TÜRKİYE CUMHURİYETİ

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ASETİLKETEN İLE YENİ REAKSİYONLAR

Müge GÜLELİ

DOKTORA TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Danışman

Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

Mayıs, 2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ASETİLKETEN İLE YENİ REAKSİYONLAR

Müge GÜLELİ tarafından hazırlanan tez çalışması 15.05.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Programı'nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

Yıldız Teknik Üniversitesi

Danışman

Kabul Eden Sınav Komitesi

Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Safiye ERDEM, Üye
Marmara Üniversitesi _____

Prof. Dr. Zuhal TURGUT, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Feray AYDOĞAN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Turan ÖZTÜRK, Üye
İstanbul Teknik Üniversitesi _____

Danışmanım Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN tarafından denetlenen Asetilketen ile Yeni Reaksiyonlar başlıklı tez çalışmam sırasında bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uyduğumu, metin içi alıntılar yaptığımı ve referansları doğru bir şekilde belirttiğimi, çalışma sonuçlarımın yanlış olmadığını beyan ederim.

Müge GÜLELİ

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 112T880 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Nüket Hocama, aileme ve oğluma ithafen…

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında bilgi ve tecrübesiyle her daim yol gösterenim olan, en zor zamanlarda dahi yardımını ve desteğini esirgemeyen, sabrına hayranlık duyduğum, harika ekibinin bir parçası ve öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum, bize çok güzel anılar bırakan, güzel dostluklar kazandıran ve bu süreçte acı kaybını yaşadığım, yokluğunu her gün derinden hissettiğim, ışıklar içinde uyuduğuna inandığım çok sevgili ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nüket ÖCAL'a teşekkürlerimi ve özlemlerimi sunarım.

Eğitim hayatım süresince dersine girmekten büyük zevk aldığım, bilgilerini en güzel ve unutulmayacak şekilde bizlere aktardığını düşündüğüm, laboratuar çalışmalarımda her zaman tecrübelerinden faydalandığım ve yeri geldiğinde bir arkadaş gibi yanımda olduğunu hissettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ders aşamasında tanıştığım ve teorik çalışma ile bana kimyanın farklı bir alanını öğreten, bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, çalışmamın her alanı ile titizlikle ilgilenen, bana farklı dostluklar kazandıran çok değerli ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Safiye ERDEM'e çok teşekkür ederim.

Bu proje süresince tanıdığım ve hem mekanizma hem de yayın aşamasında bu çalışma için ilgisini, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. İhsan ERDEN'e çok teşekkür ederim.

Yanına gitmekten hiç çekinmediğim, ihtiyacım olduğunda yardım etmek için uğraşan, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, her zaman büyük bir ekip olduğumuzu hissettiren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Feray AYDOĞAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Laboratuara ilk adım attığım günden beri her zaman yanımda olan, tecrübelerinden sonuna kadar yararlandığım, her zaman desteğini gördüğüm, dost elini her daim yanımda hissettiğim sevgili hocam Dr. Ömer Tahir GÜNKARA'ya teşekkür ederim.

Laboratuar çalışmalarımda her zaman yanımda olan, manevi desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, arkadaşlığın en güzel dakikalarını yaşadığım,

güldüğüm, ağladığım değerli dostlarım Dr. Salih TUNCAY, Yüksek Kimyager Onur TOPBAŞTEKİN ve Sezin İŞSEVER'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Hesaplamalı kimya çalışmaları sırasında yardımını aldığım, bilgi ve tecrübesi ile çalışmamıza destek olan Dr. Özlem SARI'ya teşekkür ederim.

Sentezlenen bileşiklerin anti-kanser çalışmaları Bilgi Üniversitesi Biyomühendislik Fakültesinde Yrd. Doç. Dr. Yuk Yin (Peter) Ng başkanlığında Fulya Günay ve Hazal Akman tarafından çalışılmıştır. Bu çalışmadan dolayı kendilerine teşekkür ederim.

Hesaplamalı Kimya Laboratuarında bulunan iş istasyonlarını kullanmamızda yardımcı oldukları için Marmara Üniversitesi'ne teşekkür ederim.

Yaşamımın her anında maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olup, benimle gurur duyan, en büyük desteğim aileme ve minik oğlum Ali Tuna ATBAKAR'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK Proje No: 112T880) sağladığı maddi destekten dolayı teşekkür ederim.

Müge GÜLELİ

İÇİNDEKİLER

SEMBOL LİSTESİ XIII

KISALTMA LİSTESİ XIV

ŞEKİL LİSTESİ XV

TABLO LİSTESİ XX

ÇİZELGE LİSTESİ XXI

ÖZET XXII

ABSTRACT XXIV

1 Giriş 1

1.1 Literatür Özeti 1

1.2 Tezin Amacı 5

1.3 Hipotez 5

2 İzoksazol 6

2.1 İzoksazol Sentezi 7

2.1.1 α,β-Diketonlardan İzoksazol Sentezi 7

2.1.2 γ-Pironlardan İzoksazollerin Sentezi 7

2.1.3 Nitril Oksitlerden İzoksazollerin Sentezi 7

2.2 İzoksazolün Kimyasal Reaksiyonları 8

2.2.1 Elektrofilik Yer Değiştirme 8

2.2.2 Nükleofilik Yer Değiştirme 8

2.2.3 İndirgeme Ajanları Varlığında Reaksiyonlar 9

2.2.4 Metil Grubu İçeren Kondenzasyon Reaksiyonu 9

2.2.5 Fotokimyasal Reaksiyonlar 9

2.2.6 Siklokatılma Reaksiyonları 10
2.3 Tıbbi Olarak Önemli Bitişik Halkalı İzoksazol Türevleri 10
2.4 Bitişik Halkalı İzoksazol Sentezi 11
2.4.1 2,1-Benzizoksazollerin Sentezi 11
2.4.2 Kinon/naftokinonlar ile Kaynaşmış İzoksazol Sentezi 12
2.4.3 Pirol ile Kaynaşmış İzoksazol Türevlerinin Sentezi 12
2.4.4 Kromona Bitişik İzoksazollerin Sentezi 13
2.4.5 Piridinle Bitişik İzoksazolün Sentezi 13
2.4.6 Pirimidine Bitişik İzoksazolün Sentezi 13
2.4.7 Tiyazoloizoksazollerin Sentezi 14
3 Merkezi Sinir Sistemi Bozukluklarında İzoksazol Türevleri 17
3.1 Anti-Alzheimer Ajanları 17
3.1.1 Asetilkolinesteraz (AChE) İnhibitörleri 17
3.1.2 5-HT_4 Kısmi Agonist Olarak 18
3.2 Antikonvülsan Ajanlar 18
3.2.1 Maksimum Elektroşoklara Karşı Koruma (MES) 18
3.2.2 Seçici Glial GABA Alımı İnhibitörleri 19
3.3 Antidepresan Ajanlar 19
3.3.1 α_2-Adrenoseptör Bloklama Aktivitesi ile Serotonin (5-HT) Geri Alma İnhibisyonu 19
3.4 Antipsikotik Ajanlar 20
3.4.1 D_2, $5HT_{1A, 2A, 2C}$ Reseptörlerine Yakınlık Gösteren Ajanlar 20
3.5 Antistres Ajanları 22
3.6 Demiyelinizan Bozukluklarda Etkili Ajanlar 23
3.7 Şizofreni Tedavisinde D-Amino Asit Oksidaz (DAAO) İnhibitörleri 24
3.8 5-HT_{2A} / 5-HT_{2C} Reseptör Agonist Ajanları 24

3.9 Migren Tedavisinde 5-HT_{1F} Reseptör Agonistleri 24
3.10 Kardiyovasküler Sistem Bozukluklarında Aktif İzoksazol Türevleri 25
3.10.1 Ateroskleroz Tedavisinde Karaciğer X Reseptörü (LXR) Agonistleri 25
3.10.2 Anti-hipertansiyon Ajanı olarak Çözünür Epoksit Hidrolaz (sEH) İnhibitörleri 26
3.11 Antikanser Ajanları Olarak Izoksazol Türevleri 26
3.11.1 Gecikmiş Tip Hipersensivite (DTH) ve Hümoral (DTH) Bağışıklık Tepkisini Etkileyen Ajanları 26
3.11.2 Androjen Alıcı Modülatörleri 27
3.12 Alkilleyici Ajanlar 27
3.12.1 Anti Apoptotik Ajanlar 28
3.12.2 Antiproliferatif Ajanlar 29
3.12.3 Isı Şok Protein 90 (Hsp90) İnhibitörleri 29
3.12.4 Çoklu ilaç direnci proteini (MRP1) Modülatörler 31
3.12.5 Kinon Oksidoredüktaz 1 (NQO1) Substrat 31
3.12.6 Reseptör Tirosin Kinaz (RTK) İnhibitörleri 32
3.13 Antimikrobiyal Ajanlar Olarak İzoksazol Türevleri 33
4 Naftridinler 36
4.1 Naftridinlerin Sentezi 36
4.1.1 Skraup Sentezi 36
4.1.2 Friedlander Sentezi 37
4.1.3 Aminopiridinlerin Dietiletoksimetilidenmalonat ile Kondenzasyonu 37
4.1.4 Aminopiridinkarboksilik Asitler ve Türevlerinin Aktif Metilen Grubu İçeren Bileşiklerle Kondenzasyonu 39
4.1.5 β-Enaminokarbonil Bileşiklerinden Naftridin Sentezi 39

4.1.6 1,5-Dinitriller ve 1,5-Amino(amido)nitrillerin Halkalaşması 40
4.2 1,8-Naftridinler 40
5 Deneysel Çalışma ve Bulgular 42
5.1 Materyal ve Yöntem 42
5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler 42
5.1.2 Kullanılan Cihaz, Ekipman ve Yardımcı Gereçler 43
5.2 *N*-Benzil-3-oksobutanamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, $C_{11}H_{13}NO_2$) 45
5.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri 45
5.3 *N*-Benzil-6-(4-florofenil)-3,4-dimetilizoksazolo[5,4-b]piridin-5-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, $C_{22}H_{18}FN_3O_2$) 48
5.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri 48
5.4 *N*-Benzil-6-(4-klorofenil)-3,4-dimetilizoksazolo[5,4-*b*]piridin-5-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, $C_{22}H_{18}ClN_3O_2$) 51
5.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri 51
5.5 *N*-Benzil-6-(4-nitrofenil)-3,4-dimetilizoksazolo[5,4-*b*]piridin-5-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, $C_{22}H_{18}N_4O_4$) 54
5.5.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri 54
5.6 *N*-Benzil-6-(4-siyanofenil)-3,4-dimetilizoksazolo[5,4-*b*]piridin-5-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, $C_{23}H_{18}N_4O_2$) 57
5.6.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri 57
5.7 *N*-Benzil-2-((4-florofenil)(kinolin-2-ilamino)metil)-3-oksobutanamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, diastereomer karışımı, $C_{27}H_{24}FN_3O_2$) 60
5.7.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri 60
5.8 *N*-Benzil-2-((4-klorofenil)(kinolin-2-ilamino)metil)-3-oksobutanamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7, $C_{27}H_{24}ClN_3O_2$) 64
5.8.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri 64

5.9 *N*-Benzil-2-((4-siyanofenil)(kinolin-2-ilamino)metil)-3-oksobutanamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 8, $C_{28}H_{24}N_4O_2$) 68

5.9.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri 68

5.10 *N*-Benzil-2-(4-florofenil)-4-metil-1,2-dihidrobenzo[*b*][1,8]naftiridin-3-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 9, $C_{27}H_{22}FN_3O$) 71

5.10.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri 71

5.11 *N*-Benzil-2-(4-klorofenil)-4-metil-1,2-dihidrobenzo[*b*][1,8]naftiridin-3-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 10, $C_{27}H_{22}ClN_3O$) 75

5.11.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri 75

5.12 *N*-Benzil-2-(4-siyanofenil)-4-metil-1,2-dihidrobenzo[*b*][1,8]naftiridin-3-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 11, $C_{28}H_{22}N_4O$) 79

5.12.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri 79

5.13 Bileşiklerin Anti-Kanser Çalışmaları 83

5.13.1 MTT Çalışmaları 83

5.13.2 Mitokondriyal İndirgenme Reaksiyonu 83

5.13.3 Deneysel Kısım 83

5.13.4 Gün 0: Hücrelerin Kültür Kabına Aktarımı 84

5.13.5 Gün 1: Hücrelerin Kültür Kabından Transferi 85

5.13.6 Gün 1: Hücre Sayımı ve 96'lık Plate'e Hücre Ekimi 85

5.13.7 İlaç Stok Çözeltisinin Hazırlanması 86

5.13.8 Gün 2: İlaç Yüklemesi 86

5.13.9 MTT Çözeltisinin Hazırlanması 87

5.13.10 MTT Çözeltisinin Uygulanması ve Mikroplate Reader Cihazı' nda Sonuçların Okutulması 87

5.14 Hela Hücresi için Sonuçlar 89

5.15 PANK-1 hücresi için Sonuçlar 90

5.16 NALM-6 Hücresi için Sonuçlar 90

6 Teorik Hesaplamalar ve Yöntemler 92
6.1 Materyal ve Yöntem 92
6.2 Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT/DFT) 92
6.3 M06-2X Fonksiyoneli 93
6.4 Geçiş Konumu Tespiti ve Optimizasyonu 93
6.5 IRC (İçsel Reaksiyon Koordinatı-Intrinsic Reaction Coordinate) 94
6.6 Çözücü Etkisi 95
7 Modellenen Mekanizmalar ve Tartışma 96
7.1 Schiff Bazı Üzerinden Önerilen Mekanizma 96
7.2 Michael-Tipi Katılma Üzerinden Gerçekleşen Mekanizma 98
7.3 Önerdiğimiz Reaksiyon Mekanizması 99
7.3.1 1.Basamak 100
7.3.2 2. Basamak 102
7.3.3 3. Basamak 103
7.3.4 4. ve 5. Basamaklar 105
8 Sonuç ve Öneriler 107
Kaynaklar 112
Tezden Yayınlananlar 122

SEMBOL LİSTESİ

E^T	Elektronların hareketinden ortaya çıkan kinetik enerjiye ait terim
E^V	Çekirdek-elektron çekimlerine ve çekirdek çiftlerinin itmesine ait potansiyel enerji tanımı
E^J	Elektron-elektron itmesine ait terim
E^{XC}	Geriye kalan diğer elektron-elektron etkileşimler
ΔG	Reaksiyon Gibbs serbest enerjisi
$\Delta G^{\ddagger}$	Gibbs serbest aktivasyon enerjisi
Å	Angstrom

KISALTMA LİSTESİ

5-HT	5-Hidroksitriptamin Reseptör
APT	Attached Prton Test
EC_{50}	Maksimum Etkinin % 50'sini Oluşturan Konsantrasyon
ED_{50}	Maksimum Etkinin % 50'sini Oluşturan Doz
FTIR	Fourier Transform Kızıl Ötesi Spektrumu
GABA	Gama-Aminobutirik Asit
GC	Gaz Kromatografisi
HF	Hartree Fock
IC_{50}	% 50 İnhibisyon Konsantrasyonu
LC	Likid Kromatografisi
M06-2X	Minnesota Fonksiyoneli 06 ile % 54 HF Değiş-Tokuş Hibrit Fonksiyoneli
MS	Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
PCM	Polarizable Continuum Model
QM	Kuantum Mekaniği
SCF	Self-Consistent Field
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
YFT (DFT)	Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (Density Functional Theory)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1 2,2,6-Trimetil-4H-1,3-dioksin-4-on bileşiğinin 'pseudo-retro-Diels-Alder' düzenlenmesi ile asetilketen eldesi 1

Şekil 1.2 TMD'nin ilk elde edilme reaksiyonu 1

Şekil 1.3 TMD'nin elde edilme reaksiyonları 2

Şekil 1.4 TMD ile gerçekleştirilen reaksiyonlar 3

Şekil 1.5 SNS-595'in molekül yapısı 4

Şekil 1.6 İzoksazol halkası içeren ilaç örnekleri (**a**:antikanser ajanı, **b**:antifungal ajanı , **c**:antienflamatuvar ajanı) 5

Şekil 2.1 **1a-e** Bileşiklerinin yapıları 6

Şekil 2.2 1,3-Diketon kullanılarak substitue izoksazollerin sentezi 7

Şekil 2.3 γ-Pironlardan substitue izoksazollerin eldesi 7

Şekil 2.4 Nitril oksitlerden substitue izoksazollerin sentezi 8

Şekil 2.5 İzoksazolde elektrofilik yer değiştirme 8

Şekil 2.6 Bazlarla izoksazolün reaksiyonu 9

Şekil 2.7 İzoksazolün katalitik hidrojenasyonu 9

Şekil 2.8 Benzaldehit ile 3,5-dimetilizoksazolün kondenzasyonu 9

Şekil 2.9 İzoksazolün oksazole fotokimyasal çevrimi 10

Şekil 2.10 İzoksazol ve siklohekza-1,3-dien arasındaki katılma reaksiyonu 10

Şekil 2.11 Bitişik halkalı izoksazollerden bazılarının genel formülleri 11

Şekil 2.12 1-Halo-4-nitroarenlerden 2,1-benzizoksazol türevleri sentezi 11

Şekil 2.13 İzoksazole bitişik kinon/naftokinonların sentezi 12

Şekil 2.14 Pirol ile bitişik izoksazol türevlerinin sentezi 12

Şekil 2.15 Kromon ile bitişik izoksazollerin sentezi 13

Şekil 2.16 Piridine bitişik izoksazol sentezi 13

Şekil 2.17 Pirimidin ile bitişik izoksazolün sentezi 14

Şekil 2.18 Tiyazolooksazollerin sentezi 14

Şekil 3.1 Asetilkolin esteraz inhibitör aktivite taşıyan **66-71** 17

Şekil 3.2 5-HT_4 kısmi agonist olarak bileşik **72**'nin yapısı 18

Şekil 3.3 Antikonvulsan ajanları olarak bileşik **73-76** yapıları 19

Şekil 3.4 Antidepresan ajanlar olarak bileşik **77-82** yapıları 20
Şekil 3.5 Antipsikotik ajanlar olarak bileşik **83-85**'in yapıları 21
Şekil 3.6 Bileşik **86-90** yapıları 21
Şekil 3.7 Bileşik **91** ve **92**'nin yapısı 22
Şekil 3.8 Bileşik **93** ve 94'ün yapısı 23
Şekil 3.9 MS de etkin bileşik **95** ve **96** 23
Şekil 3.10 Bileşik **97-99**'un yapıları 24
Şekil 3.11 5-HT_{1F} reseptör agonist olarak bileşik **100-102**'nin yapıları 25
Şekil 3.12 LXR agonistleri olarak bileşik **103-105**'in yapıları 26
Şekil 3.13 Antihipertansiyon ajanı olarak bileşik **106** 26
Şekil 3.14 Anti-kanser aktiviteye sahip bileşik **107-109** 27
Şekil 3.15 Alkilleme aktivite ve kontrole sahip bileşiklerin yapısı 28
Şekil 3.16 Antikanser ajanlarının yapıları 29
Şekil 3.17 **a)** Bileşik 119'un yapısı **b)** Bileşiğin docking olmuş hali 30
Şekil 3.18 Hsp90 inhibitörleri olarak bileşik **120** ve **121** 30
Şekil 3.19 Bileşik **122-124** yapıları 31
Şekil 3.20 RTK inhibitör olarak bileşik **125** 33
Şekil 3.21 Bileşik **126** ve **127** 33
Şekil 3.22 Antimikrobiyal ajanlar 34
Şekil 3.23 Bileşik **142** ve **143** 35
Şekil 4.1 Naftridinlerin genel gösterimi 36
Şekil 4.2 Skraup sentezi genel gösterimi 37
Şekil 4.3 Friedlander sentezi genel gösterimi 37
Şekil 4.4 Bileşik **144a-d**'nin sentezi 37
Şekil 4.5 Naftiridinkarboksilik asit ve türevlerinin (**148**) sentezi 38
Şekil 4.6 Bileşik **149, 150** ve **151**'in genel gösterimi 38
Şekil 4.7 Bileşik **152a-c**'nin sentezi 39
Şekil 4.8 Bileşik **153**'ün sentezi 39
Şekil 4.9 Bileşik **158** ve **159**'un sentezi 40
Şekil 4.10 Bileşik **162a,b**'nin sentezi 40
Şekil 4.11 Bazı biyolojik aktif 1,8-naftridin türevleri 41
Şekil 5.1 Bileşik **1**'in FTIR spektrumu (ATR) 46
Şekil 5.2 Bileşik **1**'in ^1H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 46

Şekil 5.3 Bileşik **1**'in GC-MS spektrumu 47
Şekil 5.4 Bileşik **2**'nin FTIR spektrumu (ATR) 49
Şekil 5.5 Bileşik **2**'nin ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-d_6) 49
Şekil 5.6 Bileşik **2**'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-d_6) 50
Şekil 5.7 Bileşik **2**'nin LC-MS/MS(QTOF) spektrumu 50
Şekil 5.8 Bileşik **3**'ün FTIR spektrumu (ATR) 52
Şekil 5.9 Bileşik **3**'ün ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-d_6) 52
Şekil 5.10 Bileşik **3**'ün ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-d_6) 53
Şekil 5.11 Bileşik **3**'ün LC-MS/MS (QTOF) spektrumu 53
Şekil 5.12 Bileşik **4**'ün FTIR spektrumu (ATR) 55
Şekil 5.13 Bileşik **4**'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 55
Şekil 5.14 Bileşik **4**'ün ^{13}C NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6) 56
Şekil 5.15 Bileşik **4**'ün LC-MS/MS(QTOF) spektrumu 56
Şekil 5.16 Bileşik **5**'in FTIR spektrumu (ATR) 58
Şekil 5.17 Bileşik **5**'in ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-d_6) 58
Şekil 5.18 Bileşik **5**'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6) 59
Şekil 5.19 Bileşik **5**'in LC-MS/MS(QTOF) spektrumu 59
Şekil 5.20 Bileşik **6**'nın FTIR spektrumu (ATR) 61
Şekil 5.21 Bileşik **6**'nın ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-d_6) 62
Şekil 5.22 Bileşik **6**'nın ^{1}H NMR spektrumu (alifatik bölge büyütülmüş görüntüsü) (DMSO-d_6) 62
Şekil 5.23 Bileşik **6**'nın ^{13}C NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6) 63
Şekil 5.24 Bileşik **6**'nın LC-MS/MS(QTOF) spektrumu 63
Şekil 5.25 Bileşik **7**'nin FTIR spektrumu (ATR) 65
Şekil 5.26 Bileşik **7**'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 65
Şekil 5.27 Bileşik **7**'nin ^{1}H NMR spektrumu (alifatik bölge büyütülmüş görüntüsü) ($CDCl_3$) 66
Şekil 5.28 Bileşik **7**'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-d_6) 66
Şekil 5.29 Bileşik **7**'nin LC-MS/MS(QTOF) spektrumu 67
Şekil 5.30 Bileşik **8**'in FTIR spektrumu (ATR) 69
Şekil 5.31 Bileşik **8**'in ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-d_6) 69
Şekil 5.32 Bileşik **8**'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6) 70
Şekil 5.33 Bileşik **8**'in LC-MS/MS(QTOF) spektrumu 70

Şekil 5.34 Bileşik **9**'un FTIR spektrumu (ATR) 72
Şekil 5.35 Bileşik **9**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 73
Şekil 5.36 Bileşik **9**'un ^{1}H NMR spektrumu (alifatik bölge büyütülmüş görüntüsü) ($CDCl_3$) 73
Şekil 5.37 Bileşik **9**'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) 74
Şekil 5.38 Bileşik **9**'un LC-MS/MS(QTOF) spektrumu 74
Şekil 5.39 Bileşik **10**'un FTIR spektrumu (ATR) 76
Şekil 5.40 Bileşik **10**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 77
Şekil 5.41 Bileşik **10**'un ^{1}H NMR spektrumu (alifatik bölge büyütülmüş görüntüsü) ($CDCl_3$) 77
Şekil 5.42 Bileşik **10**'un ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) 78
Şekil 5.43 Bileşik **10**'un LC-MS/MS(QTOF) spektrumu 78
Şekil 5.44 Bileşik **11**'in FTIR spektrumu (ATR) 80
Şekil 5.45 Bileşik **11**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) 81
Şekil 5.46 Bileşik **11**'in ^{1}H NMR spektrumu (alifatik bölge büyütülmüş görüntüsü) ($CDCl_3$) 81
Şekil 5.47 Bileşik **11**'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) 82
Şekil 5.48 Bileşik **11**'in LC-MS/MS(QTOF) spektrumu 82
Şekil 5.49 MTT'nin mitokondriyal indirgenme reaksiyonu 83
Şekil 5.50 Kanser hücresi çözeltilerinin seyreltilerek kültür kabına alınması ve büyüyen hücrelerin mikroskopta incelenmesi 84
Şekil 5.51 Gün 1: Hücrelerin 96'lık plate'e ekimi 86
Şekil 5.52 Mikroskop altında HELA hücresinin görünümü 88
Şekil 5.53 Mikroskop altında PANK-1 hücresinin görünümü 88
Şekil 5.54 Mikroskop altında NALM-6 hücresinin görünümü 88
Şekil 5.55 Hela hücresi için sonuçlar 89
Şekil 5.56 PANK-1 hücresi için sonuçlar 90
Şekil 5.57 NALM-6 hücresi için sonuçlar 90
Şekil 6.1 Basit bir reaksiyon için potansiyel eğrisi 94
Şekil 6.2 IRC grafiği örneği 95
Şekil 7.1 Wang ve arkadaşlarının önerdiği Schiff bazı üzerinden halkalaşma mekanizması 97
Şekil 7.2 Schiff bazı üzerinden gerçekleştiği öngörülen mekanizma 97
Şekil 7.3 Schiff bazı mekanizmasına ait optimize olmuş yapıların 3-D görüntüleri ve relatif Gibbs serbest enerjileri (kkal/mol) 98

Şekil 7.4 Shaabani ve arkadaşları tarafından önerilen mekanizma 99

Şekil 7.5 Öngörülen ve modellenen reaksiyon mekanizması 100

Şekil 7.6 **1-I1**'den **1-I2**'nin oluşumu, önemli bağ uzunlukları (Å) ve 3-boyutlu görüntüleri 101

Şekil 7.7 PCM/M062X/6-311++G(d,p)//M062X/6-31G(d,p) (alt grafik) ve PCM/M062X/6-311++G(d,p)//M062X/6-31+G(d,p) (üst grafik) yöntemi ile modellenen alternatif mekanizmaların relatif Gibbs serbest enerji diyagramı (ΔG kkal/mol).....101

Şekil 7.8 **1-I2**'den **1-I3**'ün oluşumu, önemli bağ uzunlukları (Å) ve 3-boyutlu görüntüleri 102

Şekil 7.9 **1-I3**'ten **1-I4**'ün O atomu üzerinden oluşumu, önemli bağ uzunlukları (Å) ve 3-boyutlu görüntüleri.....103

Şekil 7.10 Araürün **1-I3**'ün yük dağılımı.....104

Şekil 7.11 N atomu üzerinden **1-I-N**'in oluşumu, önemli bağ uzunlukları (Å) ve 3-boyutlu görüntüleri.....104

Şekil 7.12 **1-I-N**'den **1-I4**'ün oluşumu, önemli bağ uzunlukları (Å) ve 3-boyutlu görüntüleri 105

Şekil 7.13 **1-I4**'ten **1-I6**'nın oluşumu, önemli bağ uzunlukları (Å) ve 3-boyutlu görüntüleri 106

Şekil 8.1 Benzonaftridin (sarı) ve izoksazoloiridin (kırmızı) halkalarının piridin kısımlarının aromatiklik değerleri (ppm) ve bağ uzunlukları (Å).....109

TABLO LİSTESİ

Tablo 7.1 O atomu üzerinden yürüyen mekanizma yapılarının PCM/M062X/6-311++G(d,p)//M062X/6-31G(d,p)//CH_2Cl_2 optimizasyonlarından elde edilen relatif Gibbs serbest enerjileri 105

Tablo 7.2 N atomu üzerinden yürüyen mekanizma yapılarının PCM/M062X/6-311++G(d,p)//M062X/6-31+G(d,p)//CH_2Cl_2 optimizasyonlarından elde edilen relatif Gibbs serbest enerjileri 106

Tablo 8.1 Şekil 7.4'te verilen (1) numaralı mekanizma yapılarının PCM/M062X/6-311++G(d,p)//M062X/6-31+G(d,p)//CH_2Cl_2 optimizasyonlarından elde edilen relatif Gibbs serbest enerjileri 111

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 2.1 İzoksazol içeren tedavi ajanları 15
Çizelge 2.1 İzoksazol içeren tedavi ajanları (devamı) 16
Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler 42
Çizelge 5.2 Kullanılan kimyasal maddeler (devam) 43

ÖZET

Asetilketen İle Yeni Reaksiyonlar

Müge GÜLELİ

Kimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

Günümüzde yaygın olarak kullanılan ve anti-bakteriyel, anti-inflamatuar, anti-kanser, anti-HIV, anti-viral, anti-mikrobiyal gibi biyolojik özelliklere sahip birçok ilacın yapısında heterohalkalı bileşikler bulunur. Dolayısıyla yeni geliştirilen aktif moleküllerde bir heterohalkalı grup içermektedir ve bu sentezlerde halka kapama reaksiyonları önemli rol oynamaktadır.

Çalışmamızın amacı; literatüre biyolojik aktiviteye sahip yeni moleküller kazandırmak ve bu moleküllerin sentezi esnasındaki reaksiyon mekanizmasını aydınlatmaktır. Başlangıç maddesi olarak organik sentezlerde oldukça yaygın kullanılan ve çok reaktif olan asetilketen kullanıldı. Bu açilketen ile benzilaminin reaksiyonu sonucu *N*-benzil-3-oksobutanamid sentezlendi. Bu bileşiğin çeşitli aromatik aldehitler ve aromatik aminlerle katalitik miktarda *p*-toluensülfonik asit ya da iyot varlığında halka kapama reaksiyonları one-pot olarak gerçekleştirildi. Kinolin ve izoksazol türevi 10 adet yeni bileşik sentezlenerek yapıları FTIR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve LC-MS/MSQTOF ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen moleküllerden bazılarının biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiş ve kanser hücreleri üzerinde aktiviteleri olduğu görülmüştür.

ABSTRACT

New Reactions via Acetylketene

Müge GÜLELİ

Department of Chemistry

Doctor of Philosophy Thesis

Advisor: Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

Nowadays, there are many drugs containing heterocyclic compounds which are commonly used and have biological properties such as anti-bacterial, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-HIV, anti-viral and anti-microbial. Thus, the newly developed active molecules contain a heterocyclic group and ring closure reactions play an important role in these syntheses.

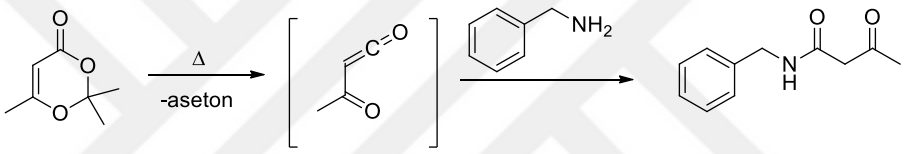
The aim of our study is to introduce new molecules with biological activity to the literature and to clarify the reaction mechanism leading to the synthesis of these molecules. As the starting material, acetylketene, which is very reactive and widely used in organic syntheses, was used. *N*-Benzyl-3-oxobutanamide was synthesized as a result of the reaction of acetylketene with benzylamine. The ring closure reactions of this compound with various aromatic aldehydes and aromatic amines in the presence of catalytic amounts of *p*-toluenesulfonic acid or iodine were carried out as one-pot. 10 new compounds which are quinolone and isoxazole derivative were synthesized and characterized by FTIR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve LC-MS/MSQTOF techniques. Biological activity studies of some of the synthesized

molecules have been performed and it has been observed that they have activities on cancer cells.

1 Giriş

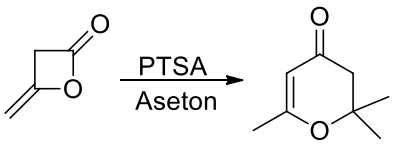
1.1 Literatür Özeti

Ticari olarak temin edilen bileşik 2,2,6-trimetil-4*H*-1,3-dioksin-4-on (TMD, dioksinon) oda sıcaklığında çok kararlı ancak 100˚C'nin üzerinde 'pseudo-retro-Diels-Alder' düzenlenmesi ile asetilketen ve asetona dönüşen kırmızı-kahverengi bir sıvıdır. Bu nedenle uygun bir asetoasetilleme ajanı olan asetilketen kaynağıdır ve toksisite ve kararsızlık sorunları olan diketenden daha ucuzdur [1-4]. Oluşan bu asetilketen hızlıca -OH, -SH, -NH grupları ile etkileşerek asetoasetik asit türevlerini oluşturur (Şekil 1.1) [5].



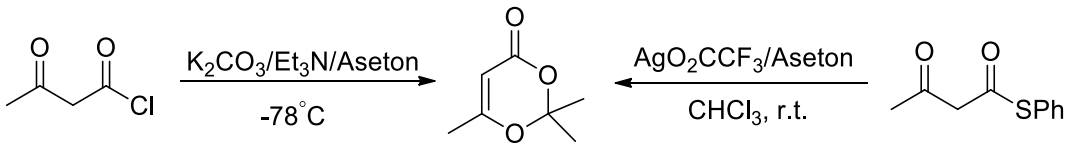
Şekil 1.1 2,2,6-Trimetil-4*H*-1,3-dioksin-4-on bileşiğinin 'pseudo-retro-Diels-Alder' düzenlenmesi ile asetilketen eldesi

TMD, ilk olarak 1953 yılında, *p*-toluensülfonik asit (PTSA) katalizörlüğünde aseton ile diketenin kondenzasyonu sonucu elde edildi ve vakum altında fraksiyonlu destilasyon ile % 91 verimle saflaştırıldı (Şekil 1.2) [6].



Şekil 1.2 TMD'nin ilk elde edilme reaksiyonu

Son zamanlarda ise aseton içindeki 3-oksobutiril klorürün K_2CO_3/Et_3N ile reaksiyonu sonucu yada keton varlığında tiyoasetoasetatların gümüş (1) aktivasyonu ile TMD ve analogları üretildi (Şekil 1.3) [7].



Şekil 1.3 TMD'nin elde edilme reaksiyonları

TMD, 1,3-dikarbonil bileşikleri sağlamak üzere, alkoller [8], anilinler ve aminler [9, 11], tiyoller [12], amitler ve üre [9, 13,14] gibi nükleofilik türlerle reaksiyonlar için yaygın şekilde kullanılan bir reaktiftir. Ayrıca; elektrofilik substitüsyon [15], siklokondenzasyon [13, 16, 17], vinilog aldol reaksiyonları [18-21] ve SN_2 reaksiyonlarında florlama [16], klorlama [22], bromlama [23] ve alkillemede [24] de kullanılır.

Jahn ve arkadaşları, lityum diizopropilamid (LDA) bazıyla TMD'nin deprotonlanması ile gerçekleşen bir vinilog aldol reaksiyonu gerçekleştirmişlerdir. Reaksiyon, reaktifler ve LDA'nın THF içerisinde karıştırılmasıyla kolayca gerçekleşir ve bir TMD türevi oluşur (Şekil 1.4, reaksiyon 1)[18].

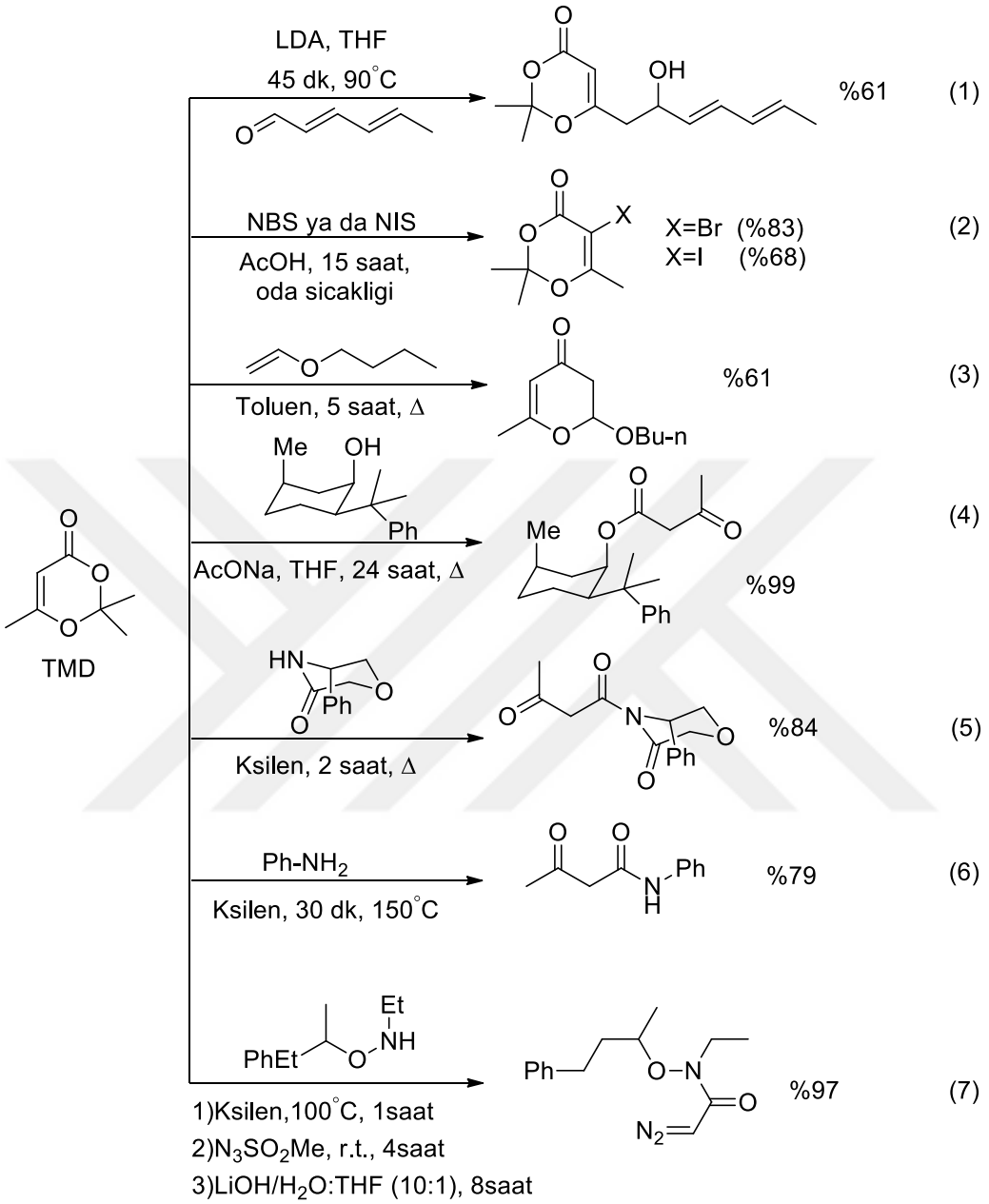
Vieria ve arkadaşları, *N*-iyodosüksinimid (NIS) ya da *N*-bromosüksinimid (NBS) ile TMD arasında elektrofilik substitüsyon reaksiyonu gerçekleştirerek 5-halo-2,2,6-trimetil-4*H*-1,3-dioksin-4-on türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.4, reaksiyon 2). Oluşan bu bromo- ve iyodo-TMD türevlerini Suzuki-Miyaura reaksiyonlarında substrat olarak kullanmışlardır [15].

Audourd ve arkadaşları, 2,6-dideoksi şekerlerin doğrudan sentezi için vinil eterler ile asetilketenin siklokatılma reaksiyonunu kullanmışlardır. Reaksiyon, toluen içerisinde kaynayan vinil butil eter üzerine TMD'nin yavaş yavaş ilavesi ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.4, reaksiyon 3) [16].

Sridharan ve arkadaşları, TMD ve bir kiral alkolün sodyum asetat varlığında THF içerisinde kaynatılmasıyla yüksek verimle gerçekleşen yeni bir asetoasetik esterlerinin oluşumunu kanıtlamışlardır (Şekil 1.4, reaksiyon 4) [8].

Gan ve arkadaşları, TMD ve bir kiral amidin ksilen içerisinde kaynatılmasıyla kiral asetoasetamidleri sentezlemişlerdir (Şekil 1.4, reaksiyon 5). Diazo transfer reaksiyonları daha sonra bu ürünleri, β-amino-α-hidroksi asitleri vermek üzere

iminlerle 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları veren kiral α-diazoglikoksalik amidlere dönüştürmüştür [9].

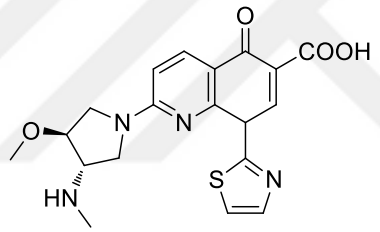


Şekil 1.4 TMD ile gerçekleştirilen reaksiyonlar

Huggins ve arkadaşları, TMD ve anilinin ksilen içerisinde kaynatılmasıyla asetoasetanilidlerin hazırlandığını bildirmişlerdir. Asetoasetanilidler iyi verimlerde elde edilmiştir ve oksimlerin hazırlanmasında ara ürünler olarak kullanılmıştır (Şekil 1.4, reaksiyon 6). Daha sonra, bir α-amidopirol vermek üzere bir Knorr pirol sentezi içinde uygulanmıştır [10].

Wang ve arkadaşları, TMD ve alkoksi alkilaminlerin ksilen içerisinde kaynatılmasıyla asetoasetamidlerin hazırlandığını göstermişlerdir. Daha sonra metansülfonil azit ile diazo transferi 2-diazoasetamidleri vermiştir. 2-Diazoasetamidlerin asetil grubunun LiOH ile eliminasyou sonucu 2-diazoasetanilidler yüksek verimlerle elde edilmiştir (Şekil 1.4, reaksiyon 7) [11].

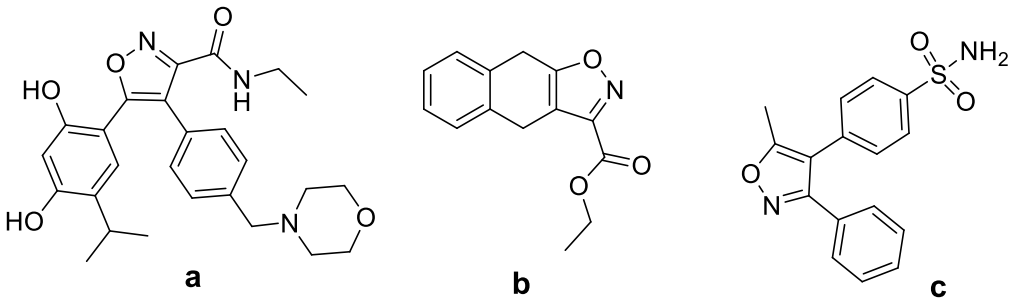
Karakteristik N-C-O gruplarına sahip heterohalkalı organik bileşikler çeşitli biyolojik aktiviteye ve endüstriyel öneme sahiptirler. Bu nedenle bu bileşiklerin sentezleri oldukça ilgi çekmektedir. AIDS ve alerjiler gibi hastalıkların tanı ve tedavisinde 1,8-naftridin türevleri kullanılır. Substitue-1,8-naftridin türevlerinin HIV-1 integraz inhibitorü olduğu bildirilmiştir. 1,8-naftiridin çekirdeği, biyolojik olarak aktif bileşikler ve antibakteriyeller, antikonvülsanlar, antihipertansifler ve ayrıca trombosit toplanmasının inhibitörleri olarak işlev gören ilaçlara dahil edilir. Kanser kemoterapisinde de 1,8-naftiridin türevleri kullanılır. Örneğin; SNS-595, ikinci faz klinik denemelerinde bir hücre döngüsü modülatörüdür (Şekil 1.5) [25].



SNS-595

Şekil 1.5 SNS-595'in molekül yapısı

Heterohalkalı bileşiklerin önemli bir sınıfını da izoksazoller oluşturur. Yapıya izoksazol halkasının dahil edilmesi, etkinliğin artmasına, toksisitenin azalmasına ve geliştirilmiş farmakokinetik profillere katkıda bulunur. İzoksazol bileşiklerinin etkileşime girebileceği geniş bir protein hedef spektrumu olduğu göz önüne alındığında, izoksazol bileşikleri antikanser, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antimikrobiyal, antitüberküloz, antienflamatuvar gibi geniş biyolojik etkinliklere sahiptir (Şekil 1.6).



Şekil 1.6 İzoksazol halkası içeren ilaç örnekleri (**a**:antikanser ajanı, **b**:antifungal ajanı , **c**:antienflamatuvar ajanı)

1.2 Tezin Amacı

Bu tezin amacı, bölüm 1.1'de incelenen literatür taramalarının ışığında asetilketen reaksiyonları kullanarak biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni heterosiklik bileşikler sentezlemektir. Bu amaca ulaşmak için hedefler şunlardır:

1. Asetilketen reaksiyonu ile aktif metilen kaynağı *N*-Benzil-3-oksobutanamid sentezlemek.
2. *N*-Benzil-3-oksobutanamid'in çeşitli aromatik aldehitler ve aminler (2-aminokinolin ve 5-amino-3-metilizoksazol) ile katalizör varlığında çok bileşenli reaksiyonunu (multi-component reaction (MCR)) one-pot olarak gerçekleştirmek.
3. Gerçekleşen çok bileşenli reaksiyonun mekanizmasını hesaplamalı kimya yöntemleriyle aydınlatmak.
4. Elde edilen yeni naftridin ve izoksazol türevi heterohalkalı bileşiklerin biyolojik aktivitelerini araştırmak.

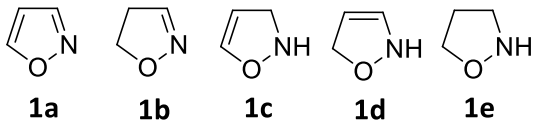
1.3 Hipotez

İlaç endüstrisinde kullanılabilecek, biyolojik aktivite gösteren bileşikler sınıfına katkıda bulunabilmek amacıyla yaptığımız çalışmada başlangıç maddeleri olarak kullandığımız kinolin ve izoksazol bileşiklerinin aktiviteye sahip olması ile sentezlediğimiz bileşiklerin de biyolojik aktivite göstermesi beklenmektedir. Bunlar arasında izoksazol halkası içeren bazı moleküllerin yapılan biyolojik aktivite sonuçlarında HeLa (serviks kanseri), PANK-1 (pankreas kanseri) ve NALM-6 (kan kanseri) hücreleri üzerinde etkili olduğu gözlenmiştir. Sonuçlar deneysel kısımda paylaşılmıştır.

2
İzoksazol

Benzofuran, benzimidazol, benzoksazol, benzotiyazol, benzotriazol, tiyazol, triazol, pirazol, pirazin, oksadiazol ve kinolinler gibi azot, kükürt ve oksijen içeren benzo-kaynaşmalı heterosiklik halkalar tıbbi kimyada önemini ispatlamış ve geçmişte geniş biyoaktif moleküller olarak kullanılmışlardır. Ayrıca, bu biyoaktif heterosikliklerin yanı sıra, izoksazollerin birçok terapötik hedef için bir biyoaktif iskelet olduğu bildirilmiştir. Bu iskeletin biyolojik önemi göz önüne alındığında, tıbbi kimya açısından izoksazol türevleri üzerinde literatür araştırmaları yapılmış, analogları incelenmiş ve kısmen doymuş izoksazolin ve tamamen doymuş izoksazolidin türevleri izoksazol halka bağlı bileşikler olarak da çalışılmıştır.

İzoksazol (**1a**, Şekil 1), beş üyeli heterosiklik halkada azota bitişik oksijen atomuna sahiptir. Clainsen, ilk kez C_3H_3NO moleküler formülüne sahip beş üyeli heterosiklik halkanın adına monoazol demiştir. Daha sonra, oksazolün izomerik analoğu temeline dayanarak izoksazol adı Hantsch tarafından verilmiştir. İzoksazol halka aromatiktir ve dihidro analogları izoksazolinler olarak adlandırılmıştır (**1b**-**1d**) ve tamamen doymuş analoğu ise izoksazolidin olarak adlandırılır (**1e**, Şekil 2.1) [26].



1a **1b** **1c** **1d** **1e**

Şekil 2.1 1a-e Bileşiklerinin yapıları

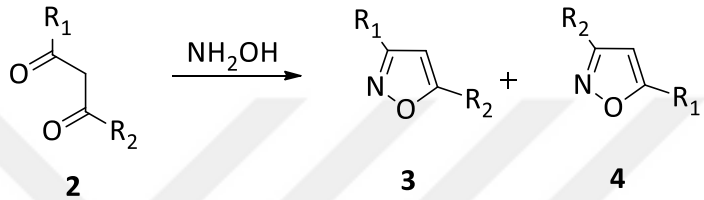
Azoller arasında izoksazol ve oksazol, furan halkalarından daha az aromatik kabul edilir. İzoksazol belirli koşullar altında azot-oksijen bağında kırılma eğilimi gösterir. İzoksazol sıvıdır ve kaynama noktası 95°C 'dir. Piridine benzer bir kokuya sahiptir. Pirazol gibi zayıf bazdır (pKa= 1.3) ve zayıf asitlerde çözünmez. İzoksazol sentezi, Clainsen ve çalışma grubu tarafından β-dikarbonil bileşiklerinin oksimleşmesi ile gerçekleştirilmiştir. Clainsen ve grubunun başlattığı sentetik çalışmalarının genişletilmesi, nitroalkanlar, nitrik veya nitröz asitler ve doymamış

veya γ-dikarbonil bileşiklerini kullanılarak Dunstan ve Dy-mond tarafından yapılmıştır. İzoksazollerin sentezi için genel yöntemlerin bazıları ana hatlarıyla belirtilmiştir [27].

2.1 İzoksazol Sentezi

2.1.1 α,β-Diketonlardan İzoksazol Sentezi

İzoksazol türevlerinin (**3** ve **4**) sentezinde kullanılan en popüler genel yöntemlerden biri 1,3-diketon (**2**) ile hidroksilaminin kondenzasyonunu takiben halka kapanması reaksiyonunu içerir (Şekil 2.2).

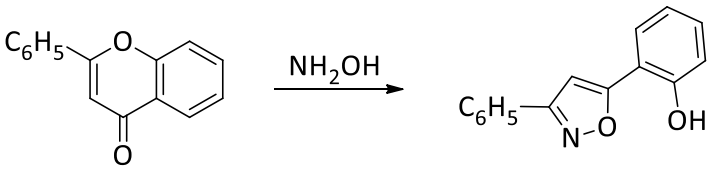


2 **3** **4**

Şekil 2.2 1,3-Diketon kullanılarak substitue izoksazollerin sentezi

2.1.2 γ-Pironlardan İzoksazollerin Sentezi

γ-Pironlar üzerinde hidroksilaminin nükleofilik saldırısıyla gerçekleşir. Flavon bileşiğinin (**5**) halka açılmasının ardından yeniden halka kapanması ile izoksazol elde edilir (**6**, Şekil 2.3).

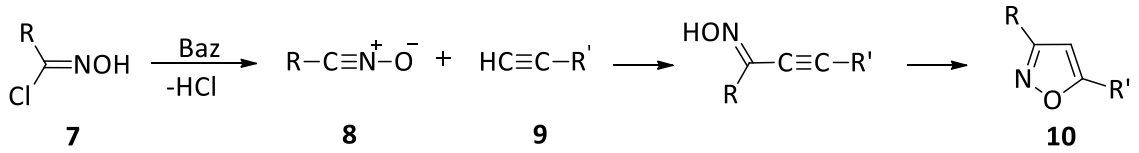


5 **6**

Şekil 2.3 γ-Pironlardan substitue izoksazollerin eldesi

2.1.3 Nitril Oksitlerden İzoksazollerin Sentezi

Bir baz (trietilamin) ile klorooksimin (**7**) reaksiyonu nitril oksitleri (**8**) verir. Monosubstitue alkil- veya aril-alkin (**9**) ile reaksiyona sokulduğunda nitril oksit, 1,3-siklokatılmayla, regioselektif olarak 5-substitue izoksazolleri verir (**10**, Şekil 2.4).



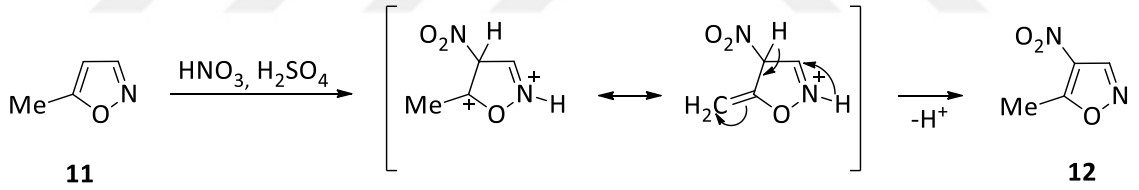
Şekil 2.4 Nitril oksitlerden substitue izoksazollerin sentezi

2.2 İzoksazolün Kimyasal Reaksiyonları

İzoksazol ve benzo türevleri, alkil iyodürler veya dialkil sülfat ile reaksiyonlarında kristalize tuzlar oluşturmaya eğilimlidirler.

2.2.1 Elektrofilik Yer Değiştirme

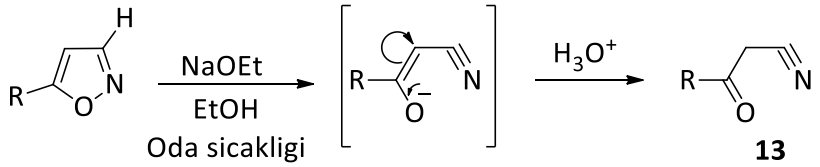
1,3-Azollerden (oksazol) farklı olarak, 1,2-azoller (izoksazol) genellikle daha az reaktiftir. İzoksazol, izotiyazol ile karşılaştırıldığında daha reaktiftir ve ama pirazolden daha az reaktiftir. Azot atomunun elektron çekmesi elektrofilik saldırıyı geciktirir, ancak elektron verici oksijenin varlığı (paylaşılmamış elektron çifti, aromatikliğe katkıda bulunur) bu tür reaksiyonları destekler. Genellikle izoksazol türevleri, ısıtmayla klorlama ve bromlama verir. 5-metilizoksazolün (**11**) nitrolanması, 5-metil-4-nitroizoksazol (**12**, Şekil 2.5) oluşturur.



Şekil 2.5 İzoksazolde elektrofilik yer değiştirme

2.2.2 Nükleofilik Yer Değiştirme

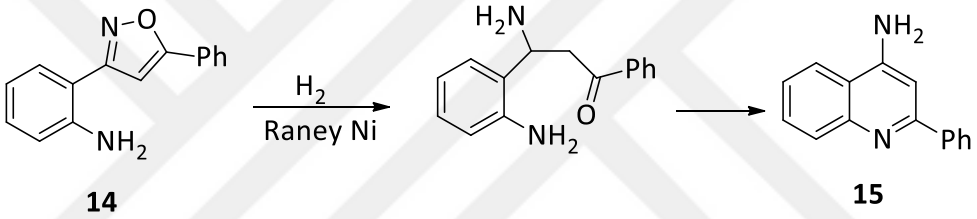
İzoksazoller güçlü bazlara ve nükleofilik reaktiflere karşı daha kararsızdır ve izoksazollerin bu davranışı onları piridin'den farklı yapar. İzoksazol halkasının açılması, Chichibabin reaksiyonu yoluyla gerçekleşir. Güçlü bazların varlığında, izoksazol halka açılması gerçekleşir. Nitriller (**13**, Şekil 2.6) ana ürünler olarak oluşturulur.



Şekil 2.6 Bazlarla izoksazolün reaksiyonu

2.2.3 İndirgeme Ajanları Varlığında Reaksiyonlar

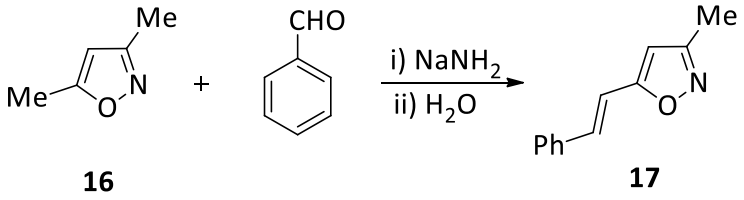
İzoksazoller oksitleyici ajanlara karşı kararlıdır, fakat alkalilerde kararsızdır. Etanolde sodyum veya Raney nikeli gibi indirgeme ajanları, izoksazollerin N-O bağlarının kopmasına yol açar. İzoksazol halkası üzerinde uygun grupların bulunması, indirgeyici ajanlar varlığında intramoleküler reaksiyon ile yeni halkalar oluşturur; 2-(5- Fenilizoksazol-3-il)benzaminin (**14**), Raney nikeli ile, şekil 2.7'de tarif edildiği gibi indirgenmesi 2-fenilkinolin-4-amin (**15**) verir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 İzoksazolün katalitik hidrojenasyonu

2.2.4 Metil Grubu İçeren Kondenzasyon Reaksiyonu

Aldol kondenzasyonu pikolinler ve birçok azol için tanıdık bir reaksiyondur. 3,5-Dimetilizoksazolün C-5 metil grubu (**16**), C-3 metilinden daha reaktiftir ve genellikle 3-metil-5-stiriloksazol verir (**17**, Şekil 2.8).

