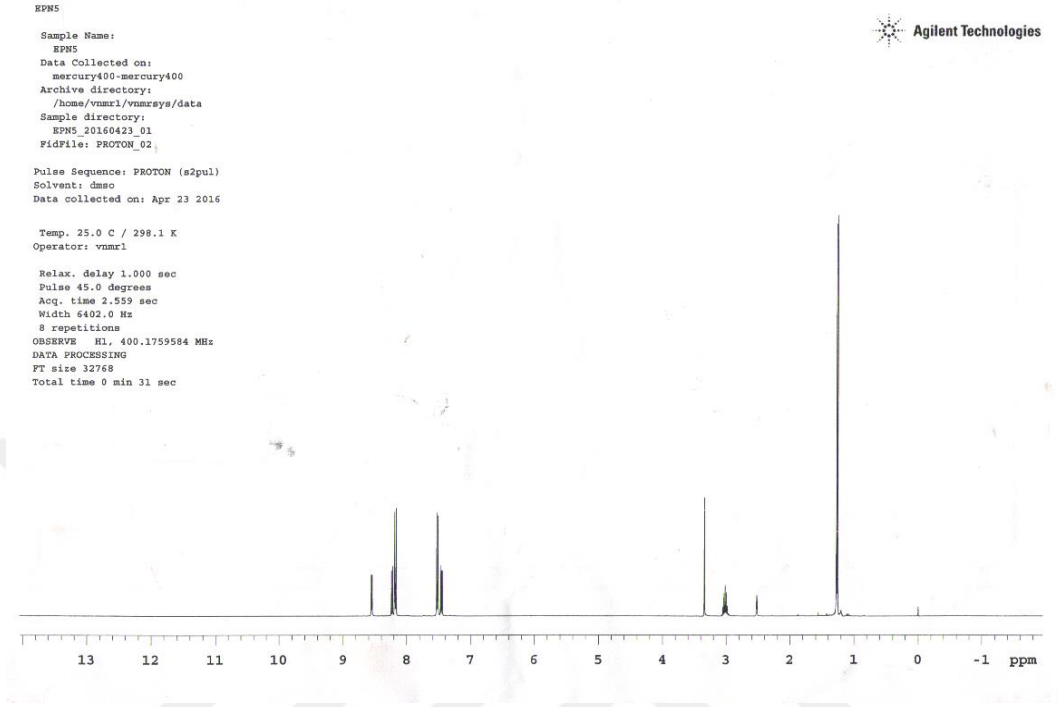
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	75,61	5,92	11,76
Bulunan :	75,38	6,10	11,63

FT-IR Spektrumu (v_{max}) ; 3065, 2957, 1615, 1548, 1496, 1179-1261, 918-934 cm⁻¹

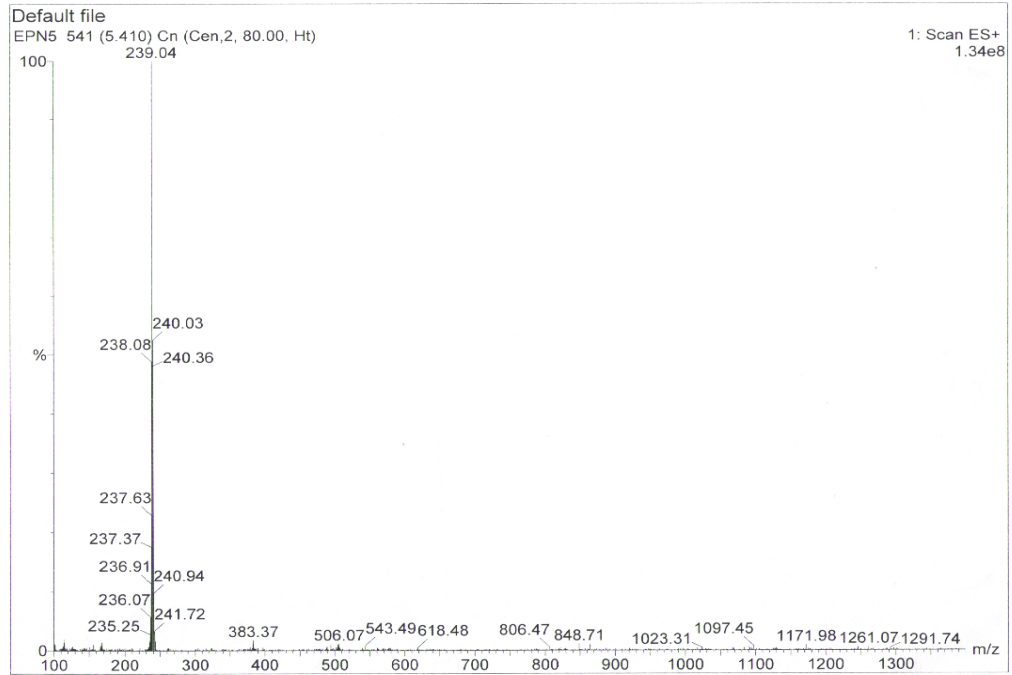
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆, 400 MHz); δ ppm; 1,26 (d, 6H, J= 6,4 Hz, (CH₃)₂ protonları); 3,34 (s, 1H, CH protonu); 7,46 (m, 1H, H-6 konumundaki proton); 7,52 (d, 2H, J= 8 Hz, H-3', H-5' konumlarındaki protonlar); 8,18 (d, 2H, J= 8 Hz, H-2', H-6' konumlarındaki protonlar); 8,23 (dd, 1H, J= 8 Hz, J= 1,6 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,55 (dd, 1H, J= 4,8 Hz, J= 1,6 Hz, H-5 konumundaki proton)

¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) ; δ ppm; 23,414; 33,503; 118,856; 120,525; 123,497; 127,353; 127,772; 142,624; 146,396; 153,619; 155,578; 164,897

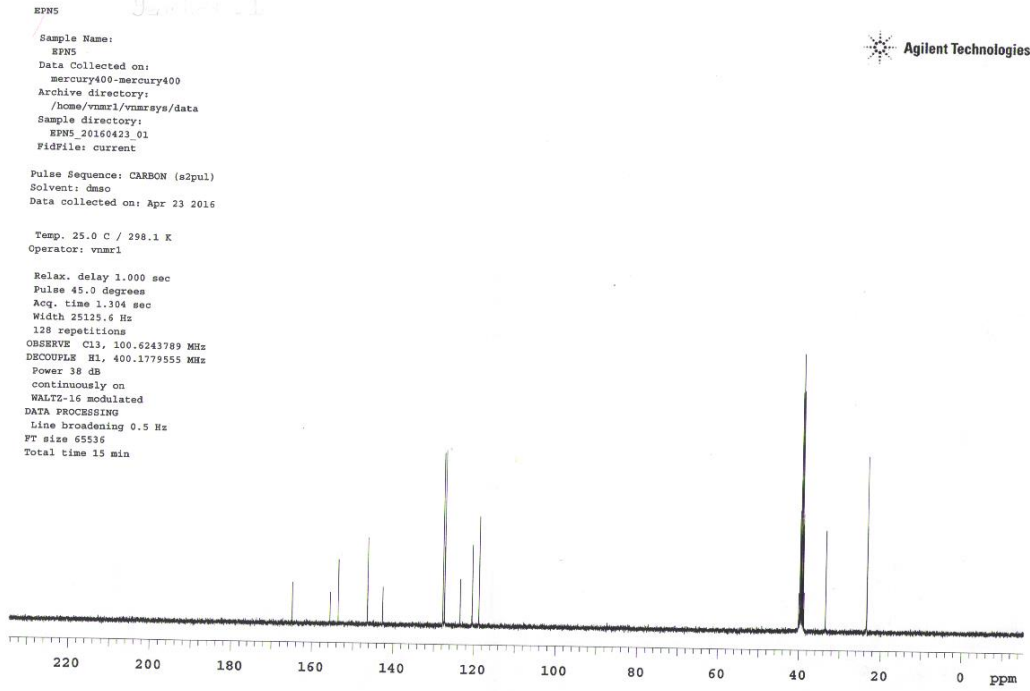
Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 239,04 (M⁺ + H) (% 100)



Şekil 3.67. 2b bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.

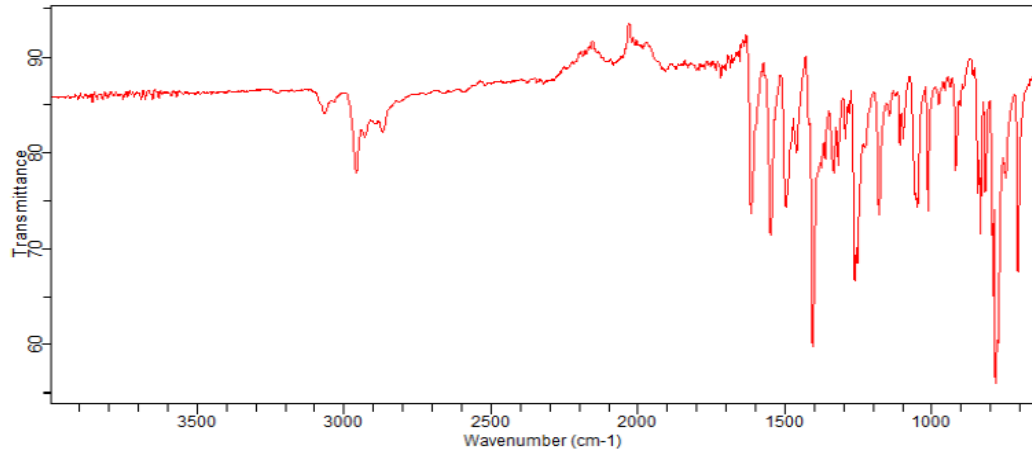


Şekil 3.68. 2b bileşiğinin kütle spektrumu.



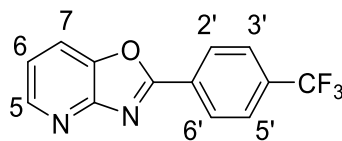
Şekil 3.69. 2b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

Sample ID:epn5	Method Name:TR Data Collect
Sample Scans:32	User:Admin
Background Scans:32	Date/Time:2016-05-11T10:38:43.5251059+03:00
Resolution:4	Range:4000 - 650
System Status:Good	Apodization:Triangular
File Location:C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\epn5_2016-05-11T10-38-43.a2r	



Şekil 3.70. 2 b bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.1.20. 2-(4-(Triflorometil)fenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin (2c)



Metot 2.3.2.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 130°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,1012 g) 2-amino-3-hidroksipiridin, 0,01 mol (1,90 g) 4-triflorometilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 35,29 verimle 0,9326 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 163-168°C (162-164 °C (Reen ve ark., 2017))

R_f : 0,57 (S₂)

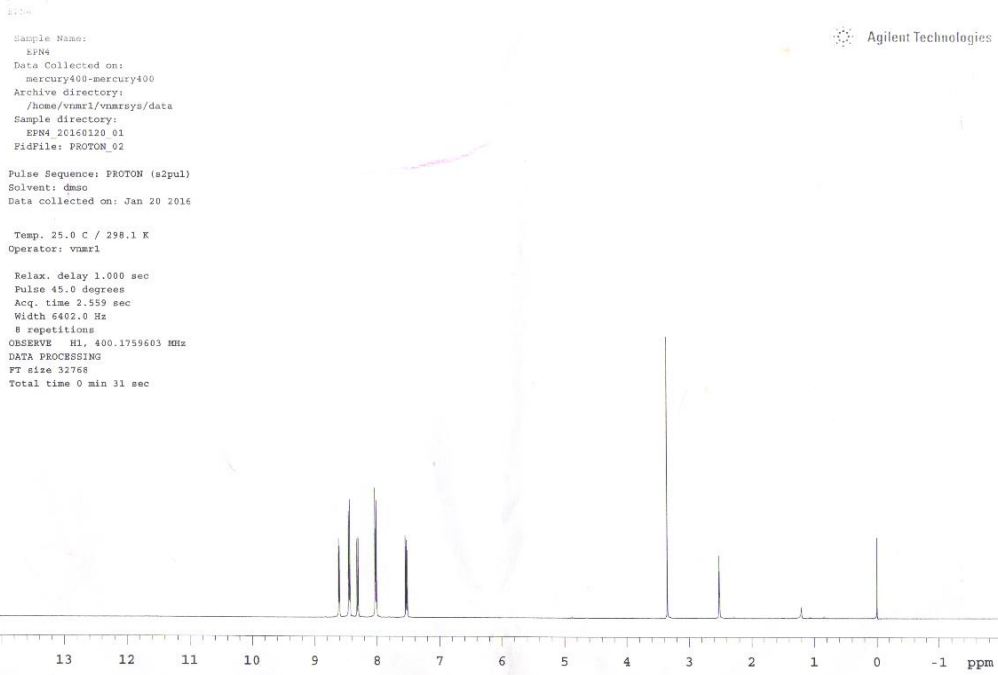
Molekül Ağırlığı : 264,20

Kapalı Formül: C₁₃H₇F₃N₂O. 0,05 H₂O

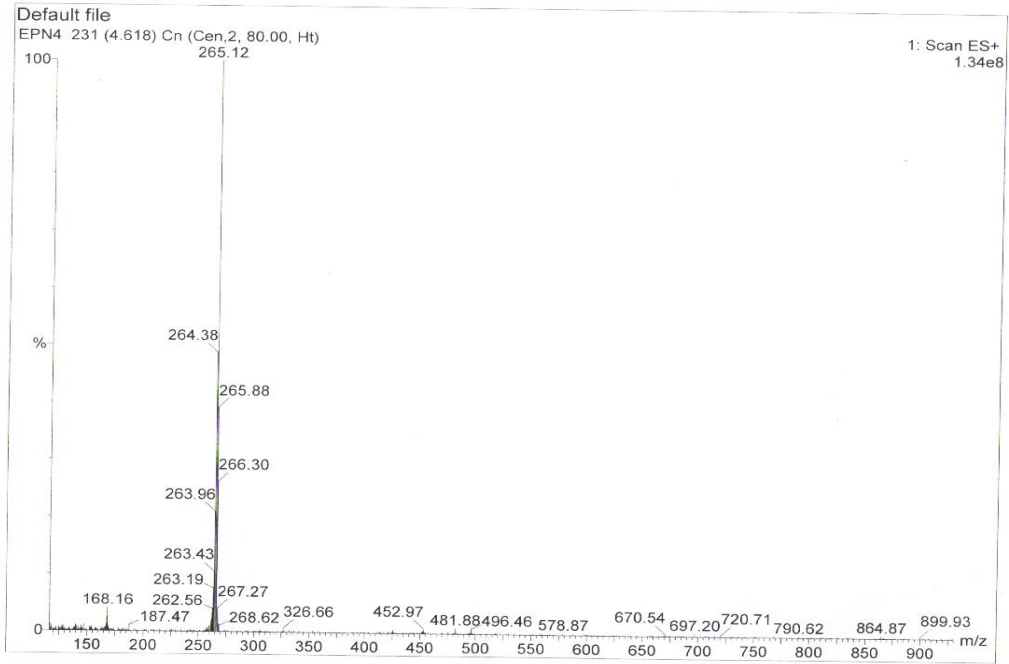
Elementel Analiz;	%C	%H	%N
Hesaplanan :	58,89	2,69	10,56
Bulunan :	58,67	2,66	10,58

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 7,53 (dd, 1H, *J*= 8,4 Hz, *J*= 4,4 Hz, H-6 konumundaki proton); 8,01 (d, 2H, *J*= 8 Hz, H-2', H-6' konumlarındaki protonlar); 8,30 (dd, 1H, *J*= 8 Hz, *J*= 1,6 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,44 (d, 2H, *J*= 7,6 Hz, H-3', H-5' konumundaki protonlar); 8,60 (dd, 1H, *J*= 4,8 Hz, *J*= 1,6 Hz, H-5 konumundaki proton)

Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 265,12 (M⁺ + H) (% 100)

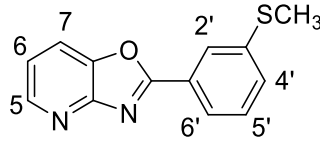


Şekil 3.71. 2c bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.72. 2c bileşiğinin kütle spektrumu.

