T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İMİN VE AMİN GRUBU İÇEREN 1,4-BENZODİOKSAN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÖZELLİKLERİ

Mahmut VAKAR

KİMYA ANABİLİM DALI

ŞANLIURFA
2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET i
ABSTRACT ii
TEŞEKKÜR iii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
ÇİZELGELER DİZİNİ v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ vi
1. GİRİŞ 1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR 3
2.1. Schiff Bazları 3
2.2. Schiff Bazlarının İndirgenmesi 4
3. MATERYAL ve YÖNTEM 11
3.1. Materyal 11
3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler 11
3.1.2. Kullanılan kimyasallar 11
3.1.3. Kullanılan cihazlar 12
3.2. Yöntem 13
3.2.1. İmin grubu içeren 1,4-benzodioksan türevi bileşiklerin sentezi için genel yöntem 13
3.2.2. Amin grubu içeren 1,4-benzodioksan türevi bileşiklerin sentezi için genel yöntem 16
3.2.3. *In vitro* sitotoksik aktivite çalışmaları 20
3.2.3.1. Hücreler ve kültür koşulları 20
3.2.3.2. Bileşiklerin uygulanması ve sitotoksik etkinliklerinin saptanması 20
3.2.3.3. MTT hücre proliferasyon kiti ile sitotoksik etkinin belirlenmesi 21
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA 22
4.1. Sentezlenen Maddelerin Yapısının Aydınlatılması 22
4.1.1. 2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol (MV2-a) 22
4.1.2. 4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol (MV2-b) 24
4.1.3. 4-kloro-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol (MV2-c) 25
4.1.4. 2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol (MV2-ai) 27
4.1.5. 4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol (MV2-bi) 29
4.1.6. 4-kloro-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol (MV2-ci) 31
4.2. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksisite çalışmaları 33
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER 36
KAYNAKLAR 39
ÖZGEÇMİŞ 43
EKLER 44
EK 1 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları 44
EK 2 Sentezlenen Bileşiklerin ^{1}H NMR Spektrumları 47
EK 3 Sentezlenen Bileşiklerin ^{13}C NMR Spektrumları 50
EK 4 Sentezlenen Bileşiklerin LC-MS Spektrumları 53

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İMİN VE AMİN GRUBU İÇEREN 1,4-BENZODİOKSAN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÖZELLİKLERİ

Mahmut VAKAR
ORCID ID: 0000-0001-9938-7855

Harran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Mustafa DURGUN
Yıl: 2021, Sayfa :55

Bu tezde 1,4-benzodioksan-6-amin ve değişik aromatik aldehitler (2-hidroksi-benzaldehit, 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit) ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu imin grubu içeren 1,4-benzodioksan türevi bileşikler (**MV-2a, MV-2b ve MV-2c**) sentezlenmiştir. İmin grubu taşıyan 1,4-benzodioksan türevi bileşiklerin, $NaBH_4$ ile indirgenmesi sonucu sekonder aminler (**MV-2ai, MV-2bi ve MV-2ci**) elde edilmiştir. Sentezlenen imin ve amin bileşiklerinin yapıları, elementel analiz ve FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, Kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Ayrıca sentezlediğimiz 1,4-benzodioksan içerikli bileşiklerin sitotoksisite aktivite çalışması MTT yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Kanser ve normal hücreler üzerindeki sitotoksik etkilerinin incelenmesi sonucunda; **MV2-b** ve **MV2-bi** bileşiklerinin **PC3** (İnsan Prostat Kanseri Hücre Hattı) hücre tiplerine karşı iyi derecede aktif olduğu bulunmuştur. İndirgenmiş bileşiklerin (**MV2-ai, MV2-bi ve MV2-ci**) diğer bileşiklere göre daha aktif olduğu tespit edilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Sentez, 1,4-benzodioksan türevleri, spektroskopi, sitotoksisite aktivite

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY PROPERTIES OF 1,4-BENZODIOXAN DERIVATIVE COMPOUNDS CONTAINING IMINE AND AMIN GROUP

Mahmut VAKAR
ORCID ID: 0000-0001-9938-7855

HarranUniversity
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mustafa DURGUN

Year: 2021, Page: 55

In this thesis, imine group containing 1,4-benzodioxan-6-amine and various aromatic aldehydes (2-hydroxy-benzaldehyde, 5-bromo-2-hydroxy-benzaldehyde, 5-chloro-2-hydroxy-benzaldehyde) 1,4-benzodioxane derivative compounds (**MV-2a, MV-2b and MV-2c**) have been synthesized. Secondary amines (**MV-2ai, MV-2bi and MV-2ci**) were obtained by reduction of 1,4-benzodioxane derivative compounds with imine group with $NaBH_4$. The structures of the synthesized imine and amine compounds were characterized using elemental analysis and FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, Mass spectroscopy methods. In addition, the cytotoxicity activity study of the 1,4-benzodioxane-containing compounds were synthesized and measured using the MTT method. As a result of examining the cytotoxic effects on cancer and normal cells; compounds **MV2-b** and **MV2-bi** were found to be well active against **PC3** (Human Prostate Cancer Cell Line) cell types. It was determined that the reduced compounds (**MV2-ai, MV2-bi and MV2-ci**) were more active than other compounds.

KEY WORDS: Synthesis, 1,4-benzodioxane derivatives, spectroscopy, cytotoxicity activity

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında ve tüm aşamasında bilimsel bilgi, beceri ve deneyimleri ile her türlü desteği büyük bir özveri ile gösteren değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa DURGUN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Elde edilen bileşiklerin kanser hücreleri üzerindeki sitotoksisite etkilerini inceleyen Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'ya, maddelerin sentezi sırasında yardımcı olan Kimya anabilim dalı doktora öğrencisi Ali SAKLİ'ye ve tez çalışmalarım boyunca teşvik edip, desteklerini benden esirgemeyen sevgili aileme de tüm kalbimle teşekkür ederim.

Ayrıca bize bu çalışmamız da maddi olarak destekte bulunan HÜBAP'a (Proje No: 19303) teşekkürlerimi sunuyorum.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1.	Schiff bazlarının sentezi için genel şema……..…….	3
Şekil 2.2.	Schiff bazlarının indirgenmesi için genel mekanizma……...……	4
Şekil 3.1.	İmin grubu içeren 1,4-benzodioksan türevi bileşiklerin eldesi için genel reaksiyon şeması ……...…….....……...	14
Şekil 3.2.	Amin grubu içeren 1,4-benzodioksan türevi bileşiklerin eldesi için genel reaksiyon şeması ……...	17

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 4.1. Sentezlenen maddelerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime noktaları, verimleri ve elementel analiz sonuçları ..…….. 33

Çizelge 4. 2. Bileşiklerin hücreler üzerindeki IC_{50} (µM) değerleri ……..…….. 34

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Akt.	Aktarma
CH_2Cl_2	Diklorometan
$CHCl_3$	Kloroform
DMSO	Dimetil Sülfoksit
FT-IR	Infrared Spektroskopisi
LC-MS	Sıvı Kramotografisi - Kütle Spektroskopisi
MTT	(3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
THF	Tetrahidrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)

1. GİRİŞ

Schiff bazları, karbon-azot çift bağına (C=N) sahip bir fonksiyonel grubu içeren moleküllerdir. Schiff bazları, bir karbinolamin oluşturan nükleofilik katılma ve ardından bir imin oluşturmak için bir dehidrasyon yoluyla bir alifatik veya aromatik amin ve bir karbonil bileşiğinden sentezlenebilirler (Schiff, 1864).

Schiff bazı bileşikleri en yaygın olarak kullanılan organik bileşiklerdir. Organik sentezde polimer stabilizatörleri, katalizörler, boyalar, pigmentler ve ara ürünler olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, antimikrobiyal, antiviral, antiproliferatif, antimalaryal, anti-inflamatuar ve antipiretik özellikler dahil olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergiledikleri gösterilmiştir. Azometin (-C=N) grupları, çeşitli doğal, doğal olmayan ve doğal ürün türevli bileşiklerde yer almaktadır. Bu tür bileşiklerde bulunan azometin grubunun, biyolojik aktiviteleri için kritik öneme sahiptir (Maihub ve El-Ajaily, 2018).

1,4-Benzodioksan grubu, çeşitli biyoaktivitelere sahip molekülleri sentezlemek amacıyla uzun süredir yaygın olarak kullanılan çok yönlü bir yapı olmuştur. 1,4-Benzodioksan grubunun kullanımı ve üzerine yapılan çalışmalar, tıbbi kimyanın son yıllarına kadar uzanmaktadır. Antitümör ve antibakteriyel maddeleri en iyi temsil eden sınıfları 1,4-benzodioksan içeren bileşikler oluşturmaktadır. Diğer biyolojik amaçlar için çeşitli benzodioksan ihtiva eden bileşiklerin de bu amaç doğrultusunda uygulanmasına devam edilmektedir (Bolchi ve ark., 2020).

Yapılan bu tez çalışmasının birinci aşamasında; 1,4-benzodioksan-6-amin ile 2-hidroksi-benzaldehit bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu 2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol **(MV2-a)** bileşiği sentezlenmiştir. 1,4-benzodioksan-6-amin ile 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu 4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol **(MV2-b)** bileşiği sentezlenmiştir. 1,4-benzodioksan-6-amin'in 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit bileşiği ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu 4-kloro-

2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol **(MV2-c)** bileşiği sentezlenmiştir.

Bu tez çalışmasının ikinci aşamasında ise sentezlenmiş olan imin içerikli **(MV2-a)** maddesinin $NaBH_4$ ile indirgenmesi sonucu 2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol (**MV2-ai)** bileşiği, **(MV2-b)** maddesinin $NaBH_4$ ile indirgenmesi sonucu 4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol **(MV2-bi)** bileşiği, **(MV2-c)** maddesinin $NaBH_4$ ile indirgenmesi sonucu **ise** 4-kloro-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol **(MV2-ci)** bileşiği sentezlenmiştir.

Sentezlenen **(MV2-a), (MV2-b), (MV2-c),** (**MV2-ai), (MV2-bi) ve (MV2-ci)** bileşiklerinin yapıları, elementel analiz ve FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, Kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, renkleri, verimleri ve kapalı formülleri Çizelge 4.1'de verilmiştir. Çizelgede görüldüğü üzere verimlerin dağılım aralığı % 65 -% 85'dir. Schiff bazı ligantların erime noktaları aralığı 65 – 123 °C arasında iken indirgenmeleri sonucu oluşan moleküllerin erime noktalarının ise 114 °C'den büyük olduğu tespit edilmiştir. Schiff bazlarının renklerine bakıldığında sarı, indirgenmiş bileşiklerin ise beyazımsı olduğu gözlemlenmiştir. Çizelge 4.1'de de görüldüğü üzere sentezlenen bileşikler için yapılan elementel analiz sonuçları ile teorik hesaplanan elementel analiz sonuçlarının birbirine oldukça yakın olduğu tespit edilmiştir.

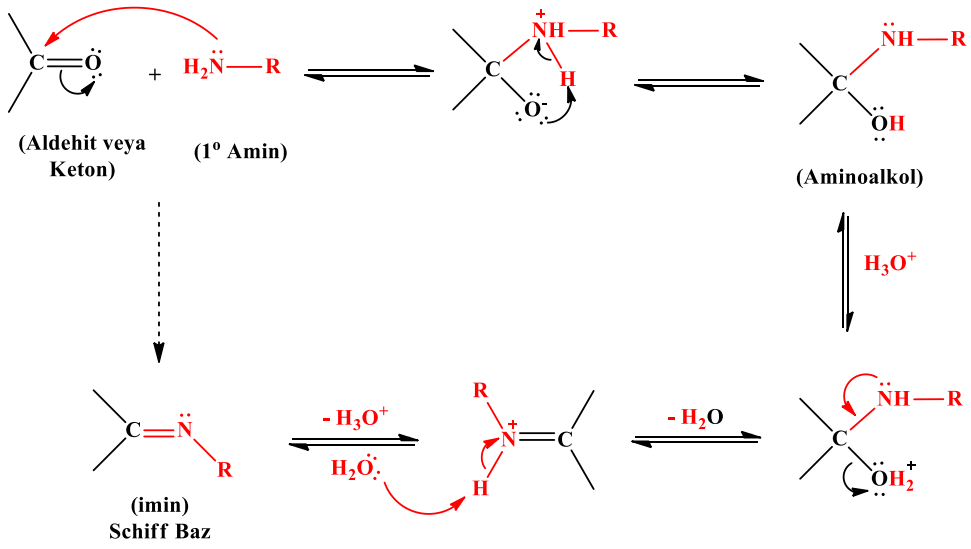
Sentezlenen bileşiklerin (**MV2-a, MV2-b, MV2-c, MV2-ai, MV2-bi ve MV2-ci**) ve kemoterapik maddenin (**5-FU**) kanser ve normal hücreler üzerindeki sitotoksik etkilerinin incelenmesi sonucunda; sentezlenen bileşiklerin kendi aralarında kıyaslanmasında kanserli hücrelere, orta derecede aktif olduğu, **MV2-b** ve **MV2-bi** bileşiklerinin PC3 *(İnsan Prostad Kanseri Hücre Hattı)* hücre tiplerine karşı ise de iyi derecede aktif olduğu bulunmuştur. Ayrıca dikkat çeken bir diğer sonuç ise genellikle indirgenmiş olan bileşiklerin (**MV2-ai, MV2-bi ve MV2-ci**) diğer bileşiklere göre daha aktiflik göstermesidir.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Schiff Bazları

Schiff bazları, ilk kez Alman kimyacı Hugo Schiff tarafından sentezlenmiş, yapısal olarak ($RHC{=}N\text{-}R_1$) genel formülüyle gösterilen, primer aminler ($-NH_2$) ve karbonil bileşiklerin (aldehit veya keton) kondenzasyon reaksiyonu ile sentezlenen, -imin veya -azometin bileşikleri şeklinde adlandırılan organik bir bileşiktir (Schiff, 1864).

Mekanizma olarak Schiff bazları, aromatik veya alifatik yapıda aldehit veya keton bileşikleri ile primer amin grubu içeren bileşiklere katılması ve su ayrılması sonucu iki basamaklı reaksiyonla elde edilirler. Mekanizma açıklaması şu şekildedir "Birinci basamakta, primer aminle karbonil grubunun kondenzasyonundan bir karbinolamin ara bileşiği meydana gelmektedir (nükleofilik aminin, kısmi pozitif yük taşıyan karbonil karbonuna katılması, sonra azotun bir proton kaybetmesi ve oksijene bir proton bağlanması). İkinci basamakta ise bu karbinolamin ara bileşiğinin dehidratasyonu sonucunda "imin" veya "azometin" bileşikleri oluşmaktadır" (Şekil 2.1.) (Fessenden ve Fessenden, 1998; akt. Durgun, 2014; akt. Sakli, 2019).

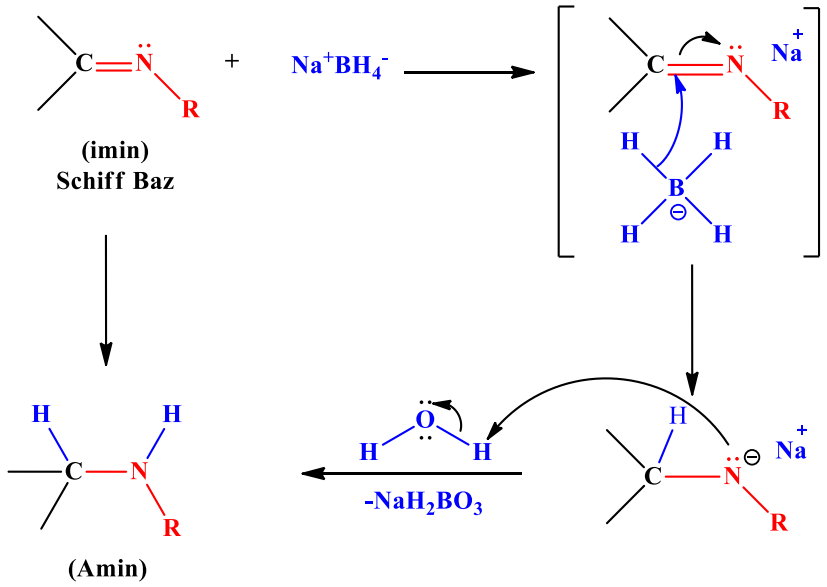


Şekil 2.1. Schiff bazlarının sentezi için genel şema

Schiff bazı (imin) bileşikleri, oldukça yaygın kullanım alanlarına sahip organik bileşikler olarak bilinmektedir. Örneğin, organik sentezde polimer stabilizatörleri, katalizörler, boyalar, pigmentler ve ara ürünler olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, antimikrobiyal, antiviral, antiproliferatif, antimalaryal, anti-inflamatuar ve antipiretik özellikler dahil olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite skalasına sahip oldukları gösterilmiştir. Azometin (-C=N) grubu, çeşitli doğal, doğal olmayan ve doğal ürün türevli bileşiklerde bulunmaktadır. Bu tür bileşiklerde yer alan azometin grubunun, biyolojik aktiviteleri için kritik öneme sahip olduğu ifade edilmiştir (Dhar ve Taploo, 1982; Przybylski ve ark., 2009; Maihub ve El-Ajaily, 2018).

2.2. Schiff Bazlarının İndirgenmesi

İmin grubu içeren bileşiklerin (Schiff bazların) $LiAlH_4$, $NaBH_4$, Na-EtOH gibi bir indirgeme ajanı kullanılarak indirgenmesi sonucu sekonder amin bileşikleri oluşmaktadır. $NaBH_4$ ılıman bir indirgen olup, aldehit ve ketonun indirgenmesinde tercih edilir (March, 1972; Fessenden ve Fessenden, 1998). Schiff bazlarının (imin grubu içeren bileşiklerin) indirgenmelerine ilişkin genel reaksiyon denklemi Şekil 2.2.'de gösterilmiştir (Touchette, 2006; Esteves-Souza, 2004; Durgun, 2014; Sakli, 2019).



Şekil 2.2. Schiff bazlarının indirgenmesi için genel mekanizma

Zhang ve ark. (2011), tarafından 1,4-benzodioksan grubu içeren bir dizi yeni 1,3,4-oksadiazol türevi sentezlenmiş TRAP-PCR-ELISA testi ile telomeraz inhibe edici aktivite için tarama yapılmıştır. Bileşikler, bilinen standart antikanser ajan 5-florourasil ile karşılaştırıldığında dört kanser hücre hattı olan HEPG2, HELA, SW1116 ve BGC823'e karşı geniş spektrumlu antitümör aktivite sergilediği ortaya çıkarılmıştır (Zhang ve Ark., 2011; Bajaj ve ark., 2015).

Sun ve ark. (2013), MetAP2 yolunu inhibe eden ve hücre apoptozunu indükleyen 1,4-benzodioksan grubu içeren bir dizi 1,3,4-oksadiazol türevi ile ilgili çalışma yapmışlardır. Ayrıca, SAR çalışmaları, F > Cl > Br > NO_2 > CH_3 > CH_3O sırasına göre elektron çeken grubun yer değiştirmesi ile aktivitenin arttığını ortaya koymuştur. Bu bileşikler arasında, farklı pozisyonlardaki sübstitüentlerin, farklı antitümör aktiviteye yol açtığı ve etkinlik akvitesinin orto > meta > para şeklinde olduğu bildirilmiştir (Sun ve ark., 2013).

Shafi ve ark. (2020), yaptıkları çalışmada 1,4-benzodioksan türevi olan 6-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioksan molekülünü sentezlemiş ve çeşitli spektroskopik tekniklerle (^{1}H, ^{13}C ve ^{19}F NMR, FT-IR, UV-Vis, LC-MS ve floresans spektrumları) elementel analiz ile karekterize etmiş olup molekülün Hidrolaz enzimini inhibe ettiği anti-kanser, anti-viral ve anti-hipertansif ilaç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Shafi ve ark., 2020).

Garcia ve ark. (2011), bir dizi sübstitüe edilmiş 1,4-benzodioksan türevi olan 2,3-dihidro-1,4-benzoksatiin-2-ilmetil molekülünü sentezleyerek insan göğüs kanseri hücre hattına karşı antikanser aktivitesi sergilediğini yapılan çalışmalar sonucu belirlemişlerdir. Yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerin IC_{50} değerlerini IC_{50} <2.75 - 0.02 mM aralığında bulmuşlardır. Seri B olarak tanımlanan yapı, sülfürün oksijen ile değiştirildiği izosterik grup olarak ifade edilmiştir. Sentetik kurşun optimizasyon çalışmaları için potansiyel yönleri belirlemek amacıyla bu bileşiklerin meme kanser hücre büyümesini engellediği yapılan çalışmalar sonucu tespit edilmiştir (Garcia ve ark., 2011).

Diaz-Gavilan ve ark. (2008), yaptığı bir çalışmada (R, S) -9-(2,3-Dihidro-1,4Benzoksatiin-3-ilmetil)-9H-pürin türevlerinden oluşan bir dizi molekül sentezleyerek MCF-7 kanser hücre hattına karşı hedef moleküllerin antikanser aktivitesi incelenmiş, toksisiteyi azaltmak ve oral uygulamaya uygun biyolojik olarak aktif 5-FU türevlerini elde etmek amacıyla 5-FU ön ilaç türevleri hazırlanmış ve incelemeler sonucu ortaya çıkmıştır. Maskelenmiş 5-FU türevleri üzerinde yapılan bu çalışmada, 5-FU halkasının N1 atomu ile N1'e bağlı sübstitüent arasındaki bağ kuvvetinin, bu bileşiklerin antitümör aktivitesini ve toksisitesini etkileyen önemli bir faktör olduğunu bulmuşlardır (Diaz-Gavilan ve ark., 2008).