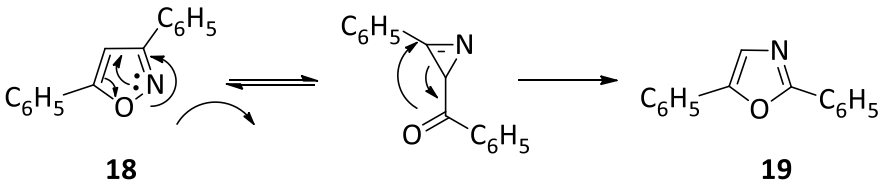


Şekil 2.8 Benzaldehit ile 3,5-dimetilizoksazolün kondenzasyonu

2.2.5 Fotokimyasal Reaksiyonlar

Fotokimyasal koşullar altında izoksazoller, azirin ara maddesi oluşumu ile oksazol verirler. Örneğin. 3,5-difenilizoksazolün (**18**) 2,5-difeniloksazole (**19**)

dönüştürülmesi, Şekil 2.9' da gösterildiği gibi fotokimyasal şartlar altında gerçekleşir.

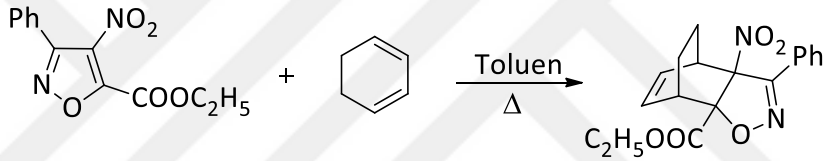


18 **19**

Şekil 2.9 İzoksazolün oksazole fotokimyasal çevrimi

2.2.6 Siklokatılma Reaksiyonları

Diels-Alder reaksiyonunda izoksazol dienofil olarak davranırken, 1,2-benzizoksazol ve oksazol dien olarak davranır. Etil 4-nitro-3-fenilizoksazol-5-karboksilat (**20**) siklohekza-l,3-dien (**21**) ile reaksiyona girer ve [4+2] halka katılması reaksiyonu üzerinden yürüyerek ürünü (**22**) verir (Şekil 2.10) [28].

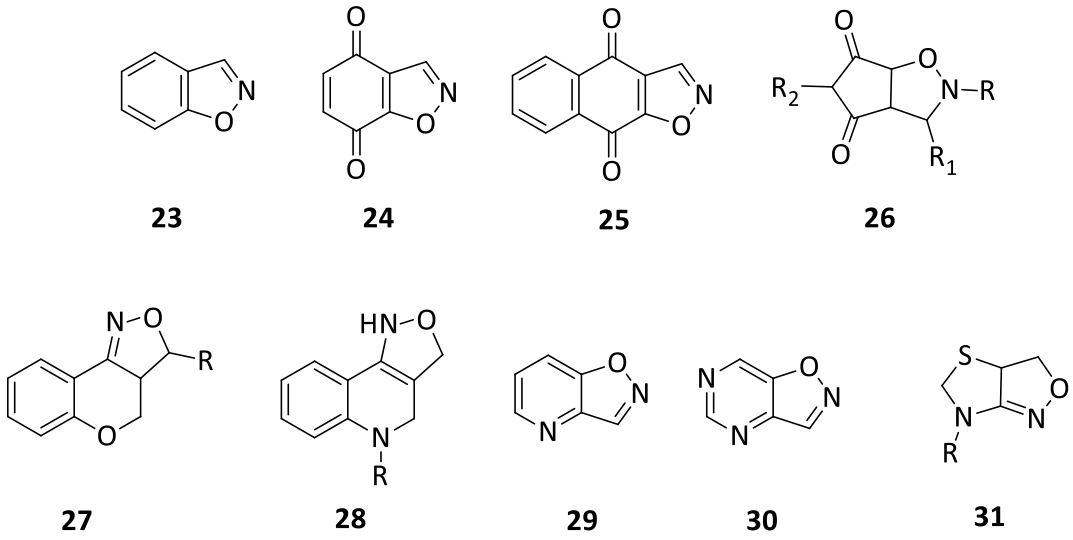


20 **21** **22**

Şekil 2.10 İzoksazol ve siklohekza-1,3-dien arasındaki katılma reaksiyonu

2.3 Tıbbi Olarak Önemli Bitişik Halkalı İzoksazol Türevleri

İzoksazol parçasına kaynaştırılmış heterosikliklerin antikonvülzan, antipsikotik, antikanser, antimikrobiyal, antihistaminik, anti-tuberküler, antiülser, anti-epileptik, anti-influenza virüsü, α_2-adrenoseptör ve 5-HT geri alım inhibitörleri, anti-inflamatuar, antiviral ve anksiyolitik gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir. Bazı önemli kaynaşık izoksazollerin genel yapıları; benzizoksazol (**23**), benzo[d]izoksazol-4,7-dion (**24**), nafta[2,3-d]izoksazol-4,9-dion (**25**), pirrolo[3,4-d]izoksazol-4,6-dion (**26**), benzopirano[4,3-c]izoksazol (**27**), dekahidroizoksazolo[4,3-c]kinolinler (**28**), izoksazol-[4,5-b]piridin (**29**), izoksazol-[4,5-d]pirimidin (**30**) ve tiyazolo[4,5-c]izoksazolün (**31**) sentezlenmesi (Şekil 2.11) literatürde farklı biyolojik aktivitelerle bildirilmiştir.

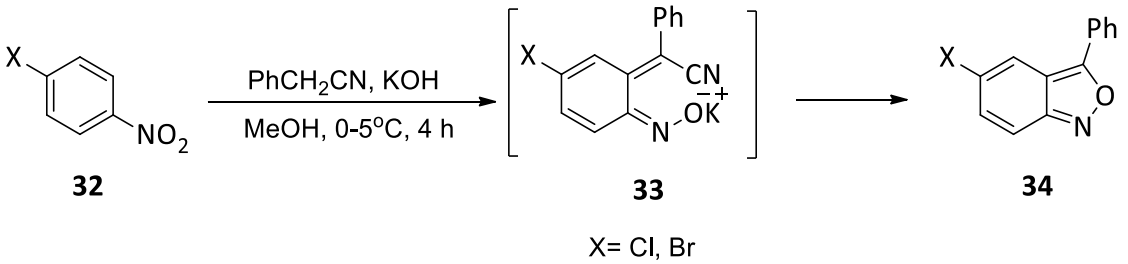


Şekil 2.11 Bitişik halkalı izoksazollerden bazılarının genel formülleri

2.4 Bitişik Halkalı İzoksazol Sentezi

2.4.1 2,1-Benzizoksazollerin Sentezi

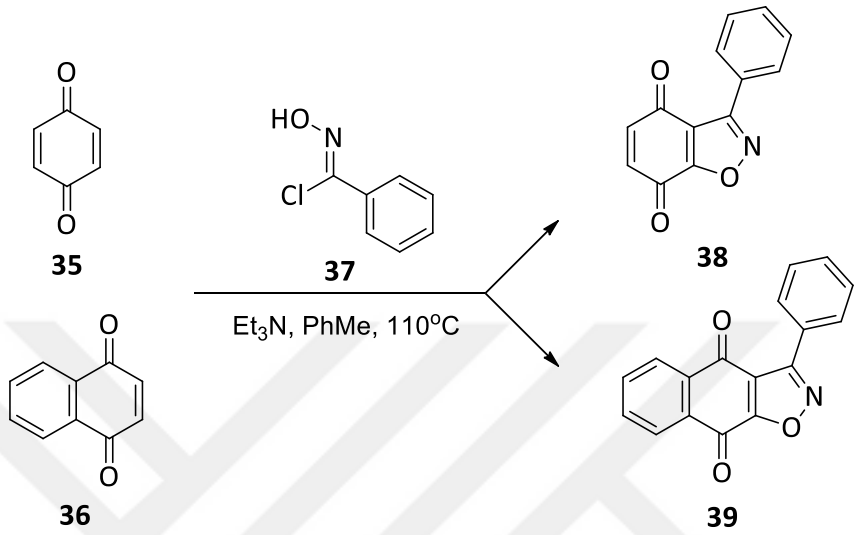
2,1-Benzizoksazol sentezi için O-C ve C-C bağlarının oluşumu iki temel sentetik yaklaşımla açıklanabilir. 2,1-Benzizoksazollerin (**23**) sentezi için çok sayıda yöntem mevcuttur, ancak çok yönlü yöntemlerden biri, 1-halo-4-nitroarenlerin (**32**) bir arenasetonitril ile baz katalizli kondenzasyonudur. Reaksiyon esas olarak, nitro grubuna orto konumundaki asetonitril karbanyonunun ilk saldırısı ile başlar ve siklizasyondan sonra 3-aril-2,1-benzizoksazol (**34**, Şekil 2.12) verecek şekilde potasyum tuzu (**33**) oluşturur.



Şekil 2.12 1-Halo-4-nitroarenlerden 2,1-benzizoksazol türevleri sentezi

2.4.2 Kinon/naftokinonlar ile Kaynaşmış İzoksazol Sentezi

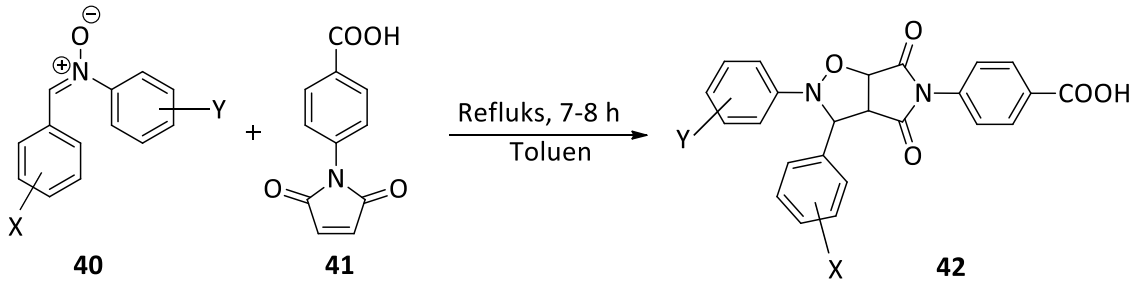
Oksim (**37**) ile kinonlar (**35**) / naftokinonlar'nın (**36**) 1,3-dipolar siklo katılmasında, ara madde olarak izoksazolin oluşur ve hava oksidasyonuyla kaynaşık kinonları (**38**) ve naftokinonları (**39**, Şekil 2.13) verir.



Şekil 2.13 İzoksazole bitişik kinon/naftokinonların sentezi

2.4.3 Pirol ile Kaynaşmış İzoksazol Türevlerinin Sentezi

N-Substitue maleimid (**41**) ile geri soğutucuda diaril nitronlar (**40**) ısıtıldığında pirrolo-izoksazol benzoik asit türevlerini verir (**42**, Şekil 2.14) (cis ve trans izomerler). Diaril nitronlar (**40**), *N*-arilhidroksilamin ile substitue benzaldehidlerin kondenzasyonuyla oluşurken, *p*-aminobenzoik asidin maleik anhidrit ile reaksiyonu, maleanilik asit ara maddesi yoluyla maleimidi (**41**) verir.

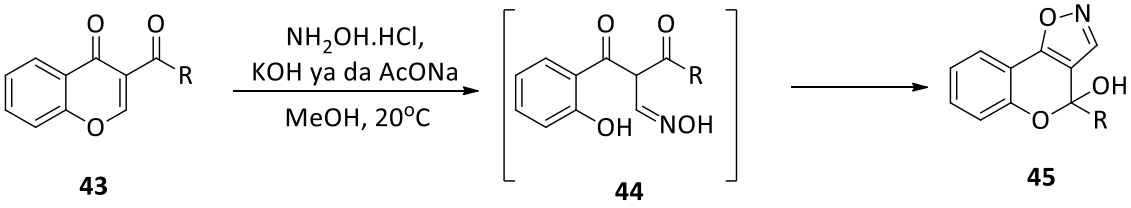


X, Y= -H, -Me, 2-OH, 2-Cl

Şekil 2.14 Pirol ile bitişik izoksazol türevlerinin sentezi

2.4.4 Kromona Bitişik İzoksazollerin Sentezi

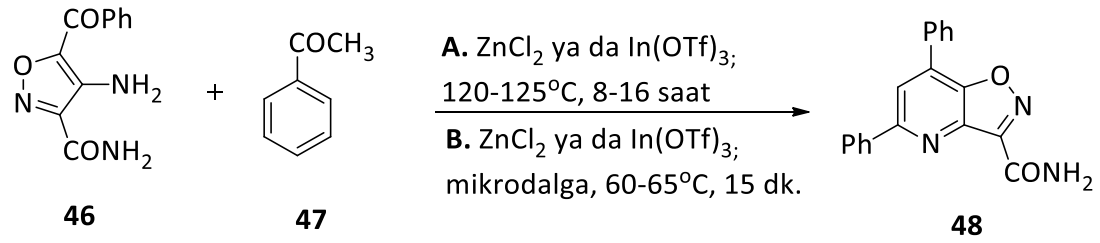
3-Açil substitue kromonlar (**43**), hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyona girerek kromona [3,4-d]izoksazol türevlerini (**45**) oluşturur. Kromonun elektrofilik C-2 karbonuyla birlikte hidroksilamin 1,4-katılması, piran halkasının (**44**) açılmasına neden olur (Şekil 2.15).



Şekil 2.15 Kromon ile bitişik izoksazollerin sentezi

2.4.5 Piridinle Bitişik İzoksazolün Sentezi

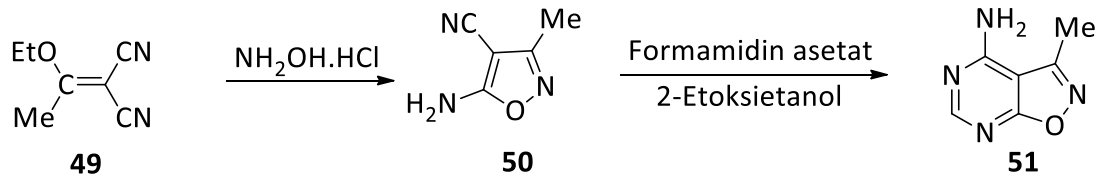
4-Amino-5-benzoiloizoksazolo-3-karboksamidin (**46**) aktif metilen ile Friedlander kondenzasyonuyla oluşan asetofenon (**47**) reaksiyonu $ZnCl_2$ veya İndiyum (III) triflat ($In(OTf)_3$) katalizörleri yardımıyla piridine bitişik izoksazolu verir (**48**, Şekil 2.16). B yolu ise mikrodalga ile olan çalışmayı içerir [29].



Şekil 2.16 Piridine bitişik izoksazol sentezi

2.4.6 Pirimidine Bitişik İzoksazolün Sentezi

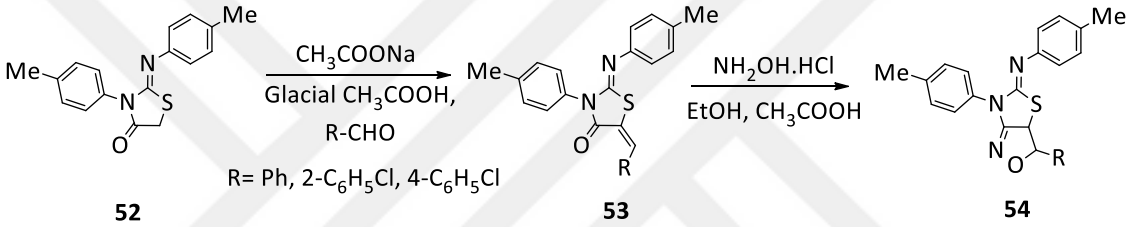
Metiletoksimetilenmalononitril'in (**49**) hidroksilamin hidroklorür ile kondenzasyonu sonucu 5-amino-4-siyano-3-metilizoksazol (**50**) ara ürün olarak oluşur. Ara maddenin (**50**) 2-etoksietanol içinde formamidin asetat ile reaksiyona girmesi, 4-amino-3-metilizoksazolo [5,4-d]pirimidinle sonuçlanır (**51**, Şekil 2.17).



Şekil 2.17 Pirimidin ile bitişik izoksazolün sentezi

2.4.7 Tiyazoloizoksazollerin Sentezi

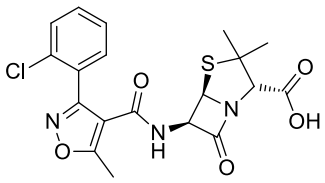
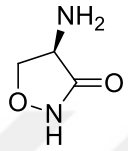
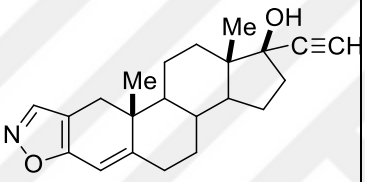
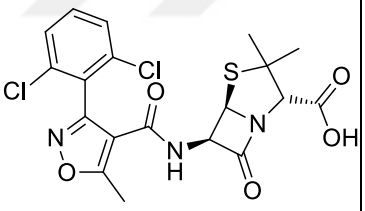
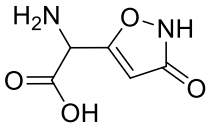
Substitue aldehitlerin, 2-p-tolilimino-3-p-tolil-5*H*-4-tiyazolidinon (**52**) ile kondenzasyonundan 2-p-tolilimino-3-p-tolil-5-ariliden-4-tiyazolidinon oluşmaktadır (**53**). Hidroksilamin hidroklorür ile bu ara ürünün siklizasyonu, 2-p-tolilimino-3-p-tolil-6-aril-tiyazolo[4,5-c]izoksazolinleri oluşturur (Şekil 2.18) [30].



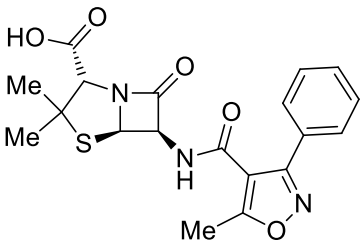
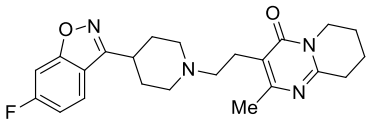
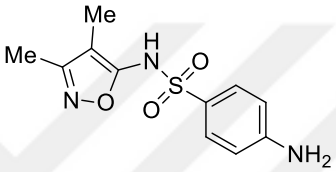
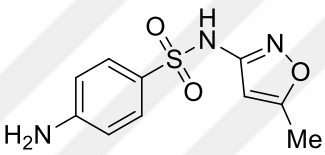
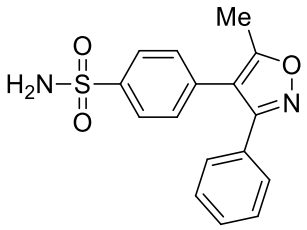
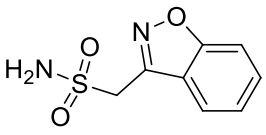
Şekil 2.18 Tiyazolooksazollerin sentezi

İzoksazol ve kaynaşık izoksazol halkalar içeren ticari ilaçların sayısı, örn. cloxacillin, cycloserine, danazol, dicloxacillin, flucloxacillin, oxacillin, risperidone, sulfaisoxazole, sülfametoksazol, valdecoxib, zonisamid ve doğal olarak meydana gelen ibotenik asit Çizelge 2.1'de gösterildiği gibi yapıları ve terapötik kullanımları ile birlikte biyolojik faaliyetlerine göre sınıflandırılmış ve aşağıdaki bölümde sistematik olarak verilmiştir [31-41].

Çizelge 2.1 İzoksazol içeren tedavi ajanları

Bileşik	Pazarlanan İlaç	Yapı	Tedavi Sınıfı	Güncel Durum	Ref.
55	Cloxacillin		Penisilin sınıfından antibiyotik	Klinik Kullanım	[31]
56	Cycloserine		Antibiyotik	Klinik Kullanım	[32]
57	Danazol		Gonadotro-pinlerin oluşumunu baskılamak	Klinik Kullanım	[33]
58	Dicloxacillin		Dar Spektrumlu Beta Laktam Antibiyotik	Klinik Kullanım	[34]
59	İbotenik asit		Seçici Olmayan Glutamat Reseptör Agonisti	Fare Beyni Lezyon Araştır-maları için Kullanılır	[35]

Çizelge 2.1 İzoksazol içeren tedavi ajanları (devamı)

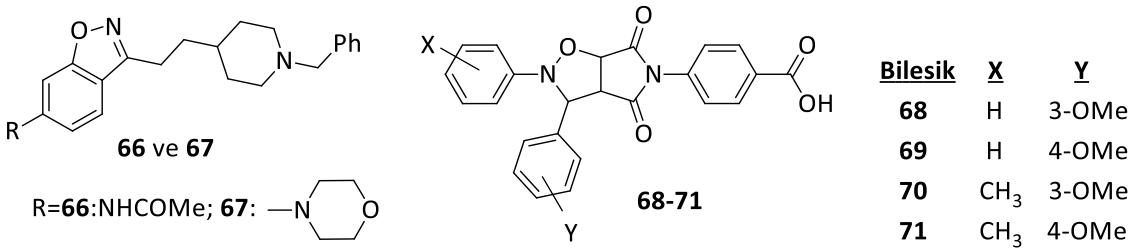
60	Oxacillin		Dar Spektrumlu Beta Laktam Antibiyotik	Klinik Kullanım	[36]
61	Risperidone		Atipik Antipsikotik Ajan	Klinik Kullanım	[37]
62	Sulfizoksazol		Sülfonamid Antibakteri-yel	Klinik Kullanım	[38]
63	Sulfametoks a-zol		Sülfonamid Sınıfından Bakteri Önleyici	Klinik Kullanım	[39]
64	Valdecoxib		COX-II İnhibitörü	Kalp Hastalığı Kompli-kasyonla-rında Kullanılır	[40]
65	Zonisamide		Antikonvul-sant	Klinik Kullanım	[41]

3
Merkezi Sinir Sistemi Bozukluklarında İzoksazol Türevleri

3.1 Anti-Alzheimer Ajanları

3.1.1 Asetilkolinesteraz (AChE) İnhibitörleri

Villalobos ve çalışma grubu; engelleyicileri, *N*-benzilpiperidin sınıfının benzoil grubu için biyoizosterik bir yerdeğiştirici olarak benzizoksazoller, asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesi açısından değerlendirmiştir. İnhibitörler arasında (Şekil 3.1), *N*-asetil (**66**) ve morfolino (**67**) grup içeren analogların, sırasıyla IC_{50} değerleri 2.8 ve 0.80 nM olup en kuvvetli olanlar olarak ortaya çıkmıştır. Yapı aktivitesi çalışması, AChE'nin daha iyi inhibisyonu için azot içermesinin işlevsellik açısından (siklik aminler ve *N*-açil) önemli olduğunu ve piperidin ile benzizoksazol halkası arasındaki iki karbon zincir uzunluğunun sadece optimal olarak tolere edildiğini ortaya koymuştur. Her iki bileşik, **66** ve **67** için seçicilik oranı (BuChE / AChE) 3200 ve 5900'dür. Butirilkolinesteraz (BuChE) üzerinden AChE'ye karşı yüksek seçicilik göstermiştir [42].



Bilesik	X	Y
68	H	3-OMe
69	H	4-OMe
70	CH_3	3-OMe
71	CH_3	4-OMe

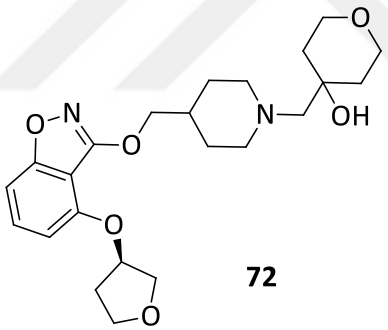
Şekil 3.1 Asetilkolin esteraz inhibitör aktivite taşıyan **66-71**

Pirazolo grubunun biyoizosteri olarak substitue pirolo grubu, potansiyel asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri olarak pirrolo-izoksazol analogları vermek üzere p-aminobenzoik asidin arilimidlerinden (**68-71**, Şekil 3.1) elde edilmiştir. Sentezlenen analogların çoğu standart dopepezil benzeri aktivite eşiğine sahiptir. Bileşiklerin sentezlenmesinde, dört analog (**68-71**), 19.1-17.5 nM aralığında IC_{50} değerleri ile AChE'nin daha fazla inhibisyonu izlenmiştir. Elektron verici gruba

sahip bileşik (**70**, cis-izomer), yani fenil halkasının 4. konumundaki metoksi grubu, 17.5 nM'lik bir IC_{50} değeriyle en güçlü olan olarak kanıtlanmıştır. Bildirilen prototiplerin AChE inhibitör aktivitesinin konuma duyarlı olduğu bulunmuş olup grupların p-, m-, o-pozisyonlarına kayması aktivitede önemli bir düşüşe neden olmuştur. En güçlü bileşik (**70**, cis-izomer), BuChE yerine AChE'ye karşı daha yüksek seçiciliği açıkça gösteren 874 BuChE / AChE seçicilik indisiyle birlikte butirilkolinesteraz (BuChE) aktivite için 15.3 uM'lik bir IC_{50} sergilemiştir.

3.1.2 5-HT_4 Kısmi Agonist Olarak

Brodney ve çalışma grubu, yapısal açıdan çeşitlilik gösteren, temel faaliyetlerin tıbbi kimya perspektifinden yararlanarak bazı seçici 5-HT_4 agonistlerini açıklamıştır. Bileşik **72** (Şekil 3.2) 5-HT_{4d} reseptör izoformu için 0.33 uM Ki değeri ve 0.2 nM EC_{50} değeri ile son derece güçlü bir etkinlik ortaya koymuştur. Bu rapor, bileşik **72**'nin fareler için Morris su labirenti (MWM) testinde skopolamin tarafından uyarılan öğrenme defisitlerini tersine çevirmiş ve kolinerjik sisteme ilişkin endikasyonlar vermiştir [43].



72

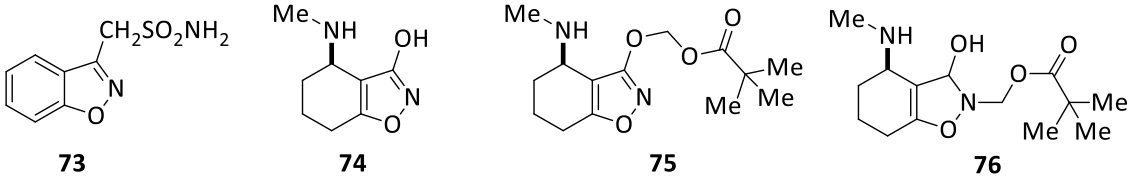
Şekil 3.2 5-HT_4 kısmi agonist olarak bileşik **72**'nin yapısı

3.2 Antikonvülsan Ajanlar

3.2.1 Maksimum Elektroşoklara Karşı Koruma (MES)

Uno ve grubu, potansiyel antikonvülsan ajanlar olarak 3-sülfamoilmetil-l,2-benzizoksazol türevlerinin sentezi ve biyolojik değerlendirmesini çalışmışlardır. Bildirilen seriler arasında SAR çalışmasına dayanarak, bileşik **73** (Şekil 3.3) en güçlü olan olarak bulunmuştur. Bu çalışmadan, benzizoksazol halkasının 5- veya 6-pozisyonundaki bir halojenin yüksek aktivite için, sülfamoil veya nitro grupların azalmış aktivite için katkıda bulunduğu sonucuna varmıştır. Bileşik **73**, maksimum

elektroşok nöbetlerine (MES) karşı 20 mg / kg'lık ED_{50} değerini, yani 292 mg / kg'lık NTD_{50} değerini göstermiştir [44].



73 **74** **75** **76**

Şekil 3.3 Antikonvulsan ajanları olarak bileşik **73-76** yapıları

3.2.2 Seçici Glial GABA Alımı İnhibitörleri

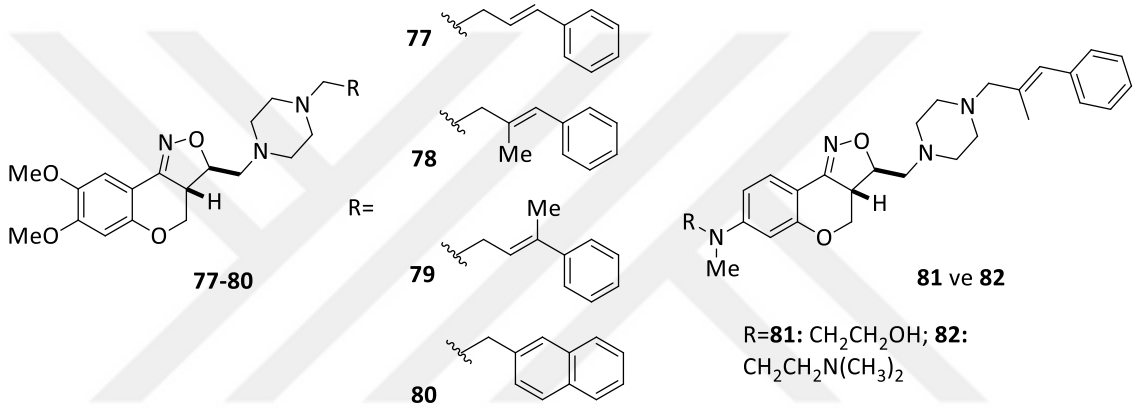
Falch ve grubu tarafından tetrahidro-l,2-benzizoksazol türevlerinin yeni bir serisi konvülsiyonların tedavisinde Glial GABA alımının seçici inhibitörleri olarak bildirilmiştir. Seriler arasında bileşik **74**'ün (Şekil 3.3) sırasıyla 40 ve 500 uM IC_{50} değerleri ile nöronal GABA alımında Glial'in aktif bir inhibitörü olduğu kanıtlanmıştır. Bileşik **74** zayıf biyomembrana sahiptir. Sırasıyla 150 ve 220 umol / kg ED50 değerlerini gösteren yüksek lipofilikliğe sahip O- ve N-pivaloiloksimetil ön ilaçlarını başarıyla sentezlenmiştir (**75** ve **76**, Şekil 3.3). Açıklanan çalışma, bileşik **75**'in antikonvülsan aktivitesinin, esas olarak (R) - (+) - enantiomerinde (ED50 değeri 44 umol / kg) yer aldığını ortaya koymuştur. Bileşik **74**'ün intracere-broventriküler uygulaması, 59 nM'lik bir ED50 değeri ile antikonvülsan aktivite sergilemiştir [45].

3.3 Antidepresan Ajanlar

3.3.1 α_2-Adrenoseptör Bloklama Aktivitesi ile Serotonin (5-HT) Geri Alma İnhibisyonu

Andres ve grubu, α_2-adrenerjik reseptör antagonistlerinin antidepresan ve depresyonun monoaminerjik hipotezine dayalı önemini göz önünde bulundurarak merkezi olarak aktif bir trisiklik izoksazol türevleri serisi bildirmiştir. Bildirilen seriler arasında dört bileşik **77**-**80** (Şekil 3.4) umut verici antidepresan aktivite göstermiştir. Bileşik **79**, deri altı uygulama sonrası sırasıyla medetomidin içinde 0.32, 0.50 ve 0.24 mg / kg ED_{50} değerleri sergilemiştir. Önemli antidepresan aktivite için α2-adrenoseptör ve 5-HT geri alım inhibisyonunun yerine tek başına 5-HT geri alım inhibitörlerinin kullanılması daha iyi bir seçenek olacağı yönünde raporlar bulunmaktadır. Andres ve grubu, bunu yeni antidepresan ajanların

geliştirilmesi için temel kullanarak, bir dizi 7-amino-3a,4-dihidro-3*H*-[l]benzopirano[4,3-c]izoksazol analoglarını keşfetmişlerdir. Bildirilen seriler arasında, alkil zincirinde oksijen ve azot bulunan analoglar, en güçlü iki bileşiktir (**81** ve **82**; Şekil 3.4). Bileşikler **81** ve **82**, sırasıyla α_{2A}, α_{2C} adrenoseptörleri ve 5-HTT deneyi için 0.31, 0.10, 8.5 ve 0.27, 0.09, 1.6 nM Ki değerlerini göstermiştir. Bileşik **81**, (-)-**81** ve (+)-**81** olarak iki enantiyomerine ayrılmış ve in vitro deneyde bağlanma afiniteleri açısından taranmıştır. (-) – **81**'in, 5-HTT'ye (3.7 nM) daha fazla afinite gösterdiği tespit edilmiştir. Medetomidin testinde her iki α adrenoseptöründe bağlanma afinitesi yerine, bileşik **82**, **81**'den 15 kat daha az aktivite göstermiştir [46].

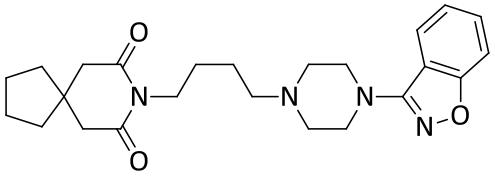


Şekil 3.4 Antidepresan ajanlar olarak bileşik **77**-**82** yapıları

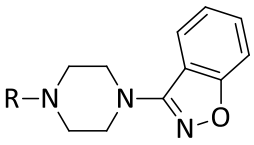
3.4 Antipsikotik Ajanlar

3.4.1 D_2, $5HT_{1A, 2A, 2C}$ Reseptörlerine Yakınlık Gösteren Ajanlar

Daha iyi farmakolojik aktivite elde etmek için, heteroaril piperazin türevlerinin esaslı olduğu, buspiron analoglarının ön yapı aktivitesi çalışmaları yapılmıştır. Gözlemlerine dayanarak Yevich ve grubu, potansiyel antipsikotik ajanlar olarak bir dizi (1,2-benzizoksazol-3-il)piperazin türevleri sentezlemiştir. Bildirilen seriler arasında, bileşikler **83**-**85** (Şekil 3.5), sırasıyla D_2 reseptörü için 25, 69 ve 30 nM IC_{50} değerleri ve α_1 reseptörü için 7, 5 ve 2 nM IC_{50} değerleri ile umut verici antipsikotik aktivite göstermiştir. Şartlı önleme tepkisi (CAR) ve stereotipi testlerinde bileşik **85**, sırasıyla 1 ve 2.3 mg / kg ED_{50} değerleri ile en güçlü etkinliği sergilemiştir [47].



83

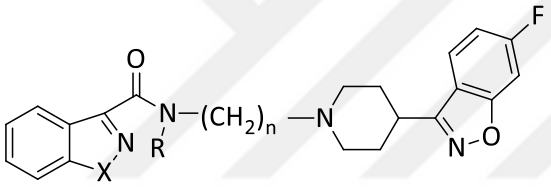


84-85

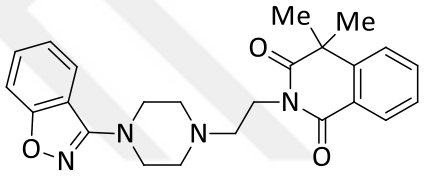
84: R=4-$FC_6H_4CO(CH_2)_3$-; **85:** R=4-$FC_6H_4CHOH(CH_2)_3$-

Şekil 3.5 Antipsikotik ajanlar olarak bileşik **83-85**'in yapıları

Hrib ve grubu, $5HT_{1A}$ ve $5HT_{2A}$ reseptörleri ile daha fazla etkileşime sahip olacak ve bir dereceye kadar D_2 dopamin reseptörü ile daha fazla etkileşime giren bir dizi benzizoksazol-3-karboksamid türevleri (**86-89**, Şekil 3.6) tasarlamış; yapı aktivitesine dayanarak, bileşik **89**'un en güçlü olduğunu saptamışlardır. Bileşiklerin (**87** ve **88**), D_2 / $5HT_{2A}$ için en yüksek afiniteye sahip oldukları kanıtlanmıştır. (6-Florobenzizoksazol-3-il)piperidin içeren bileşikler (**86-89**), 1.3, 1.7, 1.3 ve 1.5 mg/kg ED_{50} değerleriyle in vitro CMA'da (apomorfinin indüklediği tırmanma inhibisyonu) testinde en büyük potansiyeli sergilemiştir [48].



86-89



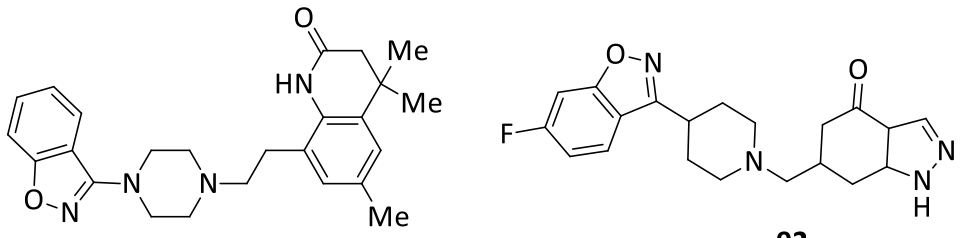
90

Bilesik	R	X	n
86	$CH(CH_3)_2$	O	2
87	CH_3	S	2
88	CH_3	O	2
89	CH_3	S	4

Şekil 3.6 Bileşik **86-90** yapıları

Orjales ve grubu, potansiyel atipik antipsikotik etkinliğe sahip yeni bir bileşik serisinin geliştirilmesine neden olan, dopamin aktivitesine sahip farklı heterosikleri ve serotonin etkinliğine sahip 3-benzizoksazolilpiperazin grubunu başarıyla birleştirmişler ve tasarlanan prototipler, $5HT_{2A}$ reseptörü için biraz ve $5HT_{1A}$ ve D_2 reseptörlerine biraz daha az afinite göstermiştir. Bileşik **90** (Şekil 3.6), standart ilaçlar risperidona ve klozapine çok yakın afinite göstermiş ve [^{3}H]ketanserin bağlama deneyinde $5HT_{2A}$ reseptörüne karşı 0.73 nM Ki değeri vermiştir [49].

Singer ve grubu, 8-substitue 3,4-dihidrokinolinonlara, benzizoksazol-benzisotiyazol piperazinleri katmış ve bunları şizofreni tedavisi için antipsikotik etkinliği açısından değerlendirmiştir. Bildirilen seriler arasında, 5-metil substitüentli bileşik **91** (Şekil 3.7), önemli in vitro aktivite göstermiş, bileşik **91** sırasıyla D_2 ve $5HT_{2A}$ reseptörlerine karşı 35 ve 0.28 nM Ki değerlerini sırasıyla vermiştir [50].



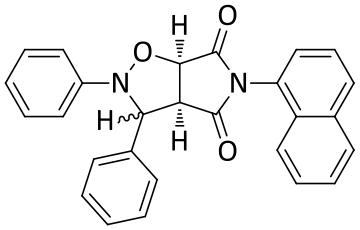
91 **92**

Şekil 3.7 Bileşik **91** ve **92**'nin yapısı

Yeni atipik antipsikotik ajanların araştırılmasında Barcelo ve grubu, bir dizi bütirofenon analoğu bildirmiş; sentezlenen bileşikler, sırasıyla, D_2, $5HT_{2A}$ ve $5HT_{2C}$ reseptörleri için in vitro bağlanma deneyi yani [^{3}H]spiperon, [^{3}H]ketanserin ve [^{3}H]mesulergin kullanılarak değerlendirilmiştir. 6-Florobenzenizoksazolilpiperidin kısmı, 4-florobenzoilpiperidin parçasını taşıyan diğer bileşiklere kıyasla $5HT_{2A}$ reseptörüne yüksek afinite için en faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Bildirilen seriler arasında, bileşik **92** (Şekil 3.7) sırasıyla $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$ ve D_2 reseptörlerine karşı 8.67, 6.91 ve 6.95 pKi değerleri ile en yüksek afiniteyi göstermiş ve aynı zamanda 1.25 pKi ($5HT_{2A}$ / D_2) oranını vermiştir [51].

3.5 Antistres Ajanları

Badru ve grubu, tasarlanan prototiplerden birinin yani cis- veya trans-izomerlerden birinin immobilizasyonu indüklediği akut stres modelinde anti-stres aktivitesine sahip olacak şekilde yeni bir seri hekzahidro-pirolo[3,4-d]izoksazol-4,6-dion isomer (**93** ve **94**, Şekil 3.8) tasarlamıştır. Tasarlanmış izomerler arasında, bileşik **93** (cis izomer), 5 ve 10 mg / kg'da zayıflatılmış stres immobilizasyonu yaparken, trans-izomeri **94** sadece 10 mg / kg'lık bir dozda stres azalmasını göstermiştir. Bu çalışma, belirgin anti-stres aktivitesinin cis-izomer **93** tarafından sergilendiği sonucuna varmıştır [52].

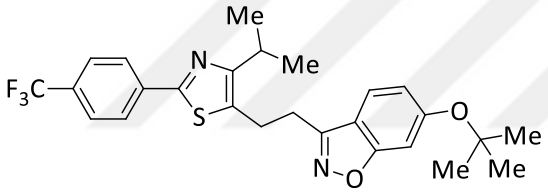


93 ve **94**
93: *cis*; **94:***trans*

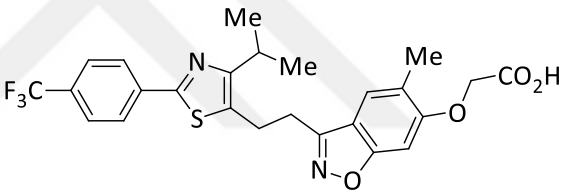
Şekil 3.8 Bileşik **93** ve 94'ün yapısı

3.6 Demiyelinizan Bozukluklarda Etkili Ajanlar

Multiple Skleroz (MS) bozukluğuna karşı aktif olan peroksizom proliferatör aktif reseptör δ agonistleri olan yeni benzizoksazol türevleri, Sakuma ve grubu tarafından araştırılmıştır. Bildirilen seriler arasında, bileşik **95**'in (Şekil 3.9) 0.011 uM'lik bir EC_{50} değeri ile potansiyel PPARδ transaktivasyona sahip en aktif molekül olduğu kanıtlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin oligodendrositlerin farklılaşmasını uyarabilme yeteneğine sahip olduğu sonucuna varmışlardır [53].



95



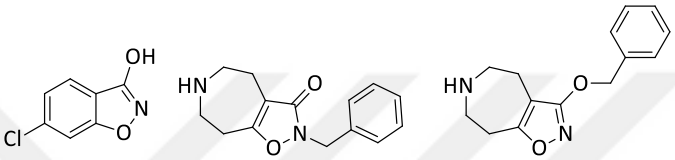
96

Şekil 3.9 MS de etkin bileşik **95** ve **96**

Sakuma ve grubu, benzizoksazol içeren türevlerin sentezini ve biyolojik değerlendirmesini yapmışlardır. Beyindeki PPARδ agonistleri yetişkin oligodendrosit öncü hücrelerinin farklılaşmasının (yetişkin OPC'ler), uyarıldığında miyelin yenilenmesinin gerçekleşeceği rapor edilen bulguların, karakteristik benzizoksazol iskeletine sahip bileşiğin (**96**; Şekil 3.9) kuvvetli hPPARδ transaktivasyonuna (0,025 μM EC_{50} değeri) ve seçiciliğine sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bildirilen bileşik **96** aynı zamanda, oligodendrosit farklılaşması üzerinde belirgin uyarıcı etki sergilediği fetal sıçan beyinlerinde OPC'ler kullanılarak in vitro olarak değerlendirilmiştir [54].

3.7 Şizofreni Tedavisinde D-Amino Asit Oksidaz (DAAO) İnhibitörleri

Ferraris ve grubu, DAAO inhibitörleri olarak bazı yeni benzo[d]izoksazol-3-ol türevlerinin sentezi ve biyolojik değerlendirmesini yapmışlardır. Bildirilen seriler arasında, 6-kloro-benzo[d]izoksazol-3-ol (**97**; Şekil 3.10), potansiyel olarak 0.188 uM IC_{50} değeri ile DAAO'yu inhibe kabiliyetini göstermiştir. SAR çalışmalarına göre, benzen halkasındaki büyük yönlendiriciler aktivitenin artmasına neden olmuş ve daha küçük gruplar 5- veya 6-konumunda iyi tolere edilmiştir. Bu çalışmaya dayanarak, DAAO inhibitörleri ile birlikte D-serin'in aynı anda verilmesi şizofreni tedavisinde daha iyi bir seçim olacağını ortaya konmuştur [55].



97 **98** **99**

Şekil 3.10 Bileşik **97-99**'un yapıları

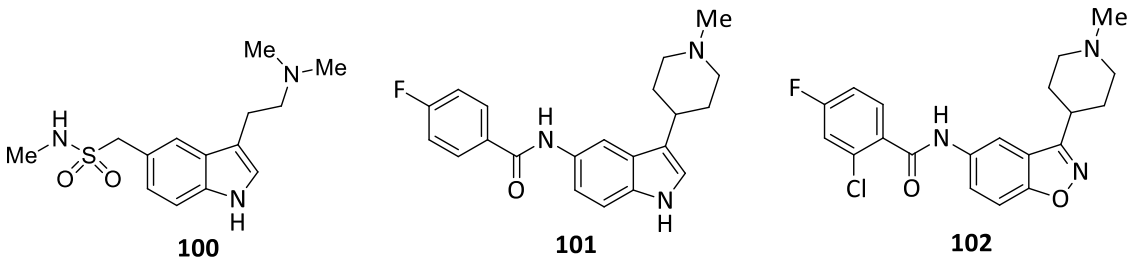
3.8 5-HT_{2A} / 5-HT_{2C} Reseptör Agonist Ajanları

Yeni 5-HT_{2A} / 5-HT_{2C} reseptör agonistlerinin geliştirilmesi ile ilgili devam eden araştırmaların bir parçası olarak, Jensen ve grubu, 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-izoksazolo-[4,5-d]azepin-3-ol (THAZ) türevleri serisini bildirmiştir. Bildirilen seriler arasında, N-(**98**) ve O-(**99**) analogların (Şekil 3.10) insan 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörleri için en güçlü aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır. SAR çalışması, O- veya N-yönlendiricilerin, daha iyi 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} aktiviteleri için anahtar farmakofor elementleri olduğunu yeniden dile getirmiştir. Bileşik **98**, sırasıyla 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörleri için 2.4 ve 1.7 uM'lik EC_{50} değerlerini gösterirken, bileşik **99**, 1.3 ve 0.23 uM'lik EC_{50} değerlerini vermiştir. Bu biyolojik verilerle, O-analogların *N*-yönlendirilmiş bileşikler ile karşılaştırıldığında biraz daha yüksek aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır [56].

3.9 Migren Tedavisinde 5-HT_{1F} Reseptör Agonistleri

Yeni $5HT_{1F}$ agonistlerini araştırmak için Zhang ve grubu, çeşitli bisiklik sistemler ile sumatriptan (**100**) ve LY 334370 (**101**)'te bulunan indol halkasını (Şekil 3.11) başarıyla değiştirmiştir. Benzizoksazol serileri arasında, bileşik (**102**; Şekil 3.11),

1A / 1F seçicilik oranı 30 olan, 3.6 nM Ki değeriyle en yüksek 5-HT_{1F} afinitesini göstermiştir. Benzamidin benzoil kısmındaki klorlu grup, ağırlıklı olarak 5-HT_{1F} reseptörüne yönelik seçiciliğe sahiptir. Araştırmacılar aynı zamanda, alıcıyı tanımak için bağlayıcı atomun hibridizasyon niteliğinden ziyade bisiklik sistemin geometrisinin önemli olduğu sonucuna varmışlardır [57].

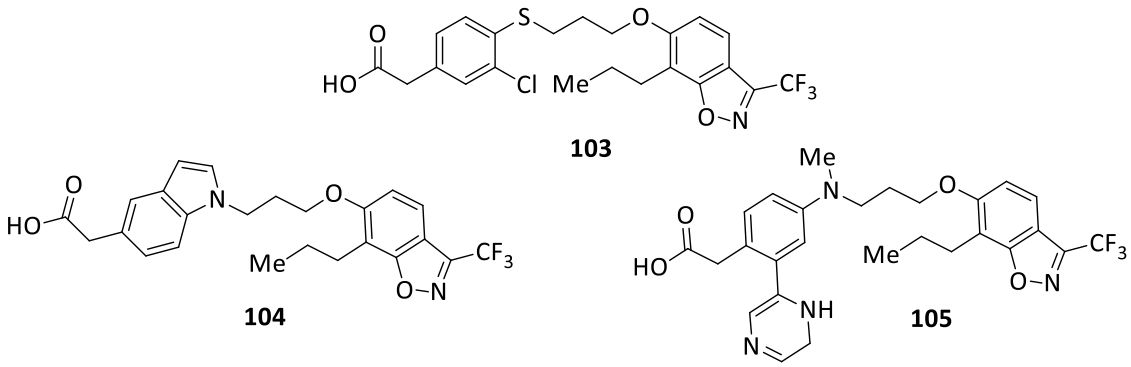


Şekil 3.11 5-HT_{1F} reseptör agonist olarak bileşik **100**-**102**'nin yapıları

3.10 Kardiyovasküler Sistem Bozukluklarında Aktif İzoksazol Türevleri

3.10.1 Ateroskleroz Tedavisinde Karaciğer X Reseptörü (LXR) Agonistleri

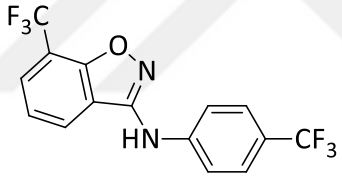
PPAR programıyla ligandların taranması, yeni LXR agonisti (**103**; Şekil 3.12) oluşturmuştur. LXR'ye karşı yüksek afiniteye sahip olmakla birlikte, hedef dışı kabul edilen PPAR reseptörleri için yüksek afinite sergileyememiştir. Szewczyk ve grubu, bu hipotez ve PPAR için sıfırlanmış afinite ile LXR'ye yüksek afinite kazandırmak için yeni LXR agonistlerinin SAR çalışmalarını bildirmişlerdir. Bildirilen agonistler arasında, bileşikler **104** ve **105**'in (Şekil 3.12), mükemmel LXR seçiciliğine sahip olanların PPAR'ya karşı en güçlü olduğu bulunmuştur. Çalışma, benzizoksazol iskeletinin LXR bağlanması için en iyi hale getirildiğini ve asetik asit grubunun etkinlik için gerekli olduğunu ortaya koymuştur. Bileşik **104**, her biri α ve β LXR türleri için 16 nM IC_{50} değerlerini, bileşik **105** ise sırasıyla α ve β LXR türleri için 90 ve 40 IC_{50} değerlerini göstermiştir [58].



Şekil 3.12 LXR agonistleri olarak bileşik **103-105**'in yapıları

3.10.2 Anti-hipertansiyon Ajanı olarak Çözünür Epoksit Hidrolaz (sEH) İnhibitörleri

Shen ve grubu, hipertansiyon tedavisinde potansiyel sEH inhibitörleri olarak yeni bir amino benzizoksazol serisi araştırmıştır. Bu amid biyoizosterleri amino benzizoksazoller arasında, bileşik **106** (Şekil 3.13), 4 nM IC_{50} değeri ile en kuvvetlidir. SAR'dan, anilin halkasında 4-CF_3 grubunun ve benzizoksazol halkasında 7-CF_3 grubunun yüksek potansite için katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır [59].



106

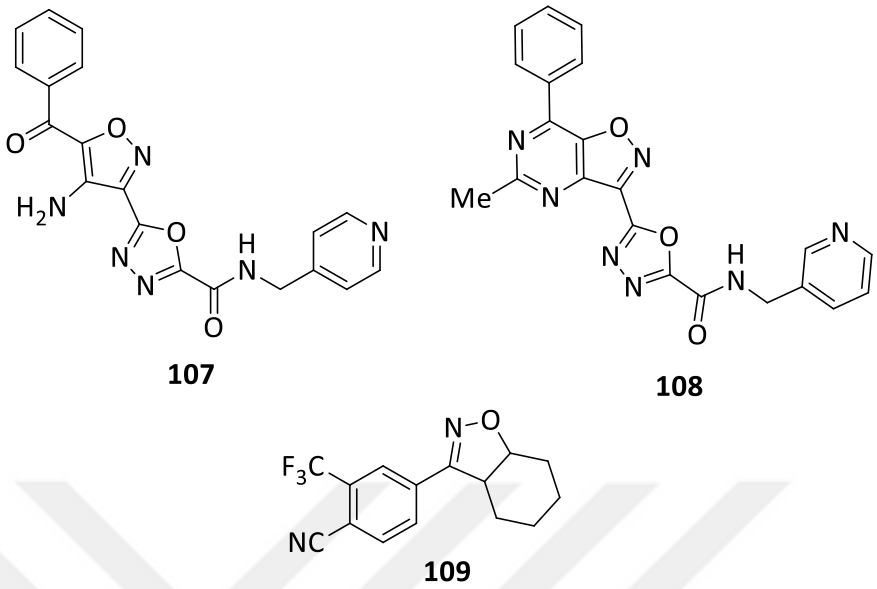
Şekil 3.13 Antihipertansiyon ajanı olarak bileşik **106**

3.11 Antikanser Ajanları Olarak Izoksazol Türevleri

3.11.1 Gecikmiş Tip Hipersensivite (DTH) ve Hümoral (DTH) Bağışıklık Tepkisini Etkileyen Ajanları

Wagner ve grubu, immünosüpresif aktiviteye sahip bir dizi izoksazol[4,5-d]pirimidin bildirmiştir. Seriler arasında bulunan iki bileşik **107** ve **108** (Şekil 3.14), 100 µg / fare dozunda hümoral bağışıklık tepkisini önemli ölçüde bastırmıştır. Buna ek olarak, bileşik **108** de bileşik **107** tarafından sergilenemeyen gecikmiş tip aşırı duyarlılığı (DTH) bastırmıştır. Bu sonuçlar bileşik **107**'nin seçici olarak insan immün tepkisini bastırdığını gösterirken, **108** bileşiğinin ise evrensel bir immün yanıt inhibitörü olarak kabul edildiğini ortaya koymuştur.

Araştırmacılar, bileşiklerin (**107** ve **108**) bu iki farklı etkisinin aralarındaki yapısal farklılıktan kaynaklanabileceği sonucuna varmışlardır [60].



107 **108** **109**

Şekil 3.14 Anti-kanser aktiviteye sahip bileşik **107**-**109**

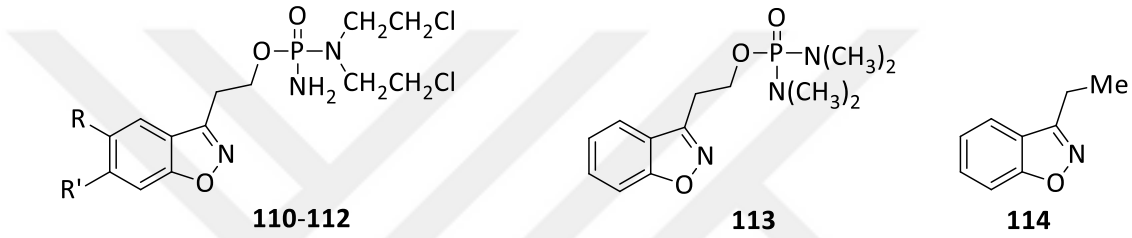
3.11.2 Androjen Alıcı Modülatörleri

Sistematik bir moleküler modelleme yaklaşımı, yeni seri nonsteroidal sikloalkan[d]izoksazol türevlerinin tasarlanması için kullanılmıştır. Bildirilen seriler arasında, temel farmakofor olarak siklohekzan[d]izoksazol bulunduran bileşik **109** (Şekil 3.14), in vitro antiandrojenik biyolojik araştırmalarda en güçlü farmakofor olarak bulunmuştur. Bileşik **109**, sadece en güçlü olduğu kanıtlanmış olmakla kalmamış, aynı zamanda standart bileşikler olan bikalutamid (% 13.5) ve hidroksiflutamit (% 13) ile karşılaştırıldığında daha fazla androjen reseptör (AR) antagonizma potansiyeli (% 9.2) göstermiştir. Yapı aktivite verileri, sikloheksan[d]izoksazol iskeleti ile elektron çeken gruplara sahip aromatik halkanın biyolojik aktivite için daha yararlı olduğunu kanıtlamıştır. Araştırmacıların işaret ettiği kilit noktalardan biri, sikloalkan[d]izoksazolun, AR ligand bağlama alanının hidrofobik bölgesi ile etkileşime girme eğiliminde olmasıdır [61].