3.1.21. 2-(3-(Metiltiyo)fenil)oksazolo[4,5-b]piridin (2d)



Metot 2.3.2.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 130°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,1012 g) 2-amino-3-hidroksipiridin, 0,01 mol (1,68g) 3-metiltiyobenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 25,99 verimle 0,6299 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 82-87°C (82-84°C (Shen ve ark.,1977))

R_f : 0,50 (S₂)

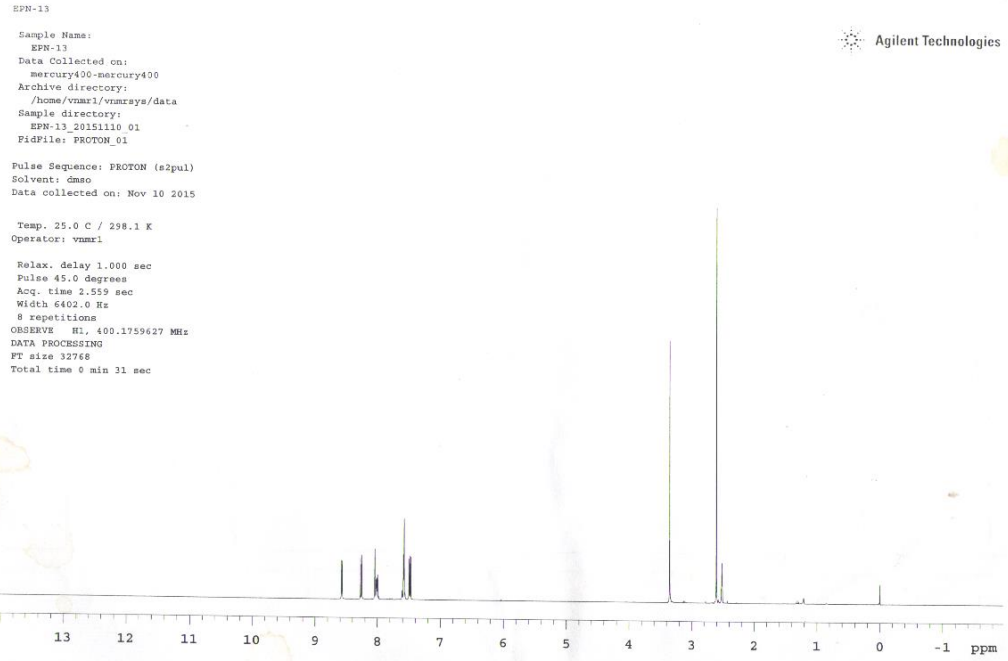
Molekül Ağırlığı : 242,30

Kapalı Formül: C₁₃H₁₀N₂OS. 0,1 H₂O

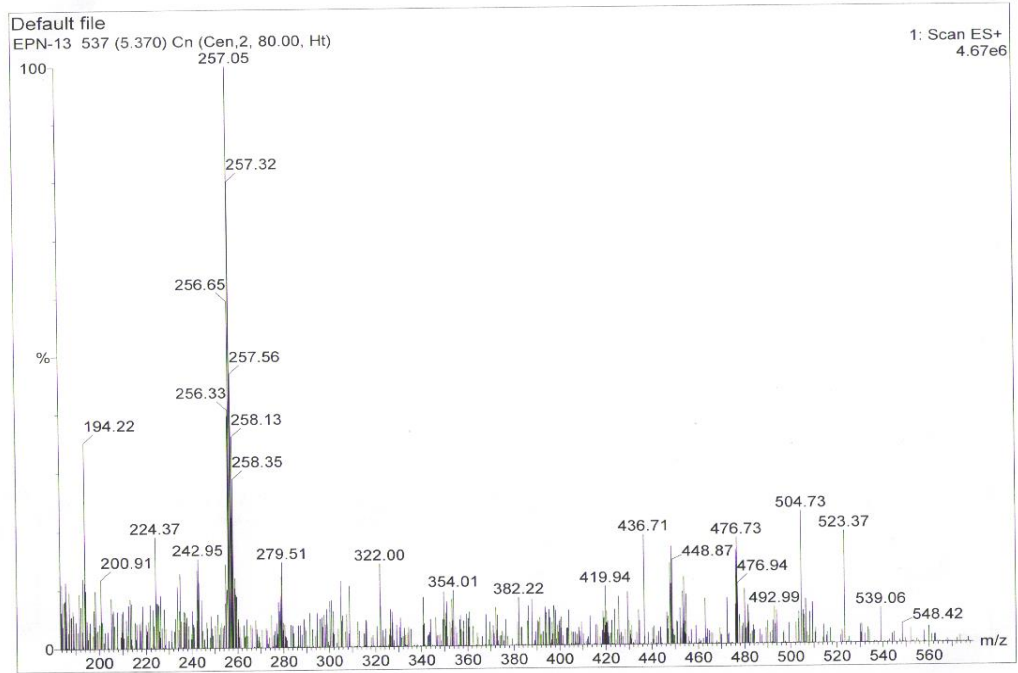
Elementel Analiz;	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	63,96	4,21	11,47	13,13
Bulunan :	63,92	4,35	11,30	13,10

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 2,60 (s, 3H, CH₃ protonları); 7,47-7,50 (m, 1H, H-6 konumundaki proton); 7,56-7,61 (m, 2H, H-2', H-4' konumundaki protonlar); 7,99-8,04 (m, 2H, H-5', H-6' konumlarındaki protonlar); 8,26 (dd, 1H, *J*= 8 Hz, *J*= 1,2 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,57 (dd, 1H, *J*= 5,2 Hz, *J*= 1,2 Hz, H-5 konumundaki proton)

Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 243,23 (M⁺ + H) (% 100)

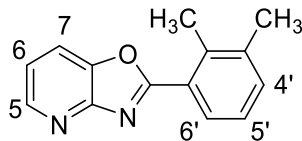


Şekil 3.73. 2d bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.74. 1d bileşiğinin kütle spektrumu.

3.1.22. 2-(2,3-Dimetilfenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin (2e)



Metot 2.3.2.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 130°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,1012 g) 2-amino-3-hidroksipiridin, 0,01 mol (1,50g) 2,3-dimetilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolde kristallendirildi. % 37,14 verimle 0,833 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 69-76°C, (72-73°C (Shen ve ark.,1977))

R_f : 0,57 (S₂)

Molekül Ağırlığı : 224,26

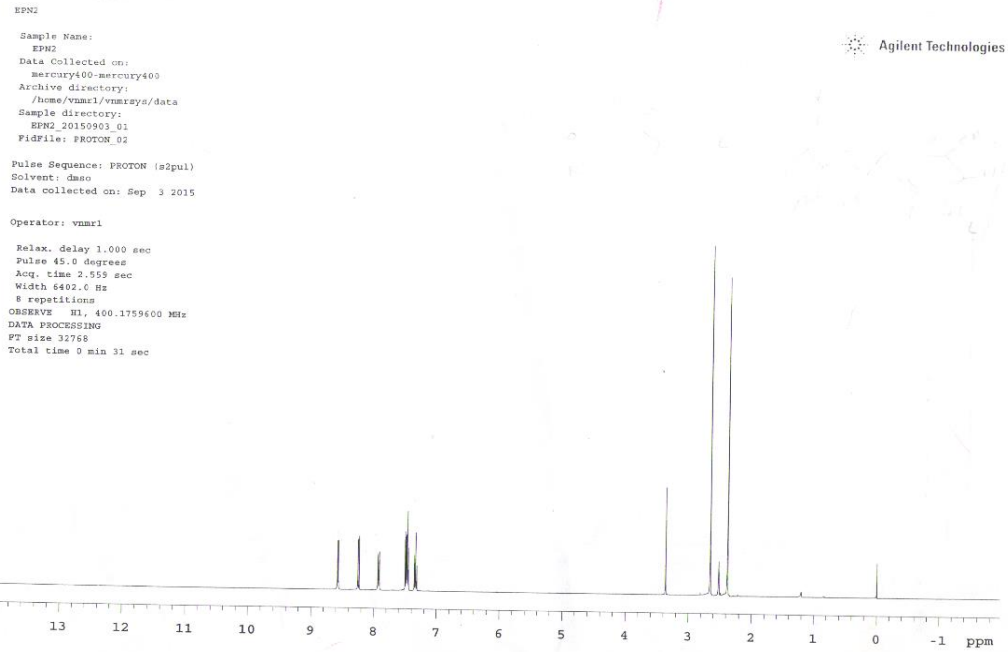
Kapalı Formül: C₁₄H₁₂N₂O

Elementel Analiz;

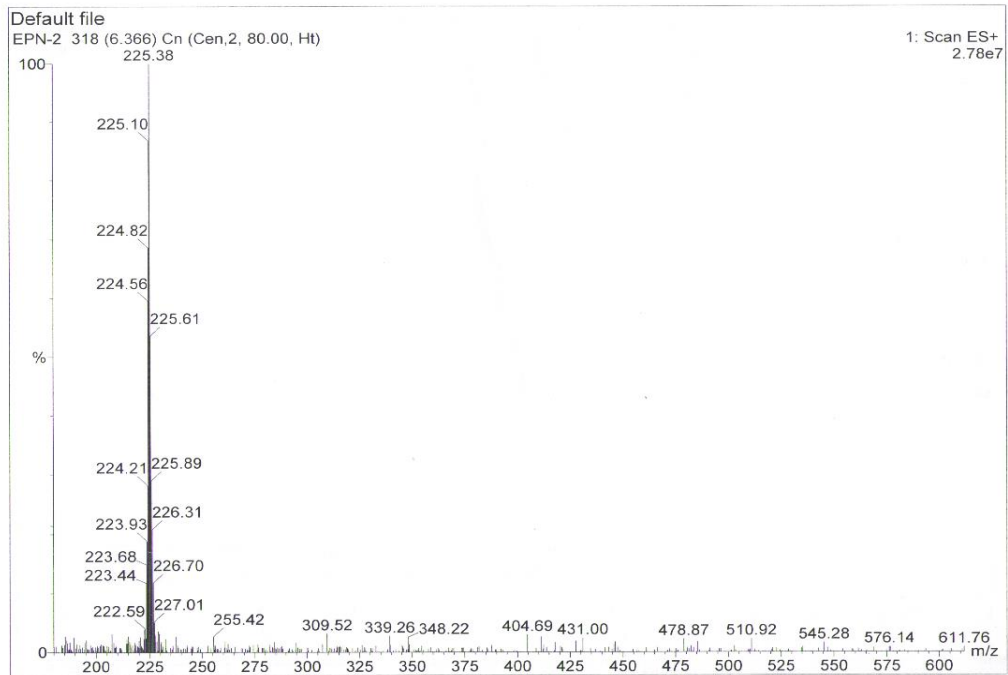
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	74,98	5,39	12,49
Bulunan :	75,13	5,52	12,35

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 2,58 (s, 3H, CH₃ protonları); 2,65 (s, 3H, CH₃ protonları); 7,34 (t, 1H, H-4' konumdaki proton); 7,45-7,50 (m, 2H, H-5', H-6' konumlarındaki protonlar); 7,92 (d, 1H, *J*= 8 Hz, H-6 konumundaki proton); 8,24 (dd, 1H, *J*= 8,4 Hz, *J*= 1,2 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,57 (dd, 1H, *J*= 5 Hz, *J*= 1,2 Hz, H-5 konumundaki proton)

Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 225,38 (M⁺ + H) (% 100)

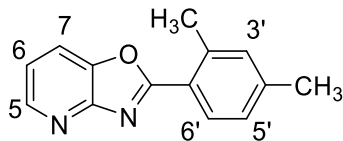


Şekil 3.75. 2e bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.76. 2e bileşiğinin kütle spektrumu.

3.1.23. 2-(2,4-Dimetilfenil)oksazolo[4,5-b]piridin (2f)



Metot 2.3.2.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 130°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,1012 g) 2-amino-3-hidroksipiridin, 0,01 mol (1,50g) 2,4-dimetilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 37,74 verimle 0,8465 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 93-97°C (93-95°C (Shen ve ark.,1977))

R_f : 0,50 (S₂)

Molekül Ağırlığı : 224,26

Kapalı Formül: C₁₄H₁₂N₂O

Elementel Analiz;

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	74,98	5,39	12,49
Bulunan :	75,25	5,53	12,40

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 2,37 (s, 3H, CH₃ protonları); 2,74 (s, 3H, CH₃ protonları); 7,28 (t, 2H, H-3', H-5' konumundaki protonlar); 7,45 (dd, 1H, *J*= 8,4 Hz, *J*= 4,8 Hz, H-6 konumundaki proton); 8,06 (d, 1H, *J*= 8 Hz, H-6' konumundaki proton); 8,21 (dd, 1H, *J*= 8,8 Hz, *J*= 1,2 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,54 (dd, 1H, *J*= 5 Hz, *J*= 1,2 Hz, H-5 konumundaki proton)

Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 225,06 (M⁺ + H) (% 100)

EPN-24

Sample Name:

EPN-24

Data Collected on:

mercury400-mercury400

Archive directory:

/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory:

EPN-24_20150902_01

FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)

Solvent: dmsd

Data collected on: Sep 2 2015

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.559 sec

Width 6402.0 Hz

8 repetitions

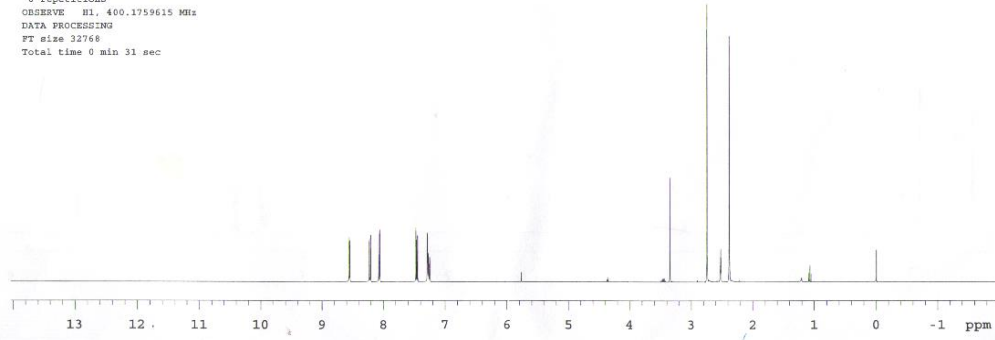
OBSERVE H1, 400.1759615 MHz

DATA PROCESSING

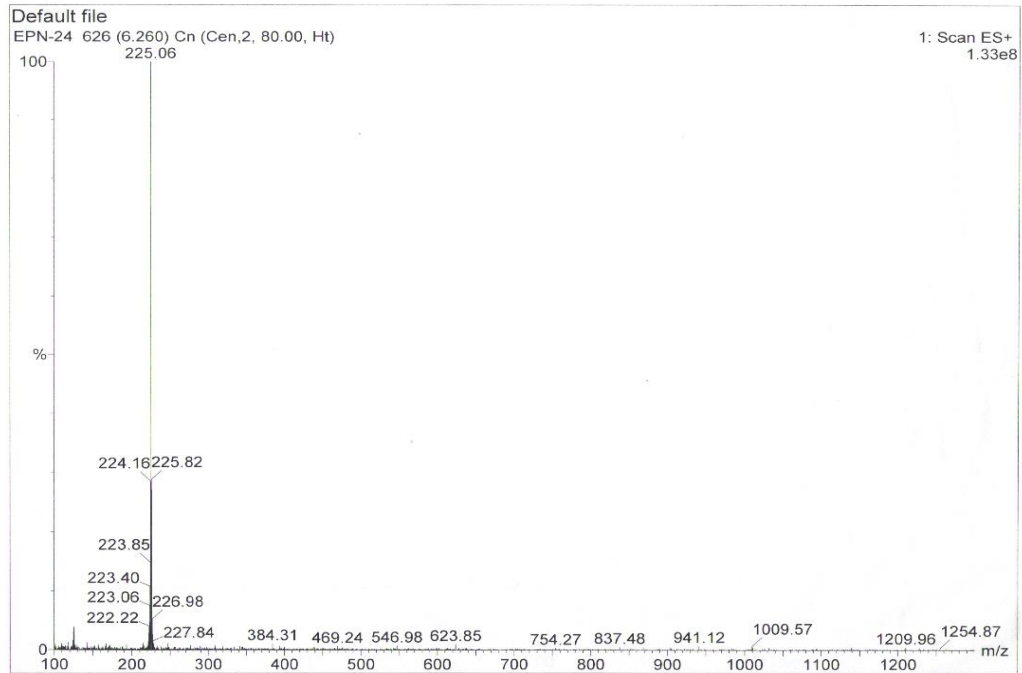
FT size 32768

Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies

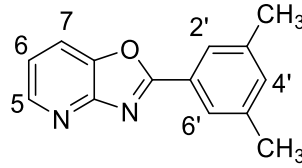


Şekil 3.77. 2f bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.78. 2f bileşiğinin kütle spektrumu.