Wang ve ark. (2017), potansiyel antikanser ajanlar olarak 1,4-benzodioksan kısmına sahip diasilhidrazin türevlerinin sentezi, biyolojik değerlendirmesi ve moleküler yerleştirme çalışmalarında 1,4-benzodioksan 1-17 içeren bir dizi diasilhidrazin türevi tasarlamış ve sentezlenmiş antitümör aktivitesi için değerlendirilmiş, sentezlenen bileşiklerin çoğu, güçlü antitümör aktivite ve düşük toksisite gösterdiğini bildirmişlerdir. Tüm sentezlenmiş 1,4-benzodioksan türevleri 1-17, insan omurga kanser hücresi ve meme kanserine karşı aktiviteleri açısından değerlendirilmiş ve sentezlenen bileşikler arasında molekül 10, meme kanserine karşı (IC_{50} = 2.13 μg / mL) değerine göre en önemli antikanser aktivitesi göstermiştir. Bileşik 6, 8, 10 ve 15, ilgili kanser hücre hatlarına karşı 2.13-11.35 μg / mL IC_{50} konsantrasyon aralığı ile geniş spektrumlu bir antitümör aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (Wang ve ark., 2017).

Barbaro ve ark. (2002), yeni 1,4-benzodioksan arilpiperazin türevini sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapısını çeşitli yöntemlerle araştırılmış bu bileşiklerin hipertansiyon ve iyi huylu prostat hiperplazisi tedavisinde yüksek aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Barbaro ve ark., 2001).

Pilkington ve Barker (2015), 1,4-benzodioksan ile ilgili yaptığı geniş kapsamlı çalışmada 1,4-benzodioksan molekülünün yüzyıllardır araştırmacılar tarafından çok büyük ilgi gördüğünü ve bu ilginin sebebinin ise çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olmasından dolayı olduğunu tespit etmişlerdir. Yaptıkları araştırmalar sonucunda

tüm 1,4-benzodioksan molekülleri arasında en çok ilgi gören türevinin 1,4-benzodioksan flavonolignanlar arasında silbin 8 olduğunu ifade etmişlerdir. Bunun sebebini ise daha kolay ulaşalabilecek deve dikeni özünden üretilmiş olması olarak açıklamışlardır. Bu bileşiğin hepaprotektif, antikanser ve antioksidan aktiviteleri göstermesinden dolayı da araştırmacıların bu moleküle olan ilgisini arttırmıştır. 1,4-benzodioksan molekülü biyolojik aktivitesi geniş olup nörotrofik aktivite, böcek öldürücü aktivite, COX-1 ve COX-2 inhibisyonu, anti-anjiyojenik aktivite, MDR pompa inhibisyon aktivitesi, antioksidan aktivite ve özellikle de Antikanser aktivitesi özelliğinden dolayı rağbet gören bir molekül olduğunu tespit etmişlerdir (Pilkington ve Barker, 2015).

Khalilullah ve ark. (2016), tarafından 2,3-dihidro-1,4-benzodioksan-2-karbohidrazitten başlanarak 1,4-benzodioksan halka sistemi içeren bir dizi 1,3,4-oksadizol türevi sentezlenmiş ve sentezlenen bileşikler karakterize edilmiştir. Bu bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Bacillus subtilis*'e karşı antibakteriyel aktivite ve *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* ve *Candida albicans*'a karşı antifungal aktivite açısından değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin bazıları, test edilen türlere karşı referans ilaçlar olan norfloksasin, kloramfenikol ve flukonazol ile karşılaştırılabilir düzeyde veya hatta daha iyi antibakteriyel ve antifungal aktiviteler sergilediği tespit edilmiştir (Khalilullah ve ark., 2016).

Song ve ark. (2014), yaptıkları çalışmada yeni bir güçlü β-Ketoasil-Açil Taşıyıcı Protein Sentaz III (FabH) inhibitörü sınıfı olarak bir 1,4-Benzodioksan yapısı ile sinnamaldehit açilhidrazonun sentezi ve antibakteriyel aktivitesini incelemiş, sinnamaldehitin aromatik halkasında sübstitüent içermeyen A3, B3, C3 bileşikleri, *E. coli, P. aeruginosa, S. aureus* ve *B. subtilis*'e karşı> 50 μg / mL'lik MIC değerleri ile çok az aktiviteye sahip olduğunu, tüm bileşikler içinde ise B serisi, diğer serilere göre daha güçlü inhibe edici aktivite gösterdiğini açıklamışlardır. B3'te sinnamaldehitin aromatik halkası üzerinde farklı sübstitüentlerin uygulanmasının etkisini değerlendirmiş, ilk olarak B3'te sinnamaldehitin aromatik halkası üzerine nitro grubunun eklenmesinin B9 ve B6'ya daha yüksek antimikrobiyal aktivite verdiğini gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak bileşik B6 en güçlü biyolojik aktiviteyi

gösterdiğini, *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*'e karşı (minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri: 1.56-3.13 µg / mL) antibakteriyel etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir (Song ve ark., 2014).

Abbasi ve ark. (2016), sentezlediği yeni bir dizi N- (Alkil / aralkil) -N- (2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-yl) -4-metilbenzensülfonamitlerin IR, ^{1}H-NMR ve EI-MS teknikleri ile incelendiğinde özellikle moleküller arasında 5a-e molekülünün 13.00 ± 0.89 µg mL-1 ve 13.51 ± 0.56 µg mL-1 IC_{50} değerleri gösterdiği ve 1,4-benzodioksan halka sistemi kapsayan bileşikler anti-mikrobiyal, antioksidan, anti-hepatotoksik ve anti-enflamatuar gibi farklı biyolojik aktivite sergilediğini gözlemlemişlerdir (Abbasi ve ark., 2016).

Mallesha ve Mohana (2011), tarafından bir seri yeni nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu ile piperazin çeşitli sülfonil ve asit klorürlü 1- (1,4 - benzodioksan - 2 - karbonil) piperazin türevi ve 1- (1,4 - benzodioksan - 2- karbonil) molekülleri sentezlenmiştir. Yeni sentezlenen bileşikler, UV-görünür, FT-IR, ^{1}H NMR ve LC-MS spektral çalışmaları ile karakterize edilmiştir. Tüm bileşikler, in vitro antibakteriyel, antifungal ve antioksidan aktiviteler açısından değerlendirilmiş, bileşik, 4- (2 - triflorometil) -benzensülfonil - 1- (1,4 - benzodioksan -2 - karbonil) piperazin, test edilen patojenik bakteri ve mantar suşlarına karşı önemli antimikrobiyal aktivite tespit edilmiş ve bileşik, 4- (3 - metoksi) -benzoil - 1- (1,4-benzodioksan - 2 - karbonil) piperazin, 2,2 - difenil - 1 - pikrilhidrazil (DPPH) ile standart maddeye kıyasla orta düzeyde antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Mallesha ve Mohana, 2011).

Irshad ve ark. (2019), 1,4-Benzodioksan çekirdeğe sahip bazı yeni sülfonamitlerin tasarım, sentez, biyolojik değerlendirme ve moleküler docking ile ilgili çalışmalarında benzil klorür ve etil iyodürden elde edilen bir dizi N-aril-2,3-dihidrobenzo [1,4] dioksin-6-sülfonamitler ve bunların N-sübstitü türevlerini sentezlemişlerdir. Yapısal doğrulamaları ^{1}H NMR, IR ve EIMS spektral teknikleriyle gerçekleşitrmişlerdir. Ana sülfonamitler arasında etkili antimikrobiyal, bakteri ve

mantar türlerine karşı aktif bileşikler bulunmuştur. 1,4-benzodioksan molekülü içeren bileşikler, antikanser, immünosupresif, antiinflamatuar, antibakteriyel ve diğerleri gibi daha geniş biyolojik aktivite yelpazesi sergilediğini gözlemlemişlerdir (Irshad ve ark., 2019).

Dar ve ark. (2019), yaptığı çalışmada Schiff bazı ligandı N,N'-bis(4-dimetilamino) benziliden-etan-1,2-diamin (L1), 4-(dimetil-amino)benzaldehit ve etilendiaminin reaksiyonu ile diğer ligand (E)-1-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-il)imino)metil) Naftalen-2-ol (L2) ise 2-hidroksi-1-naftaldehit ve 1,4-benzodioksan-6-aminin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Bunların Cu (II), Co (II), Ni (II) ve Zn (II) heteroleptik kompleksleri de sentezlenmiş, karakterize edilmiş ve antifungal aktivite açısından değerlendirilmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, flukonazole (FLC) dirençli izolatlar da dahil olmak üzere 11 *Candida albicans* izolatına karşı antifungal aktivite için test edilmiş ve minimum inhibitör konsantrasyonlar (MIC) ve minimum fungisit konsantrasyonları (MFC) hesaplanmıştır (Dar ve ark., 2019).

Akocak ve ark. (2009), yaptığı çalışmada, bir dizi 20 histamin Schiff bazı, iyi bilinen bir karbonik anhidraz (CA, E.C 4.2.2.1.) aktivatörü farmakoforu olan histamin'in, sübstitüe edilmiş aldehitler ile reaksiyona sokulmasıyla sentezlenmiştir. Elde edilen histamin Schiff bazları, seçilmiş beş insan (h) CA izoziminin, sitosolik hCA I, hCA II ve hCA VII'nin, membran bağlantılı hCA IV ve transmembran hCA IX'in aktivatörleri olarak test edilmiştir. Bu bileşiklerin bazıları, beyin metabolizmasında rol oynayan kilit bir CA enzimi olan sitozolik izoform hCA VII'ye karşı (nanomolar aralıkta) etkili aktivite göstermiştir. HCA I ve hCA IV'e karşı orta düzeyde aktivite gözlemlenmiştir (nanomolar ila düşük mikromolar aralığında) (Akocak ve ark., 2009)).

Durgun ve ark. (2014, 2015, 2016a, 2016b), yaptığı çalışmalarda, sülfanilamit ve 4-(2-aminoetil)benzensülfonamit ile benzaldehit türevlerinin kondensazyon reaksiyonu sonucu imin sülfonamit türevleri sentezlenmiştir. İmin bileşiklerinin $NaBH_4$ ile indirgenme reaksiyonu sonucu amin sülfonamit türevleri elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları elementel analiz, spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşikler, insan karbonik anhidraz izoformları: sitosolik izoenzim hCA I ve II, ayrıca, transmembran tümör-bağlantılı izoenzim hCA IX ve XII karşı inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Genellikle yeni amin bileşikleri, imin bileşikleri ve kliniklerde kullanılan bileşikler ile kıyaslandığında daha yüksek inhibitör özelliği göstermiştir (Durgun, 2014; Durgun ve ark., 2015, 2016a, 2016b).

Sakli (2019), Durgun ve ark. (2020), tarafından yapılan bir çalışmada ise; 3-aminobenzensülfonamit ve 4-aminobenzensülfonamit kullanılarak, 3-bromo-2-hidroksibenzaldehit ve 3-kloro-2-hidroksibenzaldehit ile reaksiyonu sonucu yeni Schiff bazları sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler, $NaBH_4$ kullanılarak sekonder aminlere indirgenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları aydınlatılarak metal indirgeme ve serbest radikal giderme kapasitesi belirleme ile antioksidan özellikleri incelenmiştir (Sakli, 2019). Ayrıca bu bileşikler için 10.14 ± 0.03 ila 100.58 ± 1.90 nM arasında değişen KI değerleri ile AChE ve CA izoformlarına karşı nanomolar konsantrasyonlarda inhibitör aktivitesi gösterdiği bulunmuştur (Sakli, 2019; Durgun ve ark., 2020).

Koyuncu ve ark. (2018, 2019a, 2019b), Tülüce ve ark. (2018), Temiz ve ark., (2021), yaptığı çalışmalarda, sülfonamit grubu içeren imin bileşikleri ve $NaBH_4$ ile indirgenme reaksiyonu sonucu oluşan amin bileşiklerinin anti kanser etkinlikleri incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda bu bileşiklerin etkili antikanser özelliği gösterdikleri tespit edilmiştir (Koyuncu ve ark., 2018, 2019a, 2019b; Tülüce ve ark., 2018; Temiz ve ark., 2021).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler

Reaksiyonun gerçekleşmesi için, tek boyunlu, iki boyunlu reaksiyon balonları, geri soğutucular, su-buz banyoları, manyetik karıştırıcılı ısıtıcılar, pipetler, beherler, erlenler gibi çeşitli araç ve gereçler kullanılmıştır. Ayrıca kullanılan diğer araç ve gereçler tez içerisinde değinilmiştir.

3.1.2. Kullanılan kimyasallar

- **1,4-benzodioksan-6-amin:** Sigma-Aldrich firmasından temin edilen bu bileşik İmin grubu bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi (birincil amin) olarak kullanılmıştır.
- **2-hidroksibenzaldehit, 5-Bromo-2-hidroksibenzaldehit ve 5-kloro-2-hidroksibenzaldehit:** Sigma-Aldrich firmasından temin edilen bu bileşikler İmin grubu bileşiklerin sentezinde kullanılmıştır.
- **Asetik asit veya formik asit:** Sigma-Aldrich firmasından temin edilen bu bileşikler İmin grubu bileşiklerin sentezinde katalizör olarak kullanılmıştır
- **Metanol ve etanol:** Sigma-Aldrich firmasından temin edilen çözücüler tüm bileşiklerin sentezinde ve kristallendirilmesinde çözücü olarak kullanılmıştır.
- **Sodyum Borhidrür ($NaBH_4$):** Sigma-Aldrich firmasından temin edilen bu bileşik İmin grubu bileşiklerin indirgenmesi için indirgeyici olarak kullanılmıştır.
- **Dietil eter, kloroform, tetrahidrofuran (THF) ve diklorometan (DCM):** Sigma-Aldrich firmasından temin edilen çözücüler sentezlenen bileşiklerin saflaştırılmasında, kristallendirilmesinde çözücü olarak kullanılmıştır.

3.1.3. Kullanılan cihazlar

- **^{1}H NMR:** Agilent 400 MR, 400 MHz NMR Spektrometre ile 25 ºC'de, DMSO-d_6 içinde ve TMS iç standart olarak kullanılmıştır.
- **^{13}C NMR:** Agilent 400 MR, 100 MHz NMR Spektrometre ile 25 ºC'de, DMSO-d_6 içinde ve TMS iç standart olarak kullanılmıştır.
- **İnfrared Spektrometresi:** Perkin Elmer Spektrum Two UATR IR spektrometre cihazı ile 400-4000 cm^{-1} bölgesinde kaydedilmiştir.
- **Elementel Analiz:** CHNS-932 LECO Elementel Analiz Cihazı
- **Kütle Spektrometresi:** Shimadzu LCMS 8040 Model Sıvı Kromatografi-3'lü Quadropole Kütle Spektrometresi (LC–MS /MS).
- **Erime Noktası Tayin Cihazı:** SMP3, Stuart Scientific Melting Point Apparatus (açık uçlu kapiler boru).
- **Dönerli Buharlaştırıcı:** Heidolph Laborota 4003 Rotary Evaporator
- **UV Lambası:** Camag UV-Lamp (254-366 nm).
- **Hassas Terazi:** Sartorius CP 224 S.

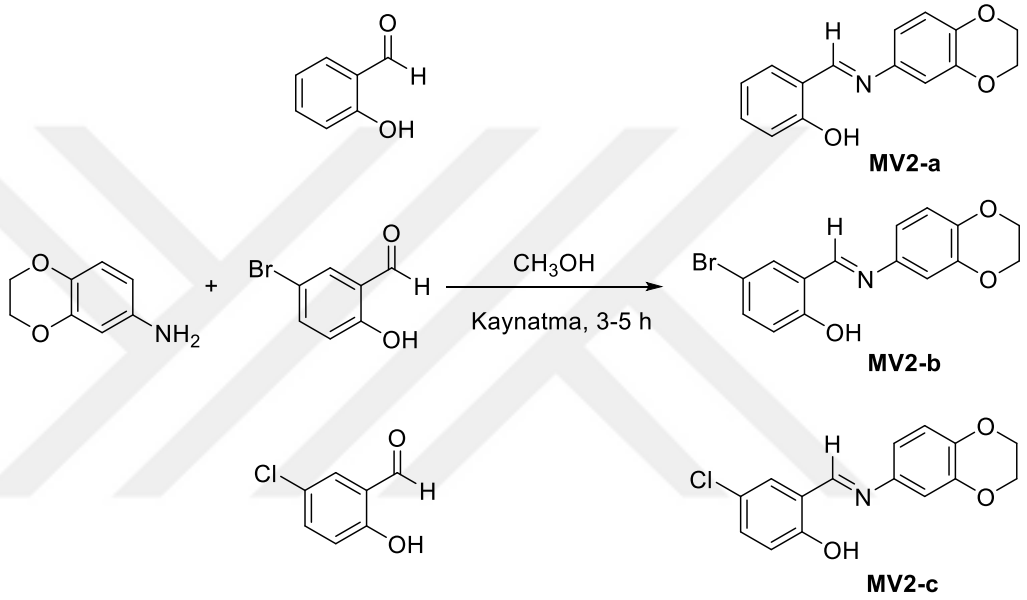
3.2. Yöntem

Bu tez çalışmasında, -C=N- ve –CH-NH-fonksiyonel grubuna sahip benzodioksan türevlerini sentezlemek için, bu çalışmanın ilk basamağında, 1,4-benzodioksan-6-amin, değişik aromatik aldehitler (2-hidroksi-benzaldehit, 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit) ile 1:1 mol oranında, formik asit katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1.). Çalışmanın ikinci basamağında, ilk basamakta amin ile değişik aromatik aldehitler ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiş imin grubu taşıyan bileşikler, $NaBH_4$ ile indirgenerek karşılık gelen sekonder aminlere dönüştürülmüştür (Şekil 3.2.). Sentezlerin gerçekleşmesi için organik kimyada kullanılan amaca yönelik sentez yöntemleri uygulanmıştır. Sentez sırasında reaksiyonların takibi için İnce Tabaka Kromatografisi metodu ve Infrared Spektroskopisi kullanılmıştır. Reaksiyon sonunda elde edilen maddelerin saflaştırılması için kristallendirme işlemi uygulanmıştır. Yeni sentezlenen bileşiklerin yapıları, elemental analiz, FT IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve Kütle spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Bu sentez aşamaları ile ilgili literatür bilgileri sentez kısmında belirtilmiştir.

3.2.1. İmin grubu içeren 1,4-benzodioksan türevi bileşiklerin sentezi için genel yöntem

İmin grubu içeren 1,4-benzodioksan türevi bileşiklerinin sentezi için literatüre uygun olarak 1,4-benzodioksan-6-amin, değişik aromatik aldehitler (2-hidroksi-benzaldehit, 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit) ile 1:1 mol oranında, formik asit katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirildi (Şekil 3.1.) (Durgun, 2014; Sakli, 2019, Durgun ve ark., 2015, 2016a, 2016b, 2017, 2020). Bir reaksyon balonu içine 30 mL metanolde çözülmüş 1,4-benzodioksan-6-amin, (10 mmol) koyuldu ve manyetik karıştırıcı ile tam çözününceye kadar karıştırışdı. Daha sonra bu karışımın üzerine 30 mL metanol içinde çözülmüş uygun aldehit (2-hidroksi-benzaldehit, 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit) (10 mmol) damla damla eklenmeye başlandı ve 10 dakika manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon

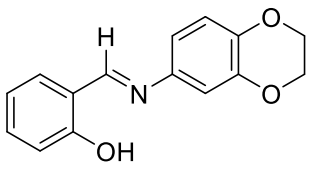
ortamına birkaç damla formik asit (Katalizör) ilave edildi ve reaksiyon oda koşullarında 15 dakika daha karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon geri soğutucu altında 4-5 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda koşullarına kadar beklemeye alınmıştır. Reaksiyon İnce Tabaka Kromatografisi metodu ve Infrared Spektroskopisi ile takip edildi ve yeni ürün oluştuğu gözlendi. Belli bir süre sonunda çöken katı ürün süzülüp, soğuk etanolle yıkandı ve kurutuldu. Daha saf madde elde etmek için metanol/etanol karışımında yeniden kristallendirildi ve vakumlu etüvde 40 ºC de kurutuldu.



Şekil 3.1. İmin grubu içeren 1,4-benzodioksan türevi bileşiklerin sentezi için genel reaksiyon şeması

2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol (MV2-a)

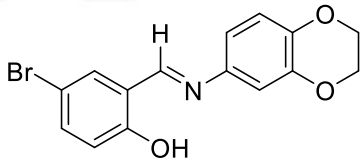
2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol **(MV2-a),** 1,4-benzodioksan-6-amin ile 2-hidroksi-benzaldehitin 1:1 mol oranında, formik asit katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Literatürden farklı olarak formik asit katalizör olarak kullanılmıştır (Erdoğan, 2014).