3.12 Alkilleyici Ajanlar

Zonisamid (**65**), keton metabolit 2-(sülfamoilasetil)fenolün oluşumuna yol açan indirgeyici metabolizmaya uğrayıp, hem insan hem de sıçan karaciğerinde

alkilleyici aktivite göstermiştir. Jain ve Kwon, 1,2-benzizoksazol fosforodiamidatların (PDA) ön ilaçlarını alkile edici özelliği olan yeni anti kanser ajanlar keşfetmişlerdir. Sentezlenen ön ilaçlar (**110-112**; Şekil 3.15), V-79 hücre hattına karşı (Çin hamsteri) *in vitro* antikanser etkinliğine tabi tutulmuştur. Bildirilen seriler arasında, bileşiklerin (**110-112**), sırasıyla 241, 411 ve 311 uM IC_{50} değerleri ile potansiyel sitotoksinler olduğu kanıtlanmıştır. Sonuçlar alkile edici maddenin, fosforamid mustardın ön ilaçların aktivasyonu sonucunda oluştuğunu ortaya koymuştur. PDA grubundan yoksun olan kontrol bileşikleri (**113** ve **114**; Şekil 3.15) diğer bileşiklerden (**110-112**) 3 ila 5 kat daha az aktivite göstermiştir [62].

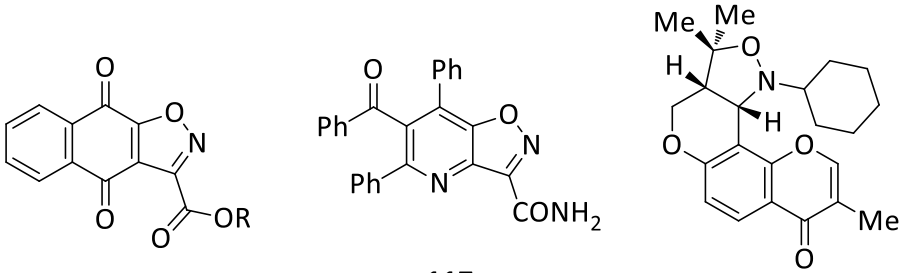


110:R-R'-H; **111:**R-H, R'-OCH**; 112:**R-NO_2, R'-H

Şekil 3.15 Alkilleme aktivite ve kontrole sahip bileşiklerin yapısı

3.12.1 Anti Apoptotik Ajanlar

Santos ve arkadaşları, potansiyel antiapoptotik ajanlar olarak bir dizi nafto[2,3-d]izoksazol-4,9-dion-3-karboksilat (**115** ve **116**; Şekil 3.16) araştırmışlardır. Her iki bileşik de (**115** ve **116**), hücre canlılığını önemli ölçüde arttırarak nükleer parçalanmada azalmaya neden olmuş ve kaspaz-3, -8 ve -9 aktivasyonunu inhibe etmiştir. Bu iki bileşik, HuH-7 (İnsan hepatomu) ve PC12 (sıçan feokromasitoma) hücrelerinde koruyucu etki göstermiştir. Araştırmacılar bileşiklerin (**115** ve **116**) koruyucu etkisinin, Bcl-XL'un regülasyonu yoluyla Bcl-2 familyası proteinlerinin modülasyonu ile ilişkili olduğunu açıklamışlardır [63].



115 ve **116**

115: R=etil; **116:** R=metil

117

118

Şekil 3.16 Antikanser ajanlarının yapıları

3.12.2 Antiproliferatif Ajanlar

Poreba ve grubu, Friedlander kondenzasyonunu kullanarak izoksazolopiridin türevlerini sentezlemiş ve bileşiklerin sekiz tümör hücresi çizgisine karşı in vitro antiproliferatif etkisini araştırmışlardır. Türevlerden sadece bileşik **117** (Şekil 3.16), uluslararası aktivite kriterini yerine getirmiş ve kolon kanseri hücre hattına (SW707) karşı doz 3.9 ug / ml inhibitör (ID_{50}) özellik göstermiştir [64].

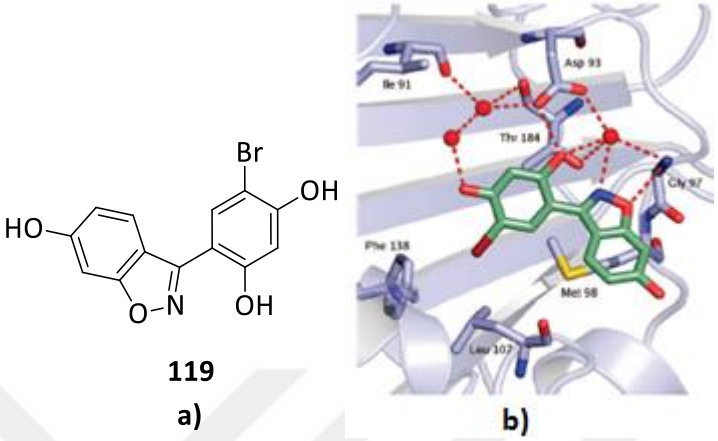
Bejjanki ve grubu, anti-proliferatif ajanlar olarak intramoleküler [1,3] siklokatılma yoluyla sentezlenen yeni bir dizi cis-kaynaştırılmış kromenopirano [4,3-c]izoksazol türevlerini incelemiştir. En güçlü bileşik **118** (Şekil 3.16), standart ilaç doksorubisin (IC_{50} = 1.21 uM) ile karşılaştırıldığında, 0.194 uM IC_{50} değeri ile akciğer kanseri hücre dizisi A549'a karşı umut verici bir aktivite göstermiştir. *N*-Substitüe siklohekzil grubunun varlığının A549 hücre dizisine karşı sorumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır [65].

3.12.3 Isı Şok Protein 90 (Hsp90) İnhibitörleri

Gopalsamy ve grubu, elde edilen bulguları inceleyerek yüksek verimli taramayı uygulayarak, bazı benzizoksazol türevlerini Hsp90'ın potansiyel inhibitörleri olarak keşfetmişlerdir. Benzizoksazol serileri arasında, bileşik **119** (Şekil 3.17) 0.19 uM'lik bir IC_{50} değeri ile floresan polarizasyon rekabet tahlilinde en kuvvetli bileşik olarak ortaya çıkmıştır [66].

Bileşik **119**, resorsinol iskeletinin 2'-hidroksil grubunun, korunan su molekülüyle birlikte ATP bağlanma bölgesi içinde Asp 93 ile bağlanma eğilimi gösterdiği ortaya konmuştur. Resorsinol parçasının ikinci (4') hidroksil grubu, korunan iki su

molekülü ile iki hidrojen bağı oluşturmuş ve buradan Leu 48 omurga kalıntısı ile etkileşime girmiştir. Resorsinoldeki 5'-bromo yönlendiricisi, hidrofobik cepin Phe 138 ve Leu 107 ile etkileşimlerini sağlamaktadır. Ayrıca, benzizoksazol halkasının bağlayıcı cebiyle önemli etkileşimleri oluşturma eğiliminde olduğu iddia edilmiştir.

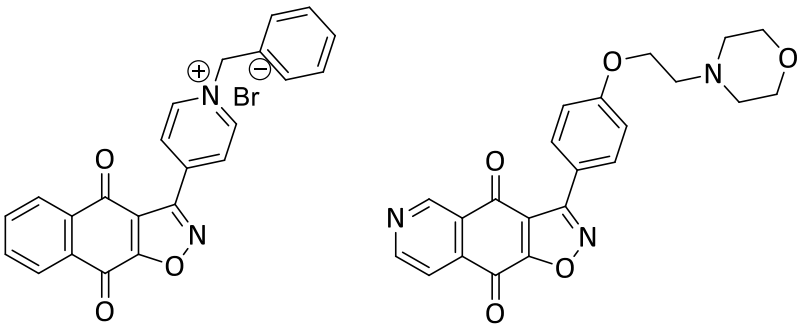


119

a) **b)**

Şekil 3.17 a) Bileşik 119'un yapısı **b)** Bileşiğin docking olmuş hali

Bargiotti ve grubu, yeni bir seri olarak izoksazolo(aza)naftokinon türevlerini (**120** ve **121**, Şekil 3.18) sentezlemiş ve sentezlenen bileşikleri Hsp90'a karşı anti-kanser aktivitesi açısından incelemiştir. Spesifik olarak, alkillenmiş piridin parçalarını taşıyan bileşikler, kuvvetli anti-proliferatif etkiler ile en yüksek afinite sergilemiştir [67].



120 **121**

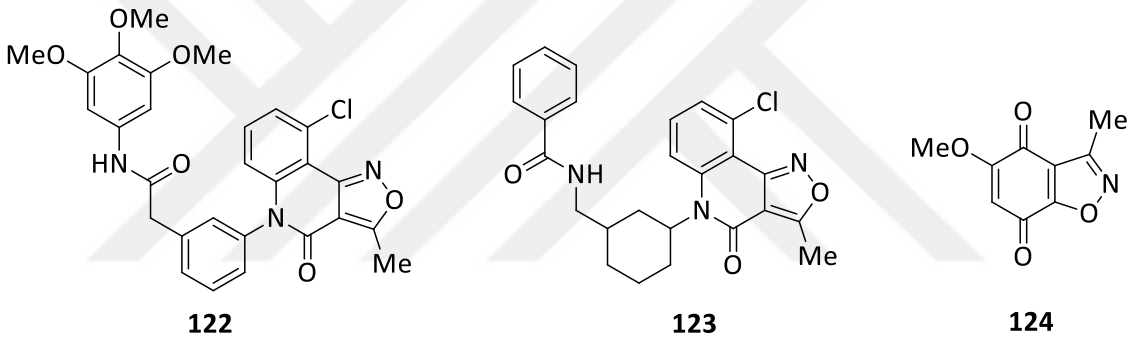
Şekil 3.18 Hsp90 inhibitörleri olarak bileşik **120** ve **121**

Bildirilen seriler arasında bileşikler **120** ve **121** güçlü, bileşik **120**, bileşik **87**'den biraz daha üstündür. İnsana ait epitelyal karsinoma A431 modeli ve tümör ksenograft modeline karşı en aktif bileşiğin (**120**) in vivo aktivite verileri, bu

serinin Hsp90 inhibitörleri olarak terapötik potansiyeli olduğunu kanıtlamıştır [67].

3.12.4 Çoklu ilaç direnci proteini (MRP1) Modülatörler

İlaca dirençli tümörlü hastalarda ilaç direncini düzeltmek için çoklu ilaca dirençli (MDR) taşıyıcının engellenmesi en iyi stratejilerden biridir. Bu hipotez temelinde Norman ve grubu, MRP1 inhibitörleri olarak yeni trisiklik izoksazol analog serilerini sentezlemiştir. Bildirilen seriler arasında, bileşik **122** (Şekil 3.19), doksorubisin varlığında MRP1 ile transfekte edilmiş HeLa-T5 hücre hattını 0.90 uM'lik bir EC_{50} değeri ile inhibe etme konusunda en yüksek potansiyeli göstermiştir. Bileşik **122** ayrıca, 1.8 uM'lik bir EC_{50} değeri ile birlikte LTC_4 taşıma inhibisyonunu ve bunun yanında HL60 / Adr ve HL60 / Vinc hücre çizgilerinde 22'lik seçicilik oranını göstermiştir [68].



Şekil 3.19 Bileşik **122-124** yapıları

Norman ve grubu, kemoterapötik ajanlara karşı direncin tümör hücreleri tarafından geliştirildiği moleküler mekanizmayı araştırarak ve potansiyel MRP1 modülatörleri olarak bir dizi trisiklik izoksazol rapor etmiştir. Aromatik yönlendiriciye bağlı siklohekzil kısmı olan bileşik **123**'ün (Şekil 3.19), *in vitro* çalışmalarda HeLa-T5 (EC_{50} = 0.093uM) ve LTC_4 transportunda 0.064 uM IC50 değeri ile en güçlü olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışma aynı zamanda *in vivo* modelde MRP1 inhibitörü **123**'ün HeLa-T5'te bir MRP1 substrat vinkristine ile sinerjik etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur [69].

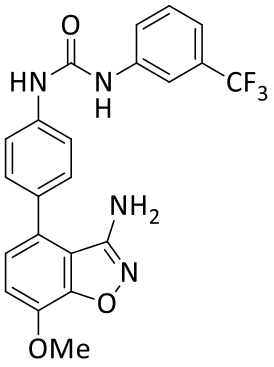
3.12.5 Kinon Oksidoredüktaz 1 (NQO1) Substrat

Biyolojik sistemde kinonun hidrokinona indirgenmesi, radikal oksijen türlerinin sentezini önlemek için NAD (P) H: NQO1 enzimi tarafından katalize edilen önemli

fonksiyonlardan biri olarak düşünülmektedir. Newsome ve grubu, heterosiklik kinolin iskeletinde NQO1 substratları grubunu bildirmişlerdir. Enzimatik çalışma sitokrom c indirgemesi kullanılarak geri dönüşümsüz NADH oksidasyonundan başlangıç hızlarını belirleyen HPLC ve spektrofotometrik analiz yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Bildirilen bileşikler arasında, benzizoksazol kinon **124** (Şekil 3.19), geri dönüşümsüz NADH oksidasyonundan ve başlangıç metabolizmasından sırasıyla ortalama 27.6 ve 290 mol / dak / mg oranlar göstermiştir [70].

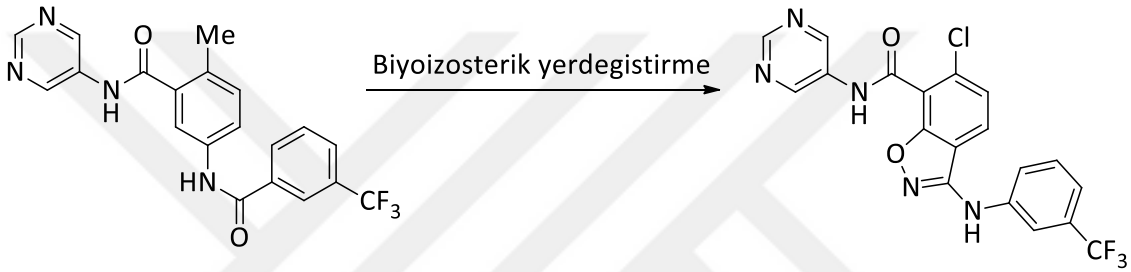
3.12.6 Reseptör Tirosin Kinaz (RTK) İnhibitörleri

Yeni reseptör tirosin kinazları tasarlama ve geliştirmenin devamı olarak, Ji ve diğerleri, yeni aminobenzizoksazol ve aminobenztiyazol analogları üretmek için endosiklik indazolün N1-H'ini azot ve kükürt ile başarıyla yer değiştirmiştir. Bildirilen seriler arasında, aminobenzoksazol analoglarının, aminotiyazollere kıyasla potensiyel açısından üstün olduğu kanıtlanmıştır. 3-Aminobenzo[d]izoksazol iskeletinin 4-konumunda *N,N'*-difenilüre bulunan bileşik **125** (Şekil 3.20) hem trombosit kaynaklı büyüme faktörü RTK'ların hem de vasküler endotelyal büyümenin önemli ölçüde inhibe edildiğini göstermiştir. (Faktör reseptörü (VEGFR). Bileşik **125**, aynı zamanda, insan fibrosarkomunda (HT1080) büyüme modelinde, 10 mg / kg / günlük bir oral dozda, VEGF ile uyarılmış uterin ödem modelinde 2.0 mg / kg ED_{50} değerini sergileyen %81 engellilik göstermiştir. Kunz ve grubu, kinaz kütüphanesinin taranması ile reseptör tirosin kinaz c-kit inhibitörü olarak bileşik **126**'yı (Şekil 3.21) başarıyla optimize etmiştir. *İn vivo* metabolizma çalışmaları, amid grubunun hidroliz eğilimi gösterdiğini ve bunun da toksik anilin metabolitini oluşturduğunu ortaya koymuştur. Amidlerin hidroliz problemini aşmak için, bisiklik benzizoksazol parçası ile değiştirilmesi planlanmıştır. Sentezlenen türevler arasında bileşik **127**'nin (Şekil 3.21) c-kit'e karşı 3 nM etki gücüne sahip olduğu ve c-kit ve p38 içinde 113 kat seçicilik sergilediği rapor edilmiştir [71].



125

Şekil 3.20 RTK inhibitör olarak bileşik **125**



126
c-kit IC_{50} = 0.014 μM;
p38 IC_{50} = 0.199 μM

127
c-kit IC_{50} = 0.003 μM;
p38 IC_{50} = 0.339 μM

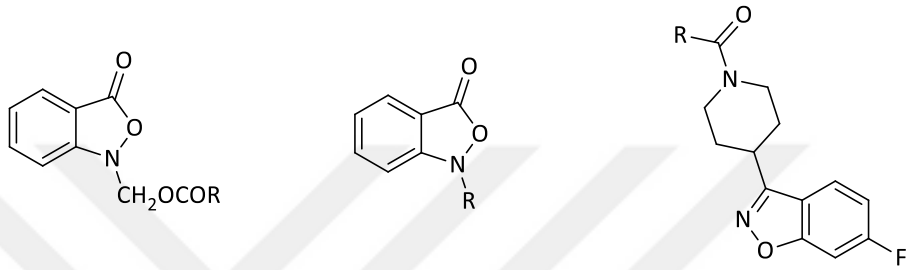
Şekil 3.21 Bileşik **126** ve **127**

3.13 Antimikrobiyal Ajanlar Olarak İzoksazol Türevleri

Wierenga ve grubu tarafından bir dizi benzizoksazol antimikrobiyal aktiviteleri açısından incelenmiştir. Yapı aktivitesi verileriyle, *N*-(alkilaçil)oksi taşıyan grupların (**128-135**; Şekil 3.22) biyolojik etkinlik için pozitif katkıda bulunduğu, bununla birlikte *N*-sülfonil (**136**) ve *N*-alkil (**137**) gruplarının (Şekil 3.22) aktivitenin ortadan kaldırılmasını sağladığı saptanmıştır. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerin genel biyolojik aktivitesinin reaktif karbonil ve amin grubuna bağlı olduğu sonucuna varmışlardır [72].

Priya ve grubu, biyoaktif gruplar ve bunların farmakolojik ve toksikolojik araştırmalar üzerindeki etkileriyle ilgili olarak uyuşturucu düzenindeki değişiklikleri keşfetmek için antimikrobik ajanlar olarak bir dizi 6-floro-4-piperidinil-1,2-benzizoksazolü bildirmişlerdir. (**138-141**; Şekil 3.22). Bildirilen

seriler arasında, bileşiklerin (**138**, **140** ve **141**) referans ilaç streptomisin ve tetrasikline kıyasla daha iyi inhibitör aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Bileşik **140**'ın akivitesi en iyi etkinliği göstermiştir (gerilime bağlı değildir), 1,2-benzizoksazol iskeleti üzerinde 2-piridin varlığına bağlı olabilirliği düşünülmüştür. 2-Piridin (**140**) pozisyonunun 3-piridinyum'a (**139**) dönüştürülmesi biyolojik aktivitenin azalmasına neden olmuştur. Diğer bileşikler yani **138** ve **141**, benzen halkasının 2. pozisyonunda metoksi (**138**) ve kloro (**141**) varlığına bağlı inhibisyon aktivitesini korumuştur [73].



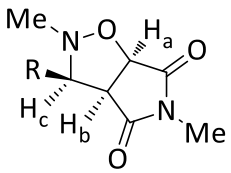
128-135 **136** ve **137** **138-141**

Bilesik	R	Bilesik	R
128	CH_3	**135**	$NHCH_3$
129	$CH(CH_3)_2$	**136**	SO_2CH_3
130	$C(CH_3)_3$	**137**	CH_3
131	$(CH_2)_4CH_2I$	**138**	$2\text{-}C_6H_4(OC_2H_5)$
132	$(CH_2)_{14}CH_3$	**139**	3-piridinil
133	$4\text{-}C_6H_4CH_3$	**140**	2-piridinil
134	CH_2OH	**141**	$2\text{-}C_6H_4Cl$

Şekil 3.22 Antimikrobiyal ajanlar

Agirbas ve grubu tarafından, antibakteriyel aktiviteleri için bir dizi 2,3-perhidropirolo[3,4-d] izoksazol-4,6-dionlar bildirilmiştir. Değerlendirme amacıyla iki bakteri türü, Enterococcus faecalis (ATC 29212) ve Staphylococcus aureus (ATC 25925) kullanılmıştır [74].

Bileşikler cis-**142** ve cis-**143** (Şekil 3.23) sırasıyla 25 ve 50 ug / ml MIC değerlerine sahip olan suşlara karşı belirgin bir aktivite göstermiştir. Her iki bileşiğin, yani cis-**142** ve cis-**143**'ün antibakteriyel aktivitesi, izomerliliğe duyarlıdır ve cis'den trans izomerlere değiştirildiğinde aktivitede gözle görülür azalmaya neden olmuştur.



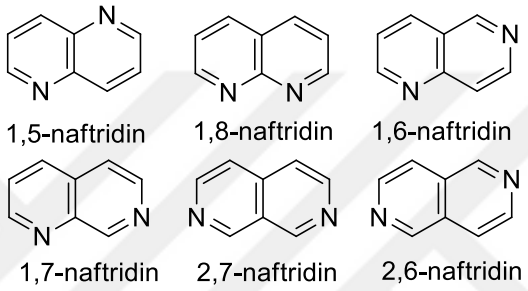
142 ve **143**

142: R-4-$C_6H_4(NEt_2)$; **143:** R-4-BzO-3-$MeOC_6H_3$

Şekil 3.23 Bileşik **142** ve **143**

4
Naftridinler

Naftiridinler, her biri bir azot atomu içeren iki kaynaşmış aromatik halkadan oluşan heterosiklik sistemlerdir. Naftridinler iki gruba ayrılır: 1,X-naftridinler (X=5, 6, 7, 8) ve 2,X-naftridinler (X= 6, 7) (Şekil 4.1). Her iki grupta da π-elektron boşluğu olduğundan nükleofilik atağa karşı oldukça duyarlıdırlar ve elektrofilik atağa karşı da etkisizdirler [75].



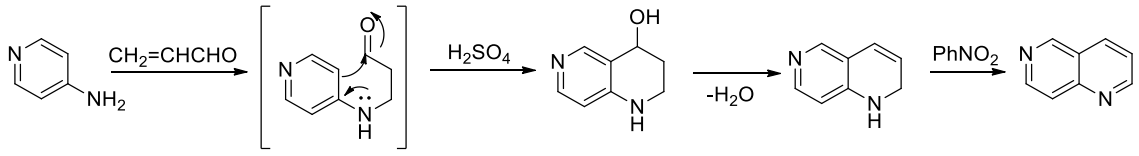
Şekil 4.1 Naftridinlerin genel gösterimi

Siklik naftiridin sisteminin ilk türevi, heterosiklik bileşikler yeni sınıfı için bu ismi öneren Reissert tarafından 1893 yılında elde edildi [76]. Substitute olmayan naftridinlerin ilk temsilcileri 1,5-naftridinler ve 1,8 naftridinler 1927 yılında keşfedilmiştir [77, 78]. 1,6- ,1,7- ve 2,7-Naftridinler 1958 yılında, 2,6-naftridinler ise ilk defa 1965 yılında sentezlenmiştir [79-83]. O zamandan beri, araştırmacıların naftiridin kimyasına olan ilgisi artmıştır.

4.1 Naftridinlerin Sentezi

4.1.1 Skraup Sentezi

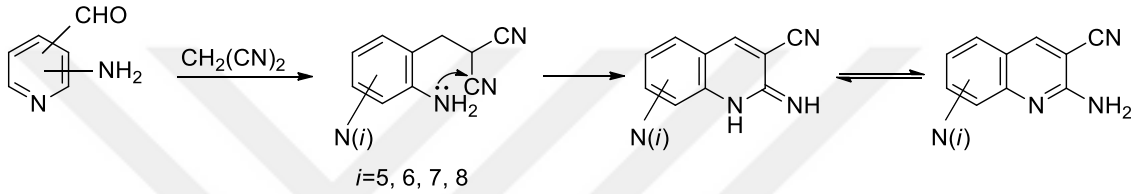
Skraup reaksiyonu ilk olarak 1920'lerin sonlarında 3-aminopiridinden doymamış 1,5-naftiridin sentezlemek için kullanıldı. Daha sonra bu reaksiyon ve modifikasyonları, diğer naftiridinleri ve bunların türevlerini hazırlamak için başarıyla kullanılmıştır [84-86].



Şekil 4.2 Skraup sentezi genel gösterimi

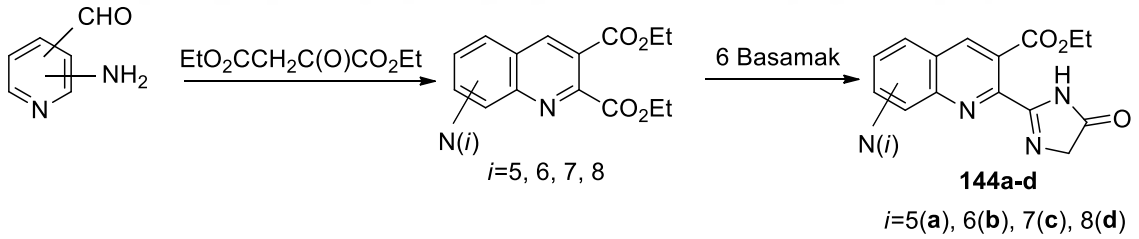
4.1.2 Friedlander Sentezi

Visinal aminopiridinkarbaldehidlerin baz varlığında etanol içinde malononitril ile kondenzasyonu (Knoevenagel reaksiyon modeline göre) 2-amino-3-siyanonaftridin türevlerini oluşturur ve bunların bazıları etkili diüretiklerdir [87, 88].



Şekil 4.3 Friedlander sentezi genel gösterimi

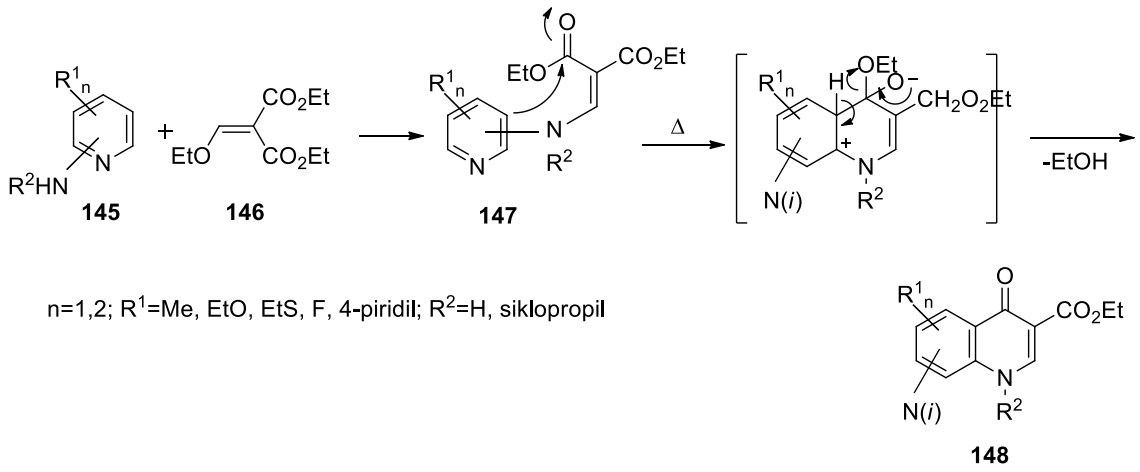
Friedlander reaksiyonu kullanılarak, bileşik **144a-d** sentezlenmiştir; bu naftridin türevleri herbisit formülasyonlarının aktif bileşenleridir [89].



Şekil 4.4 Bileşik **144a-d**'nin sentezi

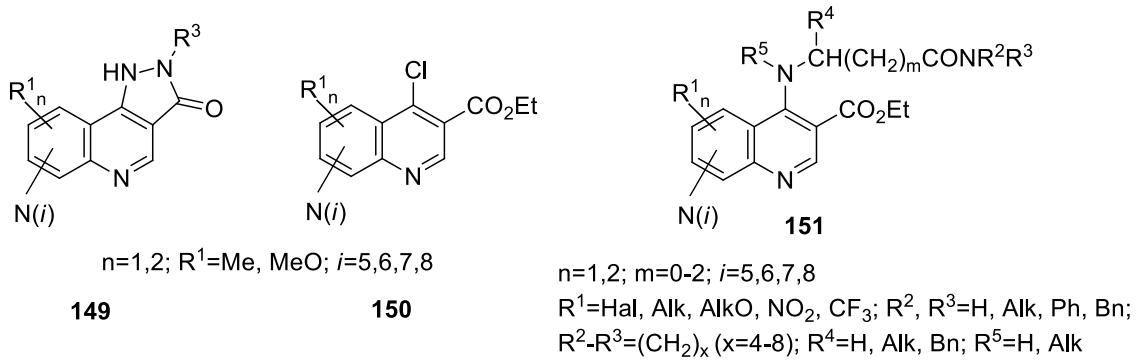
4.1.3 Aminopiridinlerin Dietiletoksimetilidenmalonat ile Kondenzasyonu

Bu reaksiyon çok çeşitli biyolojik aktiviteler sergileyen çeşitli naftiridinlerin sentezlenmesi olasılığını sağladığı için dikkat çekmektedir. Dolayısıyla, substitue aminopiridinlerin (**145**) dietil etoksimetilidenmalonat (**146**) ile kondenzasyonu ve ardından elde edilen *N*-(piridil)aminometilidenmalonik asitlerin (**147**) diesterlerinin refluks edilmesi üzerine, antibakteriyel aktiviteye sahip naftiridinkarboksilik asitler (**148**) ve türevleri oluşur [89].



Şekil 4.5 Naftiridinkarboksilik asit ve türevlerinin (**148**) sentezi

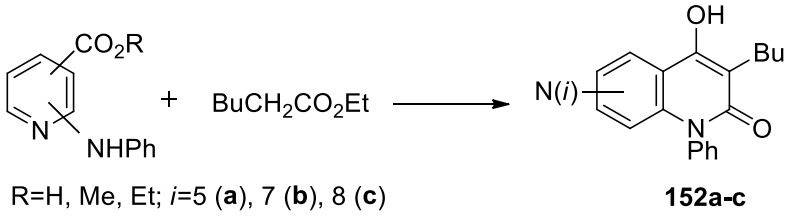
Azot atomunda substitüent olmayan naftiridin **148** (R^2 = H), benzodiazepin reseptörlerinin modülatörleri olarak davranan ve sedatif ve antispazmodik aktivitelere sahip olan pirazolo[3,4-c]naftiridinleri (**149**) oluşturan başlangıç bileşikleri olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, bu naftridin **148**'den yola çıkarak elde edilen kloronaftridinler **150** aminoasit amidlerle reaksiyona girerek anksiyolitik, antikonvülsif, sedatif ve hipnotik aktiviteye, antimikrobiyal ve analjezik özelliklere sahip olan bileşik **151** ve türevlerini verir; bu bileşikler kan basıncını düşürebilirler ve ilaç olarak kullanılırlar [89].



Şekil 4.6 Bileşik **149, 150** ve **151**'in genel gösterimi

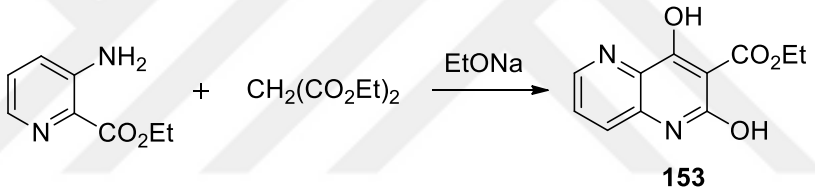
4.1.4 Aminopiridinkarboksilik Asitler ve Türevlerinin Aktif Metilen Grubu İçeren Bileşiklerle Kondenzasyonu

Visinal aminopiridinkarboksilik asitlerin veya esterlerin azot atmosferi altında Bu^{t}OK varlığında etil heksanoat ile kondenzasyonu sonucu antialerjik aktivite sergileyen N(1), N(*i*) -naftiridin-2-(1*H*)-on (**152 a-c**) bileşikleri oluşur [90].



Şekil 4.7 Bileşik **152a-c**'nin sentezi

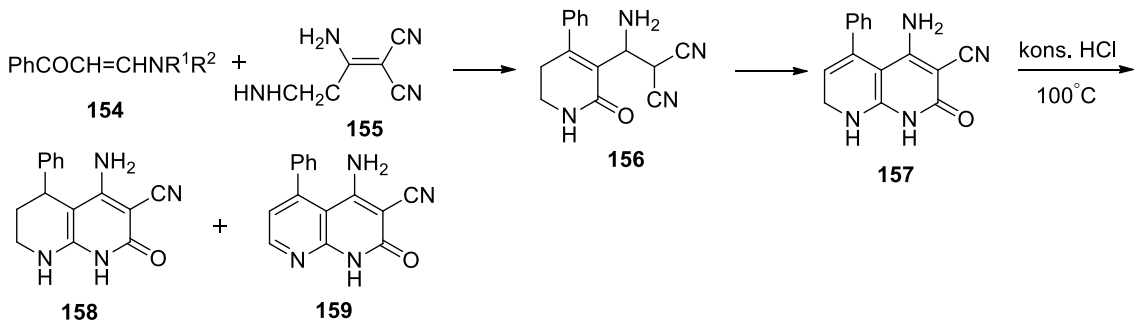
Dietil malonat, etil 3-amino-pikolinat ile reaksiyona girerek substitue 1,5-naftiridin (**153**) oluşturur; bu bileşik potansiyel antimalaryal ilaçların sentezinde kullanılır [91].



Şekil 4.8 Bileşik **153**'ün sentezi

4.1.5 β-Enaminokarbonil Bileşiklerinden Naftridin Sentezi

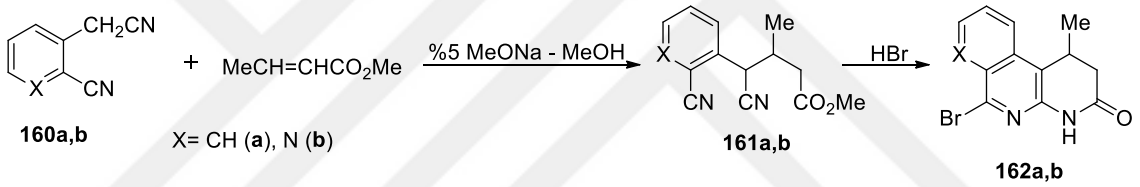
β-Enaminokarbonil bileşikleri izomerik naftiridinlerin sentezinde uzun zamandır başarıyla kullanılmaktadır. β-Enamino keton **154**'ün 4,4-disiyano-3-aminobut-2-ennitril **155** ile reaksiyonu sonucu oluşan piridon **156**, substitue 1,2,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-on **157** verecek şekilde halkalaşır. Bileşik **157**'nin konsantre hidroklorik asit ile 100˚C'de muamelesi ile 1,8-naftridin-2-on türevleri hekzahidro (**158**) ve dihidro (**159**) karışımı oluşur [92, 93].



Şekil 4.9 Bileşik **158** ve **159**'un sentezi

4.1.6 1,5-Dinitriller ve 1,5-Amino(amido)nitrillerin Halkalaşması

2-Siyanofenil (**160a**) ya da 2-siyano-3-piridilasetonitriller (**160b**) metil krotonat ile reaksiyona girerek bileşik **161a,b**'yi verir. Oluşan bu ürün asit katalizörlüğünde halkalaşarak karşılık gelen kalp zayıflığı, stenokardi ve hipertansiyon tedavilerinde kullanılan pirido- ve benzo[*c*]-1,8-naftridinleri **162a,b** oluşturur [89].



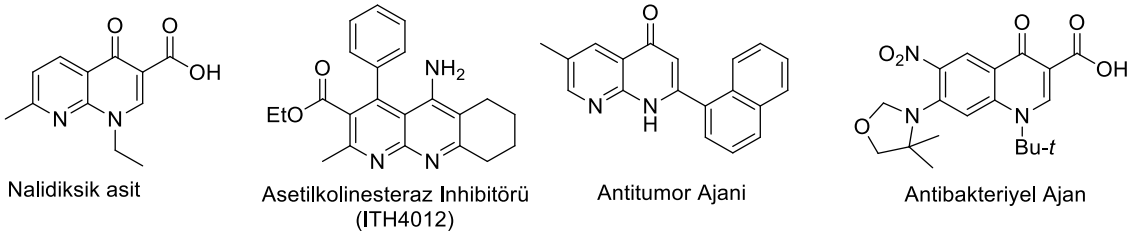
Şekil 4.10 Bileşik **162a,b**'nin sentezi

4.2 1,8-Naftridinler

1,8-naftiridin sentezi ile ilgili çalışmalar antibakteriyel ajanlar için verimli bir araştırma alanı olarak hizmet etmiştir. Nalidiksik asidin (1-etil-3-karboksi-7-metil-1,8-naftiridin-4-on), özellikle kronik idrar yolu enfeksiyonlarında bulunan gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu bulunmuştur [94]. N1 ve N-7 pozisyonlarında değişiklik yapıldığında, 1,8-Naftiridin türevlerinin murin p388 lösemisine karşı orta derecede sitotoksik aktivite gösterdiği bulunmuştur [95, 96]. Ayrıca C-3 karboksamid türevlerinin, anti-enflamatuar aktivite ile birlikte iyi sitotoksisite gösterdiği bildirilmiştir [97].

Bunlarla birlikte son 20 yıldır yapılan çalışmalarda 1,8-naftridin iskeletinin antitumor, antimalaryal, antiproliferatif, kan basıncını düşürme, antioksidan gibi özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir [98-100]. Buna ilave olarak bazı 1,8-naftridin

türevleri olağanüstü optik özelliklerinden dolayı floresan boyalarda ve sensörlerde kullanılmıştır [101] (Şekil 4.11).



Şekil 4.11 Bazı biyolojik aktif 1,8-naftridin türevleri

1,8-Naftiridin, iyi bilinen bir azot ligandıdır. 1,8-naftiridin içindeki azot atomu birçok geçiş metali iyonu için güçlü bir afinite gösterir ve böylece 1,8-naftiridine dayanan birçok ligand ve komplekslerin hazırlama ve fotofiziksel özellikleri bildirilmiştir [102].

5
Deneysel Çalışma ve Bulgular

5.1 Materyal ve Yöntem

5.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler

KİMYASAL ADI	FİRMA ADI	KATALOG NUMARASI
2-Aminokinolin	Maybridge	BTB10673DA
2,2,6-Trimetil-4*H*-1,3-dioksin-4-on	Sigma Aldrich	245100
5-Amino-3-metilizoksazol	Sigma Aldrich	304271
Asetonitril	Merck	100030
Benzilamin	Merck	801812
Diklorometan	Merck	106049
Etanol	Merck	100983
Etil asetat	Teknik	-
p-Florobenzaldehit	Merck	818537
n-Hekzan	Teknik	-
İyot	Merck	104761
p-Klorobenzaldehit	Merck	802453
m-Ksilen	Merck	109797

Çizelge 5.1 Kullanılan kimyasal maddeler (devam)

Metanol	Merck	822283
p-Nitrobenzaldehit	Merck	806766
p-Siyanobenzaldehit	Merck	818530
Sea sand	Merck	107711
Silikajel 60	Merck	107734
p-Toluensülfonik asit monohidrat	Merck	109613

5.1.2 Kullanılan Cihaz, Ekipman ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılmasında, "Heidolph" marka "Laborota 4000" model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

Saf olarak elde edilen maddelerin erime noktaları "Gallenkamp" dijital termometreli erime noktası tayin cihazında açık kapiler tüplerle tayin edildi, termometre düzeltmesi yapılmadı.

Kolon kromatografisinde "Merck Silika jel 60" (70-230 mesh) ile "Camag 254 / 366 nm" UV lamba kullanıldı.

Infrared spektrumları (FTIR) ATR başlığı ile "Perkin-Elmer, FT-IR" spektrofotometresinde, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda alındı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^{1}H, ^{13}C NMR) Yıldız Teknik Üniversitesi NMR Laboratuarında Bruker-500 MHz NMR cihazı ile çözücü olarak $CDCl_3$ ve DMSO-d_6 ve standart olarak TMS kullanılarak alındı.

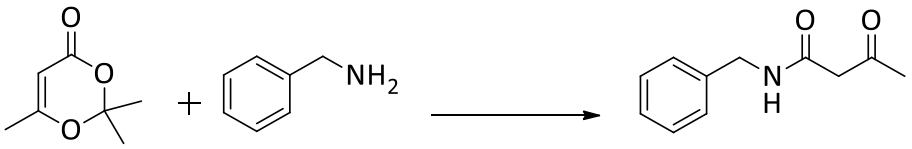
Kütle spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda, Agilent 6890N GC-System-5973 IMSD cihazı ile ölçüldü.

LC-MS spektrumları Agilent 6460-A LC-Triple Quadrupole MS/MS sistem cihazı ile Yıldız Teknik Üniversitesi Merkez laboratuvarında alındı.

Marmara Üniversitesi Hesaplamalı Kimya Laboratuarında bulunan iş istasyonları (Linux işletim sisteminde) hesaplamaları gerçekleştirmek için kullanıldı. PC bilgisayarlar (Windows işletim sisteminde) ise iş istasyonlarına bağlanarak verilen işleri takip etmek ve moleküllerin görüntülerini almak için kullanıldı.
Kullanılan Yazılımlar: Gaussian 09 Revision B.01, [103] GaussView yazılımları kuantum kimya hesaplamaları yapmak ve molekülleri 3-boyutlu görüntülemek için birlikte kullanıldı. Spartan14 yazılımı ise gerekli konformasyonel taramaların yapılmasında kullanıldı [104].

Kullanılan Yöntem: Kuantum mekanik elektronik yapı ve enerji hesapları uygulandı. Geometri optimizasyonu ve enerji hesaplamaları Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT) M06-2X [105, 106] hibrit yoğunluk fonksiyoneli ile birlikte 6-31G(d, p) ve 6-31+G(d,p) temel setleri kullanılarak yapıldı. Geometri optimizasyonunu takiben her yapı için PCM çözücü modeli içinde M06-2X/6-311++G (d,p) yöntemi ile tek nokta enerjisi hesaplatıldı. Termodinamik düzeltmeler Gaussian yazılımının varsayılan ayarları olan standart sıcaklık 25˚C (298 K) ve 1 atm basınç altında hesaplandı.

5.2 *N*-Benzil-3-oksobutanamid Bileşiğinin Hazırlanması (Bileşik 1, $C_{11}H_{13}NO_2$)



1

2,2,6-Trimetil-4*H*-1,3-dioksin-4-on (1 mmol, 142 mg) ve benzilamin (1 mmol, 107 mg) 5 mL toluende çözüldü. 110˚C de yağ banyosunda 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. TLC kontrolüne göre reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü uçuruldu. Oluşan yağımsı maddeye etil asetat/n-hekzan (5:1) çözücü sisteminden kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı. Sarı renkli katı madde elde edildi.

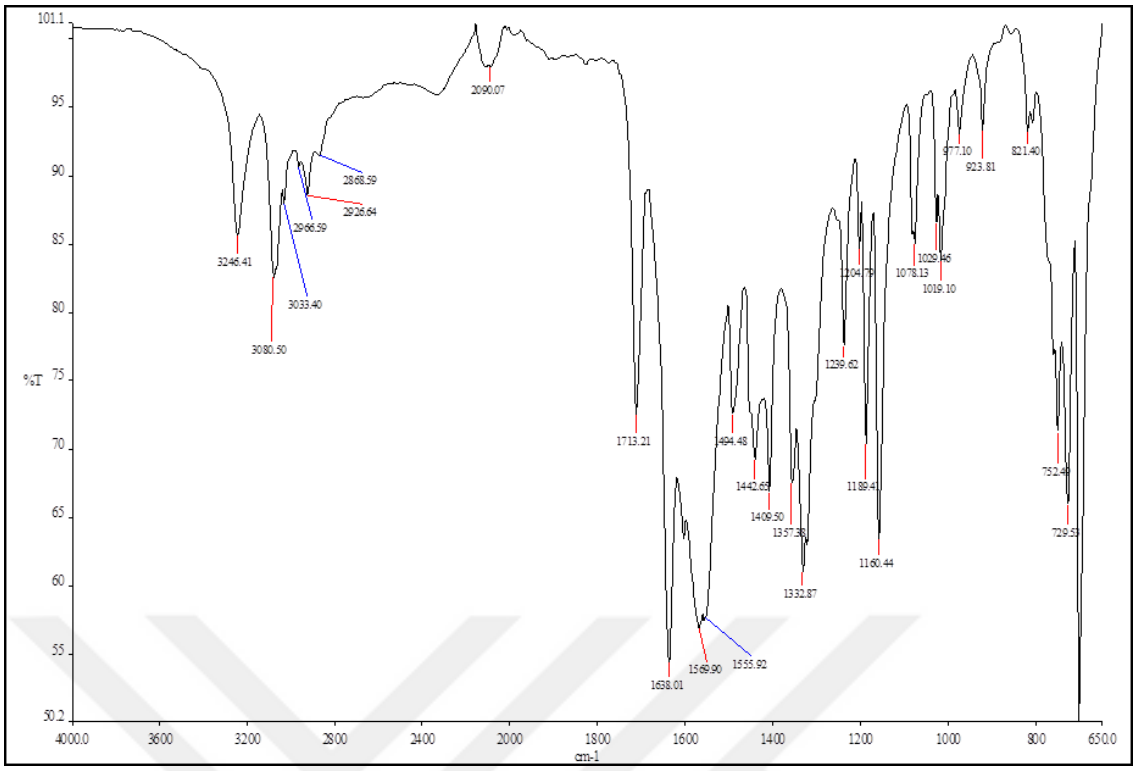
Sarı renkli katı; en. 95-98˚C; R_f= 0.40 (5:1 etil asetat /*n*-hekzan) verim= % 74 [107].

5.2.1 Bileşik 1'in Spektroskopik Analiz Verileri

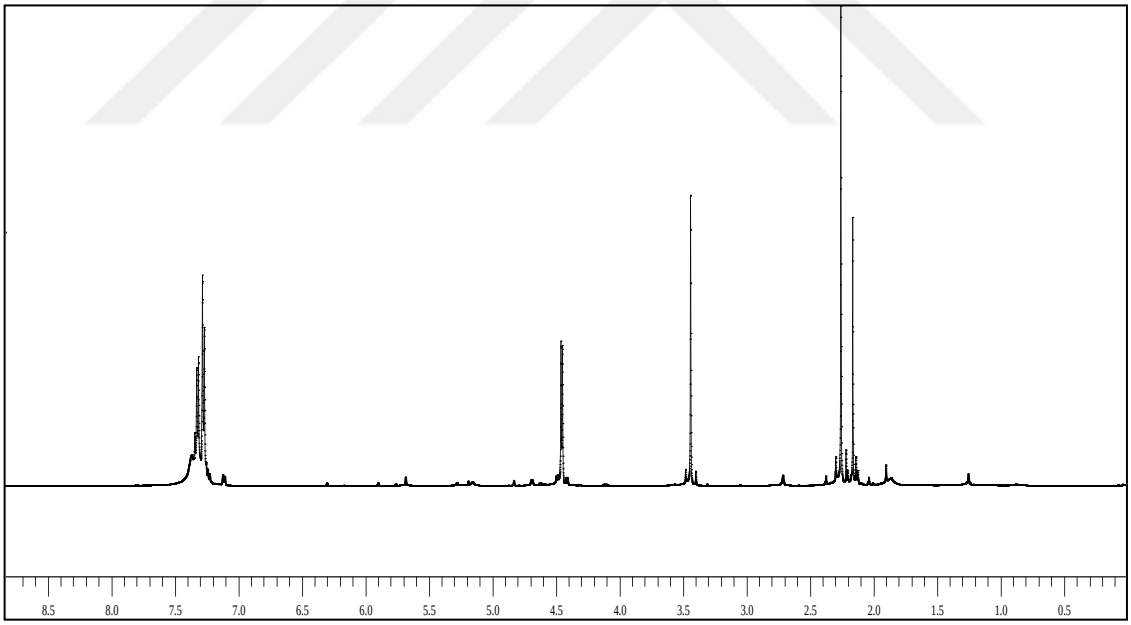
FTIR (ATR): ν= 3246 (N-H gerilimi), 3080 (aromatik =CH gerilimi), 2966, 2926 ve 2868 (alifatik, C-H gerilimleri), 1713 ve 1638 (C=O gerilimleri), 1409 ve 1357 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1160 (C-N salınımı) cm^{-1}.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 2.25 (s, 3H, CH_3), 3.44 (s, 2H, CH_2), 4.45-4.46 (d, J= 5.62 Hz, 2H, CH_2), 7.26-7.28 (m, 3H, $H_{aromatik}$), 7.31-7.32 (d, J =0 6.62 Hz, 2H, $H_{aromatik}$), 7.37 (1H, NH) ppm.

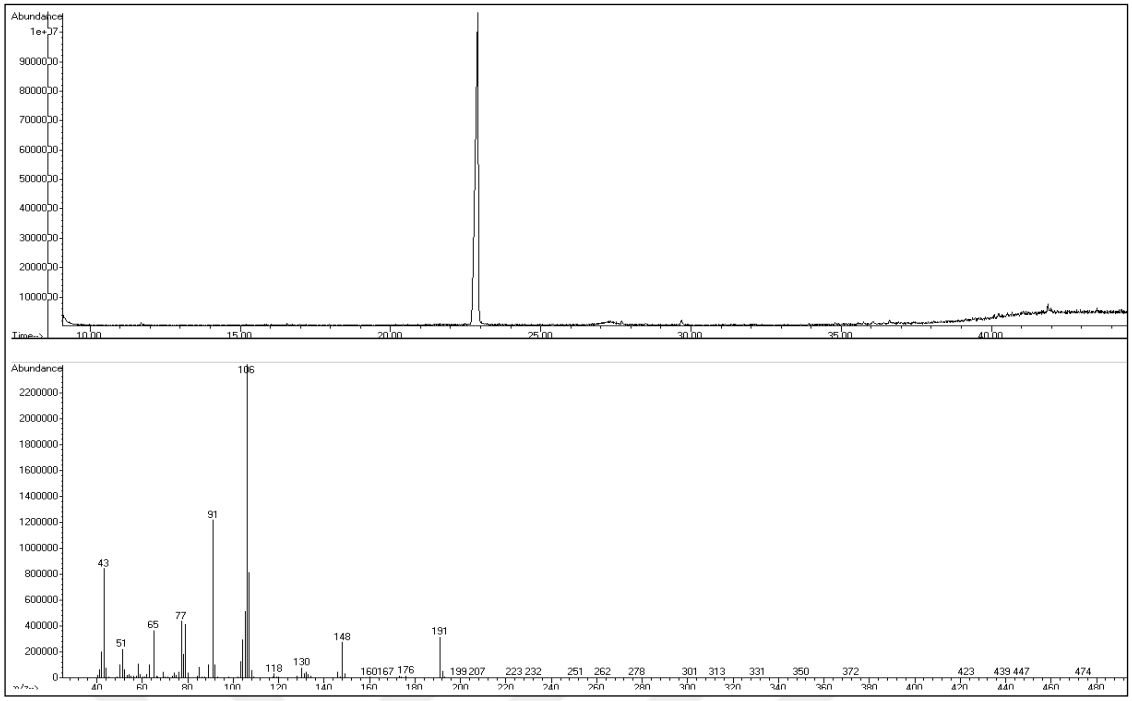
GC-MS: *m/z*= 191 (M^+), 148 ($C_9H_{10}NO$), 106 (C_7H_8N), 91 (C_7H_7), 77 (C_6H_5), 43 (C_2H_3O).



Şekil 5.1 Bileşik **1**'in FTIR spektrumu (ATR)

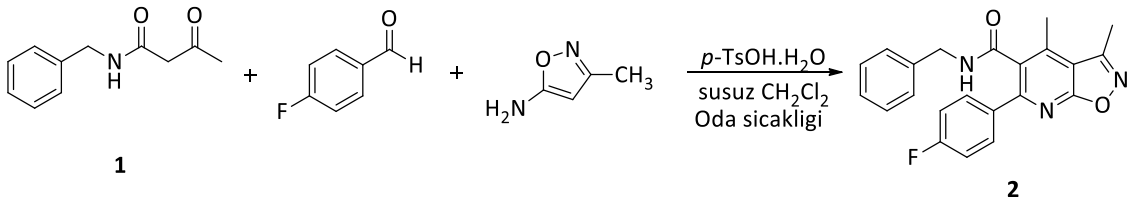


Şekil 5.2 Bileşik **1**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.3 Bileşik **1**'in GC-MS spektrumu

5.3 *N*-Benzil-6-(4-florofenil)-3,4-dimetilizoksazolo[5,4-b]piridin-5-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, $C_{22}H_{18}FN_3O_2$)



1 **2**

Bileşik **1** (1 mmol, 191 mg) 10-15 mL CH_2Cl_2 içerisinde N_2 atmosferi altında oda sıcaklığında çözünene kadar karıştırıldı. Üzerine *p*-florobenzaldehit (1 mmol, 124 mg) ilave edildi. Bir süre daha karıştırıldıktan sonra 5-amino-3-metilizoksazol (1 mmol, 98 mg) eklendi. Son olarak *p*-TsOH.H_2O (0.1 mmol, 19 mg) ilave edildi. Reaksiyon TLC kontrolleri ile 14 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda CH_2Cl_2 uçuruldu. Çöken katı metanol ile yıkandı ve bileşik **2** saf olarak elde edildi.

Renksiz katı; en. 222-224°C, R_f= 0.60 (2:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim= % 45.

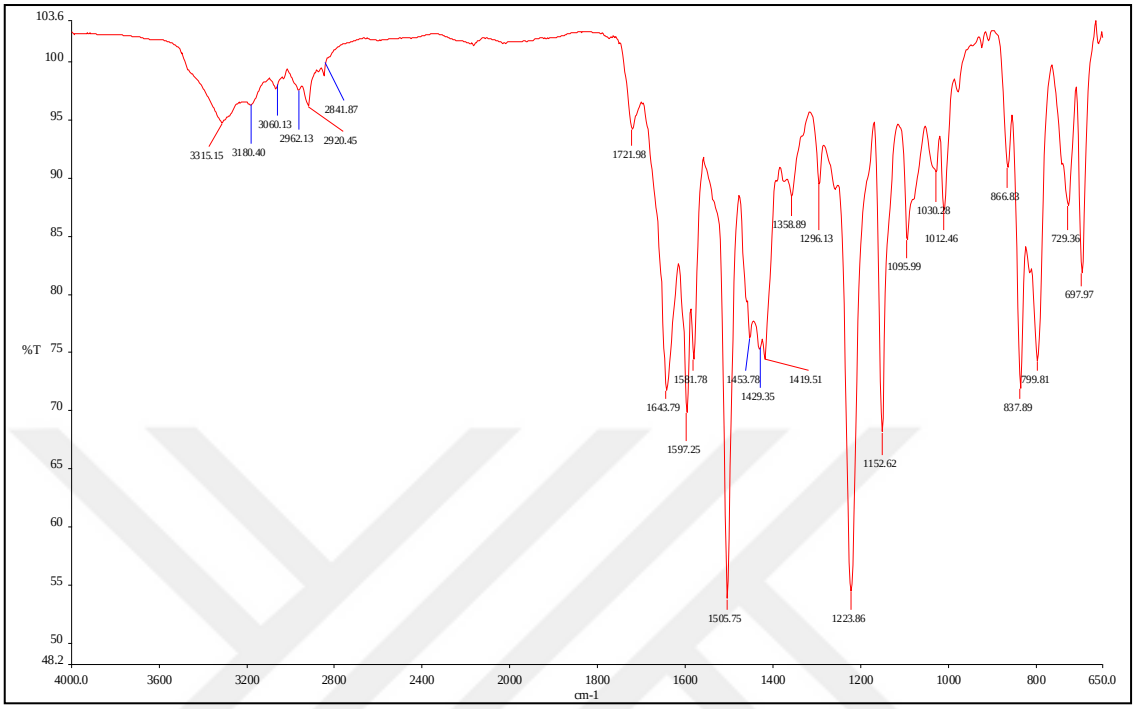
5.3.1 Bileşik 2'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3315 (N-H gerilimi), 3060 ve 3048 (aromatik, =CH gerilimleri), 2962, 2920 ve 2841 (alifatik, C-H gerilimleri), 1643 (C=O gerilimi), 1587 ve 1581 (aromatik C=C gerilimleri), 1453, 1429 ve 1358 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1152 (C-N salınımı), 837 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 729 ve 697 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

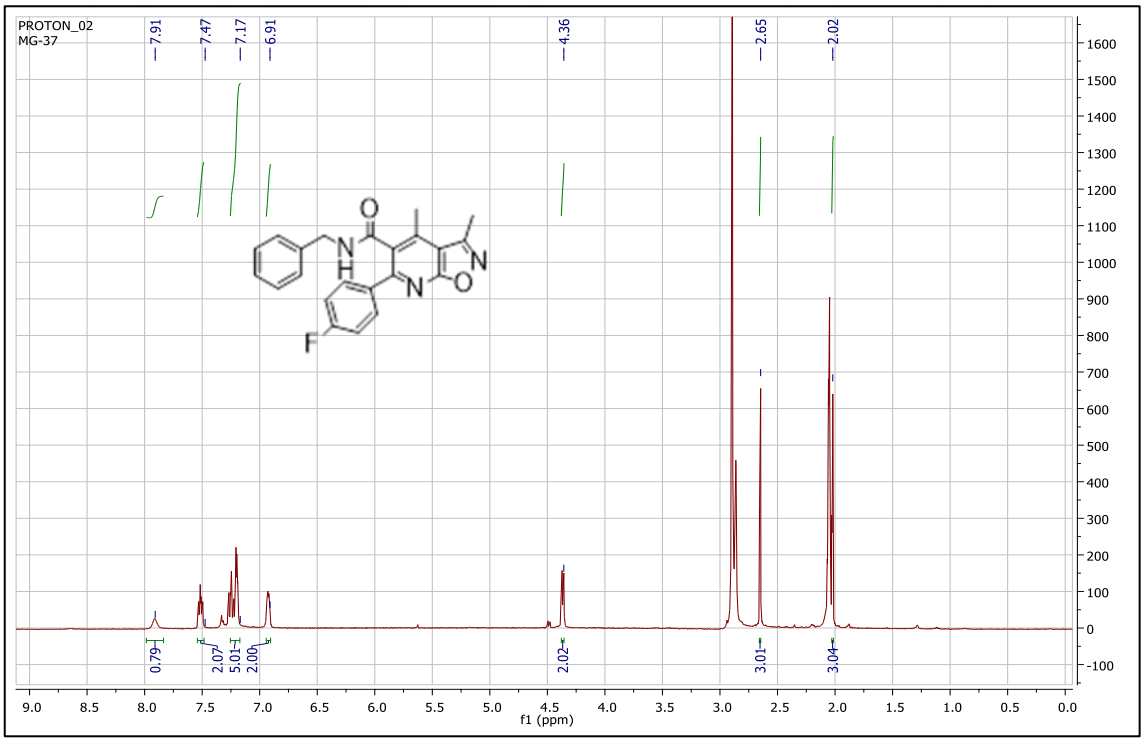
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 2.02 (s, 3H, CH_3), 2.65 (s, 3H, CH_3), 4.36 (d, J= 6.25 Hz, 2H, CH_2), 6.91-6.93 (m, 2H, $H_{aromatik}$), 7.17-7.24 (m, 5H, $H_{aromatik}$), 7.47-7.53 (m, 2H, $H_{aromatik}$), 7.91 (brs, 1H, NH) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ= 16.2 (CH_3), 26.8 (CH_3), 47.2 (CH_2), 119.5 (CAr), 119.7 (CAr), 130.1 (Cq), 131.3 (CAr), 131.9 (2xCAr), 132.6 (2xCAr), 134.5 (Cq), 134.7 (Cq), 135.9 (CAr), 136.0 (CAr), 143.1 (2xCq), 148.2 (Cq), 160.2 (2xCq), 162.5 (Cq), 171.0 (C=O) ppm.