3.1.24. 2-(3,5-Dimetilfenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin (2g)



Metot 2.3.2.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 130°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,1012 g) 2-amino-3-hidroksipiridin, 0,01 mol (1,50 g) 3,5-dimetilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 43,69 verimle 0,980 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 153-159°C (155-157°C (Shen ve ark.,1977))

R_f : 0,50 (S₂)

Molekül Ağırlığı : 224,26

Kapalı Formül: C₁₄H₁₂N₂O . 0,6 H₂O

Elementel Analiz;

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	71,53	5,66	11,91
Bulunan :	71,29	5,31	11,75

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 2,36 (s, 6H, CH₃ protonları); 7,27 (s, 1H, H-4' konumundaki proton); 7,42 (dd, 1H, *J*= 4,8 Hz, H-6 konumundaki proton); 7,82 (s, 2H, H-2', H-6' konumlarındaki protonlar); 8,18 (dd, 1H, *J*= 8Hz , *J*= 1,6 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,51 (dd, 1H, *J*= 4,8 Hz, *J*= 1,2 Hz, H-5 konumundaki proton)

Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 225,25 (M⁺ + H) (% 100)

EPN-6

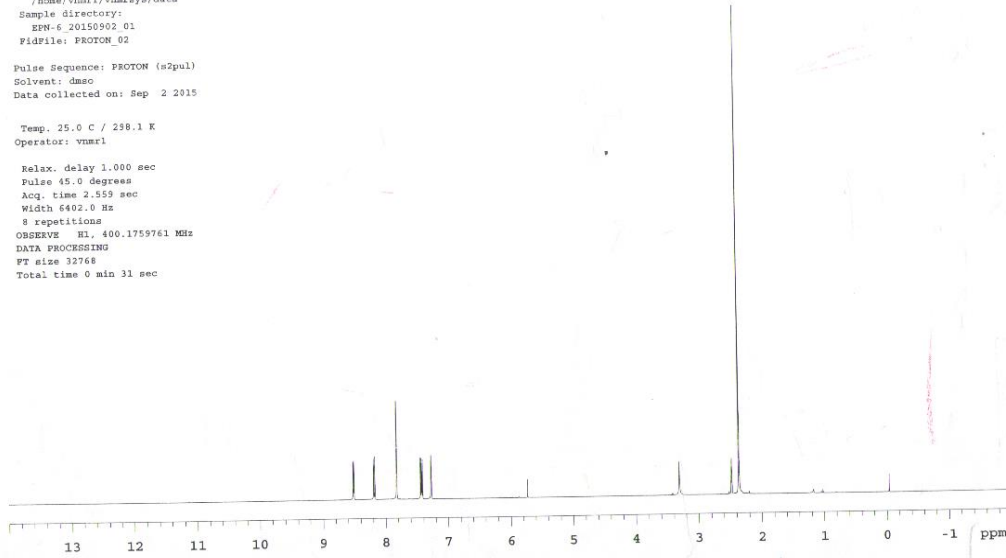
Agilent Technologies

Sample Name:
EPN-6
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
EPN-6_20150902_01
Fidfile: PROTON_02

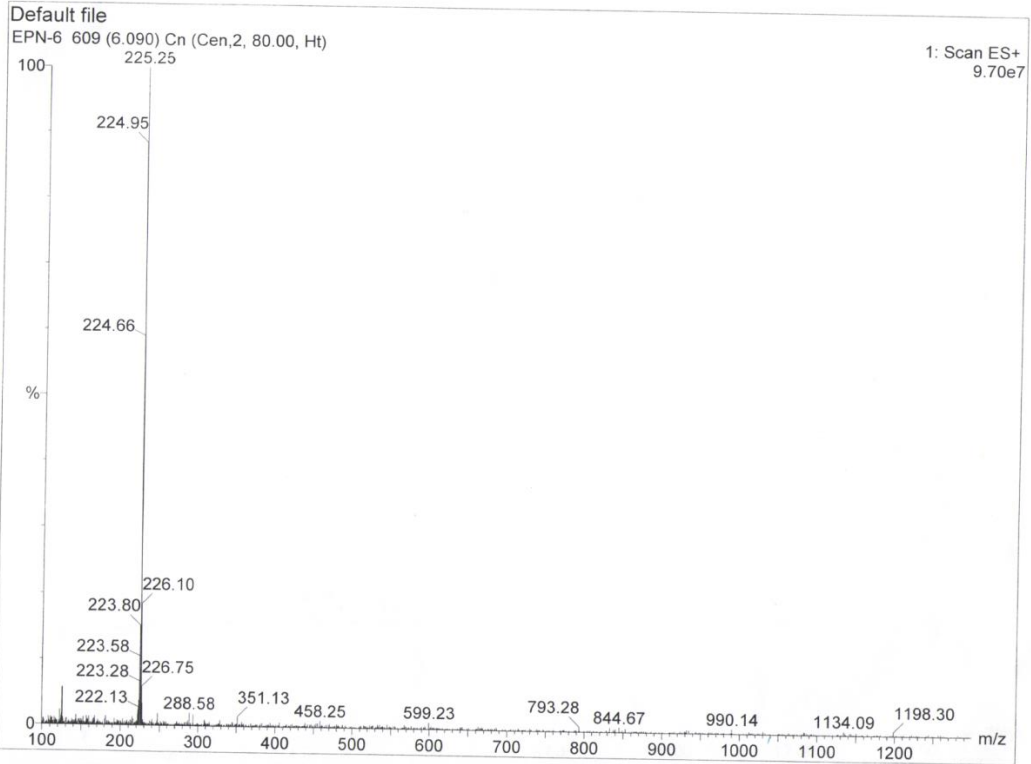
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Sep 2 2015

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

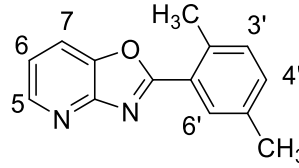


Şekil 3.79. 2g bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.80. 2g bileşiğinin kütle spektrumu.

3.1.25. 2-(2,5-Dimetilfenil)oksazolo[4,5-b]piridin (2h)



Metot 2.3.2.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 130°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,1012 g) 2-amino-3-hidroksipiridin, 0,01 mol (1,50g) 2,5-dimetilbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 34,57 verimle 0,775 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 85-89°C (86-87°C (Shen ve ark.,1977))

R_f : 0,57 (S₂)

Molekül Ağırlığı : 224,26

Kapalı Formül: C₁₄H₁₂N₂O

Elementel Analiz;

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	74,98	5,39	12,49
Bulunan :	75,18	5,54	12,38

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 2,39 (s, 3H, CH₃ protonları); 2,72 (s, 3H, CH₃ protonları); 7,35 (t, 2H, H-3', H-4' konumundaki protonlar); 7,47 (dd, 1H, *J*= 7,8 Hz, *J*= 4,8 Hz, H-6 konumundaki proton); 7,98 (s, 1H, H-6' konumundaki proton); 8,23 (dd, 1H, *J*= 7,8 Hz, *J*= 1,6 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,56 (dd, 1H, *J*= 4,8 Hz, *J*= 1,6 Hz, H-5 konumundaki proton)

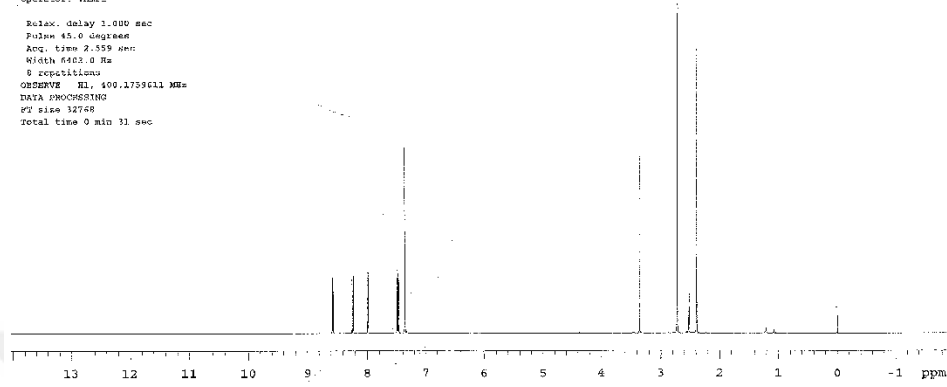
Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 225,07 (M⁺ + H) (% 100)

EPN25

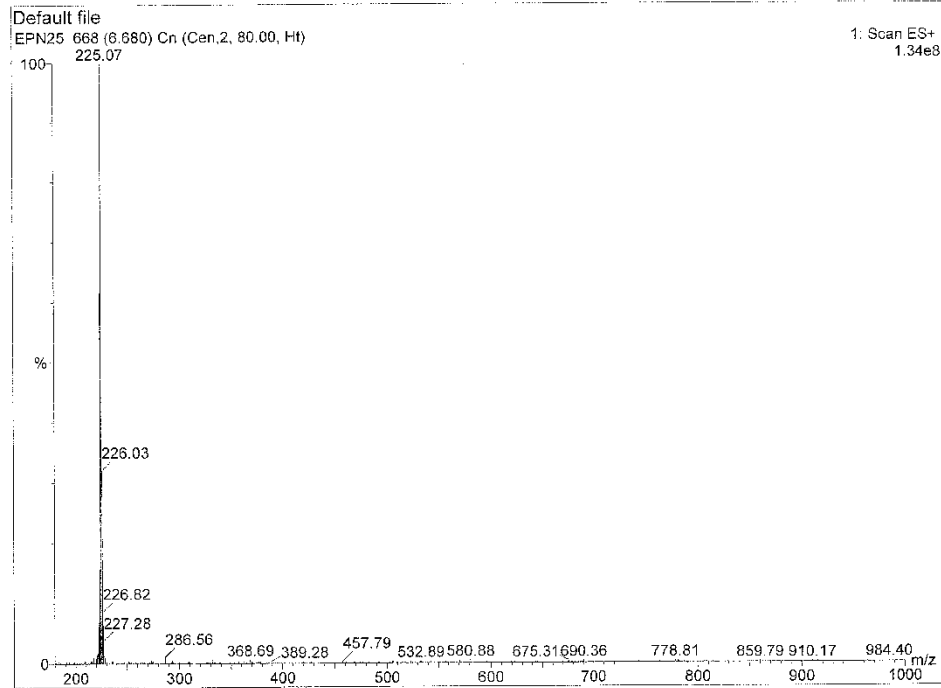
Agilent Technologies

Sample Name:
EPN25
Date Collected on:
mercury400-mercury600
Archive directory:
/home/vnmci/vnmci/data
Sample directory:
EPN25_20150904_01
FidFile: TROPON.D2
Pulse Sequence: zgpg30 (zgpg30)
Solvent: DMSO
Data collected on: Sep 4 2015

Temp: 24.0 C / 297.1 K
Operator: vnmci
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
S repetitions
OBSERVE RL, 400.1759611 MHz
DATA PROCESSING
F2 size 12768
Total time 9 min 31 sec

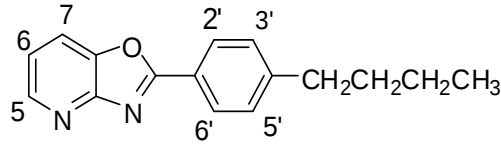


Şekil 3.81. 2h bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.82. 2h bileşiğinin kütle spektrumu.

3.1.26. 2-(4-Bütillfenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin (2j)



Metot 2.3.2.'de verilen sentez yöntemi uygulanarak, 130°C'de 3 saatte gerçekleştirilen reaksiyonda 0,01 mol (1,1012 g) 2-amino-3-hidroksipiridin, 0,01 mol (1,782 g) 4-bütillbenzoik asit ve (24 g) PPA kullanıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirildi. % 37,38 verimle 0,9433 g saf ürün elde edildi.

E.N. : 75-79 °C

R_f : 0,69 (S₂)

Molekül Ağırlığı : 252,31

Kapalı Formül: C₁₆H₁₆N₂O. 0,6 H₂O

Elementel Analiz;

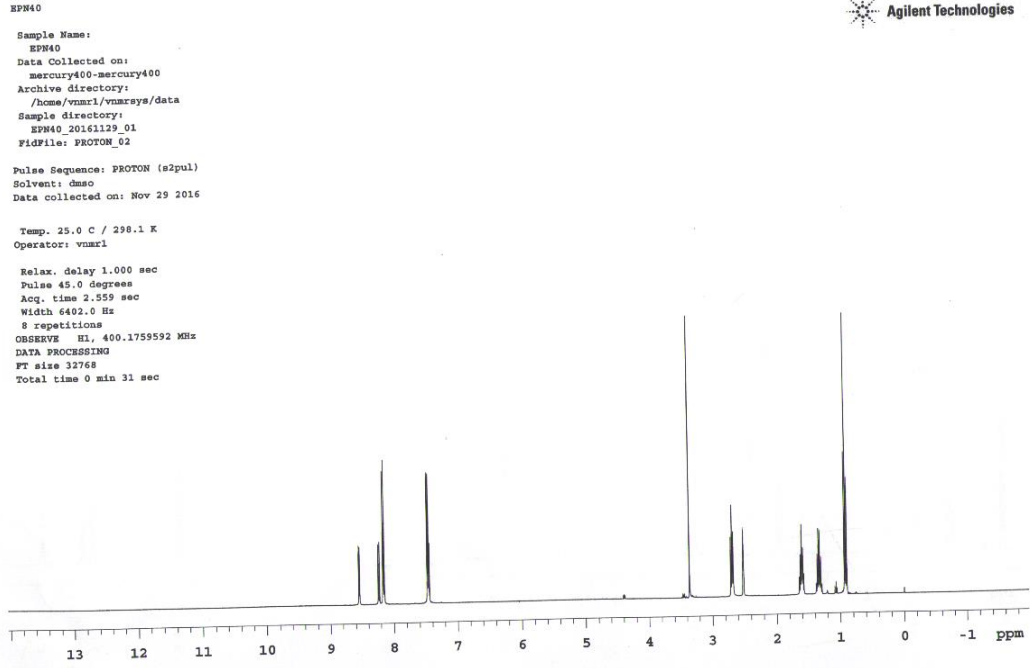
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	73,03	6,53	10,64
Bulunan :	72,89	6,41	10,59

FT-IR Spektrumu (ν_{max}) ; 3060, 2953, 1578, 1466, 1049-1265, 795-930 cm⁻¹

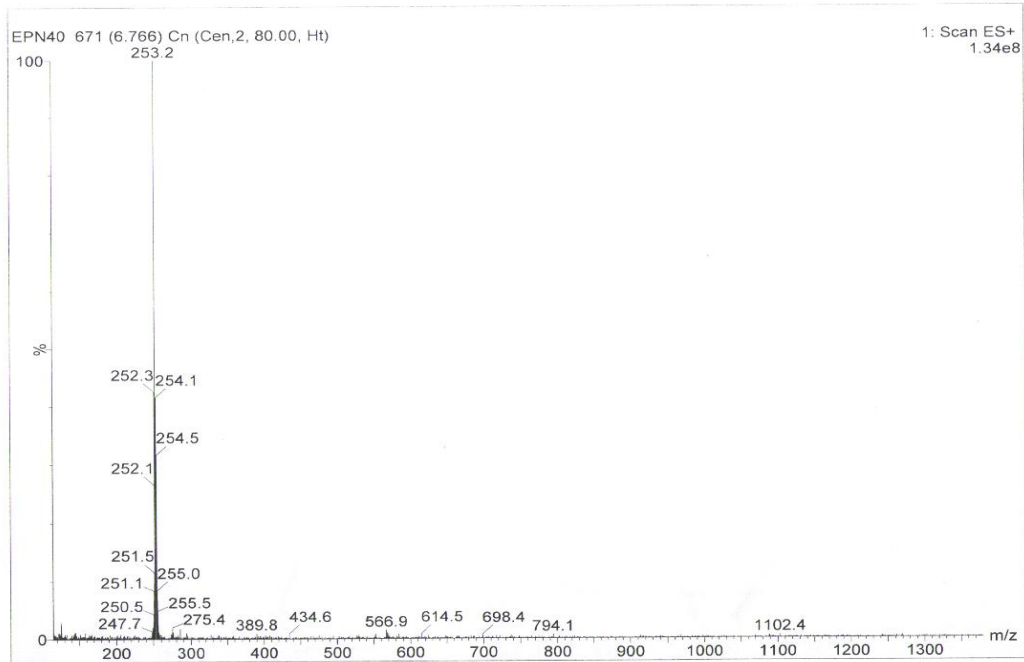
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*₆, 400 MHz); δ ppm; 0,916 (t, 3H, CH₃ protonu); 1,306-1,381 (m, 2H, CH₂ protonu); 1,570-1,646 (m, 2H, CH₂ protonu); 2,694 (t, 2H, CH₂ protonu); 7,444-7,481 (m, 3H, H-6, H-3', H-5' konumlarındaki protonlar); 8,16 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz, H-2', H-6' konumlarındaki protonlar); 8,23 (dd, 1H, *J*= 8 Hz, *J*= 1,6 Hz, H-7 konumundaki proton); 8,54 (dd, 1H, *J*= 5 Hz, *J*= 1,2 Hz, H-5 konumundaki proton)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) ; δ ppm ; 13,691; 21,699; 32,649; 34,776; 118,872; 120,548; 123,352; 127,665; 129,296; 142,639; 146,403; 147,798; 155,593; 164,951

Kütle Spektrumu m/e (%X) ; ES(+); 253,20 (M⁺ + H) (% 100)



Şekil 3.83. 2j bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 3.84. 2j bileşiğinin kütle spektrumu.

