

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DONÖR AKSEPTÖR İLİŞKİLİ YENİ
OKSAZOL-5-ON TÜREVLERİNİN
HAZIRLANMASI VE SPEKTROSKOPİK
ÇALIŞMALARI

İbrahim Hanif NAZLI

Temmuz, 2019

İZMİR

**DONÖR AKSEPTÖR İLİŞKİLİ YENİ
OKSAZOL-5-ON TÜREVLERİNİN
HAZIRLANMASI VE SPEKTROSKOPİK
ÇALIŞMALARI**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı**

İbrahim Hanif NAZLI

Temmuz, 2019

İZMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

İBRAHİM HANİF NAZLI, tarafından PROF. DR. SERAP ALP yönetiminde hazırlanan “DONÖR AKSEPTÖR İLİŞKİLİ YENİ OKSAZOL-5-ON TÜREVLERİNİN HAZIRLANMASI VE SPEKTROSKOPİK ÇALIŞMALARI” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Serap ALP

Yönetici



Prof. Dr. DEMET ASTLEY

Jüri Üyesi



Prof. Dr. Cevriye ÖZTÜRK

Jüri Üyesi



Prof. Dr. Kadriye ERTEKİN

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini gördüğüm, bana her zaman doğru yolu gösteren, benim için her şeyden önce bir aile olan sevgili, saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Serap ALP' e teşekkürlerimi sunarım.

Desteğini her zaman hissettiğim beni hiçbir zaman cevapsız bırakmayan değerli hocam Doç. Derya Taşkiran Topkaya'ya ve laboratuvar arkadaşlarım Öğ.Gör. Murat Yıldız, Batuhan Kaplan, Volkan Akyıldız ve Merve İzmirli'ye teşekkür ederim.

Deneyisel çalışma ve tez yazma dönemimde, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili ailem; Esin Karaüzümcüoğlu, M. Yasir Nazlı, Sadullah Nazlı, Olcay Nazlı, Ömer Nazlı ve hayat arkadaşım İrem Sü Demir'e teşekkür eder, en içten sevgilerimi sunarım.

İbrahim Hanif NAZLI

DONÖR AKSEPTÖR İLİŞKİLİ YENİ OKSAZOL-5-ON TÜREVLERİNİN HAZIRLANMASI VE SPEKTROSKOPİK ÇALIŞMALARI

ÖZ

Bu çalışmada, 4 ayrı hippürik asit türevi sentezlenip, 2 ayrı aldehit ile kondenzasyonları gerçekleştirilerek, 8 ayrı oksazol-5-on türevi elde edilmiştir.

Sentezlenmiş tüm türevler saflandırılıp kristallendirilmiş ve yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR spektroskopik yöntemleriyle doğrulanmıştır. Türevlerin farklı polaritelerdeki çözücüler içerisinde absorpsiyon, emisyon ve eksitasyon spektrumları alınarak fotofiziksel özellikleri analiz edilmiştir. Ayrıca, türevlerin PVC matriks içerisinde pH'a karşı yanıtları, farklı pH'lardaki asit çözeltileri içerisinde absorpsiyon, emisyon ve eksitasyon spektrumları alınarak tayin edilmiş ve bunların yanı sıra sitotoksik uygulamalar ile sentezlenmiş türevlerin biyolojik aktiviteleri analiz edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oksazol-5-on, azlakton, pH sensörü, sitotoksosite, XRD, DFT

PREPARATION AND SPECTROSCOPIC STUDIES OF NOVEL DONOR-ACCEPTOR RELATED OXAZOL-5-ONE DERIVATIVES

ABSTRACT

In this study, 4 different hippuric acid derivatives were synthesized. Condensations were carried out with 2 aldehydes to obtain 8 different oxazol-5-one derivatives.

All synthesized derivatives were purified and crystallized, and the structures were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR spectroscopic methods. The photophysical properties of the derivatives were analysed by taking the absorption, emission and excitation spectra of the derivatives in solvents with different polarities. Also responses of derivatives to pH in PVC matrix were determined by taking absorption, emission and excitation spectra in acid solutions at different pHs, in addition, biological activities of the synthesized compounds were analyzed with cytotoxic applications.

Keywords: Oxazole-5-one, azlactone, pH sensor, cytotoxicity, XRD, DFT

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU.	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZ.....	iv
ABSTRACT.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xv

BÖLÜM BİR - GİRİŞ.....1

1.1 Azlakton Monomerleri	2
1.2 Doymuş Azlakton Sentezi	2
1.2.1 Siklodehidrasyon ile doymuş azlakton sentezi	2
1.2.2 Dehidrobromürleme ile Doymuş Azlakton Sentezi	3
1.2.3 DCC Metoduyla Optikçe Aktif Azlakton Hazırlanışı	3
1.2.4 Pd-katalizli N-alkilnil tert-butiloksikarbamatların Halkalaşması ile Azlakton Hazırlama.....	3
1.3 Doymamış Azlakton Sentezi.....	4
1.3.1 Erlenmeyer–Plöchl Azlakton Sentezi.....	4
1.4 Azlaktonların pH Sensör Uygulamaları	5
1.5 Azlaktonların Biyolojik Aktivite Uygulamaları	6
1.6 Fotoanahtar “Photoswitcher” olarak Azlaktonlar	7

BÖLÜM İKİ - MATERYAL METOD.....8

2.1 Reaktifler ve Cihazlar.....	8
2.2 Benzoil Klorür Sentezi	11
2.3 4-Metilbenzoil Klorür Sentezi	12
2.4 4-Metoksibenzoil Klorür Sentezi	12
2.5 4-Nitrobenzoil Klorür Sentezi	12

2.6 N-Benzoil Glisin (Hippürük Asit) Sentezi	12
2.7 N-(4-Metilbenzoi) Glisin (p-Metilhippürük Asit) Sentezi	13
2.8 N-(4-Metoksibenzoi) Glisin (p-Metoksihippürük Asit) Sentezi	13
2.9 N-(4-Nitrobenzoi) Glisin (p-Nitrohippürük Asit) Sentezi	14
2.10 4-(p-N,N-Dietilaminofenilmetilen) -2-feniloksazol-5-on (PyRO-1) Sentezi	14
2.11 4-(p-N,N-Dietilaminofenilmetilen) -2-(p-metoksifenil)oksazol-5-on (PyRO-2) Sentezi	15
2.12 4-(p-N,N-Dietilaminofenilmetilen) -2-(p-tolil)oksazol-5-on (PyRO-3) Sentezi.....	15
2.13 4-(p-N,N-Dietilaminofenilmetilen) -2-(p-nitrofenil)oksazol-5-on (PyRO-4) sentezi	16
2.14 4-(p-N,N-Dimetilaminofenilmetilen) -2-feniloksazol-5-on (PyTH-1) Sentezi	16
2.15 4-(p-N,N-Dimetilaminofenilmetilen) -2-(p-metoksifenil)oksazol-5-on (PyTH-2) Sentezi	16
2.16 4-(p-N,N-Dimetilaminofenilmetilen) -2-(p-tolil)oksazol-5-on (PyTH-3) Sentezi.....	16
2.17 4-(p-N,N-Dietilaminofenilmetilen) -2-(p-nitrofenil)oksazol-5-on (PyTH-4) Sentezi.....	17
2.18 pH Analizler	17
2.19 Sitotoksik Aktivite Analizleri.....	17
2.20 X-ışını Kırınımı Analizleri ve Sayısal Detayların Hesaplanması	18

BÖLÜM ÜÇ - SONUÇLAR20

3.1 Sentezlenen Oksazol-5-on Bileşiklerinin FT-IR Spektrumları ve Analizleri ..	20
3.2 Sentezlenen Oksazol-5-on Bileşiklerinin ¹ H NMR ve ¹³ C NMR Spektrum ve Analizleri	29
3.3 Sentezlenen Oksazol-5-on Bileşiklerinin UV-Vis Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon Spektrum Analizleri	45
3.4 Sentezlenen Oksazol-5-on Bileşiklerinin pH'a Karşı UV-Vis Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon Spektrum Analizleri	56

3.5 Sentezlenen Oksazol-5-on Bileşiklerinin Sitotoksosite Uygulamaları	76
3.6 Sentezlenen Oksazol-5-on Bileşiklerinin X-ışını Kırınımı Analizleri ve Teorik Hesaplamaları.....	79
BÖLÜM DÖRT - TARTIŞMA.....	85
KAYNAKLAR.....	89



ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1 Oksazol-5-on halkası.....	1
Şekil 1.2 Azlakton monomerleri.....	2
Şekil 1.3 Siklodehidrasyon ile doymuş azlakton sentezi	2
Şekil 1.4 Dehidrobromürleme ile Doymuş Azlakton Sentezi	3
Şekil 1.5 DCC Metoduyla Optikçe Aktif Azlakton Hazırlanışı	3
Şekil 1.6 Pd-katalizli N-alkilnil tert-butiloksikarbamatların halkalaşması ile azlakton hazırlama	4
Şekil 1.7 Erlenmeyer–Plöchl azlakton sentezi	5
Şekil 2.1 Benzoik asit türevlerinden Benzoiklorür türevlerinin genel sentez reaksiyonu.	11
Şekil 2.2 Hippürük asit türevlerinin genel sentez reaksiyonu	12
Şekil 2.3 Sentezlenen Oksazol-5-on'ların Genel Sentez Şeması	14
Şekil 3.1 PyRO-1 türevinin FT-IR spekturumu	21
Şekil 3.2 PyRO-3 türevinin FT-IR spekturumu	22
Şekil 3.3 PyRO-2 türevinin FT-IR spekturumu	23
Şekil 3.4 PyRO-4 türevinin FT-IR spekturumu	24
Şekil 3.5 PyTH-1 türevinin FT-IR spekturumu.....	25
Şekil 3.6 PyTH-3 türevinin FT-IR spekturumu.....	26
Şekil 3.7 PyTH-2 türevinin FT-IR spekturumu.....	27
Şekil 3.8 PyTH-4 türevinin FT-IR spekturumu.....	28
Şekil 3.9 PyRO-1 türevinin ¹ H NMR spekturumu	29
Şekil 3.10 PyRO-1 türevinin ¹³ C NMR spekturumu	30
Şekil 3.11 PyRO-3 türevinin ¹ H NMR spekturumu	31
Şekil 3.12 PyRO-3 türevinin ¹³ C NMR spekturumu	32
Şekil 3.13 PyRO-2 türevinin ¹ H NMR spekturumu	33
Şekil 3.14 PyRO-2 türevinin ¹³ C NMR spekturumu	34
Şekil 3.15 PyRO-4 türevinin ¹ H NMR spekturumu	35
Şekil 3.16 PyRO-4 türevinin ¹³ C NMR spekturumu	36
Şekil 3.17 PyTH-1 türevinin ¹ H NMR spekturumu	37

Şekil 3.18 PyTH-1 türevinin ^{13}C NMR spektrumu	38
Şekil 3.19 PyTH-3 türevinin ^1H NMR spektrumu	39
Şekil 3.20 PyTH-3 türevinin ^{13}C NMR spektrumu	40
Şekil 3.21 PyTH-2 türevinin ^1H NMR spektrumu	41
Şekil 3.22 PyTH-2 türevinin ^{13}C NMR spektrumu	42
Şekil 3.23 PyTH-4 türevinin ^1H NMR spektrumu	43
Şekil 3.24 PyTH-4 türevinin ^{13}C NMR spektrumu	44
Şekil 3.25 PyRO-1 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları ..	45
Şekil 3.26 PyRO-1 türevinin farklı çözücüler içerisinde eksitasyon ve emisyon spektrumları.....	45
Şekil 3.27 PyRO-2 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları ..	46
Şekil 3.28 PyRO-2 türevinin farklı çözücüler içerisinde eksitasyon ve emisyon spektrumları.....	47
Şekil 3.29 PyRO-3 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları ..	48
Şekil 3.30 PyRO-3 türevinin farklı çözücüler içerisinde eksitasyon ve emisyon spektrumları.....	48
Şekil 3.31 PyRO-4 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları ..	49
Şekil 3.32 PyTH-1 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları ..	50
Şekil 3.33 PyTH-1 türevinin farklı çözücüler içerisinde eksitasyon ve emisyon spektrumları.....	51
Şekil 3.34 PyTH-2 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları ..	52
Şekil 3.35 PyTH-2 türevinin farklı çözücüler içerisinde eksitasyon ve emisyon spektrumları.....	52
Şekil 3.36 PyTH-3 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları ..	53
Şekil 3.37 PyTH-3 türevinin farklı çözücüler içerisinde eksitasyon ve emisyon spektrumları.....	54
Şekil 3.38 PyTH-4 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları ..	55
Şekil 3.39 PyTH-4 türevinin farklı çözücüler içerisinde eksitasyon ve emisyon spektrumları.....	55
Şekil 3.40 PyRO-1 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları.....	56

Şekil 3.41 PyRO-1 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları	57
Şekil 3.42 PyRO-1 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları	57
Şekil 3.43 PyRO-1 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları	58
Şekil 3.44 PyRO-2 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları.....	58
Şekil 3.45 PyRO-2 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları	59
Şekil 3.46 PyRO-2 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları.....	59
Şekil 3.47 PyRO-2 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları	60
Şekil 3.48 PyRO-3 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları.....	60
Şekil 3.49 PyRO-3 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları	61
Şekil 3.50 PyRO-3 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları.....	61
Şekil 3.51 PyRO-3 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları	62
Şekil 3.52 PyRO-4 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları.....	62
Şekil 3.53 PyRO-4 türevinin, saf su ile hazırlanmış olan asit çözeltileri içerisinde, pH'a karşı absorbans değişim grafiğı	63
Şekil 3.54 PyRO-4 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları	63
Şekil 3.55 PyRO-4 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları.....	64
Şekil 3.56 PyRO-4 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları	64

Şekil 3.57 PyTH-1 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları.....	65
Şekil 3.58 PyTH-1 türevinin, saf su ile hazırlanmış olan asit çözeltileri içerisinde, pH'a karşı absorbans değişim grafiği	66
Şekil 3.59 PyTH-1 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları	66
Şekil 3.60 PyTH-1 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları.....	67
Şekil 3.61 PyTH-1 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları	67
Şekil 3.62 PyTH-2 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları.....	68
Şekil 3.63 PyTH-2 türevinin, saf su ile hazırlanmış olan asit çözeltileri içerisinde, pH'a karşı absorbans değişim grafiği	69
Şekil 3.64 PyTH-2 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki eksitasyon ve emisyon spektrumları	69
Şekil 3.65 PyTH-2 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları.....	70
Şekil 3.66 PyTH-2 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları	70
Şekil 3.67 PyTH-3 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları.....	71
Şekil 3.68 PyTH-3 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları	71
Şekil 3.69 PyTH-3 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları.....	72
Şekil 3.70 PyTH-3 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları	72
Şekil 3.71 PyTH-4 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları.....	73
Şekil 3.72 PyTH-4 türevinin, saf su ile hazırlanmış olan asit çözeltileri içerisinde, pH'a karşı absorbans değişim grafiği	74

Şekil 3.73 PyTH-4 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki eksitasyon ve emisyon spektrumları	74
Şekil 3.74 PyTH-4 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları	75
Şekil 3.75 PyTH-4 türevinin, fosfat tamponu ile hazırlanmış olan asit çözeltileri içerisinde, pH'a karşı absorpsiyon değışim grafiği	75
Şekil 3.76 PyTH-4 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki eksitasyon ve emisyon spektrumları	76
Şekil 3.77 Hedef moleküllerin, belirli derişimlere göre, A549 hücre hattına karşı sitotoksik etkisi	77
Şekil 3.78 Hedef moleküllerin, belirli derişimlere göre, PC3 hücre hattına karşı sitotoksik etkisi	77
Şekil 3.79 Hedef moleküllerin, belirli derişimlere göre, SHSY5Y hücre hattına karşı sitotoksik etkisi	78
Şekil 3.80 Hedef moleküllerin, belirli derişimlere göre, HEK293 hücre hattına karşı sitotoksik etkisi	78
Şekil 3.81 (a) PyRO-1 ve PyRO-2 bileşiklerinin atom numaralandırma şeması ve % 30 olasılıkla yer değıştirme elipsoitleri ile moleküler yapısı, (b) DFT / B3LYP / 6-311G (d, p) seviyesi ile optimize edilmiş yapılar	79
Şekil 3.82 PyRO-1 $[i\ 1 + x\ 1 + y + z]$ için, C11-H11a $\cdots$ O2i hidrojen bağları yoluyla, hidrojen bağı motifi oluşumu. (sadece etkileşimde olan hidrojen atomları etiketlenmiştir.)	81
Şekil 3.83 Moleküller arası hidrojen bağlama etkileşimlerini gösteren birim hücrenin, α eksenini boyunca görünümü. Halka motifi PyRO-1 e aittir.	82
Şekil 3.84 α eksenini boyunca, PyRO-2 bileşiminin kristal örgü görünümü	84
Şekil 3.85 PyRO-1 ve PyRO-2'nin, B3LYP / 6-311G (d, p) seviyesinde hesaplanan HOMO, LUMO enerji seviyeleri ve sınır moleküler orbital yüzeyleri	85
Şekil 3.86 PyRO-1 ve PyRO-2 bileşiklerinin moleküler elektrostatik potansiyel yüzeyleri (MEP).	86

TABLÖLER LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1 Sentezlenen hedef moleküllerin yapıları ve kodları.....	10
Tablo 3.1 PyRO-1 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorban, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri.....	46
Tablo 3.2 PyRO-2 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorban, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri.....	47
Tablo 3.3 PyRO-3 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorban, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri.....	49
Tablo 3.4 PyRO-4 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorban, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri.....	50
Tablo 3.5 PyTH-1 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorban, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri.....	51
Tablo 3.6 PyTH-2 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorban, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri.....	53
Tablo 3.7 PyTH-3 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorban, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri.....	54
Tablo 3.8 PyTH-4 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorban, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri.....	56
Tablo 3.9 Sentezlenen türevlerin sağlıklı insan hücrelerine ve bazı kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivite sonuçları	76

Tablo 3.10 Deneysel olarak gözlemlenmiş ve DFT / B3LYP / 6-311G (d, p) metodu kullanılarak hesaplanmış PyRO-1 ve PyRO-2 bileşikleri için interatomik mesafeler (Å), açılar ve burulma açıları (°)	80
Tablo 3.11 Hidrojen bağları (Å, °)	81

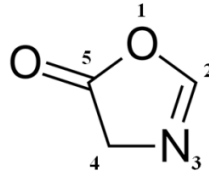


BÖLÜM BİR

GİRİŞ

Azlaktonlar, N-açıl- α -aminoasitlerin halkalaşması ile oluşan, halkanın içerisinde oksijen, azot ve oksijene komşu bir karbonil bulunduran beş üyeli heterohalkalı yapı sınıfının genel adıdır. Plöchl, hippurik asidin, benzaldehit ile asetik anhidrit ortamında kondenzasyonu ile azlakton oluşumunu literatüre katmıştır. (Plöchl, 1883) Erlenmeyer ise yapısını ortaya koymuş ve “azlactone” olarak adlandırmıştır.

Azlaktonlar antimikrobiyal (Desai, Bhavasar ve Baldaniya, 2009), antibakteriyel (Shinde, Aaglawe, Dhole, Bahekar ve Wakte, 2003), analjezik (Jakeman, Farrell, Yong, Doucet ve Timmons, 2005), antifungal (Sah, Nair, Garg, 2006), antikanser (Jat, Mishra ve Pathak, 2012), anti-enflamatuvar (Puig ve diğer., 2000), nöroleptik (Cascio, Manghisi ve Fregnan, 1989), sedatif (Mesaik ve diğer., 2004), ve antidiyabetik (Pereira, Belin, Sancelme, Prudhomme, Ollier, Rapp ve diğer., 1996) gibi pek çok önemli biyolojik aktivite göstermektedir. Bunların yanı sıra iyi fotokimyasal ve fotofiziksel aktiviteleri sayesinde pH sensörü olarak da kullanılmaktadırlar (Ertekin ve diğer., 2000).

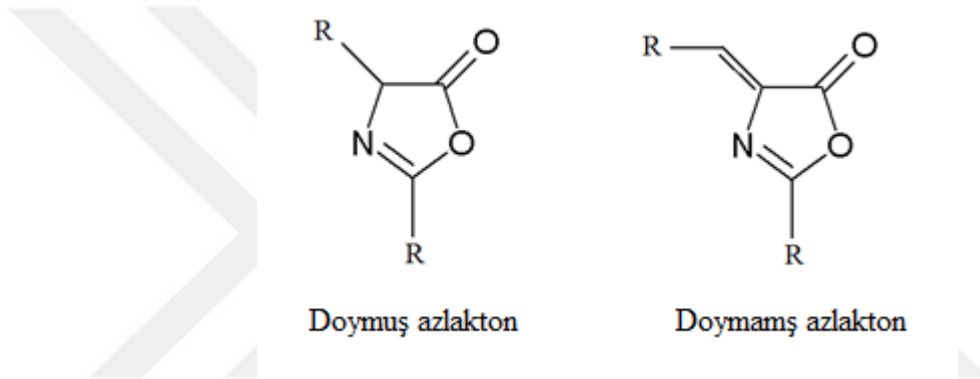


Şekil 1.1 Oksazol-5-on halkası

C-2 ve C-4 pozisyonları farklı biyolojik aktiviteler için çok büyük önem arz etmektedir. Oksazolonlar, amino alkollerin, amidlerin (Bala, Saini ve Kamboj, 2011), amino asitler (Tikdari, Fozooni ve Hamidian, 2008), (Fozooni, Tikdari, Hamidian ve Khabazzadeha, 2008), boyaların (Fozooni, Tikdari, Hamidian ve Khabazzadeha, 2008), (Towns, 1999) ve biyolojik aktif bileşiklerin sentezi için önemli ara maddelerdir.

1.1 Azlakton Monomerleri

Azlakton sınıfındaki maddeler, beşli heterohalkadaki ve 4 konumlarındaki alkil gruplarına bağlı olarak, doymuş (ekzosiklik bağ olmayan) ve doymamış (oksazolon halkasının 4 konumunda ekzosiklik çift bağ içeren) olarak sınıflandırılmaktadırlar. Bu sınıflandırmanın ana gerekçesi doymuş ve doymamış azlakton sınıfına giren maddelerin farklı yapılara ve bununla birlikte gelen farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olmalarıdır. Bu tez kapsamında yapılan çalışmadaki tüm türevler doymamış azlakton sınıfına aittir.

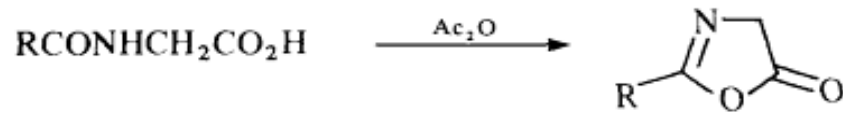


Şekil 1.2 Azlakton monomerleri

1.2 Doymuş Azlakton Sentezi

1.2.1 Siklodehidrasyon ile doymuş azlakton sentezi

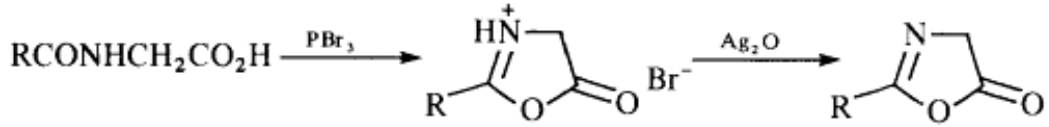
Siklodehidrasyon yöntemiyle, α -açilaminoasitlerden doymuş azlaktonlar asetik anhidrit ile ısıtma yöntemiyle elde edilmektedir (Rao ve Filler, 1986).



Şekil 1.3 Siklodehidrasyon ile doymuş azlakton sentezi

1.2.2 Dehidrobromürleme ile Doymuş Azlakton Sentezi

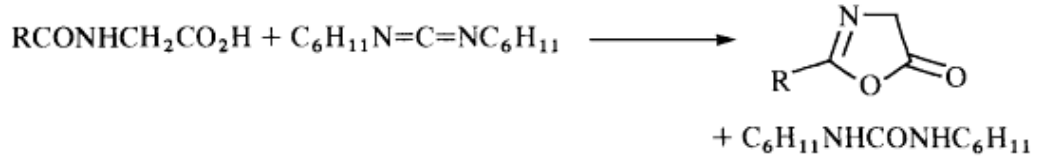
α -açilaminoasitler, dioksan içerisinde, fosfor tribromür ile muamele edilerek de azlaktonlar hazırlanabilmektedirler. Oluşan doymuş azlaktonun hidrobromürü; gümüş oksit, sulu sodyum asetat veya diazo metan ile dehidrobromürlenir (Rao ve Filler, 1986).



Şekil 1.4 Dehidrobromürleme ile doymuş azlakton sentezi

1.2.3 DCC Metoduyla Optikçe Aktif Azlakton Hazırlanışı

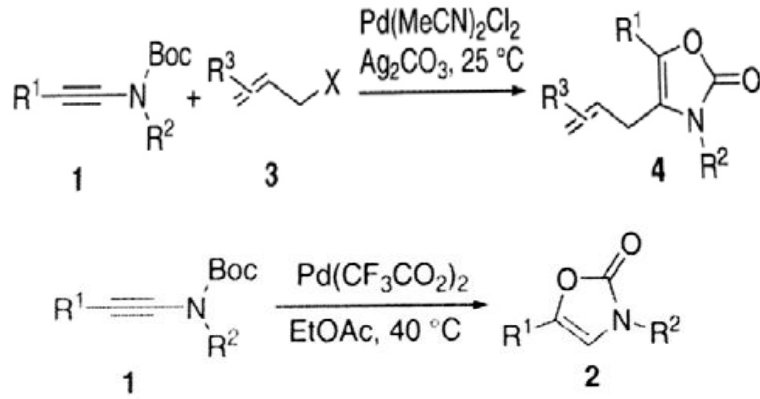
α -açilaminoasitler, kloroform ve diğer solventler içerisinde N,N'-disikloheksilkarboksidiimid (DCC) ile etkileşerek dehidrasyona uğramaktadırlar (Rao ve Filler, 1986).



Şekil 1.5 DCC Metoduyla Optikçe Aktif Azlakton Hazırlanışı

1.2.4 Pd-katalizli N-alkilnil tert-butiloksikarbamatların Halkalaşması ile Azlakton Hazırlama

Bu yöntem ile basit ve etkili bir şekilde, zengin fonksiyonlandırma olanağına sahip 3,5-disüstitüe ve 3,4,5-trisüstitüe azlaktonlar sentezlenebilmektedir (Rao ve Filler, 1986).



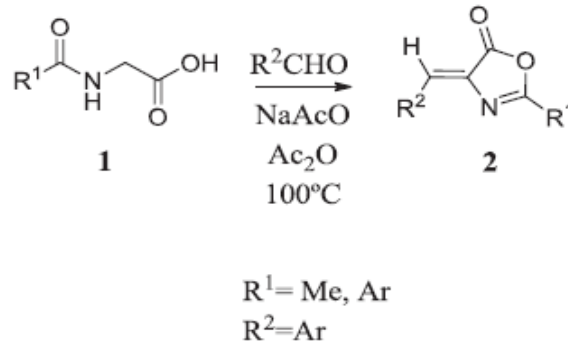
Şekil 1.6 Pd-katalizli N-alkilini tert-butiloksikarbamatların halkalaşması ile azlakton hazırlama

1.3 Doymamış Azlakton Sentezi

Doymamış azlakton sentezinde kullanılan en yaygın yöntemlerden biri Erlenmeyer–Plöchl Azlakton Sentezi yöntemidir.

1.3.1 Erlenmeyer–Plöchl Azlakton Sentezi

Literatürde pek çok oksazolon sentez metodu belirtilmiş olmakla beraber oksazolon sentezi için kullanılan genel yöntem Erlenmeyer Azlakton Reaksiyonudur (Fisk, Mosey ve Jetze, 2007), (Mekabaty, 2013). Bu metot, asetik anhidrit ve katalizör olarak davranan susuz sodyum asetat varlığında bir aldehit (veya keton)’in N-açıl- α -aminoasitle (örneğin; hippürik asit) kondenzasyonundan oluşmaktadır. Tüm aromatik aldehitler istisnasız Erlenmeyer reaksiyonunda kullanılabilmektedirler. Daha iyi verim için, Çinko oksit (Pasha, Jayashankara, Venugopala ve Rao, 2007), (Fareed ve diğer., 2013), Antimon pentaflorür (Hamidian ve Tikdari, 2007), Dodekatungstofosforik asit, Samaryum katalizörleri ve Rutenyum klorür gibi farklı tiplerde katalizörler (Tikdari, Fozooni ve Hamidian, 2008) ve kloroform, metanol ve etanol, DMF gibi çözücü koşulları gibi alternatif sentez yöntemleri de literatürde mevcuttur (Pereira, Sancelme, Voldoire ve Prudhomme, 1997). Oksazolon türevlerinin sentezi ve daha iyi verimi için yeni çalışmalar devam etmektedir.



Şekil 1.7 Erlenmeyer–Plöchl azlakton sentezi

Aromatik aldehytlerde halkadaki süstitüentler alkil, floro, kloro, bromo, iyodo, nitro, asetamido, dimetilamino, dietilamino, alkoksi, açiloksi, karboetoksi, di-, tri- ve tetrametoksi ve bu grupların kombinasyonları ayrıca furanın aldehytleri, tiyofen, pirrol, selenofen, tiazol, benzofuran, ajmalin, fenotiazinler, indol, ferrosen ve kumarin başarılı bir şekilde reaksiyon vermekte ve dönüştürülebilmektedirler.

1.4 Azlaktonların pH Sensör Uygulamaları

4-arilen-2-aril-5-oksazolonlar (azlaktonlar) üzerinde kapsamlı çalışmalar, sıvı fazda; heterohalkanın kararsız olduğunu, asidik-bazik ortamlarda, foto-oksidasyonlarda ve kimyasal elektron transfer reaksiyonlarında halka açılımı olduğunu ve floresans kuantum verimlerinin çok düşük olduğunu kanıtlamıştır (İçli, İcil, Alp, Koc, 1994; İçli ve diğer., 1999).

Katı fazda ise; moleküler yapı foto kararlı olmakla beraber floresans emisyonu da artmaktadır. Bu kararlı fotofiziksel ve fotokimyasal özellikler, yarı iletken cihazlarda, elektrofotografik foto reseptörlerde ve lineer olmayan optik materyallerde azlaktonların kullanılmasına olanak sağlamaktadır. (Alp ve İçli, 2001).

Optik indikatörler kullanılarak pH belirlenmesi, son yıllarda yoğun biçimde çalışılmaktadır. (Nivens, Zhang ve Angel, 1998), floresein izotiyosiyanatı organik olarak modifiye edilmiş bir sol-jel matriksinde, fiber optik pH sensörü olarak kullanmıştır. Son yıllarda, organik boyaların inorganik matrikslere katılması için sol-jel teknikleri yaygın bir şekilde araştırılmakta ve uygulanmaktadır, bu alan optik

cihazlar için giderek daha önemli hale gelmektedir. Sol jel matriksi, spektroskopik çalışmalar için iki farklı avantaj sağlar; bir sıvı fazmış gibi seyreltilmiş ve optik olarak şeffaf bir ortam ve bir katı fazmış gibi rijid bir ortam.