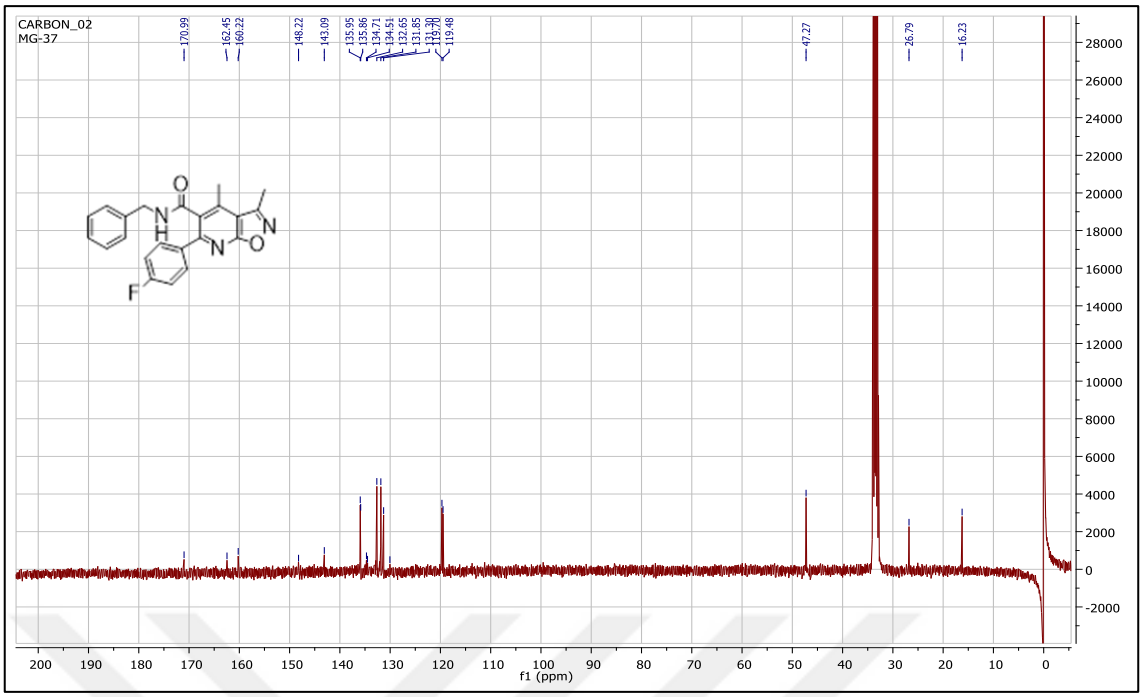
LC-MS/MSQTOF (ESI, 175.0 V): *m/z*= Hesaplanan 375.1379 [$C_{22}H_{18}FN_3O_2$]; bulunan 376.1453 $[M+H]^+$.



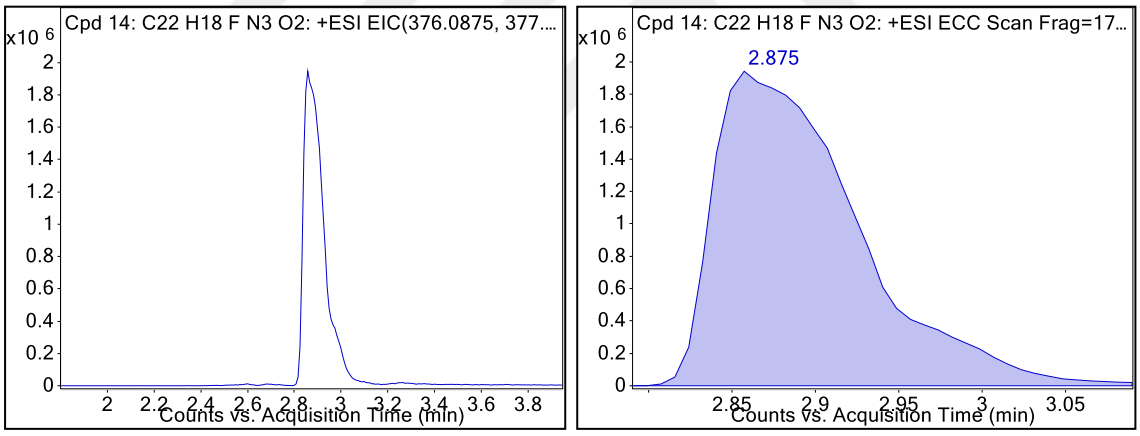
Şekil 5.4 Bileşik **2**'nin FTIR spektrumu (ATR)

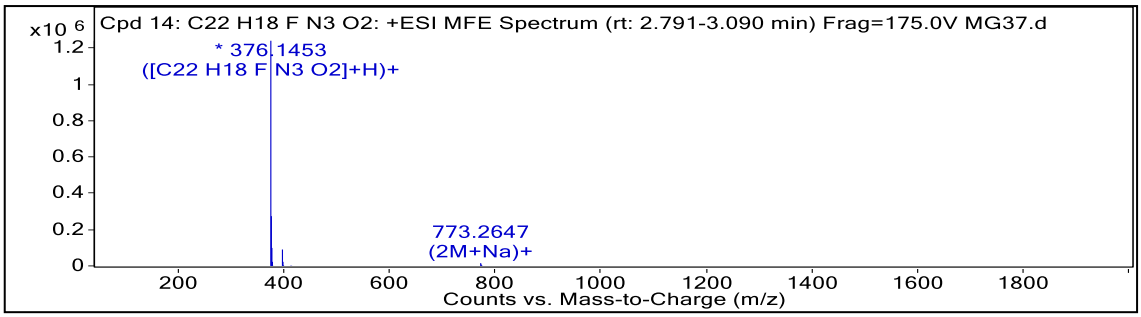


Şekil 5.5 Bileşik **2**'nin ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-d_6)



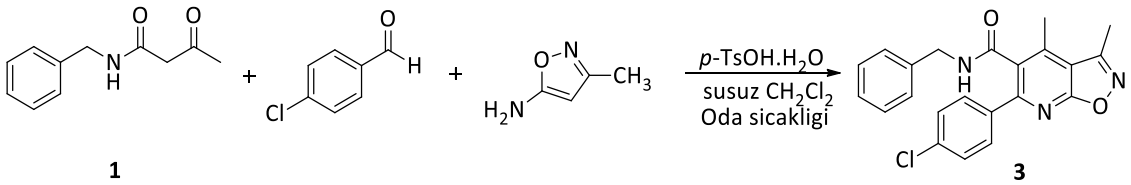
Şekil 5.6 Bileşik **2**'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-d_6)





Şekil 5.7 Bileşik **2**'nin LC-MS/MS(QTOF) spektrumu

5.4 *N*-Benzil-6-(4-klorofenil)-3,4-dimetilizoksazolo[5,4-*b*]piridin-5-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, $C_{22}H_{18}ClN_3O_2$)



1 **3**

Bileşik **1** (1 mmol, 191 mg) 10-15 mL CH_2Cl_2 içerisinde N_2 atmosferi altında oda sıcaklığında çözünene kadar karıştırıldı. Üzerine *p*-klorobenzaldehit (1 mmol, 140.5 mg) ilave edildi. Bir süre daha karıştırıldıktan sonra 5-amino-3-metilizoksazol (1 mmol, 98 mg) eklendi. Son olarak *p*-TsOH.H_2O (0.1 mmol, 19 mg) ilave edildi. Reaksiyon TLC kontrolü ile 19 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü vakum altında uçuruldu. Katı madde metanol ve etanol ile yıkandı ve süzüldü, kurutuldu. Bileşik **3** saf olarak elde edildi.

Renksiz katı; en.251-253˚C, R_f= 0.69 (2:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim= % 70.

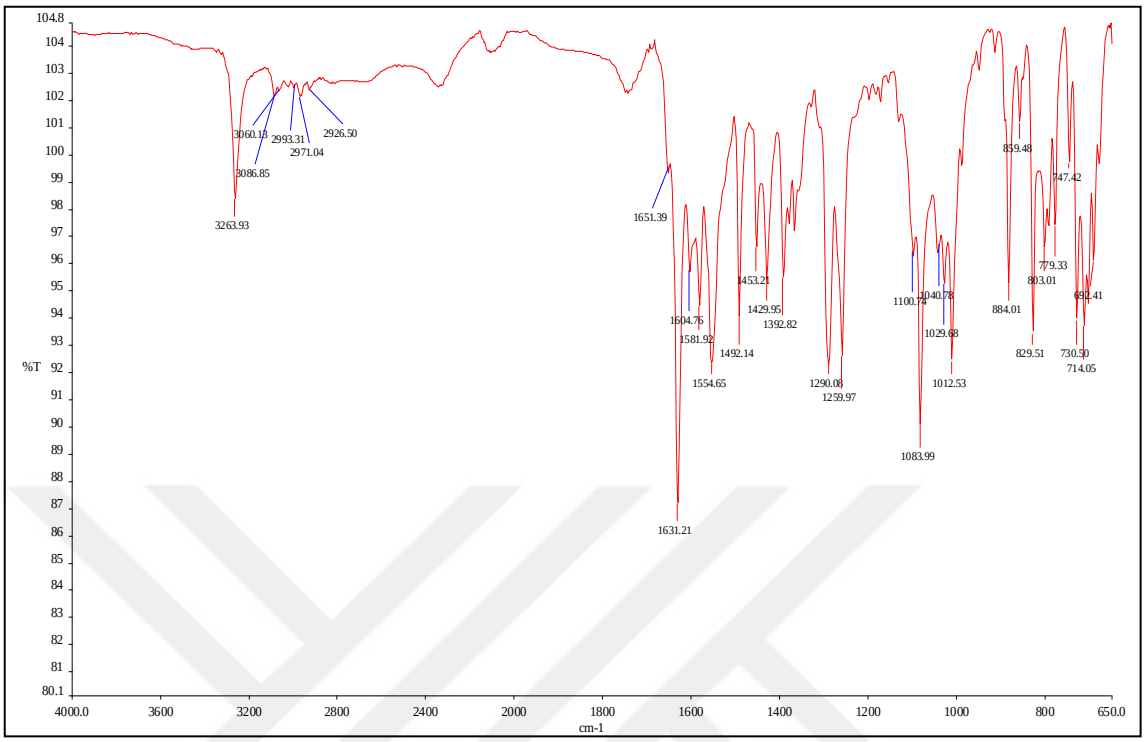
5.4.1 Bileşik 3'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3263 (N-H gerilimi), 3086 ve 3060 (aromatik, =CH gerilimleri), 2993, 2971 ve 2926 (alifatik, C-H gerilimleri), 1631 (C=O gerilimi), 1604, 1581 ve 1554 (aromatik, C=C gerilimleri), 1492, 1453 ve 1392 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1083 (C-N salınımı), 829 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 714 ve 691 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

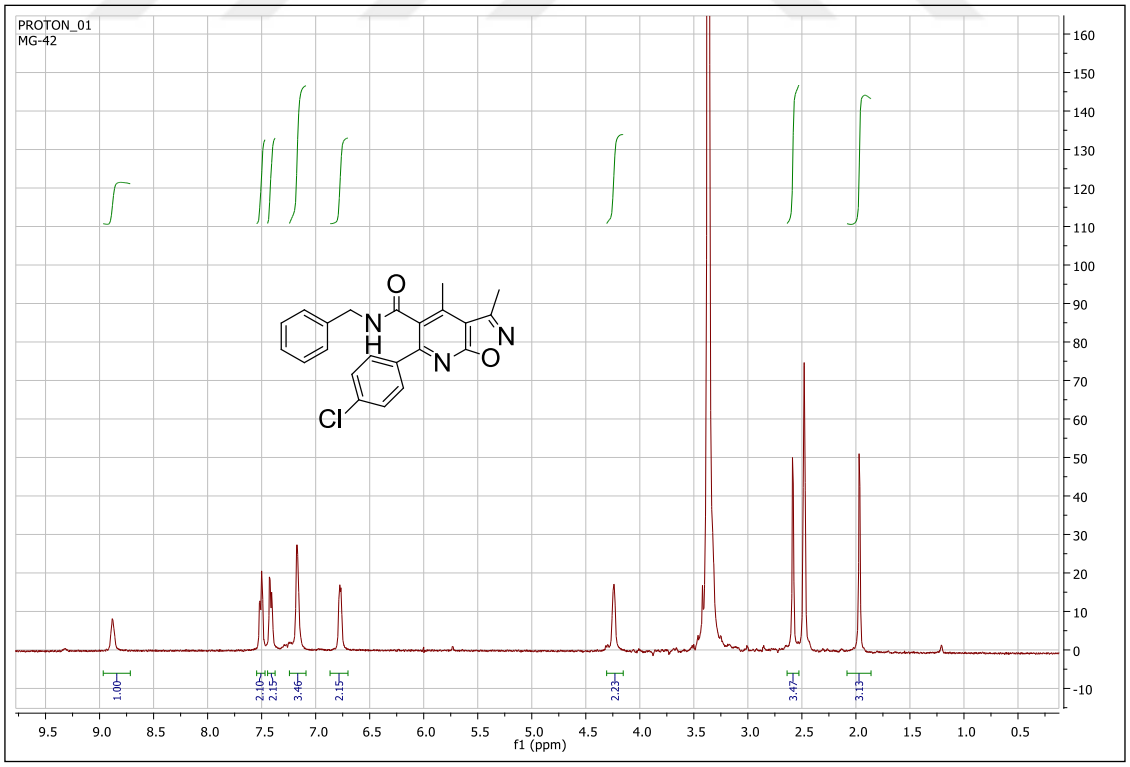
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ= 1.97 (s, 3H, CH_3), 2.58 (s, 3H, CH_3), 4.24 (d, J = 5.99 Hz, 2H, CH_2), 6.76-6.78 (m, 2H, $H_{aromatik}$), 7.17-7.20 (m, 3H, $H_{aromatik}$), 7.41 (d, J = 8.59 Hz, 2H, $H_{aromatik}$), 7.51 (d, J = 8.59 Hz, 2H, $H_{aromatik}$), 8.88 (brs, 1H, NH) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ= 12.7 (CH_3), 23.1 (CH_3), 42.6 (CH_2), 109.2 (Cq), 127.1 (2xCAr), 127.3 (2xCAr), 128.4 (CAr), 128.6 (2xCAr), 130.4 (Cq), 131.3 (2xCAr), 132.3 (Cq), 134.6 (Cq), 138.8 (Cq), 143.7 (Cq), 156.3 (Cq), 158.0 (Cq), 166.5 (Cq), 168.4 (C=O) ppm.

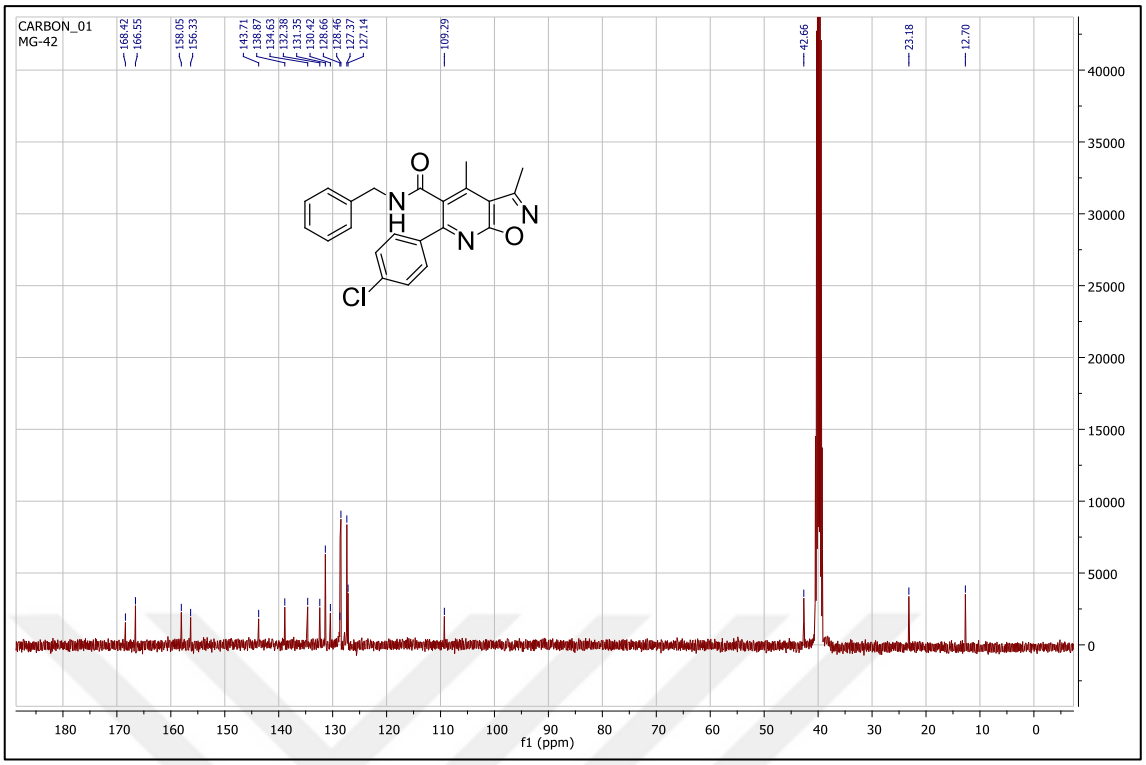
LC-MS/MSQTOF (ESI, 175.0 V): *m/z*= Hesaplanan 391.1088 [$C_{22}H_{18}ClN_3O_2$]; bulunan 392.1159 $[M+H]^+$.



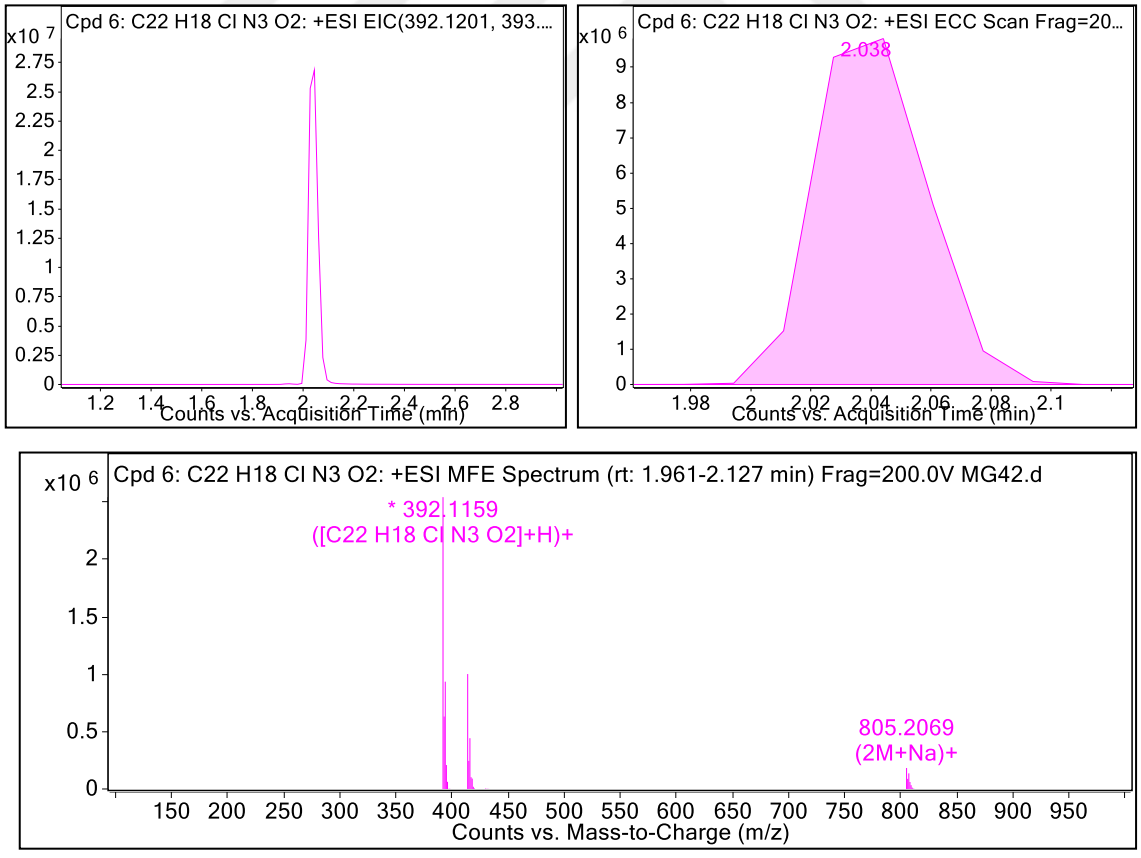
Şekil 5.8 Bileşik **3**'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.9 Bileşik **3**'ün ^1H NMR spektrumu (DMSO-d_6)

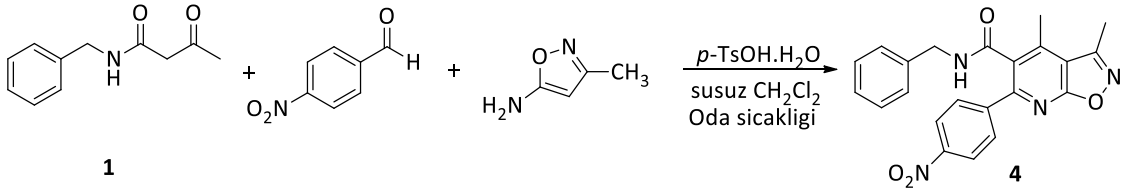


Şekil 5.10 Bileşik **3**'ün ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-d_6)



Şekil 5.11 Bileşik **3**'ün LC-MS/MS (QTOF) spektrumu

5.5 *N*-Benzil-6-(4-nitrofenil)-3,4-dimetilizoksazolo[5,4-*b*]piridin-5-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, $C_{22}H_{18}N_4O_4$)



1 4

Bileşik **1** (1 mmol, 191 mg) 10-15 mL CH_2Cl_2 içerisinde N_2 gazı altında oda sıcaklığında çözünene kadar karıştırıldı. Üzerine *p*-nitrobenzaldehit (1 mmol, 151 mg) ilave edildi. Bir süre daha karıştırıldıktan sonra 5-amino-3-metilizoksazol (1 mmol, 98 mg) eklendi. Son olarak *p*-TsOH.H_2O (0.1 mmol, 19 mg) ilave edildi. Reaksiyon TLC kontrolü ile 15 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü vakum altında uçuruldu. Katı madde metanol ve etanol ile yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. Bileşik **4** saf olarak elde edildi.

Renksiz katı; en.272-274˚C; R_f= 0.64 (2:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim= % 72.

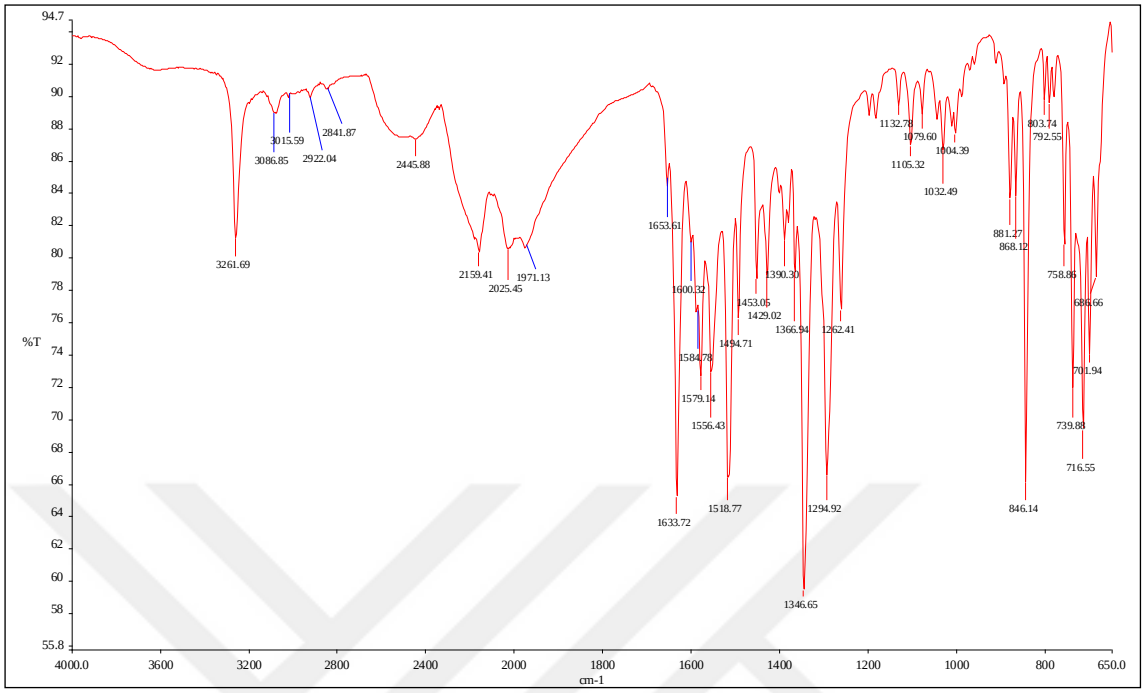
5.5.1 Bileşik 4'ün Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3261 (N-H gerilimi), 3082 ve 3020 (aromatik =CH gerilimleri), 2922 (alifatik, C-H gerilimi), 1633 (C=O gerilimi), 1601, 1579 ve 1556 (aromatik, C=C gerilimleri), 1518 ve 1346 (N=O gerilimleri), 1494, 1453 ve 1390 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1132 (C-N salınımı), 846 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 716 ve 686 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

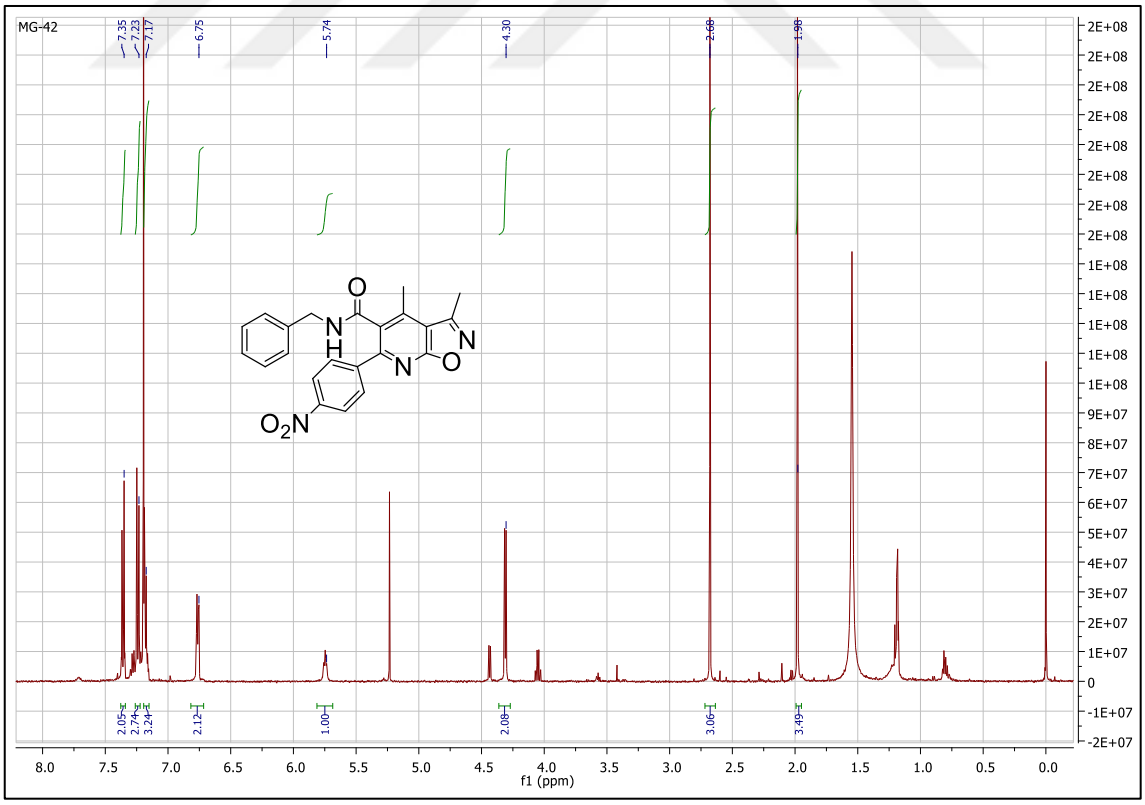
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.98 (s, 3H, CH_3), 2.68 (s, 3H, CH_3), 4.30 (d, J = 5.9 Hz, 2H, CH_2), 5.74 (brs, 1H, NH), 6.76 (dd, J = 1.9; 7.4 Hz, 2H, $H_{aromatik}$), 7.17-7.19 (m, 3H, $H_{aromatik}$), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H, $H_{aromatik}$), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H, $H_{aromatik}$) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ= 12.1 (CH_3), 22.8 (CH_3), 42.2 (CH_2), 123.0 (CAr), 126.5 (CAr), 126.7 (CAr), 127.3 (2xCAr), 127.9 (2xCAr), 129.4 (CAr), 129.6 (Cq), 130.5 (CAr), 138.3 (Cq), 139.6 (Cq), 142.1 (Cq), 155.7 (2xCq), 157.8 (2xCq), 165.7 (Cq), 168.0 (C=O) ppm.

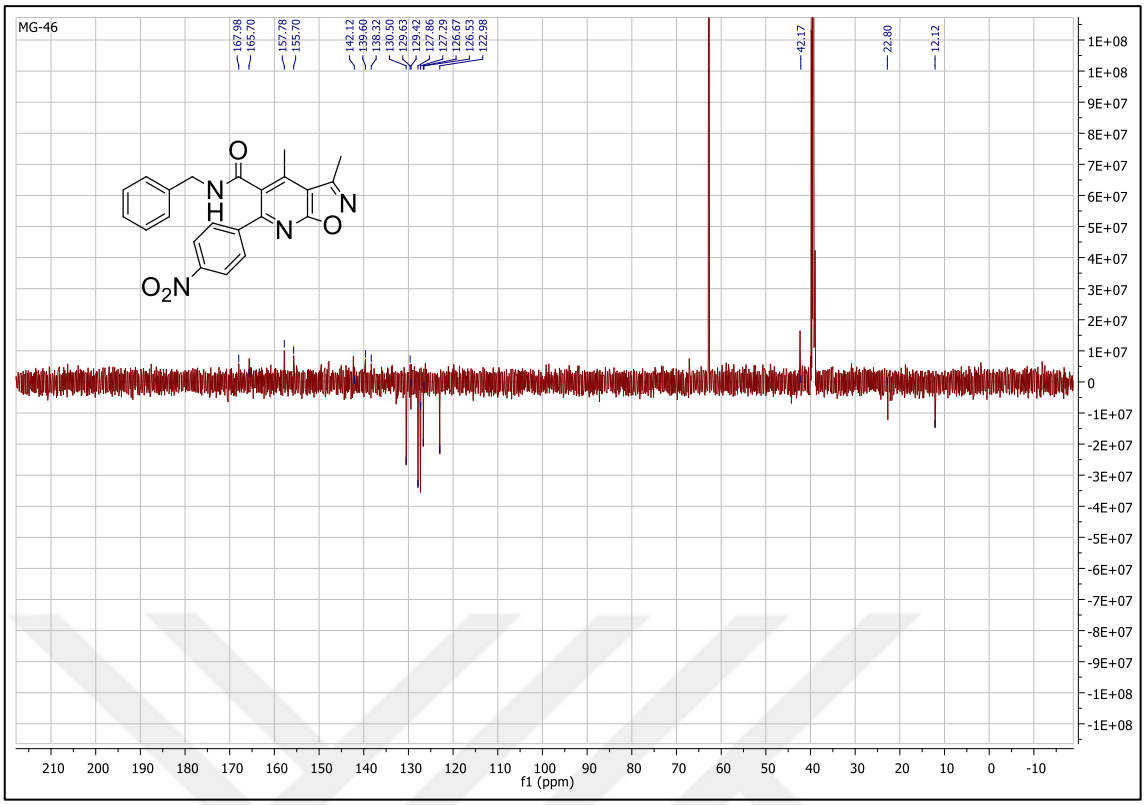
LC-MS/MSQTOF (ESI, 175.0 V): *m/z*= Hesaplanan 402.1328 [$C_{22}H_{18}N_4O_4$]; bulunan 403.1400 $[M+H]^+$.



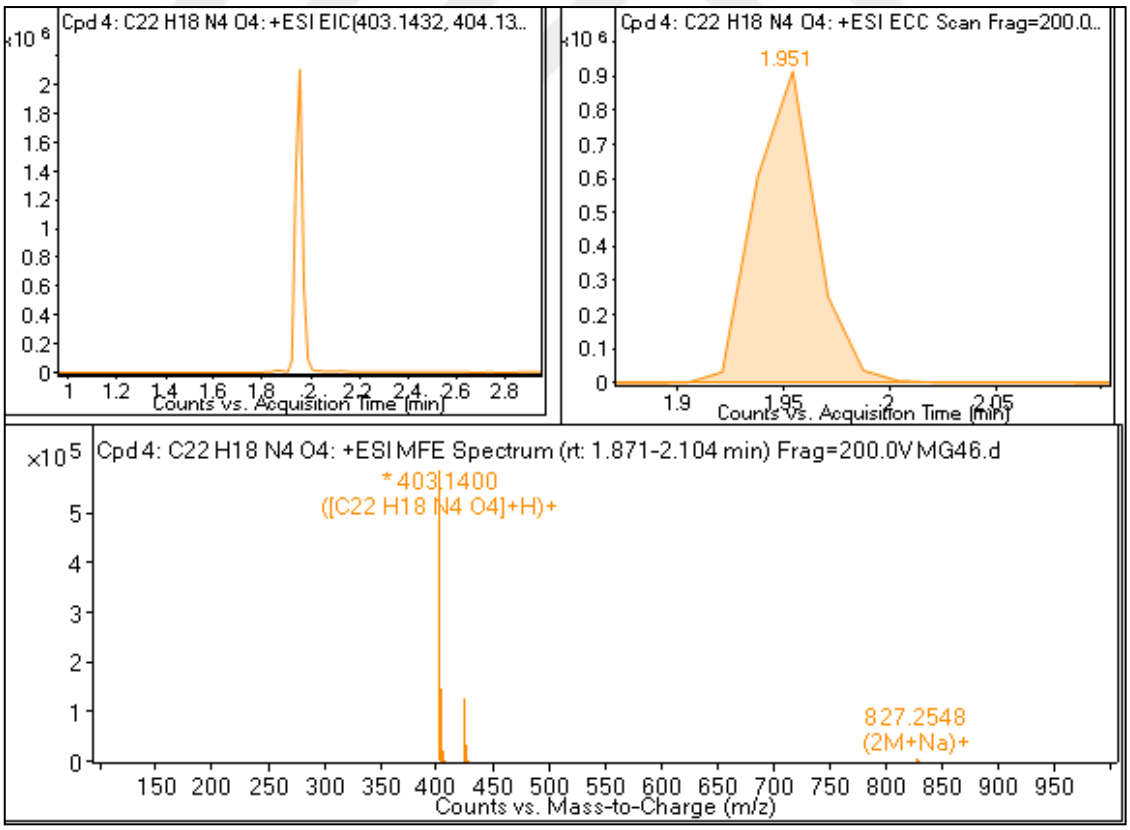
Şekil 5.12 Bileşik **4**'ün FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.13 Bileşik **4**'ün ^1H NMR spektrumu ($CDCl_3$)

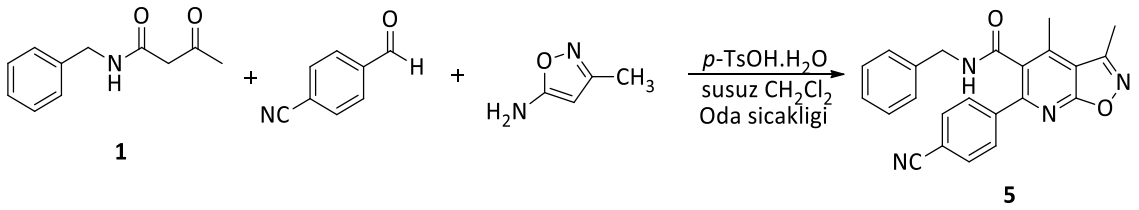


Şekil 5.14 Bileşik **4**'ün ^{13}C NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6)



Şekil 5.15 Bileşik **4**'ün LC-MS/MS(QTOF) spektrumu

5.6 *N*-Benzil-6-(4-siyanofenil)-3,4-dimetilizoksazolo[5,4-*b*]piridin-5-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, $C_{23}H_{18}N_4O_2$)



1 5

Bileşik **1** (1 mmol, 191 mg) 10-15 mL CH_2Cl_2 içerisinde N_2 gazı altında oda sıcaklığında çözünene kadar karıştırıldı. Üzerine *p*-siyanobenzaldehit (1 mmol, 131 mg) ilave edildi. Bir süre daha karıştırıldıktan sonra 5-amino-3-metilizoksazol (1 mmol, 98 mg) eklendi. Son olarak *p*-TsOH.H_2O (0.1 mmol, 19 mg) ilave edildi. Reaksiyon TLC kontrolü ile 20 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü vakum altında uçuruldu. Katı madde metanol ve etanol ile yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. Bileşik **5** saf olarak elde edildi.

Sarı katı; en.231-233˚C; R_f= 0.61 (2:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim= % 37.

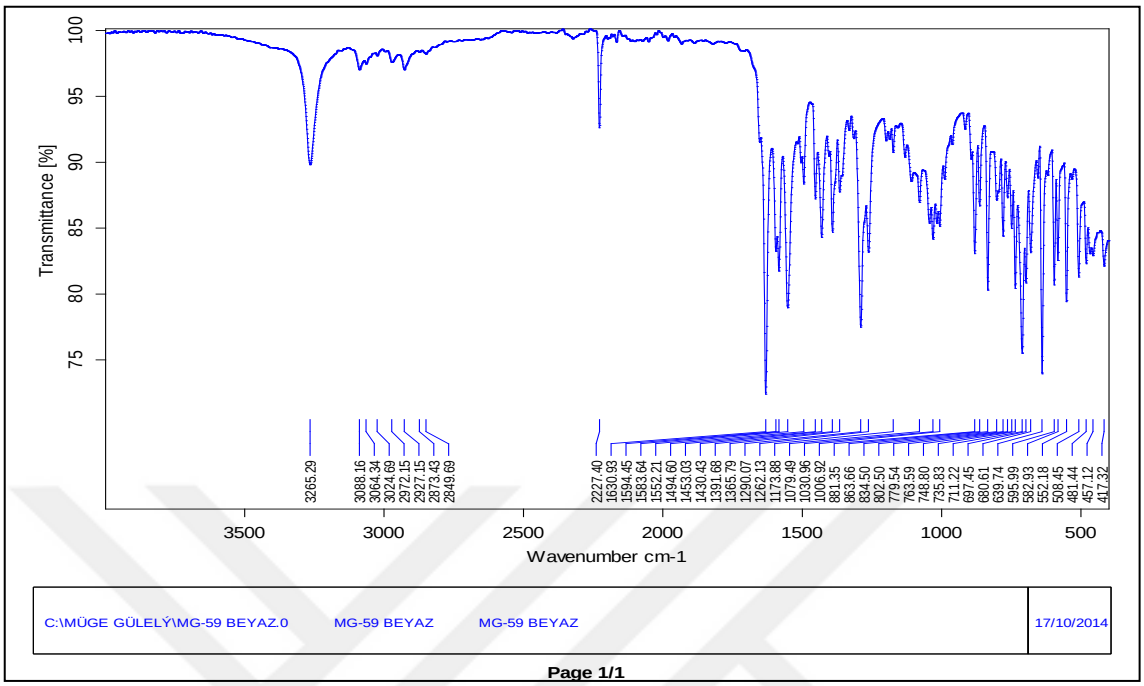
5.6.1 Bileşik 5'in Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3265 (N-H gerilimi), 3088, 3063 ve 3024 (aromatik, =CH gerilimleri), 2972, 2927 ve 2873 (alifatik, C-H gerilimleri), 2227 (C≡N gerilimi), 1630 (C=O gerilimi), 1594 ve 1583 (aromatik, C=C gerilimleri), 1494, 1430 ve 1391 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1173 (C-N salınımı), 879 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 732 ve 696 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

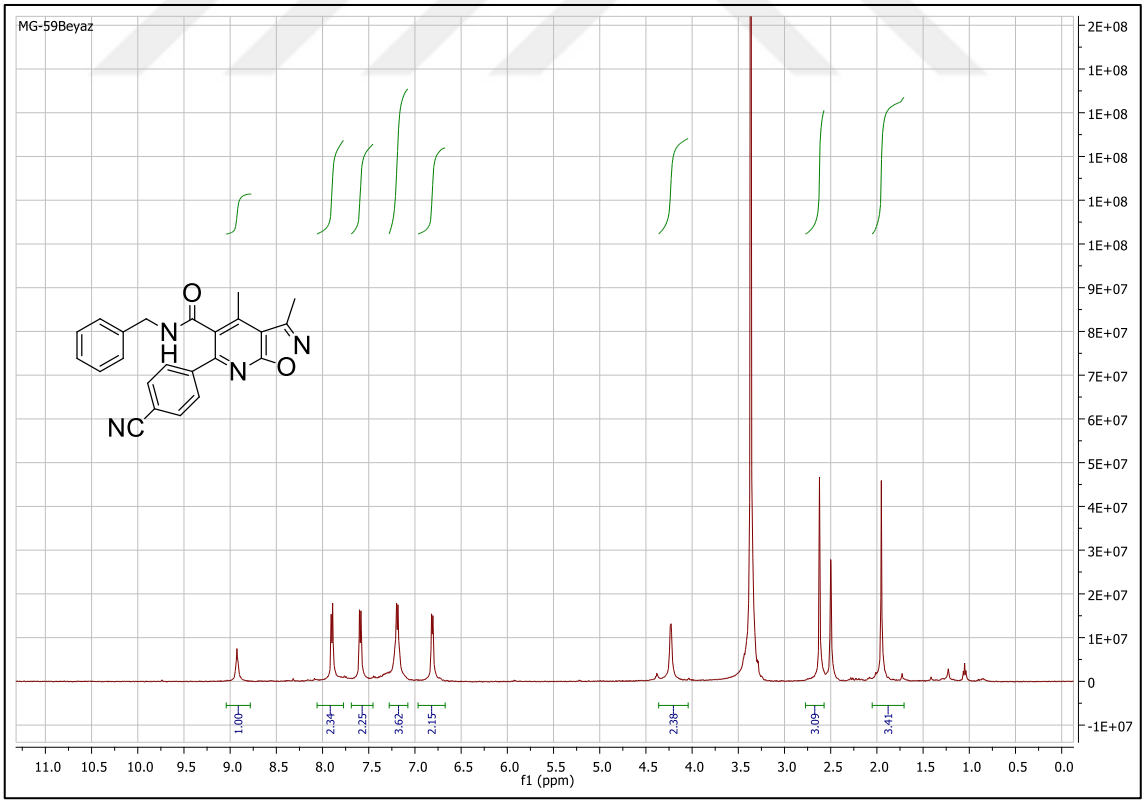
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ= 1.95 (s, 3H, CH_3), 2.62 (s, 3H, CH_3), 4.24 (brd, J= 4.41 Hz, 2H, CH_2), 6.81 (d, J= 6.94 Hz, 2H, $H_{aromatik}$), 7.17-7.21 (m, 3H, $H_{aromatik}$), 7.59 (d, J= 7.88 Hz, 2H, $H_{aromatik}$), 7.89 (d, J= 7.88 Hz, 2H, $H_{aromatik}$), 8.92 (brs, 1H, NH) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ= 12.0 (CH_3), 22.6 (CH_3), 42.3 (CH_2), 109.3 (Cq), 112.0 (Cq), 118.4 (2xCq), 126.7 (CAr), 127.1 (2xCAr), 128.0 (2xCAr), 129.6 (Cq), 130.0 (2xCAr), 131.8 (CAr), 137.7 (CAr), 138.3 (Cq), 142.6 (Cq), 155.7 (Cq), 157.7 (Cq), 165.7 (Cq), 167.9 (C=O) ppm.

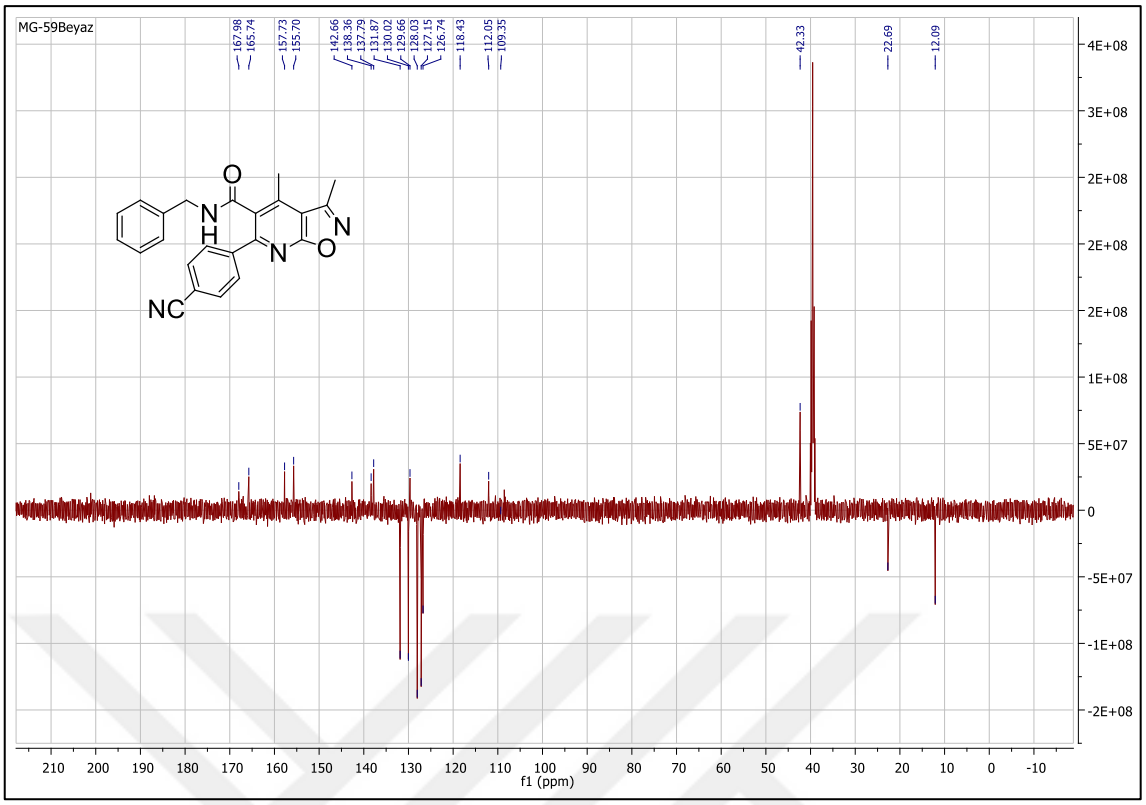
LC-MS/MSQTOF (ESI, 175.0 V): *m/z*= Hesaplanan 382.1417 [$C_{23}H_{18}N_4O_2$]; bulunan 383.1486 $[M+H]^+$.



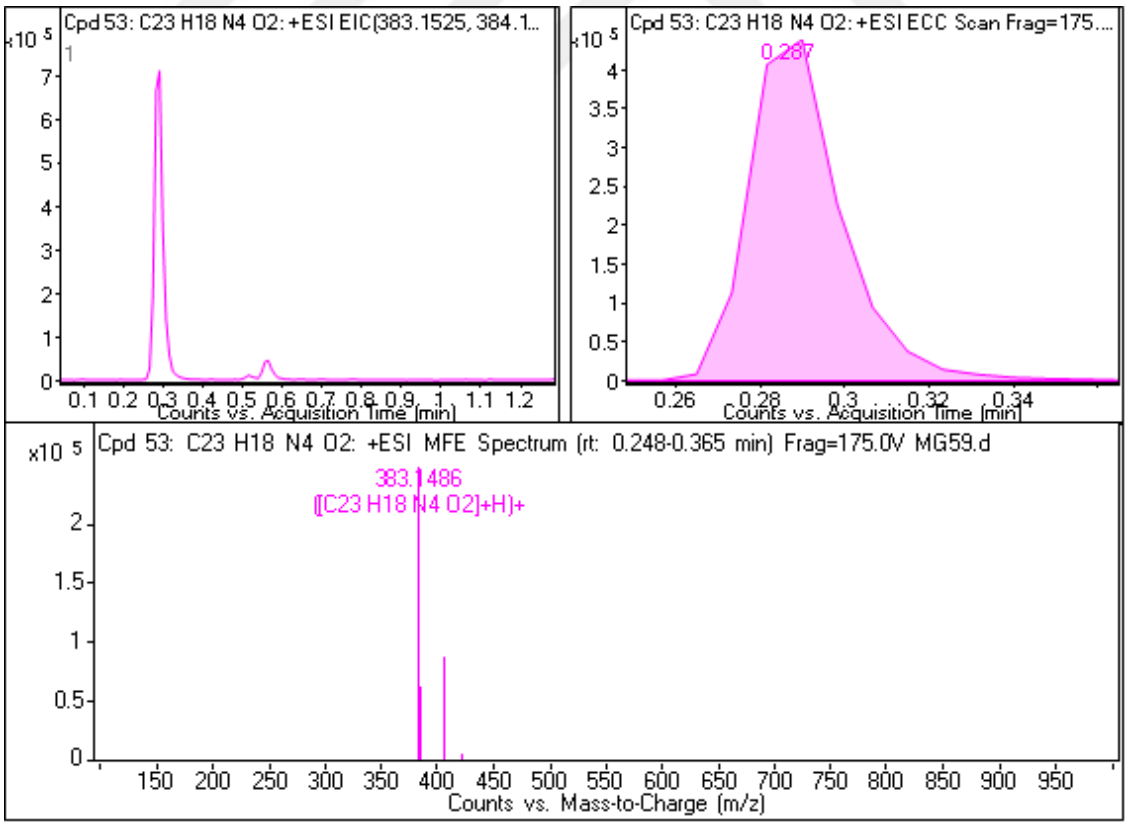
Şekil 5.16 Bileşik **5**'in FTIR spektrumu (ATR)



Şekil 5.17 Bileşik **5**'in ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-d_6)

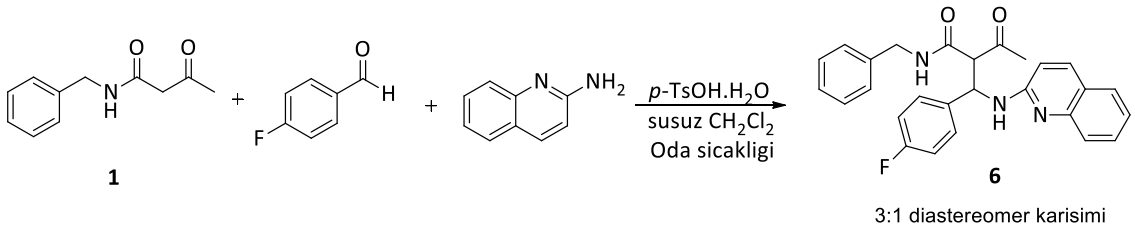


Şekil 5.18 Bileşik **5**'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6)



Şekil 5.19 Bileşik **5**'in LC-MS/MS(QTOF) spektrumu

5.7 *N*-Benzil-2-((4-florofenil)(kinolin-2-ilamino)metil)-3-oksobutanamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, diastereomer karışımı, $C_{27}H_{24}FN_3O_2$)



Bileşik **1** (1 mmol, 191 mg) 10-15 mL CH_2Cl_2 içerisinde N_2 gazı altında oda sıcaklığında çözünene kadar karıştırıldı. Üzerine *p*-florobenzaldehit (1 mmol, 124 mg) ilave edildi. Bir süre daha karıştırıldıktan sonra 2-aminokinolin (1 mmol, 144 mg) eklendi. Son olarak *p*-TsOH.H_2O (0.1 mmol, 19 mg) ilave edildi. Reaksiyon TLC kontrolü ile 24 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırıldı. Çözücü vakum altında uçuruldu. 3:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı katı; en.139-141˚C; R_f= 0.65 (2:1 etil asetat/n-hekzan); verim= % 42.