Verim: % 85; **Renk:** Koyu Sarı; **Erime Noktası:** 65-67˚C; $C_{15}H_{13}NO_3$ (255.27 g/mol) (%): C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49; Bulunan (%): C, 70.54; H, 5.10; N, 5.53.**FT-IR (U-ATR, υ_{max}/cm^{-1}):** 3218-2850 (O-H···N yayvan), 3059, 3040 (Ar-H), 3010-2849 (C-H), 1617 (-C=N-), 1586-1495(-C=C-), 1306 (Ar-N), 1199, 1150 (Ar-O), 1067 (C-O). **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 13.23 (s, 1H, OH), 8.92 (s, 1H, CH=N), 7.62-7.60 (d, 1H, ArH), 7.41-7.37 (t, 1H, ArH), 7.05-6.95 (m, 5H, ArH), 4.28 (s, 4H, -OCH_2). **^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 162.17 (CH=N), 160.59 (Ar-OH), 144.24 (Ar-N), 143.21, 141.77 (Ar-O), 133.27, 132.84, 119.73, 119.45, 117.94, 116.92, 115.52, 109.91 (Ar Cs), 64.54 (-OCH_2). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 255.09; $[M+2H]^+$: 257.00.

4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol (MV2-b)

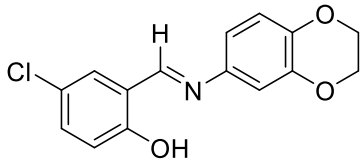
4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol **(MV2-b),** 1,4-benzodioksan-6-amin ile 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehitin 1:1 mol oranında, formik asit katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 85; **Renk:** Sarı; **Erime Noktası:** 123-125 ˚C; $C_{15}H_{12}BrNO_3$ (334.17 g/mol) (%): C, 53.91; H, 3.62; N, 4.19; Bulunan (%): C, 53.88; H, 3.60; N, 4.24. **FT-IR (U-ATR, υ_{max}/cm^{-1}):** 3284-2785 (O-H···N yayvan), 3067, 3054 (Ar-H), 3012-2846 (C-H), 1620 (-C=N-), 1600-1504 (-C=C-), 1304 (Ar-N), 1189, 1148 (Ar-O), 1067 (C-O). **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 13.20 (s, 1H, OH), 8.89 (s, 1H, CH=N), 7.82 (s, 1H, ArH), 7.53-7.51 (d, 1H, ArH), 7.03-6.92 (m, 4H, ArH), 4.28 (s, 4H, -OCH_2). **^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 160.61 (CH=N), 159.64 (Ar-OH), 144.25 (Ar-N), 143.51, 141.47 (Ar-O), 135.49, 134.32, 121.62, 119.38, 118.01, 115.67, 110.22, 110.01 (Ar Cs), 64.57, 64.54 (-OCH_2). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 333,00; $[M+H]^+$: 333.95; $[M-H]^+$: 332.00.

4-kloro 2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol (MV2-c)

4-kloro-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol **(MV2-c),** 1,4-benzodioksan-6-amin ile 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehitin 1:1 mol oranında, formik asit katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

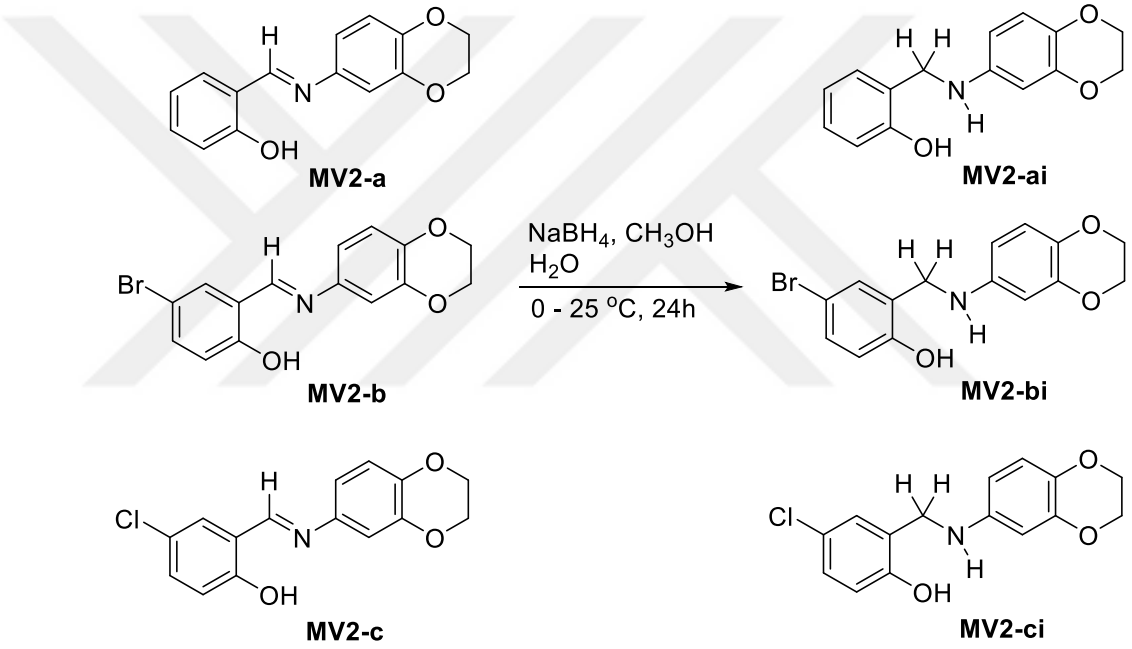


Verim: % 85; **Renk:** Açık sarı; **Erime Noktası:** 117-119 ˚C; $C_{15}H_{12}ClNO_3$ (289.72 g/mol) (%): C, 62.19; H, 4.18; N, 4.83; Bulunan (%):C, 62.15; H, 4.16; N, 4.86. **FT-IR (U-ATR, υ_{max}/cm^{-1}):** 3285-2783 (O-H···N yayvan), 3072, 3055 (Ar-H), 3010-2845 (C-H), 1621 (-C=N-), 1603-1450 (-C=C-), 1304 (Ar-N), 1190, 1147 (Ar-O), 1067 (C-O). **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 13.17 (s, 1H, OH), 8.89 (s, 1H, CH=N), 7.69 (s, 1H, ArH), 7.42-7.40 (d, 1H, ArH), 7.03-6.93 (m, 4H, ArH), 4.28 (s, 4H, -OCH_2). **^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 160.67 (CH=N), 159.23 (Ar-OH), 144.25 (Ar-N), 143.51, 141.50 (Ar-O), 132.72, 131.37, 121.86, 121.01, 118.93, 118.00, 115.65, 110.01 (Ar Cs), 64.57, 64.54 (-OCH_2). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 289.05; $(M+H)^+$: 290.05.

3.2.2. Amin grubu içeren 1,4-benzodioksan türevi bileşiklerin sentezi için genel yöntem

Amin grubu içeren 1,4-benzodioksan türevi bileşiklerinin eldesi için ,4-benzodioksan-6-amin, değişik aromatik aldehitler (2-hidroksi-benzaldehit, 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit) ile 1:1 mol oranında, formik asit katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonları sonucu elde edilmiş imin grubu taşıyan bileşikler $NaBH_4$ ile indirgenme reaksiyonları gerçekleştirildi. (Şekil 3.2.) (Durgun, 2014; Sakli, 2019, Durgun ve ark., 2015, 2016a, 2016b, 2017, 2020). Kısaca, buz banyosunda 0 ºC'de, elde edilmiş olan imin bileşiklerin (10 mmol) metanol (50 mL) içerisinde çözeltileri üzerlerine 50 mmol $NaBH_4$, 45 dakika

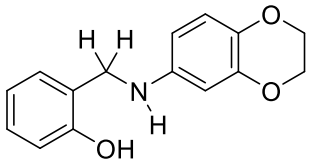
boyunca küçük porsiyonlar halinde ilave edilmiştir. Çözelti renkli iken, $NaBH_4$ ilavesiyle çözelti berraklaştığı gözlendi. Daha sonra reaksiyonlara 24 saat oda sıcaklığında devam edildi. Reaksiyon İnce Tabaka Kromatografisi metodu ve Infrared Spektroskopisi ile takip edildi ve yeni ürün oluştuğu gözlendi. Daha sonra çözücü 15 ml kalıncaya kadar uçuruldu ve üzerine 30 mL buzlu su ilave edildi ve ürünün çöktüğü gözlendi, çöken madde süzülerek alındı ve kurutuldu. Diklorometan veya kloroformda iyi çözünenler ise sulu ortamdayken bu çözücülerle ekstrakte edildi, organik faz ayrıldı, çözücüsü uzaklaştırıldı ve kurutuldu. Daha saf madde elde etmek için metanol/etanol (30/70) karışımında yeniden kristallendirildi ve vakumlu etüvde 40 ^oC de kurutuldu.



Şekil 3.2. Amin grubu içeren 1,4-benzodioksan türevi bileşiklerin eldesi için genel reaksiyon şeması

2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol (MV2-ai)

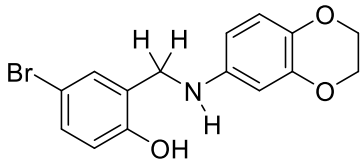
2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol (**MV2-ai)**, 2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol **(MV2-a)** ve $NaBH_4$ ile indirgenme reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 65; **Renk:** Beyazımsı; **Erime Noktası:** 114-116 ˚C; $C_{15}H_{15}NO_3$ (257.29 g/mol) (%): C, 70.02; H, 5.88; N, 5.44; Bulunan (%): C, 69.98; H, 5.86; N, 5.47. **FT-IR (U-ATR, υ_{max}/cm^{-1}):** 3257 (N-H) oluştu, 3314-2790 (O-H···N), 3061, 3031 (Ar-H), 2990-2835 (C-H), *1617 (-C=N-) kayboldu,* 1597-1452(-C=C-), 1319 (Ar-N), 1246 (C-N) oluştu, 1162, 1114 (Ar-O), 1073 (C-O). **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 9.47 (s, 1H, OH), 7.17-7.16 (d, 1H, ArH), 7.04-7.01 (t, 1H, ArH), 6.80-6.78 (d, 1H, ArH), 6.74-6.72 (t, 1H, ArH), 6.56-6.54 (d, 1H, ArH), 6.11-6.09 (d, 1H, ArH), 6.04 (s, 1H, ArH), 5.61 (s, 1H, NH), 4.11-4.08 (m, (2+4) 6H, -NCH_2, -OCH_2). **^{13}C-NMR (DMSO-d$_6$, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 155.38 (Ar-OH), 144.15 (Ar-N), 144.01, 134.69 (Ar-O), 128.61, 127.77, 126.35, 119.17, 117.49, 115.21, 106.41, 100.86 (Ar Cs), 64.73, 64.09 (-OCH_2), 42.36 (-NCH_2). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 257.11; $[M+H]^+$: 258.80; $[M-H]^+$: 256.05.

4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol (MV2-bi)

4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol **(MV2-bi),** 4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol **(MV2-b)** ve $NaBH_4$ ile indirgenme reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

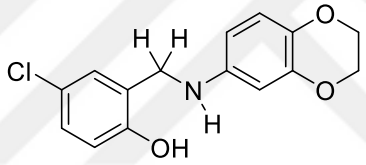


Verim: % 65; **Renk:** Beyazımsı; **Erime Noktası:** 129-131 ˚C; $C_{15}H_{14}BrNO_3$ (336.19 g/mol) (%): C, 53.59; H, 4.20; N, 4.17; Bulunan (%): C, 53.56; H, 4.18; N, 4.20. **FT-IR (U-ATR, υ_{max}/cm^{-1}):** 3279 (N-H) oluştu, 3220-2795 (O-H···N), 3058, 3036 (Ar-H), 3006-2840 (C-H), *1620 (-C=N-) kayboldu*, 1600-1400 (-C=C-), 1316 (Ar-N), 1250 (C-N) oluştu, 1207, 1119 (Ar-O), 1062 (C-O). **^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, TMS,**

400 MHz, δ ppm): 10.02 (s, 1H, OH, yayvan), 7.29 (s, 1H, ArH), 7.19-7.17 (d, 1H, ArH), 6.78-6.76 (d, 1H, ArH), 6.58-6.56 (d, 1H, ArH), 6.10-6.08 (d, 1H, ArH), 6.03 (s, 1H, ArH), 5.74 (s, 1H, NH, yayvan), 4.13-4.09 (m, (2+4) 6H, -NCH_2, -OCH_2). **^{13}C-NMR (DMSO-d_6, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 154.94 (Ar-OH), 144.08 (Ar-N), 143.78, 134.87 (Ar-O), 130.60, ,130.24, 129.55, 117.62, 117.39, 110.37, 106.32, 100.82 (Ar Cs), 64.73, 64.09 (-OCH_2), 41.85 (-NCH_2). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 335.02; $[M+H]^+$: 336.00; $[M-H]^+$: 334.15.

4-kloro 2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol (MV2-ci)

4-kloro-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol **(MV2-ci),** 4-kloro-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol **(MV2-c)** ve $NaBH_4$ ile indirgenme reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 65; **Renk:** Beyazımsı; **Erime Noktası:** 136-138 ˚C; $C_{15}H_{14}ClNO_3$ (291.73 g/mol) (%): C, 61.76; H, 4.84; N, 4.80; Bulunan (%): C, 61.74; H, 4.82; N, 4.82. **FT-IR (U-ATR, υ_{max}/cm^{-1}):** 3278 (N-H) oluştu, 3285-2812 (O-H···N), 3065, 3039 (Ar-H), 3010-2840 (C-H), *1621 (-C=N-) kayboldu*, 1603-1400 (-C=C-), 1317 (Ar-N), 1251 (C-N) oluştu, 1207, 1119 (Ar-O), 1063 (C-O). **^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 9.85 (s, 1H, OH), 7.16 (s, 1H, ArH), 7.08-7.05 (d, 1H, ArH), 6.82-6.80 (d, 1H, ArH), 6.58-6.56 (d, 1H, ArH), 6.09-6.07 (d, 1H, ArH), 6.02 (s, 1H, ArH), 5.76 (s, 1H, NH), 4.12-4.08 (m, (2+4) 6H, -NCH_2, -OCH_2). **^{13}C-NMR (DMSO-d_6, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 154.24 (Ar-OH), 144.07 (Ar-N), 143.75, 134.87 (Ar-O), 128.99, 127.77, 127.34, 127.84, 117.63, 116.77, 106.31, 100.80 (Ar Cs), 64.73, 64.08 (-OCH_2), 41.82 (-NCH_2). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 291.07; $[M+H]^+$: 292.00.

3.2.3. *In vitro* sitotoksik aktivite çalışmaları

Elde edilen bileşiklerin kanser hücreleri üzerindeki sitotoksisite etkileri Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Doç. Dr. İsmail KOYUNCU tarafından literatüre uygun olarak yapılmıştır (Durgun ve ark., 2017; Sönmez, 2016; Türkoğlu, 2018; Koyunsever, 2019)

3.2.3.1. Hücreler ve kültür koşulları

Çalışmada ATCC'den temin edilip stoklanan aşağıdaki hücre hatları kullanılmıştır. "ATCC tarafından önerildiği şekli ile hücreler %10 FBS, L-glutamin (2mM), penisilin (100 U/mL) ve streptomisin (100 mg/mL) ile desteklenmiş DMEM-F12 ve RPMI-1640 besiyerinde, nemli bir atmosferde (5% CO_2) ve 37 °C'de çoğaltılmıştır. Kültürler % 80-90 çoğalmaya ulaştığında, % 0.25 tripsin (Sigma) kullanılarak toplanmıştır." (Durgun ve ark., 2017; Sönmez, 2016; Türkoğlu, 2018; Koyunsever, 2019)

- HT-29 *(İnsan Kolon Kanser Hücre Hatları)*
- HeLa *(İnsan Servikal (Rahim Ağzı) Kanser Hücre Hatları)*
- MDA-MB-231 *(İnsan Göğüs Adenokarsinom Hücre Hattı)*
- PC3 *(İnsan Prostat Kanseri Hücre Hattı)*
- HUVEC *(Normal İnsan Göbek Damarı Endotel Hücre Hattı)*
- PNT1-A *(Normal Prostat Epitel Hücre Hattı)*

3.2.3.2. Bileşiklerin uygulanması ve sitotoksik etkinliklerinin saptanması

Stotoksik etkilerin saptanması literatürde belirtildiği şekilde aşağıdaki gibi yapılmıştır. "Hücreler stoktan açılarak 25 cm^3 flasklara ekilip ve hücreler %80-90 oranında çoğalınca, tripsinizasyon ile kaldırılıp $5x10^4$ hücre/kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu steril plaklara ekilmiştir. 24 saatlik inkübasyon süresi sonunda besi yerleri uzaklaştırılıp yerine 0.1, 5, 10, 25, 50, 100 ve 200 µM konsantrasyonlarında

madde içeren 200 µl besiyeri hücrelere eklenerek 48 saat inkübe edilmiştir" (Durgun ve ark., 2017; Sönmez, 2016; Türkoğlu, 2018; Koyunsever, 2019).

3.2.3.3. MTT hücre proliferasyon kiti ile sitotoksik etkinin belirlenmesi

MTT hücre proliferasyon kiti kullanılarak bileşiklerin sitotoksik etkileri incelenmesi literatürde belirtildiği şekilde aşağıdaki şekilde yapılmıştır. "MTT testi canlı hücrelerdeki metabolik aktiviteyi, hücrelerin mitokondriyal dehidrogenaz enzimi aracılığı ile MTT'yi ((3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) parçalayarak, çözülebilir formazan tuzları oluşturması prensibine dayanarak, UV-Vis ölçümleriyle spektrofotometrik olarak yapılmaktadır" (Mosmann, 1983; (Durgun ve ark., 2017; Sönmez, 2016; Türkoğlu, 2018; Koyunsever, 2019).

MTT kolorimetrik çalışmalar 96 kuyucuklu plakalar kullanılarak yapılmıştır. Hücreler, 96 kuyucuklu plakalara 5.0 x10^4 hücre/kuyucuk konsantrasyonunda ekildi ve 24 saat boyunca 37 °C'de inkübe edilmiştir. Test bileşiğinin farklı konsantrasyonları (1, 5, 10, 25, 50, 100 and 200 µM) ile işleme tabi tutulan hücreler 37 °C'de 48 saat daha inkübe edilmiştir. Inkübasyondan sonra besiyeri uzaklaştırılarak ve her kuyucuktaki hücre 100 µL MTT çözeltisi (5 mg/mL) ile 37 °C'de 4 saat daha inkübe edilmiştir. Daha sonra MTT çözeltisi uzaklaştırılmış ve çözülmeyen formazan kristallerini çözmek için 100 µL DMSO çözeltisi eklenmiştir. Yani; İnkübasyon sonunda plaklardaki besiyeri uzaklaştırılmış, formazon kristalleri 100 µl DMSO ile çözdürüldükten sonra absorbans değerleri spektrofotometrede 570 nm dalga boyunda ölçülerek kaydedilmiştir. Sitotoksisite, maruz kalmayan kontrole göre ortalama yüzde artış (ortalama ± standart sapma) olarak ifade edilmiştir. Kontrol değerleri % 100 sitotoksisiteye ayarlanmıştır. Sitotoksisite verileri (uygun olan yerlerde) sigmoidal eğrilere yerleştirilerek ve işlem görmeyen kontrollere kıyasla % 50 inhibisyona neden olan madde konsantrasyonu olan IC_{50} değerlerini hesaplamak için dört parametreli bir hesaplama modeli kullanılmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Maddelerin Yapısının Aydınlatılması

4.1.1. 2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol (MV2-a)

2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol bileşiği, bölüm 3.2.1.'de anlatılan genel yönteme göre 1,4-benzodioksan-6-amin ile 2-hidroksi-benzaldehitin bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir. Sentezlenen maddenin yapısı ince tabaka kramotografisi, elementel analiz, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşik n-hekzan/metanol (5/3) çözeltisinde, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile 256 nm de UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görülmüştür. Ayrıca, elde edilen bileşiğin sadece bir tane erime noktası vardır (65-67˚C). Elde edilen **MV2-a** bileşiğinin elementel analiz verileri çizelge 4.1.'de verilmiştir. Bileşiklerin elde edilmiş verileri incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür (Ek Şekil 1-4). (Durgun, 2014; Sakli, 2019, Durgun ve ark., 2015, 2016a, 2016b, 2017, 2020; Erdoğan, 2014; Dar ve ark., 2019).

MV2-a bileşiğinin **IR** spektrumu U-ATR ile alınmış ve Ek Şekil 1.1.'de verilmiştir. Sentezlenen bileşiğin yapısını destekleyen titreşim bandları şunlardır; 3218 - 2850 cm^{-1} aralığında pikler yayvan olup O-H···N arasındaki hidrojen bağından kaynaklanmaktadır. 3059, 3040 cm^{-1} de görülen piklerin ise aromatik C-H'den kaynaklı olduğu gözlemlenmiştir. Sentezlenen bileşikte alifatik C-H gerilme titreşimleri 3010 –2849 cm^{-1} arasında olduğu saptanmıştır. 1617 cm^{-1} de azometin (-C=N-) grubundan kaynaklanan pik gözlemlenmiştir. 1586-1495 cm^{-1} arasında piklerin ise benzen halkasındaki ν(C=C) grubuna ait gerilme titreşim pikleri tespit edilmiştir. 1306 cm^{-1} de görülen pik aromatik C-N bağından kaynaklandığı gözlemlenmiştir. 1199, 1150 cm^{-1} görülen pikler ise aromatik C-O bağından

kaynaklanmıştır. 1067 cm^{-1} görülen pik ise alifatik C-O bağından olduğu tespit edilmiştir.