Sol-jel matriksler, biyo-teknolojik ve klinik uygulamalar için değerli matrikslerdir. Matriksin kimyasal ve mekanik kararlılığı; UV'den, yakın IR'ye spektral ölçümlere, istenilen geometrik şeklin verilmesine ve düşük sıcaklıklı çalışmalara herhangi bir çözünürlük problemi olmadan olanak sağlar.

Doğru koşullar altında, boya moleküllerinin katı matriks içinde immobilizasyonu, molekül içi hareketleri ve yeniden düzenlemeleri azaltabilir, bu da daha iyi fotostabilite ve floresans kabiliyeti sağlayabilmektedir. Sol-jel ağlarda boya moleküllerinin immobilize edilmesi, hem fotofiziksel hem de fotokimyasal özelliklerin ve sensör uygulamalarının çalışabilmesine olanak sağlamaktadır. Sol-jel matrikslerindeki bazı floresans indikatörlerin absorpsiyon ve emisyon spektrumlarındaki pH'a bağlı değişiklikler, optik algılama ile incelenebilmektedir.

1.5 Azlaktonların Biyolojik Aktivite Uygulamaları

Azlaktonlar, gerçek asit anhidritlerin reaksiyonlarının çoğunu gerçekleştiren fakat daha yavaşça tepkimeye giren yarı asit anhidritleri olarak kabul edilebilir. Bu özel reaktivite, bu bileşik sınıfının serin proteaz inhibitörleri olarak, kimotripsin (Hedstrom, Moorman, Dobbs ve Abeles, 1984), insan ökosit elastaz (Mistry ve Desai, 2005), domuz pankreatik elastaz, katepsin G (Teshima, Griffir ve Powers, 1982) ve C1r serin proteaz gibi enzimleri inaktif etmesine olanak sağlamaktadır.

Bazı 3,4-diariloksazonlar, siklooksigenaz-2 inhibisyonu ve canlı içerisinde anti-enflamatuvar (iltihap azaltıcı) etkilerin yanı sıra mükemmel hiperaljezi (acıya hassaslık) ve artrit (eklem ağrıları) aktivitesi göstermiştir. Siklooksigenaz (COX)'ın farmosötik inhibisyonu, iltihap belirtilerini ve acıyı rahatlatabilmektedir (Unangst ve diğer., 1994).

1.6 Fotoanahtar “Photoswitcher” olarak Azlaktonlar

Moleküler anahtarların sentezleri ve uygulamaları, kompleks sistemlerin özelliklerini değiştirmede kullanımları geniş bir şekilde çalışılmaktadır. Moleküler anahtarlar, çekirdeksel hareketi sağlayan ışık, kimyasal veya elektrokimyasal enerjinin sonucu olarak halka kapanıp açılması ve bağ izomerizasyonu gibi uyaranlara bağlı olarak sınıflandırılmaktadırlar.

Benziliden-Oksazonlar; sentez kolaylığı, iyi foto izomerizasyon göstermeleri, kuantum verimleri ve termal kararlılıkları sayesinde etkili foto-anahtar yapımında kullanılmaktadırlar. E/Z izomerleşmesiyle birlikte gelen oldukça zengin konformasyonel değişimler, 4-Benziliden-Oksazonların biyomoleküler foto kontrollerde, potansiyel moleküler anahtar olarak kullanılmasına olanak tanımaktadır (Feringa ve Browne, 2011).

BÖLÜM İKİ

MATERYAL METOD

2.1 Reaktifler ve Cihazlar

Sentezlerde kullanılan maddeler, reaktifler ve spektroskopik saflıktaki çözücüler Merck, WWR, Sigma, Acros ve Sigma-Aldrich firmalarından sağlanmıştır. Kromatografik saflandırmada kullanılan çözücüler teknik olarak satın alınmış ve destilasyon yöntemi ile saflaştırılmıştır. Ayrıca tepkimelerde kullanılan asetik anhidrit gibi reaktifler destilasyon ile saflandırılarak, spektroskopik çalışmalarda kullanılan çözücüler ise spektroskopik saflıkta satın alınarak doğrudan kullanılmıştır. pH analizinde kullanılan çözeltiler saf su ve tampon ile hazırlanmış olup, hidronyum kaynağı olarak hidroklorik asit kullanılmıştır.

FT-IR spektrumları, KBr pelletler hazırlanarak Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR spektrofotometresi ile, absorpsiyon spektrumları Shimadzu UV-1601 spektrofotometresi, emisyon ve eksitasyon spektrumları ise VARIAN CARY Eclipse floresans-fosforesans spektrofluorimetresi ile, erime noktası tayini analizleri Barnstead Electrothermal 9,100 cihazı ile, sitotoksitesite analiz ve hesaplamaları Graph Pad Prism 5 (San Diego, CA) cihazı ile, tek kristal X-ışını kırınımı analizleri Rigaku-Oxford Xcalibur difraktometresiyle ve NMR spektrumları ise Varian Vnmrj4-400 MHz spektrometresi kullanılarak yapılmıştır.

Floresans kuantum verimleri, (Φ_F), karşılaştırmalı yöntemle belirlenmiştir:

$$\Phi_F = \Phi_{std} \times (F A_{std} \eta^2) / (F_{std} A \eta_{std}^2) \quad (2.1)$$

Denklem 2.1'deki, F ve F_{std} , sırasıyla, analizi yapılan örneklerin ve standardın, emisyon grafiği alt alanı integrasyonlarıdır. A ve A_{std} , sırasıyla, analizi yapılan örneklerin ve standardın, eksitasyon dalga boyundaki absorbans değerleridir. η ve η_{std} ise sırasıyla, analizi yapılan örnekler için ve standart için kullanılan solventlerin refraktif indeksleridir. Standart olarak Rodamin 101 (Etanolde) ($\Phi=1$) kullanılmıştır (Öztürk, Karabıyık, Aygün, Alp ve Özçelik, 2013).

Radiyatif ömür, (τ_0), en düşük singlet halin sadece floresans hali olduğu düşünülerek, denklem 2.2 ile hesaplanmıştır:

$$\tau_0 = 3,5 \times 10^8 / v_{\max}^2 \epsilon_{\max} \Delta v_{1/2} \quad (2.2)$$

Denklemden, $v_{\max}$, olarak gösterilen cm^{-1} cinsinden dalga sayısı, $\epsilon_{\max}$ seçilen dalga boyunda hesaplanmış olan molar absorptivite katsayısı, $\Delta v_{1/2}$ ise seçilmiş absorpsiyondaki grafiğin yarısındaki cm^{-1} 'lik biriminde grafiğin genişliğidir. (Öztürk ve diğer., 2013)

Floresans ömür (τ_f) aşağıda verilen denklemden hesaplanmıştır (Öztürk ve diğer., 2013):

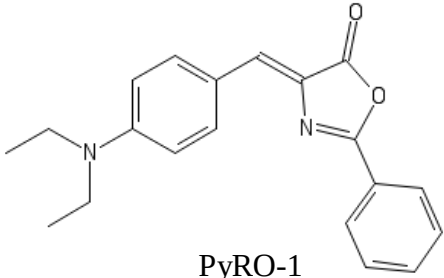
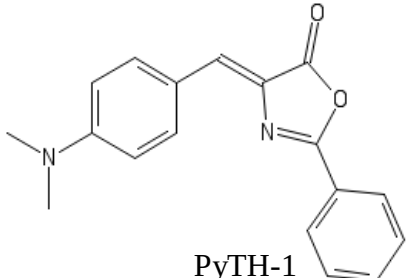
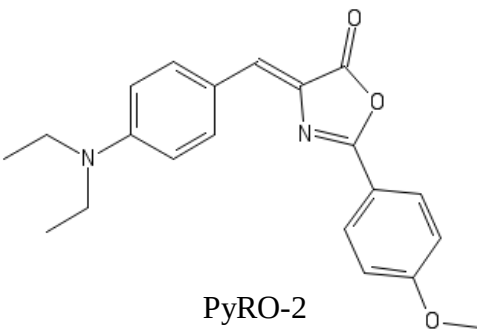
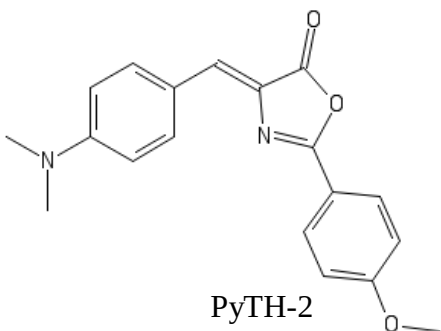
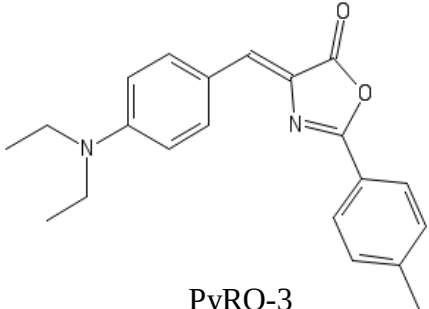
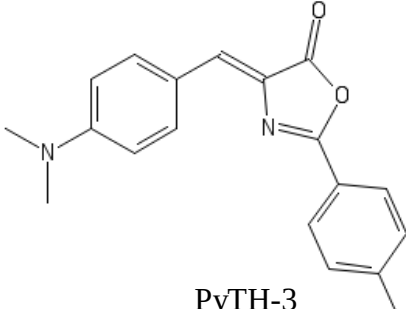
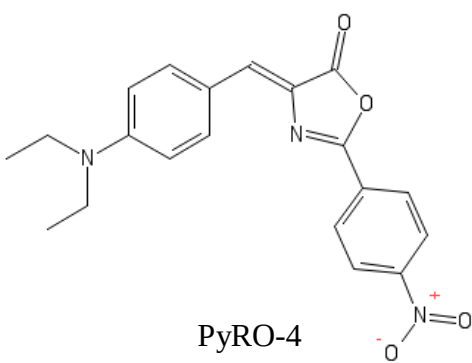
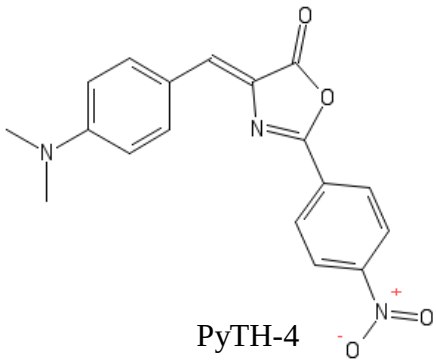
$$\Phi_F = \tau_f / \tau_0 \quad (2.3)$$

Radiyatif k_r ve radyatif olmayan (nonradiative) k_{nr} hız sabitleri, floresans kuantum verimleri ve radyatif ömür kullanılarak hesaplanmıştır (Öztürk ve diğer., 2013):

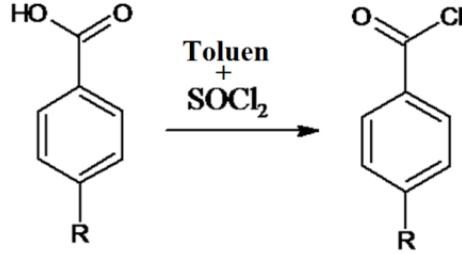
$$k_r = \Phi_F / \tau_f = 1 / \tau_0 \quad (2.4)$$

$$k_{nr} = (1 - \Phi_F) / \tau_f \quad (2.5)$$

Tablo 2.1 Sentezlenen hedef moleküllerin yapıları ve kodları

 PyRO-1	 PyTH-1
 PyRO-2	 PyTH-2
 PyRO-3	 PyTH-3
 PyRO-4	 PyTH-4

2.2 Benzoil Klorür Sentezi



Şekil 2.1 Benzoik asit türevlerinden Benzoilchlorür türevlerinin genel sentez reaksiyonu

Genel olarak, bu aşamadaki sentezlerde yukarıdaki tepkime kullanılmış olup “R” grubu benzoil klorür türevleri için sırasıyla; -H, -CH₃, -OCH₃, -NO₂’yi temsil etmektedir. Tüm sentez aşamaları sonunda elde edilecek oksazol-5-on türevlerinin donör-akseptör grupların fotokimyasal ve fotofiziksel özelliklerine etkisi bu farklı “R” gruplarının bağlı bulunduğu benzoil klorür türevlerinden sentezlenen hippürük asit türevleri ile sağlanmıştır.

41 mmol (5,0 g) benzoik asitten tartılıp yuvarlak dipli balonda, geri soğutucu altında, yağ banyosunda, 40-50 °C’de, üzerine 10,0 mL tolueen eklenerek çözülmüştür. Bu karışıma, yağ banyosundan çıkarılmadan 45 mmol (3,2 mL) %99’luk tiyonil klorür eklenmiştir. Katı tamamen çözülmüş ve tepkime süresince renksiz bir karışım gözlenmiştir. Tiyonil klorür eklenmesinden sonra, kalsiyum klorür içeren kurutma tüpü takılı geri soğutucu altında, ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerinde 70-80 °C’de gece boyu karışmaya bırakılmıştır. Karışımındaki tolueen, döner buharlaştırıcı ile vakum altında uzaklaştırılarak beyaz renkte benzoil klorür elde edilmiştir.

Diğer üç türev için aynı yöntem tekrarlanmıştır.

2.3 4-Metilbenzoil Klorür Sentezi

37 mmol (5,0 g) 4-metilbenzoik asit, 9,0 mL tolüen, 40 mmol (2,9 mL) %99'luk tiyonil klorür.

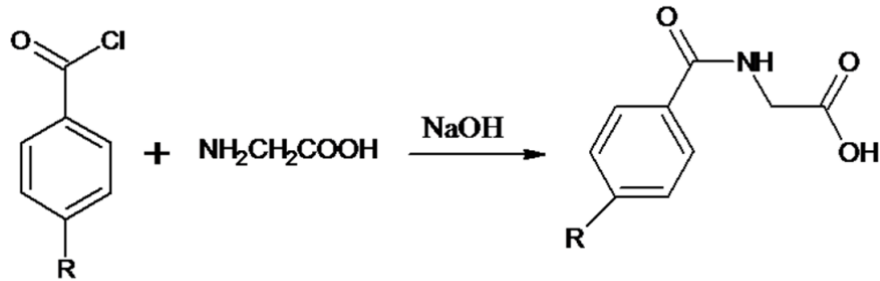
2.4 4-Metoksibenzoil Klorür Sentezi

33 mmol (5,0 g) 4-metoksibenzoik asit, 8,0 mL tolüen, 36 mmol (2,6 mL) %99'luk tiyonil klorür.

2.5 4-Nitrobenzoil Klorür Sentezi

30 mmol (5,0 g) 4-nitrobenzoik asit, 7,3 mL tolüen, 33 mmol (2,4 mL) %99'luk tiyonil klorür.

2.6 N-Benzoil Glisin (Hippürik Asit) Sentezi



Şekil 2.2 Hippürik asit türevlerinin genel sentez reaksiyonu

Birinci aşamada elde edilen benzoil klorür türevleri bekletilmeden hippürik asit sentezine geçilmiştir. Genel olarak, bu aşamadaki sentezlerde yukarıdaki tepkime kullanılmış olup “R” grubu benzoil klorür ve benzoil glisin (hippürik asit) türevleri için sırasıyla; –H, –CH₃, –OCH₃, –NO₂ yi temsil etmektedir

30 mL %10'luk NaOH içerisinde 30 mmol (2,25) g glisin çözülüp buz banyosuna bırakılmış ve sıcaklık 0-5 °C'ta sabitlenmiştir. Bu çözelti, karıştırıcı üzerinde, buz banyosunun içerisinde, çözücüsü uçurulmuş 30 mmol (4,2 g) benzoil klorür üzerine

pastör pipeti ile damla damla eklenmiştir. Karıştırıcı üzerinde, buz banyosu içerisinde karışmaya devam eden çok açık mat sarı renkli ve şap kıvamında karışım bir miktar saf su ile biraz seyreltildikten sonra 2 N HCl ile dikkatlice, yavaşça ve damla damla asitlendirilmeye başlanmıştır. HCl damlalarının düştüğü yerlerde beyaz çökeleklerin oluştuğu gözlemlenmiştir. Her 4-5 damla asitten sonra pH kâğıdı ile karışımın pH'ı kontrol edilmiş ve pH 4-5 civarına gelindiğinde asit eklenmesi durdurulmuştur. pH'ı sabitlenmiş karışım süzgeç kâğıdından süzülerek kurumaya bırakılmıştır. Kurutulmuş madde bir behere alınmış, beher karıştırıcı üzerine yerleştirilmiş ve ısıtıcı 60 °C'ye ayarlanmıştır. Karıştırıcı ve içindeki magnet yardımıyla kurutulmuş madde bir miktar etanol ile karıştırılarak çözülmüştür. Açık sarı ve berrak bir çözelti gözlemlenmiştir. Çözelti oldukça berrak olduğunda süzme işlemine gerek duyulmamıştır. Çözelti biraz soğutulduktan sonra dolaba konularak kristalleşmenin başlaması ve oluşan kristallerin olgunlaşıp çökmeleri için bir gün beklenilmiştir. İğne şeklindeki formlarda oluşarak dibe çöken beyaz kristaller, süzülüp kurumaya bırakılmıştır. Beyaz renkli benzoil glisin (hippürik asit) kristalleri elde edilmiştir. M_A : 179,17 g/mol, Erime Noktası: 188 °C, verim: %93.

Diğer üç türev için aynı yöntem tekrarlanmıştır.

2.7 N-(4-Metilbenzoil) Glisin (p-Metilhippürik Asit) Sentezi

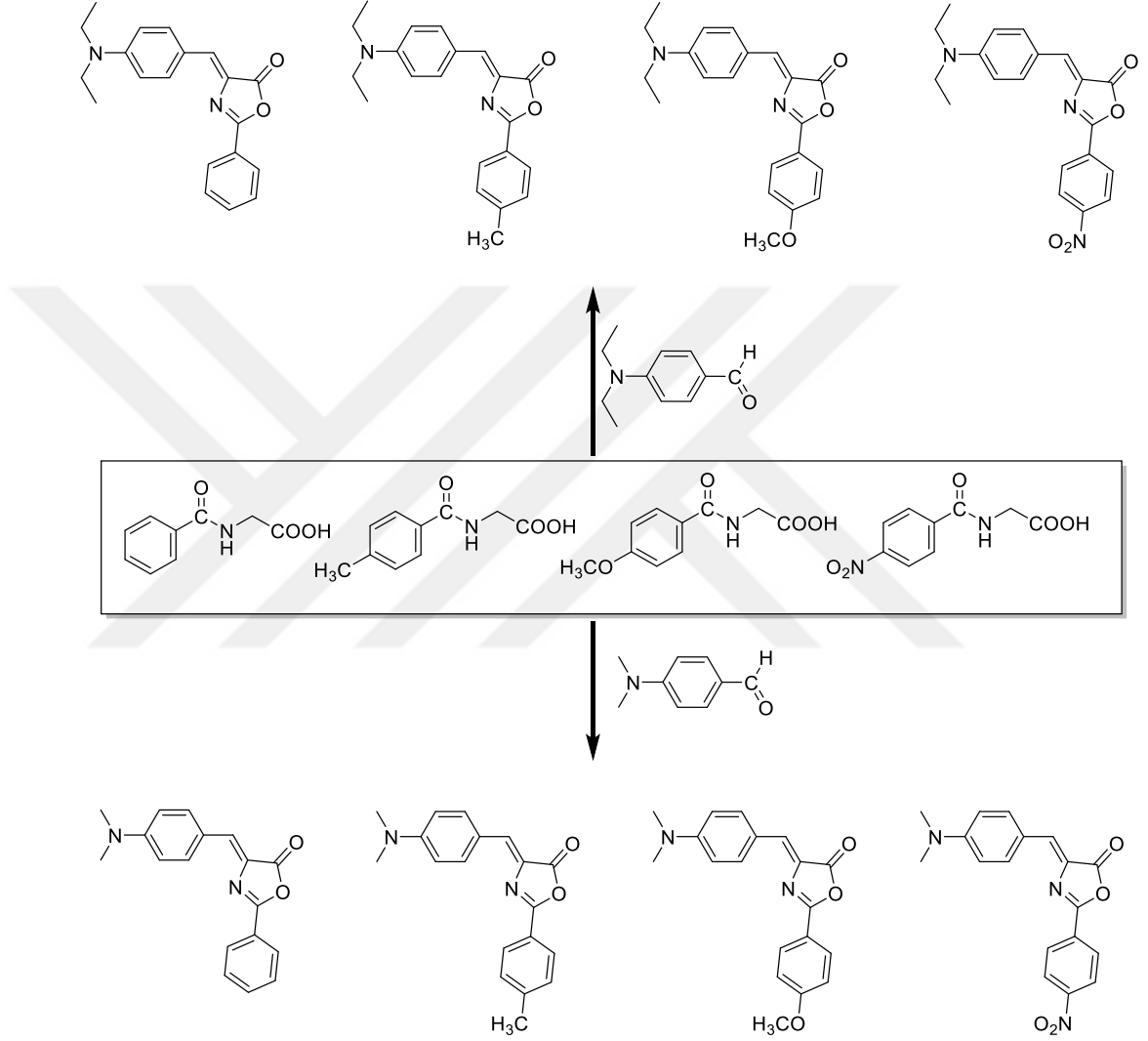
27 mL %10'luk NaOH, 27 mmol (2,03 g) glisin, 27 mmol (3,8 g) 4-metilbenzoil klorür. M_A : 193,20 g/mol, Erime Noktası: 164 °C, verim: %89.

2.8 N-(4-Metoksibenzoil) Glisin (p-Metoksihippürik Asit) Sentezi

25 mL %10'luk NaOH, 25 mmol (1,88 g) glisin, 25 mmol (4,2 g) 4-metoksibenzoil klorür. M_A : 209,20 g/mol, Erime Noktası: 188 °C, verim: %69.

2.9 N-(4-Nitrobenzoil) Glisin (p-Nitrohippürük Asit) Sentezi

23 mL %10'luk NaOH, 23 mmol (1,73 g) glisin, 23 mmol (4,2 g) 4-nitrobenzoil klorür. M_A : 2249,17 g/mol, Erime Noktası: 132°C, verim: %91.



Şekil 2.3 Sentezlenen Oksazol-5-on'ların genel sentez şeması

2.10 4-(p-N,N-Dietilaminofenilmetilen) -2-feniloksazol-5-on (PyRO-1) Sentezi

2,82 mmol (0,51 g) Hippürük asit, 2,82 mmol (0,50 g) N,N-dietilaminobenzaldehit, 3,0 mL, asetik anhidrit (Ac_2O) ve 2,82 mmol (0,23 g) sodyum asetat ($NaOAc$), $CaCl_2$ (nem çekici) kurutma tüpü takılmış yuvarlak dipli bir

balonda, 90 °C sıcaklığa ayarlanmış ısıtıcılı karıştırıcı üzerinde, 4-5 saat süreyle reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon süresince oluşacak olan oksazol-5-on halkasının ışıktan zarar görmemesi için balonun etrafı alüminyum folyo ile kapatılmış ve bir gece nem çekici tüp takılı şekilde bekletilmiştir. Sonrasında 3,0 mL etanol eklenerek çözülmüş ve süzgeç kâğıdından süzölmüştür. Süzgeç kâğıdında kalan kısım etanolle yıkanmış, süzöntü ve yıkama ile altta kalan etanol birleştirilip bir ayırma hunisine alınmıştır. Diklorometan (DCM)-su çözücöleriyle ekstraksiyon yapılarak sentezlenen oksazol-5-on türevinin organik faza geçmesi sağlanmıştır. DCM fazına, yani organik faza, bir-iki spatöl susuz Na₂SO₄ (sodyum sülfat) eklenerek kuvvetle karıştırılmış ve muhtemel nem ve suyun uzaklaştırılması sağlanmıştır. Süzgeç kâğıdından süzöldükten, evaporatörde çözücüsü uçurulduktan ve silika jel kolondan kromatografik olarak ayrıldıktan sonra toluen ile tekrar kristallendirilerek saflaştırılan oksazol-5-on türevi elde edilmiştir. M_A: 320,39 g/mol, Erime Noktası: 134,5 °C, verim: %65.

Diğer yedi türev için aynı yöntem tekrarlanmıştır.

2.11 4-(p-N,N-Dietilaminofenilmetilen) -2-(p-metoksifenil)oksazol-5-on (PyRO-2) Sentezi

5,18 mmol (1,0 g) p-metoksihippürük asit, 5,18 mmol (0,92 g) N,N-dietilamino benaldehit, 4 mL Ac₂O ve 5,18 mmol (0,43 g) NaOAc. M_A: 350,41 g/mol, Erime Noktası: 159 °C, verim: %65.

2.12 4-(p-N,N-Dietilaminofenilmetilen) -2-(p-tolil)oksazol-5-on (PyRO-3) Sentezi

4,78 mmol (1,0 g) p-metilhippürük asit, 4,78 mmol (0,85 g) N,N-dietilamino benaldehit, 3 mL Ac₂O ve 4,78 mmol 0,39 g NaOAc. M_A: 334,41 g/mol, Erime Noktası: 179 °C, verim: %63.

2.13 4-(p-N,N-Dietilaminofenilmetilen) -2-(p-nitrofenil)oksazol-5-on (PyRO-4) sentezi

4,46 mmol (1,0 g) p-nitrohippürük asit, 4,46 mmol (0,67 g) N,N-dietilamino benzaldehit, 3 mL Ac₂O ve 4,46 mmol (0,37 g) NaOAc. M_A: 365,39 g/mol, Erime Noktası: 237 °C, verim: %76.

2.14 4-(p-N,N-Dimetilaminofenilmetilen) -2-feniloksazol-5-on (PyTH-1) Sentezi

3,91 mmol (0,70 g) hippürük asit, 3,91 mmol (0,58 g) N,N-dimetilamino benzaldehit, 3 mL Ac₂O ve 3,91 mmol (0,32 g) NaOAc. M_A: 292,33 g/mol, Erime Noktası: 219 °C, verim: %81.

2.15 4-(p-N,N-Dimetilaminofenilmetilen) -2-(p-metoksifenil)oksazol-5-on (PyTH-2) Sentezi

3,32 mmol (0,64 g) p-metoksihippürük asit, 3,32 mmol (0,50 g) N,N-dimetilamino benzaldehit, 3,0 mL Ac₂O ve 3,32 mmol (0,27 g) NaOAc. M_A: 322,36 g/mol, Erime Noktası: 232 °C, verim: %31.

2.16 4-(p-N,N-Dimetilaminofenilmetilen) -2-(p-tolil)oksazol-5-on (PyTH-3) Sentezi

4,40 mmol (0,92 g) p-metilppürük asit, 4,40 mmol (0,65 g) N,N-dimetilamino benzaldehit, 4,0 mL Ac₂O ve 4,40 mmol (0,36 g) NaOAc. M_A: 306,36 g/mol, Erime Noktası: 257 °C, verim: %69.

2.17 4-(p-N,N-Dietilaminofenilmetilen) -2-(p-nitrofenil)oksazol-5-on (PyTH-4)

Sentezi

4,02 mmol (0,90 g) p-nitrohippürük asit, 4,02 mmol (0,60 g) N,N-dimetilamino benzaldehit, 4,0 mL Ac₂O ve 4,02 mmol (0,33 g) NaOAc. M_A: 337,34 g/mol, Erime Noktası: 276 °C, verim: %72.

2.18 pH Analizler

Sentezlenen bileşiklerin H⁺ iyonunun değişimine karşı yanıtlarının analizinde, ince polimer film tabaka içerisinde tutuklanmış türevler, farklı pH çözeltilerine daldırılarak UV-vis absorpsiyon, emisyon ve eksitasyon ölçümleri yapılmış, pH değişimine karşı, absorbans, maksimum absorpsiyon dalga boyu, ve ışık şiddeti değerlerindeki değişimlerinin ilişkisi irdelenmiştir.

İnce film tabaka haline getirilecek karışımlar, 120,0 mg PVC, 240,0 mg plastikleştirici, 20 mmol pH'a karşı yanıtları analiz edilecek madde, 20 mmol potasyum tetrakis (4-klorofenil) borat ve 1,5 ml THF kullanılarak hazırlanmıştır. İnce film tabakalar halinde çekilmiş olan örnekler, laboratuvarın havasından ve ışıktan etkilenmemesi amacıyla karanlıkta ve desikatörde saklanmıştır.

2.19 Sitotoksik Aktivite Analizleri

Sitotoksikite testlerinde, PC-3 (insan prostat adenokarsinoma), A-549 (insan akciğer karsinoma), SHSY5Y (insan nöroblastoma hücre hattı) ve normal hücre hattı olarak HEK293 (insan böbrek epitel hücre hattı) kullanılmıştır. Hücreler, DMEM Ham's F12 (%10 FBS, %1 L-glutamin, %1 gentamisin, ve 1 mM HEPES) besi ortamı içerisinde 37 °C'ye ayarlanmış CO₂'li inkübatörde inkübe edilmiştir. Hücreler kültür kabının yüzeyini kapladıklarında pasajlanmış ve logaritmik fazda aktif olarak çoğalan hücreler testlerde kullanılmıştır.

Sentezlenmiş moleküllerin çeşitli kanser hücre hatları (PC-3, A-549, SHSY5Y) ve normal hücre hattı (A549) üzerine olan etkisi, MTT hücre proliferasyon testi ile taranmıştır. Bu amaçla, hücre hatları 1×10^5 hücre/ml başlangıç konsantrasyonunda 96-gözlü hücre kültürü pelletlerinde, 24 saat 37 °C, %5 CO₂ içeren nemli etüvde inkübe edilmiştir. Daha sonra, kültüve edilmiş hücreler üzerine, hazırlanmış farklı konsantrasyonlarda moleküller eklenerek 48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyonun sonunda MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl] 2,5-dipheniltetrazolium bromide) stok solüsyonundan (2,5 mg/ml) 25 ul, gözlere eklenerek 4 saat inkübasyonun ardından DMSO ile çözülmüş formazan kristalleri 570 nm dalga boyunda hücre canlılığı belirlenmiştir. Bütün testler 3 tekrarlı olarak çalışılmış olup yüzde canlılık ise [(negatif kontrol absorbansı-hücre/disintegrin örneği absorbansı)/negatif kontrol absorbansı] x100 formülü ile hesaplanmıştır. (Mossman, 1983).

Sitotoksosite, herhangi bir ajana maruz bırakılmamış kontrol $\pm$ SD'e bağlı olarak yüzde artış şeklinde belirlenmiştir. Kontrol değeri, %0 sitotoksik olarak alınmıştır. Sitotoksosite verileri sigmoidal eğriye oturturulmuş ve herhangi bir molekül uygulaması yapılmamış kontrol grubuna kıyasla %50 inhibisyona neden olan moleküle bağlı konsantrasyon değeri olan IC₅₀ değerinin hesaplanmasında 4 parametrelili lojistik model kullanılmıştır. IC₅₀, deneysel koşullar altında hücre büyümesini %50 azaltan konsantrasyon değeridir. Bu değer en az üç tane birbirinden bağımsız tekrarlanabilir ve istatistiksel olarak anlamlı hesaplamaların ortalamasıdır. IC₅₀ değeri %95 güven aralığında belirlenmiştir.