5.7.1 Bileşik 6'nın Spektroskopik Analiz Verileri

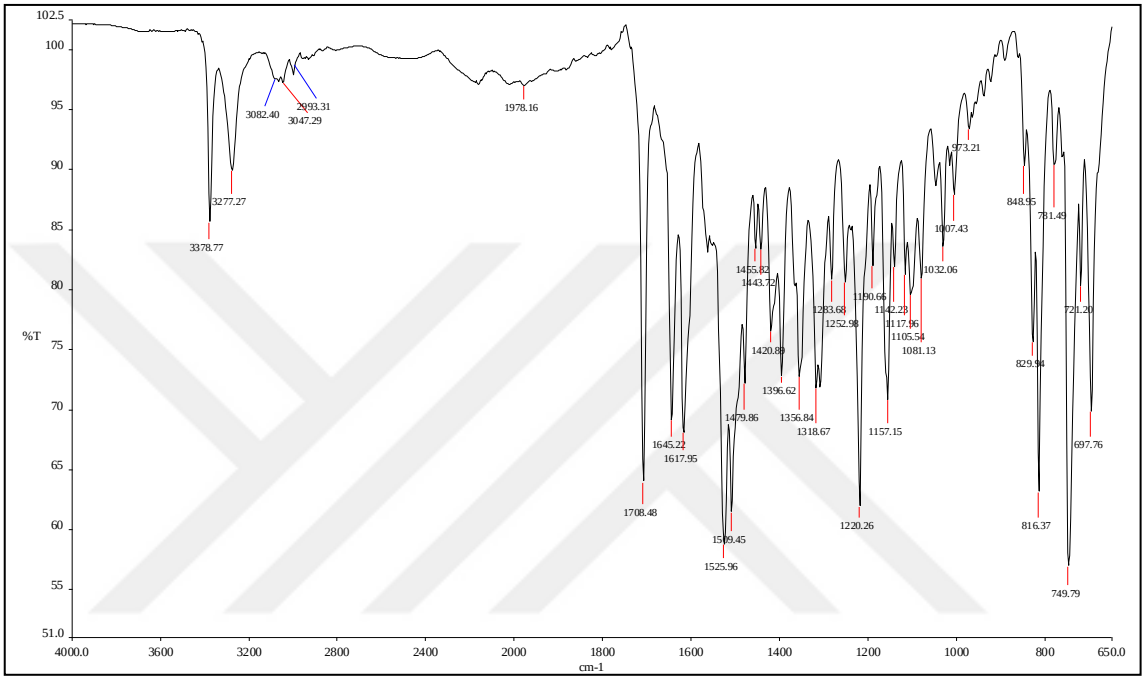
FTIR (ATR): ν= 3378 ve 3277 (N-H gerilimleri), 3082 ve 3047 (aromatik, =CH gerilimleri), 2993 ve 2856 (alifatik, C-H gerilimleri), 1708 (C=O gerilimi), 1645, 1617 ve 1525 (aromatik, C=C gerilimleri), 1455, 1443 ve 1396 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1157 (C-N salınımı), 816 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 749 ve 697 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ= 2.24 (s, 3H, CH_3), 3.92 (dd, J= 4.41; 15.4 Hz, 1H, CH_2), 4.00 (d, J= 11.98 Hz, 1H, CH), 4.18 (d, J= 11.35 Hz, 1H, CH), 4.33 (dd, J= 7.25; 15.4 Hz, 1H, CH_2), 6.04 (brs, 1H, NH), 6.67 (d, J= 6.93 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 6.74 (d, J = 9.14 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 7.08-7.19 (m, 6H, $H_{aromatik}$), 7.45-7.49 (m, 1H, $H_{aromatik}$), 7.51-7.56 (m, 3H, $H_{aromatik}$), 7.60 (d, J= 7.25 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 7.73 (d, J= 9.45 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 7.83 (d, J= 8.82 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 8.76 (brs, 1H, NH) ppm.

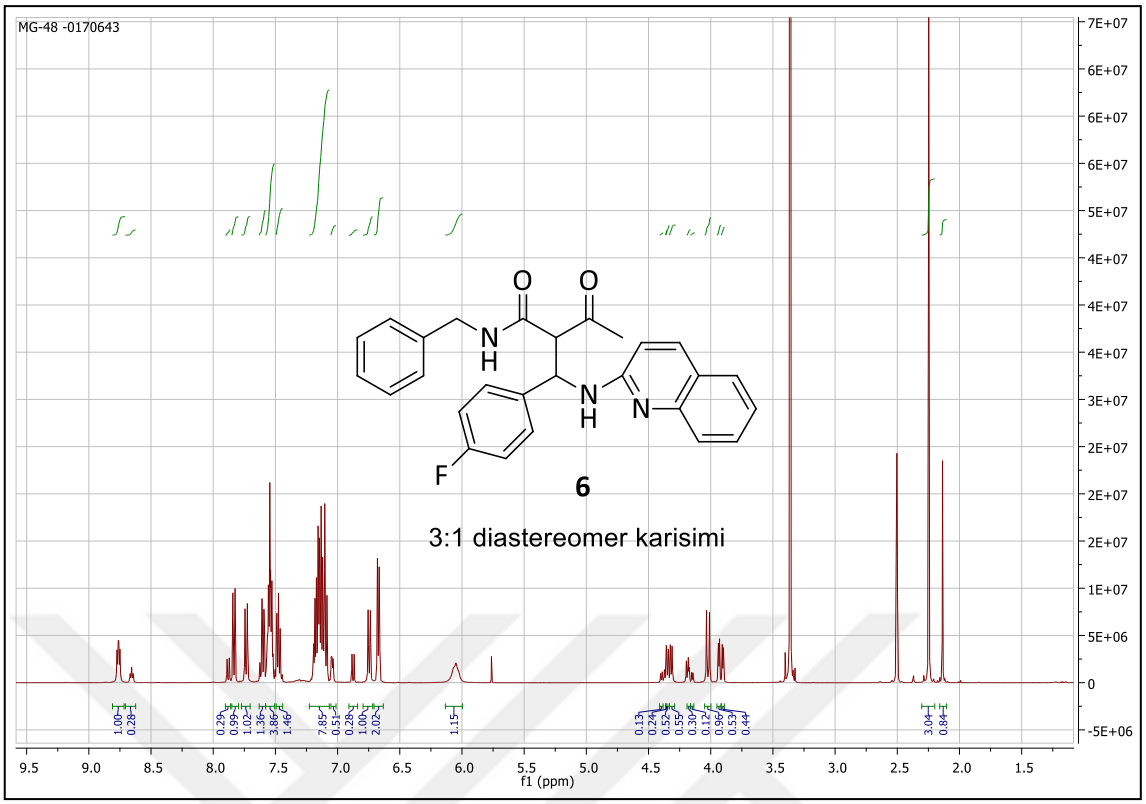
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6, Diastereomer karışımı): δ= 27.9 (CH_3), 41.9 (CH_2), 52.8 (CH), 67.0 (CH), 114.5 (CAr), 114.7 (CAr), 121.6 (CAr), 123.0 (Cq), 125.9

(CAr), 126.6 (2xCAr), 126.9 (CAr), 127.4 (CAr), 127.9 (2xCAr), 128.1 (CAr), 129.1 (CAr), 129.8 (CAr), 129.9 (CAr), 136.5 (CAr), 137.6 (Cq), 137.7 (Cq), 138.6 (Cq), 147.4 (Cq), 155.8 (Cq), 161.3 (Cq, J_{CF}= 248 Hz), 165.6 (amid C=O), 202.8 (C=O) ppm.

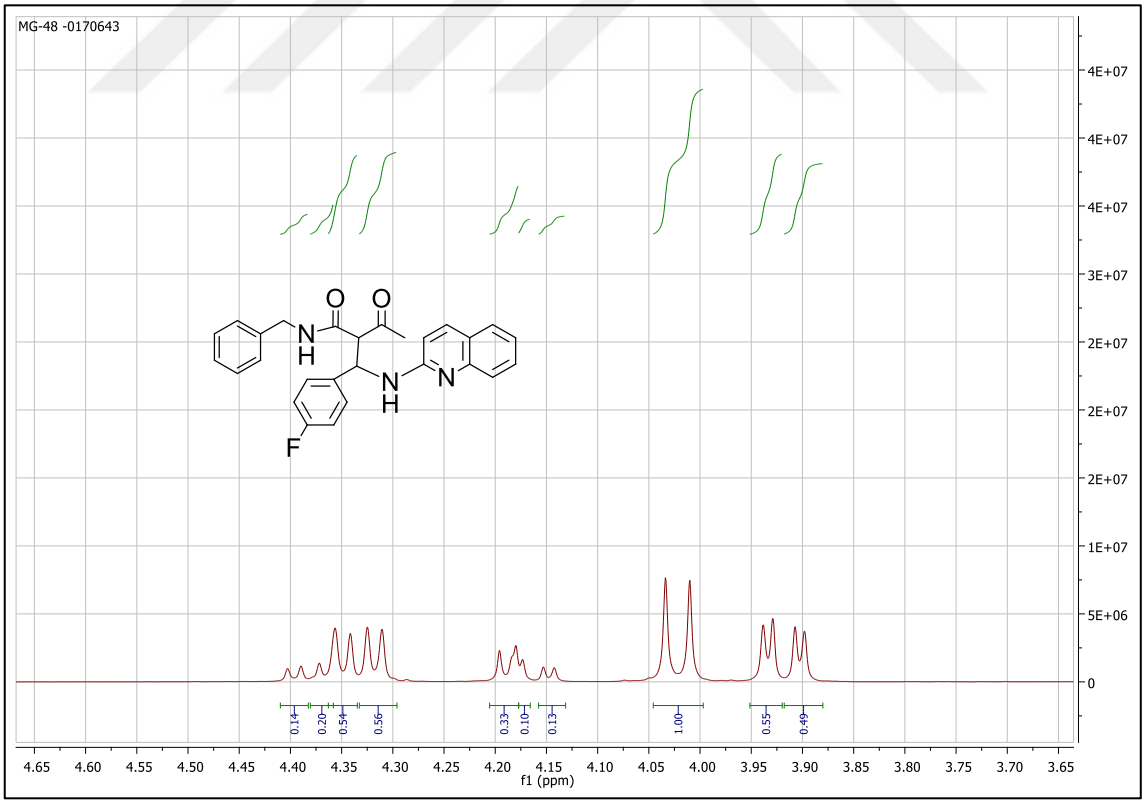
LC-MS/MSQTOF (ESI, 175.0 V): *m/z*= Hesaplanan 441.1868 [$C_{27}H_{24}FN_3O_2$]; bulunan 442.1935 $[M+H]^+$.



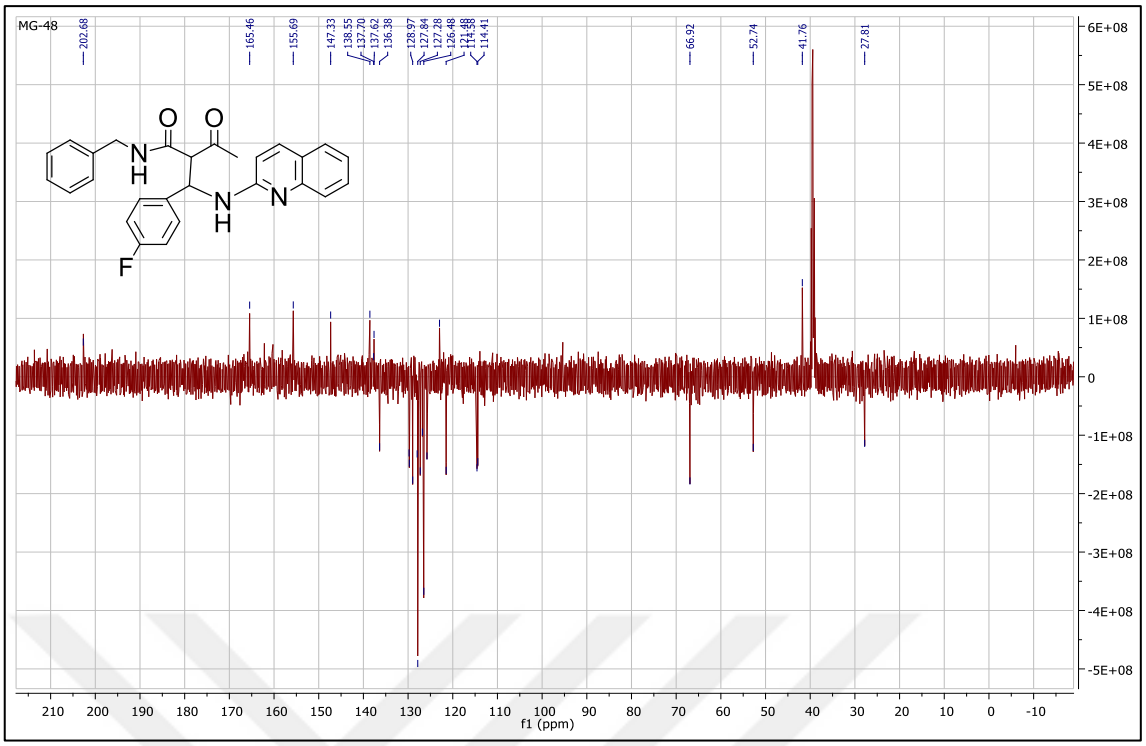
Şekil 5.20 Bileşik **6**'nın FTIR spektrumu (ATR)



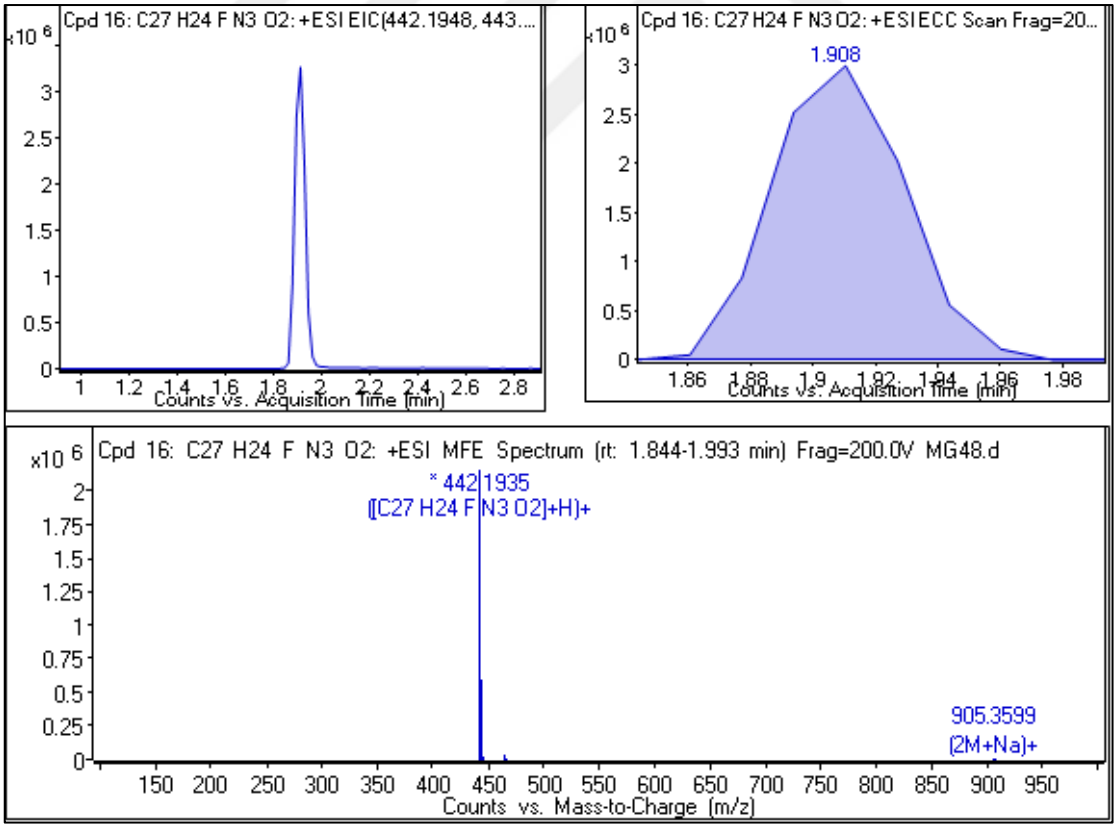
Şekil 5.21 Bileşik **6**'nın ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-d_6)



Şekil 5.22 Bileşik **6**'nın ^{1}H NMR spektrumu (alifatik bölge büyütülmüş görüntüsü) (DMSO-d_6)

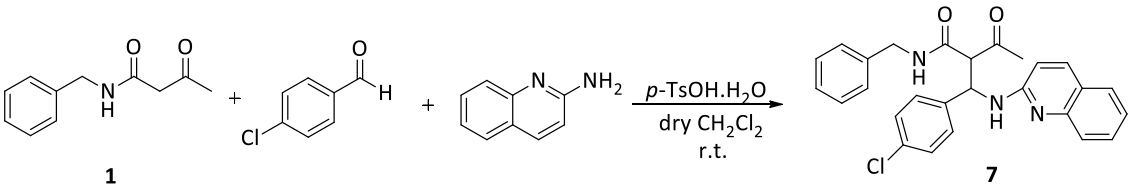


Şekil 5.23 Bileşik **6**'nın ^{13}C NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6)



Şekil 5.24 Bileşik **6**'nın LC-MS/MS(QTOF) spektrumu

5.8 *N*-Benzil-2-((4-klorofenil)(kinolin-2-ilamino)metil)-3-oksobutanamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7, $C_{27}H_{24}ClN_3O_2$)



1 7

Bileşik **1** (1 mmol, 191 mg) 10-15 mL CH_2Cl_2 içerisinde N_2 atmosferi altında oda sıcaklığında çözünene kadar karıştırıldı. Üzerine *p*-klorobenzaldehit (1 mmol, 140.5 mg) ilave edildi. Bir süre daha karıştırıldıktan sonra 2-aminokinolin (1 mmol, 144 mg) eklendi. Son olarak *p*-TsOH.H_2O (0.1 mmol, 19 mg) ilave edildi. Reaksiyon 20 gün oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC kontrolleri yapıldı. Çözücü vakum altında uçuruldu. EtOH ile yıkanarak Bileşik **7** saf olarak elde edildi.
Beyaz katı; en.142-146˚C; R_f= 0.58 (2:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim= %65.

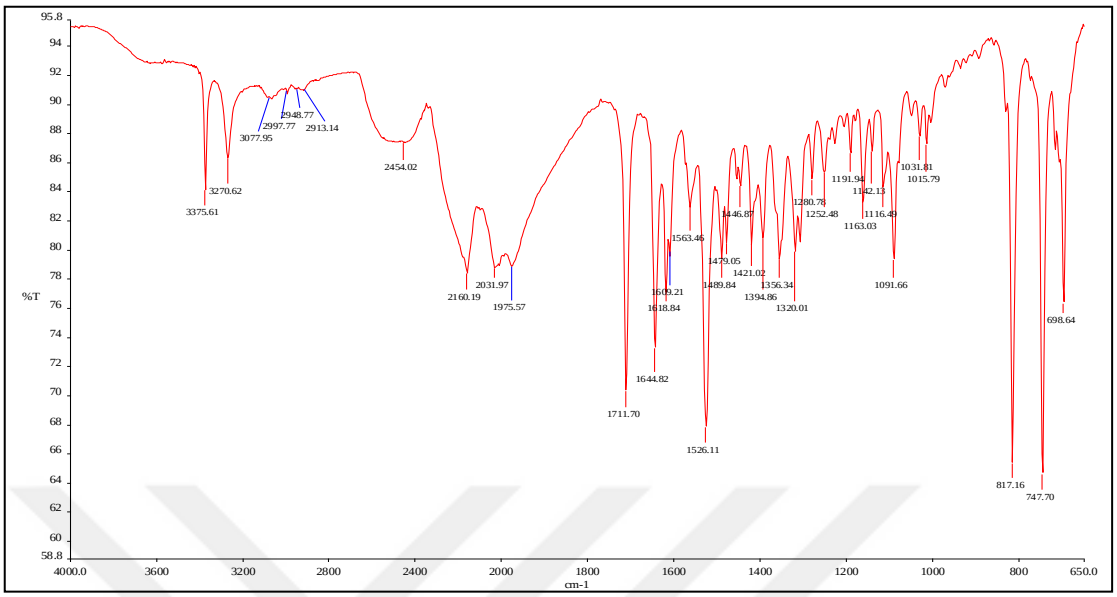
5.8.1 Bileşik 7'nin Spektroskopik Analiz Verileri

FTIR (ATR): ν= 3375 ve 3270 (N-H gerilimleri), 3077 ve 3072 (aromatik, =CH gerilimleri), 2997, 2948 ve 2913 (alifatik, C-H gerilimleri), 1711 (C=O gerilimi), 1644, 1618, 1609 ve 1563 (aromatik, C=C gerilimleri), 1489, 1479 ve 1394 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1163 (C-N salınımı), 817 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 747 ve 698 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

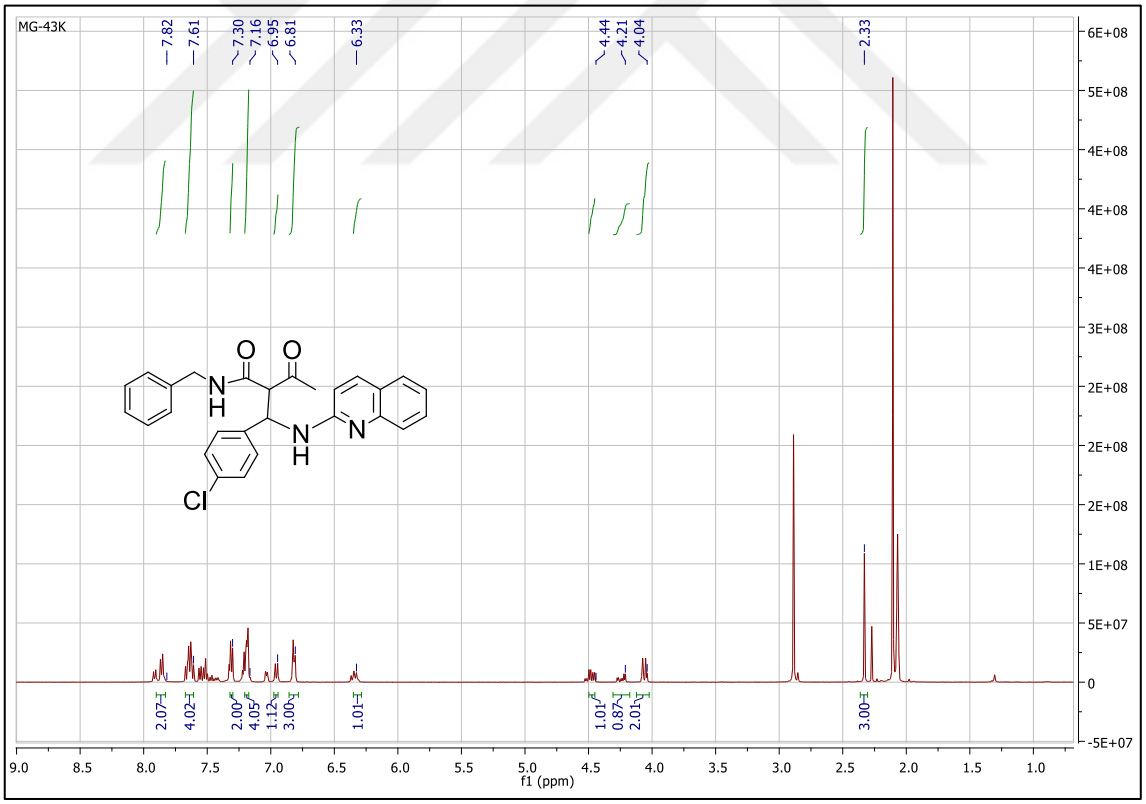
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ= 2.33 (s, 3H, CH_3), 4.04-4.10 (m, 2H, CH_2), 4.21-4.29 (m, 1H, CH), 4.44-4.51 (m, 1H, CH), 6.32 (brs, 1H, NH), 6.80-6.85 (m, 3H, $H_{aromatik}$), 6.94 (brs, 1H, NH), 7.16-7.23 (m, 4H, $H_{aromatik}$), 7.30-7.34 (m, 2H, $H_{aromatik}$), 7.60-7.67 (m, 4H, $H_{aromatik}$), 7.81-7.90 (m, 2H, $H_{aromatik}$) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ= 31.3 (CH_3), 46.8 (CH_2), 58.1 (CH), 72.3 (CH), 117.1 (CAr), 126.3 (CAr), 126.4 (Cq), 128.0 (2xCAr), 130.6 (CAr), 130.8 (CAr), 131.2 (CAr), 131.4 (CAr), 131.8 (CAr), 132.4 (2xCAr), 133.4 (CAr), 134.0 (CAr), 134.2 (CAr), 136.4 (CAr), 141.1 (Cq), 143.1 (Cq), 145.0 (Cq), 152.3 (Cq), 160.2 (Cq), 170.3 (C=O), 798.5 (C=O) ppm.

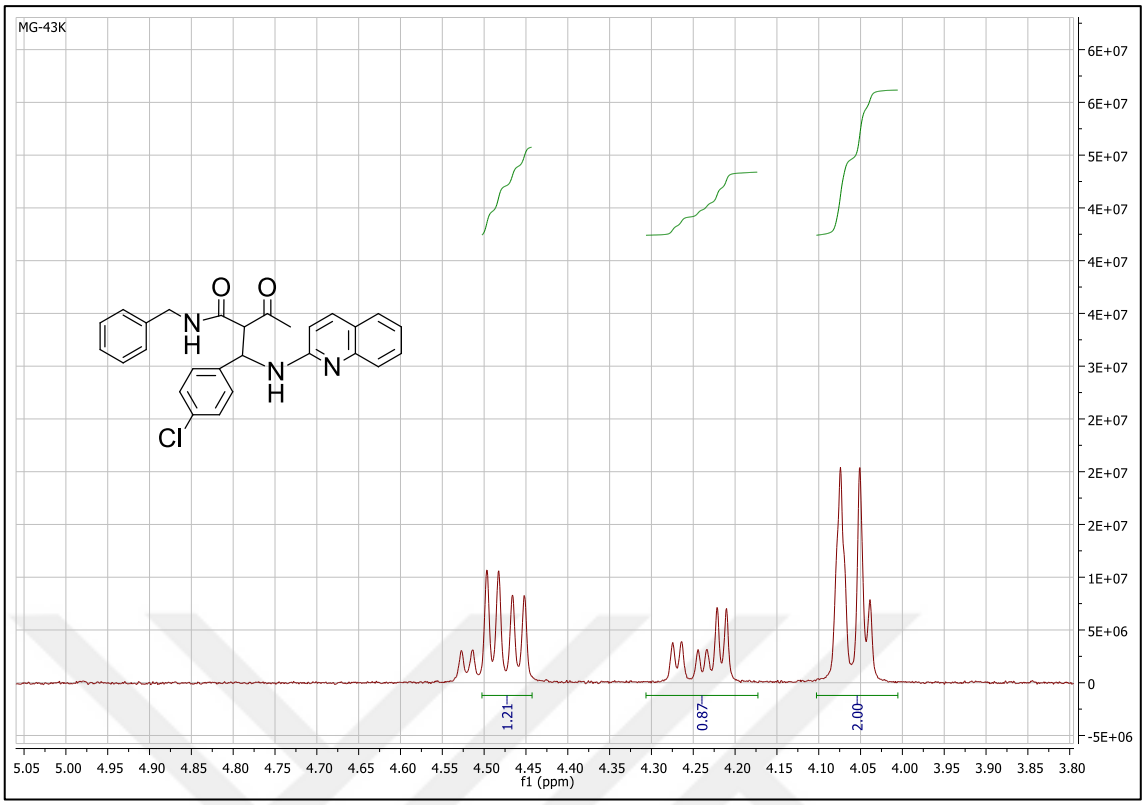
LC-MS/MSQTOF (ESI, 175.0 V): *m/z*= Hesaplanan 457.1543[$C_{27}H_{24}ClN_3O_2$]; bulunan 458.1604 $[M+H]^+$.



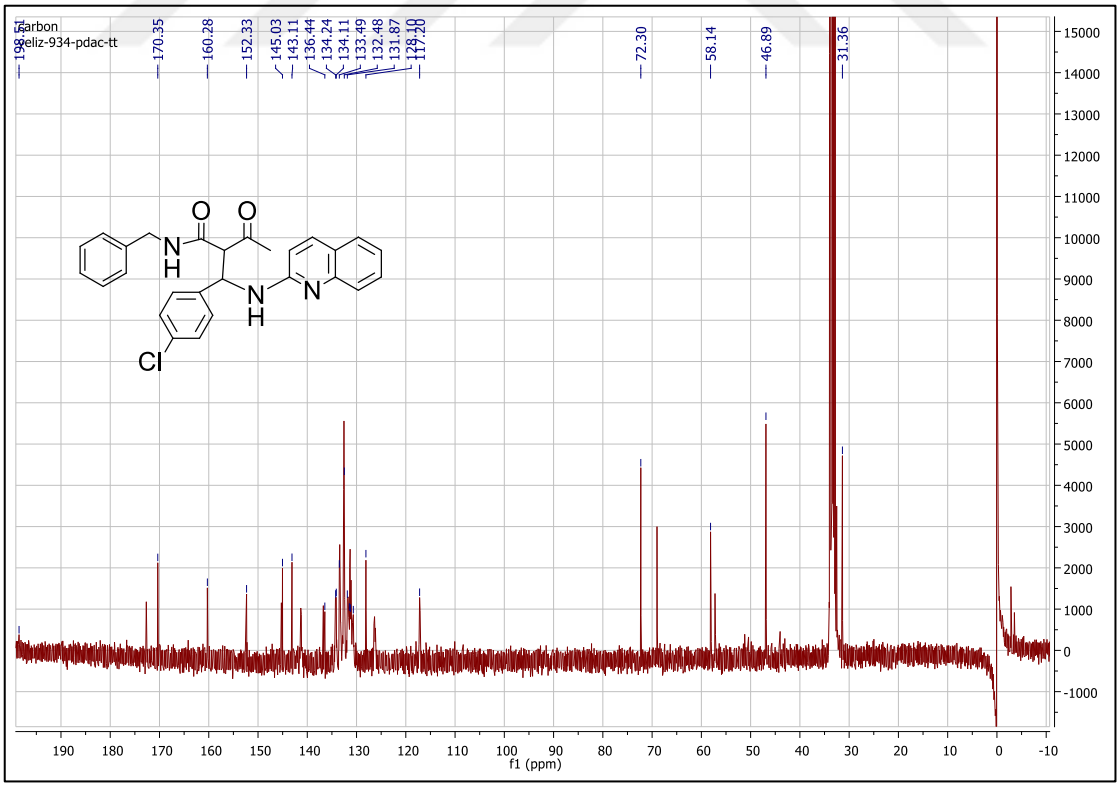
Şekil 5.25 Bileşik **7**'nin FTIR spektrumu (ATR)



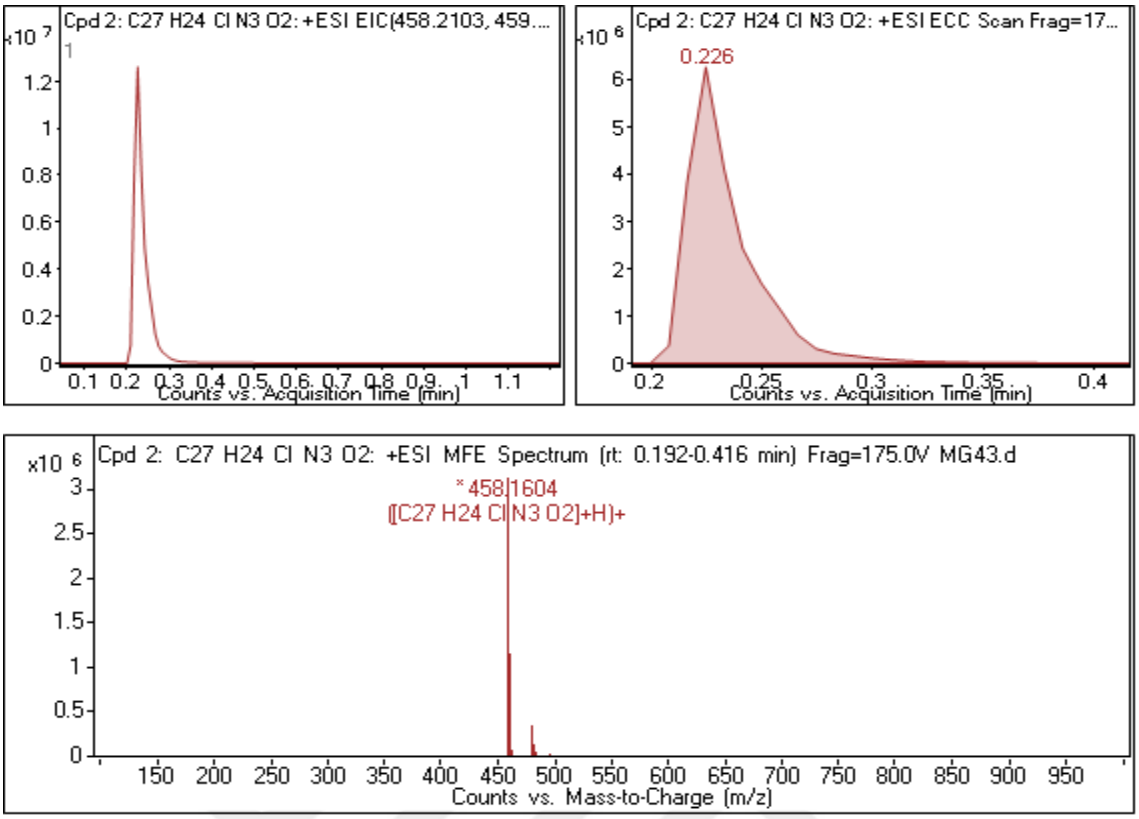
Şekil 5.26 Bileşik **7**'nin ^1H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.27 Bileşik **7**'nin ^{1}H NMR spektrumu (alifatik bölge büyütülmüş görüntüsü) ($CDCl_3$)

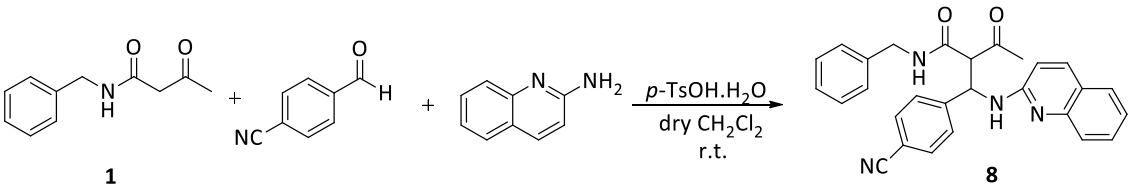


Şekil 5.28 Bileşik **7**'nin ^{13}C NMR spektrumu (DMSO-d_6)



Şekil 5.29 Bileşik **7**'nin LC-MS/MS(QTOF) spektrumu

5.9 *N*-Benzil-2-((4-siyanofenil)(kinolin-2-ilamino)metil)-3-oksobutanamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 8, $C_{28}H_{24}N_4O_2$)



1 **8**

Bileşik **1** (1 mmol, 191 mg) 10-15 mL CH_2Cl_2 içerisinde N_2 atmosferi altında oda sıcaklığında çözünene kadar karıştırıldı. Üzerine *p*-siyanobenzaldehit (1 mmol, 131 mg) ilave edildi. Bir süre daha karıştırıldıktan sonra 2-aminokinolin (1 mmol, 144 mg) eklendi. Son olarak *p*-TsOH.H_2O (0.1 mmol, 19 mg) ilave edildi. Reaksiyon 12 gün oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC kontrolleri yapıldı. Çözücü vakum altında uçuruldu. EtOH ile yıkanarak Bileşik **8** saf olarak elde edildi.

Renksiz katı; en.178-181˚C; R_f= 0.60 (2:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim= % 47.

5.9.1 Bileşik 8'in Spektroskopik Analiz Verileri

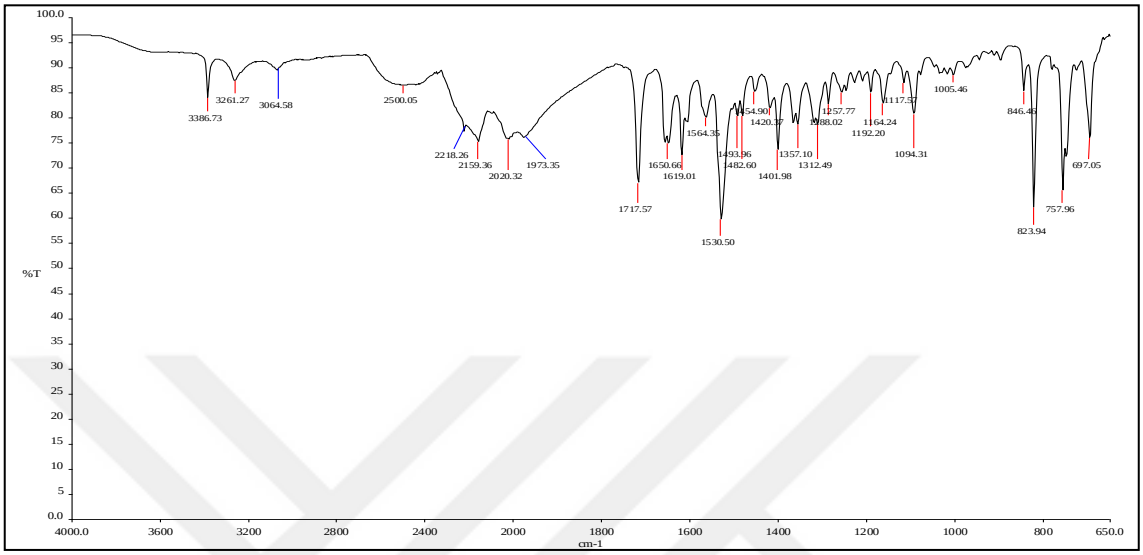
FTIR (ATR): ν= 3386 ve 3261 (N-H gerilimleri), 3064 (aromatik, =CH gerilimi), 2218 (C≡N gerilimi), 1717 (C=O gerilimi), 1650, 1619 ve 1530 (aromatik, C=C gerilimleri), 1482, 1401 ve 1357 (alifatik, CH eğilimleri), 1164 (C-N salınımı), 823 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 757 ve 697 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ= 2.25 (s, 3H, CH_3), 3.90 (dd, J= 4.41, 15.44 Hz, 1H, CH_2), 4.06 (d, J= 11.66 Hz, 1H, CH), 4.23 (d, J= 7.56 Hz, 1H, CH), 4.31 (dd, J= 6.93, 15.13 Hz, 1H, CH_2), 6.03 (brs, 1H, NH), 6.66 (d, J= 6.93 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 6.75 (d, J= 8.82 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 7.01 (dd, J= 2.20; 5.99 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 7.12-7.19 (m, 4H, $H_{aromatik}$), 7.46 (ddd, J= 1.57; 8.19; 15.1 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 7.53 (d, J= 8.19 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 7.59 (d, J= 8.19 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 7.66-7.70 (m, 3H, $H_{aromatik}$), 7.83 (t, J= 8.19 Hz, 2H, $H_{aromatik}$), 8.80 (brs, 1H, NH) ppm.

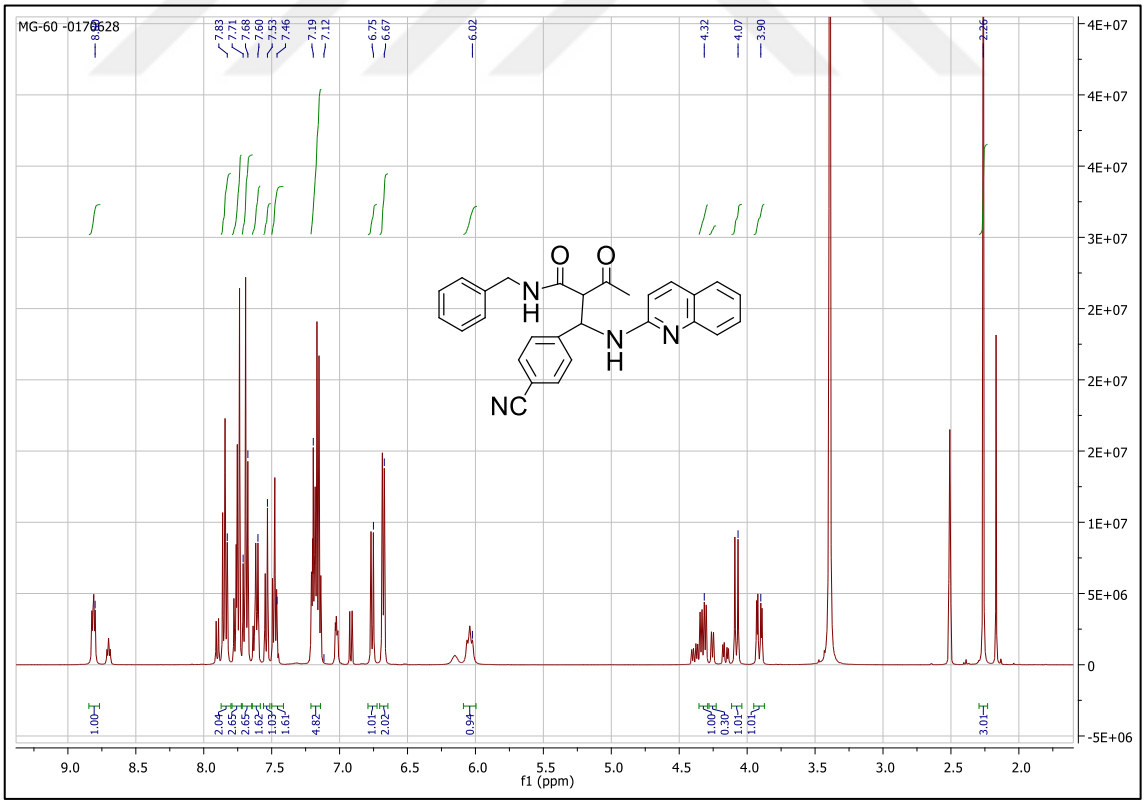
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ= 28.1 (CH_3), 41.8 (CH_2), 53.3 (CH), 66.1 (CH), 109.7 (Cq), 118.8 (Cq), 121.7 (CAr), 123.1 (Cq), 125.7 (CAr), 125.8 (CAr), 126.6 (2xCAr), 126.8 (CAr), 127.4 (CAr), 127.9 (CAr), 128.0 (CAr), 128.3 (CAr), 129.0

(CAr), 129.1 (CAr), 131.8 (CAr), 131.9 (CAr), 136.6 (CAr), 138.5 (Cq), 147.2 (Cq), 147.6 (Cq), 155.6 (Cq), 165.1 (C=O), 202.1 (C=O) ppm.

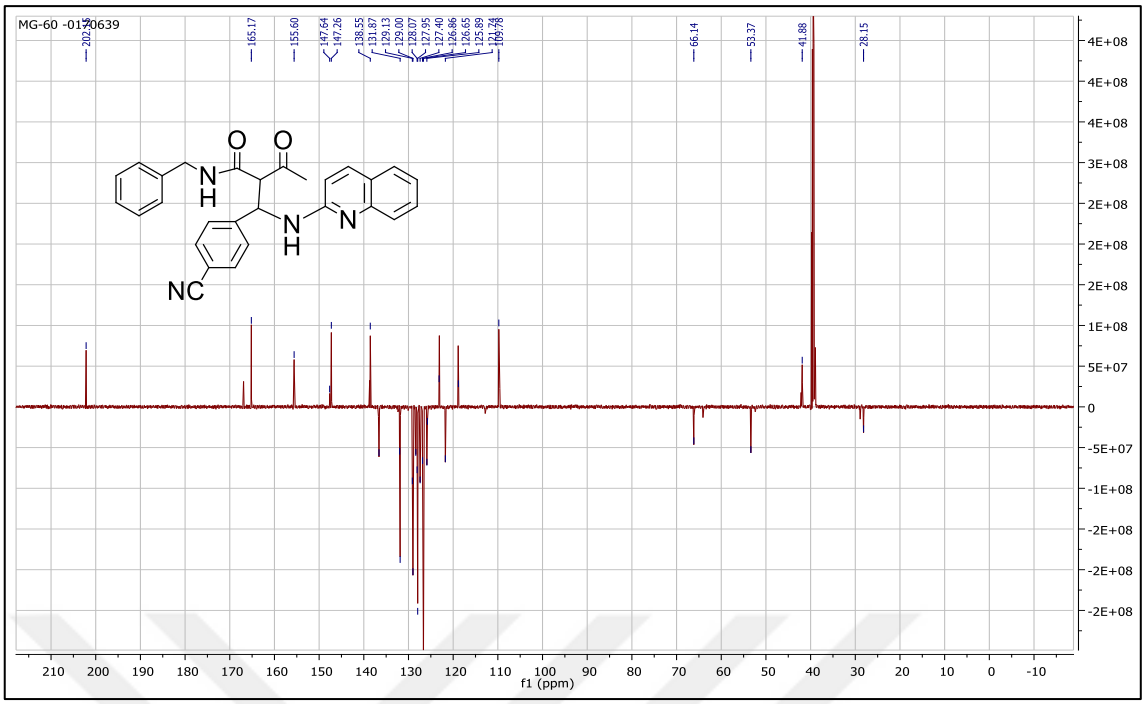
LC-MS/MSQTOF (ESI, 175.0 V): *m/z*= Hesaplanan 446.1744 [$C_{28}H_{24}N_4O_2$]; bulunan 447.1815 $[M+H]^+$.



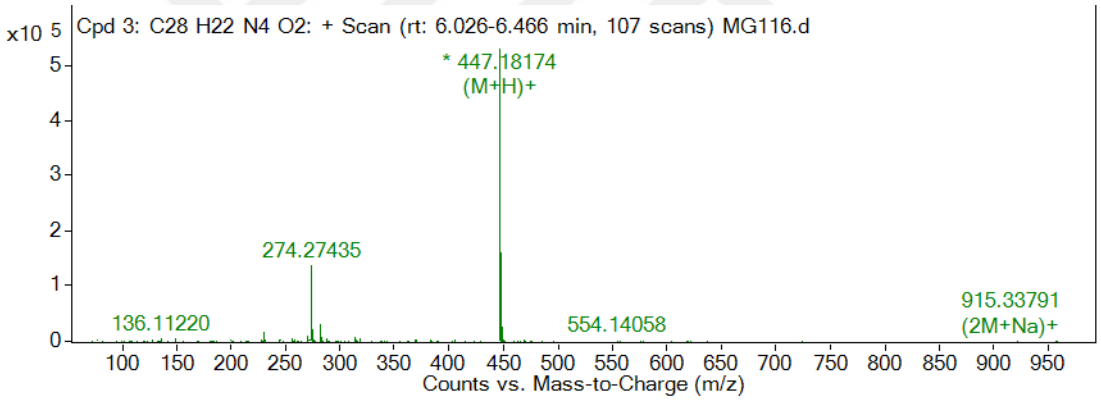
Şekil 5.30 Bileşik **8**'in FTIR spektrumu (ATR)

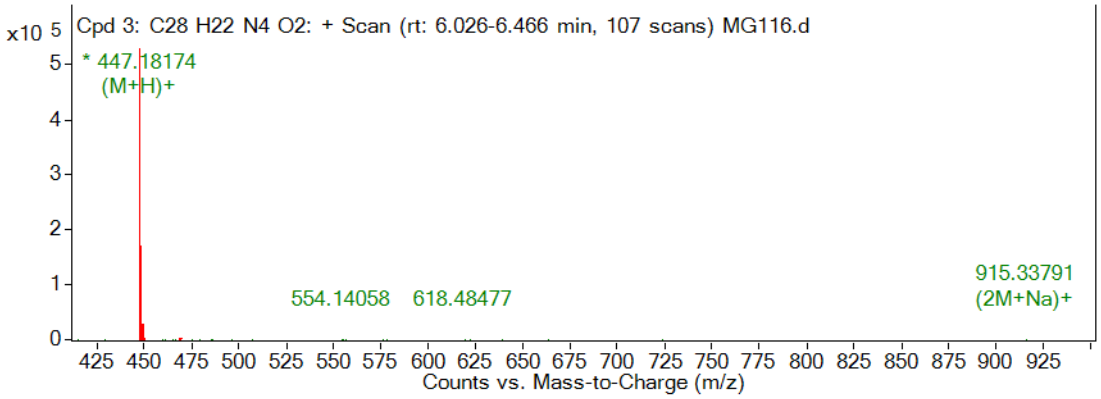


Şekil 5.31 Bileşik **8**'in ^{1}H NMR spektrumu (DMSO-d_6)



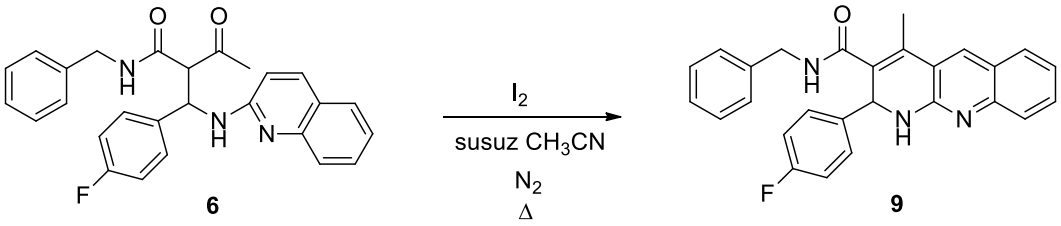
Şekil 5.32 Bileşik **8**'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu (DMSO-d_6)





Şekil 5.33 Bileşik **8**'in LC-MS/MS(QTOF) spektrumu

5.10 *N*-Benzil-2-(4-florofenil)-4-metil-1,2-dihidrobenzo[*b*][1,8]naftiridin-3-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 9, $C_{27}H_{22}FN_3O$)



Bileşik **6** (0.011 mmol, 50 mg) 5 mL susuz CH_3CN içerisinde N_2 atmosferi altında çözüldü ve 82˚C de geri soğutucu altında karıştırıldı. Üzerine iyot (0.033 mmol, 8.316 mg) ilave edildi. 2 gün sonunda TLC çalışmalarına göre reaksiyon sonlandırıldı. $Na_2S_2O_3$ çözeltisi ve etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. 5:1 Etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı yağ; R_f= 0.32 (5:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim= % 36.

5.10.1 Bileşik 9'un Spektroskopik Analiz Verileri

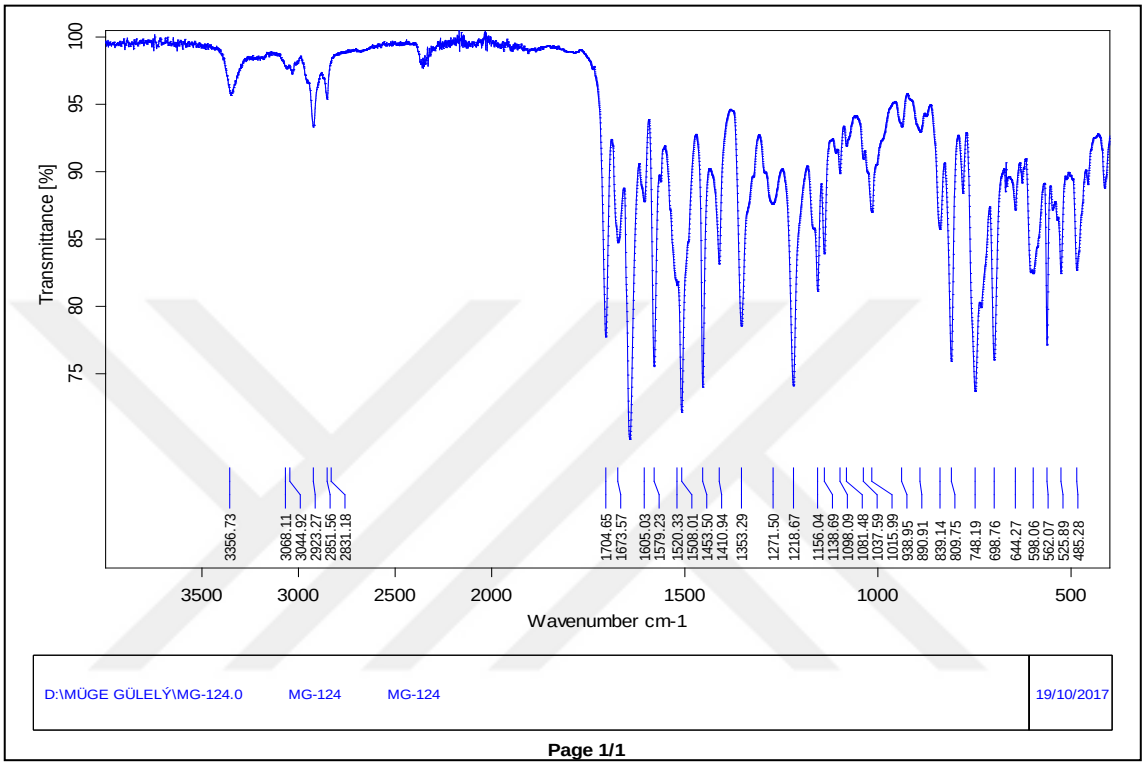
FTIR (ATR): ν= 3356 (N-H gerilimi), 3068 ve 3044 (aromatik, =CH gerilimleri), 2962, 2923 ve 2851 (alifatik, C-H gerilimleri), 1704 (C=O gerilimi), 1673, 1605 ve 1579 (aromatik C=C gerilimleri), 1453, 1410 ve 1353 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1156 (C-N salınımı), 839 (1,4-disubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 748 ve 698 (monosubstitue aromatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 2.43 (s, 3H, CH_3), 3.70 (dd, J = 5.35; 14.50 Hz, 1H, CH_2), 4.07 (dd, J = 5.35; 14.50 Hz, 1H, CH_2), 5.41 (s, 1H, CH), 6.27 (d, J = 8.19 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 6.74 (d, J = 9.77 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 6.90-6.92 (m, 2H, $H_{aromatik}$), 6.94-6.97 (m, 2H, $H_{aromatik}$), 6.98-7.03 (m, 2H, $H_{aromatik}$), 7.22-7.25 (m, 4H, $H_{aromatik}$ ve NH), 7.37-7.40 (m, 3H, $H_{aromatik}$), 7.99 (brs, 1H, NH) ppm.

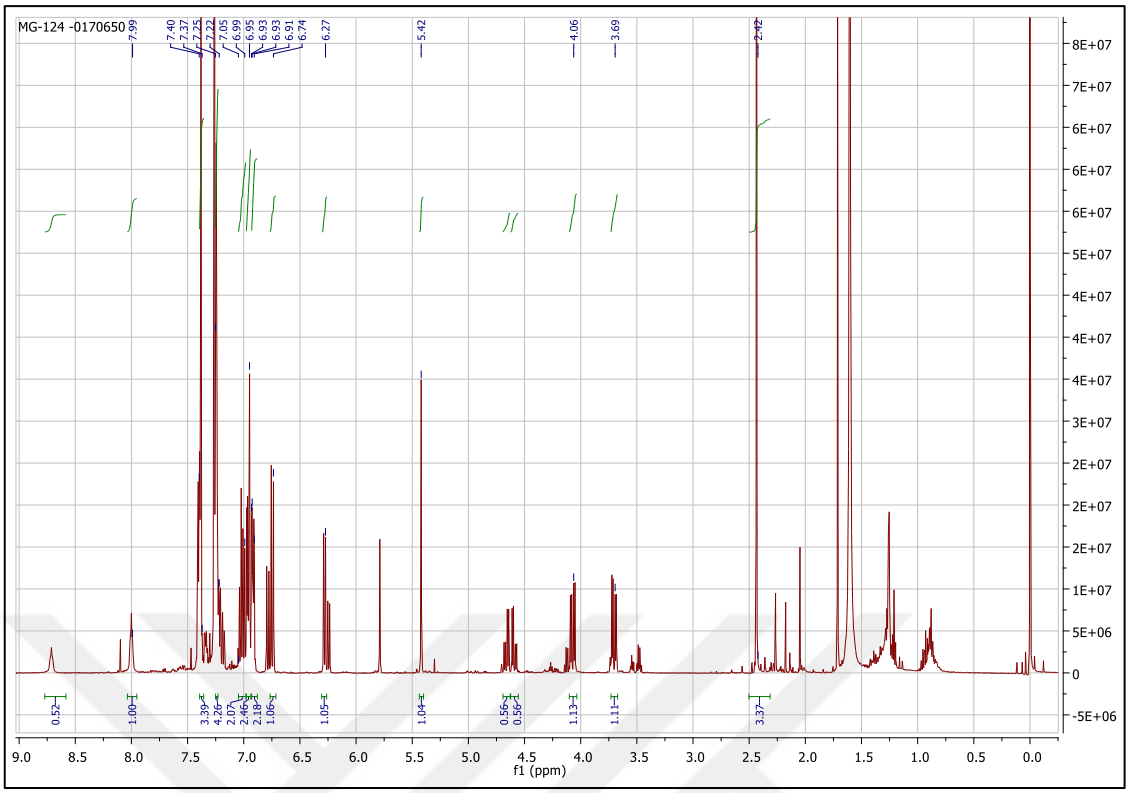
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ= 26.0 (CH_3), 29.7 (CH_3), 43.7 (CH_2), 44.1 (CH_2), 82.0 (CH), 111.8 (CAr), 111.9 (CAr), 114.9 (CAr), 115.1 (CAr), 115.3 (CAr), 115.5 (CAr), 116.9 (CAr), 117.1 (CAr), 121.5 (Cq), 121.6 (CAr), 121.7 (CAr), 127.5 (CAr), 127.8 (CAr), 127.9 (CAr), 128.1 (CAr), 128.6 (CAr), 128.9 (CAr), 129.2 (CAr), 129.2 (CAr), 129.7 (CAr), 129.8 (CAr), 130.4 (CAr), 130.5 (CAr), 130.7 (CAr), 130.8

(CAr), 133.1 (Cq), 133.3 (Cq), 137.3 (Cq), 137.9 (Cq), 138.1 (Cq), 138.3 (CAr), 138.4 (Cq), 157.9 (Cq), 158.5 (Cq), 162.7 (Cq, J_{CF} = 246 Hz), 162.9 (Cq, J_{CF} = 246 Hz), 168.1 (C=O amid), 209.3 (C=O) ppm.