EPH40

Sample Name:
EPH40

Data Collected on:
mercury400-mercury400

Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory:
EPH40_20161129_01

FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)

Solvent: dmsd

Data collected on: Nov 29 2016

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.304 sec

Width 25125.6 Hz

640 repetitions

OBSERVE C13, 100.6243774 MHz

DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz

Power 38 dB

continuously on

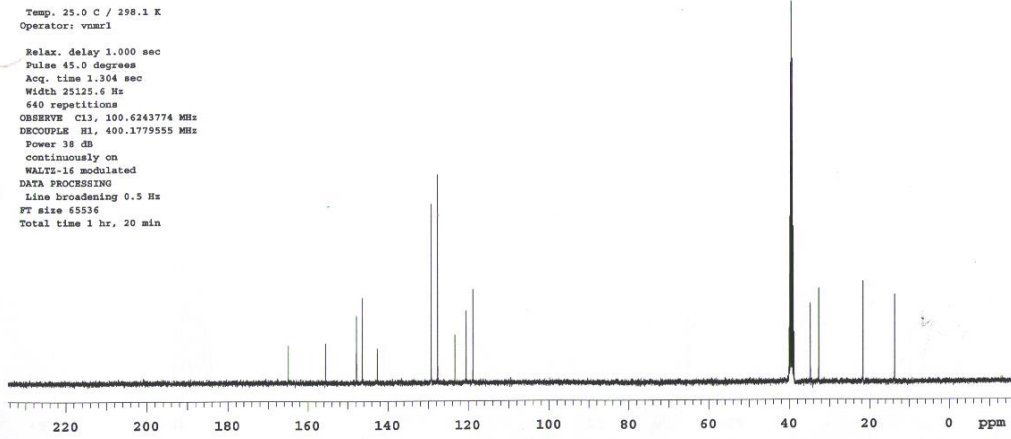
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

Total time 1 hr, 20 min



Şekil 3.85. 2j bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu.

Sample ID:epn40

Sample Scans:32

Background Scans:32

Resolution:4

System Status:Good

File Location:C:\Program Files\Agilent\MicroLab PC\Results\epn40_2017-01-19T15-53-06.a2r

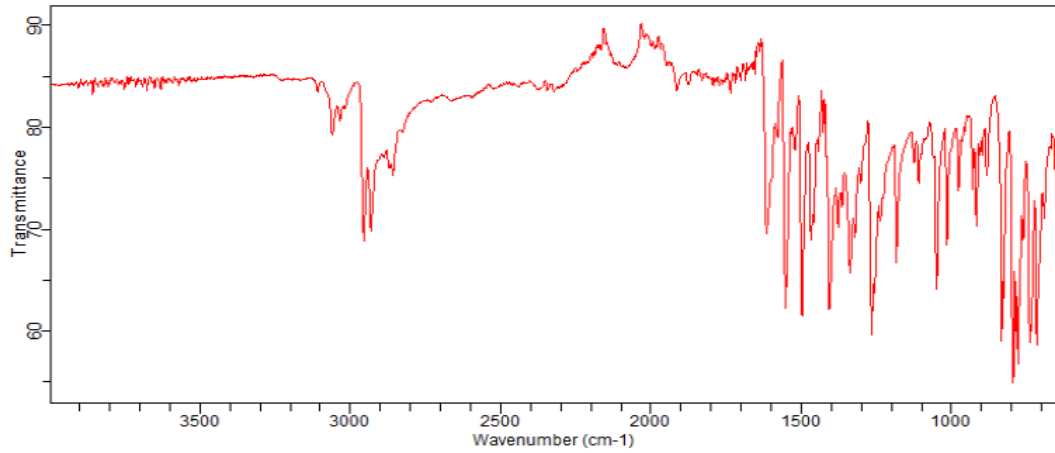
Method Name:TR Data Collect

User:Admin

Date/Time:2017-01-19T15:53:06.3173314+02:00

Range:4000 - 650

Apodization:Triangular

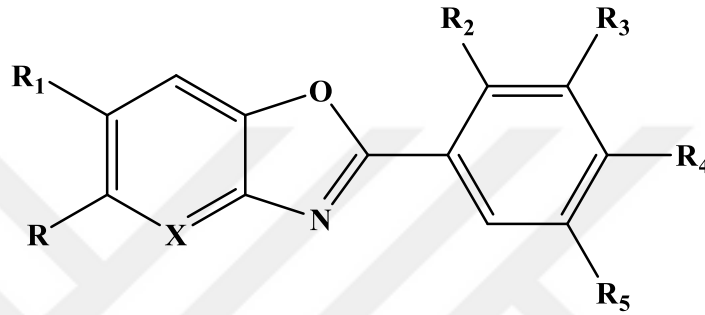


Şekil 3.86. 2j bileşiğinin FT-IR spektrumu.

3.2. Sentezlenen Bileşiklerin Gözlenen hTopo IIα Enzim İnhibisyon Değerleri

Elde edilen benzoksazol ve oksazolo[4,5-*b*]piridin türevleri ile Topo II enzim inhibitörü olarak antitümör aktivitesi amacıyla kullanılan ilaç, etoposidin hTopo IIα inhibisyon etkileri IC₅₀ (μM) değerleri şeklinde Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşiklerin gözlenen hTopo IIα enzim inhibitör etkileri



Bileşik kod	X	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	hTopoIIα IC ₅₀ (μM)
1a		NO ₂				C(CH ₃) ₃		188
1b		NO ₂				CH(CH ₃) ₂		133
1c		NO ₂				CF ₃		116
1d		NO ₂			SCH ₃			652
1e		NO ₂		CH ₃	CH ₃			376
1f		NO ₂		CH ₃		CH ₃		191
1g		NO ₂		CH ₃			CH ₃	884
1h		NO ₂			CH ₃		CH ₃	263
1i		NO ₂				C ₄ H ₉		2
1j			NO ₂			C(CH ₃) ₃		657
1k			NO ₂			CH(CH ₃) ₂		22
1l			NO ₂			CF ₃		698
1m			NO ₂	CH ₃	CH ₃			214
1n			NO ₂	CH ₃		CH ₃		1043
1o			NO ₂	CH ₃			CH ₃	143
1p			NO ₂		CH ₃		CH ₃	3339
1r			NO ₂			C ₄ H ₉		483
2a	N					C(CH ₃) ₃		> 3mM
2b	N					CH(CH ₃) ₂		7457
2c	N					CF ₃		2909
2d	N				SCH ₃			28
2e	N			CH ₃	CH ₃			1390
2f	N			CH ₃		CH ₃		277
2g	N				CH ₃		CH ₃	426
2h	N			CH ₃			CH ₃	315
2j	N					C ₄ H ₉		2
ETOPOSİT								10



4. TARTIŞMA

Kanser, hücrelerin zamansız ve kontrolsüz çoğalarak uzaktaki dokuları da etkisi altına alarak metastazlar oluşturmasıyla karakterize olmuş basamaklı bir süreçtir.

Görünümleri açısından benzer olup, aynı malign hücreden gelişen kanser hücreleri ilaca yanıt verme özellikleri bakımından değişiklik göstermektedir. Böylelikle, tümör hücrelerinde yükselmiş seviyelerde bulunan bazı enzimlerle ve spesifik olarak sitotoksik metabolitlerine dönüşen ön ilaçların uygulanmasıyla daha az toksik, etkisi daha yüksek, daha spesifik antikanser bileşiklere ulaşılma istenilmiştir (Tozkoparan ve ark., 2007).

Son zamanlardaki çalışmalarda, DNA' ya bağlanan ilaçların antitümör aktivitelerinin, onların DNA topoizomera enzimlerini inhibe etme özellikleriyle de ilişkili olduğunu göstermiştir. Son yıllarda, topoizomera inhibitörleri, antitümör aktiviteye sahip ilaçların tasarımı için yeni bir kaynak oluşturmuştur (Potmesil ve ark., 1991 ; Ralph ve ark., 1994; Osheroff, 2003). Topoizomera lar, hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda, DNA replikasyon, transkripsiyon ve rekombinasyon basamaklarında gerekli olan enzimlerdir. “Hücre proliferasyonunda gerekli olan topoizomera enzimlerinin inhibisyonu, kontrolsüz ve hızlı olarak bölünen kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurabilir (Pindur ve Lemster, 1998)” mantığı bu proteinleri antikanser ilaç hedefleri haline getirmiştir.

2004 yılında Pınar ve ark., 37 adet 2,5,6-süstitüe benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolo[4,5-*b*]piridin türevi bileşiğin ökaryotik topoizomera II enzimine karşı inhibisyon etkilerini incelemişler ve 2-(2-metoksifenil)-6-nitrobenzoksazol ($IC_{50}=17\mu M$) bileşiğinin topoizomera II enzim inhibitörü olarak bilinen antitümör etkili ilaç etoposidden ($IC_{50}=21.8\mu M$) bile daha etkili olduğunu saptamışlardır. 2005 ve 2006 yıllarında bu grup bileşiklerin topoizomera II enzim

inhibitör etkinliğinin artmasında rol oynayan alanların belirlenebilmesi için CoMFA ve CoMSIA metodları (Temiz-Arpacı ve ark., 2005; Tekiner-Gulbas ve ark., 2006) kullanılarak yapılan 3D QSAR çalışmalarına göre topoizomerez II enzim inhibisyon aktivitesinin arttırılmasında hidrofobik etkileşimlerin önemli olduğu bildirilmiştir. Buna göre heterosiklik yapının 5. veya 6. konumunda hidrofilik bir sübstitüentin, 2. konumdaki fenil halkasının *orto* ve *para* konumlarında ise hidrofobik bir grubun olması gerektiği ortaya konulmuştur. Ayrıca, 3D CoMFA analiz çalışmasına göre heterosiklik yapının 5. veya 6. konumuna elektronegatif bir grup ile 2. pozisyonundaki fenil halkasının *orto* konumuna elektropozitif bir grubun getirilmesinin topoizomerez II enzim inhibisyon aktivitesini arttıracığı bildirilmiştir. Bunların dışında, hem CoMFA hem de CoMSIA 3D QSAR çalışmalarında sterik etkileşmelerinde aktivite üzerinde önemli rol oynadığı saptanmış ve heterosiklik halkanın 2. konumunda yer alan fenil halkasının *orto* ve *para* pozisyonlarında hacimli grupların yer alması ile aktivitenin arttırılabileceği ortaya konmuştur. Bu çalışmaların ışığında, yüksek lisans tez çalışmasında, daha etkili topoizomerez II enzim inhibitörü bileşiklere ulaşabilmek için 5. (veya 6.) konumunda nitro grubu taşıyan, 2. pozisyonunda ise sübstitüe fenil halkası taşıyan 17 adet benzoksazol türevi bileşik ile 2. konumunda sübstitüe fenil bağlı 9 adet oksazolo[4,5-*b*]piridin bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden 13 adet benzoksazol türevi bileşik (**1b**, **1d**, **1e**, **1f**, **1g**, **1h**, **1i**, **1k**, **1m**, **1n**, **1o**, **1p**, **1r** ve 2 adet oksazolo[4,5-*b*]piridin bileşikleri (**2b**, **2j**) ilk defa bu çalışmada sentezlenmiştir.

2-(Sübstitüefenil)-5(veya 6)-nitrobenzoksazol (**1a-1r**) türevi bileşikleri elde etmek için 2-amino-4(veya 5)-nitrofenol, 2-(sübstitüefenil)-oksazolo[4,5-*b*]piridin (**2a-2j**) türevi bileşikleri sentezlemek için ise 2-amino-3-hidroksipiridin molekülü başlangıç maddeleri olarak kullanılmışlardır. Hedeflenen bileşiğe göre seçilen başlangıç maddeleri uygun karboksilik asit türevleri ile PPA varlığında ısıtılmışlardır.

Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İTK ile kontrol edilmiş ve erime noktaları saptanmıştır. Elementel analiz, kütle (ESI+ ve ESI-) , ¹H-NMR, ¹³C NMR ve FT-IR spektral bulguları ile bileşiklerin beklenen kimyasal yapıları kanıtlanmıştır.

Elde edilen bileşikler için Elektrosprey İyonizasyon (ESI) yöntemi uygulanarak Mass spektral analizleri bulunmuştur. ESI yöntemi ile iyonize olabilen tüm bileşiklerde M^+ piki gözlenmiştir. M^+ piki aynı zamanda bazı moleküllerde temel pik olmuştur.

Elde edilen bileşiklerin elementel analiz sonuçları teorik olarak hesaplanan değerlerle karşılaştırıldığında, tespit edilen sapma (%0,4) kabul edilebilir sınırlar içerisinde saptanmış ve sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapısı ve saflıkları kanıtlanmıştır.

Sentezlenen bileşikler dimetilsülfoksit- d_6 (DMSO- d_6) içinde çözülerek 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları alınmıştır.

1H -NMR spektrumlarında 2,25-2,50 ppm'de gözlenen pik, çözünü içindeki döterolanmamış DMSO- d_6 'den, 3,25-3,60 ppm'de gözlenen pik ise DMSO- d_6 içindeki sudan meydana gelmiştir. ^{13}C -NMR spektrumlarında DMSO'den kaynaklanan pikler ise 38-40 ppm'de görülmüştür.

1H -NMR spektrumlarında; CH_3 protonları 1,21-2,73 ppm arasında gözlenirken, CH protonları 2,95-3,34 ppm arasında gözlenmiştir. Benzene ait aromatik protonlar ise 7,13-8,76 ppm aralığında gözlenmiştir.

Bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde aşağıdaki ortak absorbisyon bantları (cm^{-1}) görülmüştür.

Benzoksazol türevi bileşikler için; 3093-3121 cm^{-1} : C-H (Ar-H) gerilim bandı; 2908-2963 cm^{-1} : C-H (Alkil) gerilim bandı; 1504-1625 cm^{-1} : C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları, 1430-1492 cm^{-1} : oksazol halka vibrasyonu, 1513-1531 cm^{-1} : NO_2 (Ar- NO_2) asimetrik gerilim bandı, 1334-1349 cm^{-1} : NO_2 (Ar- NO_2) simetrik gerilim bandı, 1228-1230 C-F gerilim bantları, 1058-1267 cm^{-1} : C-O-C gerilim bantları, 684-987 cm^{-1} : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları görülmüştür.