2.20 X-ışını Kırınımı Analizleri ve Sayısal Detayların Hesaplanması

Sentezlenen moleküllerin X-ışını kırınımı verileri, oda sıcaklığında, Eos-CCD dedektörlü Rigaku-Oxford Xcalibur difraktometresinde grafit monokromatikleştirilmiş Mo-K α ışınması ($\lambda = 0,71073$ Å) kullanılarak elde edilmiştir.

Veri toplanması ve indirgenmesi, absorpsiyon düzeltmeleriyle birlikte CrysAlisPro software package ile yapılmış. Yapı çözümlemeleri Olex2 ye katılmış SHELXT kullanılarak elde edilmiştir. Hidrojen olmayan atomların koordinatları ve

anizotropik termal parametreleri, SHELXL' de, tam matriks en küçük kareler metodu ile saptanmıştır. Tüm hidrojen atomları geometrik olarak ideal pozisyonlara konumlandırılmıştır (C–H = 0,93– 0,96–0,97 Å).

Sentezlenmiş türevler için sayısal hesaplamalar, DFT/B3LYP metodunda, 6-311G (d,p) temel set kullanılarak optimize edilmiştir. Ayrıca, optimize edilmiş yapılar için harmonik titreşimsel frekanslar da aynı seviyede hesaplanmıştır. Hesaplanan frekanslar, en yüksek enerjili dolu moleküler orbital (HOMO), en düşük enerjili boş moleküler orbital (LUMO) ve moleküler elektrostatik potansiyel (MEP), moleküllerin optimize edilmiş geometrilerinden hesaplanmıştır. Tüm hesaplamalar Gaussian 09W ve Gauss View moleküler görselleştirme programı kullanılarak yapılmıştır.

BÖLÜM ÜÇ

SONUÇLAR

Bu bölümde, sentezleri gerçekleştirilen ara ürünlerden elde edilen sekiz oksazol-5-on türevlerinin FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve X-ışını tek kristal kırınımı spektroskopik yöntemlerinden elde edilen sonuçları, spektrumları ve yapısal analiz tayinine yönelik verileri yer almaktadır.

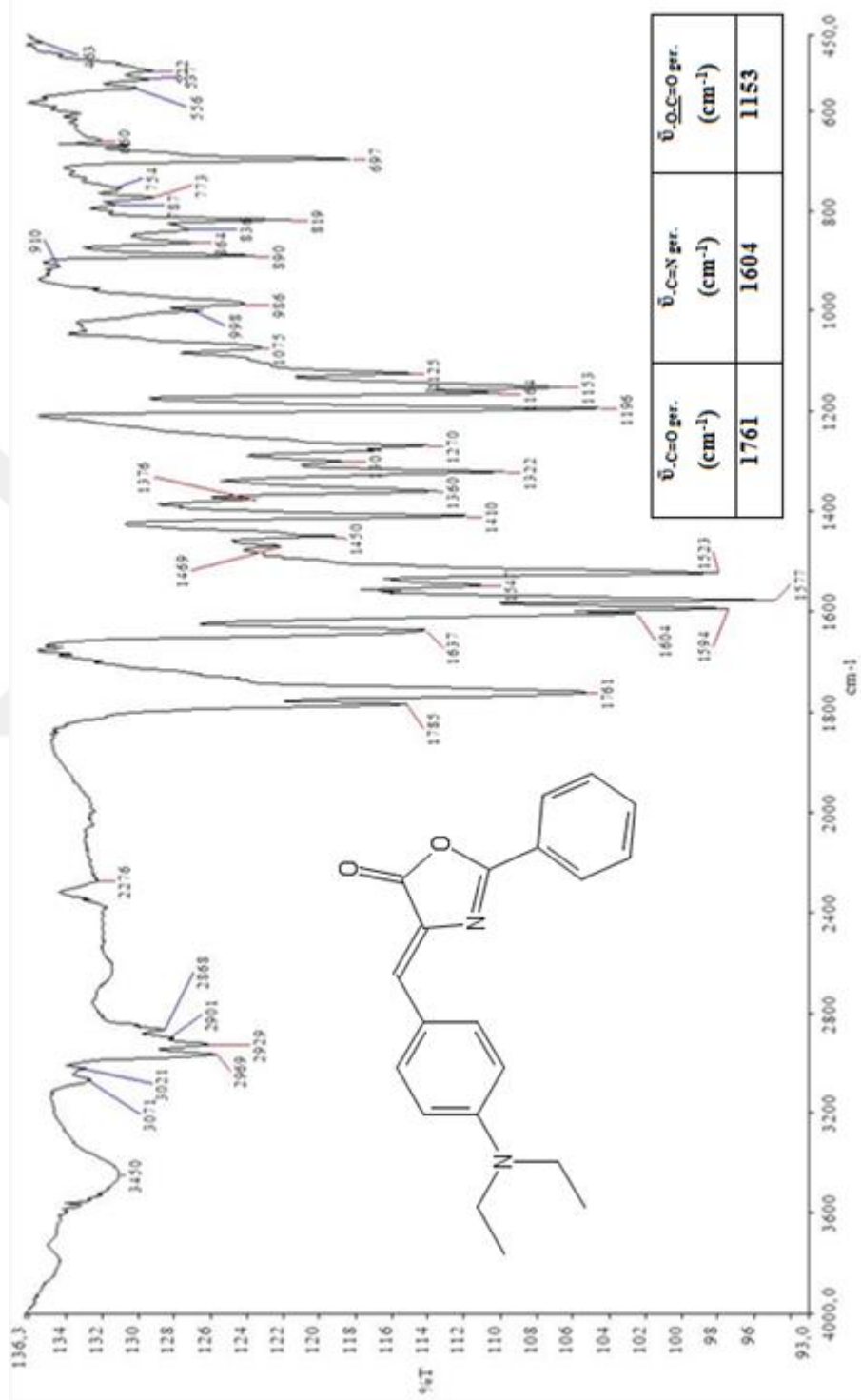
Sentezlenen türevlerin farklı polariteye sahip çözücüler içerisinde, fotofiziksel özelliklerinin incelenmesi amacıyla alınmış olan, UV-Vis absorpsiyon, emisyon ve eksitasyon spektrumları verilmiş ve hedef moleküllerin pH'a yanıtları PVC matriks polimer filmleri hazırlanarak saf su ve tampon çözeltiler içerisindeki analiz sonuçları sunulmuştur.

Ek olarak, oksazol-5-on türevlerinin üç boyutlu yapıları ayrıntılı yoğunluk fonksiyonel modelleme (DFT) çalışmaları ile yarı deneysel ve teorik hesaplamalarla elde edilmiş olan sonuçlar verilmiştir.

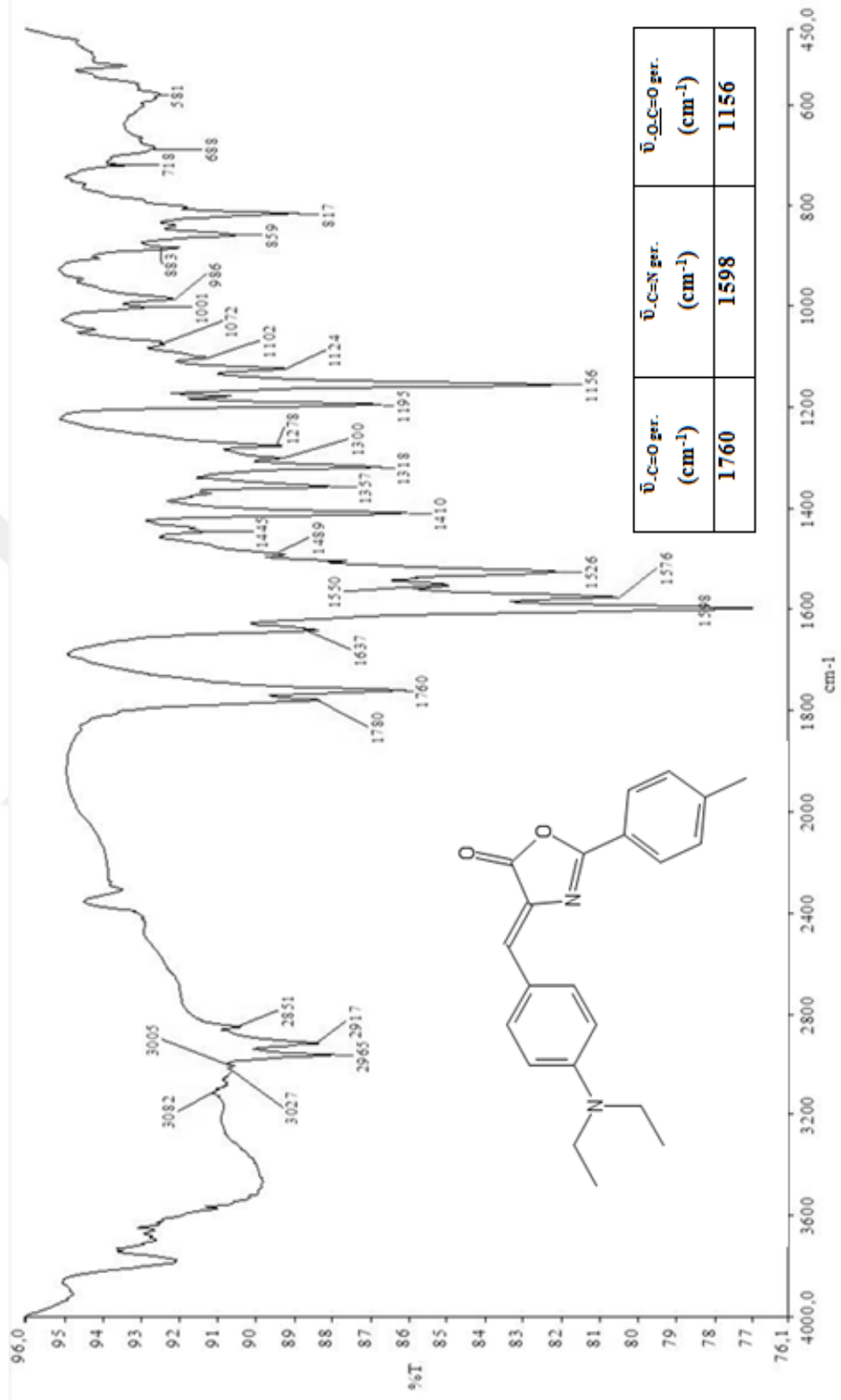
Ayrıca, sekiz oksazol-5-on türevinin sitotoksik etkinliğinin araştırılması amacıyla bazı normal ve kanserli insan hücrelerine karşı biyolojik etkinlikleri saptanarak, sonuçlar tablolar halinde verilmiştir.

Deneysel yöntemde, oksazol-5-on hedef moleküllerinin sentezlenmesinde kullanılan hippürik asit türevleri, literatürde bilinen iki basamaklı yöntem ile sentezlenmiş, kromatografik ayırma ve yeniden kristallendirme yöntemleri kullanılarak saflaştırılmış, saflık kontrolleri ince tabaka kromatografisi (TLC) ile yapılarak hazırlanmışlardır. Spektroskopik analiz yöntemlerine gerek duyulmadan erime noktası tayinleri yapılarak literatür verileriyle karşılaştırılmış ve oksazol-5-on sentezlerinde doğrudan kullanılmıştır.

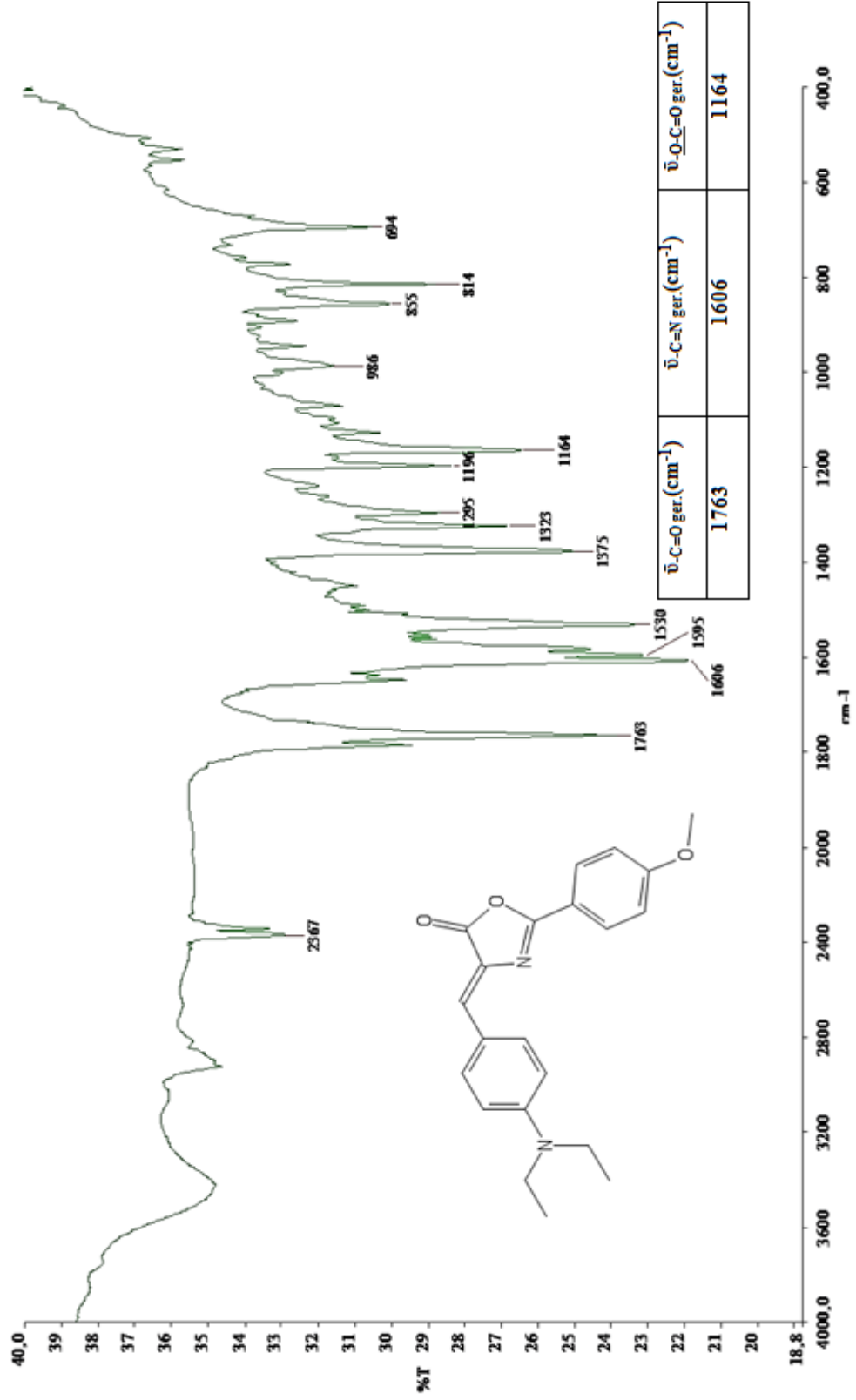
3.1 Sentezlenen Oksazol-5-on Bileşiklerinin FT-IR Spektrumları ve Analizleri



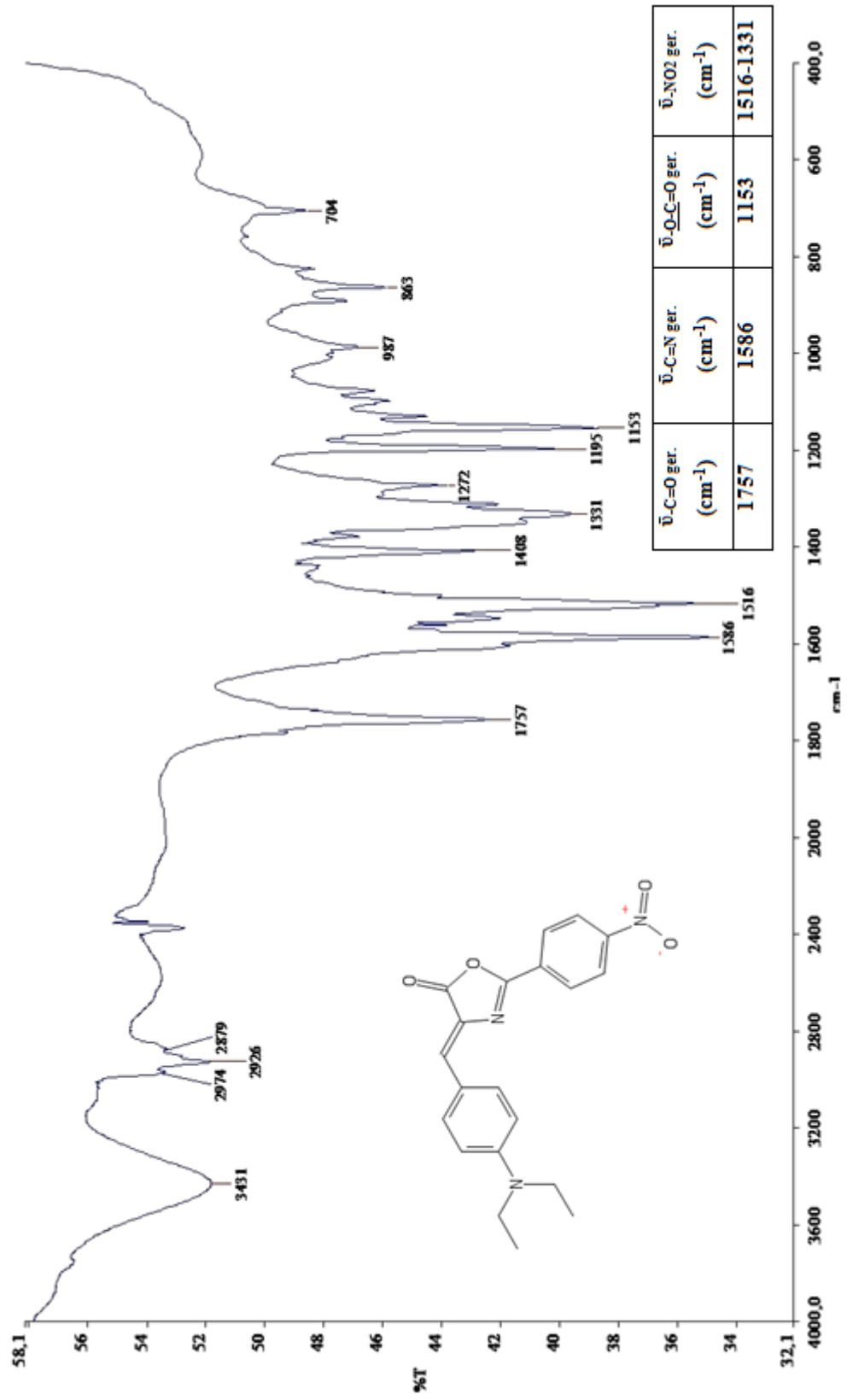
Sekil 3.1 PvRO-1 türevinin FT-IR spekturumu



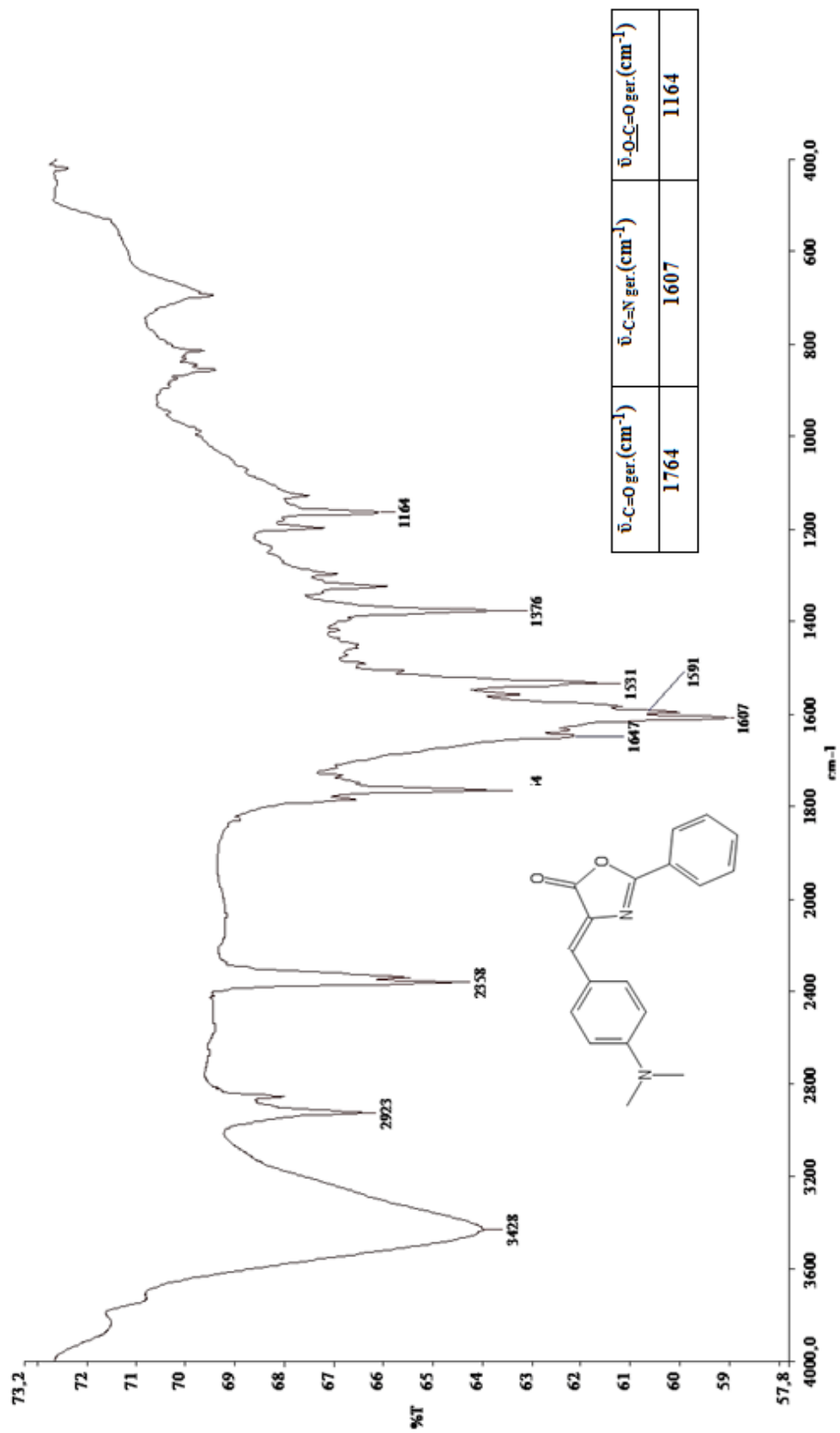
Şekil 3.2 PyRO-3 türevinin FT-IR spekturumu



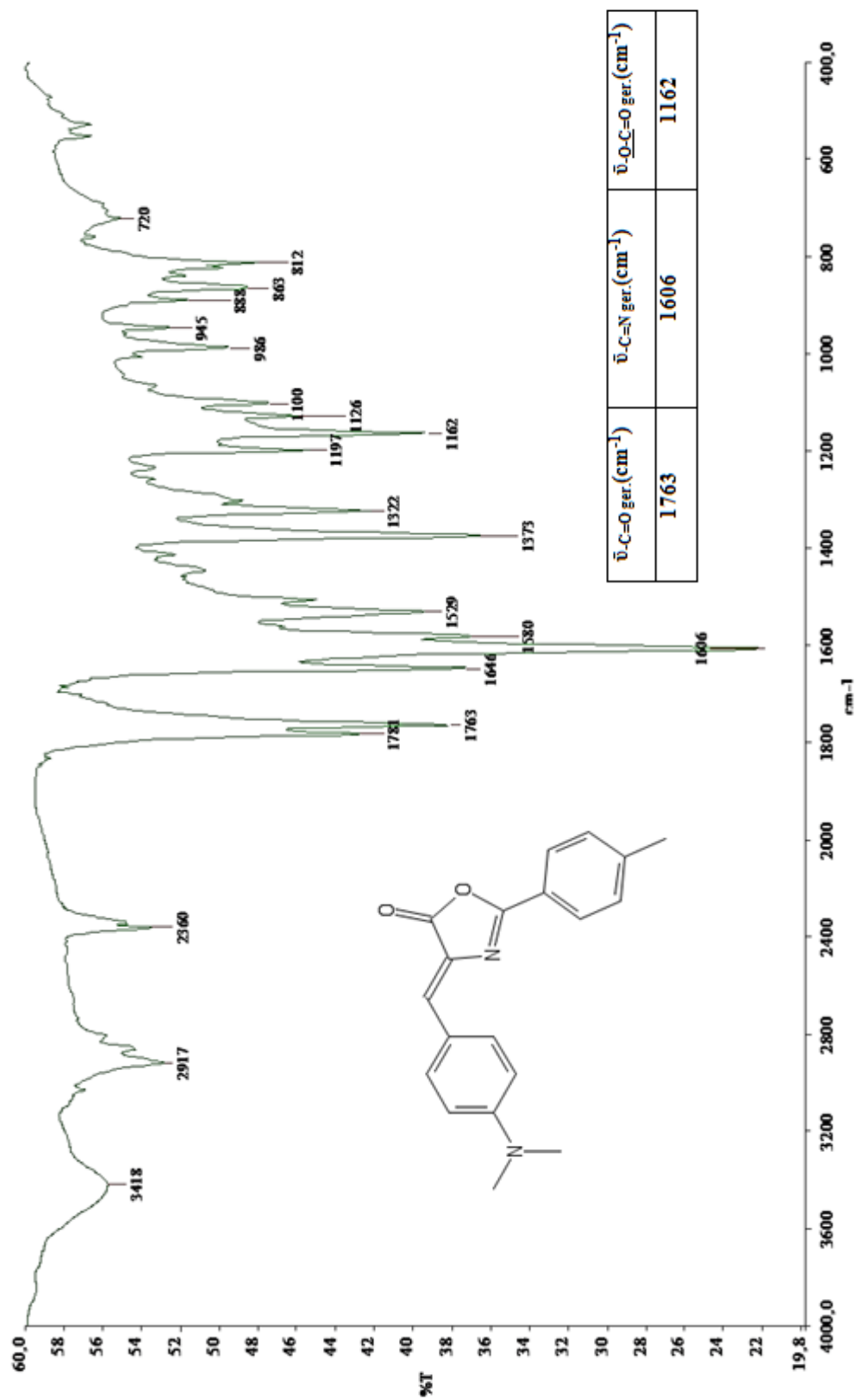
Ş Şekil 3.3 PyRO-2 türevinin FT-IR spekturumu



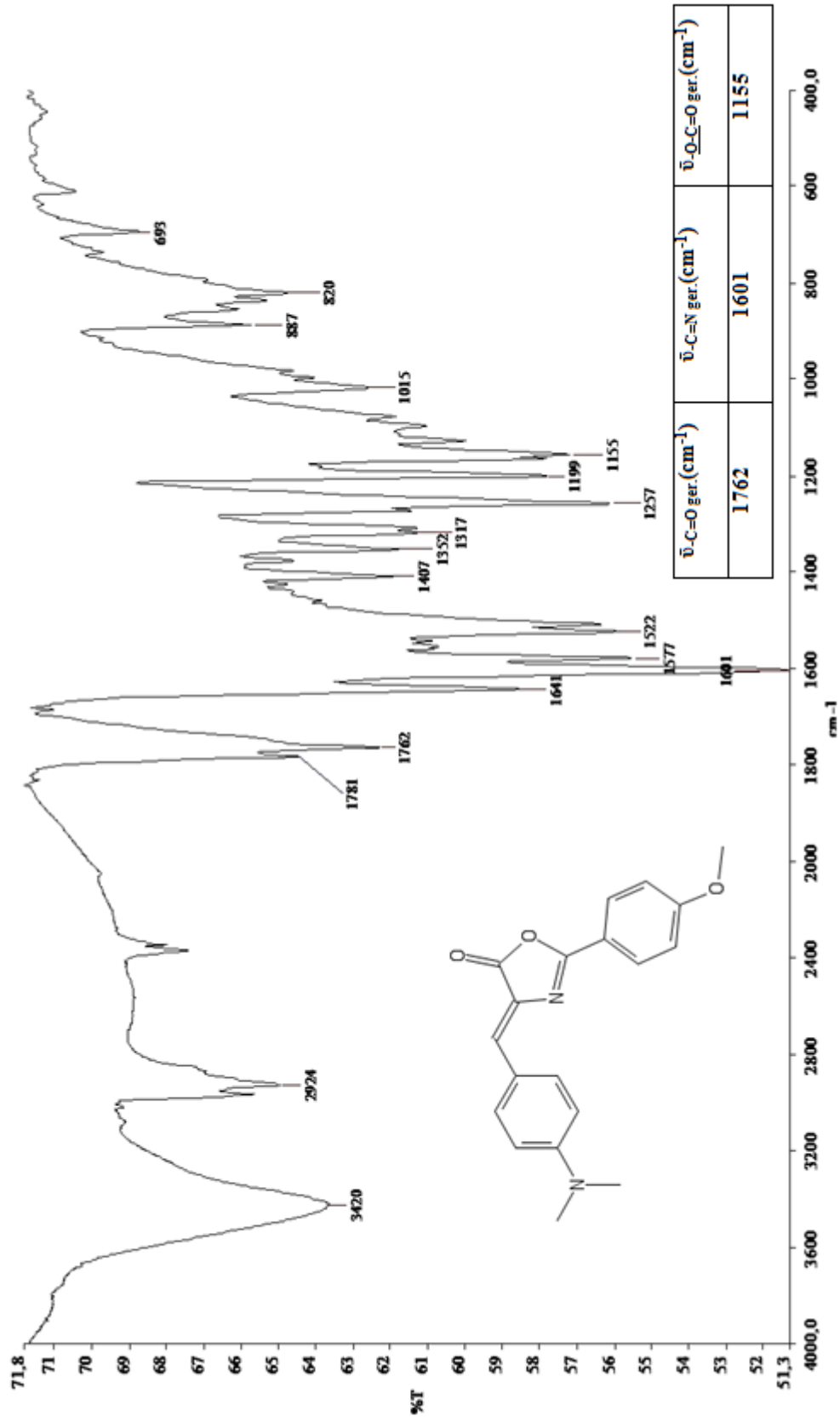
Şekil 3.3 PyRO-4 türevinin FT-IR spekturumu