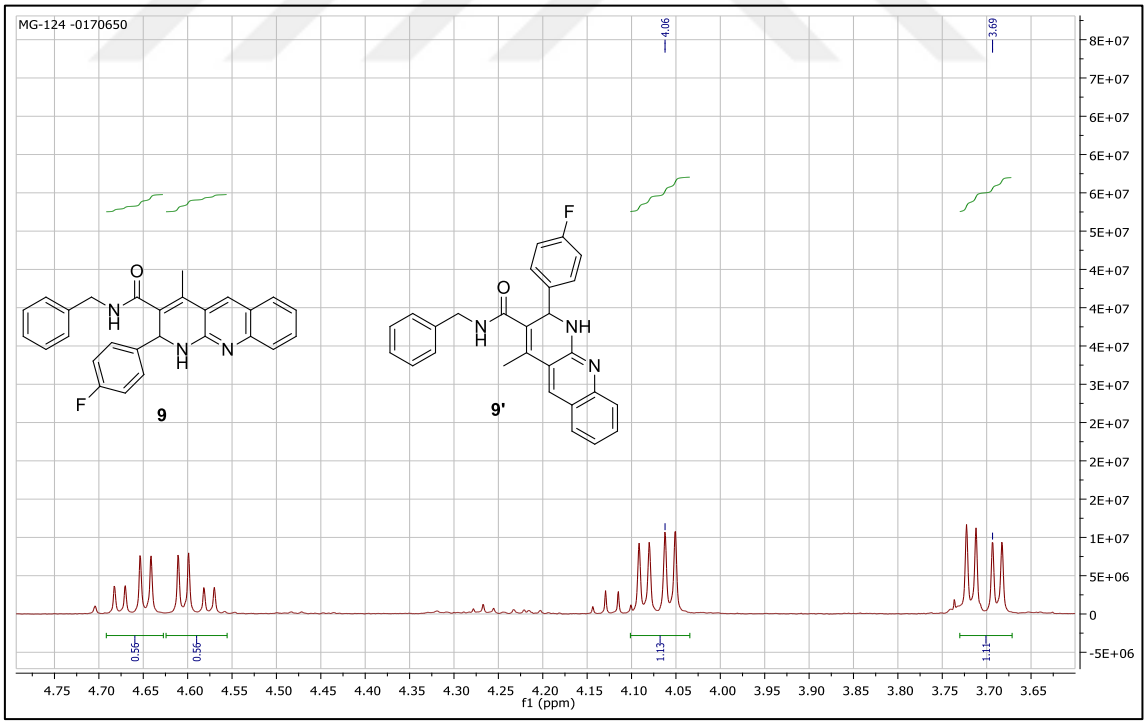
LC-MS/MSQTOF (ESI, 175.0 V): *m/z*= Hesaplanan 423.1768 [$C_{27}H_{22}FN_3O$]; bulunan 423.1763 $[M]^+$.



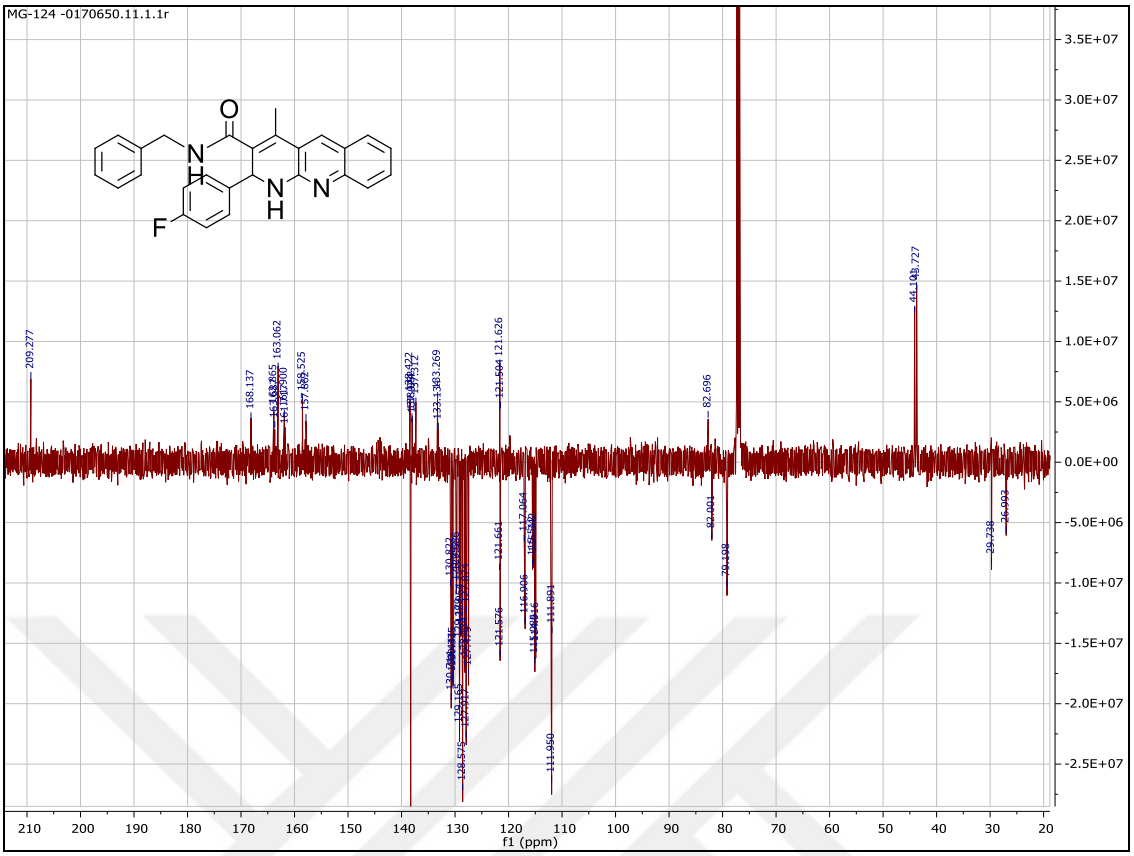
Şekil 5.34 Bileşik **9**'un FTIR spektrumu (ATR)



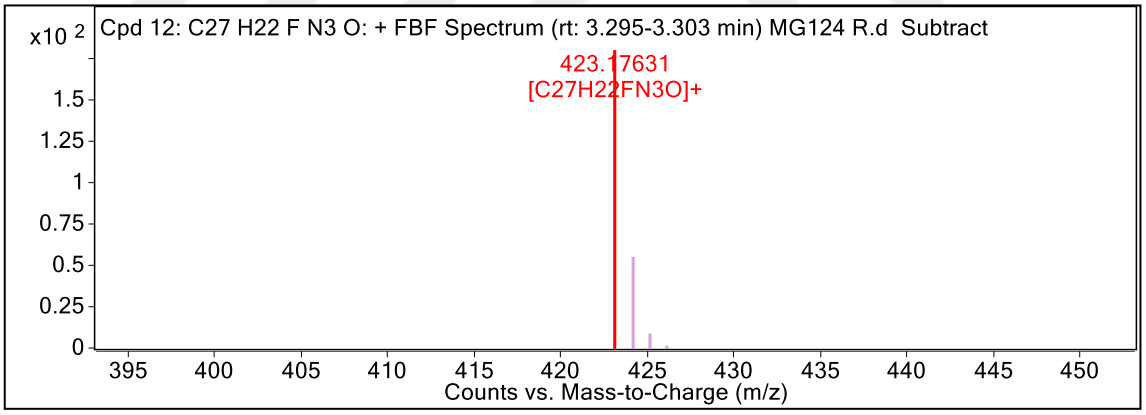
Şekil 5.35 Bileşik **9**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.36 Bileşik **9**'un ^{1}H NMR spektrumu (alifatik bölge büyütülmüş görüntüsü) ($CDCl_3$)

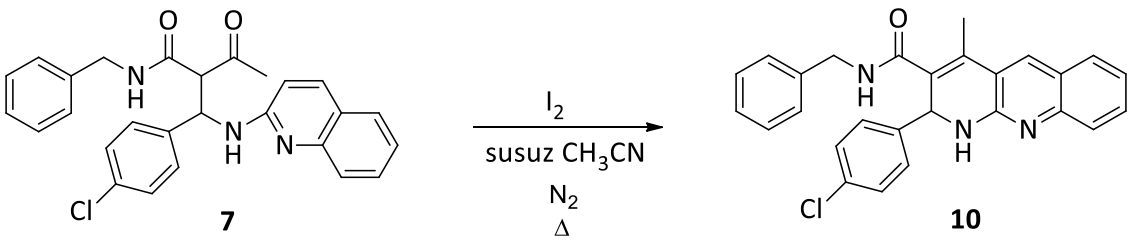


Şekil 5.37 Bileşik **9**'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.38 Bileşik **9**'un LC-MS/MS(QTOF) spektrumu

5.11 *N*-Benzil-2-(4-klorofenil)-4-metil-1,2-dihidrobenzo[*b*][1,8]naftiridin-3-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 10, $C_{27}H_{22}ClN_3O$)



Bileşik **7** (0.012 mmol, 55 mg) 5 mL susuz CH_3CN içerisinde N_2 atmosferi altında çözüldü ve 82˚C de geri soğutucu altında karıştırıldı. Üzerine iyot (0.033 mmol, 8.316 mg) ilave edildi. 2 gün sonunda TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı. $Na_2S_2O_3$ çözeltisi ve etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. 3:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromatografisi ve 5:1 etil asetat/ *n*-hekzan sisteminden ince tabaka kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı yağ; R_f= 0.46 (5:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim= % 34.

5.11.1 Bileşik 10'un Spektroskopik Analiz Verileri

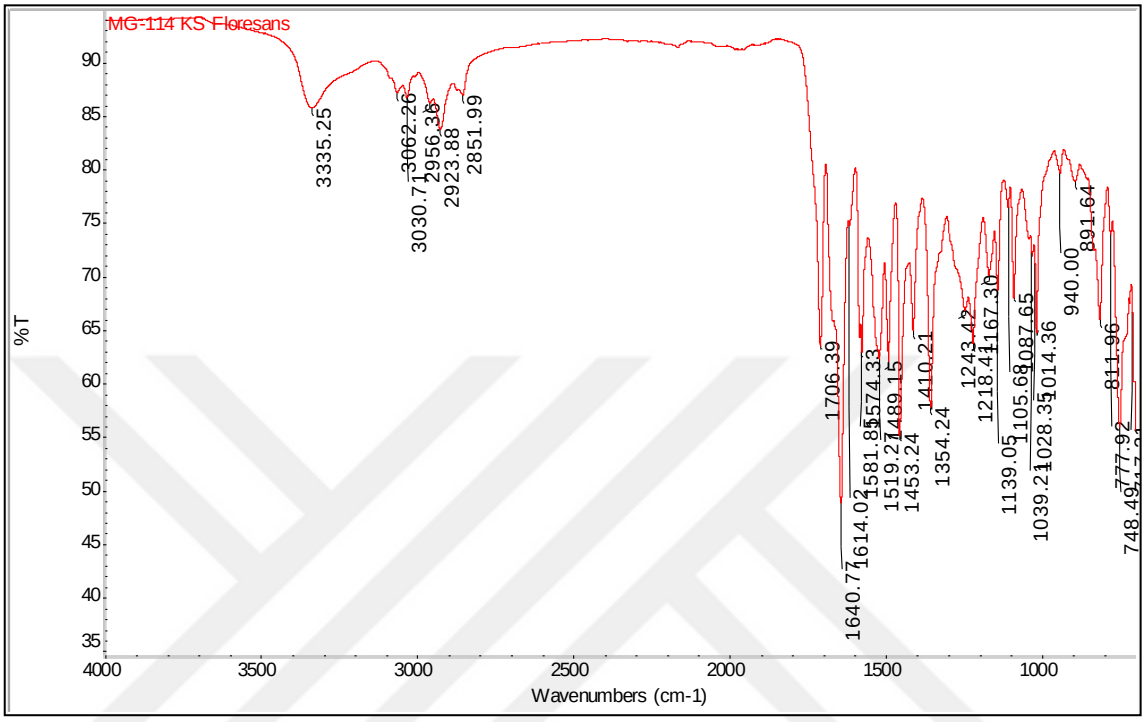
FTIR (ATR): ν= 3335 (N-H gerilimi), 3062 ve 3030 (aromatik, =CH gerilimleri), 2956, 2923 ve 2851 (alifatik, C-H gerilimleri), 1706 (C=O gerilimi), 1640, 1614 ve 1581 (aromatik C=C gerilimleri), 1453, 1410 ve 1354 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1139 (C-N salınımı), 811 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 748 ve 698 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 2.43 (s, 3H, CH_3), 3.73 (dd, J = 5.35, 14.50 Hz, 1H, CH_2), 4.05 (dd, J = 5.35; 14.50 Hz, 1H, CH_2), 5.43 (s, 1H, CH), 6.31 (d, J = 8.19 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 6.83 (d, J = 9.45 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 6.89-6.90 (m, 2H, $H_{aromatik}$), 7.05 (d, J = 7.25 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 7.17-7.29 (m, 5H, $H_{aromatik}$ ve NH), 7.36-7.38 (m, 2H, $H_{aromatik}$), 7.42-7.45 (m, 2H, $H_{aromatik}$), 7.47 (m, 1H, $H_{aromatik}$), 7.97 (brs, 1H, NH) ppm.

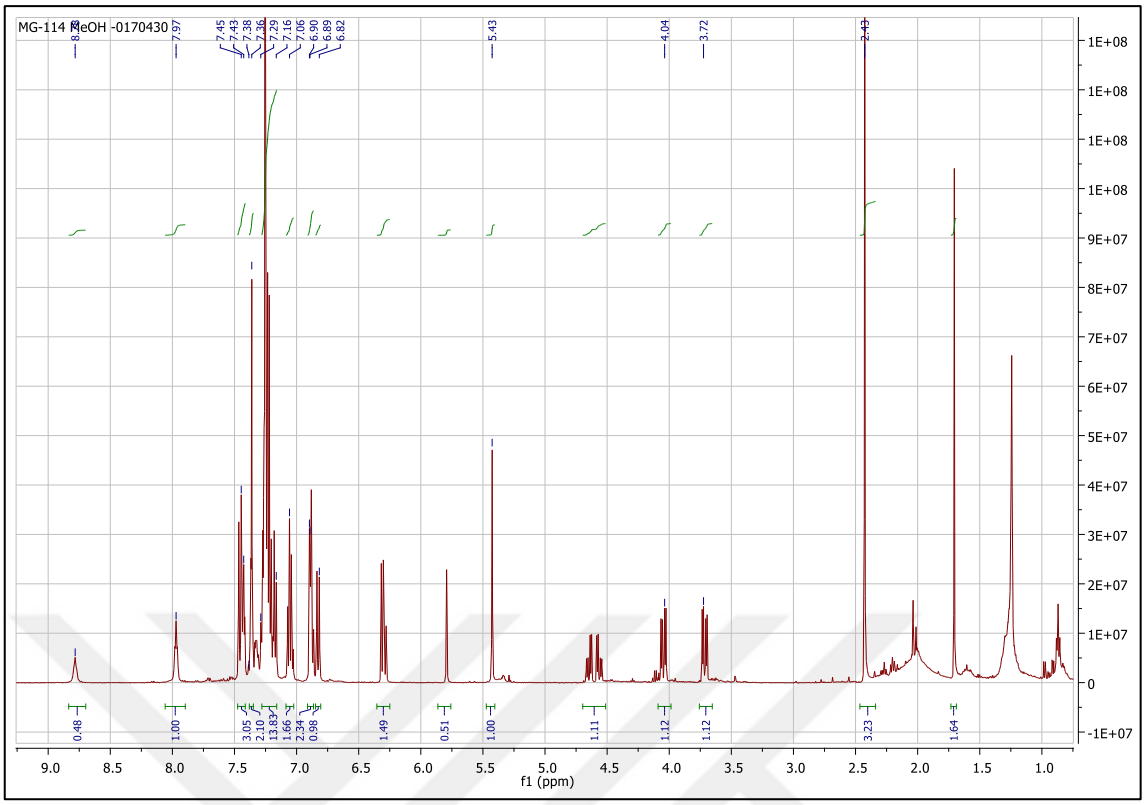
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ= 29.7 (CH_3), 43.8 (CH_2), 78.0 (CH), 112.0 (CAr), 121.6 (Cq), 121.7 (Cq), 121.9 (CAr), 127.5 (CAr), 127.8 (CAr), 128.0 (CAr), 128.3 (CAr), 128.5 (CAr), 128.7 (CAr), 128.8 (CAr), 129.2 (CAr), 129.9 (CAr), 130.9

(CAr), 131.0 (CAr), 134.6 (Cq), 135.5 (Cq), 137.0 (Cq), 137.5 (Cq), 138.0 (Cq), 138.8 (CAr), 158.6 (Cq), 162.6 (Cq), 167.7 (C=O) ppm.

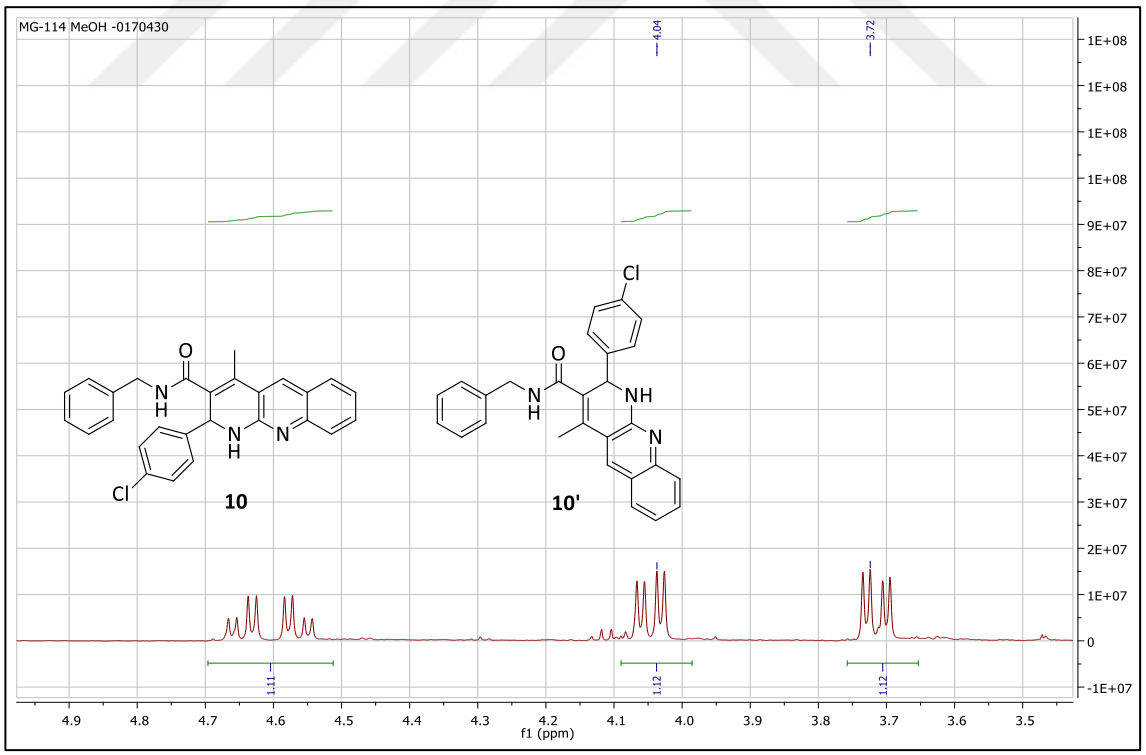
LC-MS/MSQTOF (ESI, 175.0 V): *m/z*= Hesaplanan 437.1275 [$C_{27}H_{22}ClN_3O$]; bulunan 438.1350 $[M+H]^+$.



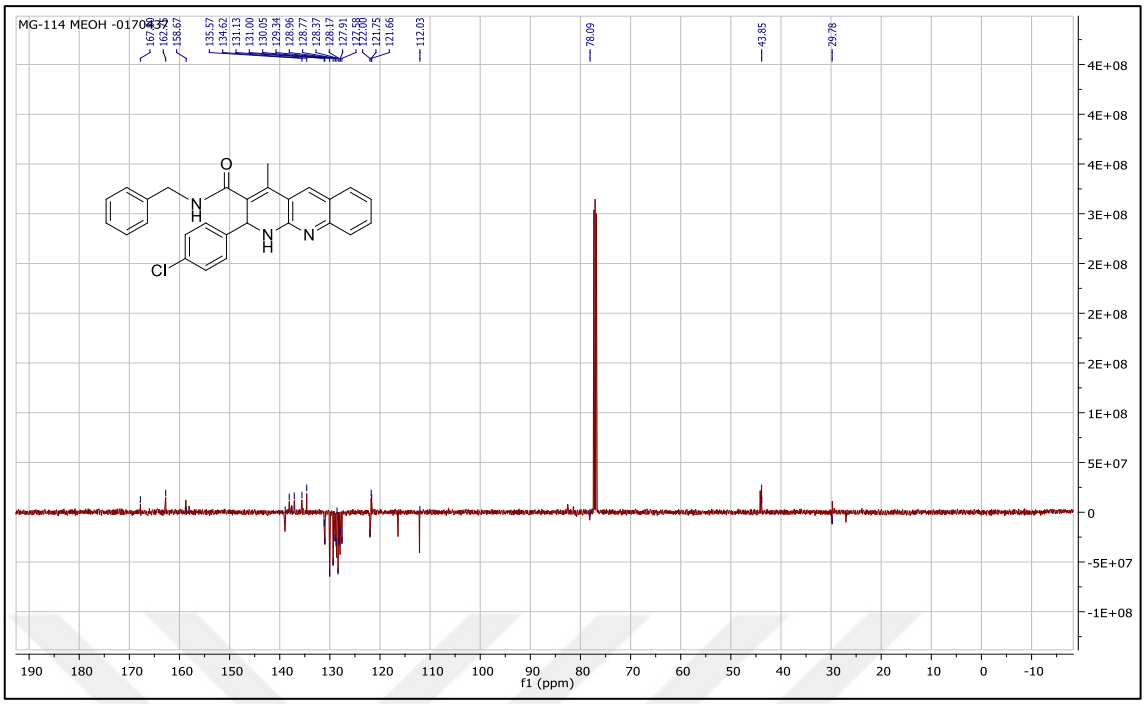
Şekil 5.39 Bileşik **10**'un FTIR spektrumu (ATR)



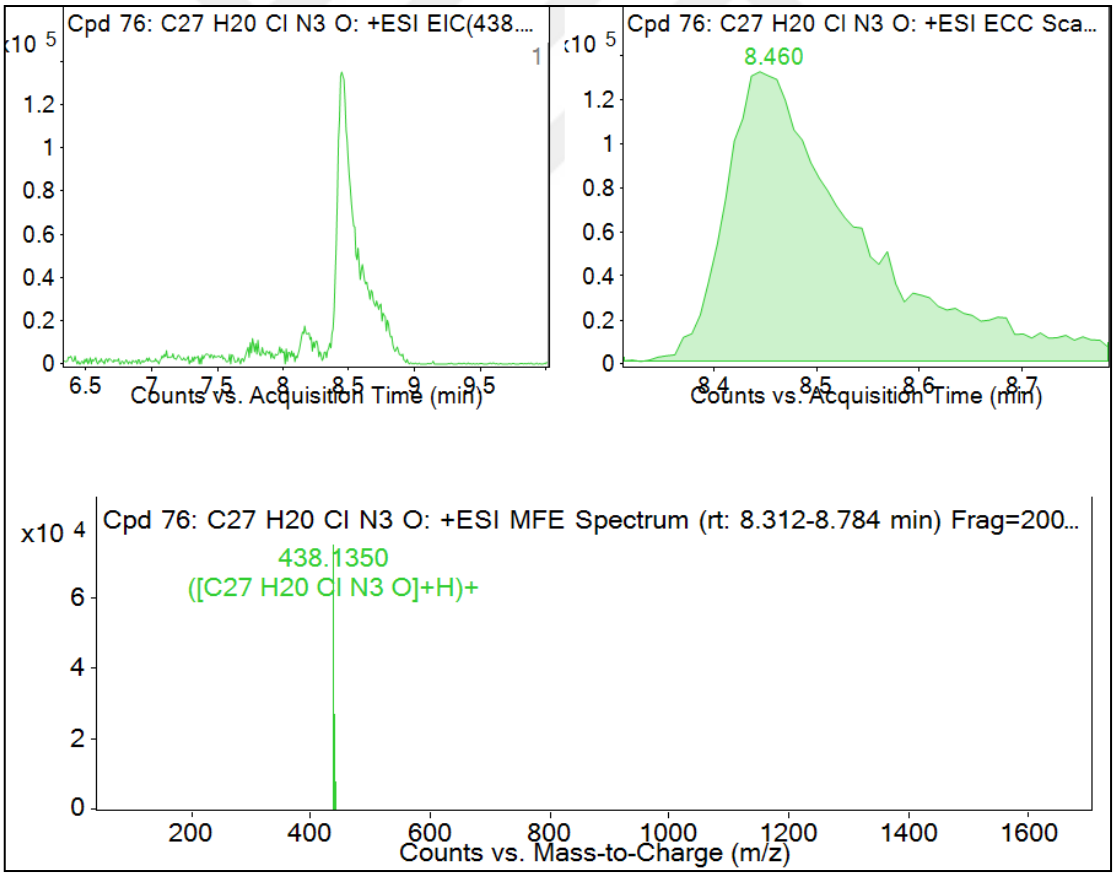
Şekil 5.40 Bileşik **10**'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.41 Bileşik **10**'un ^{1}H NMR spektrumu (alifatik bölge büyütülmüş görüntüsü) ($CDCl_3$)

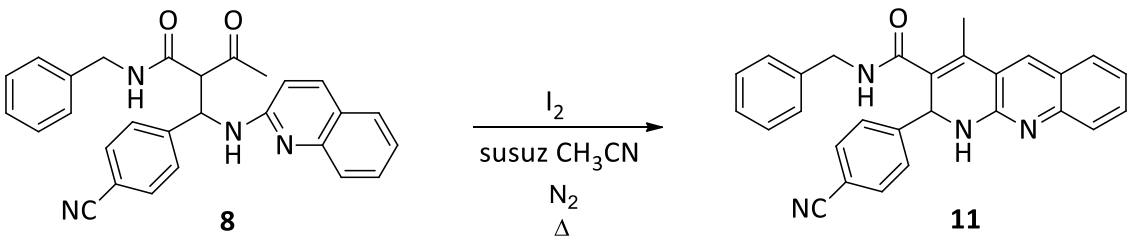


Şekil 5.42 Bileşik **10**'un ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.43 Bileşik **10**'un LC-MS/MS(QTOF) spektrumu

5.12 *N*-Benzil-2-(4-siyanofenil)-4-metil-1,2-dihidrobenzo[*b*][1,8]naftiridin-3-karboksamid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 11, $C_{28}H_{22}N_4O$)



Bileşik **8** (0.022 mmol, 100 mg) 5 mL susuz CH_3CN içerisinde N_2 atmosferi altında çözüldü ve 82˚C de geri soğutucu altında karıştırıldı. Üzerine iyot (0.033 mmol, 8.316 mg) ilave edildi. 3 gün sonunda TLC sonucuna göre reaksiyon sonlandırıldı. $Na_2S_2O_3$ çözeltisi ve etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. 3:1 Etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Sarı yağ; R_f= 0.32 (3:1 etil asetat/*n*-hekzan); verim= % 30.

5.12.1 Bileşik 11'in Spektroskopik Analiz Verileri

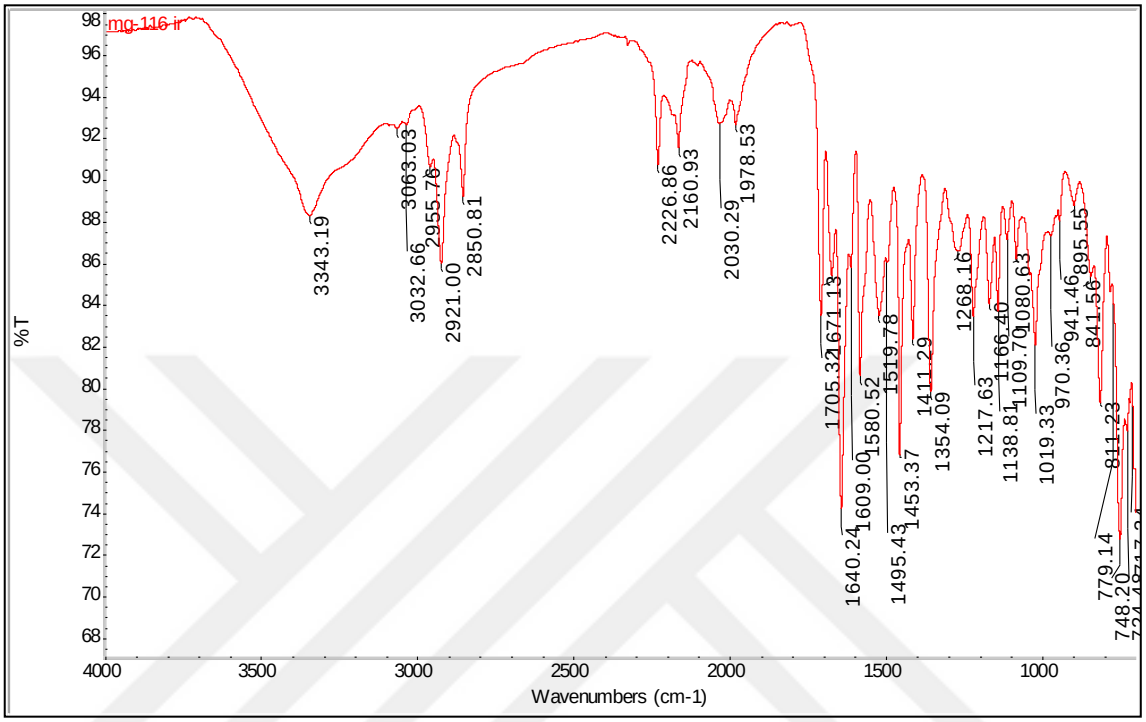
FTIR (ATR): ν= 3343 (N-H gerilimi), 3063 ve 3032 (aromatik, =CH gerilimleri), 2955, 2921 ve 2850 (alifatik, C-H gerilimleri), 2226 (C≡N gerilimi), 1705 (C=O gerilimi), 1640, 1609 ve 1580 (aromatik C=C gerilimleri), 1453, 1411 ve 1354 (alifatik, düzlem içi C-H eğilimleri), 1138 (C-N salınımı), 841 (1,4-disubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimi), 748 ve 698 (monosubstituearomatik halka, düzlem dışı C-H eğilimleri) cm^{-1}.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ= 2.44 (s, 3H, CH_3), 3.78 (dd, J = 5.86; 14.67 Hz, 1H, CH_2), 3.99 (dd, J = 5.86; 14.67 Hz, 1H, CH_2), 5.43 (s, 1H, CH), 6.28 (d, J = 7.82 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 6.75 (d, J = 9.29 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 6.90 (dd, J = 2.44; 7.82 Hz, 2H, $H_{aromatik}$), 7.04 (t, J = 7.82 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 7.27-7.29 (m, 3H, $H_{aromatik}$ ve NH), 7.37 (t, J = 7.82 Hz, 2H, $H_{aromatik}$), 7.42 (d, J = 9.29 Hz, 2H, $H_{aromatik}$), 7.47 (d, J = 8.31 Hz, 2H, $H_{aromatik}$), 7.57 (d, J = 8.31 Hz, 1H, $H_{aromatik}$), 8.12 (brs, 1H, NH) ppm.

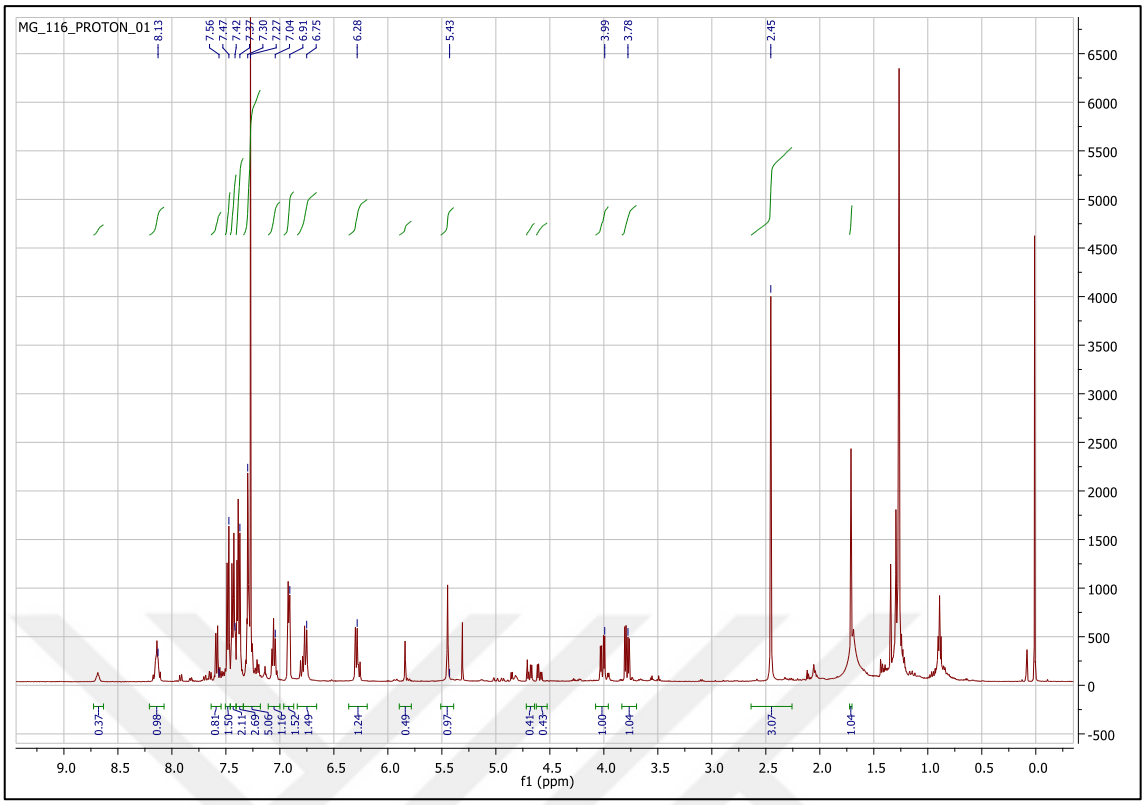
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ= 26.9 (CH_3), 43.6 (CH_2), 78.8 (CH), 111.7 (CAr), 112.2 (Cq), 116.6 (CAr), 118.7 (2xCq), 121.5 (2xCq), 121.7 (CAr), 127.7 (CAr), 127.9 (CAr), 128.1 (CAr), 128.6 (CAr), 128.7 (CAr), 128.9 (CAr), 129.3 (CAr), 130.8

(CAr), 131.6 (CAr), 132.1 (CAr), 136.9 (Cq), 138.0 (Cq), 138.4 (Cq), 138.6 (CAr), 142.5 (Cq), 153.9 (Cq), 162.6 (C=O) ppm.

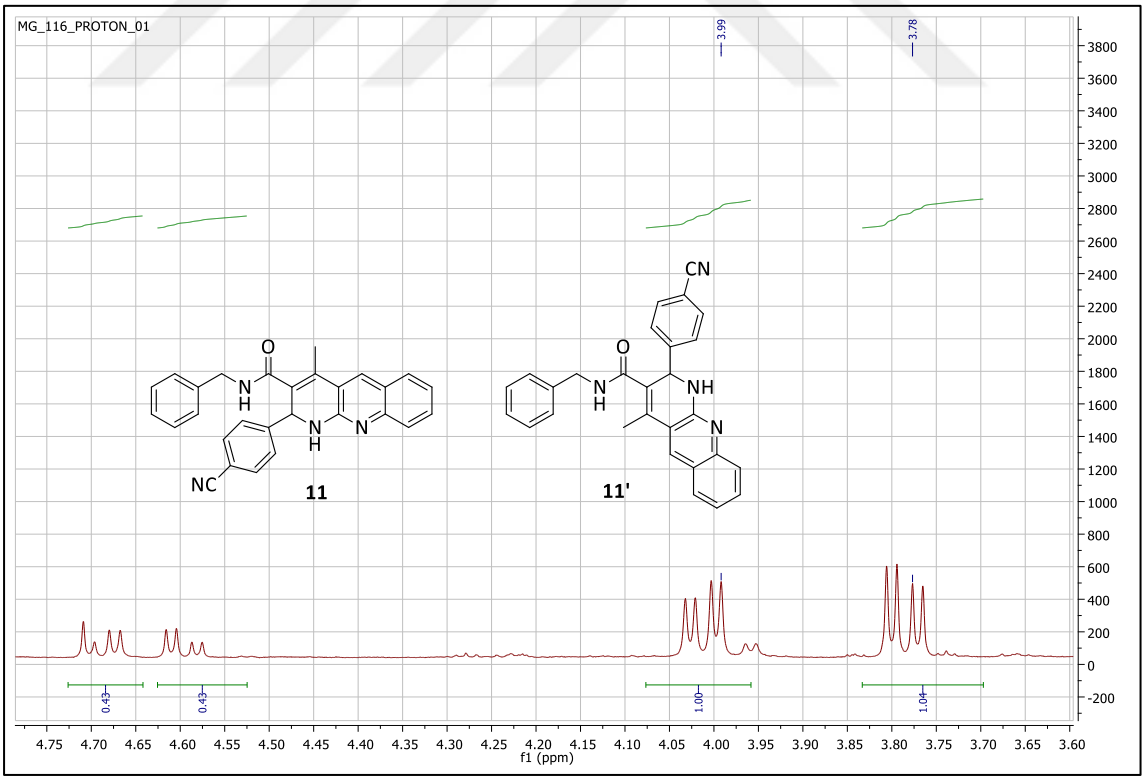
LC-MS/MSQTOF (ESI, 175.0 V): *m/z*= Hesaplanan 434.2118 [$C_{28}H_{22}N_4O$]; bulunan 452.2457 $[M+NH_4]^+$.



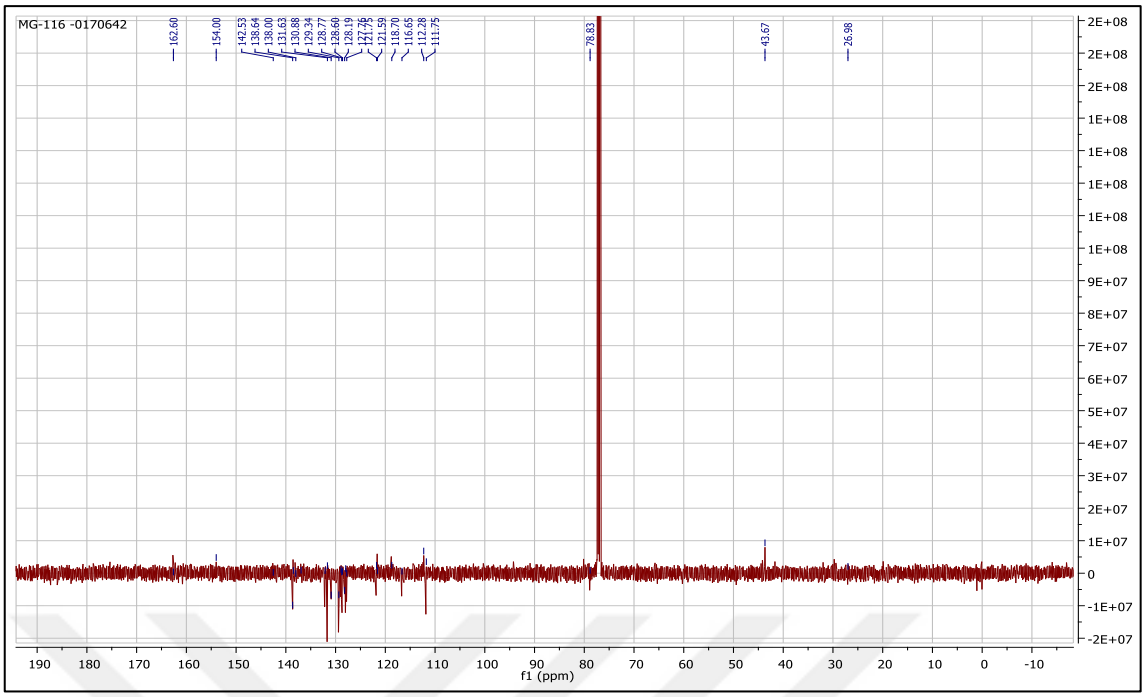
Şekil 5.44 Bileşik **11**'in FTIR spektrumu (ATR)



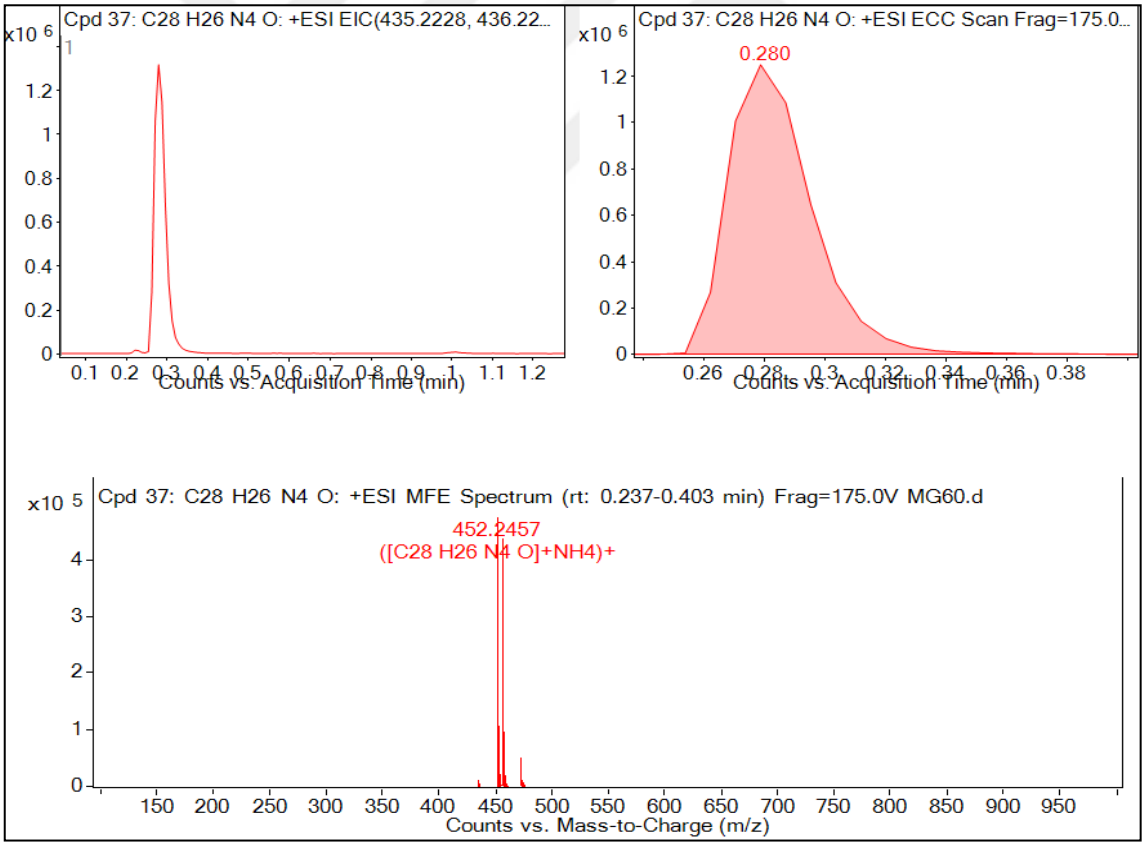
Şekil 5.45 Bileşik **11**'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 5.46 Bileşik **11**'in ^{1}H NMR spektrumu (alifatik bölge büyütülmüş görüntüsü) ($CDCl_3$)



Şekil 5.47 Bileşik **11**'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)



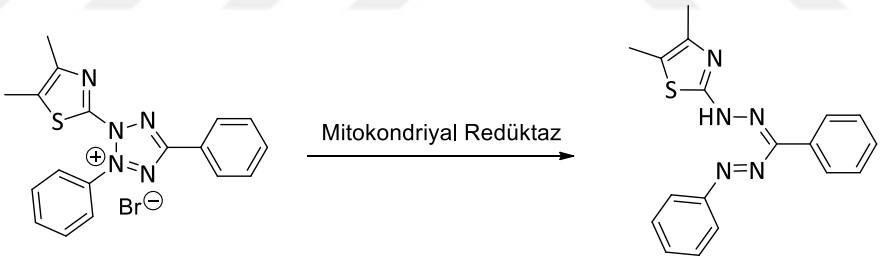
Şekil 5.48 Bileşik **11**'in LC-MS/MS(QTOF) spektrumu

5.13 Bileşiklerin Anti-Kanser Çalışmaları

5.13.1 MTT Çalışmaları

- MTT assay hücre metabolik aktivitesini ölçmek için kullanılan bir tayin yöntemidir.
- NAD(P)H-bağlı hücresel oksidoredüktaz enzimleri, belirli koşullarda mevcut canlı hücre sayısını yansıtabilir.
- Bu enzimler bir çeşit tetrazolyum boyası olan sarı renkli MTT'yi suda çözünmeyen mor renkli Formazan'a dönüştürürler.
- Tetrazolyum boyaları, potansiyel medisinal ajanların ve toksik materyallerin sitotoksik aktivitesini (canlı hücre kaybı) ölçmek için de kullanılabilir.
- Düşük metabolizmalı hücreler (timosit ve splenositler) çok yavaş MTT indirgenmesine uğrarken, hızla bölünen hücreler yüksek oranda MTT indirgenme reaksiyonu verir.

5.13.2 Mitokondriyal İndirgenme Reaksiyonu



3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (**MTT**)

(*E*,*Z*)-5-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-1,3-difenilformazan (**Formazan**)

Şekil 5.49 MTT'nin mitokondriyal indirgenme reaksiyonu

5.13.3 Deneysel Kısım

Daha önceden hastalardan alınıp uygun besi yeri ve steril koşullarda çözelti haline getirilip uygun yaşama koşullarında (37°C, %5 CO_2) çoğaltılan kanser hücreleri Çapa Tıp Fakültesinden hibe olarak sağlanmış ve İstanbul Bilgi Üniversitesi Hücre Kültürü Laboratuvarında çoğaltılmıştır.

Kanser hücreleri hastadan alınıp çözelti haline getirilir.

-HELA (Serviks kanseri)

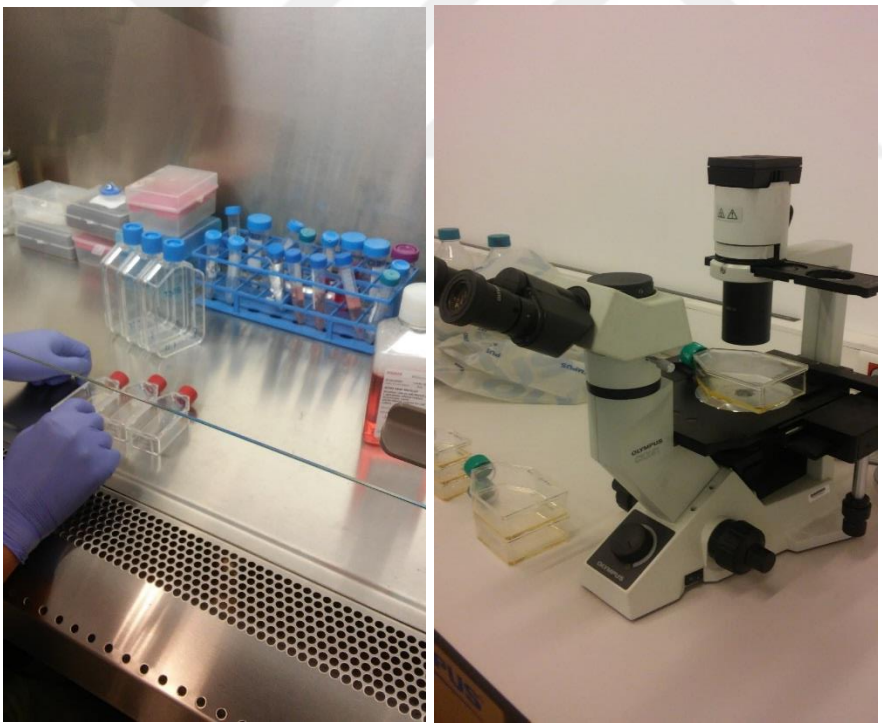
-PANK-1 (Pankreas kanseri)

-NALM-6 (Kan kanseri)

Kullanılan besiyeri: RPMI-1640 ortam üzerine koruyucu olarak penisilin ve streptomisin ve insan vücuduna benzer özellik taşıması için bovin serum albümin ilave edildi.

5.13.4 Gün 0: Hücrelerin Kültür Kabına Aktarımı

Hazırlanan konsantre kanser hücresi çözeltileri steril bir ortamda besiyeri ile seyreltilerek kültür kabına konur ve 37°C ve %5 CO_2 içeren bir etüvde hücrelerin kültür kabında büyümeleri sağlanır. Kan kanseri hücreleri süspansiyon halindedir. Fakat diğer kanser hücreleri hücre dışı matris proteinlerinden dolayı bulunduğu kaba yapışırlar. Dolayısıyla yeterince büyüme gösteren hücreler bu yapışıklıktan kurtarılmalı ve çalışılacak başka bir tüpe alınmalıdır.



Şekil 5.50 Kanser hücresi çözeltilerinin seyreltilerek kültür kabına alınması ve büyüyen hücrelerin mikroskopta incelenmesi

Eğer hücreler kültür kabında çok uzun süre bekletilirse bir süre sonra hücreleri yaşatacak ortam sıvısı kalmayacağı için hücreler ölmeye başlayacaktır. O yüzden

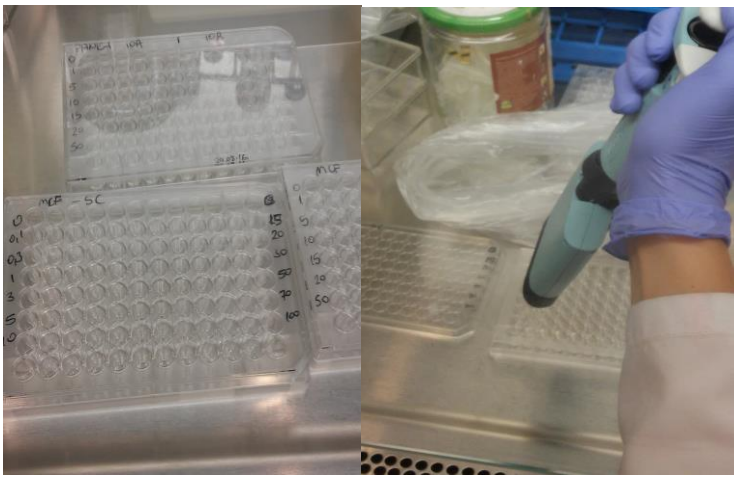
zamanında hücrelerin bulunduğu kültür kabından doğru bir şekilde transferi sağlanmalı, deneysel kısım için gerekli miktar kullanıldıktan sonra ve fazlası yeniden kullanılmak için başka bir kaba aktarılıp hücre çoğaltımı sağlanmalıdır.

5.13.5 Gün 1: Hücrelerin Kültür Kabından Transferi

Kültür kabından besiyeri (medium) uzaklaştırılır. Hücreler kabın tabanına yapışık şekildedir. Medium'un içerisinde bulunan ve hücrelere inhibitör etki gösteren maddeleri ve ölü hücreleri uzaklaştırmak için kültür kabı 1X PBS tamponu ilave edilip hücreler yıkanır ve PBS de kültür kabından uzaklaştırılır. Hücrelerini kabın tabanından sökücü etki gösteren tripsin'den 1 ml ilave edilip 5 dakika 37°C'de tutulur. Etüvden alındıktan sonra hücrelerin süspanse halde çözeltiye geçtiği görülür. Hücrelerin 5 dk'dan uzun süre tripsin'de bekletilmesi hücrelerin ölmesine yol açar. Derhal medium ilave edilip tripsin aktivitesi düşürülür (Böylece başlangıçta elimizde olan kanser hücresi çözeltisini hazırlamış oluruz) ve bu çözelti çalışmak için steril bir falkon tüpüne alınır.

5.13.6 Gün 1: Hücre Sayımı ve 96'lık Plate'e Hücre Ekimi

- Elde edilen hücre çözeltisinden 20µL alınıp 80 µL tripan blue çözeltisi (%0,4) bir ependorf tüp içinde karıştırılır. (5 kat seyreltik çözelti)
- Bir hemocytometer'ın her iki tarafına 10'ar µL bu çözeltiden ilave edilip mikroskop altında hücre sayımı yapılır.
- Bulunan sayı üzerinden, toplam çözelti hacmine göre o anki çözelti konsantrasyonu hesaplanır. En son konsantrasyon $1x10^5$ olacak şekilde seyreltme işlemi yapılır.
- Çözelti konsantrasyonu ayarlandıktan sonra 96'lık kültür plate'ine her oyukta 104 adet hücre olması gerekiğinden,100 µL hücre çözeltisi ekimi yapılır 24 saat 37°C'lik etüvde inkübe edilir.



Şekil 5.51 Gün 1: Hücrelerin 96'lık plate'e ekimi

5.13.7 İlaç Stok Çözeltisinin Hazırlanması

İlaç molekülü istenen konsantrasyonlarda hazırlamak için DMSO'da çözülüp ve ana stok çözeltisi hazırlanır. Örneğin; bileşik **2** için MA=375,4 g/mol

- **100 mM** → 18,75 mg +500 µL DMSO (Ana stok)
- **10 mM stok** → 100µL (100mM çözeltiden) +900µL DMSO
- **5 mM stok** → 250µL (100mM çözeltiden) +250µL DMSO
- **1 mM stok** → 100µL (10mM çözeltiden) +900µL DMSO
- **300 µM stok** → 300µL (1mM çözeltiden) +700µL DMSO
- **100 µM stok** → 100µL (1mM çözeltiden) +900µL DMSO
- **30 µM stok** → 300µL (300 µM çözeltiden) +900µL DMSO

5.13.8 Gün 2: İlaç Yüklemesi

Stok haldeki ilaç, hücrelere verilmeden önce belirlenen dozajlara ulaşmak için seyreltilir. Seyreltmeler ortam ile yapılır. Bunun nedeni, ilacı süspansiyon haline getirirken kullandığımız DMSO kuvvetli bir öldürücü etkiye sahiptir. Seyreltmeler yapılırken, DMSO'nun %2'yi aşmayacak şekilde olması bu nedenle önemlidir. %2'nin altında DMSO etkisi görülmez. Aşağıda bazı seyreltmelerimizin örnekleri vardır. Böylece DMSO etkisi minimuma indirilir ve 1 gün önceden hücre yüklenmiş 96'lık plate'e 100 µL ilaç çözeltisi yüklenip 1 gün de ilaçlı şekilde 37°C'lik etüvde bekletilir.

- **0,1µM→** 13,3 µL (30µM'lık çözeltiden) +1986,7 µL ortam
- **0,3µM→** 12 µL (100 µM'lık çözeltiden) +1988 µL ortam
- **1µM →** 13,3 µL (300 µM'lık çözeltiden) +1986,7 µL ortam
- **3µM →** 12 µL (1 mM'lık çözeltiden) +1988 µL ortam
- **10µM →** 8 µL (5 mM'lık çözeltiden) +1992 µL ortam
- **15µM →** 12 µL (5 mM'lık çözeltiden) +1988 µL ortam

5.13.9 MTT Çözeltisinin Hazırlanması

250 mg MTT→ 50 ml (PBS tamponu ile çözüldü) ve tek kullanımlık olacak şekilde 1000 µL'lik hacimlerde küçük viallere bölünüp derin dondurucuda saklanır.

5.13.10 MTT Çözeltisinin Uygulanması ve Mikroplate Reader Cihazı' nda Sonuçların Okutulması

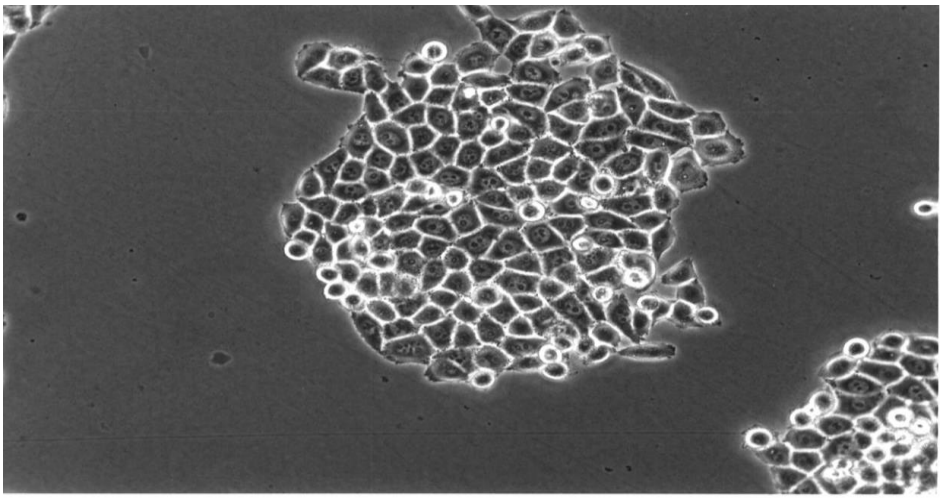
Öncelikle, ilaçlı olarak 24 saat bekletilmiş hücrelerin bulunduğu 96'lık plateler, (5dk, 1500 rpm, 25°C) santrifüj edilerek hücrelerin kabın dibine çökmesi sağlanır. Ardından her bir delikten 100 µL besi yeri geri çekilir ve 10 µL MTT çözeltisi (5 mg/ml) ilave edilir ve 4 saat boyunca inkübatörde tutulur.