Oksazolo[4,5-*b*]piridin türevi bileşikler için; 3035-3069 cm⁻¹ : =C-H gerilim bandı, 2914-2957 cm⁻¹ : C-H gerilim bandı, 1541-1615 cm⁻¹ : C=C ve C=N (Ar) gerilim bantları, 1407-1496 cm⁻¹ : oksazol halka vibrasyonu, 1066-1261 cm⁻¹ : C-O-C gerilim bantları, 993-704 cm⁻¹ : Ar-H düzlem dışı eğilim bantları görülmüştür.

Sentezlenen tüm moleküllerin hTopo II α enzimine karşı inhibisyon etkileri incelenmiş ve topoizomeraaz II inhibitörü olarak bilinen antitümör etkili ilaç olan etoposid ile etkileri karşılaştırılmıştır (Çizelge 3.1). Bu çalışmaya göre aşağıdaki sonuçlar dikkati çekmiştir:

Test edilen tüm benzoksazol türevi bileşikler 2-3339 μ M IC₅₀ değeri aralığında hTopo II α enzimini inhibe etmişlerdir. Denenen benzoksazoller içinde sadece **2-(4-bütilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1i)** (IC₅₀= 2 μ M) bileşiğinin en güçlü hTopo II α inhibitör olduğu saptanmıştır. Hatta bu bileşik, antitümör aktivitesini Topo II enzimini inhibe ederek gösteren bilinen referans ilaç etoposidden (IC₅₀= 10 μ M) bile daha yüksek etkili olarak bulunmuştur. Referans ilaç etoposid kadar etkili olmasada test edilen tüm benzoksazol türevlerinden (**1i** hariç) daha etkili olduğu saptanan diğer bileşik ise **2-(4-izopropilfenil)-6-nitrobenzoksazol (1k)** (IC₅₀= 22 μ M) türevidir. En düşük etkinin 2-(3,5-Dimetilfenil)-6-nitrobenzoksazol (**1p**) bileşiğinde (IC₅₀= 3339 μ M) bunu takiben **1m** (IC₅₀= 1043 μ M), **1g** (IC₅₀= 884 μ M) ve **1d** (IC₅₀= 652 μ M) kodlu bileşiklerde olduğu belirlenmiştir.

Oksazolo[4,5-*b*]piridin türevi bileşikler incelendiğinde ise en yüksek hTopo II α inhibitör etkinin **2-(4-bütillfenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin (2j)** bileşiğinde (IC₅₀= 2 μ M) olduğu görülmüştür. Hatta, **2j** bileşiği **1i** bileşiği gibi referans ilaç etoposidden de daha potent bulunmuştur. Ayrıca, **2-(3-(metiltiyo)fenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin (2d)** (IC₅₀= 28 μ M) bileşiğinin referans ilaç etoposid (IC₅₀= 10 μ M) kadar etkili olmasada test edilen diğer bileşiklerden daha etkili olduğu saptanmıştır. En düşük etkiyi 2-(4-*tert*-bütilfenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin (**2a**) (IC₅₀= >3 mM), 2-(4-izopropilfenil)-oksazolo[4,5-*b*]piridin (**2b**) (IC₅₀= 7457 μ M), 2-(4-(triflorometil)fenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin (**2c**) (IC₅₀= 2909 μ M) ve 2-(2,3-dimetilfenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin (**2e**) bileşiğinde (IC₅₀= 1390 μ M) bileşiklerinin gösterdiği tespit edilmiştir.

Bu tez çalışmasında, 10 μM 'ın altında IC_{50} değerine sahip olan **1i ve 2j** kodlu moleküller güçlü hTopo II α inhibitör etki gösteren bileşikler olup ileri çalışmalar için önder bileşikler olarak belirlenmişlerdir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

DNA topoizomerazlar (Topo I ve II), hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda replikasyon, transkripsiyon ve rekombinasyon sırasında DNA'nın topolojik durumlarını düzenleyen önemli enzimlerdir. Son yıllarda, ökaryotik topoizomerazların inhibitör aktivitesinin araştırılması antikanser ilaç geliştirmede yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, daha etkili topoizomeraz II enzim inhibitörü bileşiklere ulaşabilmek için 5. (veya 6.) konumunda nitro grubu taşıyan, 2. pozisyonunda ise sübstitüe fenil halkası taşıyan 17 adet benzoksazol türevi bileşik ile 2. konumunda sübstitüe fenil bağlı 9 adet benzoksazol analogu olan oksazolo[4,5-*b*]piridin bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin saflıkları İTK ile kontrol edilmiş ve erime noktaları saptanmıştır. Moleküllerin kimyasal yapılarının aydınlatılması için elementel analiz, kütle (ESI+ ve ESI-), ¹H-NMR, ¹³C NMR ve FT-IR spektral yöntemlerden yararlanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden 13 adet benzoksazol türevi (**1b**, **1d**, **1e**, **1f**, **1g**, **1h**, **1i**, **1k**, **1m**, **1n**, **1o**, **1p**, **1r**) ile 2 adet oksazolo[4,5-*b*]piridin türevi (**2b**, **2j**) ilk defa bu çalışmada sentezlenmiştir. Daha sonra elde edilen tüm moleküllerin hTopo IIα enzimine karşı inhibisyon etkileri incelenmiş ve topoizomeraz II inhibitörü olarak bilinen antitümör etkili ilaç olan etoposid ile etkileri karşılaştırılmıştır.

Elde edilen benzoksazol ve analogu olan oksazolo[4,5-*b*]piridin türevi bileşiklerin hTopoIIα inhibitör etkileri incelendiğinde **2-(4-bütilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1i)** ve **2-(4-bütilfenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin (2j)** kodlu bileşiklerin (IC₅₀= 2 µM) referans ilaç etoposidden bile (IC₅₀= 10 µM) daha etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, **1k** (IC₅₀= 22 µM) ile **2d** (IC₅₀= 28 µM) kodlu bileşikler etoposid kadar etkili olmasalarda test edilen diğer türevlerden (**1i** ve **2j** hariç) daha etkili bulunmuşlardır.

Bu tez çalışmasında bileşiklerin Yapı-Etki İlişkilerini değerlendirdiğimizde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- Benzoksazol yapısı taşıyan bileşiklerde nitro grubunun 6. konum yerine 5. konumda bulunmasının aktiviteyi arttırıcı yönde katkı yaptığı saptanmıştır.

- 5. Konumda nitro grubu taşıyan benzoksazol yapısının 2. konumunda yer alan fenil halkasının *para* pozisyonundan sübstitüsyonun aktiviteyi arttırmada olumlu katkı yaptığı ortaya çıkmıştır.

- 5. Konumda nitro grubu taşıyan benzoksazol yapısının 2. konumunda yer alan *para* pozisyonunun dallanmış bir grup ($C(CH_3)_3$) yerine düz zincir (C_4H_9) bir grupla sübstitüe edilmesinin hTopo II α enzim inhibisyon potentini arttırıcı yönde rol oynamıştır. Aktivitenin arttırılmasında bu pozisyonunda sterik etkilerin ön plana çıktığı saptanmıştır.

- Benzoksazol analogu olan oksazolo[4,5-*b*]piridin bileşiklerinde de yine aynı şekilde 2. konumdaki fenil halkasının *para* pozisyonu ile bu konumda dallanmanın azalması ve karbon sayısının artmasının aktiviteyi iyileştirici olarak katkısı olduğu görülmüştür.

- 3-(Metiltiyo)fenil grubunun 5-nitrobenzoksazol halkası yerine oksazolo[4,5-*b*]piridin halkasının ikinci pozisyonunda yer almasının aktiviteyi arttırıcı yönde katkıda bulunduğu gözlenmiştir.

- *p*-İzopropilfenil grubunun 5-nitrobenzoksazol ve oksazolo[4,5-*b*]piridin halkaları yerine 6-nitrobenzoksazol halkasının 2. konumuna sübstitüsyonu hTopo II α enzim inhibisyon potentini iyileştirici olarak katkıda bulunmuştur.

-

Sonuç olarak; **2-(4-bütilfenil)-5-nitrobenzoksazol (1i)** ve **2-(4-bütilfenil)oksazolo[4,5-b]piridin (2j)** türevleri hTopo II α enzimini standart ilaç etoposiddenden bile daha düşük IC₅₀ değerinde inhibe ettiği için bu moleküller önder bileşikler olarak belirlenmişlerdir. İleriye dönük olarak bu moleküller ile moleküler docking çalışmaları yapılarak bileşiklerin enzim ile etkileşimlerinin incelenmesi, sitotoksik etkilerinin denenmesi, teorik olarak ADME/Tox özelliklerinin ortaya çıkarılarak ADME/Tox özellikleri iyi bulunan bileşiklerin *in vivo* ortamda aktivitelerinin belirlenme çalışmalarının yapılması öngörülmektedir.



ÖZET

Topoizomeraz II İnhibitörü Bazı Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Tasarımı, Sentezi ve Enzim Aktiviteleri

Bu yüksek lisans tez çalışmasında, 17 adet 2-(sübstitüefenil)-5(veya6)-nitrobenzoksazol türevi bileşik ile 9 adet 2-(sübstitüefenil)oksazolo[4,5-*b*]piridin bileşikleri tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin 15 tanesi ilk defa bu çalışmada sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması, Topo II enzim inhibitörü olarak antitümör etkili bir ilaç olan etoposid ile karşılaştırılması tasarlanmıştır.

Bileşiklerin saflıkları İTK ile kontrol edilmiş ve erime noktaları saptanmıştır. Elementel analiz, kütle (ESI+ ve ESI-), ^1H -NMR, ^{13}C NMR ve FT-IR spektral bulguları ile bileşiklerin beklenen kimyasal yapıları kanıtlanmıştır.

Elde edilen benzoksazol ve oksazolo[4,5-*b*]piridin türevi bileşiklerin topoizomeraz II inhibitör etkileri toplu olarak incelendiğinde **1i** ve **2j** kodlu bileşiklerin ($\text{IC}_{50} = 2 \mu\text{M}$) referans ilaç etoposidten bile ($\text{IC}_{50} = 10 \mu\text{M}$) daha etkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca, **1k** ($\text{IC}_{50} = 22 \mu\text{M}$) ile **2d** ($\text{IC}_{50} = 28 \mu\text{M}$) kodlu bileşikler etoposid kadar etkili olmasalarda test edilen diğer türevlerden (**1i** ve **2j** hariç) daha etkili bulunmuşlardır. hTopo II α enzim inhibisyonunu arttırmak için 5-nitrobenzoksazol ve oksazolo[4,5-*b*]piridin türevlerinin ikinci konumundaki fenil halkasının *para* pozisyonuna hacimli grup yerine düz zincirli ve metilden daha fazla karbon sayısına sahip bir sübstitüentin bulunmasının önemli olduğu ortaya konmuştur.

Tezdeki sonuçlar göz önüne alındığında, yüksek aktivite gözlenen bileşikler, ileride yapılacak çalışmalar için antikanser bileşik olarak topoizomeraz II'yi hedef alabilecek öncü bileşikler olarak kullanılabilirler.

Anahtar kelimeler: Benzoksazol, Oksazolo[4,5-*b*]piridin, Topoizomeraz II enzim inhibisyonu, Topoizomeraz II inhibitörleri, antitümör

SUMMARY

Design, Synthesis and Enzyme Activities of Some New Heterocyclic Compounds as Topoisomerases II Inhibitors

In this master thesis, 17 benzoxazole derivative compounds and 9 oxazolo[4,5-*b*]pyridine compounds were designed and synthesized. 15 of these compounds were synthesized for the first time in this study.

The elucidation of the structures of the synthesized compounds is designed as a Topo II enzyme inhibitor compared to an antitumor effective drug, etoposide.

The purity of the compounds was checked by TLC and the melting points were determined. Elemental analysis, mass (ESI + and ESI-), ¹H-NMR, ¹³C NMR and FT-IR spectral data confirm the expected chemical structure of the compounds.

When the topoisomerase II inhibitory effects of the obtained benzoxazole and oxazolo[4,5-*b*]pyridine derivative compounds were collectively examined, it was found that the compound **1i** and **2j** (IC₅₀ = 2 μM) was more effective than the reference drug etoposide (IC₅₀ = 10 μM). In addition, compounds with the codes 1k (IC₅₀ = 22 μM) and 2d (IC₅₀ = 28 μM) were found to be more effective than other derivatives tested (except 1i and 2j) as not effective as etoposide. It has been found that the *para* position having a straight chain instead of bulky group and a higher carbon number than methyl of phenyl ring on the second position of the 5-nitrobenzoxazole and oxazolo[4,5-*b*]pyridine ring system is important for enhancing the hTopo IIα inhibitory activity.

Taking into account the results in this thesis, compounds with high activity can be used as precursor compounds which can target topoisomerase II as an anticancer compound for future work.

Key words: Benzoxazole, Oxazolo[4,5-*b*]pyridine, Topoisomerase II enzyme inhibition, Topoisomerase II inhibitors, Antitumor

KAYNAKLAR

- ABDELGAWAD, M. A., BELAL, A., OMAR, H. A., HEGAZY, L., RATEB, M. E. (2013). Synthesis, Anti-B reast Cancer Activity, and Molecular Modeling of Some Benzothiazole and Benzoxazole Derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **346**(7): 534-541.
- ABEL, IMRAY (1962a). A Method of Protecting Organic Materials against the Action of Ultraviolet Light. *Pat. Spesification*, 901, 648, 25 July.
- ABRAMOVITCH, R. A., ALVERME, G., BARTNIK, R., DASSANAYAKE, N. L., INBASEKARAN, M. N., KATO, S. (1981). Aryl Oxenium Ions. Generation from N-(Aryloxy) Pyridium Tetrafluoroborates and Reaction with Anisole and Benzonitrile. *J.Ame. Chem. Soc.*, **103**: 4558-4565.
- AIZPURUA, J. M., PALOMO, C. (1984). Reagents and Synthetic Methods. 27: Improved Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles Induced by Trimethylsilylpolyphosphate (PPSE). *Soc. Chimique de France Bull.*, **15**: 142-144.
- ALPER-HAYTA, S., ARISOY, M., TEMIZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., AKI, E., OZKAN, S., KAYNAK, F. (2008). Synthesis, Antimicrobial Activity, Pharmacophore Analysis of Some New 2-(Substitutedphenyl/benzyl)-5-[(2-benzofuryl)carboxamido]benzoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **43**(11): 2568-2578.
- ANAND, M., RANJITHA, A., HIMAJA, M. (2011). Silica Sulfuric Acid Catalyzed Microwave-Assisted Synthesis of Substituted Benzoxazoles and their Antimicrobial Activity. *International Research Journal of Pharmacy*, **2**(4): 211-213.
- ARISOY, M., TEMIZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., KAYNAK-ONURDAG, F., AKI, E., YALCIN, I., ABBASOGLU, U. (2008). Synthesis, Antimicrobial Activity and QSAR Studies of 2,5-Disubstituted Benzoxazoles. *SAR and QSAR in Environmental Research*, **19**(5-6): 589-612.
- ARULMURUGAN S, KAVITHA HP. (2013). Synthesis and potential cytotoxic activity of some new benzoxazoles, imidazoles, benzimidazoles and tetrazoles. *Acta Pharm*, **63**(2): 253-264.
- BAGULEY, B.C., Ferguson, L.R., (1998). Mutagenic properties of topoisomerasetargeted drugs, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1400**: 213-222.
- BAHNER, C. T., RIVES, L. M., MCGAHA, S. W., RUTLEDGE, D., FORD, D., GOOCH, E., WESTBERRY, D., ZIEGLER, D., ZIEGLER, R. (1981). Di- and Tri-methoxystyryl Derivatives of Heterocyclic Nitrogen Compounds. *Arzneim.-Forsch.*, **31**(3): 404-406.
- BAILLY, C. (2012). Contemporary challenges in the design of topoisomerase II inhibitors for cancer chemotherapy. *Chem. Rev.*, **112**(7): 3611-3640.