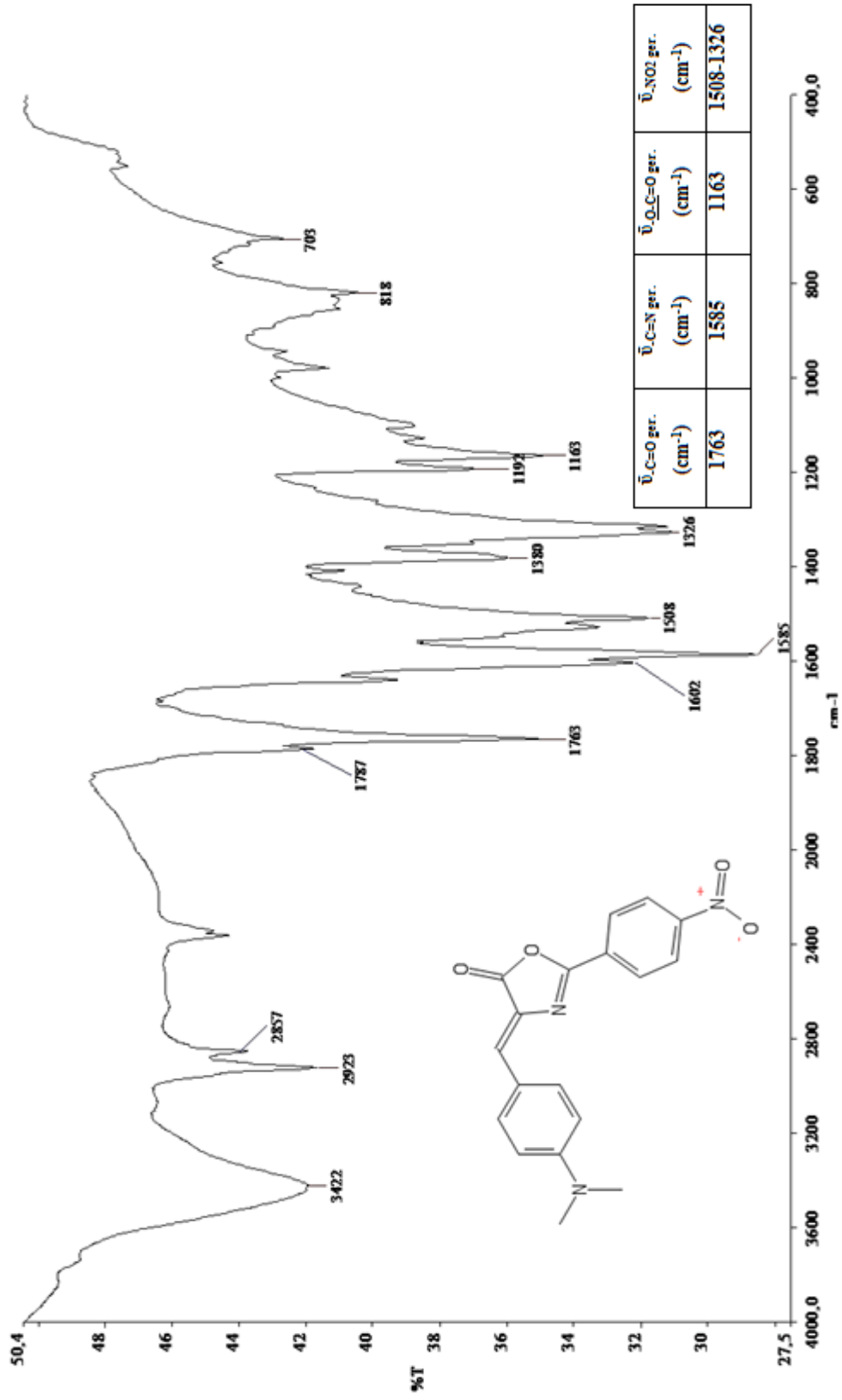
Şekil 3.4 PyTH-1 türevinin FT-IR spekturumu



Şekil 3.5 PyTH-3 türevinin FT-IR spektrumu

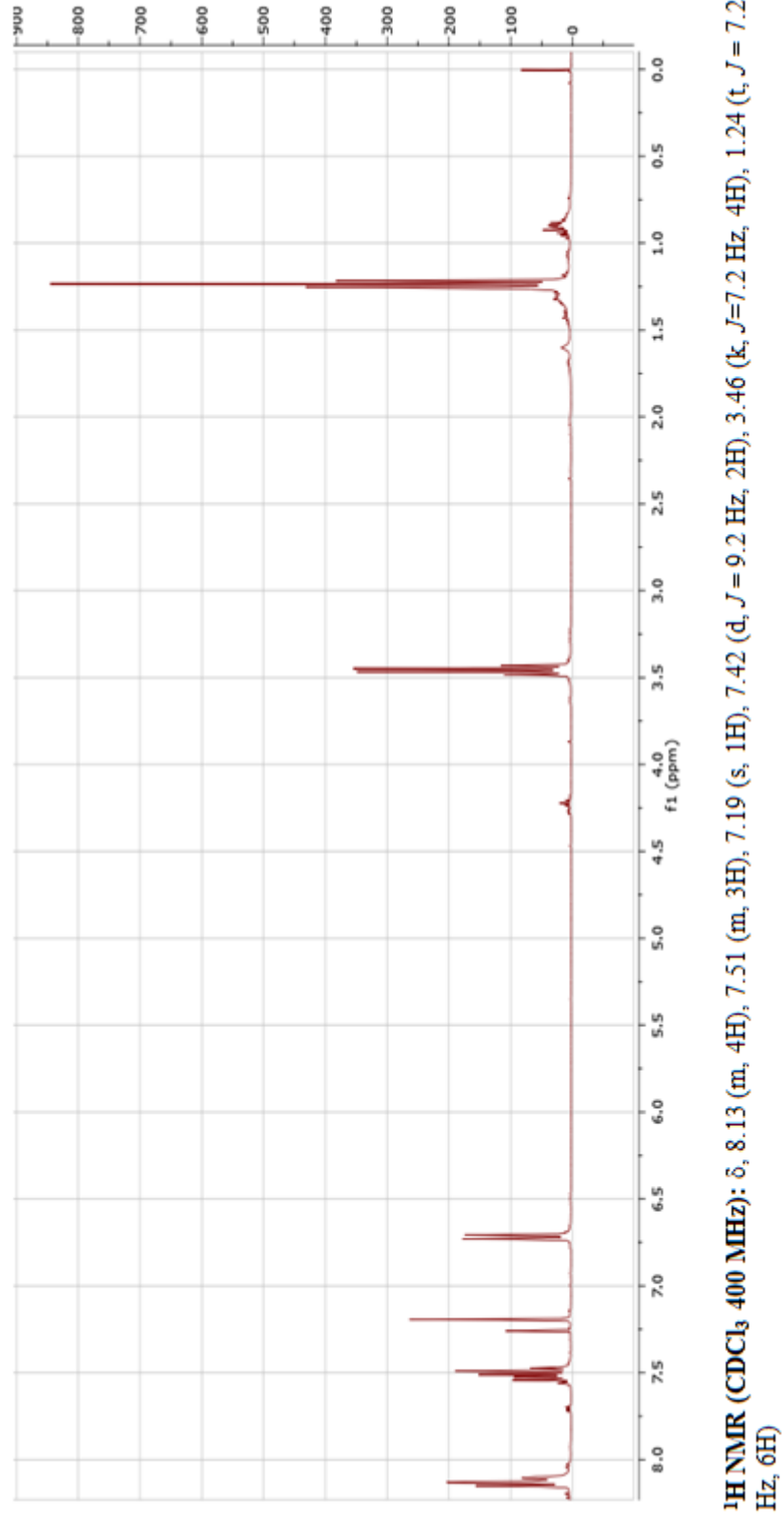


Şekil 3.6 PyTH-2 türevinin FT-IR spekturumu

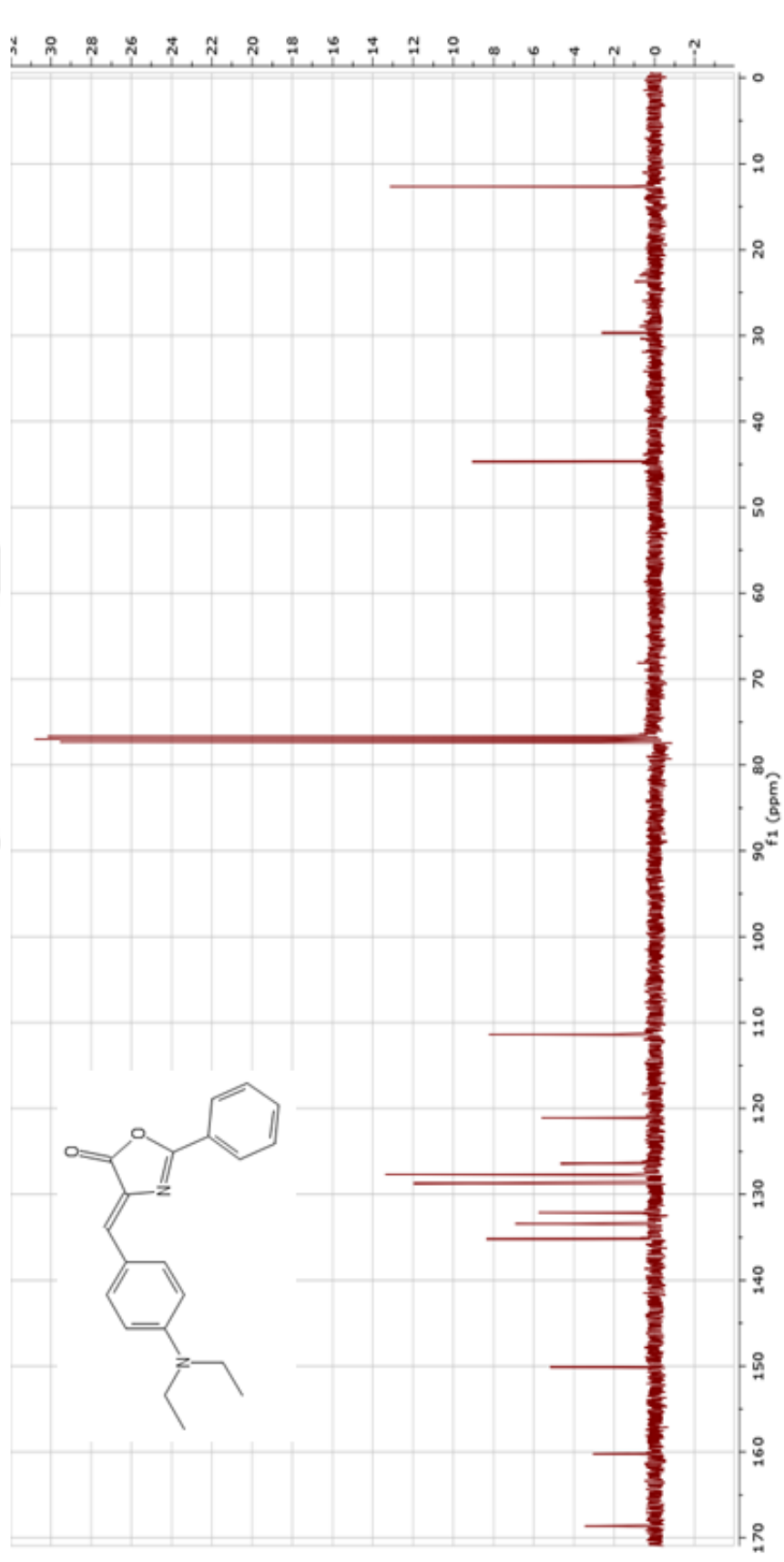


Şekil 3.7 PyTH-4 türevinin FT-IR spekturumu

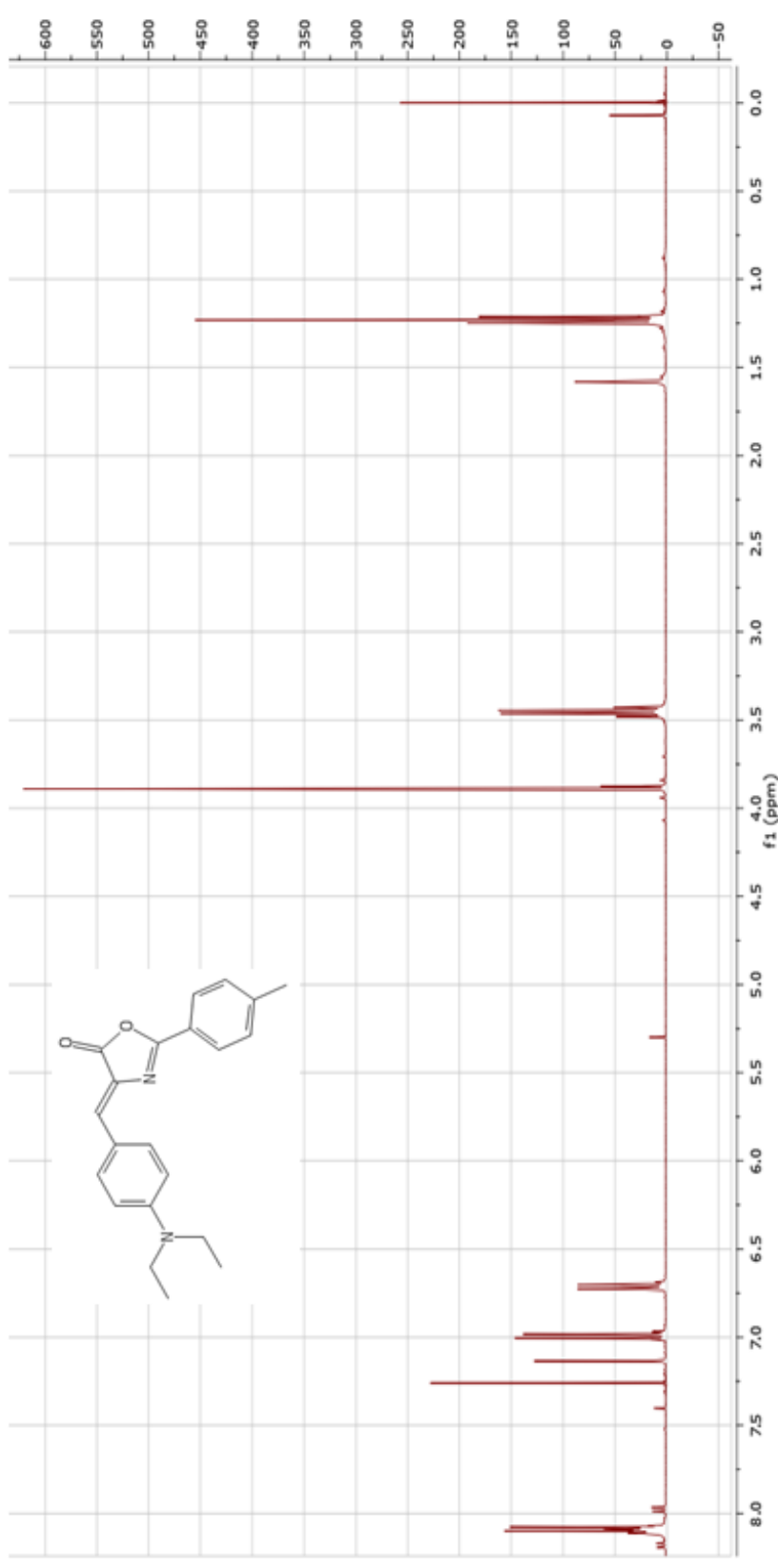
3.2 Sentezlenen Oksazol-5-on Bileşiklerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR Spektrum ve Analizleri



Şekil 3.8 PyRO-1 türevinin ^1H NMR spektrumu

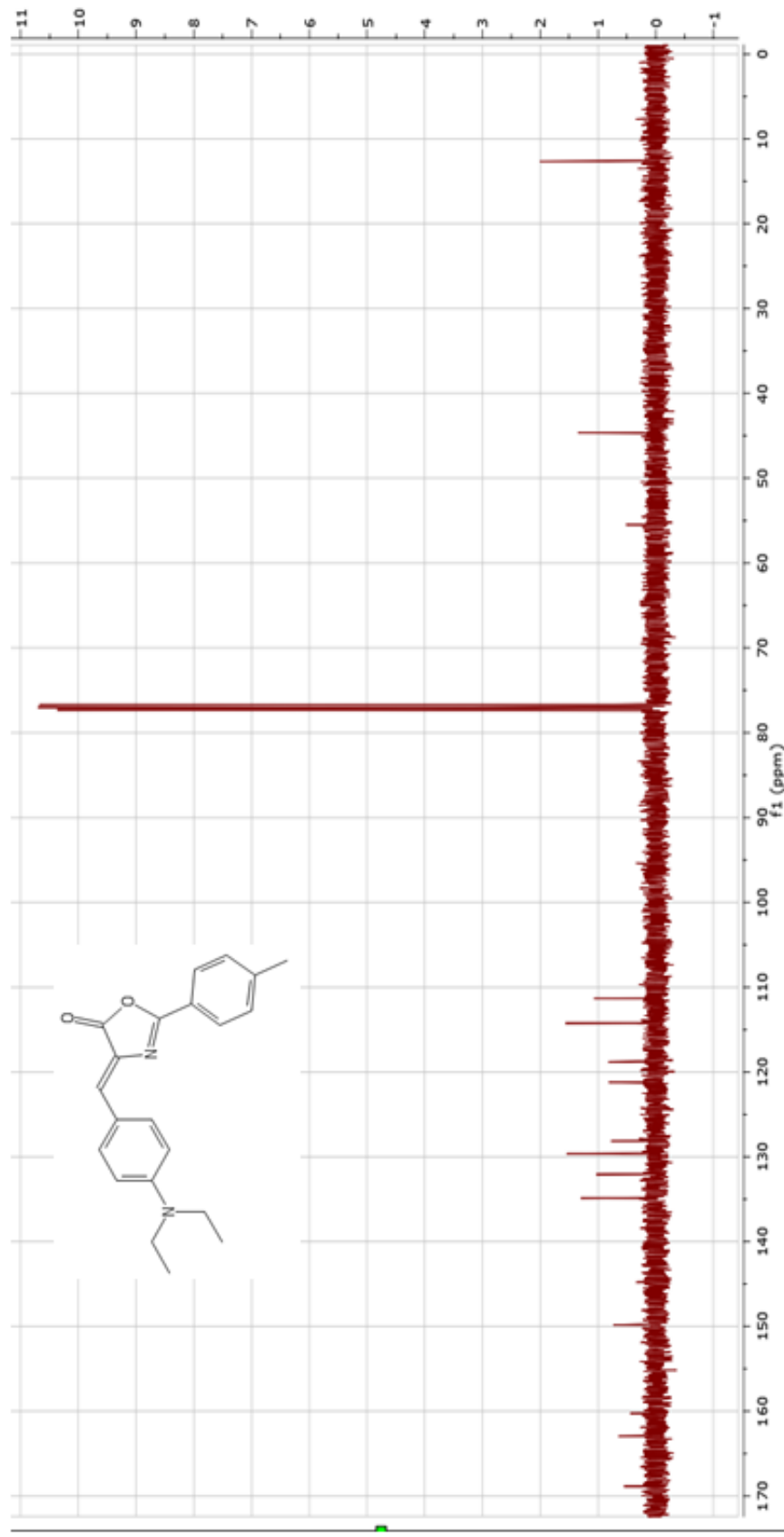


Şekil 3.9 PyRO-1 türevinin ¹³C NMR spektrumu

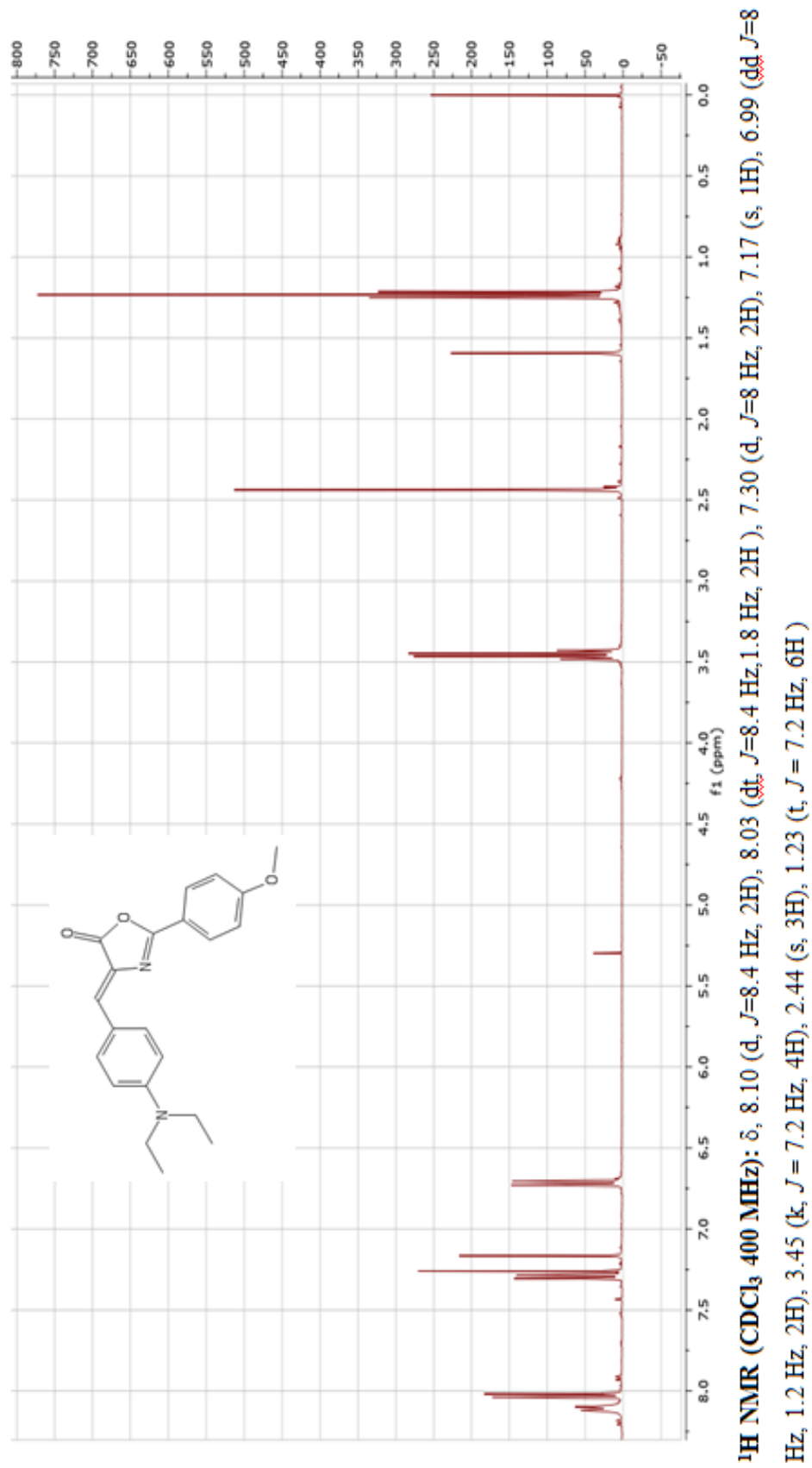


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ , 8.09 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (dd, $J=6.8$ Hz, 2.2 Hz, 2H), 6.71 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (k, $J=7.2$ Hz, 4H) 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 6H)

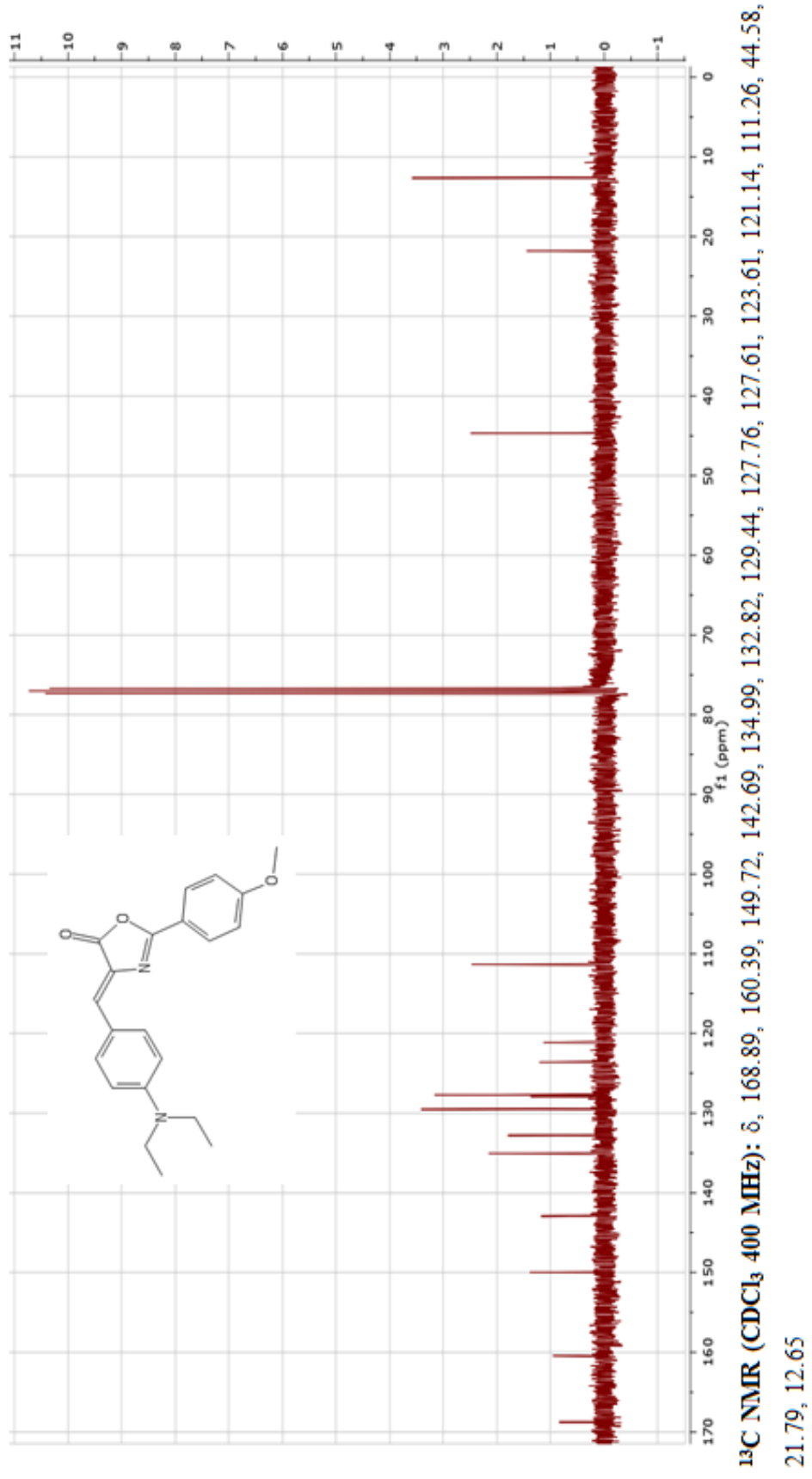
Şekil 3.10 PyRO-3 türevinin ^1H NMR spektrumu



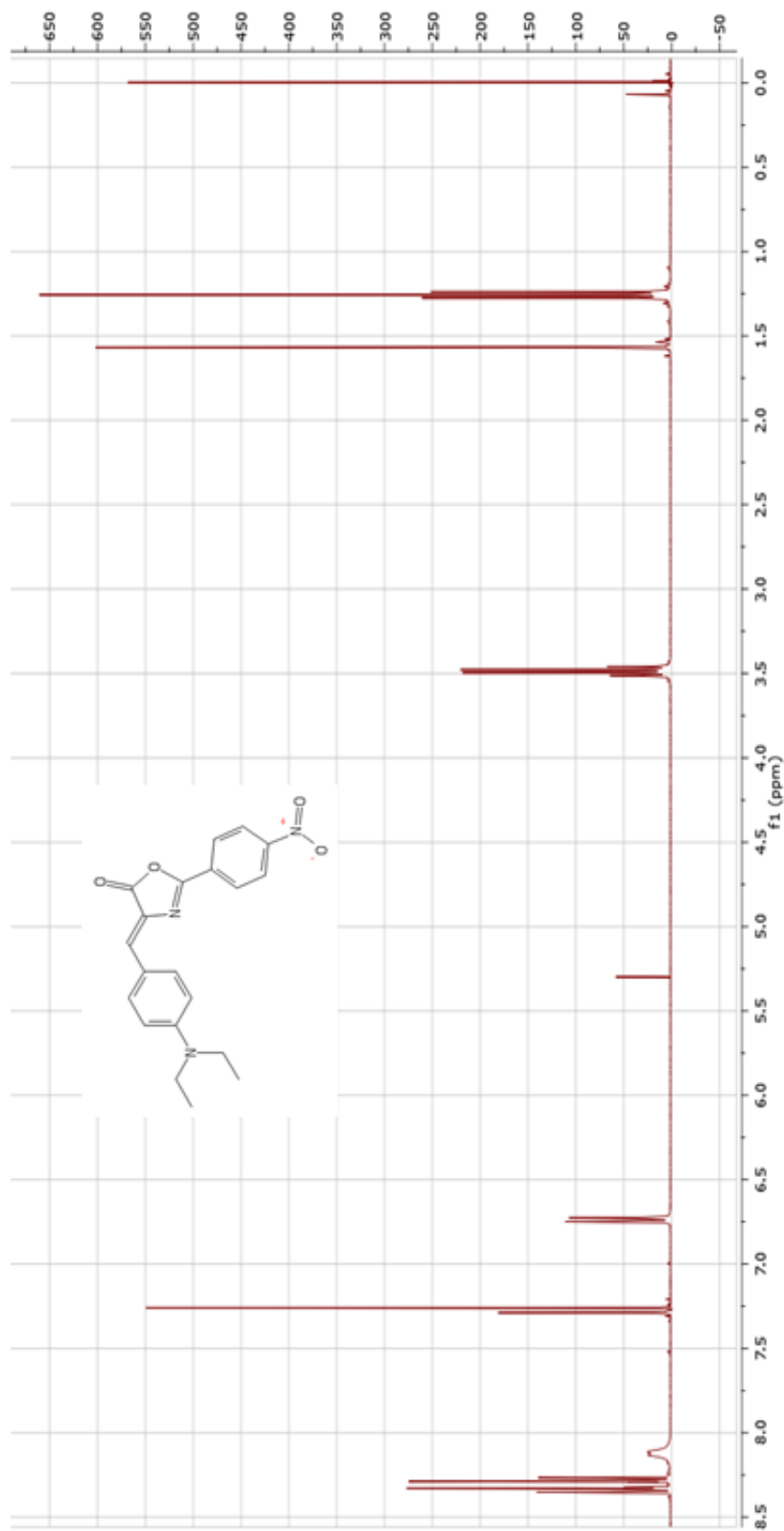
Şekil 3.11 PyRO-3 türevinin ^{13}C NMR spektrumu