MV2-a bileşiğinin **^{1}H-NMR** spektrumu DMSO-d_6 içinde alınmış olup Ek Şekil 2.1.'de verilmiştir. 13.23 ppm'de çıkan singlet pik'in yapıdaki (-OH) grubundaki bir protondan kaynaklandığı gözlemlenmektedir. (-OH) grubundaki bir protondan kaynaklanan pik O-H···N arasındaki hidrojen bağından dolayı düşük alanda gözlenmiştir. 8.92 ppm'deki singlet pik'in ise azometin (-CH=N-) grubundaki bir protondan kaynaklandığı gözlenmiştir. 7.62-7.60 ppm aralığında görülen dublet pik aromatik (C-H) grubundaki bir protondan kaynaklanmıştır. Aromatik (C-H) bağındaki bir protondan kaynaklı triplet pikler 7.41-7.37 ppm aralığındadır. 7.05-6.95 ppm aralığındaki multiplet pikler ise aromatik (C-H) grubundaki beş protondan kaynaklı olduğu gözlemlenmiştir. (-OCH_2) grubundaki dört protondan kaynaklanan singlet pik 4.28 ppm' de gözlemlenmiştir.

MV2-a bileşiğinin **^{13}C NMR** spektrumu DMSO-d_6 içinde alınmış olup Ek Şekil 3.1.'de verilmiştir. Spektrum verileri incelendiğinde bileşiğin yapısında bulunan azometin (CH=N) grubundaki karbondan kaynaklı pik 162.17 ppm'de gözlemlenmiştir. 160.59 ppm'deki pikin (–OH) 'ın bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklanmaktadır. 144.24 ppm'deki pik ise (-N)'un bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklı olduğu gözlemlenmiştir. 143.21, 141.77 ppm'deki pikler aromatik halkadaki (C-O), bağlı olduğu karbondan kaynaklanmaktadır. Ayrıca 133.27, 132.84, 119.73, 119.45, 117.94, 116.92, 115.52, 109.91 ppm'deki piklerin de aromatik halkadaki diğer karbonlardan kaynaklandığı görülmüştür. (-OCH_2) grubundaki karbondan kaynaklı pik ise 64.54 ppm gözlemlenmiştir.

MV2-a bileşiğinin **LC-MS** spektrumu alınmış ve Ek Şekil 4.1.'de verilmiştir. Moleküler iyon pikinin *m/z* 257.00 $[M+2H]^+$ değerinde olduğu görülmüştür.

4.1.2. 4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol (MV2-b)

4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol bileşiği, bölüm 3.2.1.'de anlatılan genel yönteme göre 1,4-benzodioksan-6-amin ile 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehitin bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiğin yapısı ince tabaka kramotografisi, elementel analiz, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşik n-hekzan/metanol (5/3) çözeltisinde, ince tabaka kromatografi'si (TLC) ile 256 nm de UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görülmüştür. Ayrıca, elde edilen bileşikte bir tane erime noktası olduğu görülmüştür (123-125 ˚C). Elde edilen **(MV2-b)** bileşiğinin elementel analiz verileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Bileşiklerin elde edilmiş verileri incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür (Ek Şekil 1-4) (Durgun, 2014; Sakli, 2019, Durgun ve ark., 2015, 2016a, 2016b, 2017, 2020; Erdoğan, 2014; Dar ve ark., 2019).

(MV2-b) bileşiğinin **IR** spektrumu U-ATR ile alınmış olup Ek Şekil 1.2.'de görülmektedir. Sentezlenen bileşiğin yapısını destekleyen titreşim bandları şunlardır; 3284 - 2785 cm^{-1} aralığındaki yayvan pik O-H···N arasındaki hidrojen bağından kaynaklanmaktadır. 3067, 3054 cm^{-1} de görülen piklerin ise aromatik C-H'den kaynaklı olduğu gözlemlenmiştir. Sentezlenen bileşikte alifatik C-H gerilme titreşimleri 3012-2846 cm^{-1} arasında olduğu saptanmıştır. 1620 cm^{-1} de azometin (-C=N-) grubundan kaynaklanan pik gözlemlenmiştir. 1600-1504 cm^{-1} arasında piklerin ise benzen halkasındaki ν(C=C) grubuna ait gerilme titreşim pikleri tespit edilmiştir. 1304cm^{-1} de ise aromatik C-N bağından kaynaklandığı gözlemlenmiştir. 1189, 1148 cm^{-1} görülen pikler ise aromatik C-O bağından kaynaklanmıştır. 1067 cm^{-1} görülen pik ise alifatik C-O bağından kaynaklanmıştır.

MV2-b bileşiğinin **^{1}H-NMR** spektrumu DMSO-d_6 içinde alınmış olup Ek Şekil 2.2.'de verilmiştir. 13.20 ppm'de çıkan singlet pik'in yapıdaki (-OH) grubundaki bir protondan kaynaklandığı gözlemlenmektedir. (-OH) grubundaki bir protondan kaynaklanan pik O-H···N arasındaki hidrojen bağından dolayı düşük

alanda gözlenmiştir. 8.89 ppm'deki singlet pik'in azometin (-CH=N-) grubundaki bir protondan kaynaklandığı gözlenmiştir. 7.82 ppm aralığında görülen singlet pik'in aromatik (C-H) grubundaki bir protondan kaynaklanmıştır. Aromatik (C-H) bağındaki bir protondan kaynaklı dublet pikler 7.53-7.51 ppm aralığındadır. 7.03-6.92 ppm aralığındaki multiplet pikler ise aromatik (C-H) grubundaki dört protondan kaynaklı olduğu gözlemlenmiştir. (-OCH_2) grubundaki dört protondan kaynaklanan singlet pik 4.28 ppm' de gözlemlenmiştir.

MV2-b bileşiğinin **^{13}C NMR** spektrumu DMSO-d_6 içinde alınmış olup Ek Şekil 3.2.'de verilmiştir. Spektrum verileri incelendiğinde bileşiğin yapısında bulunan azometin (CH=N) grubundaki karbondan kaynaklı pik 160.61 ppm'de gözlemlenmiştir. 159.64 ppm'deki pikin (–OH) 'ın bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklanmaktadır. 144.25 ppm'deki pik ise (-N)' bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklı olduğu gözlemlenmiştir. 143.51, 141.47 ppm'deki pikler aromatik halkadaki (-O), bağlı olduğu karbondan kaynaklanmaktadır. Ayrıca 135.49, 134.32, 121.62, 119.38, 118.01, 115.67, 110.22, 110.01 ppm'deki piklerin de aromatik halkadaki diğer karbonlardan kaynaklandığı görülmüştür. (-OCH_2) grubundaki karbondan kaynaklı pikler ise 64.57, 64.54 ppm gözlemlenmiştir.

MV2-b bileşiğinin **LC-MS** spektrumu alınmış ve Ek şekil 4.2.' de verilmiştir. Moleküler iyon piklerin *m/z* $[M+H]^+$: 333.90; $[M-H]^+$: 332.00 değerinde olduğu görülmüştür.

4.1.3. 4-kloro-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol (MV2-c)

4-kloro-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol bileşiği, bölüm 3.2.1.'de anlatılan genel yönteme göre 1,4-benzodioksan-6-amin ile 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehitin kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiğin yapısı ince tabaka kramotografisi, elementel analiz, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, FT IR ve kütle spektroskopi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşik n-hekzan/metanol (5/3) çözeltisinde, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile 256 nm de UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görülmüştür. Ayrıca, elde edilen bileşik incelendiğinde tek erime noktasına sahip

olduğu görülmüştür (117-119 ˚C). Elde edilen **MV2-c** bileşiğinin elementel analiz verileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Bileşiklerin elde edilmiş verileri incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür (Ek Şekil 1-4) (Durgun, 2014; Sakli, 2019, Durgun ve ark., 2015, 2016a, 2016b, 2017, 2020; Erdoğan, 2014; Dar ve ark., 2019).

MV2-c bileşiğinin **IR** spektrumu U-ATR ile alınmıştır ve Ek Şekil 1.3.'de görülmektedir. Sentezlenen bileşiğin yapısını destekleyen titreşim bandları; 3285-2783 cm^{-1} aralığında pikler yayvan olup O-H···N arasındaki hidrojen bağından kaynaklanmaktadır. 3072, 3055 cm^{-1} de görülen piklerin ise aromatik C-H'den kaynaklı olduğu gözlemlenmiştir. Sentezlenen bileşikte alifatik C-H gerilme titreşimleri 3010-2845 cm^{-1} arasında olduğu saptanmıştır. 1621 cm^{-1} de azometin (-C=N-) grubundan kaynaklanan pik gözlemlenmiştir. 1603-1450 cm^{-1} arasında piklerin ise benzen halkasındaki ν(C=C) grubuna ait gerilme titreşim pikleri tespit edilmiştir. 1304 cm^{-1} de ise aromatik C-N bağından kaynaklandığı gözlemlenmiştir. 1190, 1147 cm^{-1} görülen pikler ise aromatik C-O bağından kaynaklanmıştır. 1067 cm^{-1} görülen pik ise alifatik C-O bağından kaynaklanmıştır

MV2-c bileşiğinin **^{1}H-NMR** spektrumu DMSO-d_6 içinde alınmış olup Ek şekil 2.3.'de verilmiştir. 13.17 ppm'de çıkan singlet pik'in yapıdaki (-OH) grubundaki bir protondan kaynaklandığı gözlemlenmektedir. (-OH) grubundaki bir protondan kaynaklanan pik O-H···N arasındaki hidrojen bağından dolayı düşük alanda gözlenmiştir. 8.89 ppm'deki singlet pik'in azometin (-CH=N-) grubundaki bir protondan kaynaklandığı gözlenmiştir. 7.69 ppm aralığında görülen singlet pik'in aromatik (C-H) grubundaki bir protondan kaynaklanmıştır. Aromatik (C-H) bağındaki bir protondan kaynaklı dublet pik 7.42-7.40 ppm aralığındadır. 7.03-6.93 ppm aralığındaki multiplet pikler ise aromatik (C-H) grubundaki dört protondan kaynaklı olduğu gözlemlenmiştir. (-OCH_2) grubundaki dört protondan kaynaklanan singlet pik 4.28 ppm' de gözlemlenmiştir.

MV2-c bileşiğinin **^{13}C NMR** spektrumu DMSO-d_6 içinde alınmış olup Ek şekil 3.3.'de verilmiştir. Spektrum verileri incelendiğinde bileşiğin yapısında bulunan

azometin (CH=N) grubundaki karbondan kaynaklı pik 160.67 ppm'de gözlemlenmiştir. 159.23 ppm'deki pikin (–OH) 'ın bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklanmaktadır. 144.25 ppm'deki pik ise (-N)' bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklı olduğu gözlemlenmiştir. 143.51, 141.50 ppm'deki pikler aromatik halkadaki (-O), bağlı olduğu karbondan kaynaklanmaktadır. Ayrıca 132.72, 131.37, 121.86, 121.01, 118.93, 118.00, 115.65, 110.01 ppm'deki piklerin de aromatik halkadaki diğer karbonlardan kaynaklandığı görülmüştür. (-OCH_2) grubundaki karbondan kaynaklı pikler ise 64.57, 64.54 ppm gözlemlenmiştir.

MV2-c bileşiğinin **LC-MS** spektrumu alınmış ve Ek şekil 4.3' de verilmiştir. Moleküler iyon piklerin *m/z* $[M+H]^+$: 290.05 değerinde olduğu görülmüştür.

4.1.4. 2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol (MV2-ai)

Bu çalışmada, 2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol bileşiğinin sentezi, bölüm 3.2.2.'de ayrıntılı olarak anlatılan genel yönteme göre birinci aşamada sentezlenmiş olan **MV2-a** maddesinin $NaBH_4$ ile reaksiyonuyla gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiğin yapısı ince tabaka kramotografisi, elementel analiz, ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşik n-hekzan/metanol (5/3) çözeltisinde, ince tabaka kromatografi'si (TLC) ile 256 nm UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görülmüştür (114-116 ˚C). Ayrıca, elde edilen bileşik tek erime noktasına da sahiptir. Elde edilen **MV2-ai** bileşiğinin elementel analiz verileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Bileşiklerin elde edilmiş verileri incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür. (Ek Şekil 1-4) (Durgun, 2014; Sakli, 2019, Durgun ve ark., 2015, 2016a, 2016b, 2017, 2020; Erdoğan, 2014; Dar ve ark., 2019).

MV2-ai bileşiğinin **IR** spektrumu U-ATR ile alınmıştır ve Ek Şekil 1.4.'de görülmektedir. Sentezlenen bileşiğin yapısını destekleyen titreşim bandları şunlardır; 3257 cm^{-1}' de amin grubundan (N-H), kaynaklanan pik görülürken, 3314-2790 cm^{-1} 'deki pikler ise O-H···N arasındaki hidrojen bağından kaynaklanmaktadır. 3061 ve 3031 cm^{-1}' de gözlemlenen piklerin ise aromatik C-H arasındaki titreşiminden

kaynaklanmaktadır. 1617 cm^{-1}'de görülen azometin (-C=N-) grubunun piki kaybolmuş ve 2990-2835 cm^{-1}' de yeni oluşan C-H bağları için gerilme pikleri de gözlemlenmiştir. 1597-1452 cm^{-1}' aralığında görülen pikler benzen halkasındaki ν (-C=C-) grubuna ait gerilme titreşim pikleri tespit edilmiştir. 1319 cm^{-1}' de görülen pik ise aromatik C-N bağından kaynaklandığı gözlemlenmiştir. 1246 cm^{-1}' de alifatik C-N bağından kaynaklandığı gözlemlenmiştir. 1162, 1114 cm^{-1}' de görülen pikler aromatik C-O bağından kaynaklanırken 1073 cm^{-1}' de görülen pik ise alifatik C-O bağından kaynaklandığı gözlemlenmiştir.

MV2-ai bileşiğinin **^{1}H-NMR** spektrumu DMSO-d_6 içinde alınmış olup Ek Şekil 2.4.'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde, 9.47 ppm'de çıkan singlet pik'in yapıdaki (-OH) grubundaki bir protondan kaynaklandığı belirlenmiştir. Aromatik (C-H) bir protondan kaynaklı dublet pikler 7.17-7.16 ppm aralığındadır. Aromatik (C-H) diğer bir protondan kaynaklı triplet pikler 7.04-7.01 ppm aralığındadır Aromatik halkada bir başka dublet pikler 6.80-6.78 ppm aralığında görülmüş olup bir protondan dolayı çıkmıştır. Yine aromatik halkada görülen diğer bir (C-H) triplet pikleri bir protondan kaynaklanmış olup 6.74-6.72 ppm aralığında görülmüştür. Daha sonra bir protondan kaynaklanan dublet pikleri 6.56-6.54 ppm ve 6.11-6.09 ppm aralığında aromatik hidrojenlerden dolayı gözlemlenmiştir. 6.04 ppm de görülen bir protondan kaynaklanan singlet piki aromatik hidrojen bağından kaynaklanırken 5.61 ppm de görülen bir protondan kaynaklanmış singlet piki ise (NH) bağından kaynaklanmıştır. 4.11-4.08 ppm aralığında görülen multiplet pikler (-NCH_2, -OCH_2) grubundaki 6 protondan kaynaklandığı gözlemlenmiştir.

MV2-ai bileşiğinin **^{13}C NMR** spektrumu DMSO-d_6 içinde alınmış olup Ek Şekil 3.4.'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde. 155.38 ppm'deki pik, –OH'ın bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklanmaktadır. Aromatik halkadaki karbondan (C-N) kaynaklı pik 144.15 ppm'de gözlemlenmiştir. 144.01, 134.69 ppm de görülen pikler aromatik halkadaki (C-O) bağından kaynaklandığı gözlemlenmiştir. Aromatik halkadaki karbonlardan kaynaklanan piklerin ise 128.61 ppm ve 100.86 ppm arası bölgelerde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Ayrıca aromatik halkaya bağlı karbonil (-OCH_2) grubundaki karbondan kaynaklanan pikler 64.73, 64.09 ppm

bölgesinde gözlenirken 42.36 ppm de görülen pik ise (-NCH_2) grubundaki karbondan kaynaklanmıştır.

Bu bileşiğin FT-IR, NMR spektrumları incelendiğinde; molekül yapısından da anlaşılacağı üzere, azometin (-C=N-) grubunun indirgenerek (-C-N-) grubuna dönüşmesiyle, (-C=N-) grubundan kaynaklanan pikler kaybolmuş ve yeni oluşan (-N-H) ve (C-N) grupları için yeni pikleri gözlemlenmiştir.

MV2-ai bileşiğinin **LC-MS** spektrumu alınmış ve Ek şekil 4.4.'de verilmiştir. Moleküler iyon piklerin *m/z* $[M+H]^+$: 258.80; $[M-H]^+$: 256.05. değerlerinde olduğu görülmüştür.

4.1.5. 4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol (MV2-bi)

4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol bileşiğinin sentezi, bölüm 3.2.2.'de ayrıntılı olarak anlatılan genel yönteme göre, birinci aşamada sentezlenmiş olan **MV2-b** maddesinin $NaBH_4$ ile reaksiyonu ile gerçekleşmiştir. Sentezlenen bileşiğin yapısı ince tabaka kramotografisi, elementel analiz, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşik n-hekzan/metanol (5/3) çözeltisinde, ince tabaka kromatografi'si (TLC) ile 256 nm de UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görülmüştür. Ayrıca, elde edilen bileşiğin erime noktası olarak tek erime noktasında olduğu tespit edilmiştir (129-131 ˚C). Elde edilen **MV2-bi** bileşiğinin elementel analiz verileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Bileşiklerin elde edilmiş verileri incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür. (Ek Şekil 1-4) (Durgun, 2014; Sakli, 2019, Durgun ve ark., 2015, 2016a, 2016b, 2017, 2020; Erdoğan, 2014; Dar ve ark., 2019).

MV2-bi bileşiğinin **IR** spektrumu U-ATR ile alınmıştır ve Ek Şekil 1.5.'de görülmektedir. Sentezlenen bileşiğin yapısını destekleyen titreşim bandları şunlardır; 3279 cm^{-1}' de amin grubundan (N-H), kaynaklanan pik görülürken, 3220-2795 cm^{-1}

'deki pikler ise O-H···N arasındaki hidrojen bağından kaynaklanmaktadır. 3058, 3036 cm^{-1}' de gözlemlenen piklerin ise aromatik C-H arasındaki titreşimden kaynaklanmaktadır. 1620 cm^{-1}'de görülen azometin (-C=N-) grubunun piki kaybolduğundan dolayı 3006-2840 cm^{-1}' yeni oluşan C-H bağları için gerilme pikleri de gözlemlenmiştir. 1600-1400 cm^{-1}' aralığında görülen pikler benzen halkasındaki ν(C=C) grubuna ait gerilme titreşim pikleri tespit edilmiştir. 1316 cm^{-1}' de görülen pik ise aromatik C-N bağından kaynaklandığı gözlemlenmiştir. 1250 cm^{-1}' de yeni alifatik C-N bağından kaynaklanan pik gözlemlenmiştir. 1207, 1119 cm^{-1}' de görülen pikler aromatik C-O bağından kaynaklanırken 1062 cm^{-1}' de görülen pik ise alifatik C-O bağından kaynaklandığı gözlemlenmiştir.

MV2-bi bileşiğinin **^{1}H-NMR** spektrumu DMSO-d_6 içinde alınmış olup Ek Şekil 2.5.'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde, 10.02 ppm'de çıkan singlet pik yayvan olup yapıda yer alan (-OH) grubundaki bir protondan kaynaklandığı gözlemlenmektedir. Aromatik (C-H) bağındaki bir protondan kaynaklı singlet pik 7.29 ppm'de görülmüştür. Ardı ardına dört kez Aromatik (C-H) bağındaki bir protondan kaynaklanan dublet pikler şu aralıktadırlar: 7.19-7.17, 6.78-6.76, 6.58-6.56 ve 6.10-6.08. Aromatik (C-H) bağındaki bir protondan kaynaklı singlet pik 6.03 ppm'de görülmüştür. 5.74 ppm de görülen bir protondan kaynaklanmış singlet yayvan piki ise (NH) dan kaynaklanmıştır. 4.13-4.09 ppm aralığında görülen multiplet pikler (-NCH_2, -OCH_2) grubundaki 6 protondan kaynaklandığı tespit edilmiştir.

MV2-bi bileşiğinin **^{13}C NMR** spektrumu DMSO-d_6 içinde alınmış olup Ek Şekil 3.5.'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde. 154.94 ppm'deki pik, –OH'ın bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklanmaktadır. Aromatik halkadaki karbondan (C-N) kaynaklı pik 144.08 ppm'de gözlemlenmiştir. 143.78, 134.87 ppm de görülen pikler aromatik halkadaki (C-O) bağından kaynaklandığı gözlemlenmiştir. Aromatik halkadaki karbonlardan kaynaklanan piklerin ise 130.60 ppm ve 100.82 ppm arası bölgelerde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Ayrıca aromatik halkaya bağlı karbonil (-OCH_2) grubundaki karbondan kaynaklanan pikler 64.73, 64.09 ppm

bölgesinde gözlenirken, 41.85 ppm de görülen pik ise (-NCH_2) grubundaki karbondan kaynaklanmıştır.

Bu bileşiğin FT-IR, NMR spektrumları incelendiğinde; molekül yapısından da anlaşılacağı üzere, azometin (-C=N-) grubunun indirgenerek (-C-N-) grubuna dönüşmesiyle, (-C=N-) grubundan kaynaklanan pikler kaybolmuş ve yeni oluşan (-N-H) ve (CH_2) grupları için yeni pikleri gözlemlenmiştir.