- BARNI, E., SAVARINO, P. (1977). 2-(Methylpyridyl or Quinolyl) benz-X-azoles(I). *J. Heter. Chem.*, **14**: 937-940.
- BEVIS, M. J., FORBES, E. J., UFF, B. C. (1969). The Use of Polyphosphoric Acid in the Pomeranz-Fritsch Synthesis of Isoquinolis. *Tetrahedron*, **25**: 1585-1589.
- BHARI, A., KALE, N. (1967). Cyclization of Acid Chlorides by Polyphosphoric Acid. *Angew. Chem. Internat Edit.*, **6(12)**: 1086-1087.
- BORNHAUSER, M. (2015). Vosaroxin in acute myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.*, **16(9)**: 1000-1001.
- BRAZ, G. I., MYASNIKOVA, G. V., YAKUBOVICH, A. Y. (1965). Synthesis of 2-Alkyl(aryl)-substituted-benzoxazoles from Imido Esters. *Khim. Geterotsikl. Soedin, Akad. Nauk Latv. SSR*, **1**: 147., Ref: CA: 63: 5622f, 1965.
- BRONZOVA, J., SAMPAIO, C., HAUSER, R.A., LANG, A.E., RASCOL, O., THEEUWES, A., VAN DE WITTE, S.V., VAN SCHARRENBURG, G. (2010). Double-Blind Study of Pardoprunox, a New Partial Dopamine Agonist, in Early Parkinson's Disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, **25(6)**: 738–746
- BYWATER, W. G., COLEMAN, W. R., KAMM, O., MERRITT, H. H. (1945). Synthetic Anticonvulsants. The Preparation and Properties of Some Benzoxazoles. *J. Ame. Chem. Soc.*, **67**: 905-907.
- CAO, K., TU, Y.-Q., ZHANG, F.-M. (2010). Synthesis of substituted benzoxazoles by the iron(III)-catalyzed aerobic oxidation process. *Sci. China Chem.*, **53(1)**: 130-134.
- CASTELLI, M., MALAGOLI, M., LUPO, L., RICCOMI, T. R., CASOLARI, C., CERPELLI, C., ZANCA, A., BAGGIO, G. (2001). Antiviral and antiproliferative activity in vitro of some new benzimidazole derivatives. *Pharmacology & toxicology*, **88(2)**, 67-74.
- CAVA, M. P., LAKSHMIKANTHAM, M. V., MITCHELL, M. J. (1969). The Synthesis of Caseadine Methyl Ether. *J. Org. Chem.*, **34**: 2665-2667.
- CHANG, H. M., BUT, P. (2001). In *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica*; Chang, H. M., But, P., Eds.; World Scientific: Singapore, 237-249.
- CHEN, W. Z. (1984). *Acta Pharm. Sin. (Yao Xue Xue Bao)* **19**, 876-880.
- CHO, K.H., Pezzuto, J.M., Bolton, J.L., Steele, V.E., Kelloff, G.J., Lee, S.K., Constantinou, A. (2000). Selection of cancer chemopreventive agents based on inhibition of topoisomerase II activity, *European Journal of Cancer*, **36**: 2146-2156.
- CIBA LTD (1967). 2-Phenylbenzoxazole Derivatives Cosmetic Ultraviolet Screens., Fr. 1, 494, 097, 08 Sep, Ref: CA: 70: 4101b, 1969.
- CLARK, R. L., PESSOLONO, A. A., WITZEL, B., LANZA, T., SHEN, T. Y. (1978). 2-(Substituted-phenyl)oxazolo[4,5-b]pyridines and 2-(Substituted-phenyl)oxazolo(5,4-b)pyridines as Nonacidic Antiinflammatory Agents. *J. Med. Chem.*, **21(11)**: 1158-1162.

- CLAYTON, C.C. (1958) Effect of certain benzimidazoles and related compounds upon azo dye destruction by liver homogenates (23789). *Proceed. Soc. Exp. Biol. Medic*, **97**:510-512.
- CLIFFORD, D. P., EDWARDS, R. V., HEWSON, R. T. (1981). Synthesis and Plant Growth Regulatory Properties of Substituted-2-(2,2,2-trichloroethylideneamino)phenols, 2-(trichloromethyl)benzoxazoles and benzothiazoles. *J. Agric. Food Chem.*, **29**: 640-643.
- COSSEY, H.D., GARTSIDE, R.N., STEPHENS, F.F. (1966). The Antimicrobial Activity of Benzothiazole Basic Ethers and Related Compounds. *Arzneim.-Forsch.*, **16(1)**: 33-40.
- COSSEY, H.D., SHARPE, C.J., STEPHENS, F.F. (1963). Some Antimicrobial Compounds in the Heterocyclic Series. Part III. Basic Ethers of the Benzothiazole and Benzoxazole Series. *J. Chem. Soc.*, 4322-4330.
- CROCKER, H. P., RAPER, W. G. C. (1969). Production of 2-Substituted-benzoxazoles. *U. S.*, 3, 452, 036, 24 June.
- CUTTING, W. C., ROBERT, M. D., DREISBACH, M. D., NEFF, B. J. (1948). Antiviral Chemotherapy: Further Trials. *Stanford Bed. Bull.*, **6**: 481-487.
- ÇAKIR, B., UÇUCU, U., BUYUKBINGOL, E., ABBASOĞLU, U. (1989) Benzoxazoles, Bisbenzoxazole Derivatives Synthesis, Antifungal Activities and QSARs. *Gazi Ecz. Fak. Der.*, **6(1)**: 15-21.90.
- DENNY, W. A., REWCASTLE, G. W., BAGULEY, B. C. (1990a). Potential Antitumor Agents, 59. Structure-Activity Relationships for 2-Phenylbenzimidazole-4-carboxamides, A New Class of Minimal DNA-Intercalating Agents which may not Act via Topoisomerase II. *J. Med. Chem.*, **33**: 814-819.
- DENNY, W. A., TURNER, P. M., ATWELL, G. J., REWCASTLE, G. W., FERGUSON, L. R. (1990b). Structure-Activity Relationships for the Mutagenic Activity of Tricyclic Intercalating in Salmonella Typhimurium. *Mutation Research*, **232(2)**: 233-241.
- DESAI, R. D., HUNTER, R. F., KHALIDI, R. K. (1934). The Unsaturation and Tautomeric Mobility of Heterocyclic Compounds. Part V. Benzoxazoles. *J. Chem. Soc.*, 1186-1190.
- DON, M. J., SHEN, C. C., LIN, Y. L., SYU, W. J., DING, Y. H., SUN, C. M. (2005). Nitrogen-Containing Compounds from *Salvia miltiorrhiza*. *Journal of natural products*, **68(7)**: 1066-1070.
- DONG, J.Q., LIU, J., SMITH, P.C. (2005). Role of Benoxaprofen and Flunoxaprofen Acyl Glucuronides in Covalent binding to Rat Plasma and Liver Proteins *in vivo*. *Biochemical Pharmacology*, **70(6)**: 937-948.
- DRUG INFORMATION ONLINE, DRUGS.COM (2011). Phase I Study with uPA Inhibitor WX-UK1 Successfully Completed. Erişim: [http://www.drugs.com/clinical_trials/phasestudy-upa-inhibitor-wx-uk1-successfully-completed-3256.html]. Erişim Tarihi:25.10.2011

- DUENNENBERGER, M., MAEDER, E., SIEGRIST, A.E., LIECHTI, P. (1965). New 2-Phenylbenzoxazoles as skin-protective agents toward ultraviolet radiation, Ger. 1,201,953, 30 Sept., Ref:CA:64:5099e, 1966.
- DUNN, G. L., ACTOR, P., DIPASQUA, V. J. (1966). Antiparasitic Agents. I. 2-(Nitroheterocyclic) benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. *J. Med. Chem.*, **9**: 751-753.
- DUNWELL, D. W., EVANS, D. (1977). Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Aryl-6-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives. *J. Med. Chem.*, **20**: 797-801.
- DUNWELL, D. W., EVANS, D., HICKS, T. A. (1975). 2-Aryl-5-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives with Notable Antiinflammatory Activity. *J. Med. Chem.*, **18**: 53-58.
- EISENBRAUN, E. J., HINMAN, C. W., SPRINGER, J. M., BURNHOM, J. W., CHOU, T. S., FLANAGAN, P. W., HAMMING, M. C. (1971). The Synthesis of Polyalkyl-1-tetralones and the Corresponding Naphthalenes. *J. Org. Chem.*, **36**(17): 2480-2485.
- EL-HADY, H. A., ABUBSHAIT, S. A. (2017). Synthesis and anticancer evaluation of imidazolinone and benzoxazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, **10**: S3725-S3731.
- ELNIMA, E. I., ZUBAIR, M. U., AL-BADR, A. A. (1981). Antibacterial and Antifungal Activities of benzimidazole and benzoxazole derivatives. *Antimicrobial Agents Chemother*, **19**(1): 29-32.
- ERTAN, T., YILDIZ, I., TEKINER-GULBAS, B., BOLELLI, K., TEMIZ-ARPACI, O., OZKAN, S., KAYNAK, F., YALCIN, I., AKI, E. (2009). Synthesis, Biological Evaluation and 2D-QSAR Analysis of Benzoxazoles as Antimicrobial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**(2): 501-510.
- ERTAN-BOLELLI T, BOLELLI K, OKTEN S, KAYNAK-ONURDAG F, AKI-YALCIN E, YALCIN, I. (2017). Synthesis, Antimicrobial Activities of New Sulfonamidobenzoxazoles and Molecular Docking Studies on Escherichia coli TEM-1 β -Lactamase. *Croatica Chemica Acta*, **90**(1): 67-74.
- ERTAN-BOLELLI, T., YILDIZ, I., OZGEN-OZGACAR, S. (2016). Synthesis, Molecular Docking and Antimicrobial Evaluation of Novel Benzoxazole Derivatives, *Med. Chem. Res.*, **25**: 553-567
- EVANS, D., DUNWELL, D. W., HICKS, T. A. (1972). o-Aminophenol Derivatives. *U. S.* **1**(435): 722.
- EVANS, D., DUNWELL, D. W., HICKS, T. A. (1975). Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Heteroaryl- α -methyl-5-benzoxazoleacetic Acids. *J. Med. Chem.*, **18**: 1158- 1159.
- EVANS, D., SMITH, C. E., WILLIAMSON, W. R. N., (1977). Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Substituted 4- and 7-Benzoxazoleacetic and α -Methylacetic Acids. *J. Med. Chem.*, **20**(1): 169-171.
- FIESER, M., FIESER, L. F. (1973). Polyphosphoric Acid. Reagents for Organic Synthesis. **1**: 894-905.

- GALATIS, L. C. (1948). Preparation of 2-Phenylbenzoxazole. *J. Ame. Soc.*, **70**: 1967.
- GARNER, R., MULLOCK, E. B., SUSCHITZKY, H. (1966). Synthesis of Heterocyclic Compounds Part XIV. Oxazoles from the pyrolysis of Aryl Azides in A Mixture of A Carboxylic and Polyphosphoric Acid. *J. Chem. Soc. (C)*, 1980-1983.
- HAANSUU, J.P., KLIKA, K.D., OCHAVERANKO, V.V., PIHLAJA, K., HAATELA, K.K., VOURELA, P.M. (2001): Isolation and Biological Activity of Frankamide. *J. of Indst. Mic. & Biotech.*, **27**: 62-66.
- HALLIGAN, B.D., EDWARDS, K. A. AND LIU, L.F. (1985). Purification and Characterization of Type II DNA Topoisomerase from Bovine Calf Thymus, *J. Biol. Chem.*, **260(4)**: 2475-2482.
- HAMER, F. M. (1956). Some Chain-Substituted Methincyanines and Styryl Dyes. *J. Chem. Soc.*, 1480-1498.
- HARSANYI, K., TOFFLER, F. (1964). Reazione Delle Acilcianammidi. Nuova Sintesi dei 2-Acilammino-benzossazol-derivati. *Ann. Chim. Rome*, **54(11)**: 1060-1065.
- HASKELL, T. H., PETERSON, F. E., WATSON, D., PLESSAS, N. R., CULBERTSON, T. (1970). Neuraminidase Inhibition and Viral Chemotherapy. *J. Med. Chem.*, **13**: 97-704.
- HEGDE, V.S., KOLAVI, G.D., LAMANI, R.S., KHAZI, I.A.M. (2007). Dimethyldithioimido carbonates-Mediated Heterocyclizations: Synthesis of Imidazolidines and Benzheterocycles as Potent Antitubercular Agents. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **182(4)**: 911-920.
- HEIN, D. W., ALHEIM, R. J., LEAVITT, J. J. (1957). The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted-benzimidazoles and Benzothiazoles. *J.Ame. Chem. Soc.*, **79**: 427-429.
- HENRICH, F. (1921). Über einen Zusammenhang zwischen Fluorescenz und Chemischer Konstitution bei Benzoxazol-Derivaten. *Ber.*, **54B**: 2492-2511.
- HIGGINBOTTOM, R., SUSCHITZKY, H. (1962). Synthesis of Heterocyclic Compounds. Part III. Cyclization of o-Nitrophenyl Oxygen Ethers. *J. Chem. Soc.*, 2367-2370.
- HOJATI, S.F., MALEKI, B., BEYKZADEH, Z. (2011). 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin as an Efficient Homogeneous Catalyst for Synthesis of Benzoxazoles, Benzimidazoles, and Oxazolo[4,5-b]pyridines. *Monatsh Chem.*, **142**: 87-91.
- HOJATI, S.F., MALEKI, B., BEYKZADEH, Z. (2011). 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin as an Efficient Homogeneous Catalyst for Synthesis of Benzoxazoles, Benzimidazoles, and Oxazolo[4,5-b]pyridines. *Monatsh Chem.*, **142**: 87-91.
- HOLLJES, E. L., WAGNER, E. C. (1944). Some Reactions of Nitriles as Acid anammonides. *J. Org. Chem.*, **9**: 31-49.
- HUANG, S.T., HSEI, I.J., CHEN, C. (2006). Synthesis and Anticancer Evaluation of Bis(benzimidazoles), Bis(benzoxazoles) and Bis(benzothiazoles). *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **14**: 6106-6119.

- HUNIG, S., SCHEUTZAW, D., SCHLAF, H., QUAST, H. (1972). Synthese Heterocyclish Tetrasubstituierter Athylene und Ihrer Höheren Oxidationsstufen. *Liebigs Ann. Chem*, **765**: 110-125.
- IKIZLER A. (1985a). Heterohalkalı Bileşikler: “Oksazoller ve İzoksazoller”, Karadeniz Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Karadeniz Üniversitesi Basımevi, Trabzon, sayfa: 213-224.
- IKIZLER A. (1985b). Heterohalkalı Bileşikler: “Piridin ve Türevleri”, Karadeniz Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Karadeniz Üniversitesi Basımevi, Trabzon, sayfa: 8-44.
- JAIN C., MAJUMDER H., ROYCHOUDHURY S. (2017). Natural Compounds as Anticancer Agents Targeting DNA Topoisomerases. *Current Genomics*, **18**: 75-92.
- JAUHARI, P.K., BHAVANI, A., VARALWAR, S., SINGHAL, K., RAJ, P. (2008). Synthesis of Some Novel 2-Substituted Benzoxazoles as Anticancer, Antifungal, and Antimicrobial Agents. *Med. Chem. Res.*, **17(2-7)**: 412-424.
- KANAOKA, Y., HAMADA, T., YONEMITSU, O. (1970). Polyphosphate Esther as A Synthetic Agent. XIII. Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles and Benzothiazoles with PPE. *Chem. Pharm. Bull.*, **18(3)**: 587-590.
- KANAOKA, Y., SATO, E., YONEMITSU, O., BAN, Y. (1964a). Bischler-Napieralski Reaction by means of Polyphosphate Esters and Synthesis of 5H-2-Benzazepine Derivatives. *Tetrahedron Letters*, **35**: 2419-2422.
- KANAOKA, Y., YONEMITSU, O., TANIZAWA, K., BAN, Y. (1964b). Polyphosphate Esters as Synthetic Reagent. I. Synthesis of 2-Substituted-benzimidazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **12(7)**: 773-778.
- KARLSSON, H.J., BERGQVIST, M.H., LINCOLN, P., WESTMAN, G. (2004). Syntheses and DNA-binding Studies of a Series of Unsymmetrical Cyanine Dyes: Structural Influence on the Degree of Minor Groove Binding to Natural DNA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**: 2369–2384.
- KATRITZKY, A.R., SINGH, S.K. (2003). Microwave-Assisted Heterocyclic Synthesis. *Arkivoc*, **(xiii)**: 68-86.
- KAYAALP, S.O. (1998). Kanser Kemoterapisinin Esasları ve Antineoplastik İlaçlar . *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 1007-1072
- KIM, S., SOHN, J., PARK, S. Y. (1999). Synthesis of Liquid Crystalline Monomers and Sidechain Polymers Containing 2-Phenylbenzoxazole in Mesogenic Unit. *Bull. Korean Chem.*, **20(4)**: 473-477.
- KISSMAN, H. M., FARNSWORTH, D. W., WITKOP, B. (1952). Fischer Indole Synthesis with Polyphosphoric Acid. *J. Ame. Chem. Soc.*, **74**: 3948-3949.
- KOLAVI, G., HEGDE, V., KHAZI, I.A. (2006). Heterocycles Derived from Dimethyldithioimidocarbonates of thiadiazole and thiazole. *Journal of Sulfur Chemistry*, **27(3)**: 1-7.