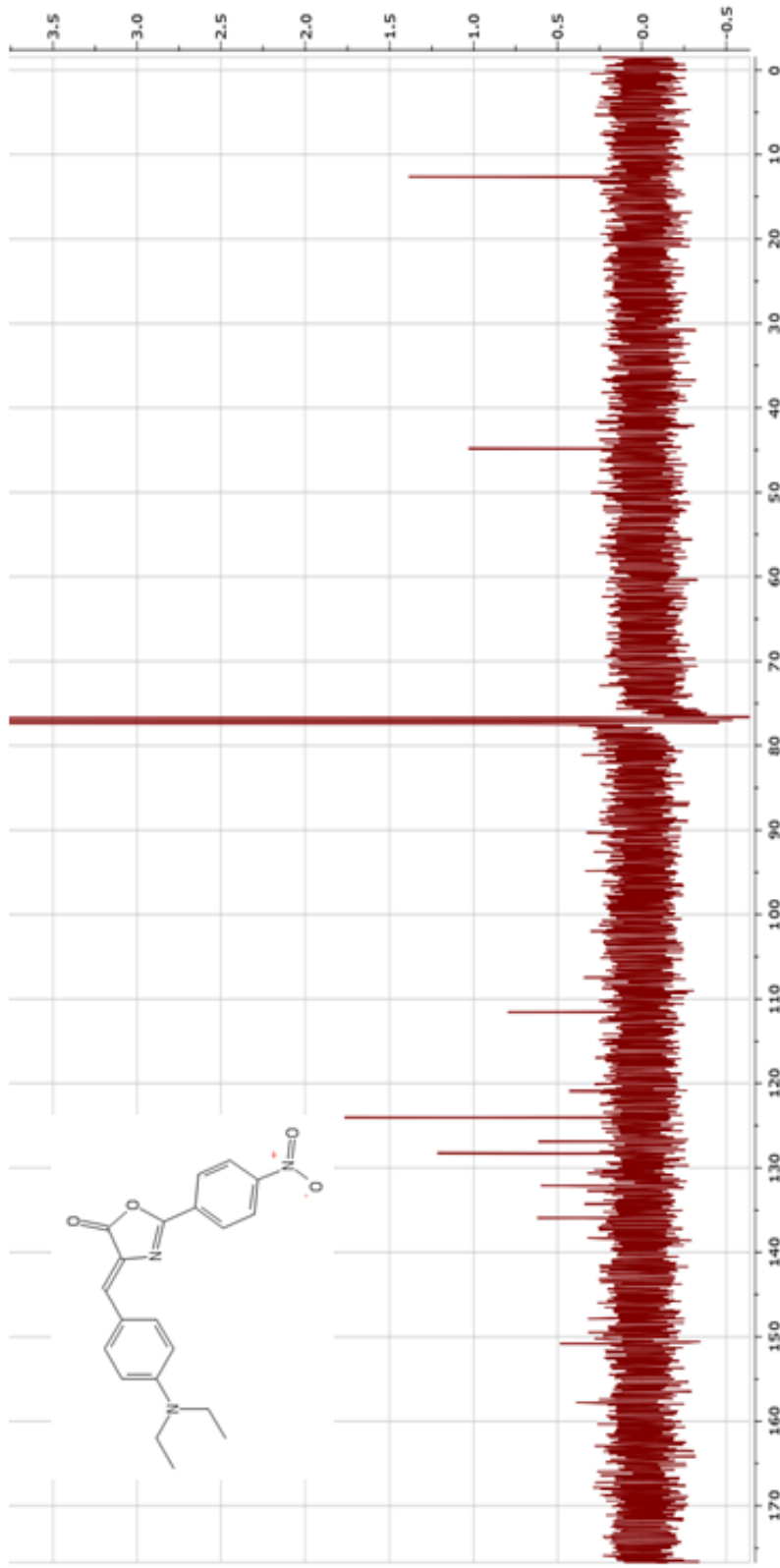
Şekil 3.12 PyRO-2 türevinin ¹H NMR spektrumu



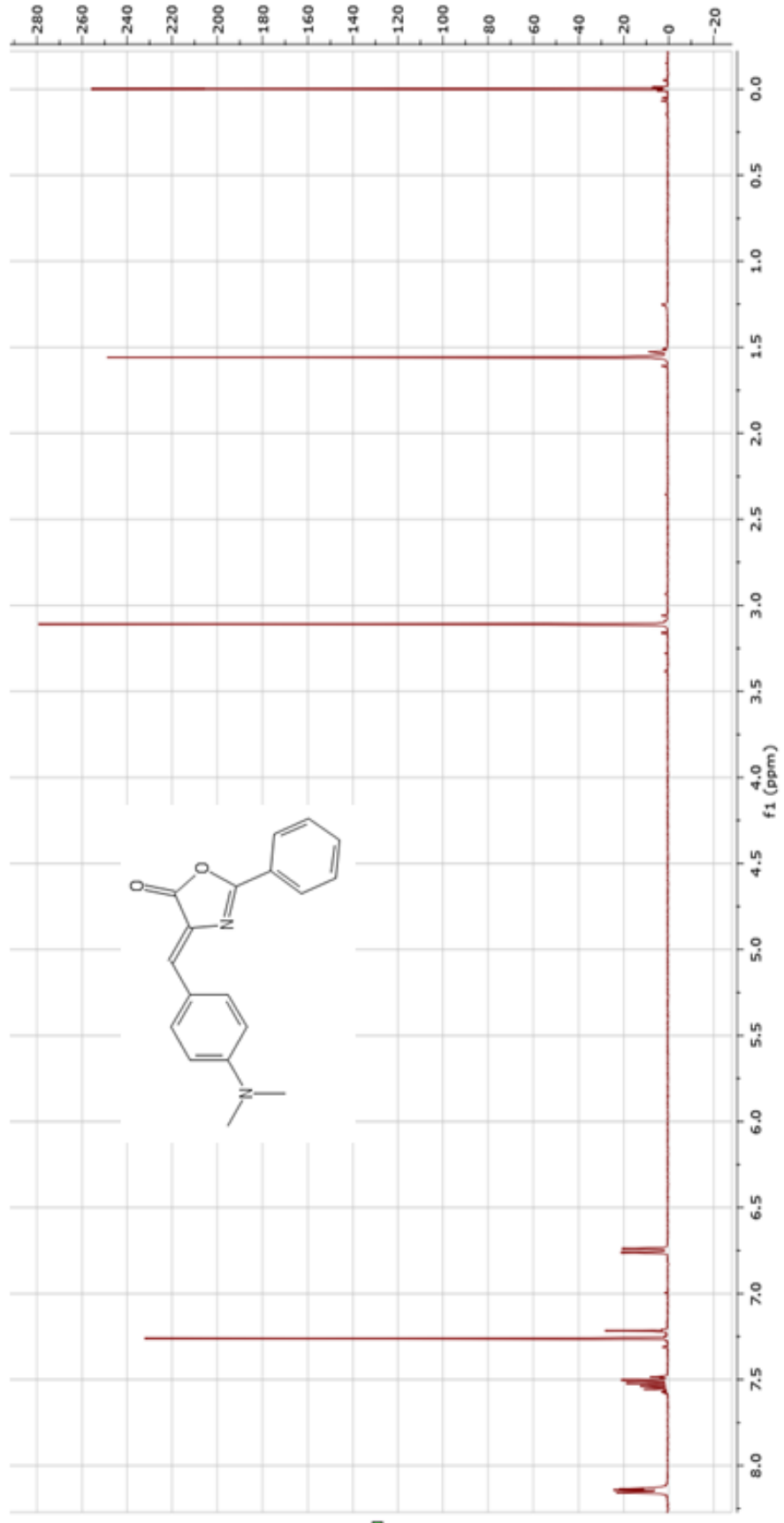
Şekil 3.13 PyRO-2 türevinin ^{13}C NMR spektrumu



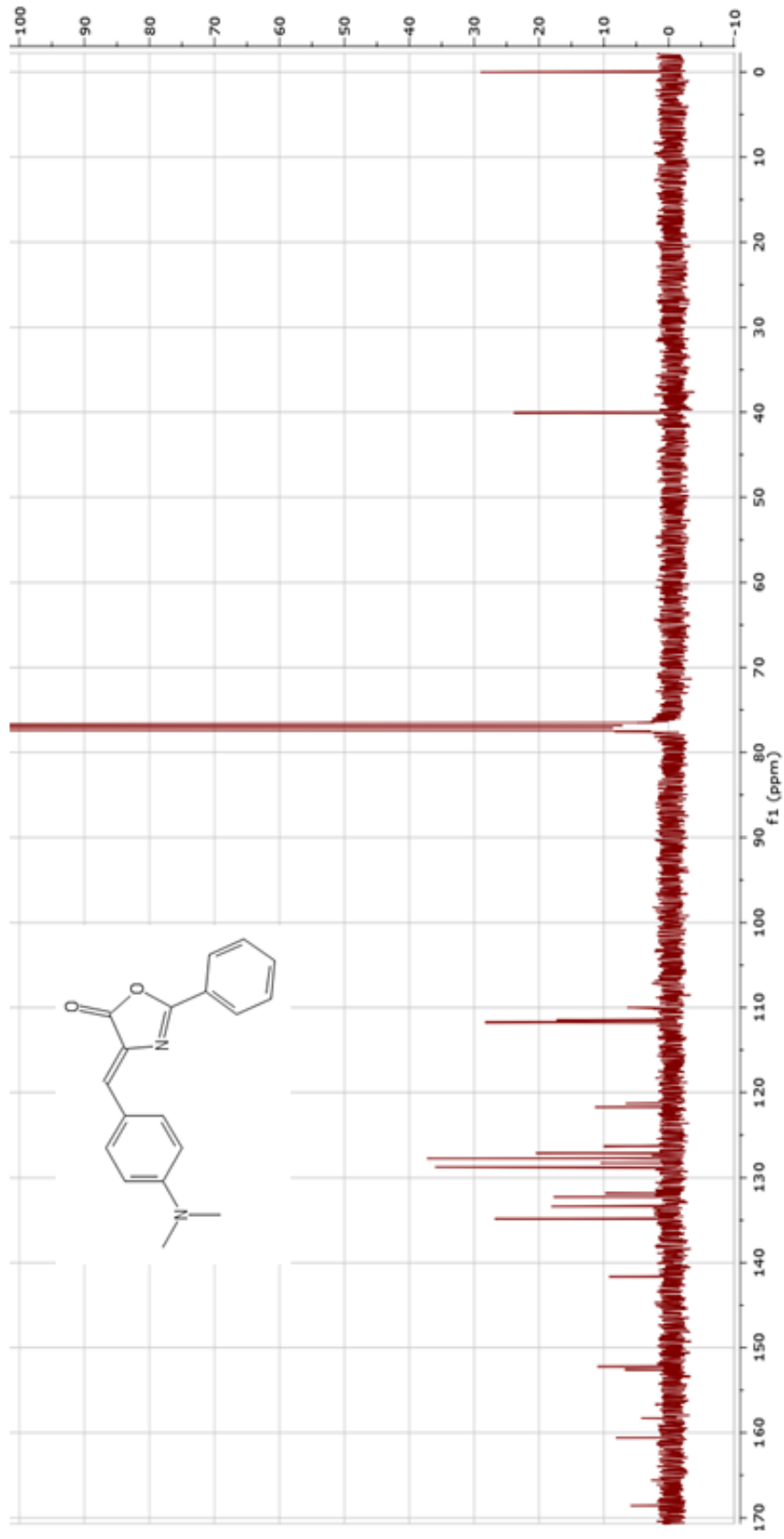
Şekil 3.14 PyRO-4 türevinin ^1H NMR spektrumu



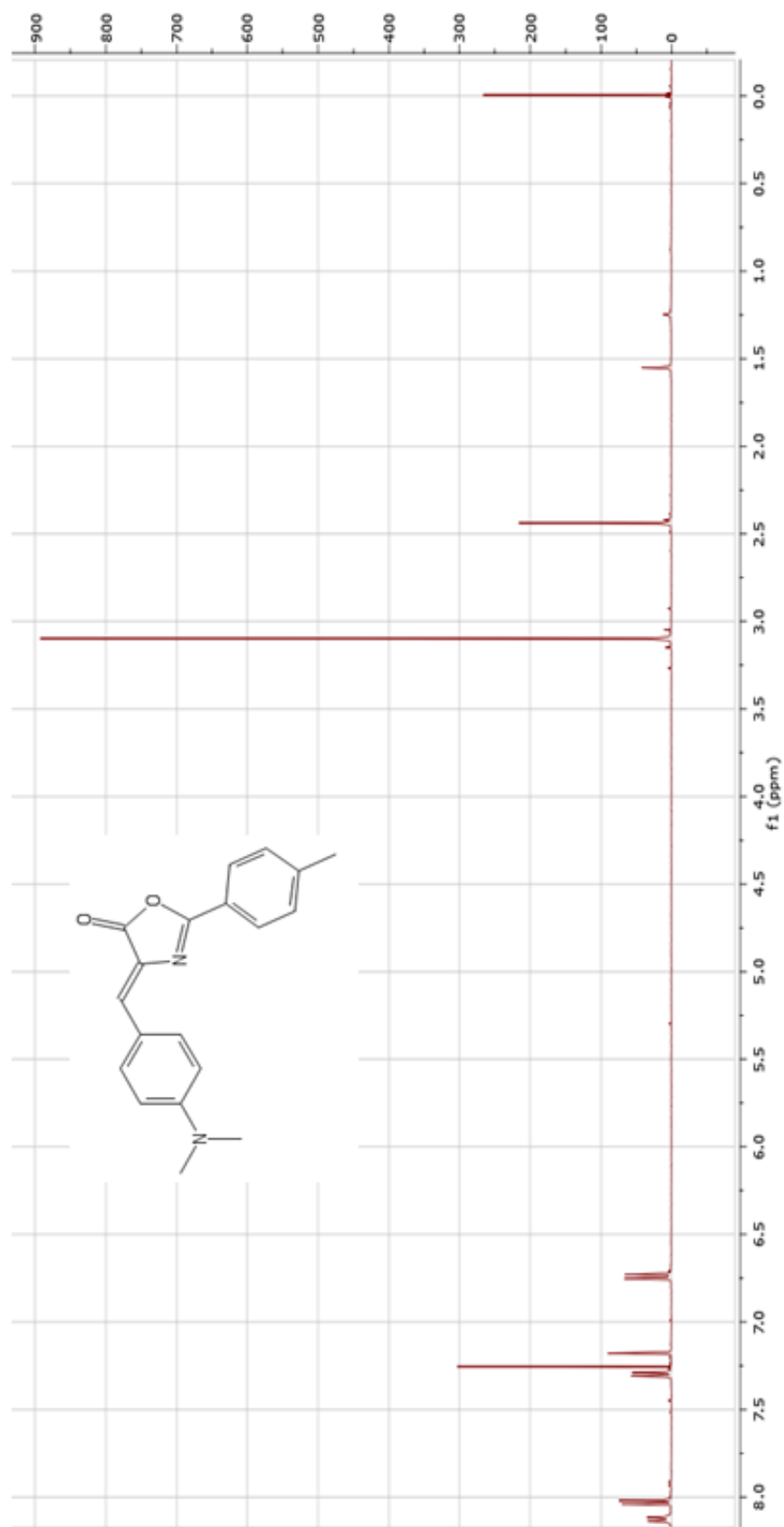
Şekil 3.15 PyRO-4 türevinin ¹³C NMR spektrumu



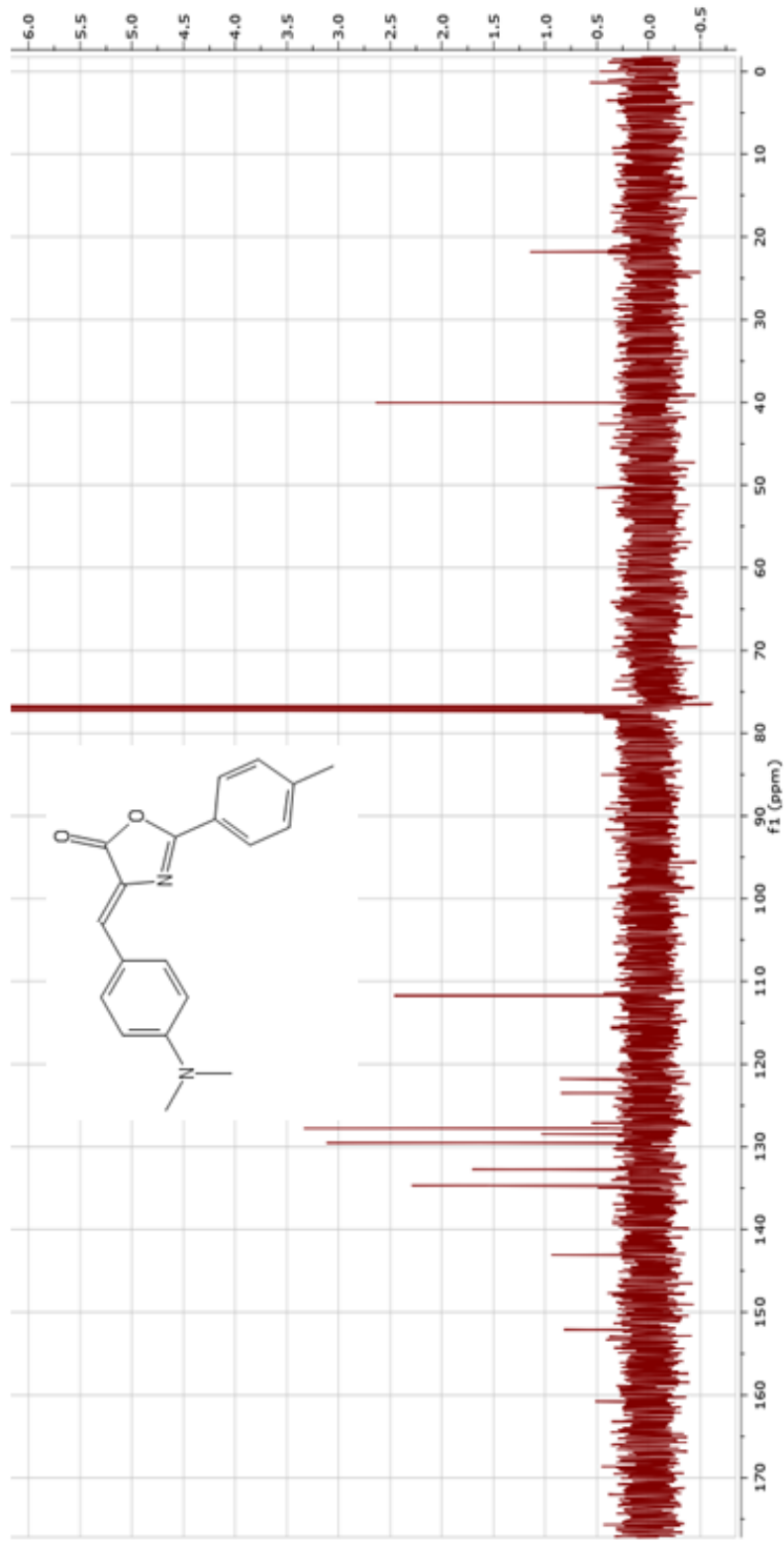
Şekil 3.16 PyTH-1 türevinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 3.17 PyTH-1 türevinin ^{13}C NMR spektrumu

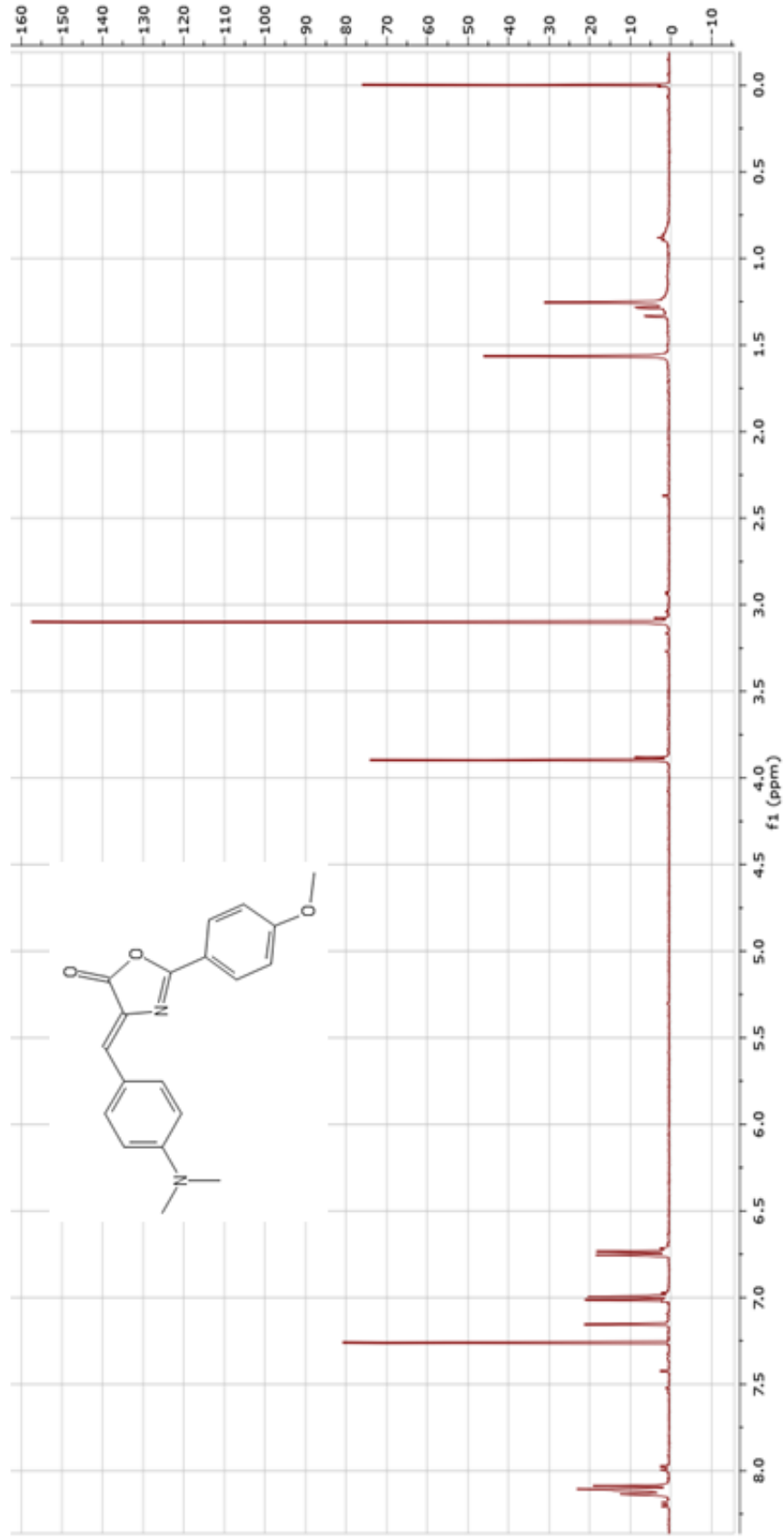


Şekil 3.18 PyTH-3 türevinin ¹H NMR spektrumu

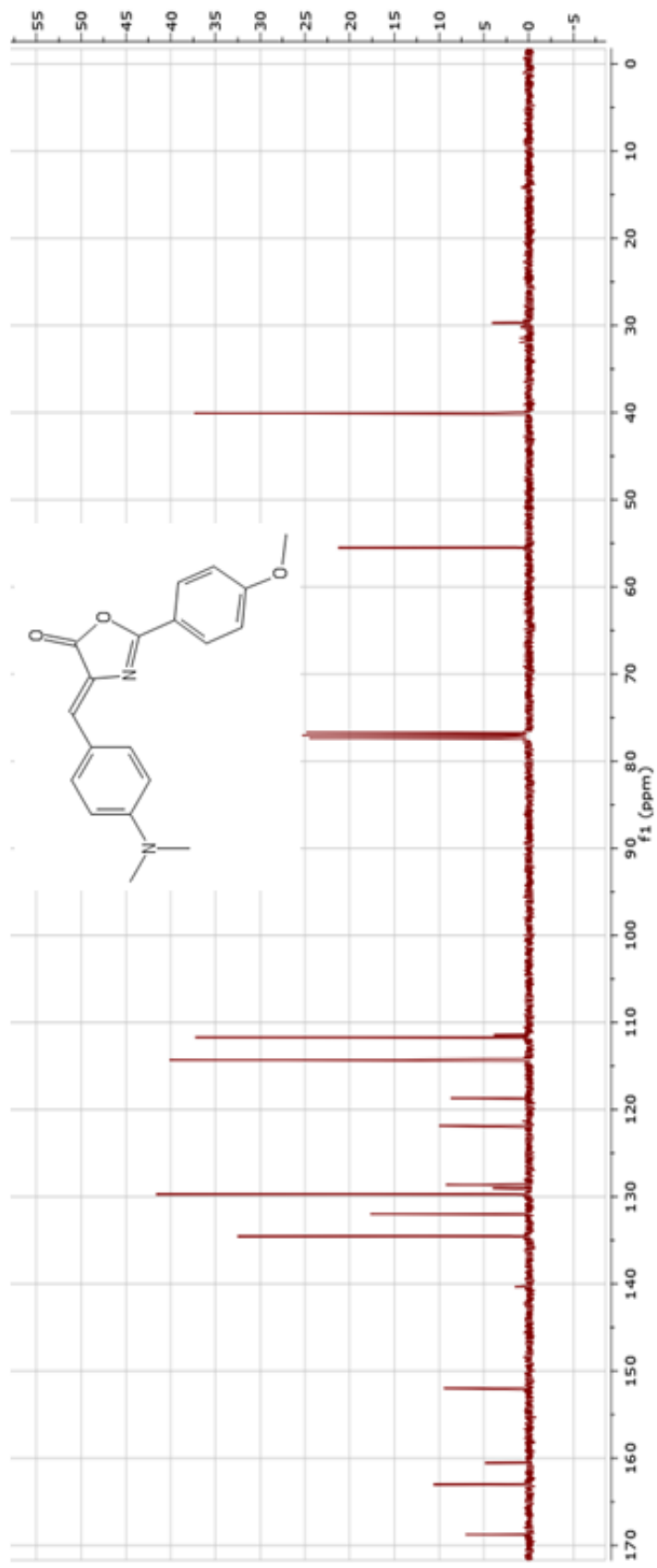


^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ , 168.64, 160.78, 152.15, 134.60, 132.76, 129.43, 127.77, 127.06, 123.71, 121.88, 111.72, 111.43, 40.01, 21.81.

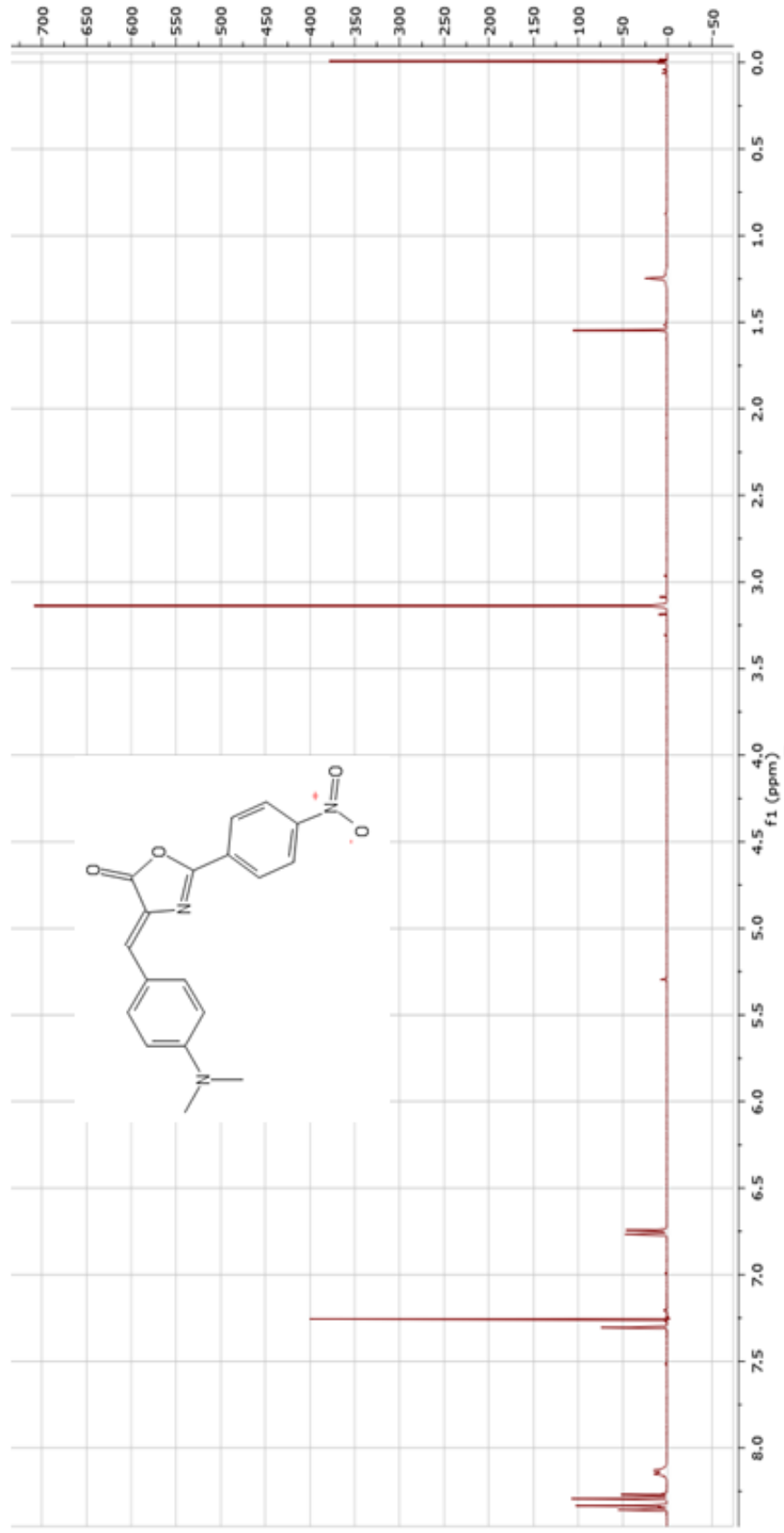
Şekil 3.19 PyTH-3 türevinin ^{13}C NMR spektrumu



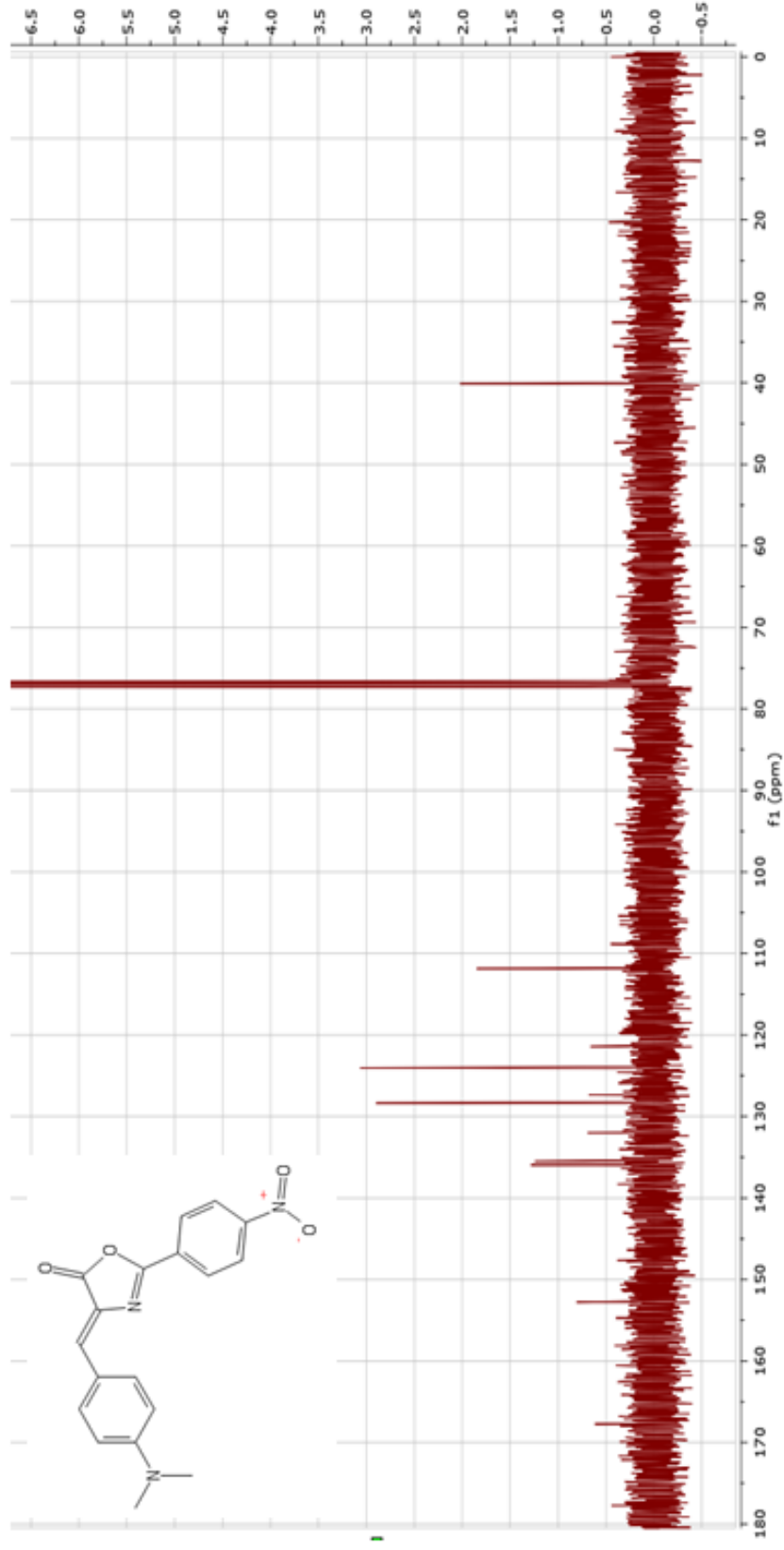
Şekil 3.20 PyTH-2 türevinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.21 PyTH-2 türevinin ^{13}C NMR spektrumu