4 saat sonra, tekrar aynı koşullarda santrifüj yapılarak her bir delikten 50 µL çözelti geri çekilip yerine 100 µL DMSO ilave edilerek MTT'nin çözünmesi sağlanır ve 45 dakika boyunca karanlıkta 300 rpm'de çalkalanır. Thermo VarioSkan Flush Multimode Reader Quantum ST5-1100 cihazında 570 nm'de okunup absorbans değerleri okunarak excel'de konsantrasyon-optik yoğunluk grafiği çizilir. % İnhibisyon ise aşağıdaki denkleme (5.1) göre hesaplanır:

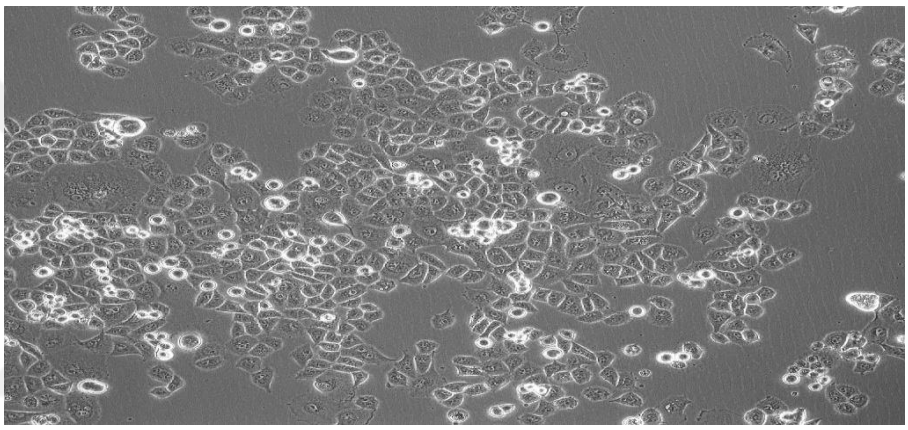
% İnhibisyon değeri:$[OY_{kontrol}-OY_{numune}]/ OY_{kontrol} \times 100$ (5.1)

OY: Optik yoğunluk

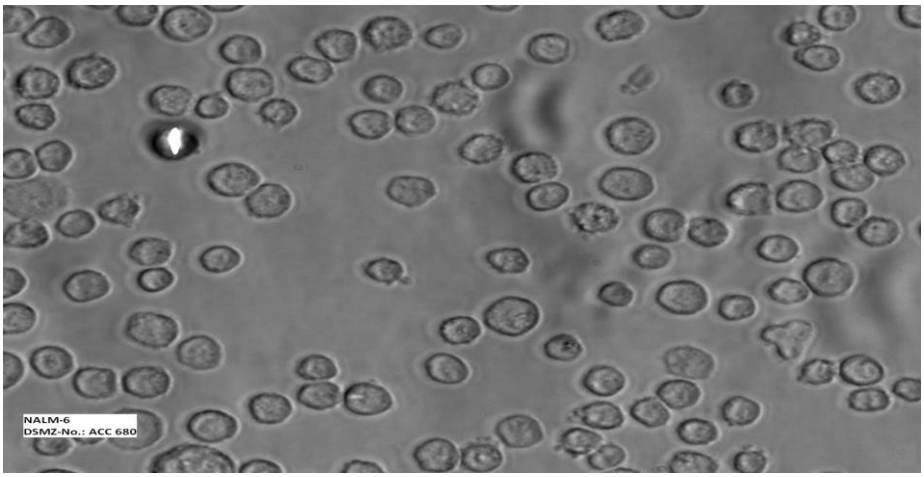
Hücrelerin büyümelerinin hangi konsantrasyonda ne kadar durdurulduğu ve ne kadar hücrenin öldüğü yukarıdaki formülle hesaplanır. Graphpad Prism-5 programı kullanılarak da IC_{50} değerleri hesaplanır.



Şekil 5.52 Mikroskop altında HELA hücresinin görünümü

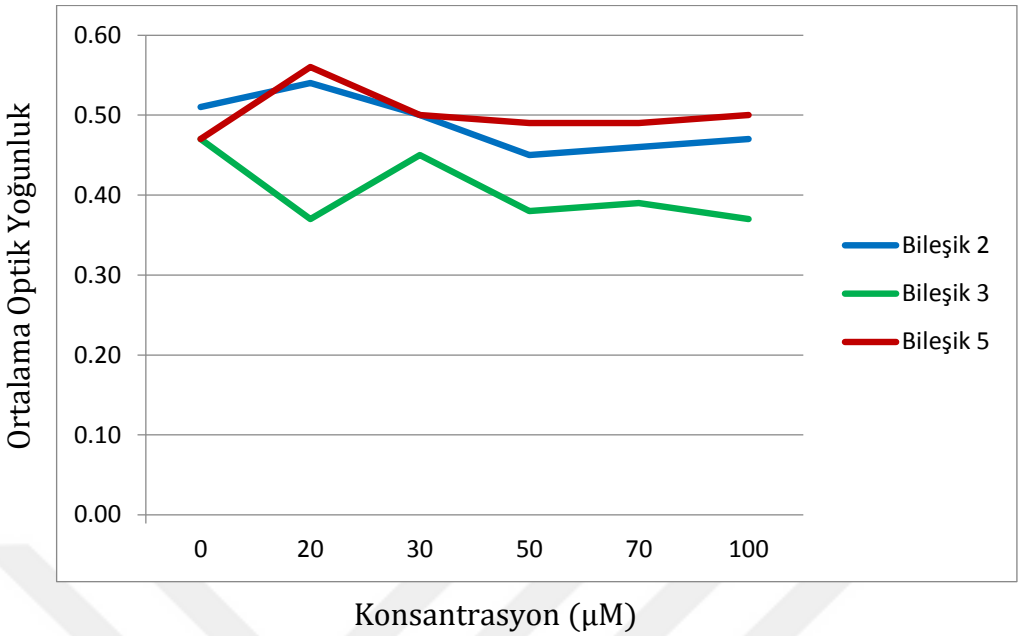


Şekil 5.53 Mikroskop altında PANK-1 hücresinin görünümü



Şekil 5.54 Mikroskop altında NALM-6 hücresinin görünümü

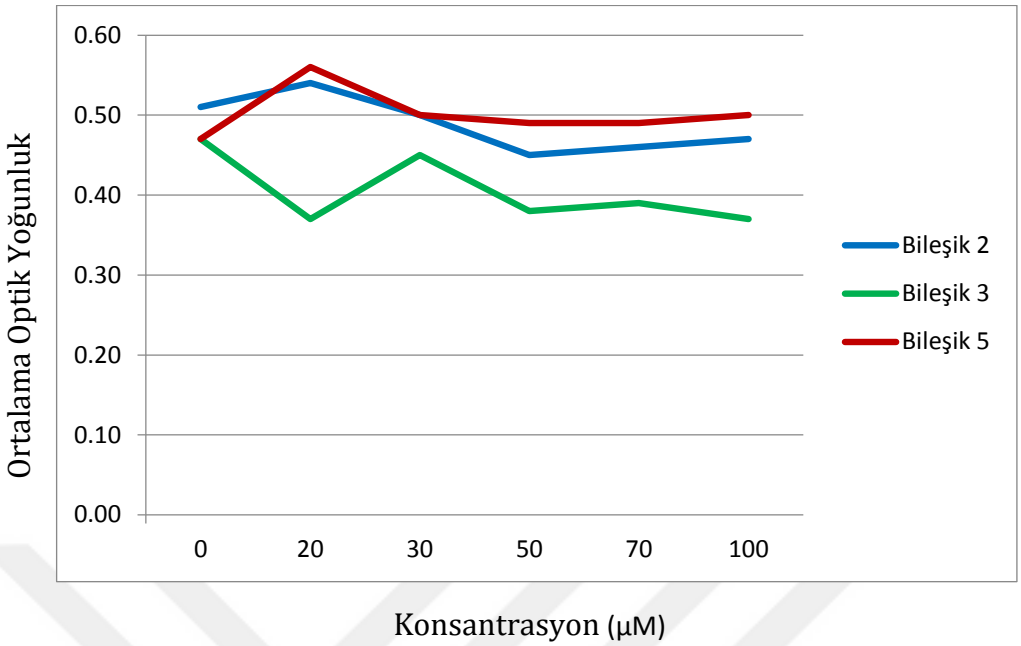
5.14 Hela Hücresi için Sonuçlar



Şekil 5.55 Hela hücresi için sonuçlar

Bileşik **2** yüksek konsantrasyonda (200 µM) % 27.13 oranında hücre ölümü gerçekleştirmiştir. Bileşik **3** ise; 100 µM konsantrasyonda % 27.31 oranında hücre ölümü meydana getirmiştir. Bileşik **2** ile kıyaslandığında Cl atomunun F atomuna göre Hela hücresini öldürmede daha etkili olduğu görülmüştür. Bileşik **5** de Bileşik **3** gibi düşük konsantrasyonlardan itibaren öldürme etkisine sahip olup 100 µM konsantrasyonda %27.89 oranında hücre öldürmüştür.

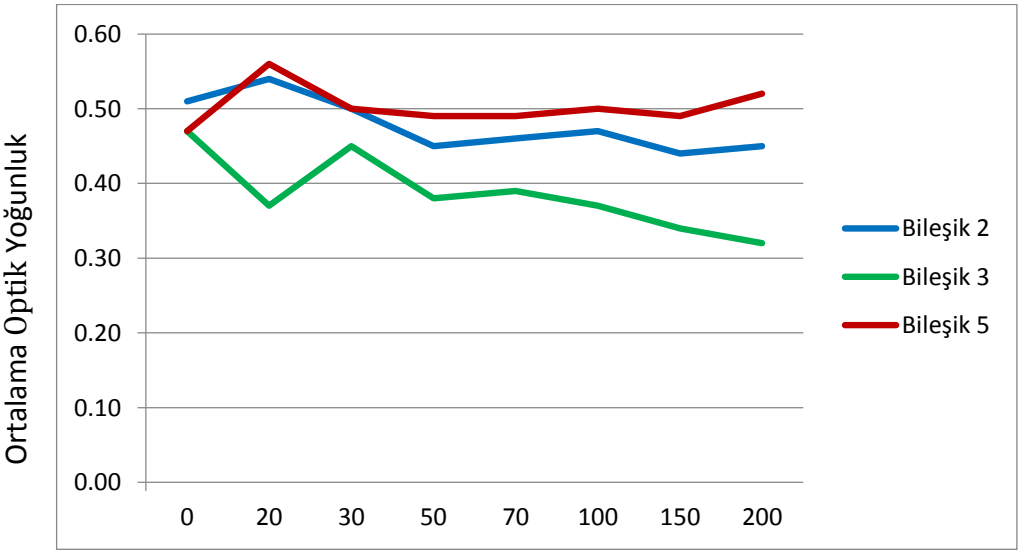
5.15 PANK-1 hücresi için Sonuçlar



Şekil 5.56 PANK-1 hücresi için sonuçlar

Bileşik **2** ve Bileşik **3**'ün düşük konsantrasyonlarda öldürme etkilerinin olmadığı 200 µM konsantrasyonda sırasıyla % 31.28 ve % 28.05 oranında hücre öldürdükleri gözlenmiştir. Bileşik **5**'in ise hücre üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığı görülmüştür.

5.16 NALM-6 Hücresi için Sonuçlar



Şekil 5.57 NALM-6 hücresi için sonuçlar

Bileşik **2**'nin düşük konsantrasyonlarda öldürme etkisi yoktur. Yüksek konsantrasyonda % 11.67 oranında öldürme etkisi göstermiştir. Buna karşın Bileşik **3** ise 50µM'da dahi % 17.58 oranında hücre ölümü gerçekleştirmiştir. Bileşik **5** ise hücre üzerinde etkisizdir.

6
Teorik Hesaplamalar ve Yöntemler

6.1 Materyal ve Yöntem

Hesaplamalı kimya, kuantum mekanik, moleküler mekanik, moleküler dinamik gibi fizik prensiplerinin temel alınması ile ortaya konulan matematiksel denklemlerden yararlanarak kimyanın bilgisayar ortamında görüntülenmesi, atomik ve moleküler boyutta modellenmesidir [108]. Hesaplamalı kimya, deneysel kimya ile teorik kimyayı birleştiren ve gelişen teknoloji ile birlikte deneysel olarak öngörülemeyen ya da cevaplanamayan birçok sorunun yanıtını veren bir araçtır. Hesaplamalı kimya ile kararlı yapıların yanında, reaksiyon sırasında gözlemlenemeyecek kadar kısa ömürlü oluşan ara ürünleri ve geçiş konumlarını gözlemlemek mümkündür. Bu şekilde, gözlem yolu ile kanıtlanması güç yapılar ve tepkimeler hakkında bilgi edinme konusunda oldukça faydalıdır [109, 110].

Kuantum kimyasında, Schrödinger denkleminden faydalanarak atom ve molekül yapısı incelenir. Ancak bu denklem sadece tek elektrona sahip H_2^+ katyonu için tam olarak çözülebilmiştir. Çok elektronlu sistemler için; 'Hartree-Fock' (HF) modelleri de denilen yaklaşımlar uygulanmaktadır. Bu şekilde ortaya çıkan hesaplamalı kimya yöntemleri; yarı-deneysel, ab inito ve yoğunluk fonksiyoneli teorisi (density functional theory: DFT) olmak üzere 3 sınıfa ayrılmaktadır.

6.2 Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (YFT/DFT)

Bu teoride; çok elektronlu sistemlerin temel durum enerjilerini belirlemek için elektron yoğunluğu temel değişkendir [111]. YFT yöntemi ile elektronik enerji şu şekilde tanımlanır:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (6.1)$$

- E^T = Elektronların hareketinden ortaya çıkan kinetik enerjiye ait terim
- E^V = Çekirdek-elektron çekimlerine ve çekirdek çiftlerinin itmesine ait potansiyel enerjiyi tanımlayan terimler

- E^J = Elektron-elektron itmesine ait terim
- E^{XC} = Geriye kalan diğer elektron-elektron etkileşimler [105].

YFT yöntemleri 1990'lı yıllardan itibaren kimya alanında kullanılmakta olup, Hartree-Fock yöntemleri kadar pahalı olmaması ve daha az bilgisayar zamanı gerektirmesi bu yöntemi tercih sebebi kılmaktadır. En önemli avantajı ise; hesaplamalarına elektron etkileşimlerini katmasıdır.

6.3 M06-2X Fonksiyoneli

M06 ve M06-2X hibrid yoğunluk fonksiyonelleridir ve HF temel setleri ile birlikte kullanılırlar. M06 fonksiyoneli ile geçiş metalleri ve ametalleri içeren yapılar için M06-2X ise sadece ametaller içeren yapıların optimizasyonu için önerilmiştir. Son yıllarda Zhao ve Truhlar tarafından gelişitirilen bu fonksiyonel dispersiyon etkisini de hesaplara katabildiği için ana grubun termokimyasını, kinetiğini, kovalent olmayan etkilerşimlerini, elektronik uyarma enerjilerini hesaplamak için kullanılır. Reaksiyon mekanizma modellemelerinde ve geçiş konumu optimizasyonlarında daha bir çok hibrit yoğunluk fonksiyoneline kıyasla daha güvenilir sonuçlar vermiştir [105, 106]. Bu nedenle yaptığımız çalışmalarda kullanımı uygun görülmüştür.

6.4 Geçiş Konumu Tespiti ve Optimizasyonu

Bir reaksiyona giren moleküller ve ürün arasındaki potansiyel enerji-reaksiyon koordinatı grafiği boyunca en yüksek nokta geçiş konumudur (Şekil 6.1). Molekül burada en yüksek enerjiye sahiptir ve bu da reaksiyon hızını belirlemede kullanılır. Molekülün burada sahip olduğu enerji ile başlangıçta sahip olduğu enerji arasındaki fark aktivasyon enerjisi olarak tanımlanır. Geçiş durumu kararlı değildir. Bu nedenle geçiş konumunu karakterize etmek biraz güç olabilir [112]. Gaussian09 programı için geçiş konumu optimizasyonunda TS seçeneği ve opt=noeigen anahtar kelimeleriyle işlem yapılmaktadır [113].

Geçiş konumunun bulunabilmesi için reaktanların optimum geometrik yapıları kullanılmaktadır. Reaksiyonun ilerleme yönüne uygun bir geometri tahmini yapılarak ve uygun bağ uzunluk aralıkları, bağ açıları, dihedral açılar gibi parametreler ile geçiş konumu kompleksi modellenmektedir. Geometri

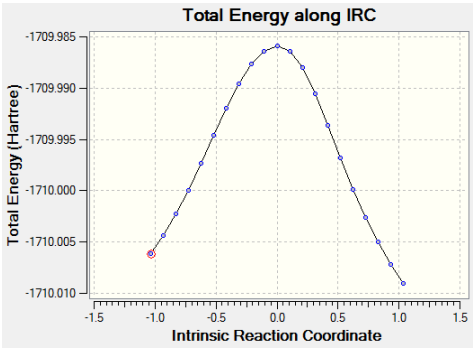
optimizasyonundan elde edilen yapının tek bir titreşim modunun sanal (-) frekansa sahip olması potansiyel enerji yüzeyinde bir maksimum noktaya sahip olduğunu göstermektedir. Ancak bu noktanın gerçekten istediğimiz geçiş konumu olup olmadığını görmek için o frekansa ait animasyon incelenmektedir. Bu animasyonda bulmak istediğimiz geçiş kompleksine ait kırılan ve oluşan bağların hareketini görmemiz gerekir. Bu çalışmada, reaksiyon koordinatı üzerinde M062X/6-31G(d,p) veya M062X/6-31+G(d,p) yöntemi ile optimize edilen tüm yapılara (girenler, ara ürünler, geçiş konumları ve ürünler) frekans hesaplamaları yapılmıştır. Geçiş konumlarının bulunduğu maksimum noktalar tek bir sanal titreşim frekansı ile, minimum noktalar ise tamamamı pozitif olan titreşim frekanslarıyla karakterize edilmiştir.



Şekil 6.1 Basit bir reaksiyon için potansiyel eğrisi

6.5 IRC (İçsel Reaksiyon Koordinatı-Intrinsic Reaction Coordinate)

Geçiş konumu optimizasyonundan elde edilen yapının ileri ve geri yönde ilerlemesi ile iki tane minimum enerjili yapı elde edilerek içsel reaksiyon koordinatı elde edilir. Yapılardan biri raktantı diğeri ise beklenen ürünü veriyorsa geçiş konumu doğrulanır. Gaussian09 programı için 10 adımlık ilerleme varsayılan değerdir. Yeterince yaklaşım sağlanamadığında bu değer artırılabilmektedir. IRC işlemi sonucunda 21 nokta elde edilir. Bunlar ileri ve geri yönde 10'ar adım ve geçiş konumuna ait noktalardır (Şekil 6.2).



Şekil 6.2 IRC grafiği örneği

6.6 Çözücü Etkisi

Kimyasal reaksiyonların çoğu çözücü içerisinde gerçekleşmektedir ve bu çözücülerin de reaksiyonlar üzerinde önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etkiyi de göz ardı etmemek için hesaplamalı kimyada iki yaklaşım mevcuttur:

1. Çözücü molekülleri sistem içerisine gerçek (explicit) anlamda dahil edilir.

2. Çözücünün dielektrik sabiti ile karakterize edilen bir süreklilik ortamı tanımlanır (temsili (implicit) olarak basitleştirilerek) ve çözünen molekül ile etkileşim hesaplanır. Bu yöntem PCM (Polarizable Continuum Model) olarak adlandırılır.

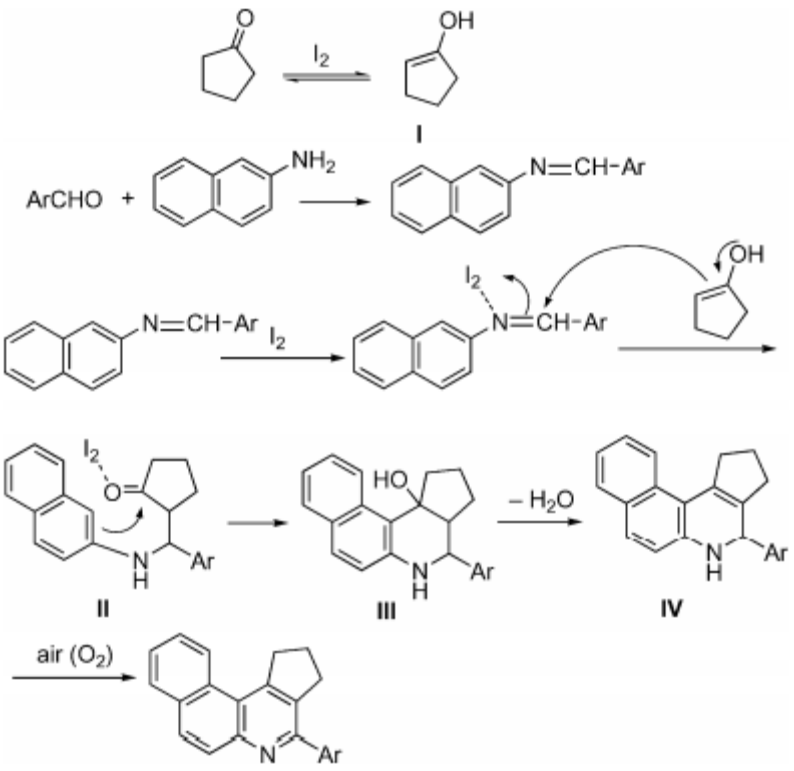
7
Modellenen Mekanizmalar ve Tartışma

Literatür araştırmaları esnasında karşılaştığımız benzer MCR reaksiyonlar için önerilen mekanizmalar da göz önünde bulundurularak reaksiyon mekanizması hesaplamalı kimya yardımıyla ilk defa tarafımızca çalışılmış ve aydınlatılmıştır. Çalışma esnasında, çalışılan mekanizmanın her bir basamağına ait geçiş konumu, reaktant ve ürün (ara ürün) yapıları aynı Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi ile optimize edildi. Deneysel çalışmalarda da kullanıldığından diklorometanın çözücü etkisi polarlaşabilir süreklilik modeli (Polarizable Continuum Model, PCM) ile tek nokta enerjisi hesaplatarak hesaplara dahil edildi.

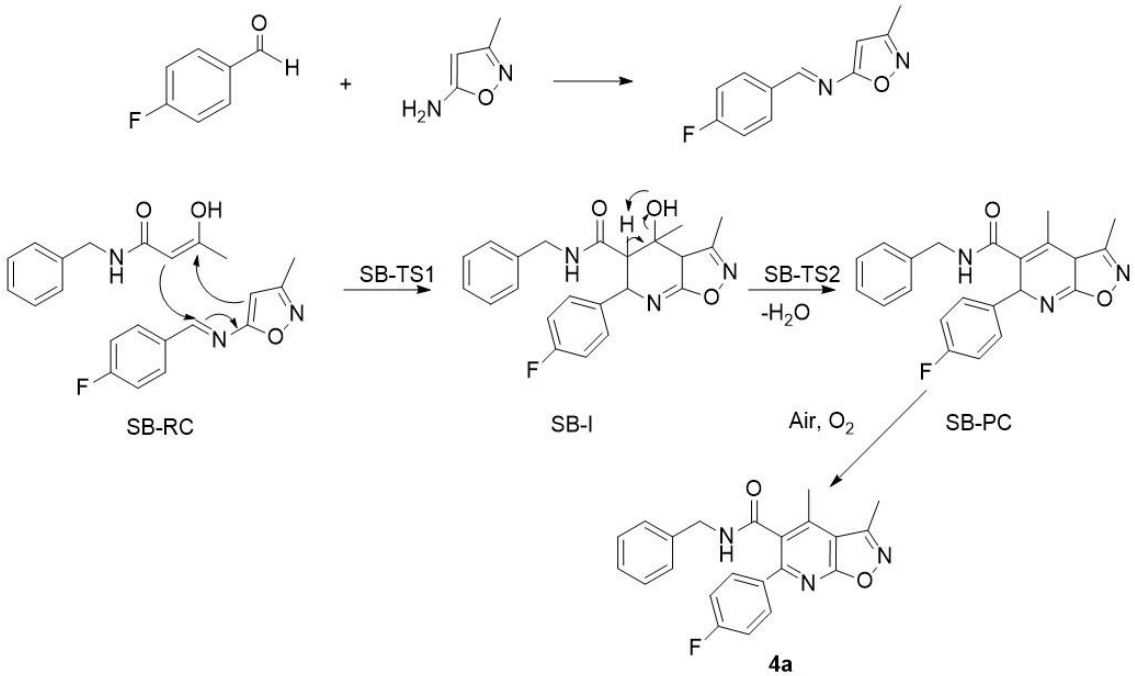
7.1 Schiff Bazı Üzerinden Önerilen Mekanizma

Wang ve arkadaşları tarafından 2008 yılında öngörülen bu mekanizmaya göre katalitik iyot varlığında siklopentanon enol formu (**I**) ile dengededir. Enol formu hızla iyotla aktive olan Schiff bazına saldırır ve araürün **II**'yi oluşturur, oluşan bu araürün molekül içi Friedel-Crafts halkalaşması ile bileşik **III**'ü meydana getirir. Bileşik **III** 'ün dehidrasyonu ile dihidrokinolin **IV** oluşur. Bileşik **IV**, hava ile oksitlenir ve aromatik benzo[*f*]siklopenta[*c*]kinolin ortaya çıkar (Şekil 7.1) [114].

Bu öngörülen mekanizmanın bizim çalışmamıza uyarlanmış hali Şekil 7.2'de verilmiştir. Schiff bazı oluşumunun oldukça kolay gerçekleştiği bilindiğinden nihai aromatizasyon adımının da kolayca gerçekleşmesi beklenmiştir. Reaksiyon mekanizması PCM/M062X/6-311++G(d,p)//M062X/6-31G(d,p))//CH_2Cl_2 yöntemi ile modellenmiştir. Reaksiyon koordinatı boyunca optimize olmuş yapıların 3-D görüntüleri ve relatif Gibbs serbest enerjileri (kkal/mol) Şekil 7.3' te verilmiştir.

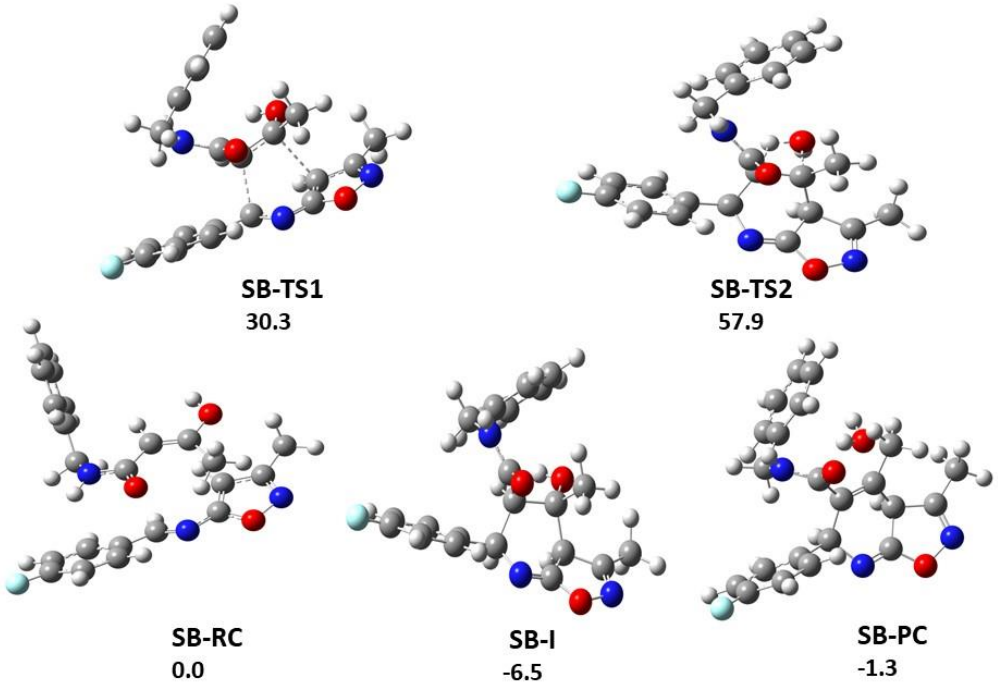


Şekil 7.1 Wang ve arkadaşlarının önerdiği Schiff bazı üzerinden halkalaşma mekanizması



Şekil 7.2 Schiff bazı üzerinden gerçekleştiği öngörülen mekanizma

Şekil 7.2 ve Şekil 7.3'de **SB**:schiff bazı, **RC**:reaktant kompleks, **TS1**:geçiş konumu 1, **TS2**:geçiş konumu 2, **I**:Araürün ve **PC**:ürün kompleksini tanımlamaktadır.



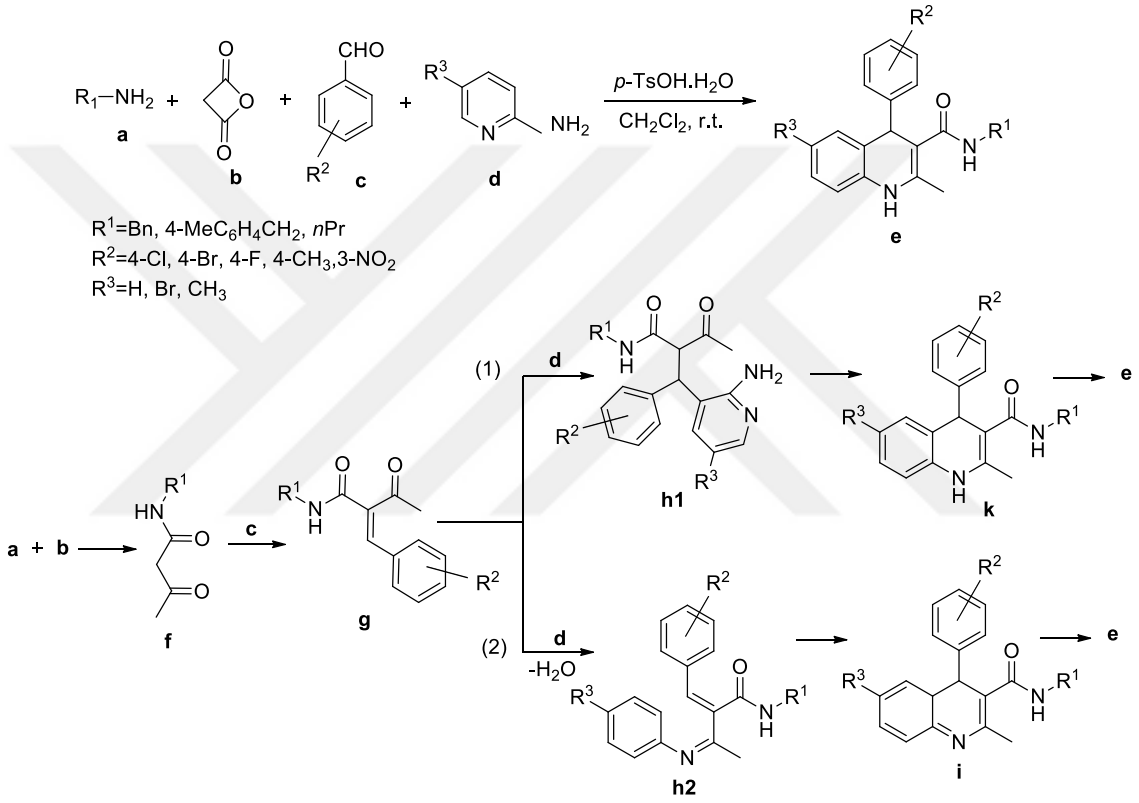
Şekil 7.3 Schiff bazı mekanizmasına ait optimize olmuş yapıların 3-D görüntüleri ve relatif Gibbs serbest enerjileri (kkal/mol)

SB-RC Reaktant kompleks olarak alındığında relatif Gibbs serbest enerji 1. geçiş konumu **SB-TS1** için 30.3 kkal/mol ve 2. geçiş konumu için 57.9 kkal/mol olarak hesaplanmıştır. Bu aktivasyon enerji bariyerleri reaksiyonun gerçekleştirildiği 25˚C için oldukça yüksek değerler olduğundan reaksiyonun bu mekanizma üzerinden ilerlemesinin mümkün olmadığı görülmüştür. Bu sonucun doğruluğunu ispatlamak için Şekil 7.2' de verilen Schiff bazı sentezlenmiştir. Bileşik **1** ile sentezlenen Schiff bazı hem iyot hem de *p*-toluensülfonik asit katalizörlüğünde reaksiyona sokulmuş ancak reaksiyon ortamında hiçbir değişiklik olmadığı TLC (ince tabaka kromatografisi) kontrolü ile gözlemlenmiştir. Bu nedenlerle bu mekanizma önerisi elenmiştir.

7.2 Michael-Tipi Katılma Üzerinden Gerçekleşen Mekanizma

Shaabani ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan (Şekil 7.4) öneriye göre; amin **b**'nin diketen **a**'ya katılması ile *N*-alkil-3-oksobutanamid **f** oluşur ve **f** ile aldehit **c**'nin kondenzasyonu ile araürün **g**'nin oluşması mantıklıdır. Daha sonra 2-aminopiridin **d** ile araürün **g** arasında Michael tipi katılma gerçekleşir ve araürün

h1 oluşur. Alternatif olarak 2-aminopiridin **d** ile araürün **g**'nin kondenzasyonu sonucu araürün **h2** oluşur. Araürün **h1**'in molekül içi kondenzasyonu ile **k** ya da **h2**'nin halkalaşması ile **i** oluşur. Son olarak **i**'nin aromatikleşmesi veya **k**'nın imin-enamin tautomerizasyonu ürün **e**'yi verir [25]. Ancak bu reaksiyonun modellenmesi sırasında **h1** araürünün oluşmasını sağlayacak geçiş konumu bizim önerdiğimiz mekanizmadan daha yüksek enerjiye sahiptir. Dolayısıyla bu mekanizma önerisi de elimine edilip farklı mekanizma önerileri üzerinde çalışmaya devam edilmiştir.

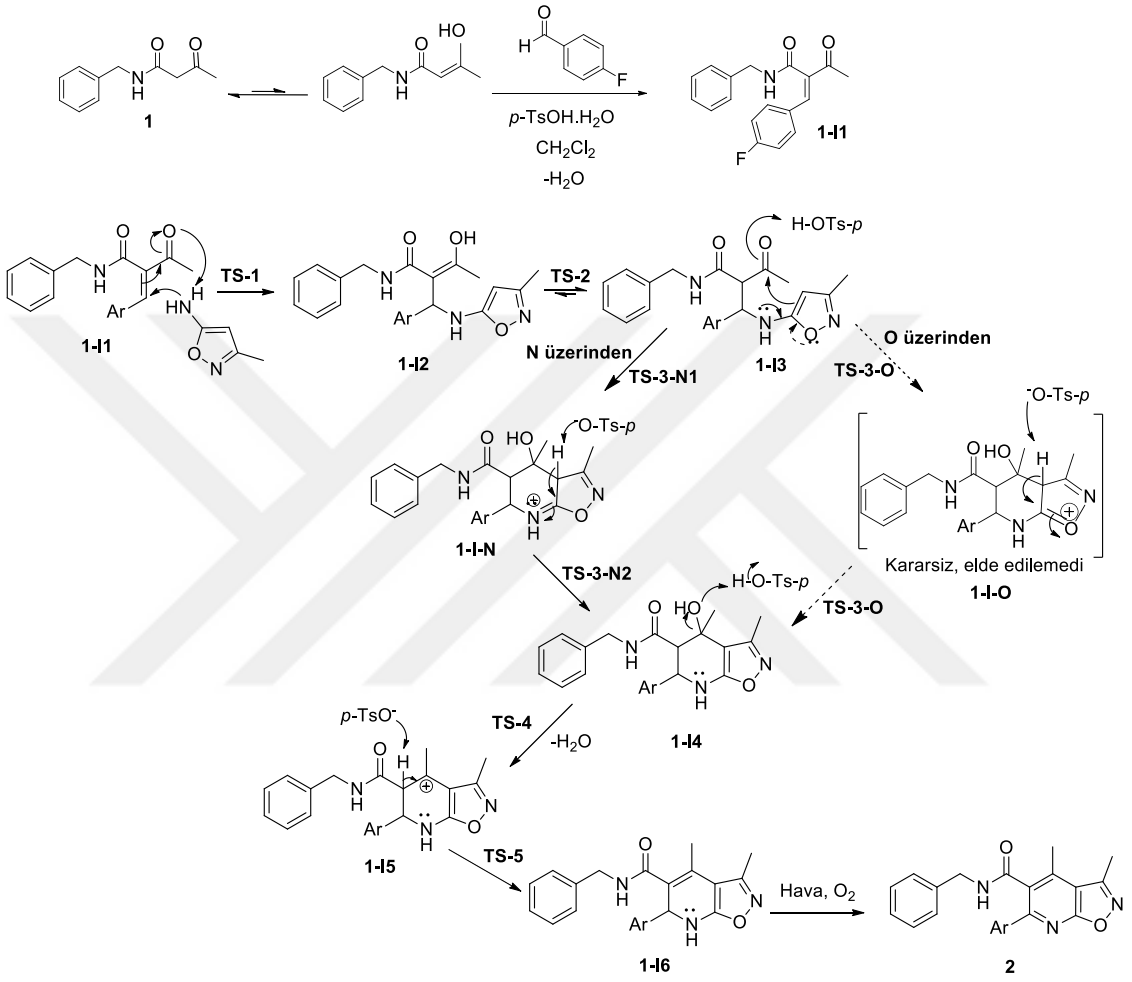


Şekil 7.4 Shaabani ve arkadaşları tarafından önerilen mekanizma

7.3 Önerdiğimiz Reaksiyon Mekanizması

Yukarıda bahsedilen iki mekanizmaya alternatif bir yol olarak belirlenen ve yine Shaabani ve arkadaşları tarafından 2010 yılında önerilen üçüncü bir mekanizma göz önüne alınmış ve modellenmiştir (Şekil 7.5) [115, 116]. Bu mekanizma bileşik **1**'in keto-enol tautomerizasyonuna uğraması ile başlar. Daha sonra 4-florobenzaldehitin katılmasını takiben su eliminasyonu gerçekleşir ve α,β-doymamış karbonil bileşiği olan ara ürün **1-I1** oluşur. Bu reaksiyon çok iyi

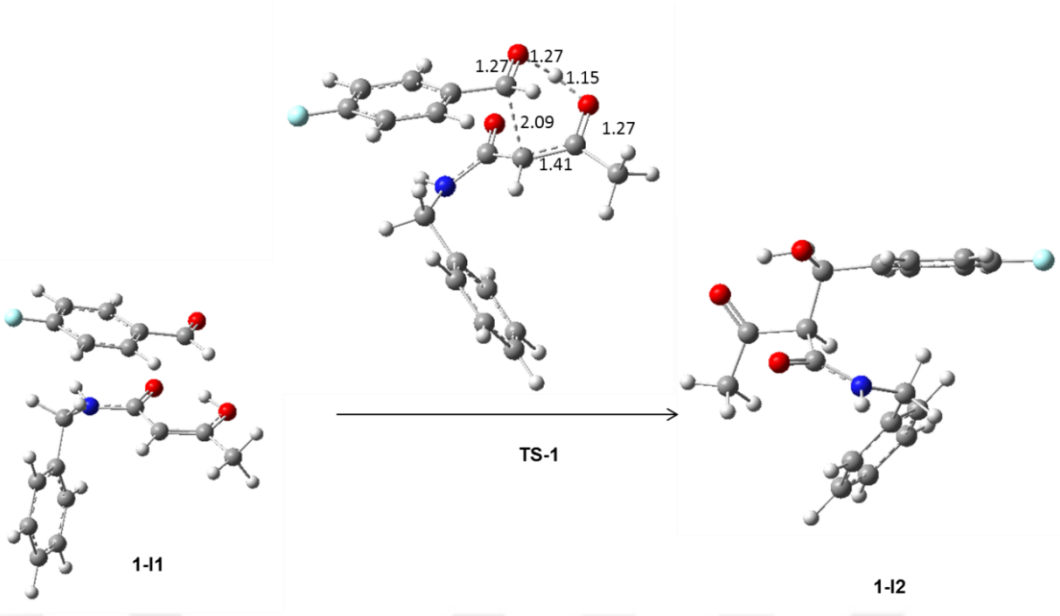
bilindiğinden buraya kadar olan kısmı modellenmemiştir. Şekil 7.5'te verilen **1-I1**'den başlayıp nihai ürünlerden biri olan bileşik **2**'ye kadar olan kısmın tamamı hesaplamalı olarak modellenmiş ve incelenmiştir. Bu süreçte elde edilen sonuçlar gerçekleşen üç bileşenli reaksiyonun bu mekanizma üzerinden ilerlediğini göstermiştir.



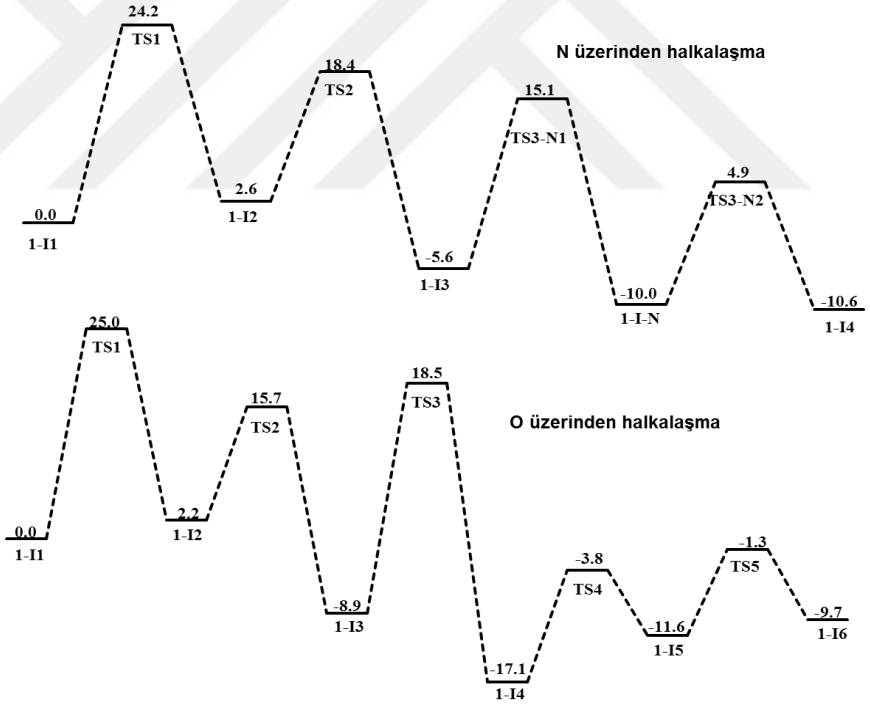
Şekil 7.5 Öngörülen ve modellenen reaksiyon mekanizması

7.3.1 1.Basamak

Bu basamak 5-amino-3-metilizoksazolün **1-I1**'e 6 üyeli geçiş basamağı **TS1** üzerinden gerçekleşen Michael katılmasıdır (Şekil 7.6). Aromatik aminin N atomunun **1-I1**'in β-C atomuna nükleofilik atağı ile başlayan bu basamağın aktivasyon enerji bariyeri 25.0 kkal/mol olarak hesaplanmıştır. **1-I1**'den **1-I2**'ye kadar olan içsel reaksiyon koordinatı (IRC) incelendiğinde bu basamağın 2.2 kkal/mol daha endotermik olduğu görülmüştür (Şekil 7.7).



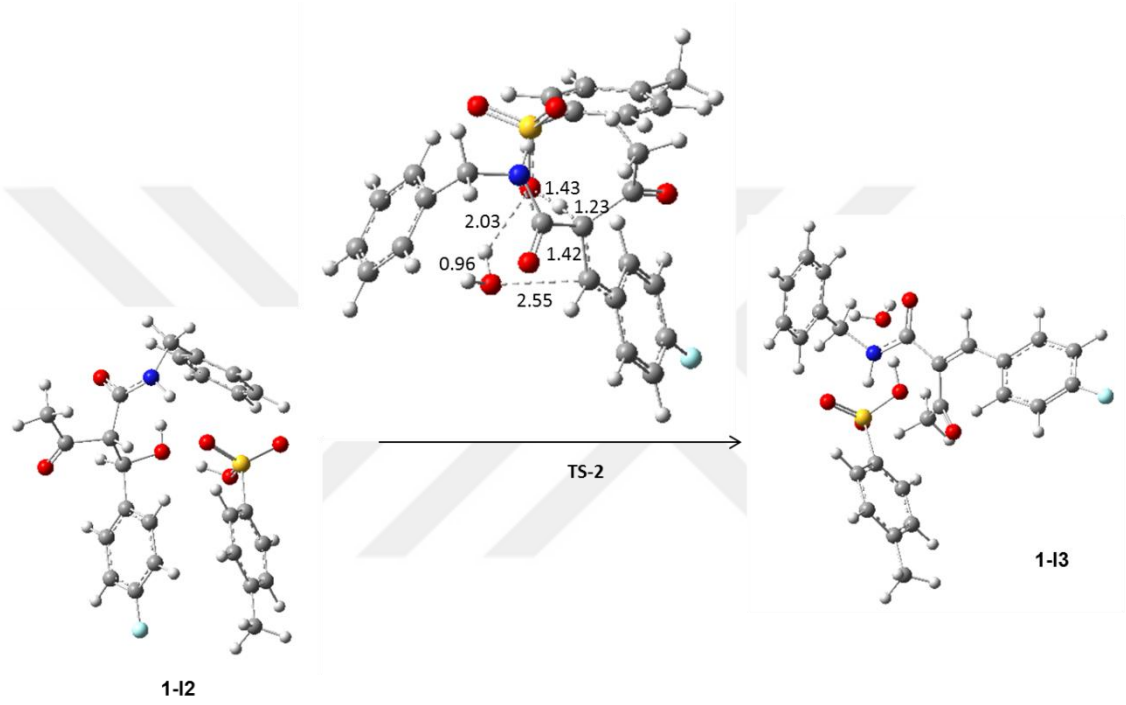
Şekil 7.6 **1-I1**'den **1-I2**'nin oluşumu, önemli bağ uzunlukları (Å) ve 3-boyutlu görüntüleri



Şekil 7.7 PCM/M062X/6-311++G(d,p)//M062X/6-31G(d,p) (alt grafik) ve PCM/M062X/6-311++G(d,p)//M062X/6-31+G(d,p) (üst grafik) yöntemi ile modellenen alternatif mekanizmaların relatif Gibbs serbest enerji diyagramı (ΔG kkal/mol)

7.3.2 2. Basamak

Bu basamakta **1-I2**'nin *p*-toluensülfonik asit katalizörlüğünde enol-keto tautomerizasyonu modellenmiştir (Şekil 7.8). Reaksiyon 15.7 kkal/mol kadar bir bariyer aşarak araürün **1-I3**'ü vermektedir. Genel olarak, üçlü sistemlerde keto tautomer daha baskındır; çünkü heteroatom proton yerine π elektronları tercih eder. Buna parallel olarak, keto tautomer **1-I3**'ün enol tautomer **1-I2**'ye göre 11.1 kkal/mol daha tercih edildiği görülmektedir (Şekil 7.7).

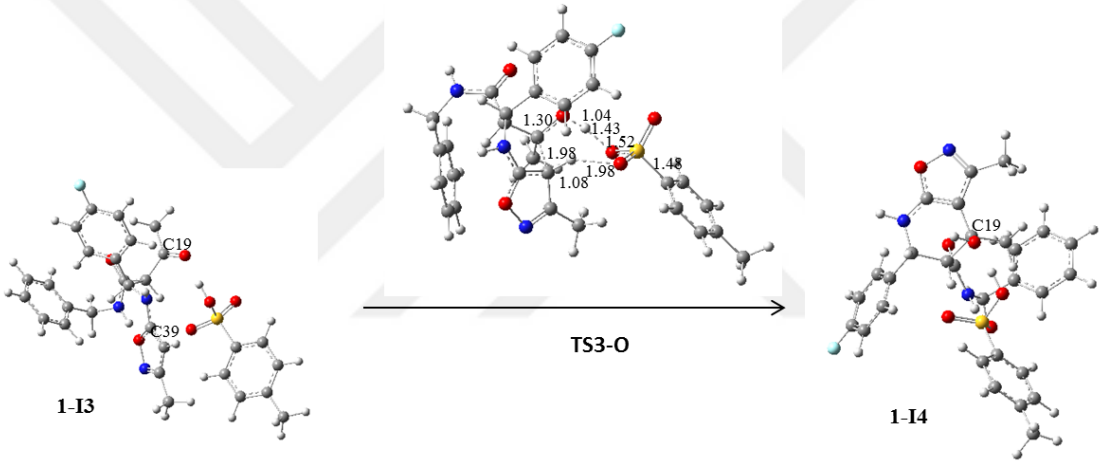


Şekil 7.8 1-I2'den **1-I3**'ün oluşumu, önemli bağ uzunlukları (Å) ve 3-boyutlu görüntüleri

Mekanizmanın buraya kadar olan kısmı hem N atomu üzerinden hem de O atomu üzerinden tasarlanan iki mekanizma için de aynıdır. Şekil 7.7'de alt ve üst grafiklerde **TS-3**'e kadar görülen ufak farklılıklar temel setteki diffüzyon fonksiyonları farkından kaynaklanmaktadır. O atomu üzerinden gerçekleşen halka kapanması mekanizmasına ait yapılar M062X/6-31G(d,p), N atomu üzerinden ilerleyen halkalaşmaya ait yapılar ise M062X/6-31+G(d,p) yöntemi ile optimize edilmiştir. Çözücü etkisinin (CH_2Cl_2) de katıldığı ve tek nokta enerjilerinin karşılaştırıldığı basis set (PCM/M062X/6-311++G(d,p)) ikisinde de aynıdır.

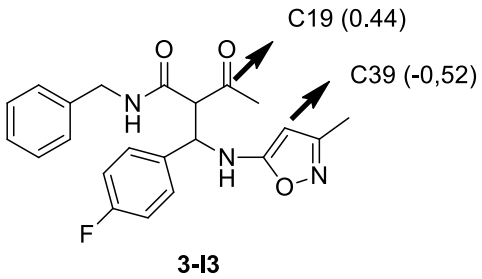
7.3.3 3. Basamak

Bu basamak ise yeni bir C-C bağ oluşum basamağıdır ve Şekil 7.7'de de görüldüğü üzere iki heteroatom (N ya da O) aracılığıyla gerçekleşebileceği için ikisi üzerinden de modelleme yapıldı. O atomunun ortaklaşmamış elektron çifti üzerinden gerçekleşen basamakta öngörülen ara ürün **1-I-O** yapısı optimize edilemedi. Çünkü bu ara üründe oluşması gereken (+) yük O atomu üzerinde olmak zorundadır ve O atomu için bu durum oldukça kararsızdır. IRC optimizasyonlarında direk **1-I4**'e geçişi gerçekleşmiş ve aktivasyon enerji bariyeri **1-I1**'e göre 18.5 kkal/mol olarak hesaplanmıştır. Diğer yandan, **1-I3**'ten **1-I4**'e geçiş için iç aktivasyon bariyeri (27.4 kkal/mol) yüksek olduğundan bu basamak hız belirleyici basamak olarak belirlenmiştir (Şekil 7.7, Şekil 7.9).



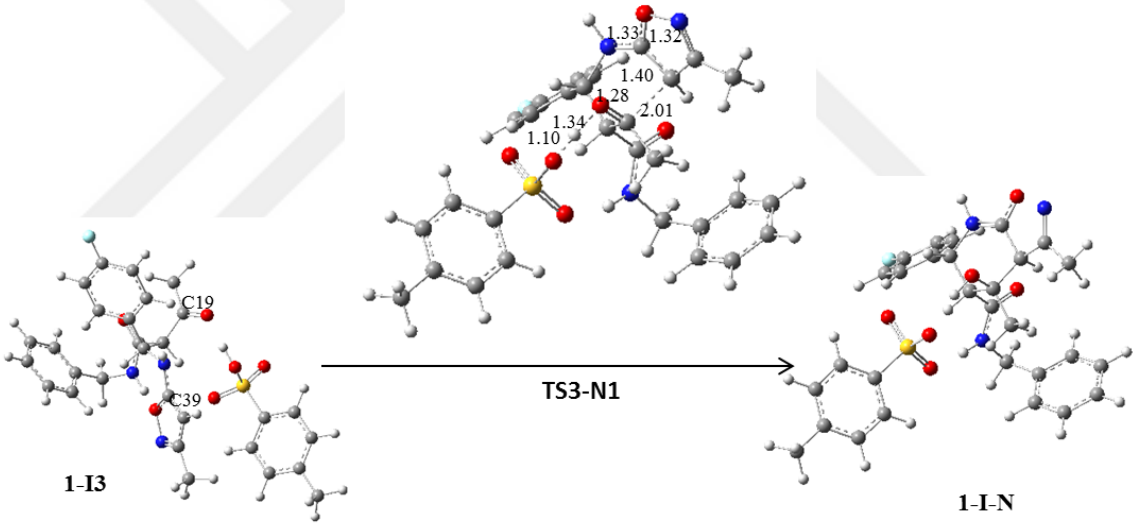
Şekil 7.9 1-I3'ten **1-I4**'ün O atomu üzerinden oluşumu, önemli bağ uzunlukları (Å) ve 3-boyutlu görüntüleri

1-I3'ün elektronik yük dağılımı incelendiğinde; **C39**'un büyük ölçüde nükleofilik ve **C19**'un oldukça elektrofilik olduğu görülmüş ve öngörülen saldırının oldukça muhtemel olduğunu anlaşılmıştır (Şekil 7.10). Ayrıca deneysel olarak da elde edilen nihai ürün iskeletindeki 6 üyeli halka oluşumu da **1-I4** üzerinden geçerek oluşabilmektedir. Sonuç olarak **1-I4** oluşumu 8.2 kkal/mol daha ekzotermiktir. Ayrıca şunu da belirtmek gerekir ki katalizör olarak ilave edilen *p*-toluensülfonik asitin, izoksazol halkasındaki hidrojeni ayırması da bu basamağın kolay gerçekleşmesini sağlamaktadır.



Şekil 7.10 Araürün **1-I3**'ün yük dağılımı

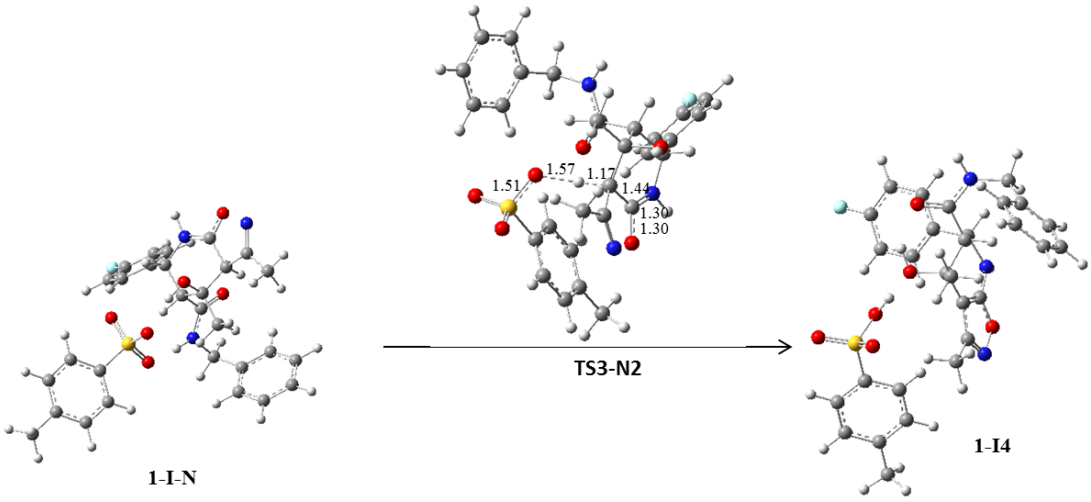
3. basamak için diğer bir yol ise N atomunun ortaklaşmamış elektron çifti üzerinden ilerleyen Şekil 7.5'te **TS3-N1** olarak adlandırılan basamaktır (Şekil 7.11). Halka kapanması ile gerçekleşen bu adımdan sonra *p*-toluensülfonik asit izoksazol halkasındaki hidrojeni koparır (**TS3-N2**) ve **1-I4** oluşur (Şekil 7.12). Bu iki basamağın aktivasyon enerjileri sırasıyla 15.1 ve 4.9 kkal/mol olup **TS3-O** ile kıyaslandığında daha küçüktür.