MV2-bi bileşiğinin **LC-MS** spektrumu alınmış ve Ek şekil 4.5.'de verilmiştir. Moleküler iyon pikleein *m/z* $[M+H]^+$: 336.00; $[M-H]^+$: 334.15 değerlerinde olduğu görülmüştür.

4.1.6. 4-kloro-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol (MV2-ci)

4-kloro-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol bileşiğinin sentezi, bölüm 3.2.2.'de ayrıntılı olarak anlatılan genel yönteme göre birinci aşamada sentezlenmiş olan **MV2-c** maddesinin $NaBH_4$ ile reaksiyonu ile gerçekleşmiştir. Sentezlenen bileşiğin yapısı ince tabaka kramotografisi, elementel analiz, ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşik n-hekzan/metanol (5/3) çözeltisinde, ince tabaka kromatografi'si (TLC) ile 256 nm de UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görülmüştür. Ayrıca, elde edilen bileşik tek erime noktasına da sahiptir (136-138 ˚C). Elde edilen **MV2-ci** bileşiğinin elementel analiz verileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Bileşiklerin elde edilmiş verileri incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür. (Ek 1-4) (Durgun, 2014; Sakli, 2019, Durgun ve ark., 2015, 2016a, 2016b, 2017, 2020; Erdoğan, 2014; Dar ve ark., 2019).

MV2-ci bileşiğinin **IR** spektrumu U-ATR ile alınmış olup Ek Şekil 1.6.'da görülmektedir. Sentezlenen bileşiğin yapısını destekleyen titreşim bandları şunlardır; 3278 cm^{-1}' de amin grubundan (N-H), kaynaklanan pik görülürken, 3285-2812 cm^{-1} 'deki pikler ise O-H···N arasındaki hidrojen bağından kaynaklanmaktadır. 3065, 3039 cm^{-1}' de gözlemlenen pikler ise aromatik C-H arasındaki titreşiminden

kaynaklanmaktadır. 1621 cm^{-1}'de görülen azometin (-C=N-) grubunun pikinin kaybolmasından dolayı 3010-2840 cm^{-1}' de yeni oluşan C-H bağları için gerilme pikleri de gözlemlenmiştir. 1603-1400 cm^{-1}' aralığında görülen pikler benzen halkasındaki ν(C=C) grubuna ait gerilme titreşim pikleri tespit edilmiştir. 1317 cm^{-1}' de görülen pik ise aromatik C-N bağından kaynaklandığı gözlemlenmiştir. 1251 cm^{-1}' de alifatik C-N bağından kaynaklanan yeni pik gözlemlenmiştir. 1207, 1119 cm^{-1}' de görülen pikler aromatik C-O bağından kaynaklanırken, 1063 cm^{-1}' de görülen pik ise alifatik C-O bağından kaynaklandığı gözlemlenmiştir.

MV2-ci bileşiğinin **^{1}H-NMR** spektrumu DMSO-d_6 içinde alınmış olup ve Ek Şekil 2.6.'da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde, 9.85 ppm'de çıkan singlet pik yayvan olup yapıda yer alan (-OH) grubundaki bir protondan kaynaklandığı belirlenmiştir. Aromatik (C-H) bağındaki bir protondan kaynaklı singlet pik 7.16 ppm'de görülmüştür. Ardı ardına dört kez aromatik (C-H) bağındaki bir protondan kaynaklanan dublet pikler şu aralıktadırlar: 7.08-7.05, 6.82-6.80, 6.58-6.56 ve 6.09-6.07. Aromatik (C-H) bağındaki bir protondan kaynaklı singlet pik ise 6.02 ppm'de görülmüştür. 5.76 ppm de görülen bir protondan kaynaklanmış singlet piki (NH) dahi protondan kaynaklanırken, 4.12-4.08 ppm aralığında görülen multiplet pikler ise (NCH_2, $-OCH_2$) grubundaki 6 protondan kaynaklandığı tespit edilmiştir.

MV2-ci bileşiğinin **^{13}C NMR** spektrumu DMSO-d_6 içinde alınmış olup Ek Şekil 3.6.'da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde. 154.24 ppm'deki pik, –OH'ın bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklanmaktadır. Aromatik halkadaki karbondan (C-N) kaynaklı pik 144.07 ppm'de gözlemlenmiştir. 143.75, 134.87 ppm de görülen pikler aromatik halkadaki (C-O) bağından kaynaklandığı gözlemlenmiştir. Aromatik halkadaki karbonlardan kaynaklanan piklerin ise 128.99 ppm ve 100.80 ppm arası bölgelerde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Ayrıca aromatik halkaya bağlı karbonil ($-OCH_2$) grubundaki karbondan kaynaklanan pikler 64.73, 64.08 ppm bölgesinde gözlenirken 41.82 ppm de görülen pik ise ($-NCH_2$) grubundaki karbondan kaynaklanmıştır.

Bu bileşiğin FT-IR, NMR spektrumları incelendiğinde; molekül yapısından da anlaşılacağı üzere, azometin (-C=N-) grubunun indirgenerek (-C-N-) grubuna dönüşmesiyle, (-C=N-) grubundan kaynaklanan pikler kaybolmuş ve yeni oluşan (-N-H) ve (CH_2) grupları için yeni pikleri gözlemlenmiştir.

MV2-ci bileşiğinin **LC-MS** spektrumu alınmış ve Ek şekil 4.6.'da verilmiştir. Moleküler iyon pikinin *m/z* : 292.00 $[M+H]^+$ değerinde olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.1. Sentezlenen maddelerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime noktaları, verimleri ve elementel analiz sonuçları

Bileşikler		Molekül Ağırlığı	Erime Noktası	Verim	Elementel Analiz Sonuçları (Teorik) Deneysel		
Kod Numarası	Kapalı Formülü	g/mol	°C	%	% C	% H	% N
MV2-a	$C_{15}H_{13}NO_3$	255.27	65-67	85	(70.58) 70.54	(5.13) 5.10	(5.49) 5.53
MV2-b	$C_{15}H_{12}BrNO_3$	334.17	123-125	85	(53.91) 53.88	(3.62) 3.60	(4.19) 4.24
MV2-c	$C_{15}H_{12}ClNO_3$	289.72	117-119	85	(62.19) 62.15	(4.18) 4.16	(4.83) 4.86
MV2-ai	$C_{15}H_{15}NO_3$	257.29	114-116	65	(70.02) 69.98	(5.88) 5.86	(5.44) 5.47
MV2-bi	$C_{15}H_{14}BrNO_3$	336.19	129-131	65	(53.59) 53.56	(4.20) 4.18	(4.17) 4.20
MV2-ci	$C_{15}H_{14}ClNO_3$	291.73	136-138	65	(61.76) 61.74	(4.84) 4.82	(4.80) 4.82

4.2. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksisite çalışmaları

Sentezlenen bileşikler ve 5-FU (5-florourasil - pozitif kontrol) kanser ve normal hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi MTT yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Çalışmada ATCC'den (Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu) temin edilip stoklanan; hücre hatları kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin IC_{50} değerleri (% 50 oranında tümör hücresi proliferasyonunu inhibe etmek için gerekli konsantrasyon) Çizelge 4.2.'de gösterilmektedir.

- HT-29 *(İnsan Kolon Kanser Hücre Hatları)*
- HeLa *(İnsan Servikal (Rahim Ağzı) Kanser Hücre Hatları)*
- MDA-MB-231 *(İnsan Göğüs Adenokarsinom Hücre Hattı)*
- PC3 *(İnsan Prostat Kanseri Hücre Hattı)*
- HUVEC *(Normal İnsan Göbek Damarı Endotel Hücre Hattı)*
- PNT1-A *(Normal Prostat Epitel Hücre Hattı)*

Bileşiklerin sitotoksik etkilerinin incelenmesi literatürde belirtildiği şekilde aşağıdaki şekilde yapılmıştır. "her hücre hattı, 37°C'de, 48 saat boyunca bileşikler ve kemoterapik maddelerin 0.1, 5, 10, 25, 50, 100 ve 200 µM dozları eklenmiş ve daha sonra inkübe edilmiştir. IC_{50} değerlerini saptamak için MTT analizleri yapılmıştır. Her analiz ve her bir hücre hattı için üç well plate kullanılarak, üç bağımsız analizden gelen veriler değerlendirilmiştir. Kemoterapik madde ve bileşik ilave edilmeyen (0µM) kontrol grubu hücrelerinin canlılığı %100 kabul edilmişve diğer örneklere ait canlılık değerleri oransal olarak absorbans değerlerinden hesaplanmıştır." (Durgun ve ark., 2017; Sönmez, 2016; Türkoğlu, 2018; Koyunsever, 2019)

Çizelge 4. 2. Bileşiklerin hücreler üzerindeki IC_{50} (µM) değerleri

IC_{50} (μM)[a,b]		Bileşik						
		MV2-a	MV2-b	MV2-c	MV2-ai	MV2-bi	MV2-ci	5-FU
Kanser Hücreleri	HT-29	480	998	177	185	92	128	26
	HeLa	1052	150	107	107	91	91	21
	MDA-MB231	364	224	195	153	86	93	24
	PC-3	265	**23**	84	92	**38**	79	48
Normal Hücreler	HUVEC	456	458	185	352	56	241	27
	PNT-1A	865	369	225	203	45	142	147

[a] Değerler üç bağımsız deneyin sonuçlarıdır.
[b] IC_{50} değerleri 48 saat sonunda ölçülmüştür.

Çizelge 4.2.'de verilen sentezlenen bileşiklerin (**MV2-a, MV2-b, MV2-c, MV2-ai, MV2-bi ve MV2-ci**) ve kemoterapik maddenin (**5-FU**) kanser ve normal hücreler üzerindeki sitotoksik etkilerinin sonucu IC_{50} değerlerinin incelenmesi sonucunda; sentezlenen bileşiklerin kendi aralarında kıyaslanmasında kanserli hücrelere, orta derecede aktif olduğu, **MV2-b** ve **MV2-bi** bileşiklerinin PC3 *(İnsan Prostat Kanseri Hücre Hattı)* hücre tiplerine karşı ise de iyi derecede aktif olduğu bulunmuştur. Ayrıca dikkat çeken bir diğer sonuç ise genellikle indirgenmiş olan bileşiklerin (**MV2-ai, MV2-bi ve MV2-ci**) diğer bileşiklere göre daha aktiflik göstermesidir. 5-Fluorourasil (5-FU) yaygın olarak kullanılan kemoterapik bir ilaç olduğundan, bu etkilerin değerlendirilmesinde pozitif kontrol olarak görev yapmıştır.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Schiff bazları, popüler bir bileşik sınıfı olarak bilinmektedir. Schiff bazlarının bilinirliğinin ve kullanımının oldukça yüksek olması, kolayca temin edilebilen, ucuz başlangıç malzemelerinden (aldehitler / ketonlar ve primer aminler) hazırlama kolaylığından kaynaklanmaktadır. Bu basit, sentetik olarak erişilebilen reaksiyon, minimum verim veya yüksek verim ve saflıkta ürün işlemesi olmadan, stabil ürünler olarak Schiff bazlarının elde edilmesini sağlamaktadır. Yapısal olarak çeşitli, biyolojik olarak aktif yapı iskeletleri, Schiff bazlarının karakteristik bir özelliği olan basit azometin bağı (-C = N-) ile kolayca birbirine bağlanabilmektedir. Bu, araştırmacıların ilginç biyolojik özelliklere sahip yapısal olarak çeşitli moleküler hibritlerin geniş kütüphanelerini edinmelerini sağlamaktadır. Sıklıkla, iki veya daha fazla biyolojik olarak aktif molekülün bu "etkileşmesi", bu moleküllerin biyolojik potansiyelinin artmasına neden olmaktadır. Schiff bazları ve metal kompleksleri, tıbbi kimyada geniş uygulamalara sahiptir. Schiff bazları çeşitli metal iyonlarının koordinasyonu için çok yönlü ligandlar olarak görev yapmaktadır. Schiff bazı ligandının yapısı çeşitli oksidasyon durumlarında ve koordinasyon numaralarında farklı metal iyonlarını barındıracak şekilde kolayca uyarlanabilmektedir. Lantanitlerin yanı sıra d-blok geçiş serisindeki tüm metallerin, terapötiklerden katalize kadar çeşitli uygulamalarla farklı Schiff bazları ile koordine ettiği bilinmektedir (Hameed ve ark., 2017).

Schiff bazlarının tıbbi kimyadaki etkisi köklüdür. Yıllar boyunca, çok çeşitli Schiff bazları ve metal kompleksleri, çeşitli hedeflere karşı biyolojik potansiyel açısından sentezlenmiş ve taranmıştır. Bu çalışmada, Schiff bazlarının biyolojik aktiviteleri ve tıbbi kimyada kullanılmasına odaklanılmış, Schiff bazlarının ve bunların antikanser, antiüreaz, antimikobakteriyel, pestisit ve antiglikasyon aktivitesi gibi metal komplekslerinin çeşitli terapötik uygulamalarını kapsayacak şekilde literatür taramasında yer verilmiştir. Alzheimer hastalığı potansiyelini tedavi etmek için güçlü sec-sekretaz inhibitörüne sahip Schiff bazları da gözden geçirilmiştir. Schiff bazları, homosistein tayini için reaktifler, noninvazif floresan biyolojik

görüntüleme olarak kullanımı için ve sarin gibi kimyasal silahların etkilerini nötralize etmek amacıyla detoksifikasyon ajanları olarak kayıtlara geçmiştir (Hameed ve ark., 2017).

1,4-Benzodioksan çok çeşitli ilginç biyolojik aktiviteler sergileyen ve yıllar içinde çok fazla sentetik olarak ilgi görmelerine neden olan bir grup doğal üründür. Bu doğal ürünler hakkında daha önce de sınırlı tartışma ve inceleme yapılmıştır. Bu nedenle 1,4-benzodioksan lignanların önceki sentezleri üzerinde kapsamlı bir inceleme yapılmasına karar verilmiştir. 1,4-Benzodioksan molekülünün bazı biyolojik aktiviteleri: hepaprotektif faaliyetler, prostaglandin indükleyici aktivite, nörotrofik (ChAT) aktivite, böcek öldürücü aktivite, COX-1 ve COX-2 inhibisyonu, anti-anjiyojenik aktivite, MDR pompa inhibisyon aktivitesi, anti-kanser aktivitesi, antioksidan aktivitedir. Bu konunun geniş aktiviteye sahip olması nedeniyle, araştırmacılar tarafından büyük ilgi görmüştür (Pilkington ve Barker, 2015).

Yapılan bu çalışmanın birinci aşamasında; 1,4-benzodioksan-6-amin ile 2-hidroksi-benzaldehitin bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu 2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol **(MV2-a)** bileşiği sentezlenmiştir. 1,4-benzodioksan-6-amin ile 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehitin bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu 4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol **(MV2-b)** bileşiği sentezlenmiştir. 1,4-benzodioksan-6-amin'in 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit bileşiği ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu 4-kloro-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)imino)metil)fenol **(MV2-c)** bileşiği sentezlenmiştir.

Bu çalışmanın ikinci aşamasında ise sentezlenmiş olan imin içerikli **(MV2-a)** maddesinin $NaBH_4$ ile indirgenmesi sonucu 2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol (**MV2-ai)** bileşiği sentezlenmiştir. **(MV2-b)** maddesinin $NaBH_4$ ile indirgenmesi sonucu 4-bromo-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol **(MV2-bi)** bileşiği, **(MV2-c)** maddesinin $NaBH_4$ ile indirgenmesi sonucu 4-kloro-2-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)amino)metil)fenol **(MV2-ci)** bileşiği sentezlenmiştir.

Sentezlenen **(MV2-a), (MV2-b), (MV2-c),** (**MV2-ai), (MV2-bi) ve (MV2-ci)** bileşiklerinin yapıları, elementel analiz ve FT-IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, Kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, renkleri, verimleri ve kapalı formülleri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Çizelgede görüldüğü üzere verimlerin dağılım aralığı % 65 -% 85'dir. Schiff bazı ligantların erime aralığı 65 – 123 °C arasında iken indirgenmeleri sonucu oluşan moleküllerin ise 114 °C'den büyük olduğu tespit edildi. Schiff bazlarının renklerine bakıldığında sarı, indirgenmiş bileşiklerin ise beyazımsı olduğu gözlemlenmiştir. Çizelge 4.1.'de de görüldüğü üzere sentezlenen bileşikler için yapılan elementel analiz sonuçları ile teorik hesaplanan elementel analiz sonuçları birbirine oldukça yakın olduğu tespit edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin (**MV2-a, MV2-b, MV2-c, MV2-ai, MV2-bi ve MV2-ci**) ve kemoterapik maddenin (**5-Fu**) kanser ve normal hücreler üzerindeki sitotoksik etkilerinin incelenmesi sonucunda (Çizelge 4.2.); sentezlenen bileşiklerin kendi aralarında kıyaslanmasında kanserli hücrelere, orta derecede aktif olduğu, **MV2-b** ve **MV2-bi** bileşiklerinin PC3 *(İnsan Prostat Kanseri Hücre Hattı)* hücre tiplerine karşı ise de iyi derecede aktif olduğu bulunmuştur. Ayrıca dikkat çeken bir diğer sonuç ise genellikle indirgenmiş olan bileşiklerin (**MV2-ai, MV2-bi ve MV2-ci**) diğer bileşiklere göre daha aktiflik göstermesidir.

Bu tür bileşiklerin sentez şartlarının oturtulmuş olması, spektroskopi ve analitik yöntemlerle yapılarının aydınlatılması ve biyolojik aktif özelliğinin olması literatüre katkı sağlayacaktır. Yapılan bu çalışmanın, araştırmacılar için daha sonra yapılacak sentez ve farklı biyolojik aktiflik çalışmalarına ışık tutacağı ve katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

ABBASİ, M. A., REHMAN, A. U., SİDDİQUİ, S. Z., SHEEZA, A., NAZİR, S., AHMAD, I., and SHAH, S. A., 2017. Synthesis, Antibacterial and Lipoxygenase Inhibition Studies of N-(Alkyl/Aralkyl)-N-(2, 3-Dihydro-1, 4-Benzodioxin-6-yl)-4-Methylbenzenesulfonamides. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 14(1): 49-55.

AKOCAK, S., LOLAK, N., VULLO, D., DURGUN, M., and SUPURAN, C. T. 2017. Synthesis and biological evaluation of histamine Schiff bases as carbonic anhydrase I, II, IV, VII, and IX activators. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 32(1): 1305-1312.

BAJAJ, S., ASATI, V., SINGH, J., and ROY, P. P. 2015. 1, 3, 4-Oxadiazoles: an emerging scaffold to target growth factors, enzymes and kinases as anticancer agents. European journal of medicinal chemistry, 97, 124-141.

BARBARO, R., BETTİ, L., BOTTA, M., CORELLİ, F., GİANNACCİNİ, G., MACCARİ, L., and CORSANO, S., 2002. Synthesis and Biological Activity Of New 1, 4-Benzodioxan-Arylpiperazine Derivatives. Further Validation Of A Pharmacophore Model For A1-Adrenoceptor Antagonists. Bioorganic And Medicinal Chemistry, 10(2):361-369.

BOLCHI, C., BAVO, F., APPIANI, R., RODA, G., and PALLAVICINI, M., 2020. 1, 4-Benzodioxane, an evergreen, versatile scaffold in medicinal chemistry: A review of its recent applications in drug design. European Journal of Medicinal Chemistry, 112419.

CONEJO-GARCÍA, A., GARCÍA-RUBİÑO, M.E., MARCHAL, J.A., NÚÑEZ, M.C., RAMÍREZ, A., CİMİNO, S., GARCÍA, M.Á., ARÁNEGA, A., GALLO, M.A. and CAMPOS, J.M., 2011. Synthesis and anticancer activity of (RS)-9-(2, 3-dihydro-1, 4-benzoxaheteroin-2-ylmethyl)-9H-purines. European journal of medicinal chemistry, 46(9):3795-3801.

DAR, O.A., LONE, S.A., MALIK, M.A., WANİİ, M.Y., TALUKDAR, M.I.A., AL-BOGAMİ, A.S., HASHMİ, A.A. and AHMAD, A., 2019. Heteroleptic transition metal complexes of Schiff-base-derived ligands exert their antifungal activity by disrupting membrane integrity. Applied Organometallic Chemistry, 33(11), e5128.

DHAR, D.N., and TAPLOO C.L., 1982. Schiff Bases And Their Applications. J Sci Ind Res, 41(8): 501–506.

DÍAZ-GAVİLÁN, M., CONEJO-GARCÍA, A., CRUZ-LÓPEZ, O., NUNEZ, M. C., CHOQUESİLLO-LAZARTE, D., GONZÁLEZ-PÉREZ, J. M., and ESPİNOSA, A., 2008. Synthesis and Anticancer Activity of (R,S)-9-(2, 3-Dihydro-1,4-Benzoxathiin-3-ylmethyl)- 9H Purines. Chemmedchem: Chemistry Enabling Drug Discovery, 3(1):127-135.

DURGUN, M., 2014. Bazı Yeni Sülfonamit Türevlerinin Sentezi, Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi ve Kantitatif Yapı – Etki İlişkilerinin (QSAR) Değerlendirilmesi. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Şanlıurfa, 223s.

DURGUN, M., TURKMEN, H., CERUSO, M., SUPURAN, C. T. 2015. Synthesis of Schiff base derivatives of 4-(2-aminoethyl)-benzenesulfonamite with

inhibitory activity against carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 25(11): 2377-2381.