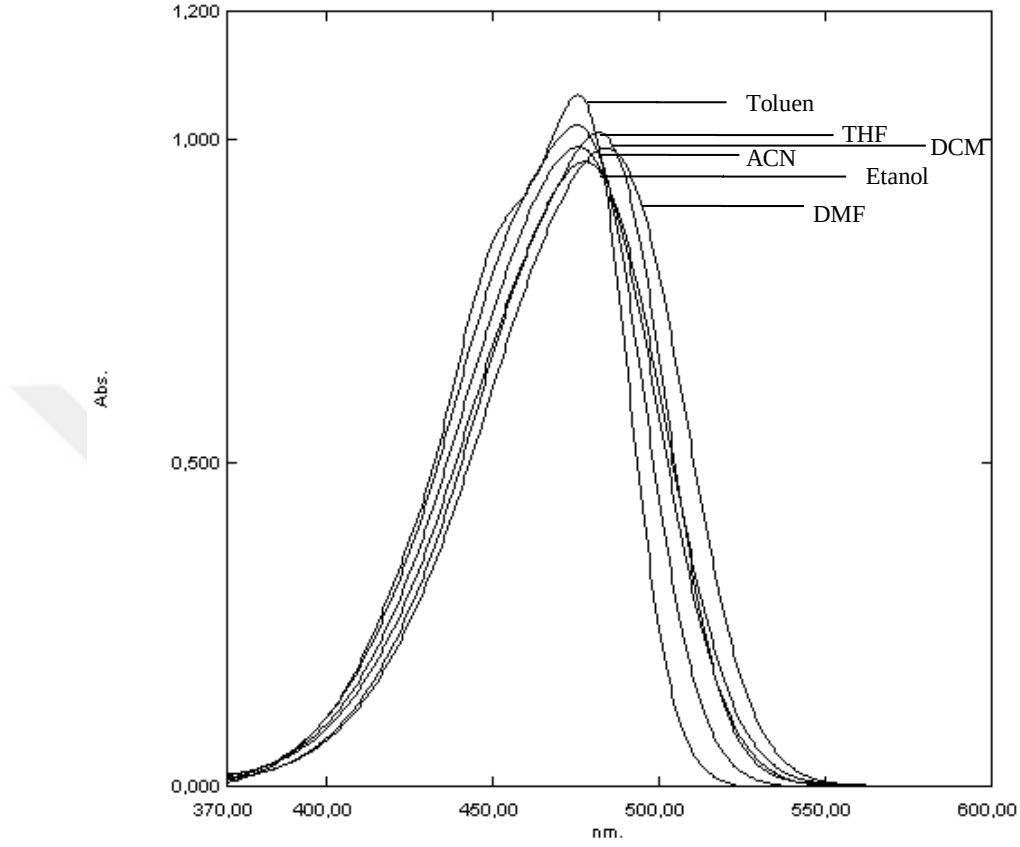


Şekil 3.22 PyTH-4 türevinin $^1\text{H NMR}$ spektrumu

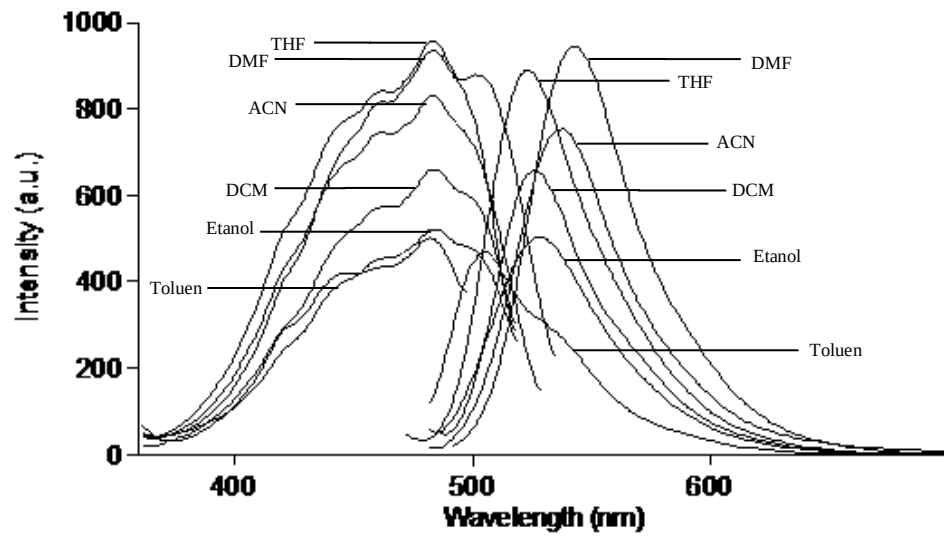


Şekil 3.23 PyTH-4 türevinin ^{13}C NMR spektrumu

3.3 Sentezlenen Oksazol-5-on Bileşiklerinin UV-Vis Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon Spektrum Analizleri



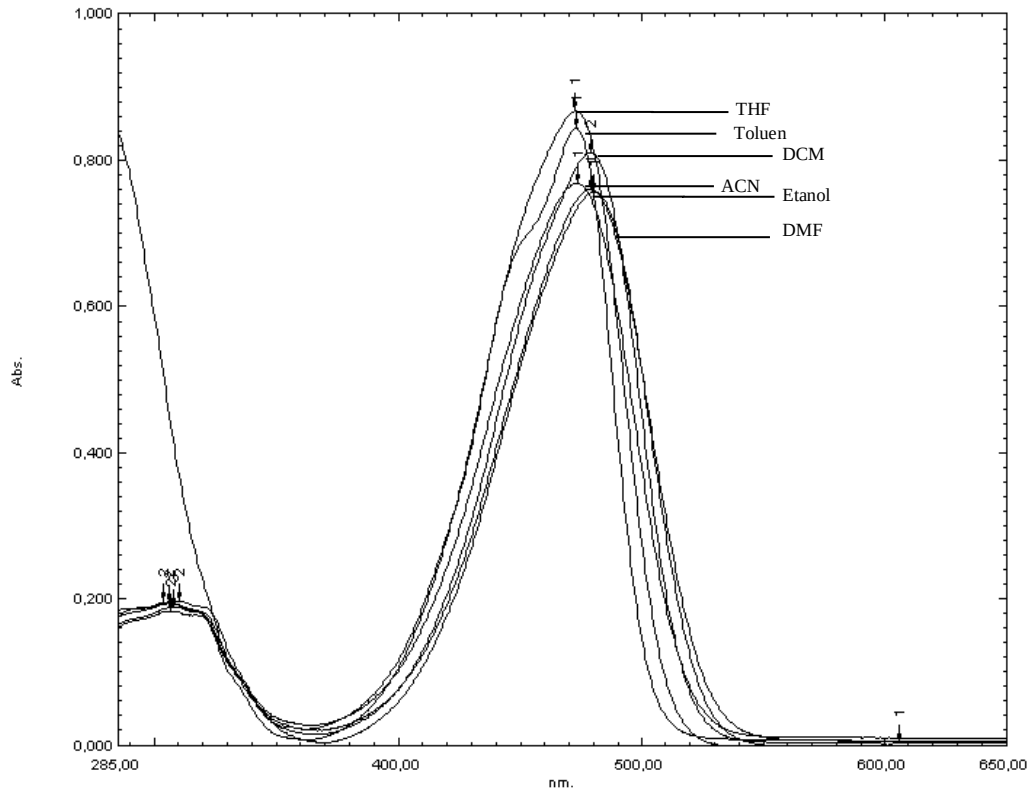
Şekil 3.24 PyRO-1 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları



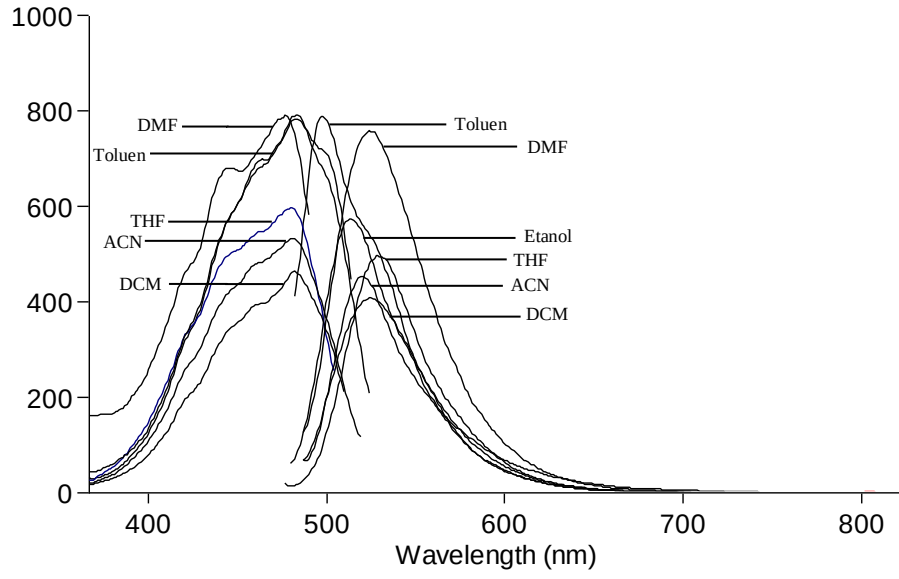
Şekil 3.25 PyRO-1 türevinin farklı çözücüler içerisinde eksitasyon ve emisyon spektrumları

Tablo 3.1 PyRO-1 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorbans, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri

Solvent	$\lambda_{\max}^{\text{abs.}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{f}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{ex}}$ (nm)	$\Delta\lambda$ (nm)	ϵ $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ $\times(10^4)$	ϕ_F	τ_0 (ns)	τ_f (ps)	k_r	k_{nr}
THF	475	523	483	48	5,13	0,0046	0,100	0,461	9,98	2160,6
DCM	483	525	483	42	5,04	0,0034	0,118	0,402	8,45	2476,0
ACN	475	537	482	62	4,90	0,0039	0,116	0,453	8,62	2201,1
DMF	483	542	459	59	4,90	0,0054	0,120	0,648	8,33	1535,2
Ethanol	478	527	484	49	4,80	0,0027	0,095	0,256	10,53	3889,6
Toluene	475	504	483	29	5,30	0,0026	0,077	0,201	12,91	4951,2



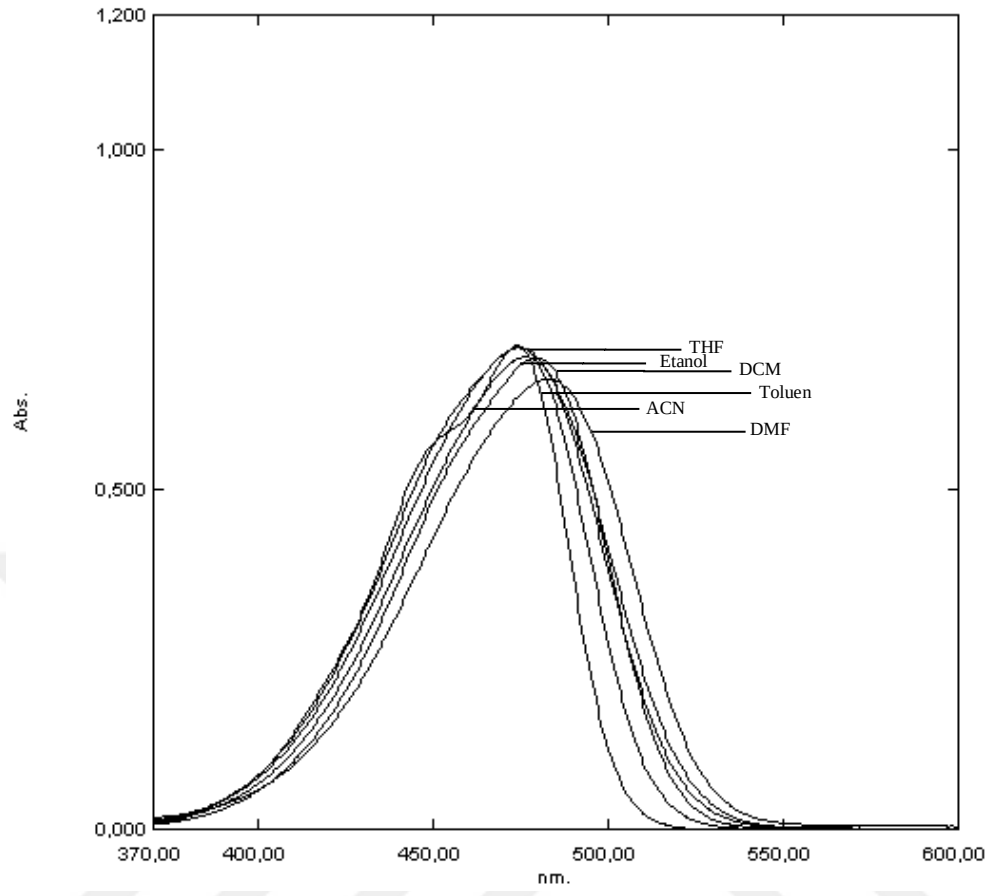
Şekil 3.26 PyRO-2 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları



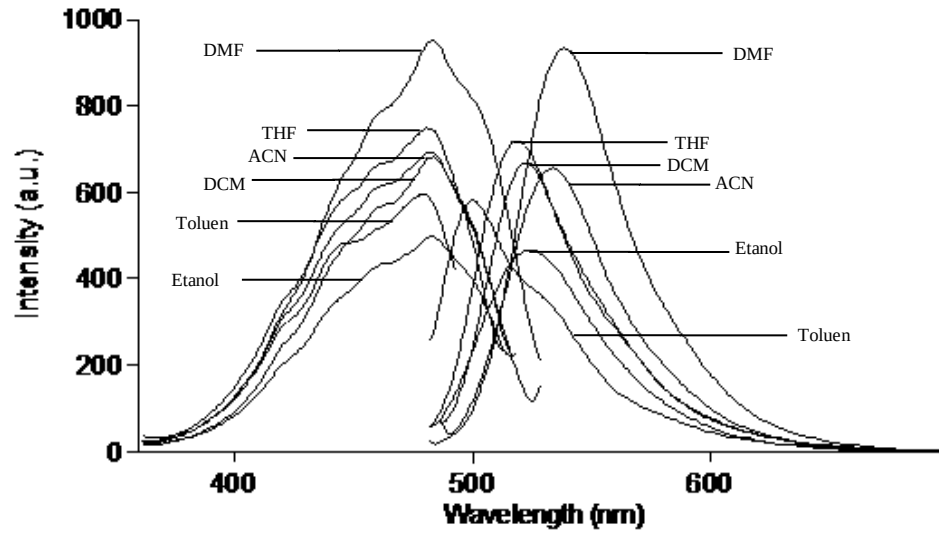
Şekil 3.27 PyRO-2 türevinin farklı çözücüler içerisinde eksitasyon ve emisyon spektrumları

Tablo 3.2 PyRO-2 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorbans, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri

Solvent	$\lambda_{\max}^{\text{abs.}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{f}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{ex}}$ (nm)	$\Delta\lambda$ (nm)	ϵ $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ $\times(10^4)$	ϕ_F	τ_0 (ns)	τ_f (ps)	k_r	k_{nr}
THF	473	513	479	40	4,20	0,0036	0,120	0,433	8,31	2300,1
DCM	478	519	483	41	4,05	0,0030	0,133	0,400	7,50	2491,2
ACN	471	528	480	57	3,80	0,0032	0,121	0,386	8,30	2584,4
DMF	480	533	482	53	3,80	0,0011	0,138	0,151	7,27	6603,4
Ethanol	478	524	482	46	3,80	0,0053	0,129	0,683	7,76	1456,6
Toluene	473	498	477	25	4,20	0,0057	0,113	0,643	8,86	1546,3



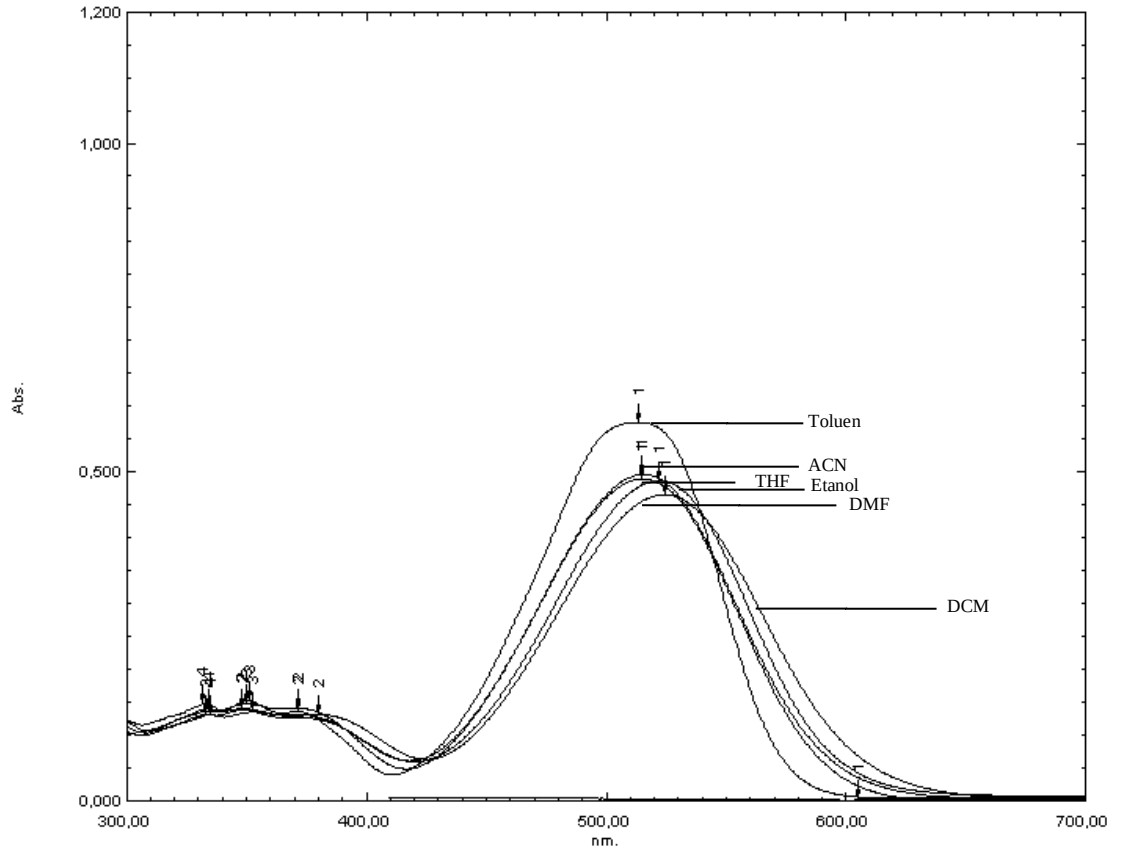
Şekil 3.28 PyRO-3 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları



Şekil 3.29 PyRO-3 türevinin farklı çözücüler içerisinde eksitasyon ve emisyon spektrumları

Tablo 3.3 PyRO-3 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorpsiyon, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri

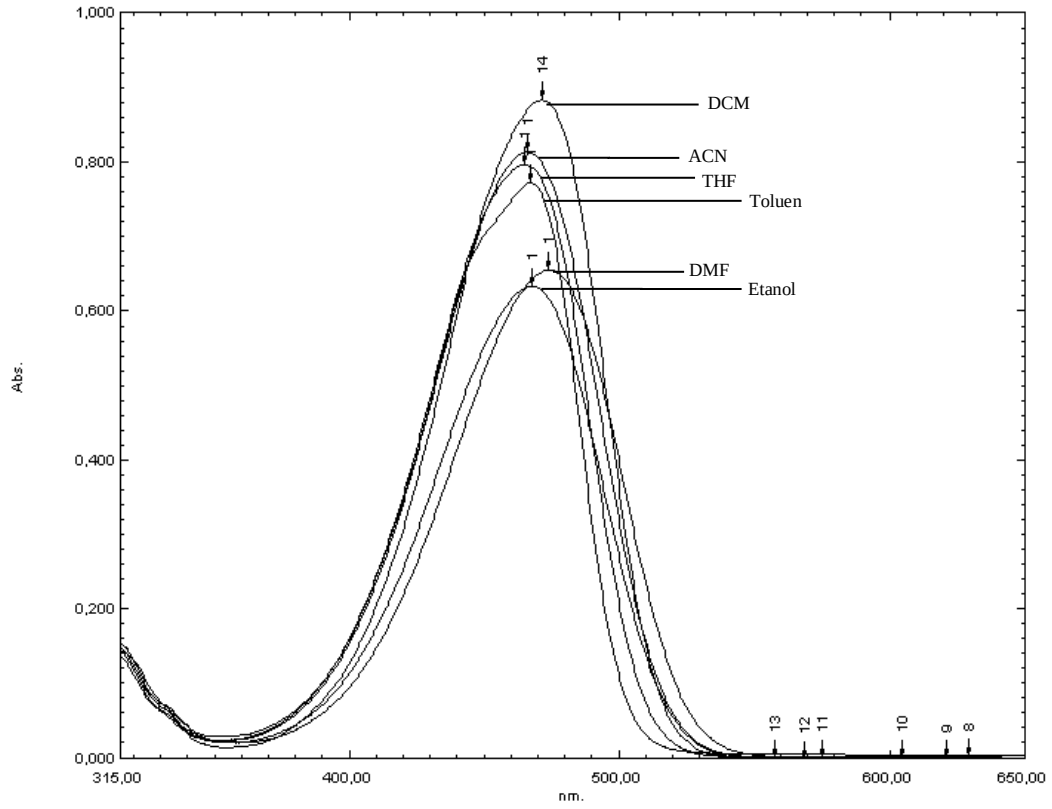
Solvent	$\lambda_{\max}^{\text{abs.}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{f}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{ex}}$ (nm)	$\Delta\lambda$ (nm)	ϵ $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ $\times(10^4)$	ϕ_F	τ_0 (ns)	τ_f (ps)	k_r	k_{nr}
THF	475	518	480	43	3,55	0,0055	0,181	0,995	5,53	999,7
DCM	480	523	483	43	3,45	0,0052	0,134	0,699	7,44	1423,0
ACN	475	533	481	58	3,55	0,0046	0,138	0,634	7,26	1570,4
DMF	483	538	483	55	3,30	0,0080	0,171	1,368	5,85	724,9
Ethanol	475	522	482	47	3,40	0,0036	0,188	0,677	5,31	1470,9
Toluene	475	500	478	25	3,50	0,0049	0,098	0,482	1,16	2063,0



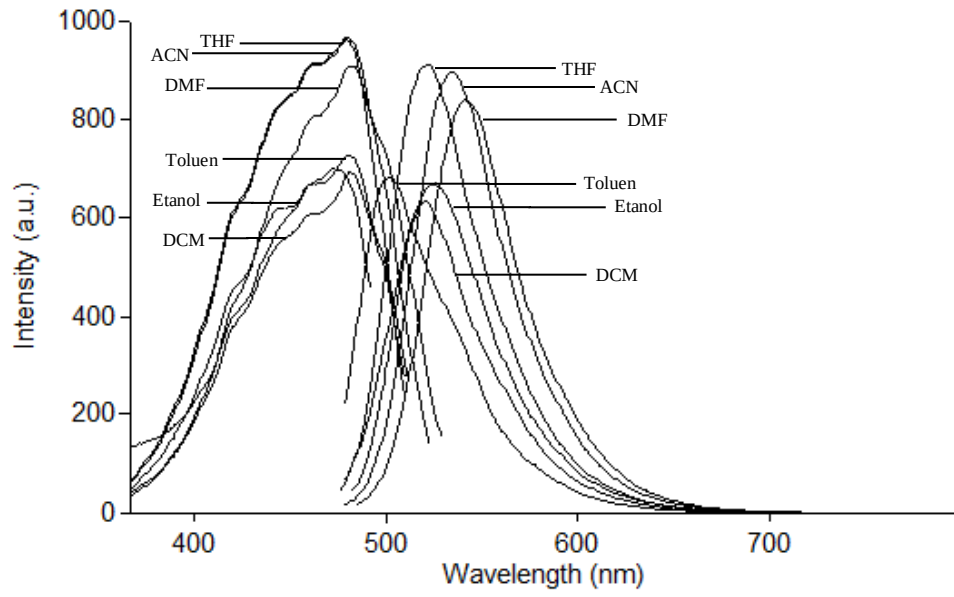
Şekil 3.30 PyRO-4 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları

Tablo 3.4 PyRO-4 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorpsiyon, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri

Solvent	$\lambda_{\max}^{\text{abs.}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{f}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{ex}}$ (nm)	$\Delta\lambda$ (nm)	ϵ $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ $\times(10^4)$	ϕ_F	τ_0 (ns)	τ_f (ps)	k_r	k_{nr}
THF	517	687	526	170	2,45	0,0160	0,363	5,804	2,76	169,5
DCM	525	700	533	175	2,60	0,0178	0,315	5,614	3,17	175,0
ACN	516	-	-	-	2,49	0,0845	0,336	28,405	2,97	32,2
DMF	524	-	-	-	2,35	0,0061	0,410	2,500	2,44	397,6
Ethanol	523	616	508	93	2,45	0,0199	0,371	7,387	2,69	132,7
Toluene	514	600	527	86	2,89	0,0137	0,272	3,730	3,68	264,7



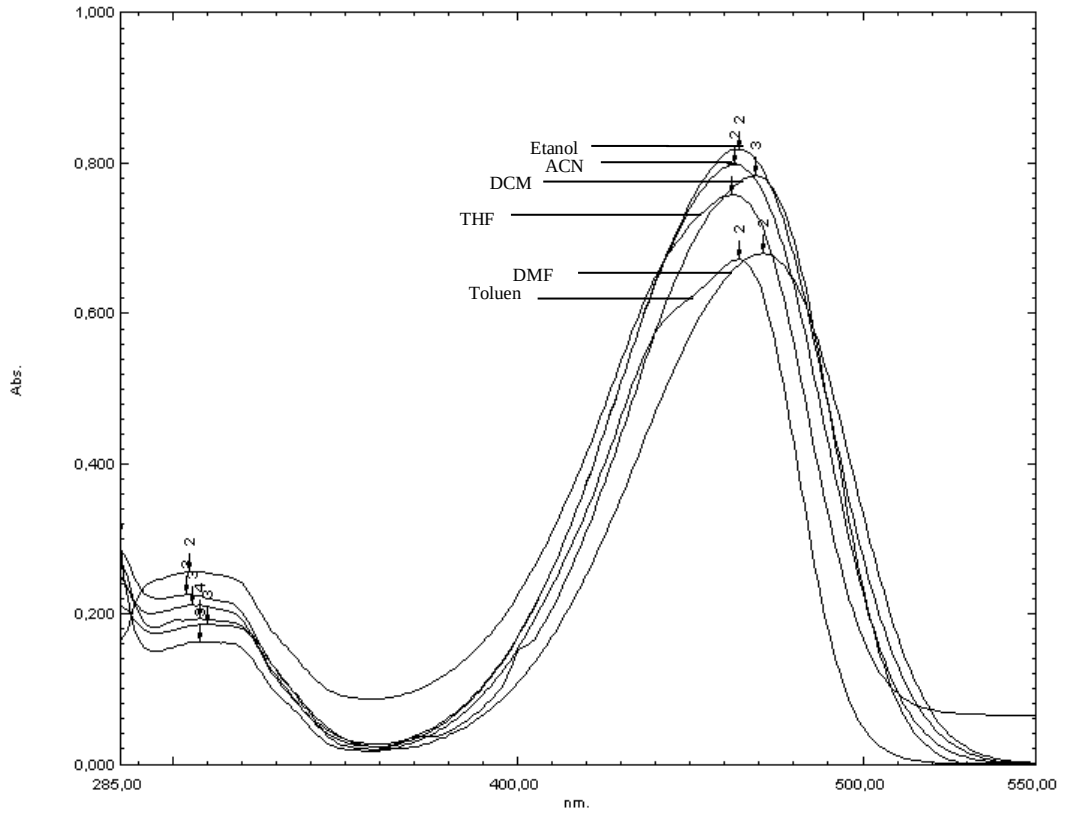
Şekil 3.31 PyTH-1 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları



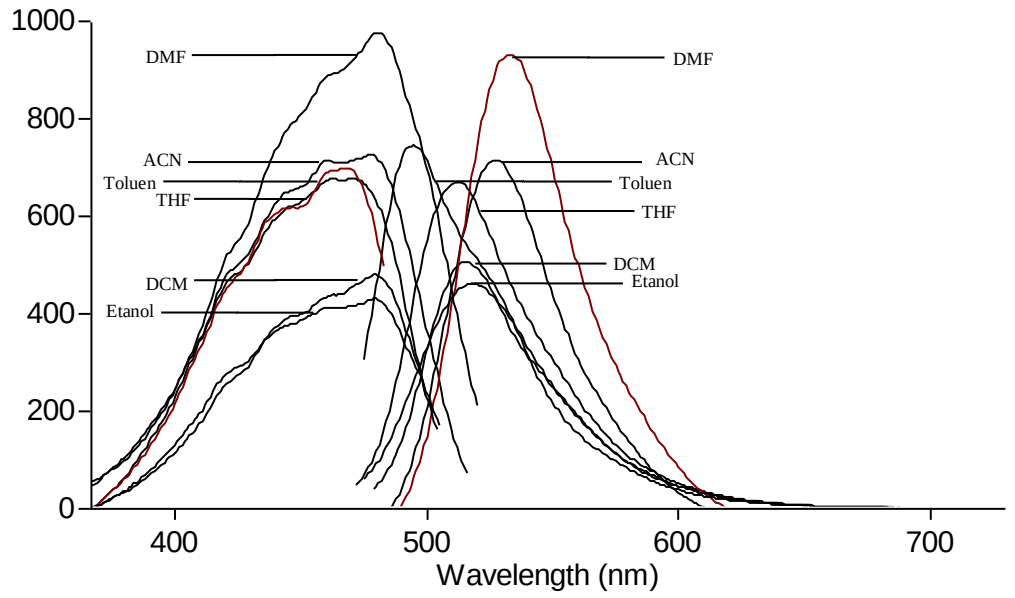
Şekil 3.32 PyTH-1 türevinin farklı çözücüler içerisinde eksitasyon ve emisyon spektrumları