Şekil 7.11 N atomu üzerinden **1-I-N**'in oluşumu, önemli bağ uzunlukları (Å) ve 3-boyutlu görüntüleri

Ayrıca **TS-1**'den itibaren bakıldığında bütün basamaklarda aktivasyon enerjileri düşüşe geçtiğinden ve **TS3-N1** basamağı için kendi iç enerji bariyeri 20.7 kkal/mol olduğundan halkalaşma için kinetik olarak tercih edilen mekanizma **TS3-N** yoludur.

3. basamak için önerilen iki mekanizmaya ait relative Gibbs serbest enerji değerleri Tablo 7.1 ve Tablo 7.2'de verilmiştir.



Şekil 7.12 1-I-N'den **1-I4**'ün oluşumu, önemli bağ uzunlukları (Å) ve 3-boyutlu görüntüleri

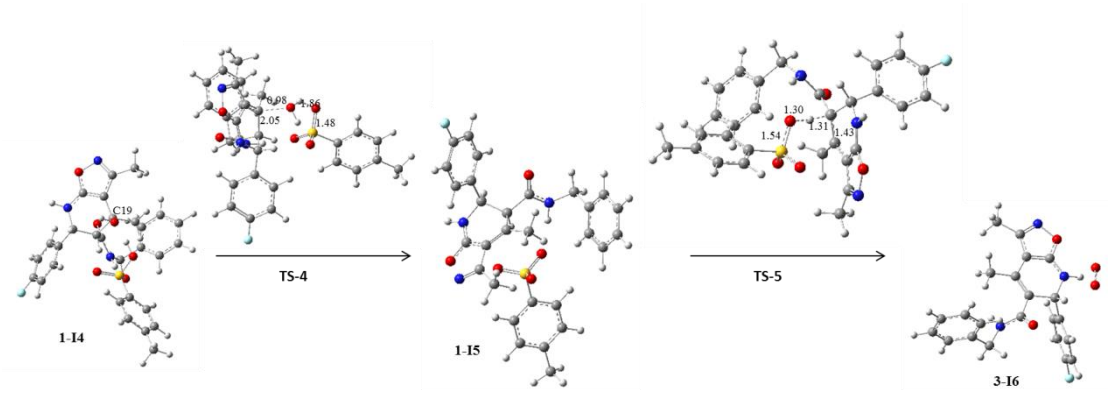
Tablo 7.1 O atomu üzerinden yürüyen mekanizma yapılarının PCM/M062X/6-311++G(d,p)//M062X/6-31G(d,p)//CH_2Cl_2 optimizasyonlarından elde edilen relatif Gibbs serbest enerjileri

Yapılar	E(au)	*p*-TsOH	H_2O	Toplam G	Relatif G (kkal/mol)
1-I1	-1340.8181811	-895.1897265	-	-2236.0079076	0.0
TS-1	-1340.7783995	-895.1897265	-	-2235.9681260	25.0
1-I2	-1340.8147156	-895.1897265	-	-2236.0044421	2.2
TS-2	-2235.9828772	-	-	-2235.9828772	15.7
1-I3	-2236.0221302	-	-	-2236.0221300	-8.9
TS-3	-2235.9783929	-	-	-2235.9783930	18.5
1-I4	-2236.0351042	-	-	-2236.0351040	-17.1
TS-4	-2236.0139171	-	-	-2236.0139170	-3.8
1-I5	-2159.6026609	-	-76.4236722	-2236.0263332	-11.6
TS-5	-2159.5863601	-	-76.4236722	-2236.0100322	-1.3
1-I6	-2159.5996987	-	-76.4236722	-2236.0233712	-9.7

7.3.4 4. ve 5. Basamaklar

Bu mekanizmanın son iki basamağı (**TS-4** ve **TS-5**) bir eliminasyon reaksiyonu içermektedir ve her iki döngü için de aynı olup **1-I1**'e göre çok küçük bariyerlere sahiptirler (sırasıyla -3.8 kkal/mol ve -1.3 kkal/mol). **TS-4** asit katalizli dehidrasyon basamağıdır ve C19'daki –OH grubunun koparak araürün **1-I5** oluşumunu göstermektedir. **TS-5**'te ise H atomunun ayrılması ile **1-I6** oluşur (Şekil

7.13). **1-I1**'den **1-I6**'ya kadar toplam Gibbs serbest enerji değişimi -10.6 kkal/mol olup olduça ekzotermiktir (Şekil 7.7, N üzerinden halkalaşma).



Şekil 7.13 1-I4'ten **1-I6**'nın oluşumu, önemli bağ uzunlukları (Å) ve 3-boyutlu görüntüleri

Tablo 7.2 N atomu üzerinden yürüyen mekanizma yapılarının PCM/M062X/6-311++G(d,p)//M062X/6-31+G(d,p)//CH_2Cl_2 optimizasyonlarından elde edilen relatif Gibbs serbest enerjileri

Yapılar	E (au)	*p*-TsOH	H_2O	Toplam G	Relatif G (kkal/mol)
1-I1	-1340.820526	-895.196168	-	-2236.016694	0.0
TS-1	-1340.782000	-895.196168	-	-2235.978168	24.2
1-I2	-2236.012496	-	-	-2236.012496	2.6
TS-2	-2235.987281	-	-	-2235.987281	18.4
1-I3	-2236.025604	-	-	-2236.025604	-5.6
TS3-N1	-2235.992625	-	-	-2235.992625	15.1
1-I-N	-2236.032626	-	-	-2236.032626	-10.0
TS3-N2	-2236.008798	-	-	-2236.008798	4.9
1-I4	-2236.033515	-	-	-2236.033515	-10.6

Her ne kadar araürün **1-I4**, bu reaksiyon profilinde minimum enerji noktası gibi görünse de, reaksiyon **1-I4**'te sona ermez, **TS-4** ve **TS-5** üzerinden ilerler ve hava oksijeni ile aromatizasyonla sona erer. **TS-4** ve **TS-5**'in enerji bariyerleri gözle görülebilir derecede küçük olduğundan ve aynı zamanda kararlı ürünlere yol açtığından, reaksiyon koşulları altında (uzun reaksiyon süresi) önemli miktarda molekülün **1-I6**'ya dönüşeceğini varsaymak makuldür. Gerçekten de, nihai aromatik ürün bileşik **2**'nin (yaklaşık -80 kcal / mol olduğu tahmin edilen) son derece büyük stabilitesi, reaksiyonun itici gücüdür.

8
Sonuç ve Öneriler

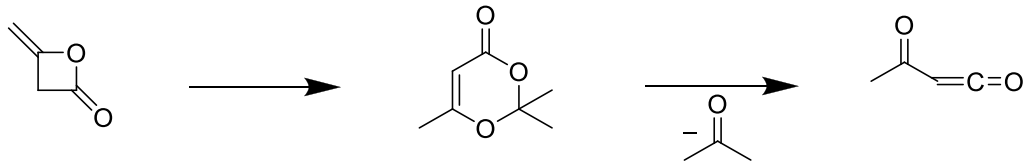
Tezin teorik kısmında izoksazol halkasının (Bölüm 2 ve Bölüm 3) ve naftridinlerin (Bölüm 4) tıbbi kimyada önemli olduğu detaylı olarak anlatılmıştır. Bunun yanısıra, benzo-kaynaşmalı heterohalkalı bileşikler de tıbbi öneme sahiptir. Bu çalışmanın amacı da anti-kanser aktivite gösterebilecek bu tür bileşiklerin sentezlenmesi ve ayrıca sentez mekanizmasının aydınlatılarak literatüre katkı sağlamaktır.

Diketen oldukça gergin bir moleküldür ($E_{Gerginlik}$=22.5 kcal/mol) ve kolay bir şekilde halka açılmasına uğrar. Böylelikle çoğunlukla asetilketen (**1**) veya asetilketenin dipolar tautomerleri (**2** ve **3**) gibi reaksiyon verir.



1 **2** **3** **4**

Bu dipolar tautomerlerden herbiri bir α,β-dikarbonil katyonuna eşdeğerdir. Diğer yandan; diketen katyon **4** eldesi için iyi bir reaktiftir [115]. 2,2,6-Trimetil-4*H*-1,3-dioksin-4-on ısıtıldığı zaman yapısından aseton kaybederek bu tautomerleri kolaylıkla verir.



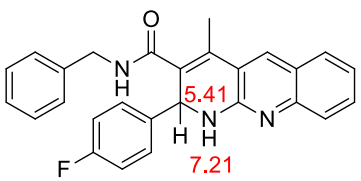
5 **1**

Bu özelliğinden dolayı asetilketen oldukça kolay bir şekilde benzilamin ile reaksiyona girerek başlangıç maddesi olarak kullandığımız *N*-benzil-3-oksobutanamid (Bileşik **1**) eldesini kolaylaştırdı [107]. Kaynak araştırmalarına göre asetilketen ile yapılan reaksiyonların, trietilamin varlığında kuru kuruya ısıtılarak ya da çözücü olarak *m*-ksilen kullanılarak yapıldığı rapor edilmiştir. Bu

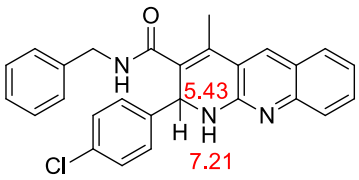
çalışmada da optimum şartları sağlamak ve verimi artırmak amacıyla çeşitli denemeler yapılmıştır. *m*-Ksilen kaynama noktası yüksek bir çözücü olduğu için uzaklaştırma işlemi biraz uzun zaman almaktadır. Bu nedenle çözücü denemesi yapıldı ve toluen içerisinde de reaksiyonun aynı sürede ve aynı verimde gerçekleştiği görüldü.

N-Benzil-3-oksobutanamid (Bileşik **1**) metilen kaynağı olarak hazırlandı. Bileşik **1**, 5-amino-3-metilizoksazol, 2-aminokinolin ve aromatik aldehitler ile p-toulensülfonik asit katalizörlüğünde one-pot reaksiyonlarına uğratıldı ve 10 adet yeni bileşik sentezlendi. Bileşikler **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8** kararlı katı maddeler olarak elde edilmiştir ve yapıları FTIR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR gibi spektroskopik yöntemlerle ve LC-MSMS (Qtof) kütle spektrometrisi ile detaylı bir şekilde aydınlatılmıştır.

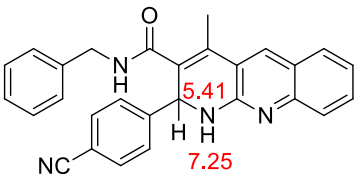
Bileşikler **2**, **3**, **4**, **5** aromatik olacak şekilde halka kapanma reaksiyonu vermişlerdir. 2-Aminokinolinin *p*-toluensülfonik asit katalizörlüğünde meydana getirdiği ürünlerde (Bileşikler **6**,**7**,**8**) halka kapanması gerçekleşmemiş, devamında iyot katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonların sonucunda oluşan ürünlerde (bileşikler **9**, **10**, **11**) halka kapanması meydana gelmiş ancak bu ürünlerin aromatikleşmediği ^{1}H ve ^{13}C NMR ile kanıtlanmıştır.



Bilesik **9**



Bilesik **10**

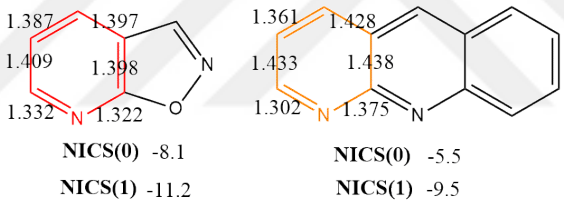


Bilesik **11**

Bileşik **9**'un ^{1}H NMR spektrumunda 5.41 ppm'de singlet 1H ve 7.21 ppm'de 1 tane –NH piki yapının aromatik olmadığının kanıtıdır. Ayrıca bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda 82.0 ppm'de gelen –CH piki de bunun diğer bir kanıtıdır. Aynı şekilde Bileşik **10**'un ^{1}H NMR spektrumunda 5.43 ppm'de singlet 1H ve 7.21 ppm'de 1 tane –NH piki ve ^{13}C NMR spektrumunda 78.0 ppm'de gelen –CH piki, Bileşik **11**'in ^{1}H NMR spektrumunda 5.43 ppm'de singlet 1H ve 7.25 ppm'de 1 tane –NH piki ve ^{13}C NMR spektrumunda 78.8 ppm'de gelen –CH piki de bu bileşiklerin aromatikleşmediğinin kanıtıdır. Diğer yandan bu üç bileşik kiral merkezden

kaynaklanan bir etkileşim olduğu düşünülen isomer karışımı şeklinde elde edilmiştir. (Şekil 8.1).

Yapılan literatür araştırmalarında aromatikleşmenin gerçekleşmesi ile ilgili olarak Wang ve arkadaşları havadaki oksijenin önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir [125]. 2-Aminokinolin ile elde edilen ürünlerin neden aromatikleşmediği ile ilgili önerimiz hesaplamalı kimya çalışmaları ile desteklenmiştir. NICS (Nucleus-Independent Chemical Shifts) yöntemi [117] kullanılarak Bileşik **2**'nin izoksazolopiridin halkasının ve bileşik **9**'un aromatikleşmiş piridin halkalarının aromatikliği hesaplandı. NICS değerleri halka merkezinde (NICS(0)) ve 1Å üzerinde (NICS(1)) hesaplandı. Negatif NICS değerlerinin, molekülün aromatik karakterini doğrulayan diatropik halka akımlarını gösterdiği iyi bilinmektedir, pozitif NICS değerleri paratropik halka akımlarını (antiaromatiklik) gösterir ve küçük değerler, aromatik olmayanlığı gösterir [118]. Şekil 8.2'de, benzonaftiridinin piridin fragmanının, izoksazolopiridine kıyasla zayıf aromatik karakterini ortaya koyan çok daha küçük negatif NICS değerleri sergilediği açıktır.

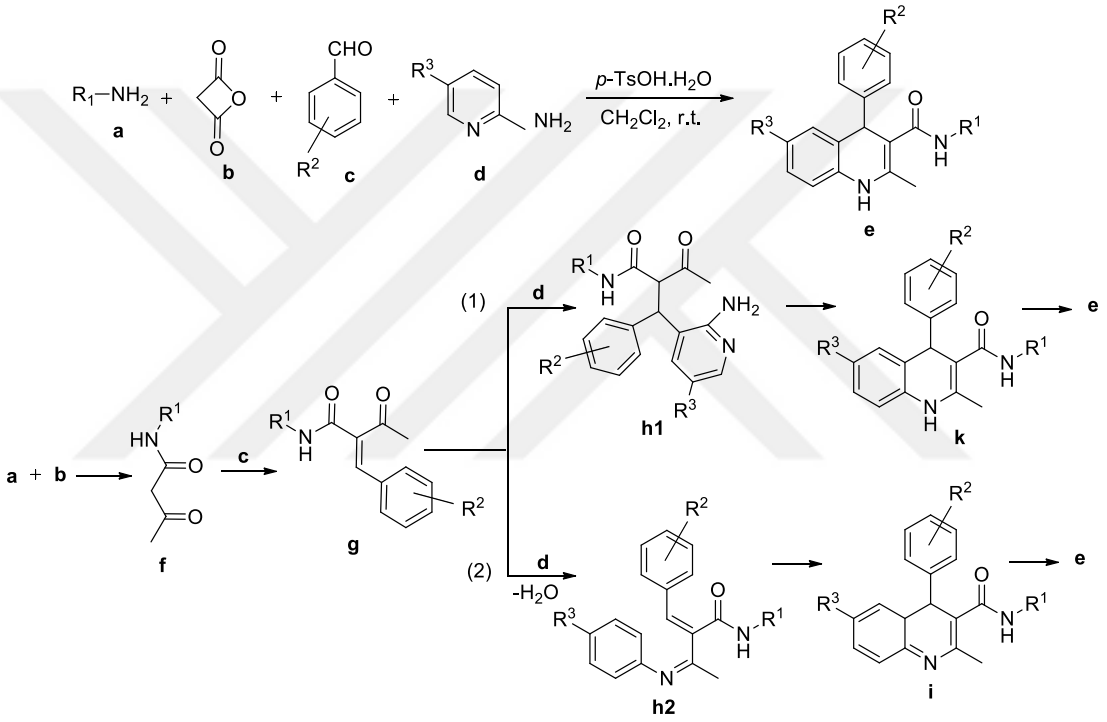


Şekil 8.1 Benzonaftridin (sarı) ve izoksazoloiridin (kırmızı) halkalarının piridin kısımlarının aromatiklik değerleri (ppm) ve bağ uzunlukları (Å)

Ayrıca, benzonaftiridindeki hesaplanan bağ uzunlukları, izoksazolopiridine göre aromatiklikte önemli düşüşü teyit eden anlamlı bağ uzunluğu değişimini [118] belirtir. Bu nedenle, aromatize olmamış ürünlerin (Bileşik **9-11)** oluşumu, aromatizasyon için yetersiz itici güç ile ilişkilendirilebilir.

Literatürde bu tip sentezler için önerilen mekanizmalar da göz önünde bulundurularak reaksiyon mekanizması ilk defa tarafımızca çalışılmış ve aydınlatılmıştır. Her bir basamağa ait reaktant, geçiş konumu, araürün ve ürün yapıları optimize edilmiştir. Çözücü (CH_2Cl_2) etkisi polarlaşabilir süreklilik modeli ile hesaplara dahil edilmiştir.

Schiff bazı üzerinden önerilen mekanizmanın neden gerçekleşmediği Bölüm 7.1'de detaylı olarak anlatılmıştır. Bölüm 7.2 Şekil 7.4 'te bahsedilen mekanizmanın (1) numaralı yolu her ne kadar bizim önerdiğimiz mekanizmaya benzese de reaksiyon sıralaması farklıdır. Bu mekanizmada **g** (Şekil 7.4, araürün **1-I1**) ile önce enaminin Michael tipi katılması, ardından oluşan araürün **h1**'deki amino grubunun nükleofilik saldırısı ile molekül içi halkalaşma meydana gelmektedir. Bizim önerdiğimiz mekanizma da ise ara ürün **1-I1** önce aminin amino grubu ile tepkimeye girer daha sonra moleküliçi Michael tipi katılma yoluyla halkalaşma oluşur. Kısacası reaksiyonların gerçekleşme sıralaması farklıdır.



Şekil 7.4 Shaabani ve arkadaşları tarafından önerilen mekanizma

(1) numaralı yolu modellediğimizde enerji olarak bizim önerimizden daha yüksek enerjiye sahip bir geçiş konumu optimize edildi. Tablo 7.2'de verilen değerler ile kıyaslandığında 3.9 kkal/mol daha yüksek enerjiye sahip bir geçiş konumu ve 7.1 kkal/mol daha yüksek enerjili bir ara ürün (**1-I2**) oluşumu gözlendi. Bu değerlere kıyasla daha düşük enerjiye sahip olması sebebi ile önerdiğimiz mekanizmanın tercih edilir olduğu kanıtlandı.

Tablo 8.1 Şekil 7.4'te verilen (1) numaralı mekanizma yapılarının PCM/M062X/6-311++G(d,p)//M062X/6-31+G(d,p)//CH_2Cl_2 optimizasyonlarından elde edilen relatif Gibbs serbest enerjileri

Yapılar	E (au)	*p*-TsOH	H_2O	Toplam G	Relatif G (kkal/mol)
1-I1 (g)	-1340.819371	-895.196168	-	-2236.009098	0.0
TS-1	-1340.774558	-895.196168	-	-2235.964285	28.1
1-I2 (h1)	-2236.012496	-	-	-2236.993685	9.7

Hesaplamalı kimya çalışması elde ettiğimiz sonuçlar reaksiyonun önerdiğimiz mekanizma (N yoluyla halkalaşma) üzerinden yürüdüğünü göstermektedir.

Bileşiklerin bir kısmı için anti-kanser çalışmaları yaptırılmıştır. Bu çalışmalar Bilgi Üniversitesi Biyomühendislik Fakültesinde Yrd. Doç. Dr. Yuk Yin (Peter) Ng başkanlığında Fulya Günay ve Hazal Akman tarafından çalışılmıştır. Bileşik **3** ve **5**'in HELA hücreleri üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Bileşik **2** ise PANK-1 hücreleri üzerinde etkilidir. Ayrıca Bileşik **3**'ün NALM-6 hücreleri üzerinde de etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak; biyolojik aktivite göstermesini beklediğimiz yeni izoksazol ve naftridin türevi moleküller sentezleyip aynı zamanda mekanizmasının aydınlatılması ile literatüre yeni bilgiler kazandırıldı.

Kaynaklar

[1] W. Shumway, S. Ham, J. Moer, B. R.Whittlesey, D. M. Birney, "Felkin—Anh Stereoselectivity in Cycloadditions of Acetylketene: Evidence for a Concerted, Pseudopericyclic Pathway," J. Org. Chem., 2000, 65, 23, 7731-7739.

[2] C. O. Kappe, M. W. Wong, C. Wentrup, "Acetylketene: Conformational Isomerism and Photochemistry. Matrix Isolation Infrared and Ab Initio Studies," J. Org. Chem., 1995, 60, 6, 1686-1695.

[3] C. Wentrup, W. Heilmayer, G. Kollenz, "α-Oxoketenes - Preparation and Chemistry," Synthesis, 1994, vol. 12, pp. 1219-1248.

[4] G. Kollenz, S. Ebner, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, 2006, 23, 271.

[5] A. D'Annibale, A. Pesce, S. Resta and C. Trogolo, "Reaction of 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one with lmines: an Easy Route to Enamides," Tetrahedron Letters, 1996, 37, 41, 7429-7432.

[6] M. F. Carroll, A. R. Bader, "The Reactions of Diketene with Ketones," J. Am. Chem. Soc., 1953, 75 (21), 5400-5402. DOI:10.1021/ja01117a076

[7] A. E. May, Thomas R. Hoye, "Room Temperature Acylketene Formation? 1,3-Dioxin-4-ones via Silver(I) Activation of Phenylthioacetoacetate in the Presence of Ketones," J. Org. Chem., 2010, 75, 6054-6056.

[8] V. Sridharan, M. Ruiz, J. C. Mene´ndez, "Mild and High-Yielding Synthesis of β-Keto Esthers and β-Ketoamides," Synthesis, 2010, 6, 1053-1057. DOI:10.1055/s-0029-1217135

[9] Y. Gan, L. M. Harwood, S. C. Richards, I. E. D. Smith, V. Vinader, "Cycloadditions of Chiral carbonyl Ylides with Imine Dipolarophiles as a Route to Enantiomerically Pure α-Amino-β-Hydroxy Acids," Tetrahedron: Asymmetry, 2009, 20, 723-725. DOI:10.1016/J.TETASY.2009.02.029

[10] M. T. Huggins, P. S. Barber, D. Florian, W. Howton, "Short, Efficient Syntheses of Pyrrole α-Amides," Synth. Commun., 2008, 38 (23), 4226-4239. DOI:10.1080/00397910802323130

[11] J. Wang, B. Stefane, D. Jaber, J. A. I. Smith, C. Vickery, M. Diop, H. O. Sintim, "Remote C-H Functionalization: Using the N-O Moiety as an Atom-Economical Tether to Obtain 1,5- and the Rare 1,7-C-H Insertions," Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49, 3964-3968.

[12] E. J. Roh, J. M. Keller, Z. Olah, M. J. Iadarola, K. A. Jacobson, "Structure–Activity Relationships of 1,4-Dihydropyridines That Act as Enhancers of the Vanilloid Receptor 1 (TRPV1)," Bioorg. Med. Chem., 2008, 16 (20), 9349-9358. DOI:10.1016/J.BMC.2008.08.048

[13] M. Sato, N. Kanuma, T. Kato, "Synthesis of N-Acylacetoacetamide Using 2, 2, 6-Trimethyl-1,3-dioxin-4-one," Chem. Pharm. Bull., 1982, 30 (4), 1315-1321. DOI:10.1248/CPB.30.1315

[14] M. Xia, Y.-G. Wang, "An Efficient Protocol for the Liquid-Phase Synthesis of Methyl 3,4-Dihydro-pyrimidin-2(1H)-one-5-carboxylate Derivatives," Synthesis, 2003, 2, 262-266. DOI:10.1055/s-2003-36816

[15] A. S. Vieira, R. L. O. R. Cunha, C. F. Klitzke, J. Zukerman-Schpector, H. A. Stefani, "Highly Efficient Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Reactions of Potassium Aryltrifluoroborates with 5-iodo-1,3-dioxin-4-ones in Water: An Approach to α-Aryl-β-Ketoesters," Tetrahedron, 2010, 66 (3), 773-779. DOI:10.1016/J.TET.2009.11.027

[16] C. Audouard, K. Bettaney, C. T. Doan, G. Rinaudi, P. J. Jervis, J. M. Percy, "An Appraisal of Oxoketene Cycloaddition Methodology for the Synthesis of 2,6-Dideoxysugars and Fluorinated 2,6-Dideoxysugars," Org. Biomol. Chem., 2009, 7, 1573-1582. doi:10.1039/b817672h

[17] C. Bengtsson, F. Almqvist, "Regioselective Halogenations and Subsequent Suzuki-Miyaura Coupling onto Bicyclic 2-Pyridones," J. Org. Chem., 2010, 75, 972-975. doi:10.1021/jo902458g

[18] U. Jahn, P. Hartmann, I. Dix, P. G. Jones, "Oxidative Enolate Cyclizations of 6,8-Nonadienoates: Towards the Synthesis of Prostanes," Eur. J. Org. Chem., 2002, 4, 718-735.

[19] U. Jahn, E. Dinca, "Toward the Elucidation of the Metabolism of 15-E2-Isoprostane: The Total Synthesis of the Methyl Ester of a Potential Central Metabolite," J. Org. Chem., 2010, 75 (13), 4480-4491. DOI:10.1021/jo1006569

[20] M. Peuchmaur, N. Saidani, C. Botte, E. Marechal, H. Vial, Y.-S. Wong, "Enhanced Antimalarial Activity of Novel Synthetic Aculeatin Derivatives," J. Med. Chem., 2008, 51, 4870-4873. doi:10.1021/JM8007322

[21] A. Fettes, E. M. Carreira, "Leucascandrolide A: Synthesis and Related Studies," J. Org. Chem., 2003, 68 (24), 9274-9283. DOI: 10.1021/jo034964v

[22] T. J. Simpson, F. Soulas, C. L. Willis, "A Cautionary Tale in Decanolide Synthesis," Synlett., 2008, 14, 2196-2198. DOI: 10.1055/s-2008-1078031

[23] M. Sato, J.-I. Sakaki, K. Takayama, S. Kobayashi, M. Suzuki, C. Kaneko, "A Novel Synthetic Method for Tetronic Acids from 1,3-Dioxin-4-ones *via* Intra- and Intermolecular Ketene Trapping," Chem. Pharm. Bull., 1990, 38 (1), 94-98. DOI:10.1248/CPB.38.94

[24] C. K. Skepper, D. S. Dalisay, T. F. Molinski, "Synthesis and Chain-Dependent Antifungal Activity of Long-Chain 2H-Azirine-carboxylate Esters Related to Dysidazirine," Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 2029. DOI:10.1016/J.BMCL.2010.01.068

[25] A. Shaabani, M. Seyyedhamzeh A. Maleki, and M. Behnam, "A Four-Component, One-Pot Synthesis of Highly Substituted 1,4-Dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxamides," Tetrahedron Letters, 2009, 50, 6355–6357.

[26] P. Grunanger, P. Vita-Finzi, "In: Chemistry of Heterocyclic Compounds, Isoxazoles - Part 2," E. C. Taylor, P. Wipf, Ed., John Wiley & Sons: New York, 1999, 49, 467-870.

[27] P. Grunanger, P. Vita-Finzi, "In: Chemistry of Heterocyclic Compounds, Isoxazoles - Part 1," E. C. Taylor, Ed., John Wiley & Sons: New York, 1991, vol. 49, 1-477.

[28] R. Nesi, D. Giomi, S. Papalco, and M. Corti, "Difunctionalized 4-Nitroisoxazoles as Dienophiles in Diels-Alder Reactions," J. Org. Chem., 1990, vol. 55, pp. 1227-1230.

[29] K. Poręba, J. Wietrzyk, "The Synthesis of 3,5,6,7-Tetrasubstituted Isoxazolo [4,5-b] Pyridines and an Evaluation of Their *in vitro* Anti-Proliferative Activity," Adv. Clin. Exp. Med., 2012, 21, 563-571.

[30] B C. Merja, A. M. Joshi, K. A. Parikh, A. R. Parikh, "Synthesis and Biological Evaluation of Pyrido-[1,2-α]Pyrimidine and Isoxazoline Derivatives," Indian J. Chem., 2004, 43B, 909-912.

[31] WHO model list of essential medicines. (Accessed on May 30, 2015). http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1

[32] N. Michael, W. Jaussi, D. Liebetanz, N. Lang, F. Tergau, W.Paulus, "Consolidation of Human Motor Cortical Neuroplasticity by D-Cycloserine," Neuropsychopharmacol., 2004, 29, 1573-1578.

[33] W. P. Dmowski, H. F. Scholer, V. B. Mahesh, R. B. Greenblatt, "Danazol-a Synthetic Steroid Derivative with Interesting Physiologic Properties," Fertil. Steril., 1971, 22, 9-18.

[34] G. Miranda-Novales, B. E. Leanos-Miranda, M. Vilchis-Perez, F. Solorzano-Santos, "In vitro Activity Effects of Combinations of Cephalothin, Dicloxacillin, Imipenem, Vancomycin and Amikacin Against Methicillin-Resistant Staphylococcus spp. Strains," Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob., 2006, 5, 25. DOI:10.1186/1476-0711-5-25

[35] T. Liljefors, P. Krogsgaard-Larsen, U. Madsen, Textbook of Drug Design and Discovery, 3rd ed.; Taylor & Francis: London, 2002.

[36] D. Greenwood, "Antimicrobial Drugs: Chronicle of a Twentieth Century Medical Triumph," Oxford University Press: New York, 2008.

[37] S. Leucht, A. Cipriani, L. Spineli, D. Mavridis, D. Orey, F. Richter, M. Samara, C. Barbui, R. R. Engel, J. R. Geddes, W. Kissling, M. P. Stapf, B. Lassig, G. Salanti, J.M. Davis, "Comparative Efficacy and Tolerability of 15 Antipsychotic Drugs In Schizophrenia: A Multiple-Treatments Meta-Analysis," Lancet, 2013, 382, 951-962.

[38] Sulfisoxazole at the US National Library of Medicine Medical Subject Headings (MeSH). (Erişildi May 25, 2015).

[39] M. Ma, Y. Cheng, Z. Xu, P. Xu, H. Qu, Y. Fang, T. Xu, L. Wen, "Evaluation of Polyamidoamine (PAMAM) Dendrimers as Drug Carriers of Anti-Bacterial Drugs Using Sulfamethoxazole (SMZ) as a Model Drug," Eur. J. Med. Chem., 2007, 42, 93-98.

[40] J. Zhang, E. L. Ding, Y. Song, "Adverse Effects of Cyclooxygenase 2 Inhibitors on Renal and Arrhythmia Events Meta-analysis of Randomized Trials," J. Am. Med. Assoc., 2006, 296, 1619-1632.

[41] M. Miho, E. Horiuchi, I. Kanazawa, "Zonisamide Has Beneficial Effects on Parkinson's Disease Patients," Neurosci. Res., 2001, 41, 397-399.

[42] A. Villalobos, J. F. Blake, K, Biggers, T. W. Butler, D. S. Chapin, Y. L. Chen, J. L. Ives, S. B. Jones, D. R. Liston, A. A. Nagel, D. M. Na-son, J. A. Nielsen, I. A. Shalaby, W. F. White, "Novel Benzisoxazole Derivatives as Potent and Selective Inhibitors of Acetylcholinesterase," J. Med. Chem., 1994, 37, 2721–2734.

[43] M. A. Brodney, D. E. Johnson, A. Sawant-Basak, K. J. Coffman, E. M. Drummond, E. L. Hudson, K. E. Fisher, H. Noguchi, N. Wai-zumi, L. L. McDowell, A. Papanikolaou, B. A. Pettersen, A. W. Schmidt, E. Tseng, K. Stutzman-Engwall, D. M. Rubitski, M. A. Vanase-Frawley, S. Grimwood, "Identification of Multiple 5- HT_4 Partial Agonist Clinical Candidates for the Treatment of Alzheimer's Disease," J. Med. Chem., 2012, 55, 9240-9254.

[44] H. Uno, M. Kurokawa, Y. Masuda, H. Nishimura, "Studies on 3-Substituted 1,2-Benzisoxazole Derivatives. 6. Syntheses of 3-(Sulfamoylmethyl)-1,2-Benzisoxazol Derivatives and Their Anticonvulsant Activities," J. Med. Chem., 1979, 22, 180-182.

[45] E. Falch, J. Perregaard, B. Frølund, B. Søkilde, A. Buur, L. M. Han-sen, K. Frydenvang, L. Brehm, T. Bolvig, O. M. Larsson, C. Sanchez, H. S. White, A. Schousboe, P. Krogsgaard-Larsen, "Selective Inhibitors of Glial GABA Uptake: Synthesis, Absolute Stereochemistry, and Pharmacology of the Enantiomers of 3-Hydroxy-4-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-benzisoxazole (exo-THPO) and Analogues," J. Med. Chem., 1999, 42, 5402-5414.

[46] J. I. Andre´s, J. A. Zar, J. M. Alonso, R. M. Alvarez, M. H. Bakker, I. Biesmans, J. M. Cid, A. I. Lucas, J. Fernandez, L. M. Font, K. A. Hens, L. Iturrino, I. Lenaerts, S. Martınez, A. A. Megens, J. Pastor, P. C. M. Vermote, T. Steckler, "Discovery of a New Series of Centrally Active Tricyclic Isoxazoles Combining Serotonin (5-HT) Reuptake Inhibition with α_2-Adrenoceptor Blocking Activity," J. Med. Chem., 2005, 48, 2054-2071.

[47] J. P. Yevich, J. S. New, D. W. Smith, W. G. Lobeck, J. D. Catt, J. L. Minielli, M. L. Eison, D. P. Taylor, L. A. Riblet, D. L. Temple, "Synthesis and Biological Evaluation of 1-(1,2-benzisothiazol-3-yl)- and (1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazine Derivatives as Potential Antipsychotic Agents," J. Med. Chem., 1986, 29, 359-369.

[48] N. J. Hrib, J. G. Jurcak, K. L. Burgher, P. G. Conway, H. B. Hartman, L. L. Kerman, J. E. Roehr, A. T. Woodst, "Benzisoxazole- and Benzisothiazole-3-

carboxamides as Potential Atyical Antipsychotic Agents," J. Med. Chem., 1994, 37, 2308-2314.

[49] A. Orjales, R. Mosquera, A. Toledo, C. Pumar, L.Labeaga, "Innerarity, A. New 3-Benzisothiazolyl and 3-Benzisoxazolylpiperazine Derivatives with Atypical Antipsychotic Binding Profile," Eur. J. Med. Chem., 2002, 37, 721-730.

[50] J. M. Singer, B. M. Barr, L. L. Coughenour, T. F. Gregory, M. A. Walters, "8-Substituted 3,4-Dihydroquinolinones as a Novel Scaffold for Atypical Antipsychotic Activity," Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 4560-4563.

[51] M. Barcelo, E. Ravin, C. F. Masaguer, E. Domınguez, F. M. Areias, J. Breab, M. I. Loza, "Synthesis and Binding Affinity of New Pyrazole and Isoxazole Derivatives as Potential Atypical Antipsychotics," Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 4873-4877.

[52] R. Badru, P. Anand, B. Singh, "Synthesis and Evaluation of Hexahydropyrrolo [3,4-d]isoxazole-4,6-diones as Anti-Stress Agents," Eur. J. Med. Chem., 2012, 48, 81-91.

[53] S. Sakuma, T. Endo, T. Kanda, H. Nakamura, S. Yamasaki, T. Yamakawa, "Biological Evaluation of Novel Benzisoxazole Derivatives as PPARδ Agonists," Bioorg. Med. Chem., 2011, 19, 3255-3264.

[54] S. Sakuma, T. Endo, T. Kanda, H. Nakamura, S. Yamasaki, T. Yamakawa, "Synthesis of a Novel Human PPARδ Selective Agonist and Its Stimulatory Effect on Oligodendrocyte Differentiation,"Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 240-244.

[55] D. Ferraris, B. Duvall, Y. Ko, A. G. Thomas, C. Rojas, P. Majer, K. Hashimoto, T. Tsukamoto, "Synthesis and Biological Evaluation of D-Amino Acid Oxidase Inhibitors," J. Med. Chem., 2008, 51, 3357-3359.

[56] A. A. Jensen, N. Plath, M. H. Pedersen, V. Isberg, J. Krall, P. Wellendorph, T. B. Stensbol, D. E. Gloriam, P. Krogsgaard-Larsen, B. Frolund, "Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of N- and O-Substituted 5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-isoxazolo[4,5-d]azepin-3-ol Analogues: Novel 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} Receptor Agonists with Pro-Cognitive Properties," J. Med. Chem., 2013, 56, 1211-1227.

[57] D. Zhang, D. Kohlman, J. Krushinski, S. Liang, B. Ying, J. E. Reilly, S. R. Dinn, D. B. Wainscott, S. Nutter, W. Gough, D.nL. Nelson, J. M. Schausa, Y. Xu, "Design, Synthesis and Evaluation of Bicyclic Benzamides as Novel 5-HT_{1F} Receptor Agonists," Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 6011-6016.

[58] J. W. Szewczyk, S. Huang, J. Chin, J. Tian, L. Mitnaul, R. L. Rosa, L. Peterson, C. P. Sparrowb, A. D. Adams, "SAR Studies: Designing Potent and Selective LXR Agonists," Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16, 3055-3060.

[59] H. C. Shen, F. Ding, Q. Deng, S. Xu, X. Tong, X. Zhang, Y. Chen, G. Zhou, L. Pai, M. Alonso-Galicia, S. Roy, B. Zhang, J. R. Tata, J. P. Berger, S. A. Colletti, "A Strategy of Employing Aminoheterocycles as Amide Mimics to Identify Novel,

Potent and Bioavailable Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors," Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19, 5716-5721.

[60] E. Wagner, K. Al-Kadasi, M. Zimecki, W. Sawka-Dobrowolska, "Synthesis and Pharmacological Screening of Derivatives of Isoxazolo[4,5-d]pyrimidine," Eur. J. Med. Chem., 2008, 43, 2498-2504.

[61] P. K. Poutiainen, T. Oravilahti, M. Perakyla, J. J. Palvimo, J. A. Ihalainen, R. Laatikainen, J. T. Pulkkinen, "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Nonsteroidal Cycloalkane[d]isoxazolecontaining Androgen Receptor Modulators," J. Med. Chem., 2012, 55, 6316-6327.

[62] M. Jain, C. Kwon, "1,2-Benzisoxazole Phosphorodiamidates as Novel Anti-cancer Prodrugs Requiring Bioreductive Activation," J. Med. Chem., 2003, 46, 5428-5436.

[63] D. M. Santos, M. M. Santos, R. S. Viana, R. E. Castro, R. Moreira, C. M. Rodrigues, "Naphtho[2,3-d]isoxazole-4,9-dione-3-carboxylates: Potent, Non-Cytotoxic, Antiapoptotic Agents," Chem-Biol. Interact., 2009, 180, 175-182.

[64] K. Poręba, J. Wietrzyk, "The Synthesis of 3,5,6,7-Tetrasubstituted Isoxazolo [4,5-B]pyridines and an Evaluation of Their *in vitro* Antiproliferative Activity," Adv. Clin. Exp. Med., 2012, 21, 563-571.

[65] N. K. Bejjanki, A. Venkatesham, J. Madda, N. Kommua, S. Pombala, G. Kumar, K. R. Prasad, J.bB. Nanubolu, "Synthesis of New Chromeno-Annulated Cis-Fused Pyrano[4,3-c] isoxazole Derivatives via Intramolecular Nitrone Cycloaddition and Their Cytotoxicity Evaluation," Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, 23, 4061-4066.

[66] A. Gopalsamy, M. Shi, J. Golas, E. Vogan, J. Jacob, M. Johnson, F. Lee, R. Nilakantan, R. Petersen, K. Svenson, R. Chopra, M. S. Tam, Y. Wen, J. Ellingboe, K. Arndt, F. Boschelli, "Discovery of Benzisoxazoles as Potent Inhibitors of Chaperone Heat Shock Protein 90," J. Med. Chem., 2008, 51, 373-375.

[67] A. Bargiotti, L. Musso, S. Dallavalle, L. Merlini, G. Gallo, A. Ciacci, G. Giannini, W. Cabri, S. Penco, L. Vesci, M. Castorina, F. M. Milazzo, M. L. Cervoni, M. Barbarino, C. Pisano, C. Giommarelli, V. Zuco, M. D. Cesare, F. Zunino, "Isoxazolo(aza)naphthoquinones: A New Class of Cytotoxic Hsp90 Inhibitors.,"Eur. J. Med. Chem., 2012, 53, 64-75.

[68] B. H. Norman, J. M. Gruber, S. P. Hollinshead, J. W. Wilson, J. J. Starling, L. K. Law, T. D. Self, L. B. Tabas, D. C. Williams, D. C. Paul, M. M.; Wagner, A. H. Dantzig, "Tricyclic Isoxazoles Are Novel Inhibitors of The Multidrug Resistance Protein (MRP1)," Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12, 883-886.

[69] B. H. Norman, P. A. Lander, J. M. Gruber, J. S. Kroin, J. D. Cohen, L. N. Jungheim, J. J. Starling, K. L. Law, T. D. Self, L. B. Tabas, D. C. Williams, D. C. Paul, A. H. Dantzig, "Cyclohexyl-linked Tricyclic Isoxazoles Are Potent and Selective Modulators of The Multidrug Resistance Protein (MRP1)," Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 5526-5530.

[70] J. J. Newsome, M. Hassani, E. Swann, J. M. Bibby, H. D. Beall, C. J. Moody, "Benzofuran-, Benzothiophene-, Indazole- and Benzisoxazolequinones:

Excellent Substrates for NAD(P)H:Quinine Oxidoreductase 1," Bioorg. Med. Chem., 2013, 21, 2999-3009.

[71] R. K. Kunz, S. Rumfelt, N. Chen, D. Zhang, A. S. Tasker, R. Burli, R. Hungate, Y. Yu, Y. Nguyen, D. A. Whittington, K. L. Meagher, M. Plant, Y. Tudor, M. Schrag, Y. Xu, G. Y. Ng, E. Hu, "Discovery of Amido-Benzisoxazoles as Potent c-Kit Inhibitors," Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 5115-5117.

[72] W. Wierenga, B. R. Evans, G. R. Zurenko, "Benzisoxazolones: Antimicrobial and Antileukemic Activity," J. Med. Chem., 1984, 27, 1212-1215.

[73] B. S. Priya, B. N. Swamy, K. S. Rangappa, "Synthesis and Characterization of Novel 6-Fluoro-4-piperidinyl-1,2-benzisoxazole Amides and 6-Fluoro-Chroman-2-carboxamides: Antimicrobial Studies," Bioorg. Med. Chem., 2005, 13, 2623-2628.

[74] H. Agirbas, S. Guner, F. Budak, S. Keceli, F. Kandemirli, N. Shvets, V. Kovalishynd, A. Dimoglo, "Synthesis and Structure Antibacterial Activity Relationship Investigation of Isomeric 2,3,5-Substituted perhydro-pyrrolo[3,4-d]isoxazole-4,6-diones," Bioorg. Med. Chem., 2007, 15, 2322-2333.

[75] H. C. Van Der Plas, M. Wozniak, H. J. W. Van Den Haak, "Reactivity of Naphthyridines Toward Nitrogen Nucleophiles," Adv. Heterocycl. Chem., 1983, 33, 95-146.

[76] A. Reissert, "Ueber Di-(γ - amidopropyl) Essigsäure (Diamino.1.7. heptan-methylsäure.4) und ihr Inneres Condensationsproduct, Das Octohydro. 1.8.naphtyridin," Berichte 1893, 26, 2137-2144.

[77] B. Bobranski, E. Sucharda, "Über Eine Synthese des 1.5-Naphthyridins," Berichte, 1927, 60 1081-1084.

[78] G. Koller, "Über das 1.8-Naphthyridin," Berichte, 1927, 60, 1918-1920.

[79] N. Ikekawa, "Studies on Naphthyridines. I. Synthesis of 1, 6-Naphthyridine," Chem. Pharm. Bull., 1958, 6 (3), 263-269.

[80] N. Ikekawa, "Studies on Naphthyridines. III. Syntheses of 2, 10-Diaza-anthracene and 1, 7-Naphthyridine," Chem. Pharm. Bull., 1958, 6 (4), 401-404.

[81] N. Ikekawa, "Studies on Naphthyridines. II. Synthesis of 2, 7-Naphthyridine," Chem. Pharm. Bull., 1958, 6 (3), 269-272.

[82] G. Giacomello, F. Gualtieri, F. M. Riccieri, M. L. Stein, "Synthesis of 2,6-naphthyridine," Tetrahedron Lett., 1965, 6 (16), 1117-1121.

[83] R. Tan, A. Taurins, "Synthesis of 2,6-naphthyridine and Some of Its Derivatives," Tetrahedron Lett., 1965, 6 (31), 2737-2744.

[84] C. F. H. Allen, "The Naphthyridines," Chem. Rev., 1950, 47 (2), 275-305.

[85] W. W. Paudler, T. J. Kress, "The Naphthyridines," Adv. Heterocycl. Chem., 1970, 11, 123-175.

[86] W. W. Paudler, R. M. Sheets, “Recent Developments in Naphthyridine Chemistry,” Adv. Heterocycl. Chem., 1983, 33. 147-184.

[87] F. S. Babichev, Y. A. Sharanin, V. K. Promonenkov, V. P. Litvinov, Y. M. Volovenko, “Vnutrimolekulyarnoe Vzaimodeistvie Nitril'noi i Aminogrupp (Intramolecular Interaction of Nitrile and Amino Groups),” Naukova Dumka, 1987.

[88] Y. A. Sharanin, V. K. Promonenkov, V. P. Litvinov, “In Organicheskaya Khimiya. (Itogi Nauki i Tekhniki) [Organic Chemistry (Advances in Science and Engineering Series)] (Moscow: Izd. VINITI, 991, 20, 73.

[89] V. P. Litvinov, S. V. Roman, V. D. Dyachenko, “Naphthyridines. Structure, Physicochemical Properties and General Methods of Synthesis,” Russian Chemical Reviews, 2000, 69(3), 201-220.

[90] M. H. Sherlock, J. J. Kaminski, W. C. Tom, J. F. Lee, S. Wong, W. Kreutner, R. W. Bryant, A. T. McPhail, “Antiallergy Agents. 1. Substituted 1,8-Naphthyridin-2(1*H*)-ones as Inhibitors of SRS-A Release,” J. Med. Chem., 1988, 31 (11), 2108-2121.

[91] G. B. Barlin, W.L. Tan, “Potential Antimalarials. II. N4-Substituted 2-Methoxy(and 2-hydroxy)-1,5-naphthyridin-4-amines,” Aust. J. Chem., 1984, 37 (12), 2469-2477.

[92] L. A. Rodinovskaya, V. K. Promonenkov, Y. A. Sharanin, V. P. Litvinov, A. M. Shestopalov, in Organicheskaya Khimiya. (Itogi Nauki i Tekhniki) [Organic Chemistry (Advances in Science and Engineering Series)] (Moscow: Izd. VINITI) 1989, 17, 1.

[93] H. Junek, G. Stolz, “Synthesen mit Nitrilen, 28. Mitt.: Zur Kenntnis der Ritter-Reaktion,” Monatsh. Chem., 1970, 101 (4), 1234-1242.

[94] J. Nezval, K. Halocka, “The Enhancing Effect of EDTA on the Antibacterial Activity of Nalidixic Acid Against Pseudomonas Aeruginosa,” Experientia, 1967, 23 (12), 1043–1044.

[95] K. Tomita, Y. Tsuzuki, K. Shibamori, M. Tshima, F. Kajikawa, Y. Sato, S. Kashimoto, K. Chiba, K. Hino, “Synthesis and Structure—Activity Relationships of Novel 7-Substituted 1,4-Dihydro-4-oxo-1-(2-thiazolyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic Acids as Antitumor Agents. Part 1,” J. Med. Chem. 2002, 45 (25), 5564–5575. DOI:10.1021/jm010057b

[96] Y. Tsuzuki, K. Tomita, K. Shibamori, Y. Sato, S. Kashimoto, K. Chiba, “Synthesis and Structure—Activity Relationships of Novel 7-Substituted 1,4-Dihydro-4-oxo-1-(2-thiazolyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic Acids as Antitumor Agents. Part 2,” J. Med. Chem., 2004, 47 (8), 2097–2109. DOI:10.1021/jm0304966

[97] S. K. Srivastava, M. Jaggi, A. T. Singh, A. Madaan, N. Rani, M. Vishnoi, S. K. Agarwal, R. Mukherjee, A. C. Burman, “Anticancer and Anti-inflammatory Activities of 1,8-Naphthyridine-3-Carboxamide Derivatives,” Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 6660–6664. DOI:10.1016/j.bmcl.2007.08.006

[98] S. Fadel, Y. Hajbi, M. Khouili, S. Lazar, F. Suzunet, G. Guillaumet, "Synthesis of 3,4-Dihydro-1,8-naphthyridin-2(1H)-ones via Microwave-Activated Inverse Electron-Demand Diels–Alder Reactions," Beilstein J. Org Chem., 2014, 10, 282-286. DOI:10.3762/bjoc.10.24

[99] L. Fu, X. Feng, J. J. Wang, Z. Xun, J. D. Hu, J. J. Zhang, Y. W. Zhao, Z. B. Huang, S. Da-Qing, "Efficient Synthesis and Evaluation of Antitumor Activities of Novel Functionalized 1,8-Naphthyridine Derivatives ," ACS Comb. Sci., 2014, 17 (1), 24-31. DOI: 10.1021/co500120b

[100] L. Fu, L. Wei, H. Ming-Hua, L. Xue-Cheng, H. Zhi-Bin, S. Da-Qing, "Efficient Synthesis of Functionalized Benzo[*b*][1,8]naphthyridine Derivatives via Three-Component Reaction Catalyzed by l-Proline ," ACS Comb. Sci., 2014, 16 (5), 238-243. DOI: 10.1021/co4001524

[101] A. Goel, P. Nag, S. Umar, "New Convenient Synthesis of Fluorescent 1,8-Naphthyridines and the Metal-Sensing Properties of the Dyes ," Synlett, 2014, 25 (11), 1542-1546.

[102] Z. Li, X. Lv, Y. Chen, W. Fu, "Synthesis, Structures and Photophysical Properties of Boron–Fluorine Derivatives Based on Pyridine/1,8-naphthyridine," Dyes Pigm., 2014, 105, 157–162.

[103] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, P. G. A. Cossi, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S.S. Iyengar, T. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. M. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.

[104] SPARTAN 14, Wavefunction, Inc., Irvine, USA, http://wavefun.com , 2014.

[105] Y. Zhao, D. G. Truhlar, "The M06 Suite of Density Functionals For Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals," Theor. Chem. Account., 2008, 120, 215–241.

[106] Y. Zhao, D. G. Truhlar, "Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry ," Acc. Chem. Res. 2008, 41, 157–167.

[107] R. J. Clemens, J. A. Hyatt, "Acetoacetylation with 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-one: A Convenient Alternative to Diketene," J. Org. Chem., 1985, 50 (14), 2431-2435.

[108] N. Aktepe, "Bazı *N*-Fenil Pirazol Türevlerinin Protonlanmasının Kuantum Kimyasal İncelenmesi," Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Ünversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 64s, 2006.

[109] M. Özdemir, "Benzensülfonikasit Hidrazit'in Konformasyon Analizi, Titreşim ve Kimyasal Kayma Değerlerinin DFT Metodu İle Hesaplanması," Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 77s, 2007.

[110] Erdem, S. Hesapsal Organik Kimya Ders Notları, Erişim: http://mimoza.marmara.edu.tr/~erdem

[111] Y. Liu, J. Zhao, F. Li, Z. Chen, "Appropriate Description of Intermolecular Interactions in the Methane Hydrates: An Assessment of DFT Methods," Journal of Computational Chemistry, 2013, 34, 121–131.

[112] Ö. Sarı, "Polihalojenlenmiş Nitrobütadienlerin Aromatik Aminlerle Verdiği Reaksiyon Mekanizmalarının Hesapsal Olarak Modellenmesi," Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 97s, 2011.

[113] P. P. Y. Ayala, H. B. Schlegel, M. J. Frisch, "Using Redundant Internal Coordinates to Optimize Equilibrium Geometries and Transition States," J. Comp. Chem. 1996, 17 (1), 49-56.

[114] X. S. Wang, Q. Li, C. S. Yao, S. J. Tu, "An Efficient Method for the Synthesis of Benzo[*f*]quinoline and Benzo[*a*]phenanthridine Derivatives Catalyzed by Iodine by a Three-Component Reaction of Arenecarbaldehyde, Naphthalen-2-amine, and Cyclic Ketone," Eur. J. Org. Chem., 2008, 20, 3513-3518.

[115] A. Shaabani, M. Seyyedhamzeh, A. Maleki, ve F. Hajishaabanha, "Diketene as an Alternative Substrate for a New Biginelli-Like Multicomponent Reaction: One-Pot Synthesis of 5-Carboxamide Substituted 3,4-Dihydropyrimidine-2(1H)ones," Tetrahedron, 2010, 66, 4040-4042.

[116] A. Shaabani, M. Seyyedhamzeh, A. Maleki, M. Behnam, F. Rezazadeh, "Synthesis of Fully Substituted Pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxamide Derivatives via a One-Pot Four-Component Reaction ," Tetrahedron Lett., 2009, 50, 2911-2913.

[117] Z. Chen, C. S. Wannere, C. Corminboeuf, R. Puchta, and P. v. R. Schleyer, "Nucleus-Independent Chemical Shifts (NICS) as an Aromaticity Criterion," Chem. Rev., 2005, 105, 3842-3888. DOI: 10.1021/cr030088+

[118] S. S. Erdem, G. A. Özpınar, M. T. Saçan, "Investigation on the Aromaticity of 1,3,4-thiadiazole-2-thione and Its Oxygen Analogs Including Their Tautomeric Forms," J. Mol. Struc-THEOCHEM, 2005, 726, 233-243.

Tezden Yayınlananlar

İletişim Bilgileri: muge_guleli@hotmail.com

Yayınlar

1. **Muge Guleli**, Safiye S. Erdem, Nuket Ocal, Ihsan Erden, Ozlem Sari, "A three-component, one-pot synthesis of 1,8-naphthyridine and isoxazole derivatives and computational elucidation of the mechanism", Research on Chemical Intermediates, 2018, 45 (4), 2119-2134. https://doi.org/10.1007/s11164-018-03721-z

Kongre Bildirileri

1. **Müge Güleli (Atbakar)**, Nüket Öcal, "Diketenlerle Heterohalkalı Bileşik Sentezleri", 1. Ulusal Organik Kimya Kongresi, P090, 25-29 Ekim 2013, Sakarya Üniversitesi, Sakarya.
2. **Müge Atbakar**, Nüket Öcal, "2,2,6-Trimetil-4*H*-1,3-dioksin-4-on ile Yeni Reaksiyonlar", 2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, P-74, 24-26 Eylül 2014, Bilkent Üniversitesi-Ankara.
3. **Müge Atbakar**, Safiye Sag Erdem, Nuket Ocal, Ihsan Erden, "Mechanistic DFT study on one-pot syntheses of heterocyclic compounds", International Symposium on Chemistry via Computation Aplications on Molecular Nanoscience, 30 Ekim 2017, Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul.
4. **Müge Atbakar**, Nüket Öcal, "A Three-component, One Pot Synthesis of 1,8-Naphthyridine and Isoxazole Derivatives by Characterization with 2D NMR", International Workshop on Application of NMR in Pharmaceutics, Phytotherapeutics and Medicine, 15-17 Kasım 2017, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul.

Projeler

1. Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 112T880 numaralı proje.