DURGUN, M., TURKMEN, H., CERUSO, M., SUPURAN, C. T., 2016a. Synthesis of 4-sulfamoylphenyl-benzylamine derivatives with inhibitory activity against human carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 24(5): 982-988.

DURGUN, M., CEYLAN, Ü., YALÇIN, Ş. P., TÜRKMEN, H., ÖZDEMİR, N., and KOYUNCU, İ., 2016b. Synthesis, molecular structure, spectroscopic characterization, NBO, NLO and NPA analysis and in vitro cytotoxicity study of 3-chloro-N-(4-sulfamoylphenethyl) propanamite with experimental and computational study. Journal of Molecular Structure, 1114: 95-107.

DURGUN, M., TURKMEN, H., ZENGİN, G., ZENGİN, H., KOYUNSEVER, M., and KOYUNCU, I., 2017. Synthesis, characterization, in vitro cytotoxicity and antimicrobial investigation and evaluation of physicochemical properties of novel 4-(2-methylacetamite) benzenesulfonamite derivatives. Bioorganic chemistry, 70:163-172.

DURGUN, M., TÜRKEŞ, C., IŞIK, M., DEMİR, Y., SAKLI, A., KURU, A., GÜZEL, A., BEYDEMİR, Ş., AKOCAK, S., OSMAN, S.M. and ALOTHMAN, Z., SUPURAN, C.T., 2020. Synthesis, characterisation, biological evaluation and in silico studies of sulphonamide Schiff bases. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 35(1):950-962.

ERDOĞAN, D., 2014. Bazı biyolojik aktif imin bileşiklerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılmaması. İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 115s.

ESTEVES-SOUZA, A., ECHEVARRIA, A., SANT'ANNA, C. M. R., and NASCIMENTO, M.G., 2004. Estudo experimental E Teórico Da Redução De Bases De Schiff Derivadas Da 3,3-Difenilpropilamina. Quim. Nova, 27(1): 72-75.

FESSENDEN, R.J. and FESSENDEN, J.S., 1998. Organic Chemistry, 6. ed, Çev. Edi. Tahsin Uyar, Güneş Kitapevi, 6. Baskı, 1998, Ankara, 1170s.

HAMEED, A., al-RASHİDA, M., UROOS, M., ABİD ALİ, S., and KHAN, K. M. (2017). Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015). Expert opinion on therapeutic patents, *27*(1):63-79.

IRSHAD, M., ABBASİ, M. A., REHMAN, A. U., ALİ, Q., IRAM, F., SHAHİD, M., and JAMAL, S. B. 2019. Design, Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking Studies of Some New Sulfonamides Possessing 1,4-Benzodioxane Nucleus. Acta Chimica Slovenica, 66(2):294-307.

KHALILULLAH, H., KHAN, S., NOMANİ, M. S., and AHMED, B. 2016. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity Of Benzodioxane Ring Containing 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. Arabian Journal of Chemistry, 9:1029-1035.

KOYUNCU, I., GONEL, A., DURGUN, M., KOCYİGİT, A., YUKSEKDAG, O., and SUPURAN, C. T. 2019a. Assessment of the antiproliferative and apoptotic roles of sulfonamite carbonic anhydrase IX inhibitors in HeLa cancer cell line. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 34(1): 75-86.

KOYUNCU, I., GONEL, A., KOCYİGİT, A., TEMİZ, E., DURGUN, M., and SUPURAN, C. T. 2018. Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamite derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated

apoptosis in cervical cancer HeLa cells. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 33(1): 1137-1149.

KOYUNCU, I., TÜLÜCE, Y., SLAHADDİN QADİR, H., DURGUN, M., and SUPURAN, C. T. 2019b. Evaluation of the anticancer potential of a sulphonamite carbonic anhydrase IX inhibitor on cervical cancer cells. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 34(1): 703-711.

KOYUNSEVER, M., 2019. *Yeni 4-aminobenzen sülfonamit türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin (in vitro) incelenmesi.* Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 44s.

MAIHUB, A. A., and El-AJAILY, M. M. (2018). Synthesis Characterization and Biological Applications of Schiff Base Complexes Containing Acetophenone or Resemblance Compounds. Academic Journal Chemistry, *3*(6): 46-59.

MALLESHA, L., and MOHANA, K. N., 2011. Synthesis, Antimicrobial and antioxidant activities of 1-(1,4-Benzodioxane-2-Carbonyl) Piperazine Derivatives. European Journal of Chemistry, 2(2):193-199.

MARCH, J., 1972. Advanced Organic Chemistry, Wiley, NY, USA.

MOSMANN, T.J. 1983. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. J. Immunol. Methods, 65(1-2): 55-63.

PILKINGTON, L. I., and BARKER, D., 2015. Synthesis And Biology of 1,4-Benzodioxane Lignan Natural Products. Natural Product Reports, 32(10):1369-1388.

PRZYBYLSKİ, P., HUCZYŃSKİ, A., PYTA K, BRZEZİNSKİ B., BARTL, F., 2009. Biological Properties Of Schiff Bases And Azo Derivatives Of Phenols. Current Organic Chemistry, 13(2):124–148.

SAKLİ, A., 2019. Sülfonamit Grubu İçeren Yeni Bileşiklerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antioksidan Özellikleri. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 64s.

SCHIFF H., 1864. Mitteilungen Aus Dem Universitats Laboratorium İn Pisa: Eineneue Reihe Organischer Basen. Justus Liebigs Ann Chem, 131(1):118–119.

SHAFI, A., SATHYAMURTHY, R. D. T., SEETHARAMAN, J., SAMBANTHAN, M., MURUGESAN, R., SUNDARAM, S., and RAMARATHİNAM, R. B. 2020. Molecular docking, quantum chemical computational and vibrational studies on bicyclic heterocycle “6-nitro-2, 3-dihydro-1, 4-benzodioxine”: Anti-cancer agent. Computational biology and chemistry, 86: 107226.

SONG, X., YANG, Y., ZHAO, J., and CHEN, Y., 2014. Synthesis And Antibacterial Activity Of Cinnamaldehyde Acylhydrazone With A 1, 4-Benzodioxan Fragment as A Novel Class of Potent B-Ketoacyl-Acyl Carrier Protein Synthase III (Fabh) İnhibitor. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, c14-00485.

SÖNMEZ, H., 2016. Yeni aromatik sülfonamit türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin (in vitro) incelenmesi. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 44s.

SUN, J., LI, M. H., QIAN, S. S., GUO, F. J., DANG, X. F., WANG, X. M., XUE, Y.R. and ZHU, H. L. (2013). Synthesis and antitumor activity of 1, 3, 4-oxadiazole possessing 1, 4-benzodioxan moiety as a novel class of potent

methionine aminopeptidase type II inhibitors. Bioorganic and medicinal chemistry letters, 23(10): 2876-2879.

TEMİZ, E., KOYUNCU, I., DURGUN, M., CAGLAYAN, M., GONEL, A., GÜLER, E.M., KOCYİGİT, A. AND SUPURAN, C.T., 2021. Inhibition of Carbonic Anhydrase IX Promotes Apoptosis through Intracellular pH Level Alterations in Cervical Cancer Cells. International Journal of Molecular Sciences, 22(11):6098.

TOUCHETTE, K. M., 2006. Reductive Amination: A Remarkable Experiment for the Organic Laboratory. Journal of Chemical Education, 83(6): 929-930.

TÜLÜCE, Y., AHMED, B. A., KOYUNCU, İ., and DURGUN, M. 2018. The cytotoxic, apoptotic and oxidative effects of carbonic anhydrase IX inhibitor on colorectal cancer cells. Journal of bioenergetics and biomembranes, 50(2): 107-116.

TÜRKOĞLU, S., 2018. Morfolin grubu içeren yeni sülfonamit bileşiklerinin sentezi ve antikanser etkilerinin incelenmesi. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 44s.

WANG, S., LİU, H. Y., XU, R. F., and SUN, J., 2017. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Studies of Diacylhydrazine Derivatives Possessing 1,4-Benzodioxan Moiety as Potential Anticancer Agents. Russian Journal Of General Chemistry, 87(11):671-2677.

ZHANG, X.M., QİU, M., SUN, J., ZHANG, Y.B., YANG, Y.S., WANG, X.L., TANG, J.F. AND ZHU, H.L., 2011. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of 1, 3, 4-oxadiazole derivatives possessing 1, 4-benzodioxan moiety as potential anticancer agents. Bioorganic and medicinal chemistry, 19(21): 6518-6524.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı **:** Mahmut VAKAR
Uyruğu **:** T.C.

EĞİTİM

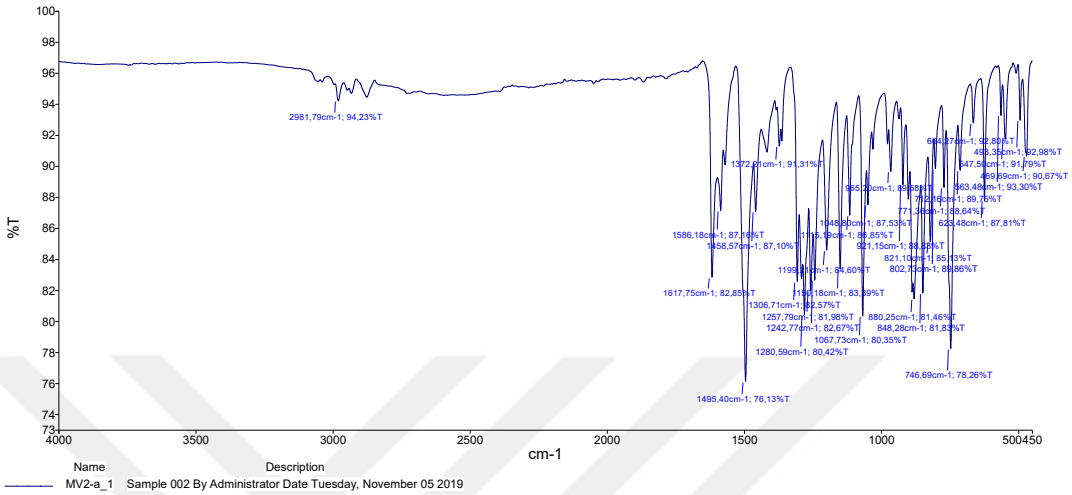
Derece	**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	: Nevşehir Lisesi Merkez/Nevşehir	2011
Lisans	: Fırat Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği – Elazığ	2015
Yüksek Lisans	: Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı - Şanlıurfa	2021

İŞ DENEYİMLERİ

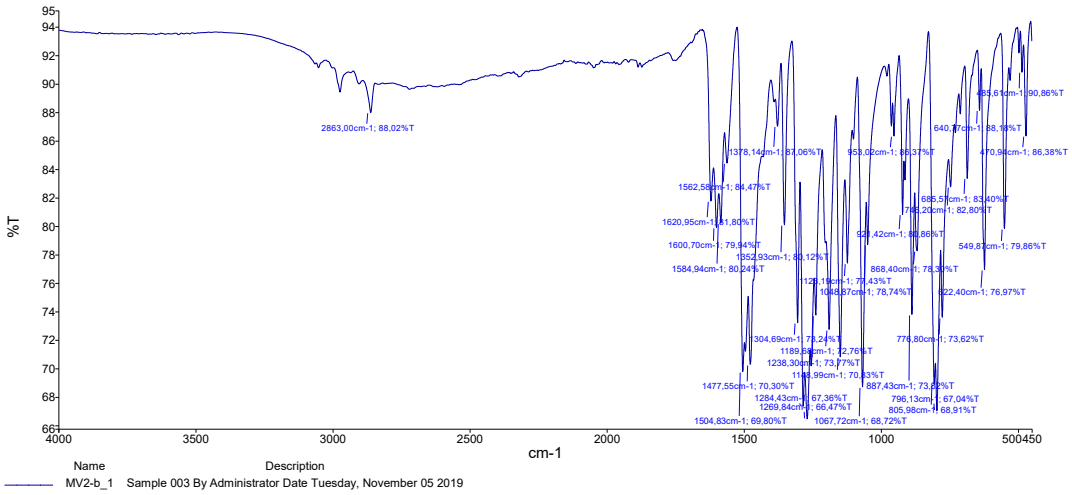
Yıl	**Kurum**	**Görevi**
2015- 2016	Çapa Koleji	Öğretmen
2016-2018	Final Koleji	Öğretmen
2018-2020	Sınav Koleji	Öğretmen
2020- …	Simya Koleji	Öğretmen

EKLER

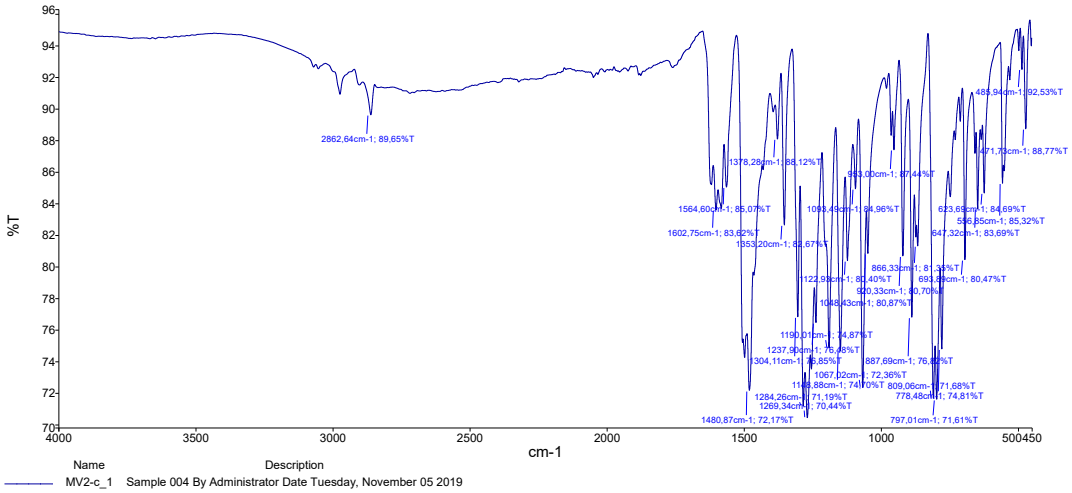
EK 1 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları



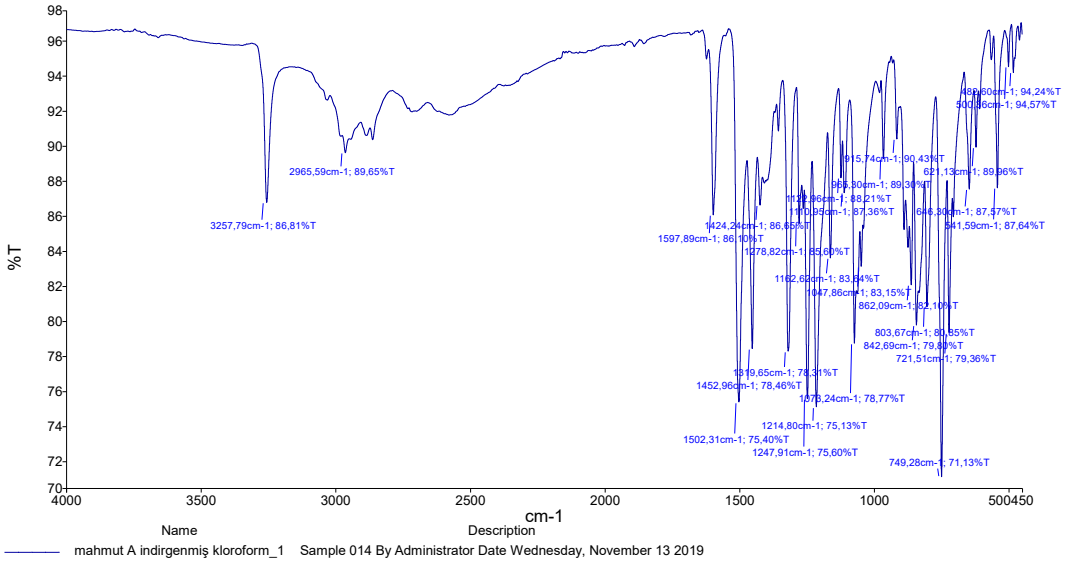
Ek Şekil 1.1. **MV2-a** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



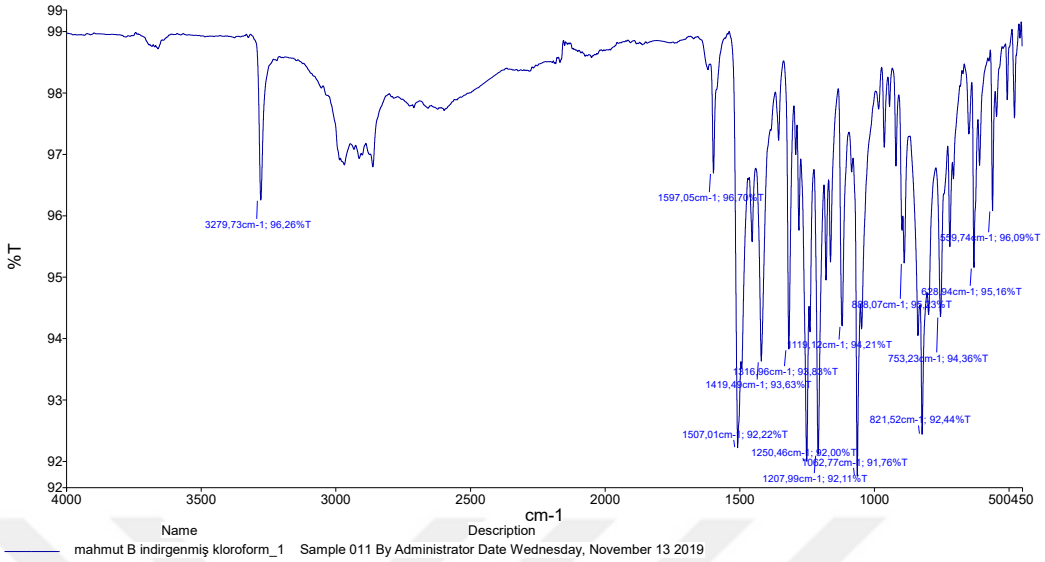
Ek Şekil 1.2. **MV2-b** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



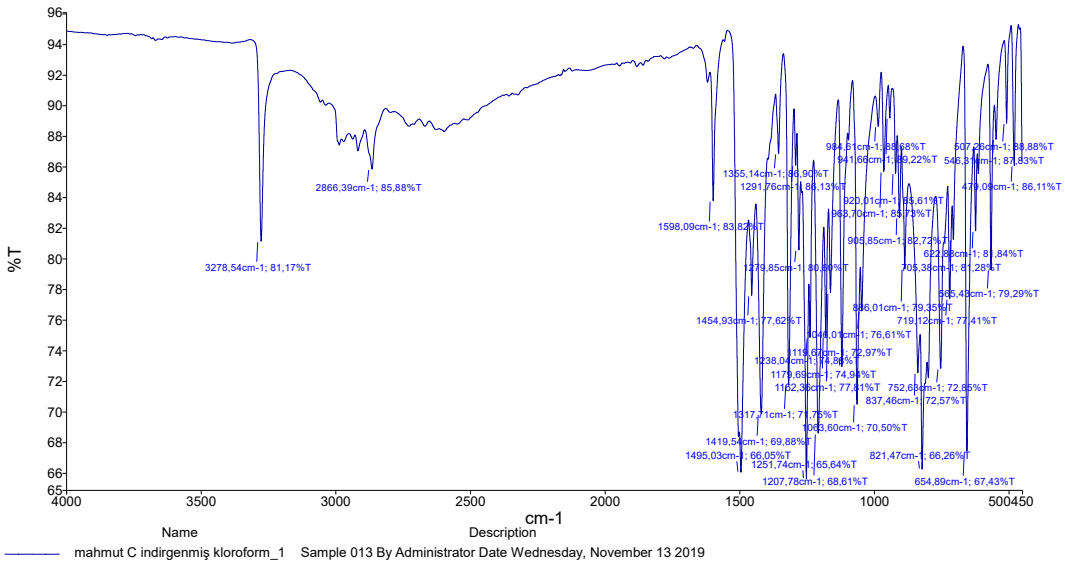
Ek Şekil 1.3. **MV2-c** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