- KRUCZYNSKI A, PILLON A, CREANCIER L, VANDENBERGHE I, GOMES B, BREL V, FOURNIER E, ANNÉREAU JP, CURRIE E, GUMINSKI Y, BONNET D, BAILLY C, GUILBAUD (2013). N. F14512, a polyaminevectorized anti-cancer drug, currently in clinical trials exhibits a marked preclinical anti-leukemic activity. *Leukemia*, , **27(11)**: 2139-2148.
- KUMAR, D., JACOB, M. R., REYNOLDS, M. B., KERWIN, S. M. (2002). Synthesis and Evaluation of Anticancer Benzoxazoles and Benimidazoles Related to UK-1. *Bioorg. Med. Chem.*, **10**: 3997-4004.
- KUMAR, R., NAIR, R.R., DHIMAN, S.S., SHARMA, J., PRAKASH, O. (2010). Iodine (III)-mediated Synthesis of Some 2-Aryl/hetarylbenzoxazoles as Antibacterial/antifungal Agents. *Med. Chem. Res.*, **19**: 541-550.
- KUROYANAGI, J., KANAI, K., HORIUCHI, T., TAKESHITA, H., ACHIWA, I., YOSHIDA, K., NAKAMURA, K., KAWAKAMI, K. (2011). Structure–Activity Relationships of 1,3-Benzoxazole-4-carbonitriles as Novel Antifungal Agents with Potent *in Vivo* Efficacy. *Chem. Pharm. Bull.* **59(3)** 341-352.
- KUROYANAGI, J., KANAI, K., SUGIMOTO, Y., HORIUCHI, T., ACHIWA, I., TAKESHITA, H., KAWAKAMI, K. (2010) 1,3-Benzoxazole-4-carbonitrile as a novel antifungal scaffold of b-1,6-glucan synthesis inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18**: 7593–7606.
- LADENBURG, A. (1876). Derivate des Orthotoluidins. *Ber.*, **9**: 1525-1530.
- LAGE, H., AKI-SENER, E., YALCIN, I. (2006). High Antineoplastic Activity of New Heterocyclic Compounds in Cancer Cells with Resistance against Classical DNA Topoisomerase II-Targeting Drugs. *Int. J. Cancer*, **119**: 213–220.
- LAIDLAW, G. M., COLLINS, J. C., ARCHER, S., SCHULENBERG, J. W. (1973). The Synthesis of Hycantone. *J. Org. Chem.*, **38(9)**: 1743-1745.
- LAMIE, P. F., PHILOPPES, J. N. (2017). Design and synthesis of three series of novel antitumor–azo derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **26(6)**: 1228-1240.
- LAZER, E. S., MIAO, C. K., WONG, H. C., SORCEK, R., SPERO, D. M., GILMAN, A., PAL, K. (1994). Benzoxazolamines and Benzothiazolamines: Patent Enantioselective Inhibitors of Leukotriene Biosynthesis with A Novel Mechanism of Action. *J. Med. Chem.*, **37**: 913-923.
- MARADOLLA, M.B., ALLAM, S.K., MANDHA, A., CHANDRAMOULI, G.V.P. (2008). One Pot Synthesis of Benzoxazoles, Benzthiazoles and Benzimidazoles from Carboxylic Acids using Ionic Liquids. *Arkivoc*, **XV**: 42-46.
- MAZERSKA, Z.; SOWIŃSKI, P.; KONOPA, J. (2003). Molecular mechanism of the enzymatic oxidation investigated for imidazoacridinone antitumor drug, C-1311. *Biochem. Pharmacol.*, **66(9)**: 1727-1736.
- MCKEE, M. L., KERWIN, S. M. (2008). Synthesis, metal ion binding, and biological evaluation of new anticancer 2-(2'-hydroxyphenyl) benzoxazole analogs of UK-1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16(4)**: 1775-1783.

- MOHAMMADPOOR-BALTORK, I., KHOSROPOUR, A.R., HOJATI, S.F. (2007). $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ as an Efficient, Environmentally Friendly and Reusable Catalyst for Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles, Benzimidazoles and Oxazolo[4,5-*b*]pyridines under Solvent-free Conditions. *Catalysis Communications*, **8**: 1865-1870.
- MOHAMMADPOOR-BALTORK, I., MOGHADAM, M., MIRKHANI, V., ZOLFIGOL, M.A., HOJATI, S.F. (2008). Silica Sulfuric Acid Catalyzed Synthesis of Benzoxazoles, Benzimidazoles and Oxazolo[4,5-*b*]pyridines under Heterogeneous and Solvent-Free Conditions. *J. Iran. Chem. Soc.*, **5**: S65-S70.
- MURTY, M. S. R., RAM, K. R., RAO, R. V., YADAV, J. S., RAO, J. V., CHERIYAN, V. T., ANTO, R. J. (2011). Synthesis and preliminary evaluation of 2-substituted-1, 3-benzoxazole and 3-[(3-substituted) propyl]-1, 3-benzoxazol-2 (3*H*)-one derivatives as potent anticancer agents. *Med Chem Res*, **20**(5): 576-586.
- MURTY, M.S.R., RAM, K.R., RAO, R.V., YADAV, J.S., RAO, J.V., CHERIYAN, V.T., ANTO, R.J. (2011). Synthesis and Preliminary Evaluation of 2-Substituted-1,3-benzoxazole and 3-[(3-Substituted)propyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one Derivatives as Potent Anticancer Agents. *Med. Chem. Res.*, **20**(5): 576–586.
- MUSSER, J. H., KUBRAK, D. M., CHANG, J., DIZIO, S. M., HITE, M., HAND, J. M., LEWIS, A. J. (1987). Leukotriene D₄ Antagonists 5-Lipoxygenase Inhibitors. Synthesis of benzoheterocyclic ((methoxyphenyl)amino) oxoalkanoic acid esters. *J. Med. Chem.* **30**: 400-405.
- NIEMENTOWSKI, S. V. (1897). Neue Methoden der Darstellung der Anhydro-Verbindungen. *Ber.*, **30**: 3062-3071.
- OKSUZOGLU, E., TEMIZ-ARPACI, O., TEKINER-GULBAS, B., EROGLU, H., SEN, G., ALPER, S., YILDIZ, I., DIRIL, N., AKI-SENER, E., YALCIN, I. (2007). A Study On The Genotoxic Activities of Some New Benzazoles. *Med. Chem. Res.*, **16**(1): 1-14.
- ORLANDO, C. M. J., WRITH, J. G., HEATH, D. R. (1970). Methyl Aryl Ether Cleavage in Benzazole Synthesis in Polyphosphoric Acid. *J. Org. Chem.*, **35**(9): 3147-3149.
- OSHEROFF N. (2003). DNA Topology, Topoisomerases and Chemotherapy, IGP, Autumn.
- OSMAN, A., BASSIOUNI, I. (1962). 2-Arylnaphthoxazoles and Some Other Condensed Oxazoles. *J. Org. Chem.*, **27**: 558-561.
- OZDEMIR, A., TURAN-ZITOUNI, G., KAPLANCIKLI, Z.A., REVIAL, G., DEMIRCI, F., IŞCAN, G. (2010) Preparation of some pyrazoline derivatives and evaluation of their antifungal activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **25**(4): 565–571.
- ÖZDEN, T., ÖZDEN, S., ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987). 5-Nitro-2-(psüstitüe-fenil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Açıklamaları ve Mikrobiyolojik Etkileri-III. *FABAD, Farm. Bil. Der*, **12**: 39-47.
- PARDAL, A. C., RAMOS, S. S., SANTOS, P. F., REIS, L. V., ALMEIDA, P. (2002). *Molecules*, **7**: 320-330.

- PARK, H.J., KİM, Y-S., KİM, J-S., LEE, E-J., Yİ, Y-J., HWANG, H.J., SUH, M-E., RYU, C-K., LEE, S.K. (2004). 6-Arylamino-7-chloro-quinazoline-5,8- diones as novel cytotoxic and DNA topoisomerase inhibitory agents, *Bio. and Med. Che. Let.*, **14(13)**: 3385-3388,
- PEDINI, M., DE MEO, G., RICCI, A., BASTIANIN, L., JACQUIGNON, P. (1990). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicid Activity. VII. 2-(5'-nitro-2'-furyl or thienyl)benzimidazoles with Different Substituents in the 5-Position. *II Farmaco*, **45(3)**: 303-312.
- PEEL, M.R., MILSTEAD, M.W., STERNBACH, D.D., BESTERMAN, J.M., LEITNER, P., MORTON, B. (1995). Novel A-ring modified camptothecins as topoisomerase I inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **5(18)**: 2129-2132.
- PINAR, A., YURDAKUL, P., YILDIZ, I., TEMİZ-ARPACI, O., AÇAN, N.L., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, I. (2004). "Some Fused Heterocyclic Compounds as Eukaryotic Topoisomerase II Inhibitors", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **317**, 670-674,
- PINDUR U, LEMSTER T. (1998). Antitumour drug design: DNA binding ligands, which inhibit the topoisomerase I. *Review, Pharmazie*, **53(2)**: 79-86.
- PLEMPER, R.K., ERLANDSON, K.J., LAKDAWALA, A.S., SUN, A., PRUSSIA, A., BOONSOMBAT, J., AKI-SENER, E., YALCIN, I., YILDIZ, I., TEMİZ-ARPACI, O., TEKINER, B., LIOTTA, D.C., SNYDER, J.P., COMPANS, R.W. (2004). A Target Site for Template-Based Design of Measles Virus Entry Inhibitors. *PNAS*, **101(15)**: 5628–5633.
- POLLMANN, W., SCHRAMM, G. (1964) *Biochim. Biophys. Acta*, **80**, 1.
- POMMIER, Y. (2009). DNA topoisomerase I inhibitors: chemistry, biology, and interfacial inhibition. *Chem. Rev.*, **109(7)**: 2894-2902.
- POTMESIL, M., Kohn, K.W.(Eds), (1991). DNA topoisomerase in cancer, Oxford University Press. New York, 121-132.
- POTTORF, R.S., CHADHA, N.K., KATKEVICS, M., OZOLA, V., SUNA, E., GHANE, H., REGBERG, T., PLAYER, M.R. (2003). Parallel synthesis of benzoxazoles via microwave-assisted dielectric heating. *Tetrahedron Letters*, **44**: 175–178.
- PRESTON, J., DEWINTER, W. F., HOFFERBERT, Jr., W. L. (1969). Heterocyclic Intermediates for the Preparation of Thermally Stable Polymers. III. Unsymmetrical Benzoxazole, Benzothiazole and Benzimidazole Diamines. *J. Heterocycles Chem.*, **6**: 119-121.
- RABILLOUD, G., SILLON, B. (1979). Reactions of Benzoic Acid and with *ortho*-substituted anilines in a Triphenyl Phosphite-Pyridine Mixture, C. R. Hebd. Seances. *Acad. Sci. Ser. C.*, **288(23)**: 559-560, Ref: CA: 91: 192954n, 1979.
- RALPH, R.K., Judd, W., Pommier, Y., Kolin, K.W., Neidle, S., Waring, M.J.(eds). (1994). DNA topoisomerases in molecular aspects and anticancer drug-DNA interaction, Vol.2, Macmillan, London, Pp. 1

- RAO, K. E., LOWN, J. W. (1991). Molecular Recognition between Ligands and Nucleic Acids, DNA Binding Characteristics of Analogues of Hoechst 33258 Designed to Exhibit Filtered Base and Sequence Recognition. *Chem. Res. Toxicol.*, **4**: 661-669.
- REDDY, N. B., BURRA, V. R., RAVINDRANATH, L. K., SREENIVASULU, R., KUMAR, V. N. (2016). Synthesis and biological evaluation of benzoxazole fused combretastatin derivatives as anticancer agents. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, **147**(3): 593-598.
- REEN G. K. , KUMAR A, SHARMA P. (2017). In vitro and in silico evaluation of 2-(substituted phenyl) oxazolo[4,5-b]pyridine derivatives as potential antibacterial agents, *Med Chem Res*, **26**: 3336–3344
- REYNOLDS, M. B., DELUCA, M. R., KERWIN, S. M. (1999). The Novel Bis(benzoxazole) Cytotoxic Natural Product UK-1 is A Magnesium Ion-Dependent DNA Binding Agent and Inhibitor of Human Topoisomerase II. *Bioorg. Chem.*, **27**: 326-337.
- RIDA, S. M., ASHOUR, F. A., EL-HAWASH, S. A., ELSEMARY, M. M., BADR, M. H., SHALABY, M. A. (2005). Synthesis of some novel benzoxazole derivatives as anticancer, anti-HIV-1 and antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **40**(9): 949-959.
- RIDA, S.M., ASHOUR, F.A., EL-HAWASH, S.A.M., ELSEMARY, M.M., BADR, M.H., SHALABY, M.A. (2005). Synthesis of Some Novel Benzoxazole Derivatives as Anticancer, Anti-HIV-1 and Antimicrobial Agents. *Euro. J. Med. Chem.*, **40**: 949-959.
- RIGBY, W. (1949). Sodium Bismuthate as An Oxidizing Agent for Organic Compounds. *Nature*, **164**: 185-186.
- RIPS, R., LACHAIZE, M., ALBERT, O., DUPONT, M. (1971). Aryl-2-benzoxazoles An Action Antiinflammatoire. *Chim. Ther.*, **6**(2): 126-130.
- ROCHA, J. C., BUSATTO, F. F., GUECHEVA, T. N., SAFFI, J. (2016). Role of nucleotide excision repair proteins in response to DNA damage induced by topoisomerase II inhibitors. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, **768**: 68-77.
- ROYER, R., COLIN, G., DEMERSEMAN, P., COMBRISSE, S., CHEUTIN, A. (1969). Réactions Induites par le Chlorhydrate de Pyridine. III. In Nouveau Procédé de Synthèse des Benzoxazoles. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **8**: 2785-2792
- RXMEDIAPHARMA® (2017). Klorzoksazon (Parafon®).
- SAM, J., PLAMPIN, J. (1964). Benzoxazoles: Potent Skeletal Muscle Relaxants. *J. Pharm.Sci.*, **53**(5): 538-544.
- SAMPAIO, C., BRONZOVA, J., HAUSER, R.A., LANG, A.E., RASCOL, O., VAN DE WITTE, S.V., THEEUWES, A. (2011). Pardoprunox in Early Parkinson's Disease: Results from 2 Large, Randomized Double-Blind Trials. *Movement Disorders*, **26**(8): 1464–1476.
- SATO, S., KAJIURA, T., MISATO, N., TAKEHANA, K., KOBAYASHI, T., TSUJI, T. (2001). AJI9561, A New Cytotoxic Benzoxazole Derivative Produced by *Streptomyces* sp. *J. Antibio.*, **54**(1): 102-104.