Tablo 3.5 PyTH-1 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorbans, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri

Solvent	$\lambda_{\max}^{\text{abs.}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{f}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{ex}}$ (nm)	$\Delta\lambda$ (nm)	ϵ $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ $\times(10^4)$	ϕ_F	τ_0 (ns)	τ_f (ps)	k_r	k_{nr}
THF	464	522	480	58	3,96	0,0066	0,144	0,953	6,92	1042,1
DCM	471	520	481	49	4,41	0,0039	0,116	0,453	8,61	2198,0
ACN	466	535	480	69	4,06	0,0057	0,146	0,832	6,85	1194,6
DMF	473	541	481	68	3,28	0,0008	0,172	0,137	5,81	7255,2
Ethanol	467	524	481	57	3,18	0,0057	0,168	0,959	5,94	1036,5
Toluene	467	500	471	33	3,88	0,0054	0,153	0,829	6,52	1200,3



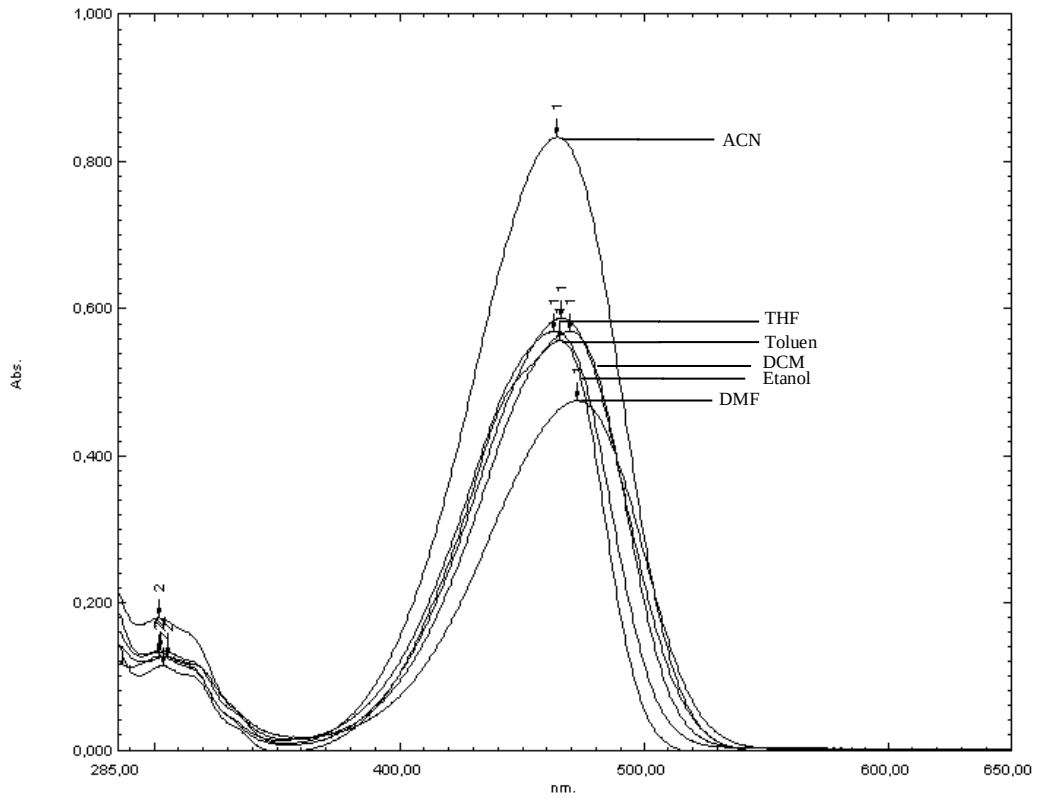
Şekil 3.33 PyTH-2 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları



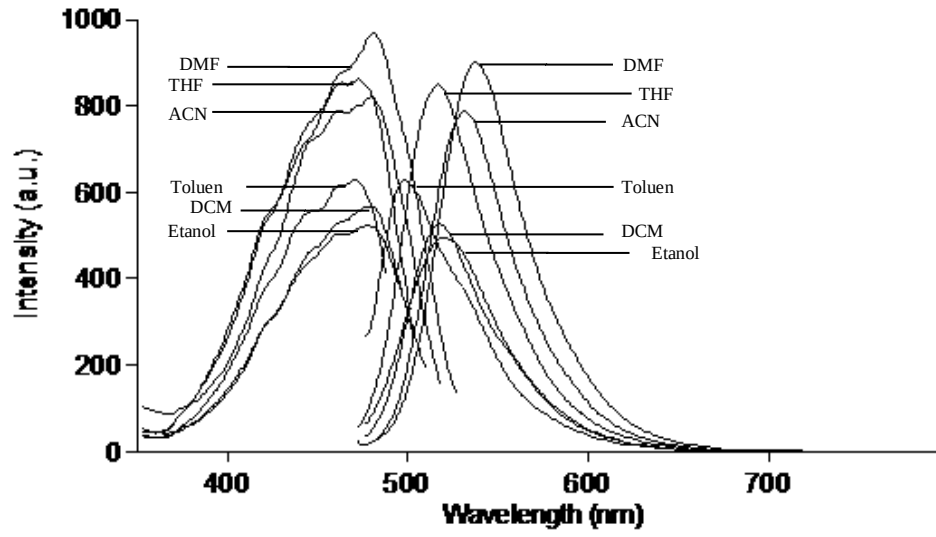
Şekil 3.34 PyTH-2 türevinin farklı çözücüler içerisinde eksitasyon ve emisyon spektrumları

Tablo 3.6 PyTH-2 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorpsiyon, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri

Solvent	$\lambda_{\text{max}}^{\text{abs.}}$ (nm)	$\lambda_{\text{max}}^{\text{f}}$ (nm)	$\lambda_{\text{max}}^{\text{ex}}$ (nm)	$\Delta\lambda$ (nm)	ϵ $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ $\times(10^4)$	ϕ_F	τ_0 (ns)	τ_f (ps)	k_r	k_{nr}
THF	460	511	462	51	2,30	0,0049	0,151	0,742	6,61	1341,6
DCM	467	516	479	49	2,39	0,0035	0,145	0,506	6,92	1969,7
ACN	462	527	477	65	2,40	0,0037	0,141	0,523	7,08	1905,8
DMF	470	532	478	62	2,07	0,0067	0,167	1,118	5,99	888,5
Ethanol	463	517	479	54	2,63	0,0029	0,128	0,370	7,84	2695,5
Toluene	463	494	469	31	2,03	0,0068	0,148	1,004	6,78	989,6



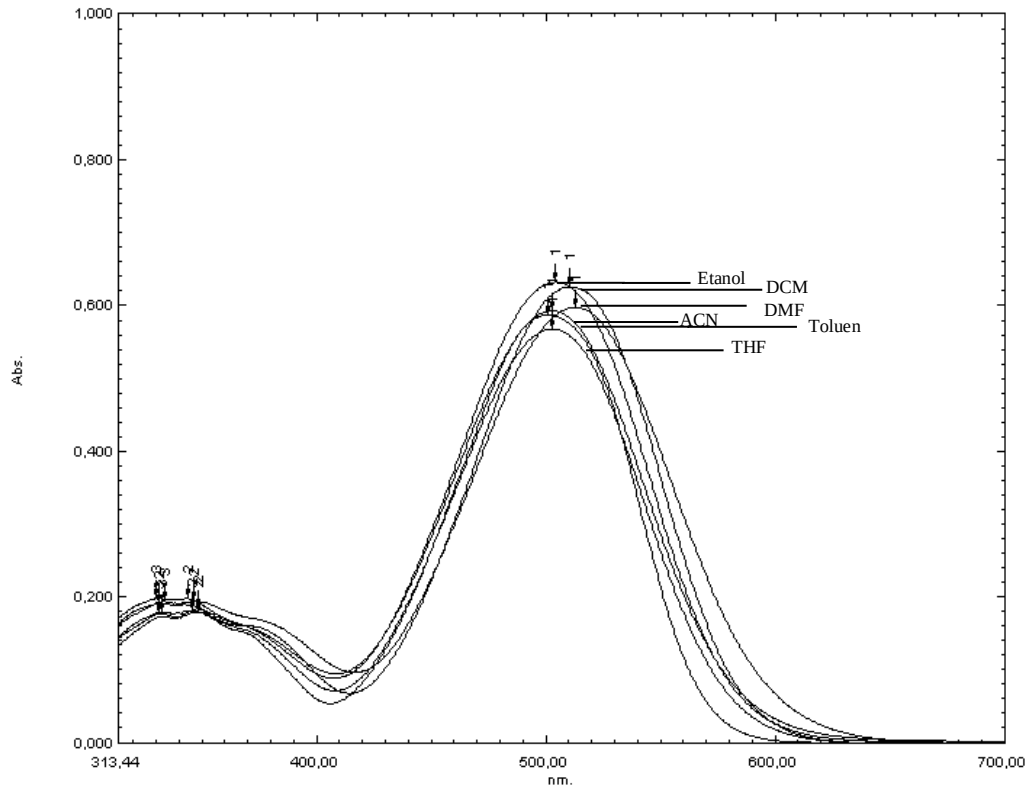
Şekil 3.35 PyTH-3 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları



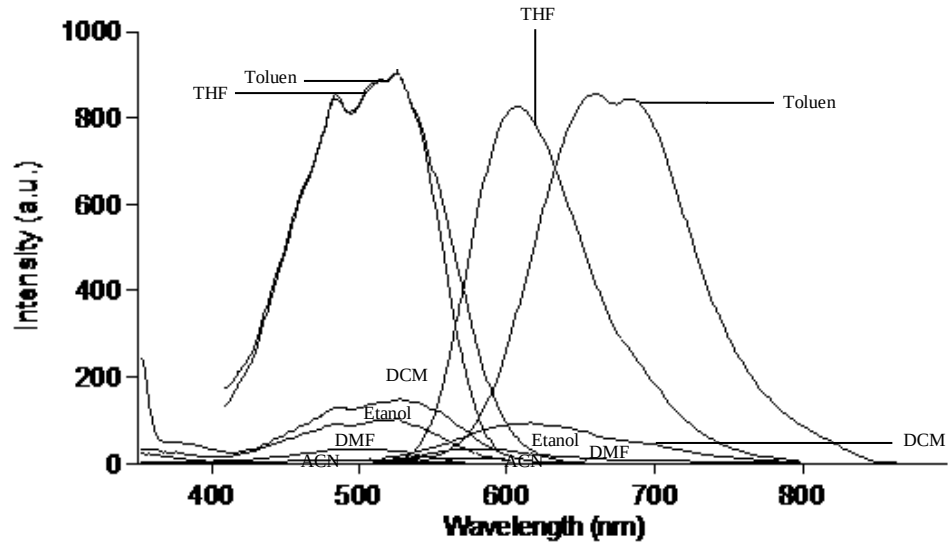
Şekil 3.36 PyTH-3 türevinin farklı çözücüler içerisinde eksitasyon ve emisyon spektrumları

Tablo 3.7 PyTH-3 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorbans, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri

Solvent	$\lambda_{\max}^{\text{abs.}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{f}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{ex}}$ (nm)	$\Delta\lambda$ (nm)	ϵ $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ $\times(10^4)$	ϕ_F	τ_0 (ns)	τ_f (ps)	k_r	k_{nr}
THF	463	515	470	52	2,80	0,0086	0,148	1,27	6,76	779,4
DCM	470	516	479	46	2,85	0,0052	0,139	0,22	7,20	1377,3
ACN	464	530	479	66	4,17	0,0048	0,100	0,79	10,03	2078,6
DMF	470	537	480	67	2,40	0,0111	0,216	2,398	4,63	412,4
Ethanol	466	520	479	54	2,82	0,0048	0,178	0,855	5,62	1164,4
Toluene	465	499	470	34	2,78	0,0070	0,135	0,945	7,41	1050,6



Şekil 3.37 PyTH-4 türevinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumları

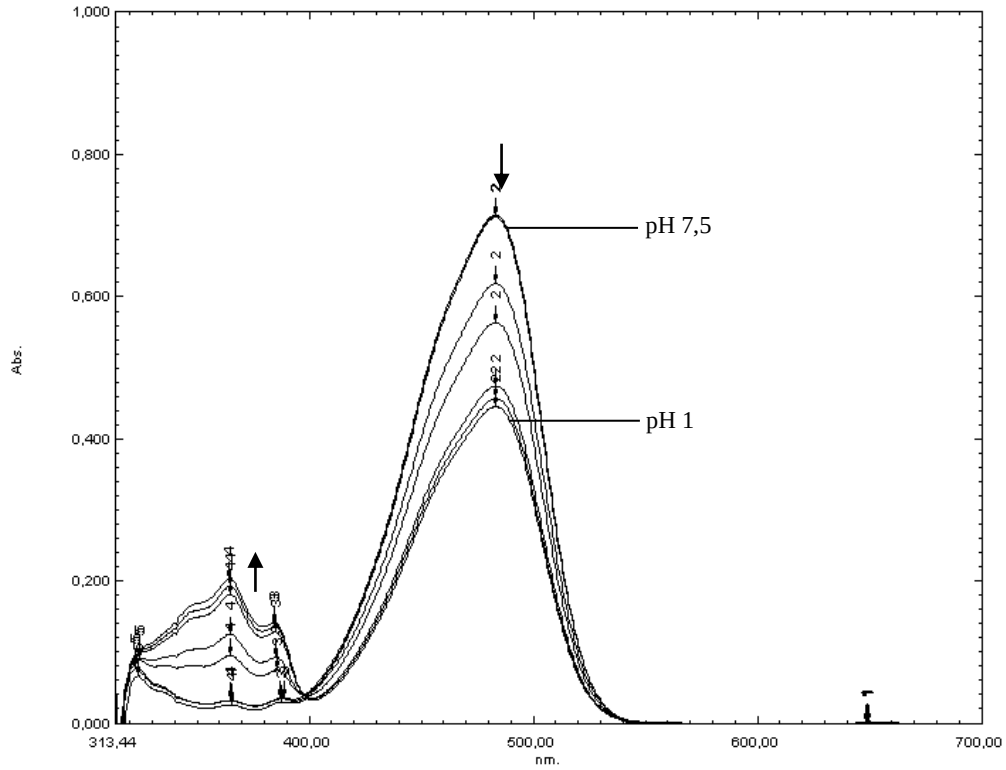


Şekil 3.38 PyTH-4 türevinin farklı çözücüler içerisinde eksitasyon ve emisyon spektrumları

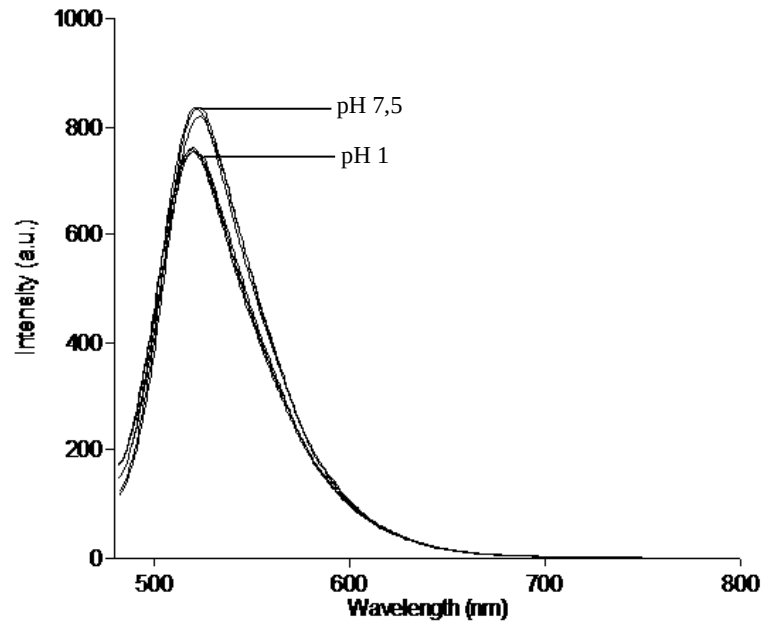
Tablo 3.8 PyTH-4 türevinin farklı çözücüler içerisindeki maksimum absorpsiyon, maksimum emisyon, maksimum eksitasyon dalga boyları, stokes kayması ve molar absorptivite katsayısı değerleri

Solvent	$\lambda_{\max}^{\text{abs.}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{f}}$ (nm)	$\lambda_{\max}^{\text{ex}}$ (nm)	$\Delta\lambda$ (nm)	ϵ $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ $\times(10^4)$	ϕ_F	τ_0 (ns)	τ_f (ps)	k_r	k_{nr}
THF	501	661	526	160	2,86	0,0176	0,191	3,374	5,22	291,2
DCM	510	698	529	188	3,15	0,0021	0,180	0,378	5,55	2639,3
ACN	502	583	482	81	2,97	0,0002	0,175	0,035	5,73	28627,7
DMF	511	578	497	67	3,00	0,0007	0,222	0,155	4,51	6436,9
Ethanol	503	615	525	112	3,16	0,0017	0,192	0,326	5,21	3059,6
Toluene	500	605	524	105	2,93	0,0144	0,224	3,221	4,47	306,0

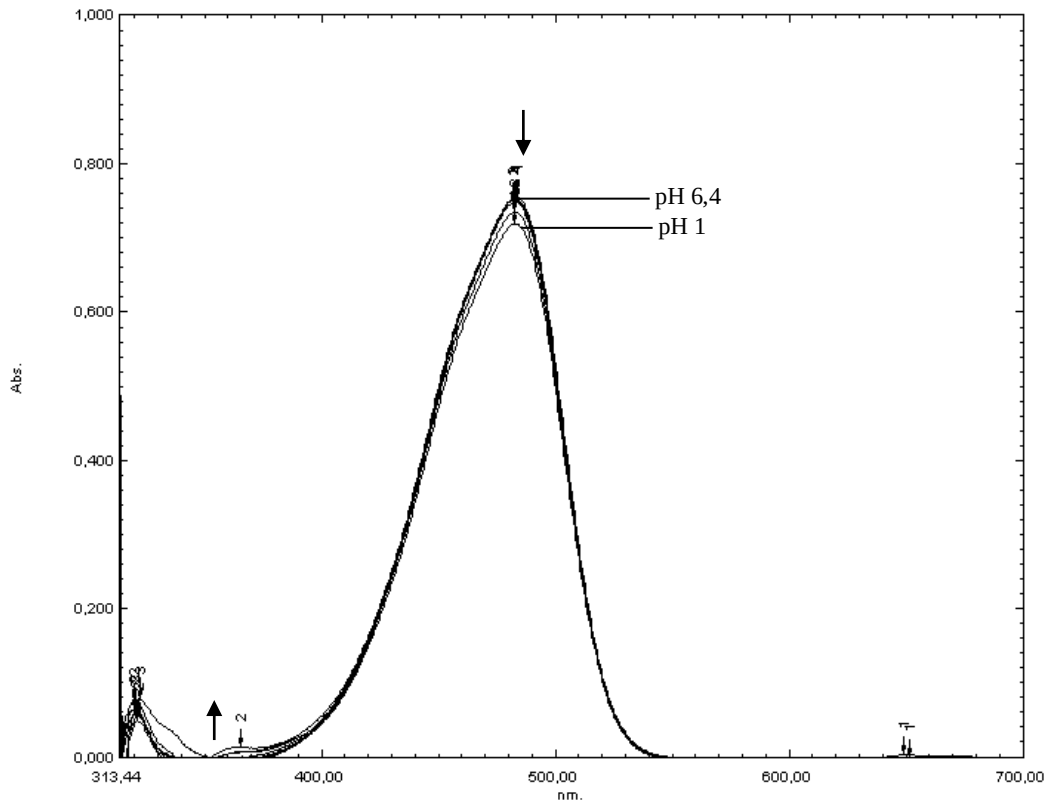
3.4 Sentezlenen Oksazol-5-on Bileşiklerinin pH'a Karşı UV-Vis Absorpsiyon, Eksitasyon ve Emisyon Spektrum Analizleri



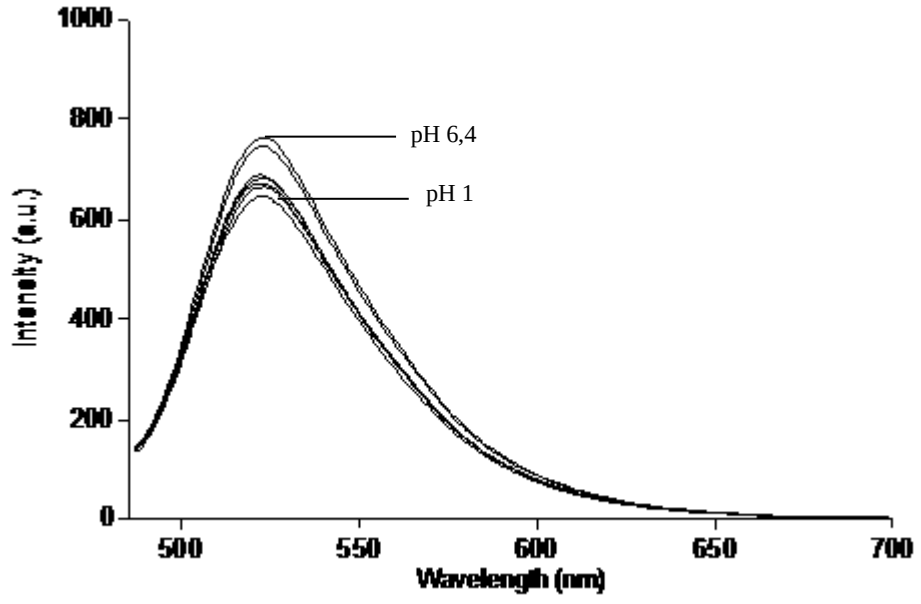
Şekil 3.39 PyRO-1 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



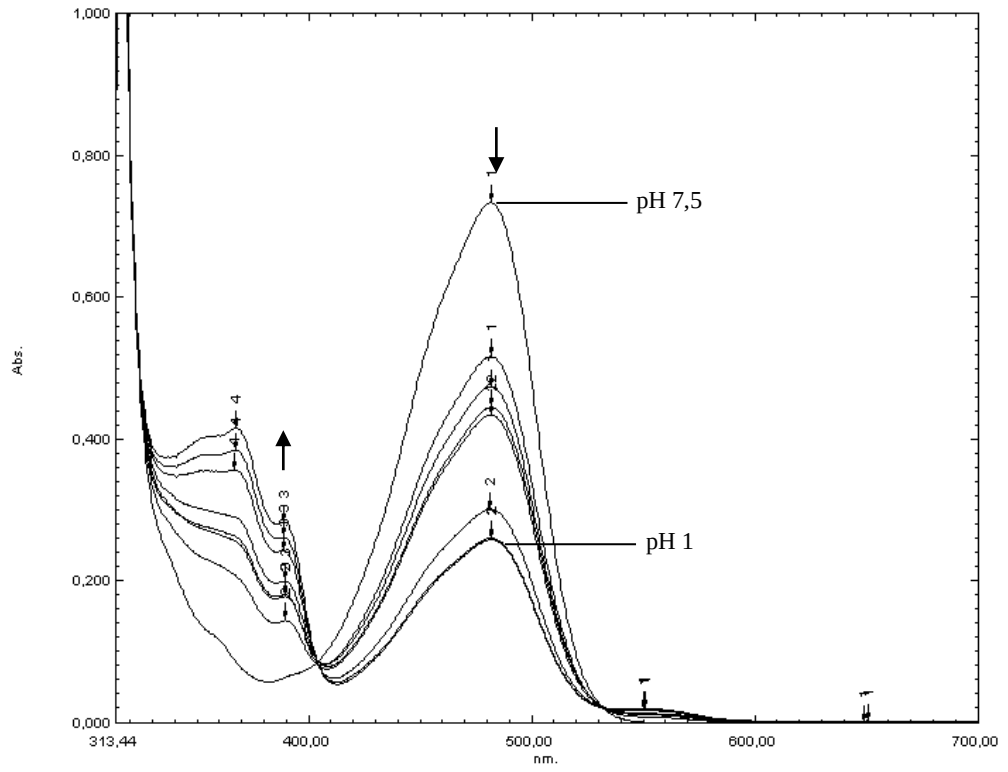
Şekil 3.40 PyRO-1 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları



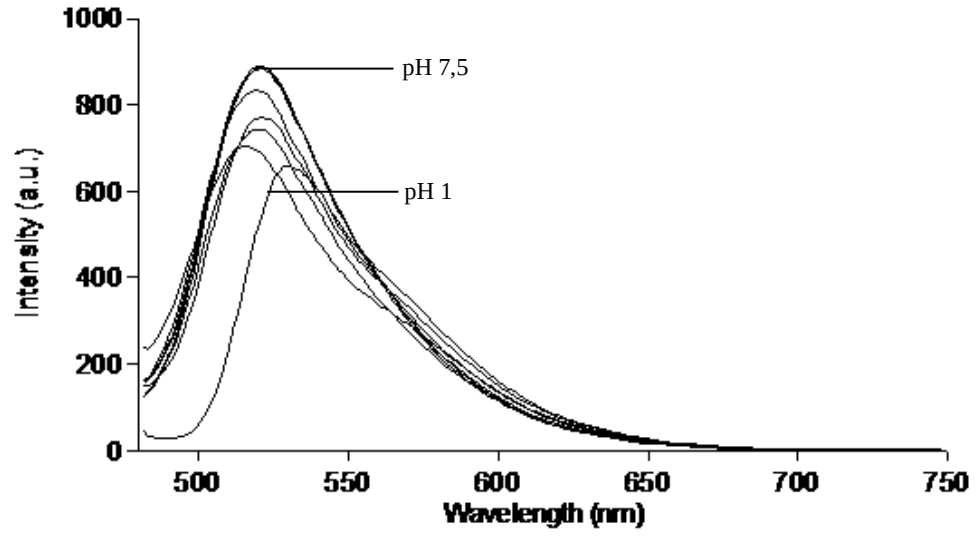
Şekil 3.41 PyRO-1 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



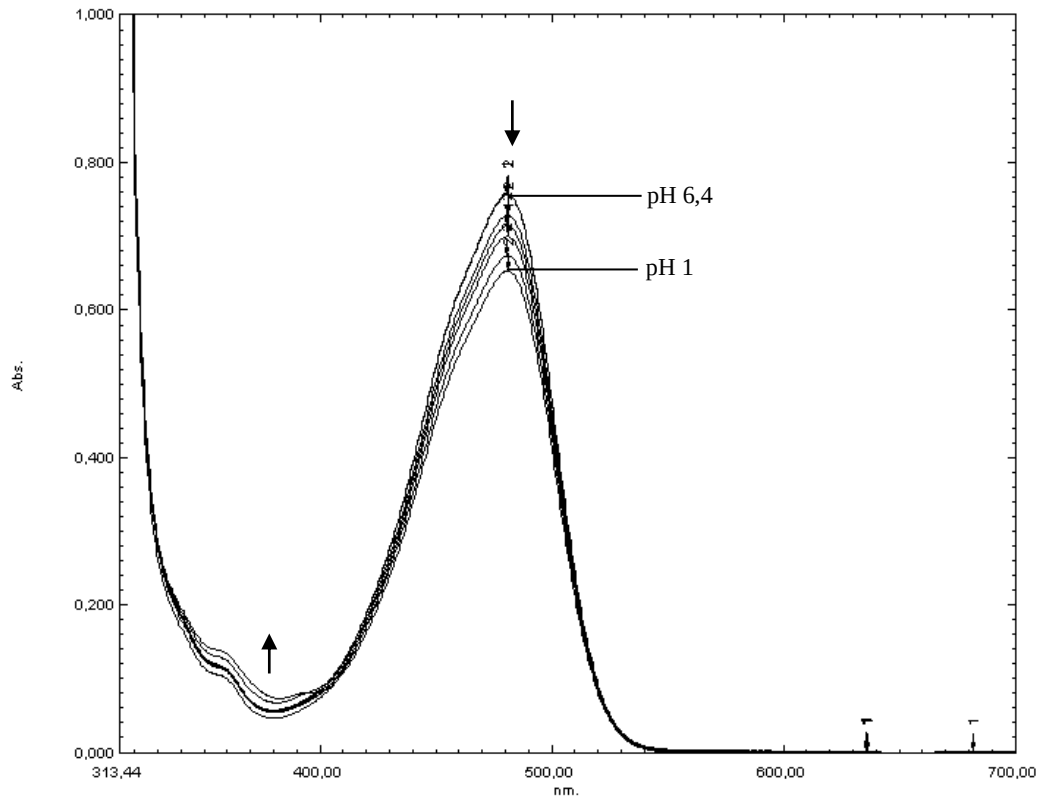
Şekil 3.42 PyRO-1 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları



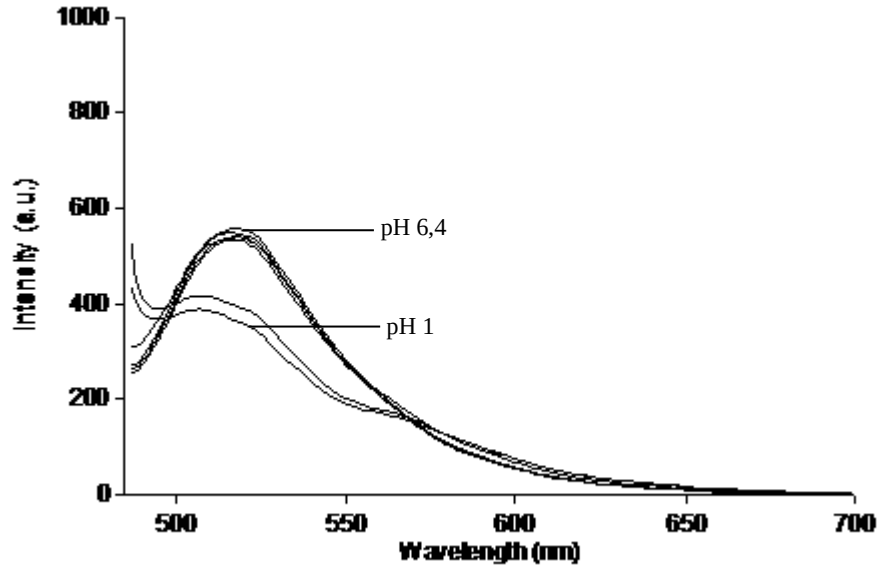
Şekil 3.43 PyRO-2 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