Ek Şekil 1.4. **MV2-ai** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

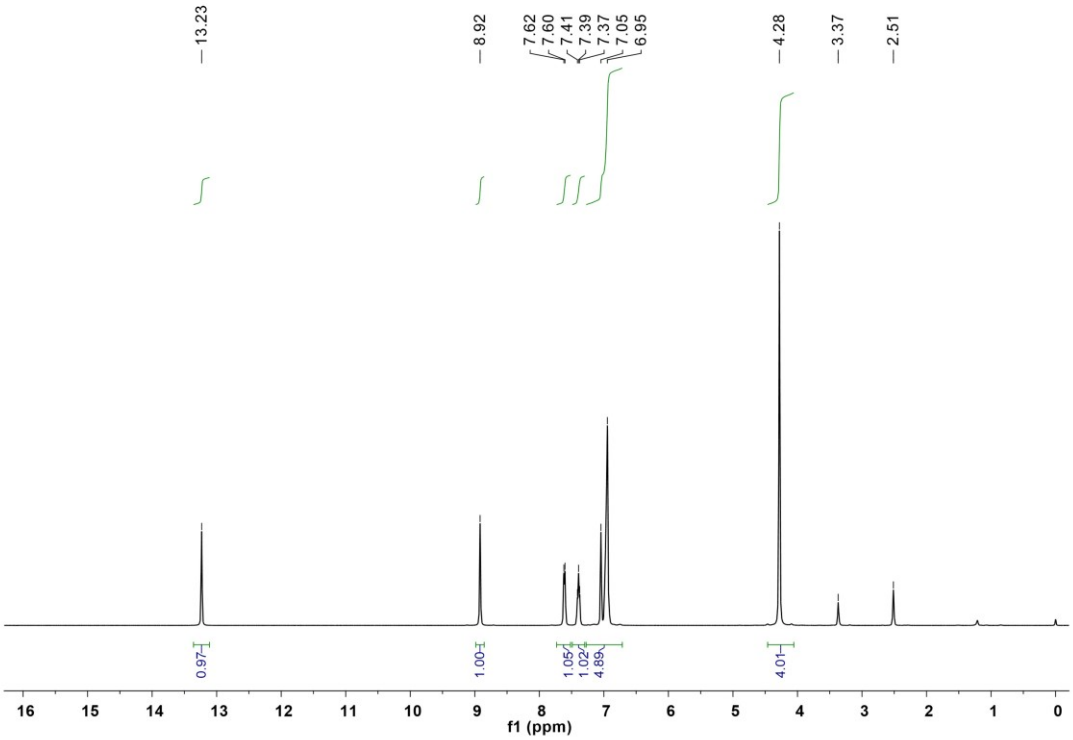


Ek Şekil 1.5. **MV2-bi** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

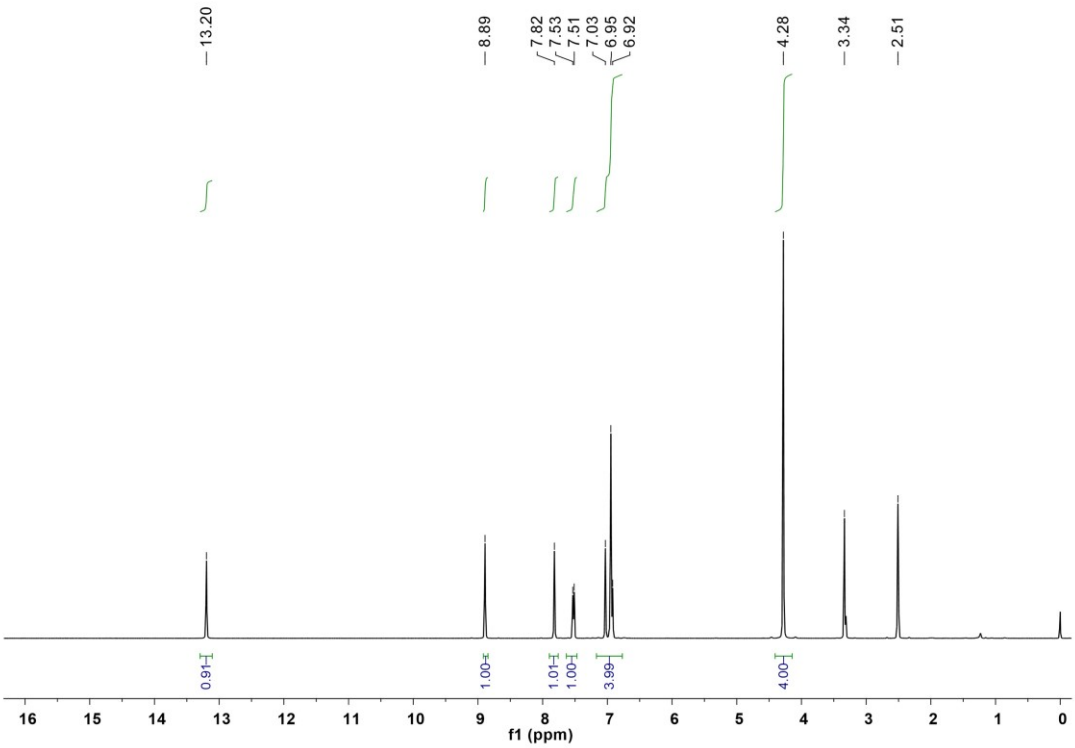


Ek Şekil 1.6. **MV2-ci** nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

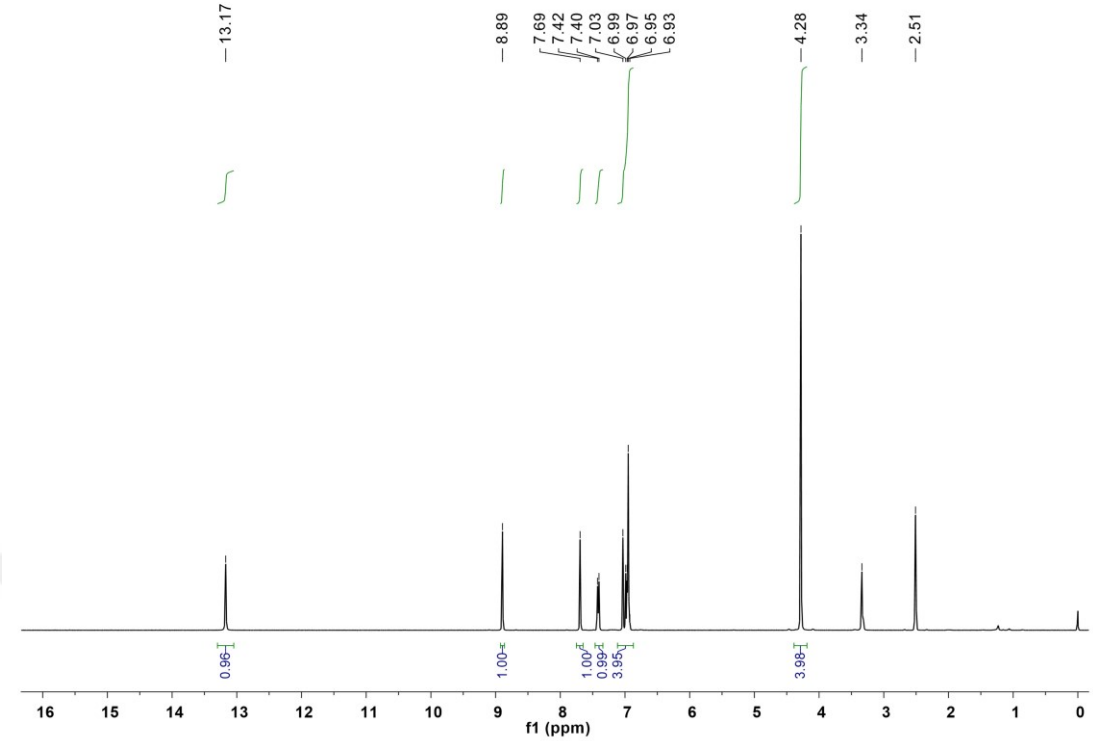
EK 2 Sentezlenen Bileşiklerin ^{1}H NMR Spektrumları



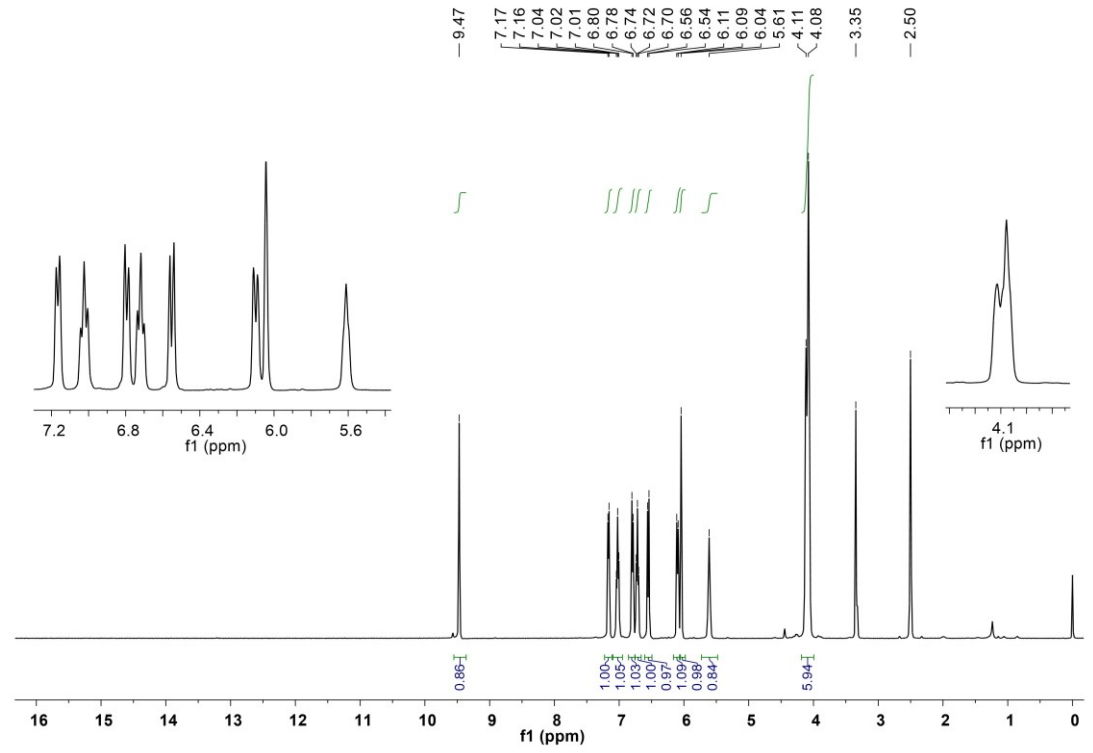
Ek Şekil 2.1. **MV2-a** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu



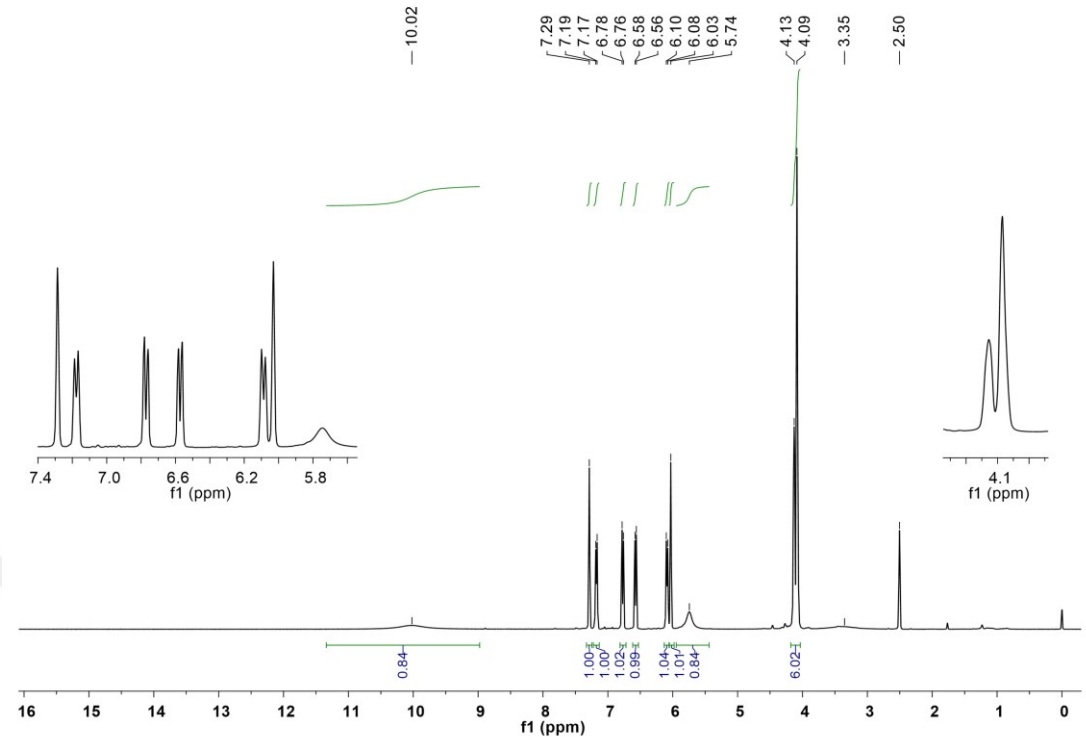
Ek Şekil 2.2. **MV2-b** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu



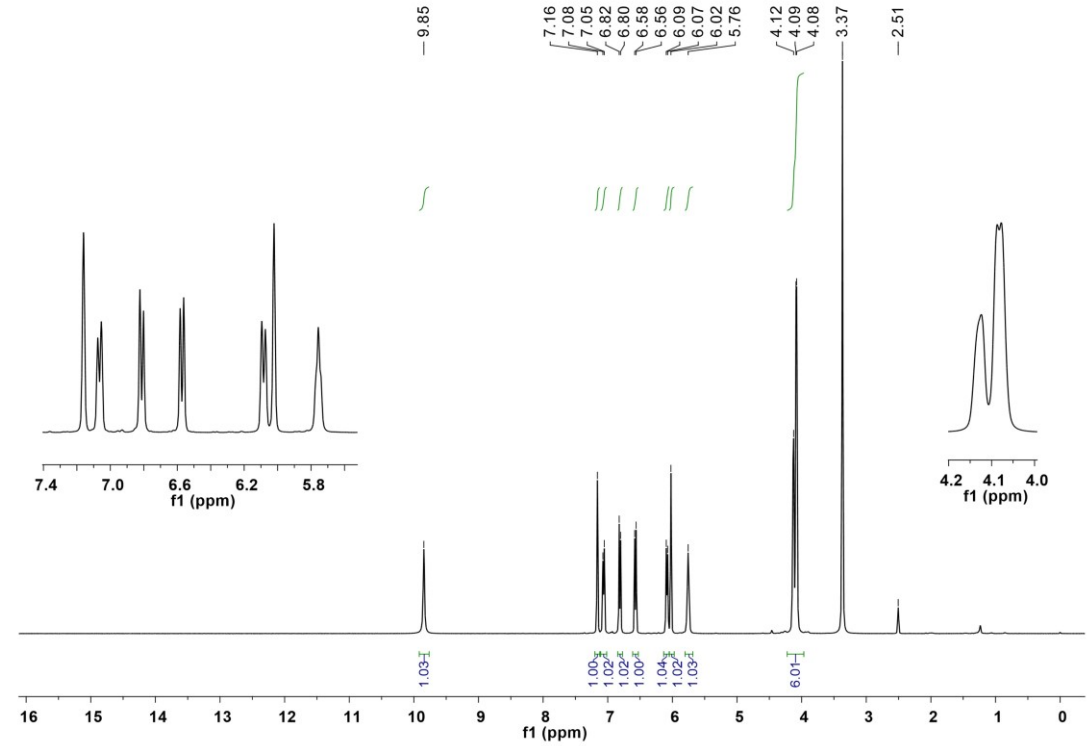
Ek Şekil 2.3. **MV2-c** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu



Ek Şekil 2.4. **MV2-ai** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu

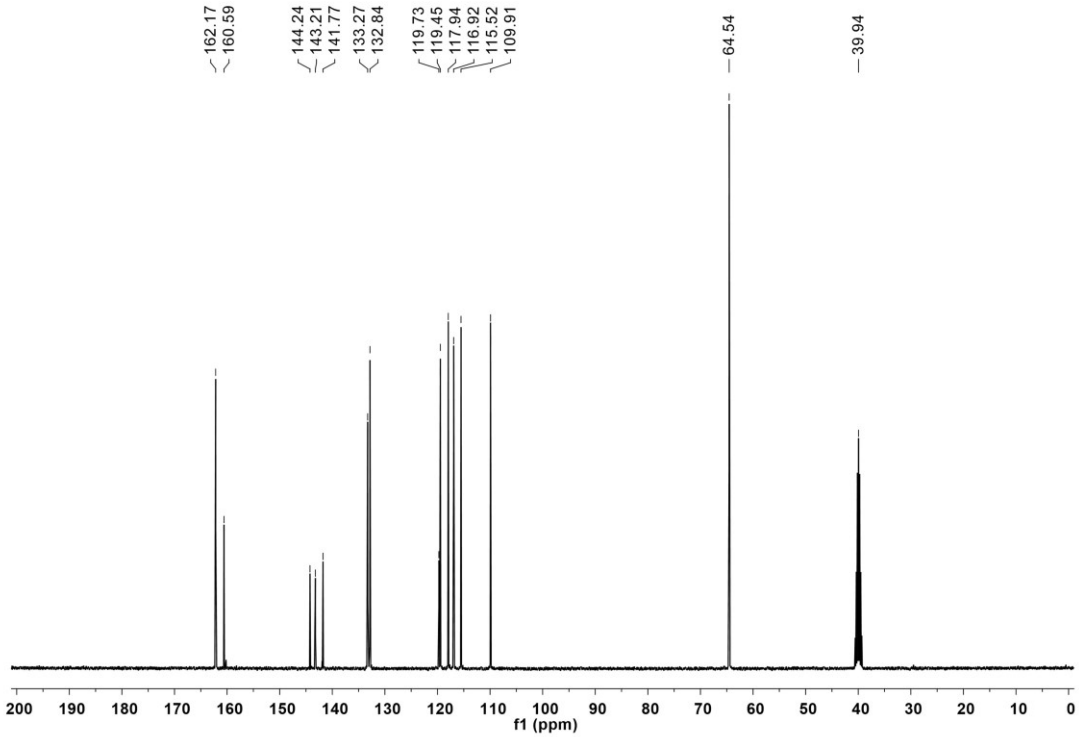


Ek Şekil 2.5. **MV2-bi** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu

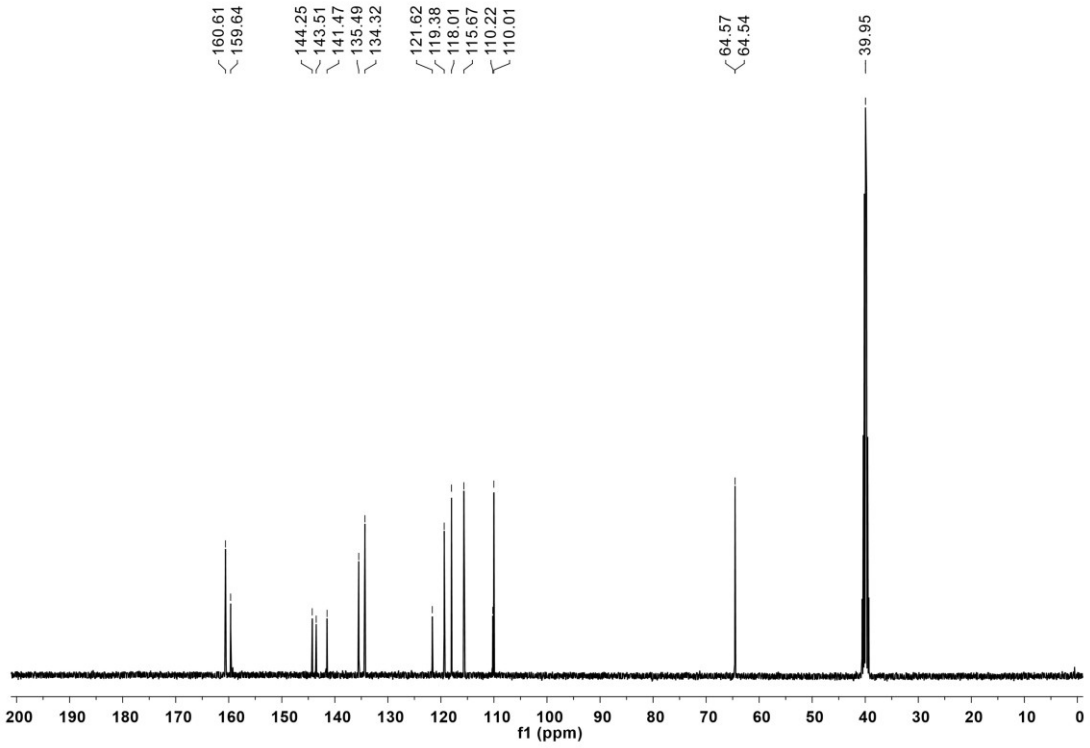


Ek Şekil 2.6. **MV2-ci** nolu bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu

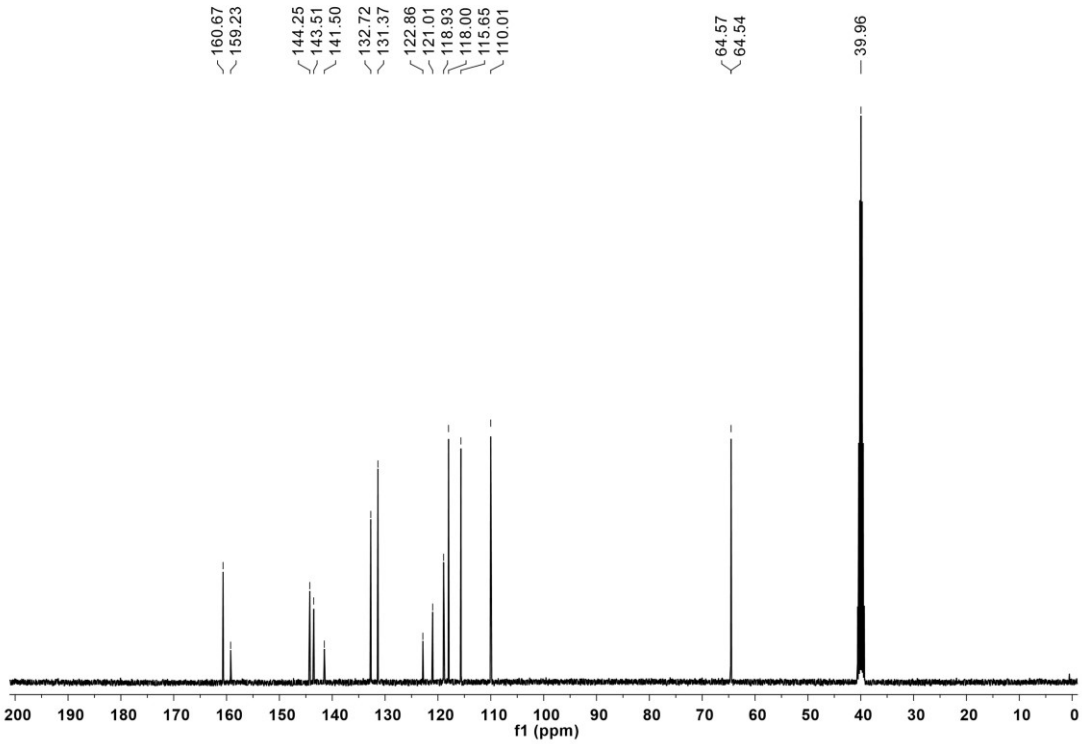
EK 3 Sentezlenen Bileşiklerin ^{13}C NMR Spektrumları