- SHEN, T. Y., CLARK, R. L., PESSOLANO, A. A., WITZEL, B. E., LANZA, T. J. (1978). Oxazolo[4,5-b]pyridines. Canadian Patent. 1, 032, 166,
- SHOTTER, R. G., JOHNSTON, K. M., WILLIAMS, H. J. (1973). Polyphosphoric Acid Catalysed Cyclisations of Aryl Sytryl Ketones. *Tetrahedron*, **29**: 2163-2166.
- SKLADANOWSKI, A.; PLISOV, S.Y.; KONOPA, J.; LARSEN, A.K. (1996). Inhibition of DNA topoisomerase II by imidazoacridinones, new antineoplastic agents with strong activity against solid tumors. *Mol. Pharmacol.*, **49**(5): 772-780.
- SKRAUP, S., MOSER, M. (1922). Über Benzoxazole Derivate. *Ber.*, **55**: 1088-1101.
- SŁAWIŃSKI, J., BRZOZOWSKI, Z. (2006). Synthesis and *in vitro* Antitumor Activity of Novel Series 2-Benzylthio-4-chlorobenzenesulfonamide Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**: 1180–1189.
- SOMMER, P.S.M., ALMEIDA, R.C., SCHNEIDER, K., BEIL, W., SUSSMUTH, R.D., FIEDLER, H.-P. (2008). Nataxazole, a New Benzoxazole Derivative with Antitumor Activity Produced by *Streptomyces* sp. Tü 6176. *J. Antibiot.*, **61**(11): 683–686.
- STEPHENS, F. F. (1949). Heterocyclic Compounds from Schiff's Bases. *Nature*, **164**: 243-289
- STEPHENS, F. F., BOWER, J. D. (1949). The Preparation of Benzimidazoles, etc. Part I: The Preparation of Benzimidazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases Part I. *J. Chem. Soc.*, 2971-2972.
- STEPHENS, F. F., BOWER, J. D. (1950). The Preparation of Benzimidazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases Part II. *J. Ame. Chem. Soc.*, 1722-1726.
- SUBRAMANIYAN ARULMURUGAN HELEN P. KAVITHA, Synthesis and potential cytotoxic activity of some new benzoxazoles, imidazoles, benzimidazoles and tetrazoles, *Acta Pharm.* 63 (2013) 253–264
- SUN, L.-Q., CHEN, J., BRUCE, M., DESKUS, J.A., EPPERSON, J.R., TAKAKI, K., JOHNSON, G., IBEN, L., MAHLE, C.D., RYAN, E., Xu, C. (2004a). Synthesis and Structure–Activity Relationship of Novel Benzoxazole Derivatives as Melatonin Receptor Agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**: 3799–3802.
- SUN, L.-Q., CHEN, J., TAKAKI, K., JOHNSON, G., IBEN, L., MAHLE, C.D., RYAN, E., XU, . (2004b). Design and Synthesis of Benzoxazole Derivatives as Novel Melatoninergic Ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**: 1197–1200.
- ŞENER, E., OZDEN, S., YALÇIN, I., OZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1986a). 2-(p-Sübstiüe-fenil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Mikrobiyolojik Etkileri-I. *FABAD, J. Pharm. Sci.*, **11**: 190-202.
- ŞENER, E., YALÇIN, I., AKIN, A., NOYANALPAN, N. (1987b). Antifungal Activity of 2-Benzylbenzoxazole Derivatives and QSARs be Free-Wilson Analysis. *Gazi Ecz. Fak.Der.*, **4**(1): 1-9.

- ŞENER, E., YALÇIN, I., OZDEN, S., OZDEN, T. (1986b). The Quantitative Structure-Activity Relationships of Antibacterial Activity 2-(*p*-Substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives against Gram(-) Bacteria Using the Combinations of Some Hydrophobic, Electronic and Steric Parameters. *Gazi Ecz. Fak. Der.*, **2(2)**: 133-142.
- ŞENER, E., YALÇIN, I., OZDEN, S., OZDEN, T. (1986c). The Quantitative Structure-Activity Relationships of Antibacterial Activity 2-(*p*-Substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives against *Candida albicans* Using the Combinations of Some Hydrophobic, Electronic and Steric Parameters. *Ank. Ecz. Fak. Der.*, **16**: 24-30.
- ŞENER, E., YALÇIN, I., OZDEN, S., OZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987a). Synthesis and Antimicrobial Activities of 5-Amino-2-(*p*-substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives. *Doğa Bil. Der.*, **11(3)**: 391-396.
- ŞENER, E., YALÇIN, I., OZDEN, S., OZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987c). The Antifungal Activity of 2-(*p*-Substituted-phenyl)oxazolo(4,5-*b*)pyridine Derivatives against *Candida albicans* and The Quantitative Structure-Activity Relationships. *FABAD, Farm.Bil.Der.*, **12**: 281-288.
- TAKAHASHI T, YONEDA F. (1958). The synthesis of heterocyclic compounds of nitrogen VIII, the synthesis of derivatives of 3-hydroxypyridine, *Pharm Bull*, **5**: 530-553
- TAO K, ZHENG J, LIU Z, SHEN W, ZHANG J. (2010). Facile synthesis of benzoxazoles from 1,1-dibromoethenes. *Tetrahedron Letters*, **51**: 3246–3249.
- TAUER, E., GRELLMANN, K. H. (1981). Protochemical and Thermal Reactions of aromatic Schiff Bases. *J. Org. Chem.*, **46**: 4252-4258.
- TEKİNER-GULBAS, B., TEMİZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, I. (2006). 3D-QSAR Study on Heterocyclic Topoisomerase II Inhibitors using CoMSIA. *SAR and QSAR in Environmental Research*, **17(2)**: 121–132.
- TEMİZ O, OREN I, ŞENER E, YALÇIN I, UCARTURK N. (1998). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel 5- or 6-Methyl-2-(2,4-disubstitutedphenyl)benzoxazole Derivatives. *Il Farmaco*, **53**: 337-341.
- TEMİZ, Ö. (1998). 5-(2-Furilkarboksamido)-, 5-(2-tiyenilkarboksamido)-, 5-benzamido ve 5-fenilasetamido-2-fenilbenzoksazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması Antimikrobiyal Etkileri ve Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizi. A. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- TEMİZ-ARPACI, O., TEKİNER-GULBAS, B., YILDIZ, I., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, I. (2005). 3D-QSAR Analysis on Benzazole Derivatives as Eukaryotic Topoisomerase II Inhibitors by using Comparative Molecular Field Analysis Method. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **13**: 6354–6359.
- TEMİZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., OZKAN, S., KAYNAK, F., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, I. (2008). Synthesis and Biological Activity of Some New Benzoxazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43(7)**: 1423-1431.
- TERASHIMA, M., ISHII, M. (1982). A Facile Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles. *Synthesis*, **6**: 484-485.

- TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD. (2003). 2-Amino-Benzoxazole Sulfonamides As HIV Protease Inhibitors. *Expert Opin. Ther. Patents*, WO02092595, **13(5)**: 717-720.
- UEKI, M., UENO, K., MIYADOH, S., ABE, K., SHIBATA, K., TANIGUCHI, M. (1993). UK-1, A Novel Cytotoxic Metabolite from *Streptomyces* sp. 517-02. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation, Physico-Chemical and Biological Properties. *J. Antibiot.*, **46(7)**: 1089-1094.
- UYAR T (2001). Organic Chemistry FESSENDEN RJ, FESSENDEN JS, LOGUE MW (Organik Kimya (Çeviri) Çeviri Ed: Uyar, T. 1. Baskı, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., Brooks/Cole Publishing Company, Ankara, 804-806.
- VARGA, A., AKI-SENER, E., YALCIN, I., TEMİZ-ARPACI, O., TEKİNER-GULBAS, B., CHEREPNEV, G., MOLNAR, J. (2005). Induction of Apoptosis and Necrosis by Resistance Benzazoles and Benzoxazines on Tumour Cell Line Mouse Lymphoma L5718 Mdr+cells. *In Vivo*, **19**: 1087-1092.
- WAGNER, E. C. (1940). Some Reactions of Amidines as Ammon-Carboxylic. *J. Org. Chem.*, **5**: 133-141.
- WAGNER, G., EPPNER, B. (1980). Synthesis of 2-(4-Amidinophenyl)benzofuran,-Benzoxazole and -Benzothiazole as well as of 2-(4-Amidinophenyl)benzoxazole. *Pharmazie*, **35**: 285-288.
- WAMHOFF, H., MATERNE, C. (1973). Zur Synthese von ..2-Thiazoliny-, ..2-Oxazoliny-, Benzoxazolyl- und Perimidiny-2-essigsäure-äthylestern. *Liebigs Ann. Chem.*, 573-77.
- WANG, H., YOU, Q.D., LI, Z.Y., ZOU, Y.Q. (2008). Design, Synthesis and Antitumor Activity of 3-Substituted Quinolone Derivatives (I). *Chinese Chemical Letters*, **19(12)**: 1395–1397.
- WANG, J.C. (1996). DNA Topoisomerases, *Annu. Rev. Biochem.* **65**: 635-692.
- WANG, J.C. (2002). Cellular roles of DNA topoisomerases: a molecular perspective, *Nat Rev Mol Cell Biol.*, **3(6)**: 430-40.
- WANG, Y., SARRIS, K., SAUER, D.R., DJURIC, S.W. (2006). “A Simple and Efficient One Step Synthesis of Benzoxazoles and Benzimidazoles from Carboxylic Acids”. *Tetrahedron Letters*, **47**: 4823-4826.
- WEIDINGER, H., KRANZ, J. (1964). Synthesen mit Imidsaureestern, IV. Synthesen mit Oxaldiimidsaure-dialkylestern. *Chem. Ber.*, **97**: 1599-1608.
- WOLF, W.A. (2003). SLV-308. Solvay. *Current Opinion in Investigational Drugs*, **4(7)**: 878–882.
- XIANG, P., ZHOU, T., WANG, L., SUN, C. Y., HU, J., ZHAO, Y. L., YANG, L. (2012). Novel benzothiazole, benzimidazole and benzoxazole derivatives as potential antitumor agents: synthesis and preliminary in vitro biological evaluation. *Molecules*, **17(1)**: 873-883.

- YALÇIN I, ŞENER E, ÖZDEN T. (1985). 2-(p-Süstitüefenil) oksazolo (4, 5-b) piridin Türevlerinin Sentez ve Yapı Açıklamaları. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **15(1)**: 69-78.
- YALÇIN, I., OREN, I., ŞENER, E., AKIN, A., UÇARTURK, N. (1992). The Synthesis and the Structure-Activity Relationships of Some Substituted-benzoxazoles, Oxazolo(4,5-b)pyridines, Benzothiazoles and Benzimidazoles as Antimicrobial Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **27**: 401-406.
- YALÇIN, I., ŞENER, E. (1993). QSARs of Some Novel Antibacterial Benzimidazoles, Benzoxazoles and Oxazolopyridines against An Enteric Gram-Negative Rod; *K. pneumoniae*. *Int. J. Pharm.*, **98**: 1-8.
- YALÇIN, I., ŞENER, E., OZDEN, T., OZDEN, S., AKIN, A. (1990). Synthesis and Microbiological Activity of 5-Methyl-2-(p-substituted-phenyl)benzoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **25**: 705-708.
- YAMATO, M., TAKEUCHI, Y., HASHIGAKI, K., HIROTA, T. (1983a). Reaction of Benzoxazoline-2-thiones with Alkyl Halides. *Chem. Pharm. Bull.*, **31(2)**: 733-736.
- YAMATO, M., TAKEUCHI, Y., HASHIGAKI, K., HIROTA, T. (1983a). Reaction of Benzoxazoline-2-thiones with Alkyl Halides. *Chem. Pharm. Bull.*, **31(2)**: 733-736.
- YAMATO, M., TAKEUCHI, Y., HATTORI, K., HASHIGAKI, K. (1983b). A New Method for the Preparation of 2-Alkoxybenzoxazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **31(11)**: 3946-3950.
- YAMATO, M., TAKEUCHI, Y., HATTORI, K., HASHIGAKI, K. (1983b). A New Method for the Preparation of 2-Alkoxybenzoxazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **31(11)**: 3946-3950.
- YAMATO, M., TAKEUCHI, Y., HATTORI, K., HASHIGAKI, K. (1984). A New Method for the Preparation of 2-(Alkylamino)benzoxazoles and 2-(alkylamino)benzoxazolines. *Chem. Pharm. Bull.*, **32(8)**: 3053-3060.
- YILDIZ-OREN, I., TEKİNER-GULBAŞ, B., YALÇIN, I., TEMİZ-ARPACI, O., AKI-ŞENER, E., ALTANLAR, N. (2004c). Synthesis and Antimicrobial Activity of New 2-[p-Substitutedbenzyl]-5-[substituted-carbonylamino]benzoxazoles. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **337**: 402-410.
- YILDIZ-OREN, I., YALÇIN, I., AKI-ŞENER, E., UÇARTURK, N. (2004). Synthesis and Structure-Activity Relationships of New Antimicrobial Active Multisubstituted-benzazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **39**: 291-298.
- YING-HUNG, S. and HEESCHEN, J.P. (1997). Mechanism of Polyphosphoric Acis and Phosphorus Pentoxide-Methanesulfonic Acid as Synthetic Reagents for Benzoxazole Formation. *J. Org. Chem.*, **62** (11), 3552-3561.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Esin
Soyadı : KARATAŞ
Doğum yeri ve tarihi : Tarsus-21.03.1983
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi : Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Tandoğan
Çankaya/ANKARA
Telefon : 05077445607

II- Eğitimi

Lisans : Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü (2008)
Lise : Mustafa Kemal Atatürk Anadolu Lisesi, 1998-2000
Tarsus Atatürk Anadolu Lisesi (2000-2001)
Ortaokul : Mustafa Kemal Anadolu Lisesi (1994_1998)
Yabancı Dili : İngilizce

III- Ünvanı : Kimyager

IV- Mesleki Deneyimi

2008-2009 Kalite Yönetim Müdürü Özak Sınai ve Tıbbi Gazlar
2011 Kimyager Mercek Analiz Laboratuvar

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınlar

- Vidya V. Menon, Egemen Foto, Y. Sheena Mary, **Esin Karatas**, C. Yohannan Panicker, Gözde Yalcin, Stevan Armarković, Sanja J. Armarković, C. Van Alsenoy, İlkay Yıldız. Vibrational spectroscopic analysis, molecular dynamics simulations and molecular docking study of 5-nitro-2-phenoxyethyl benzimidazole. Journal of Molecular Structure 20 September 2016

Posterler

- 1) **Esin Karataş**, Sanaz Ataei, İlkay Yıldız. In Slico Predicting Adme/Tox Properties Of Some Topoisomerase I Inhibitors. 8th International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources (CMPTI) 21-25 June 2015, Chios
- 2) **Esin Karataş**, Egemen Foto, Fatma Zilifdar, İlkay Yıldız. Synthesis of Some New Benzoxazoles As DNA Topoisomerase I Inhibitors. 4. İlaç Kimyası İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi 17-20 Mart 2016 Kuşadası
- 3) **Esin Karataş**, Egemen Foto, Fatma Zilifdar, İlkay Yıldız. Synthesis of 2,5-Disubstituted benzoxazoles as h-Topo I Inhibitors. 24th edition of the Young Researcher Fellows' Meeting of the French Medicinal Chemistry Society 8-10 February 2017 Paris
- 4) İlkay Yıldız, Tugba Ertan-Bolelli, Sanaz Ataei, Serap Yilmaz, **Esin Karataş**, Kayhan Bolelli, Ozum Ozturk, Ismail Yalcin. Molecular Docking and Pharmacophore Analysis on some Topoisomerase I Targeted Antitumor Benzoxazole and Analogues, 9th Drug Design & Medicinal Chemistry, Berlin, Germany, 5-6 May 2015.
- 5) İlkay Yıldız, Tugba Ertan-Bolelli, Serap Yilmaz, Sanaz Ataei, Kayhan Bolelli, Ozum Ozturk, **Esin Karataş**, Esin Aki-Yalcin, Ismail Yalcin. Molecular Modeling Studies on Some Benzazole Derivatives as Topoisomerase I Poison,

20th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships (20th EuroQSAR), St-Petersburg, Russia, P147: p221, 31 August - 4 September 2014.

- 6) İlkey Yıldız, **Esin Karataş**, ,Egemen Foto, Gözde Yalçın , Fatma ZİLİFDAR, Tuğba Ertan Bolelli Some New Benzoxazoles as Topoisomerase II Inhibitors 5.İlaç Kimyası İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi 30 Mart-2 Nisan 2017 Antalya
- 7) **Esin Karataş**, Egemen Foto, Fatma Zilifdar, İlkey Yıldız, **Synthesis of New Benzoxazoles as hTopo II α Inhibitors**, ISOPS 12, 26-29 Haziran Ankara