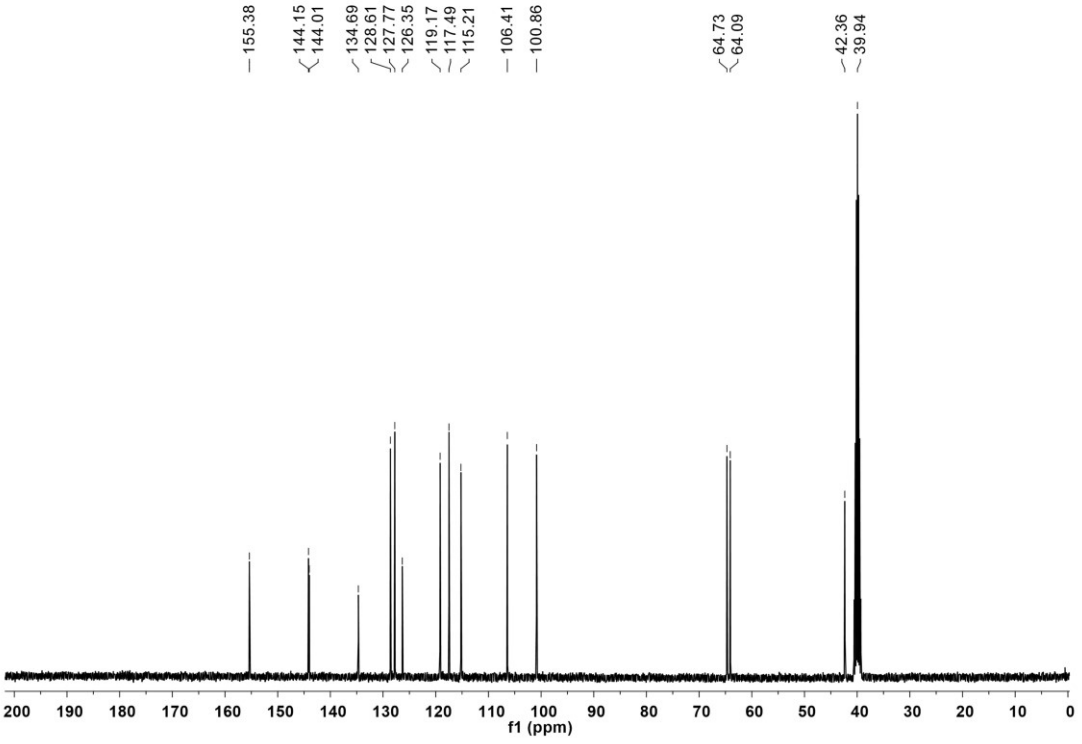
Ek Şekil 3.1. **MV2-a** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



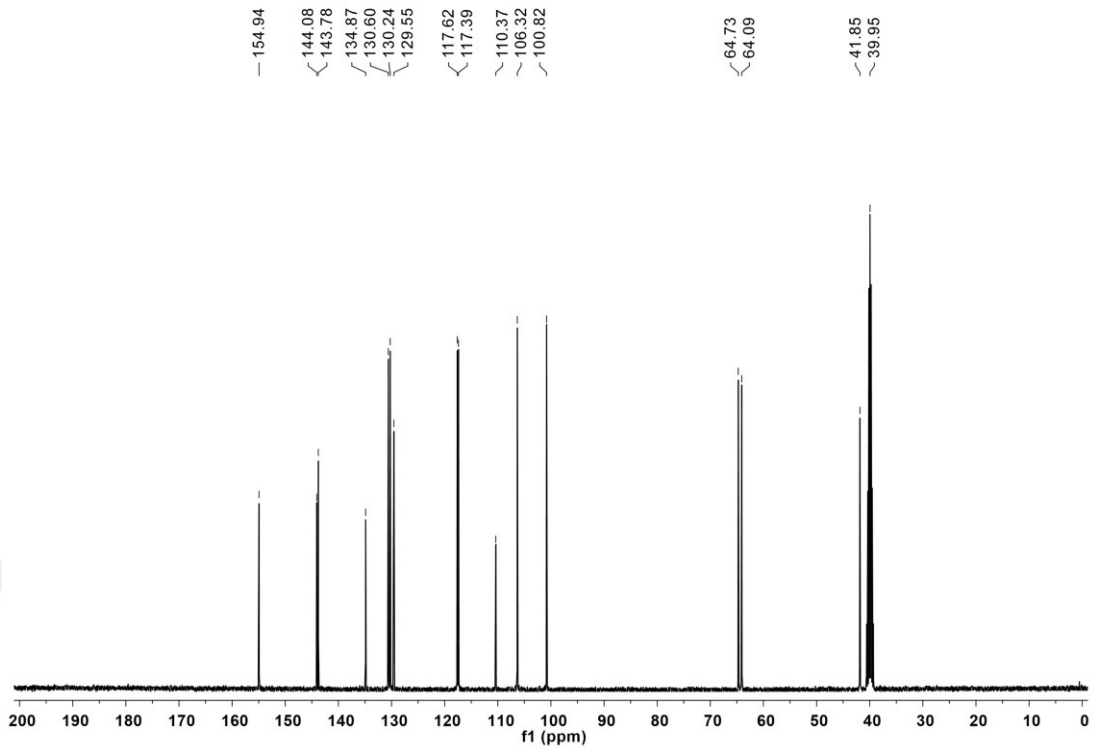
Ek Şekil 3.2. **MV2-b** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



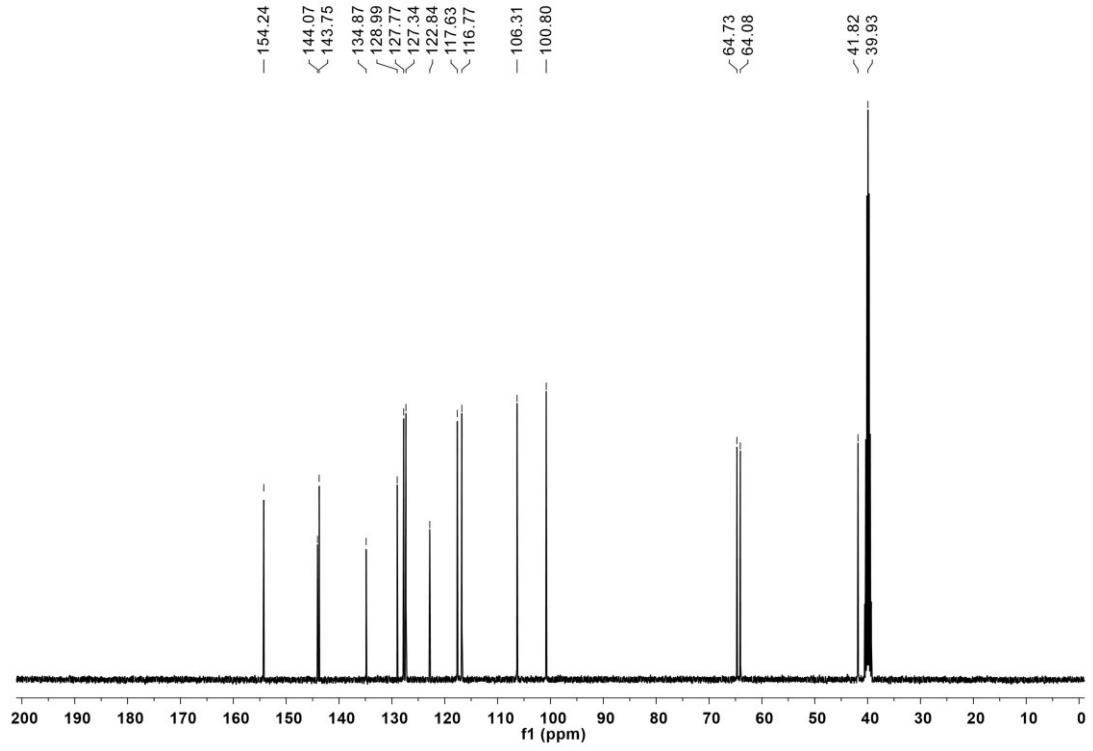
Ek Şekil 3.3. **MV2-c** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



Ek Şekil 3.4. **MV2-ai** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

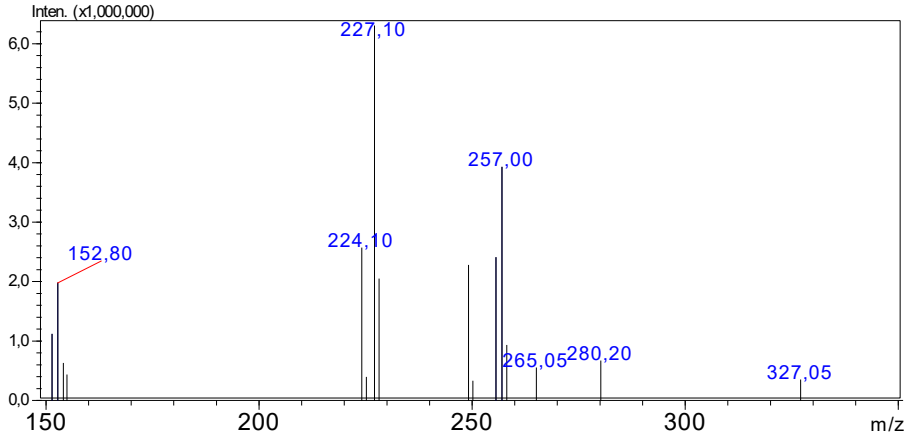


Ek Şekil 3.5. **MV2-bi** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

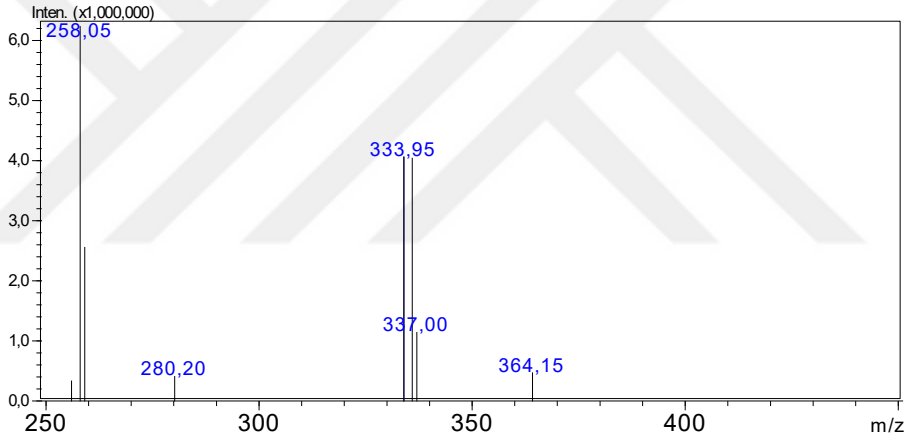


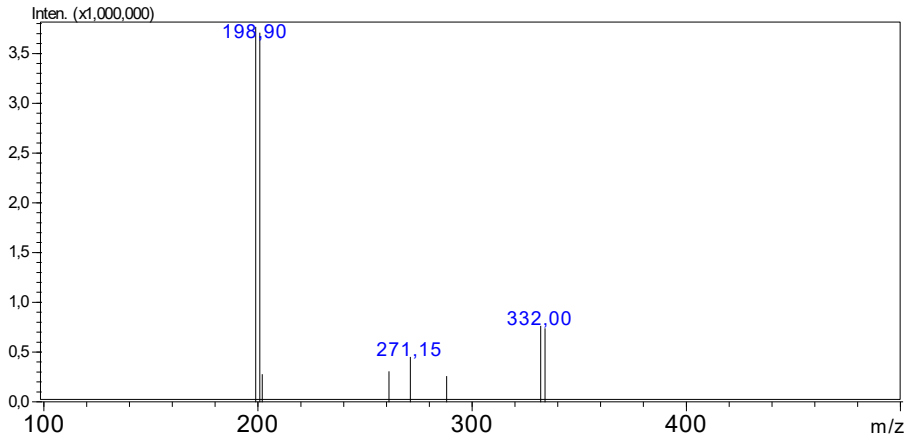
Ek Şekil 3.6. **MV2-ci** nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

EK 4 Sentezlenen Bileşiklerin LC-MS Spektrumları

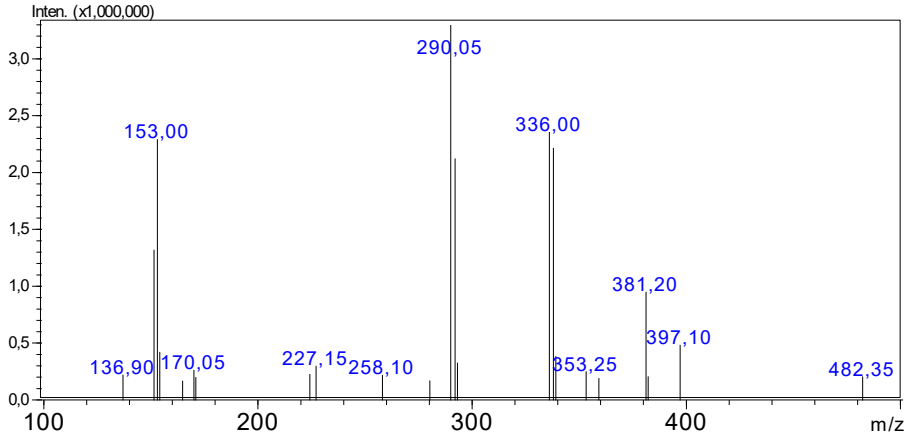


Ek Şekil 4.1. **MV2-a** nolu bileşiğin LC-MS spektrumu

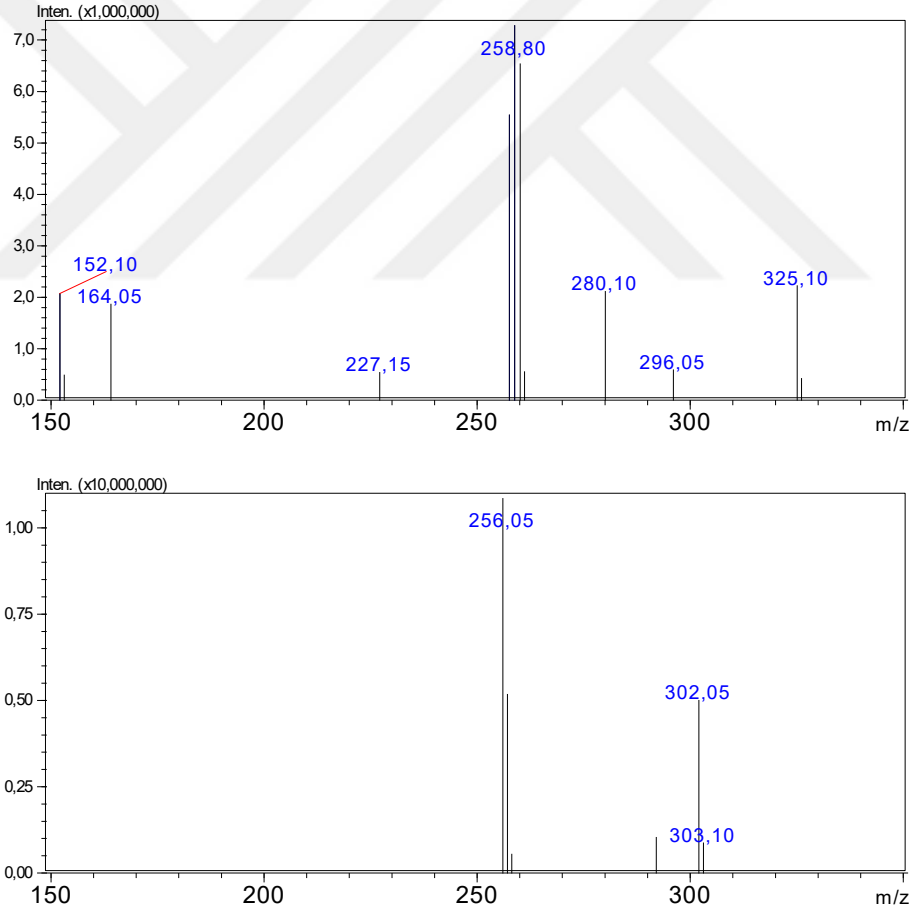




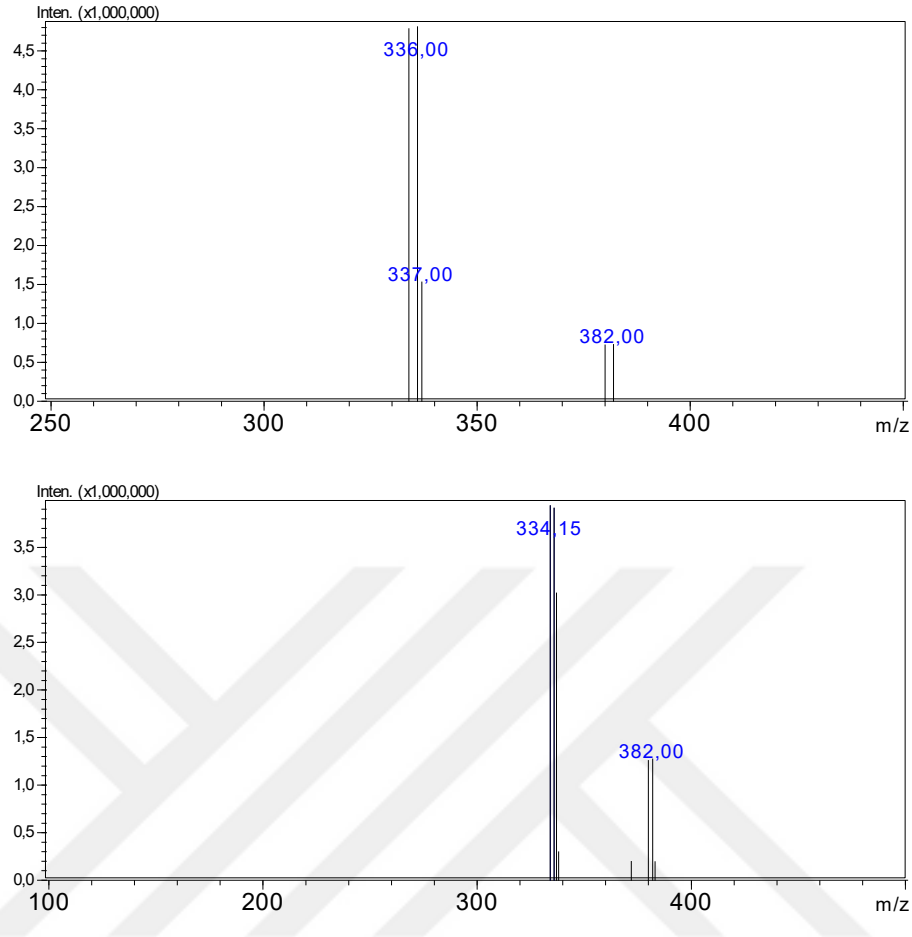
Ek Şekil 4.2. **MV2-b** nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



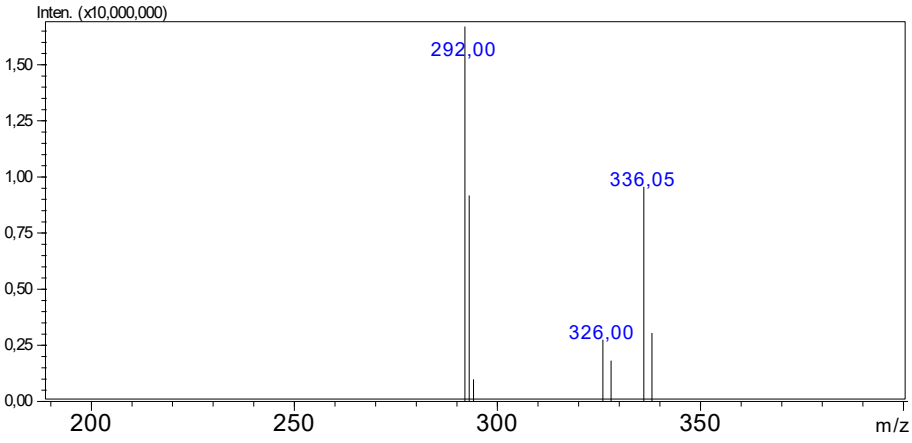
Ek Şekil 4.3. **MV2-c** nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



Ek Şekil 4.4. **MV2-ai** nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



Ek Şekil 4.5. **MV2-bi** nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



Ek Şekil 4.6. **MV2-ci** nolu bileşiğin LC-MS spektrumu