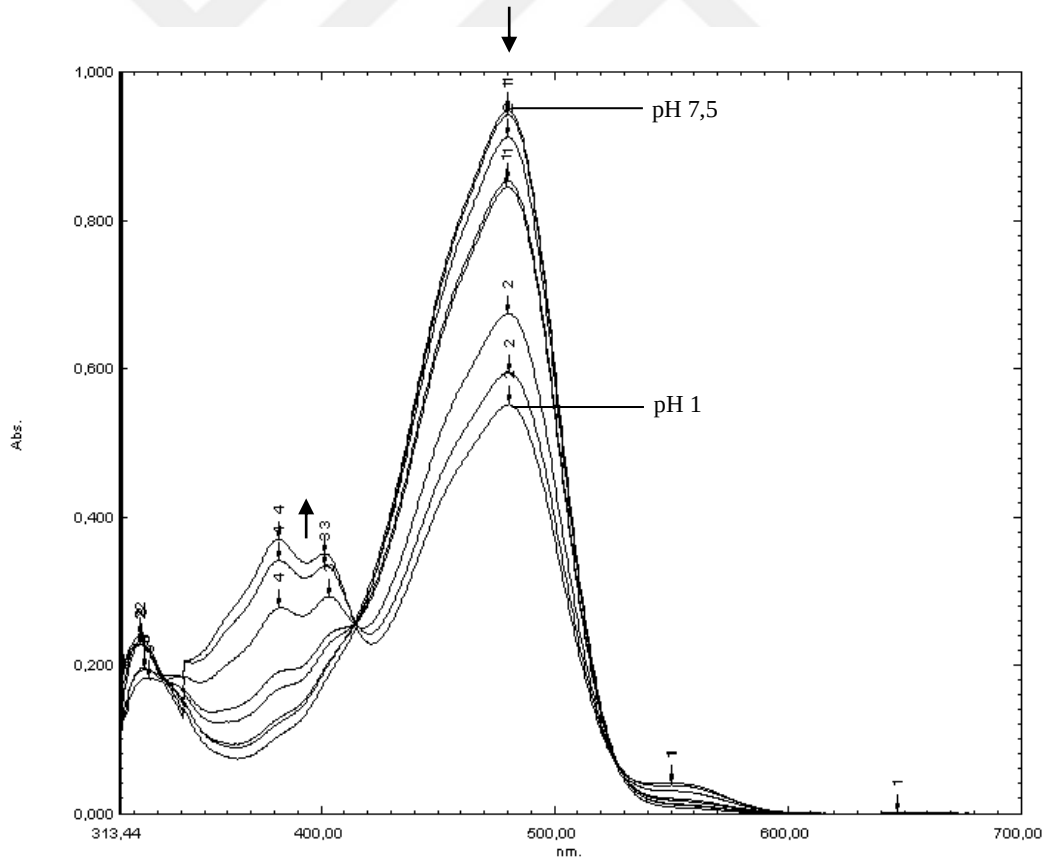
Şekil 3.44 PyRO-2 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları



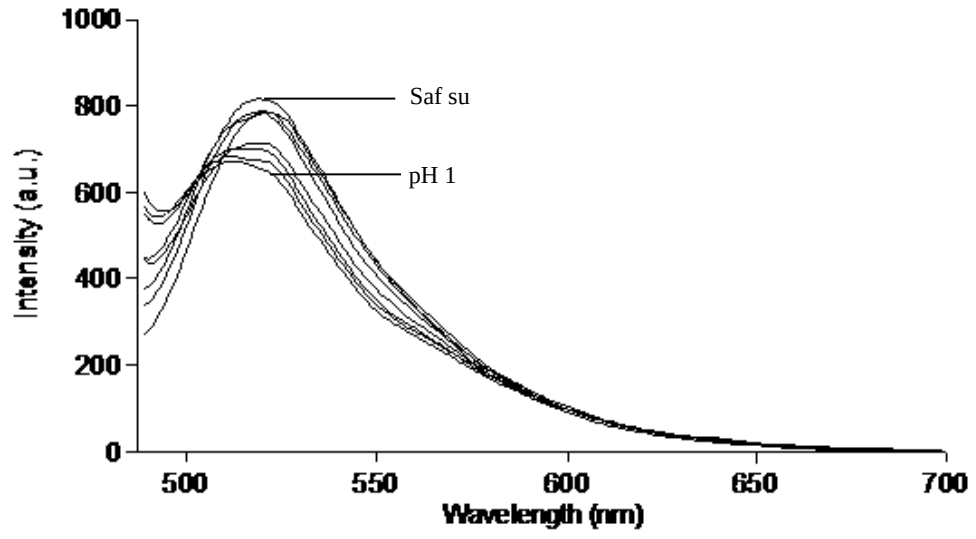
Şekil 3.45 PyRO-2 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



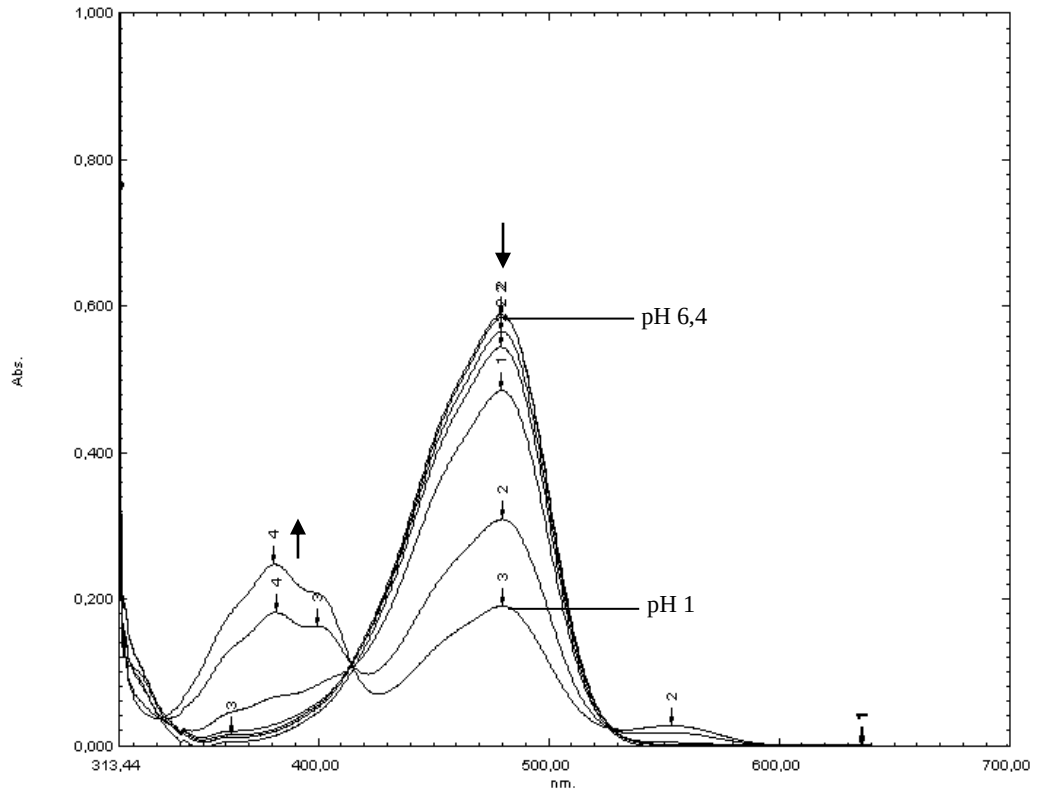
Şekil 3.46 PyRO-2 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları



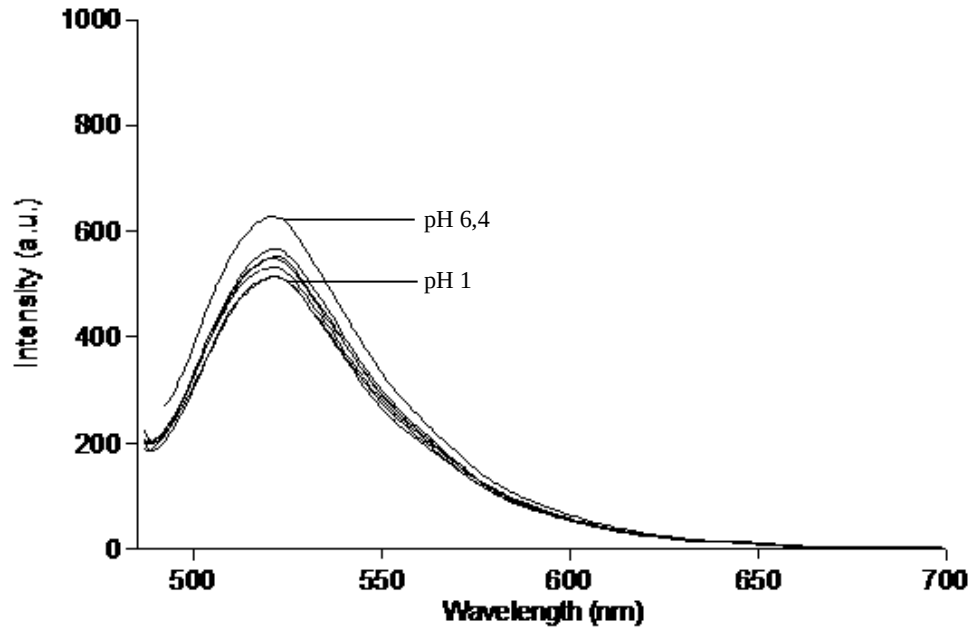
Şekil 3.47 PyRO-3 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



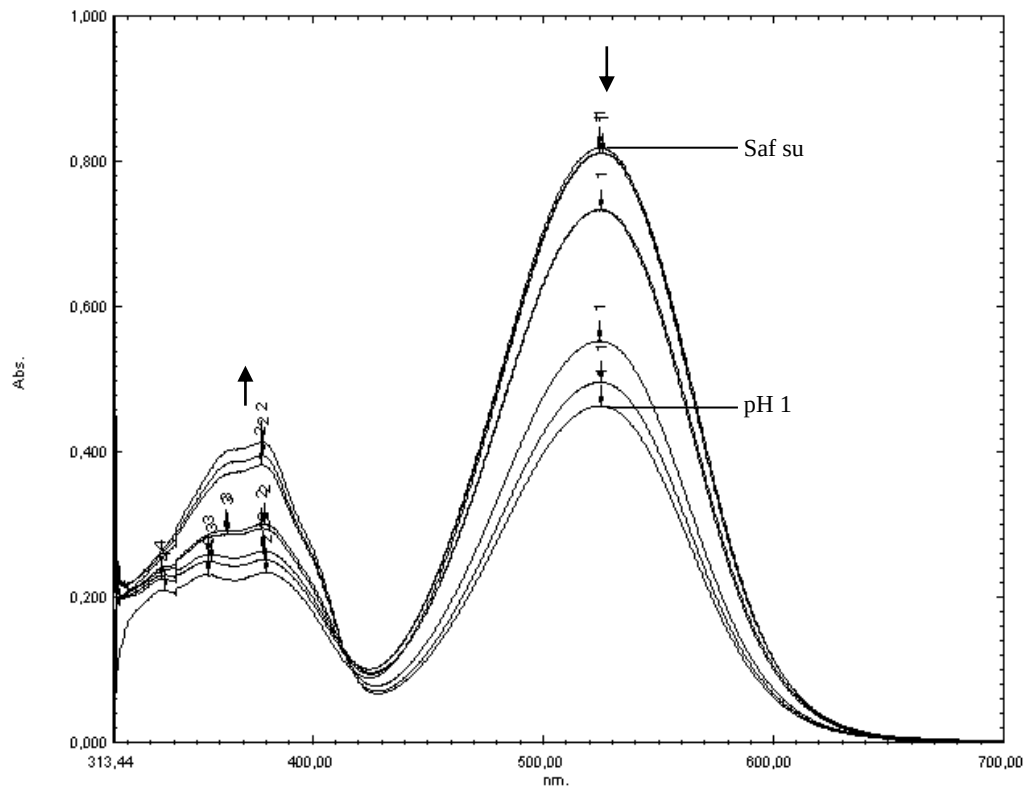
Şekil 3.48 PyRO-3 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları



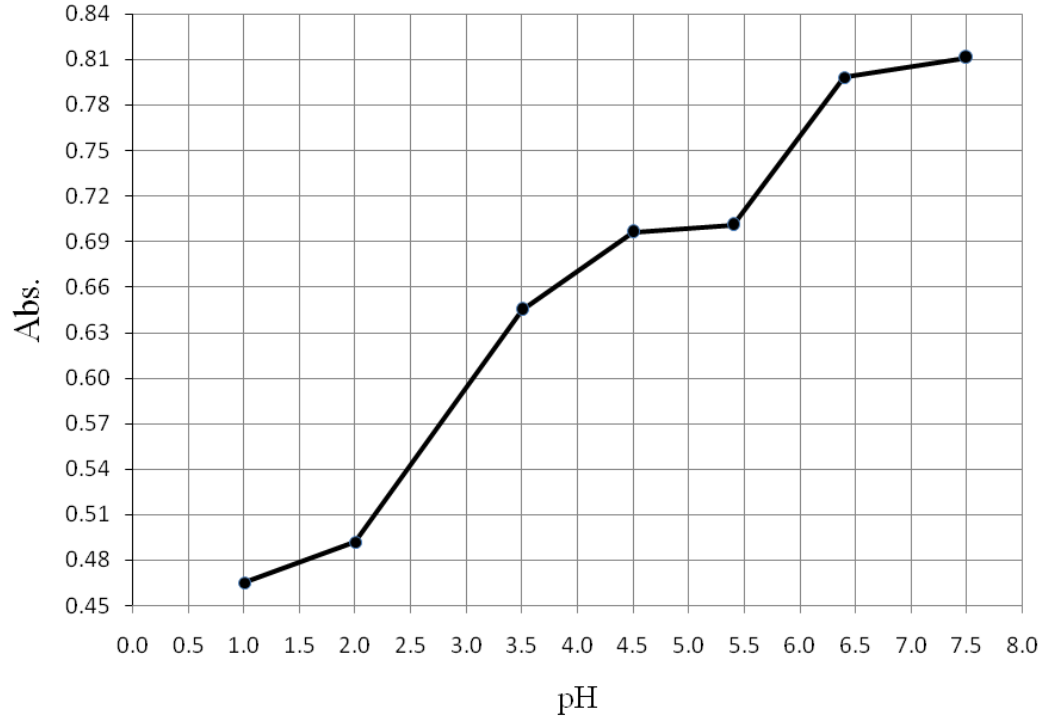
Şekil 3.49 PyRO-3 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



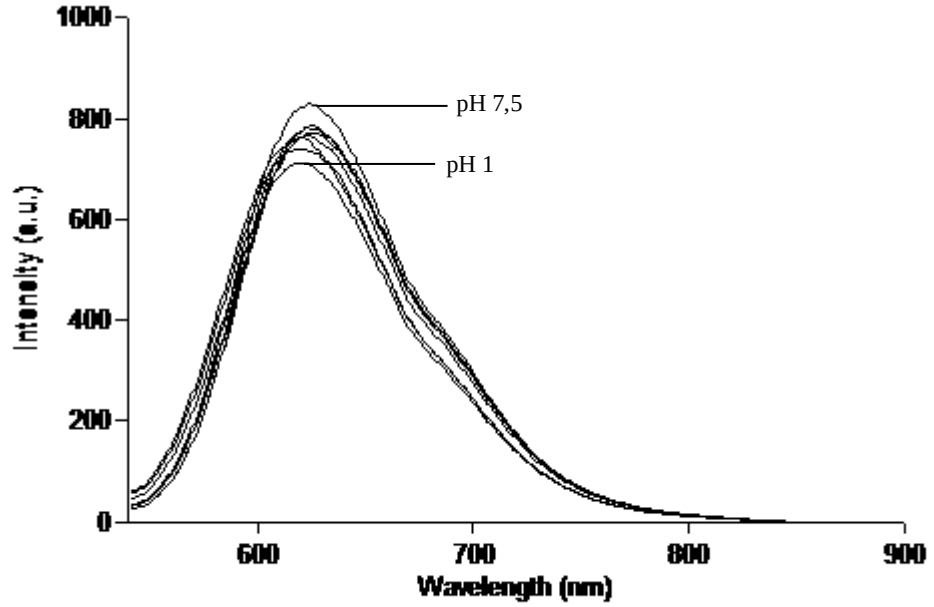
Şekil 3.50 PyRO-3 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları



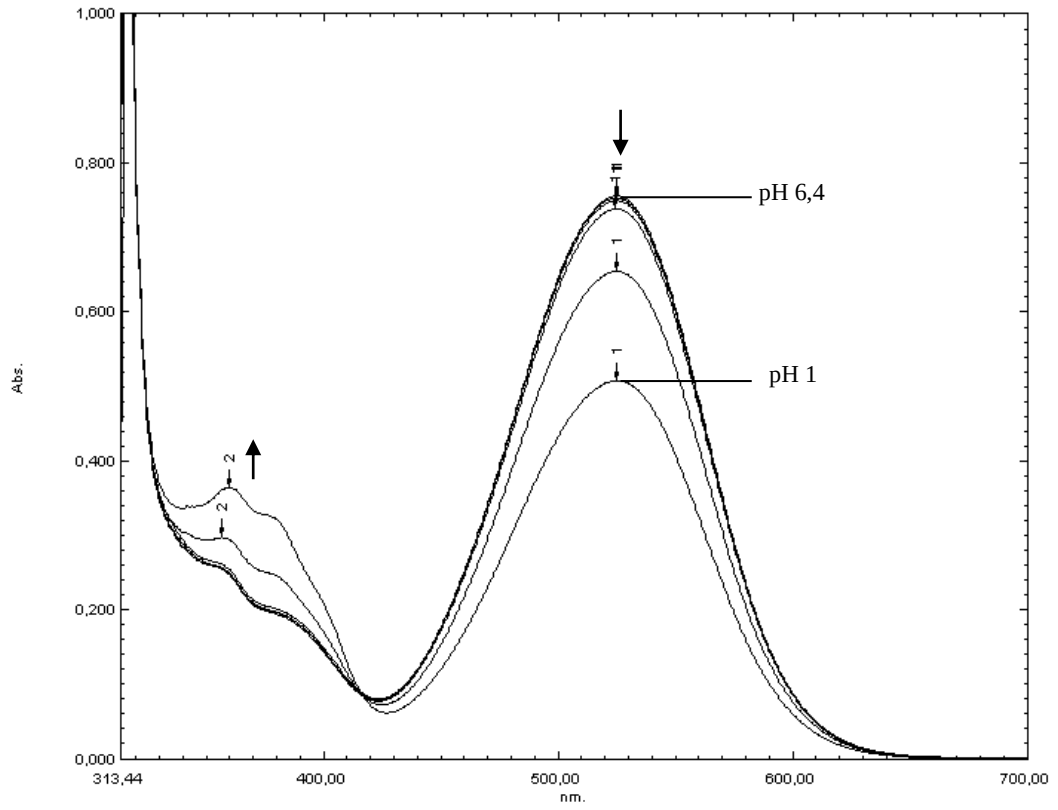
Şekil 3.51 PyRO-4 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



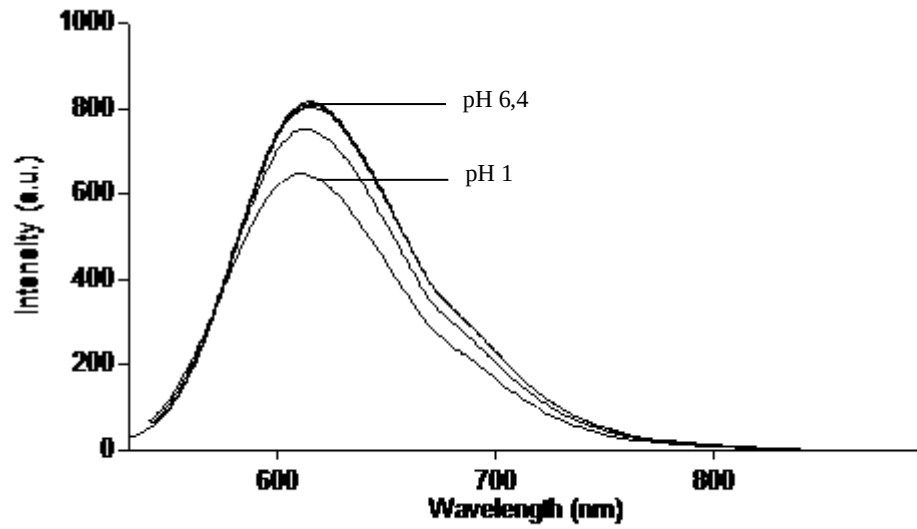
Şekil 3.52 PyRO-4 türevinin, saf su ile hazırlanmış olan asit çözeltileri içerisinde, pH'a karşı absorbens değişim grafiği



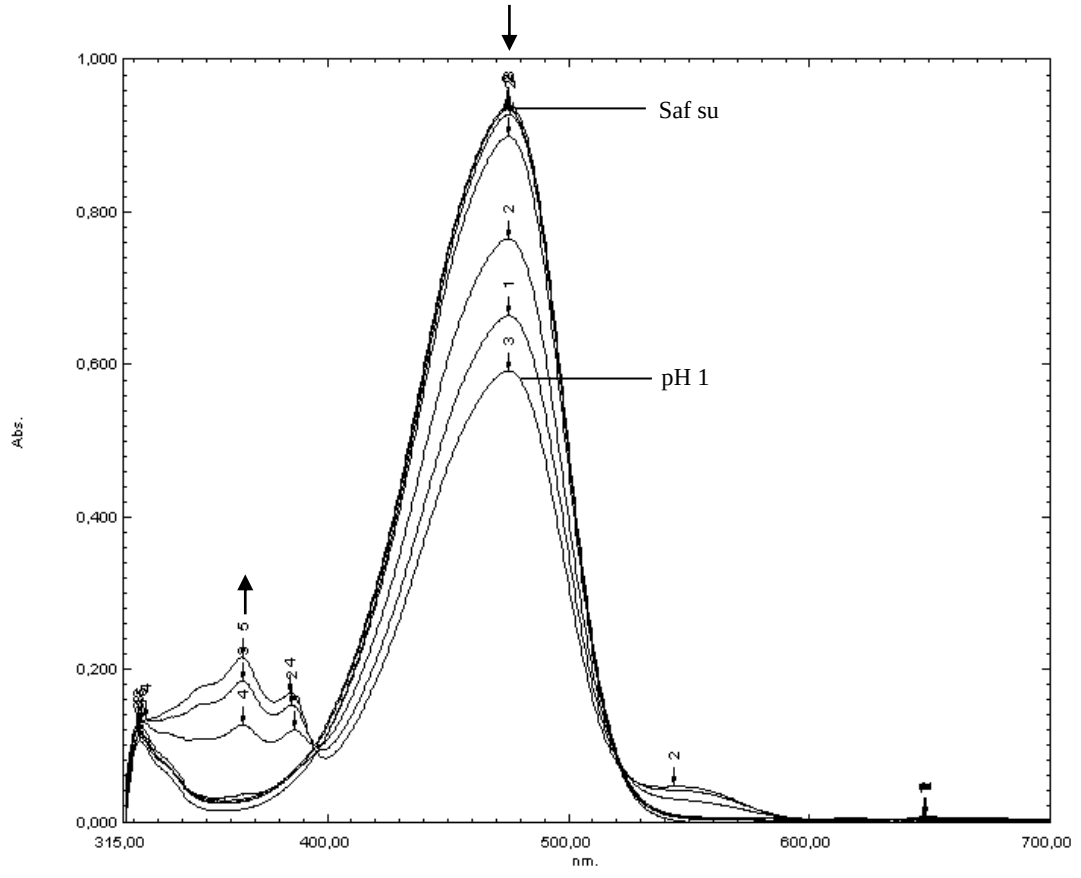
Şekil 3.53 PyRO-4 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları



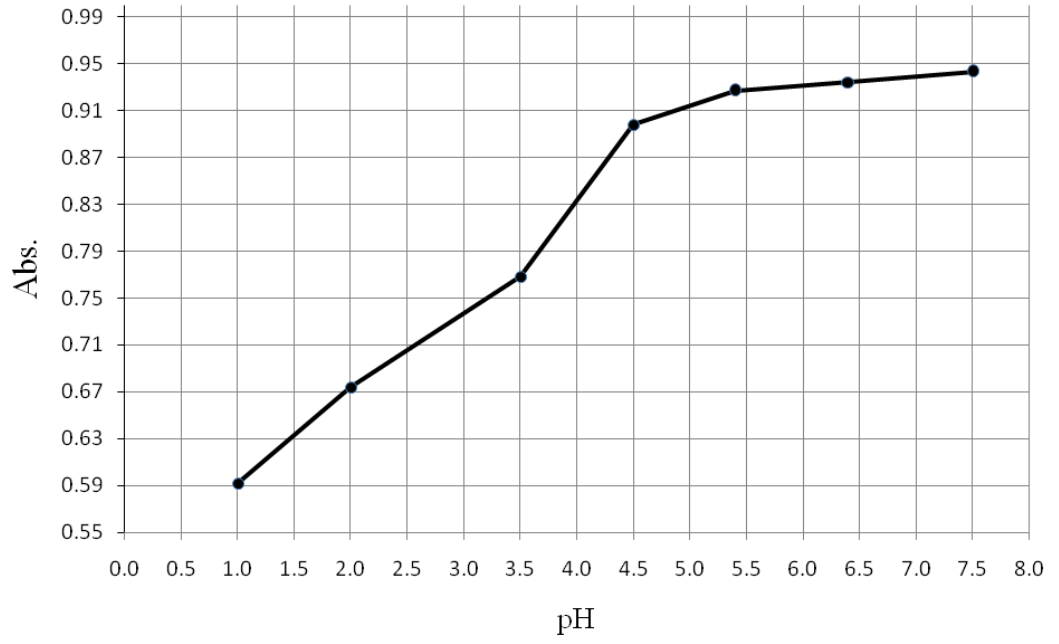
Şekil 3.54 PyRO-4 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



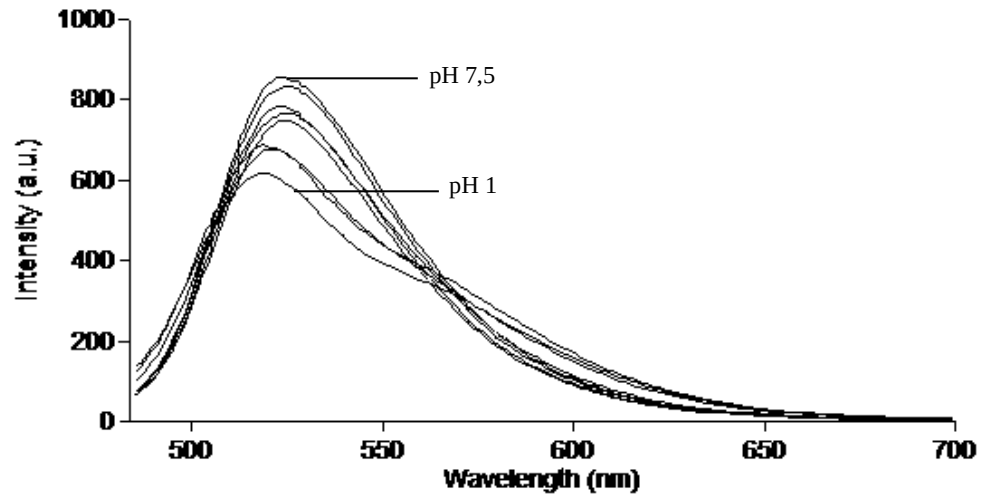
Şekil 3.55 PyRO-4 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları



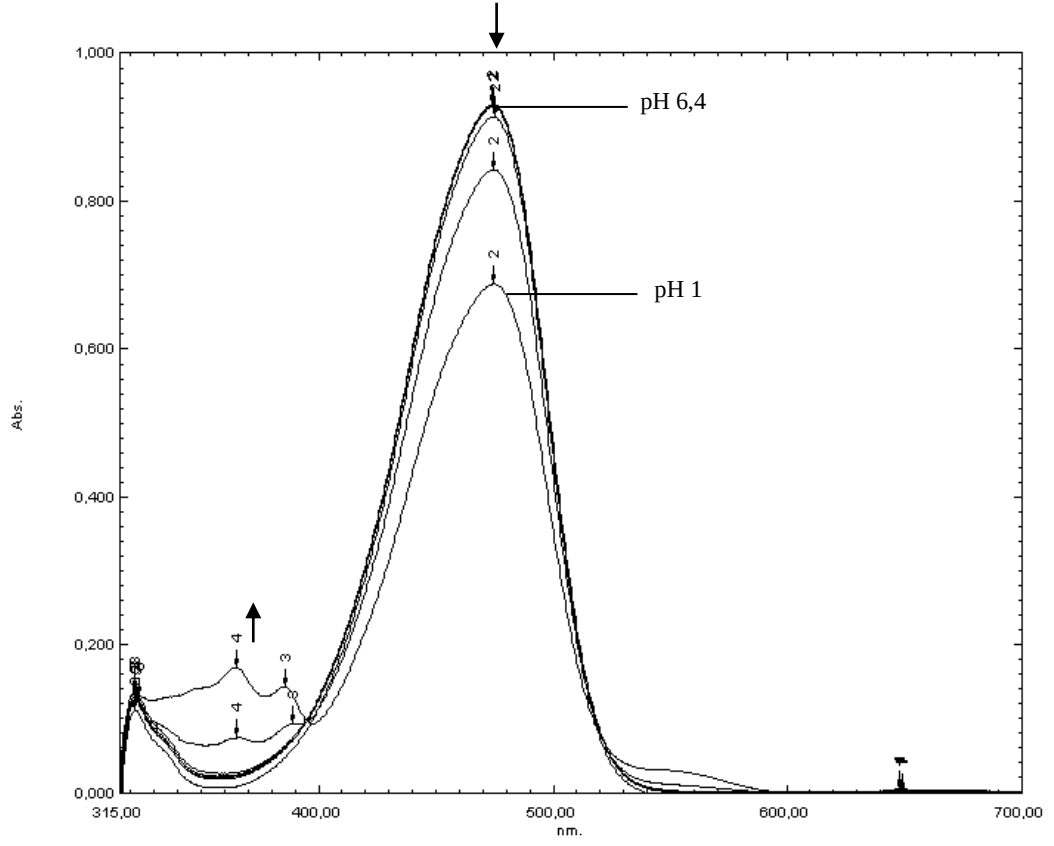
Şekil 3.56 PyTH-1 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



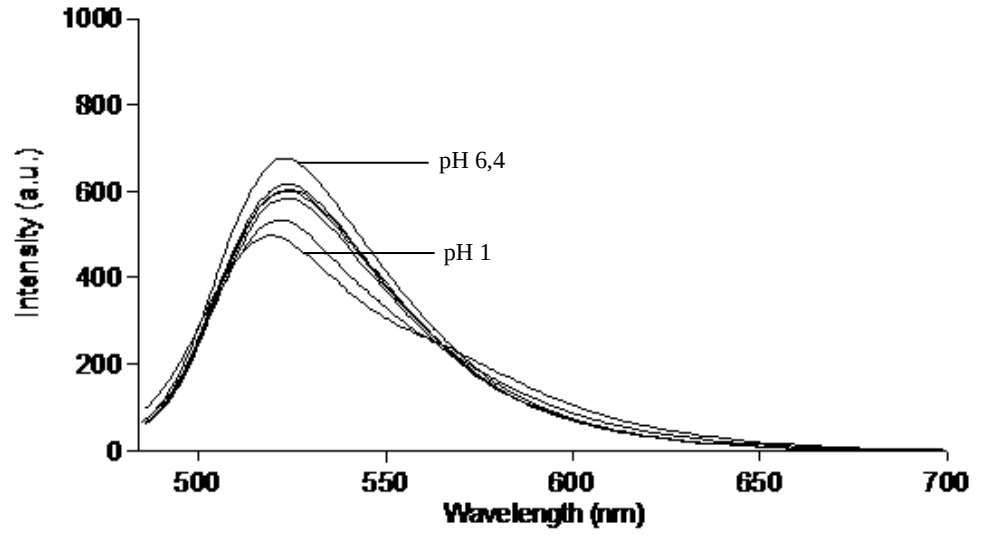
Şekil 3.57 PyTH-1 türevinin, saf su ile hazırlanmış olan asit çözeltileri içerisinde, pH'a karşı absorbands değişim grafiği



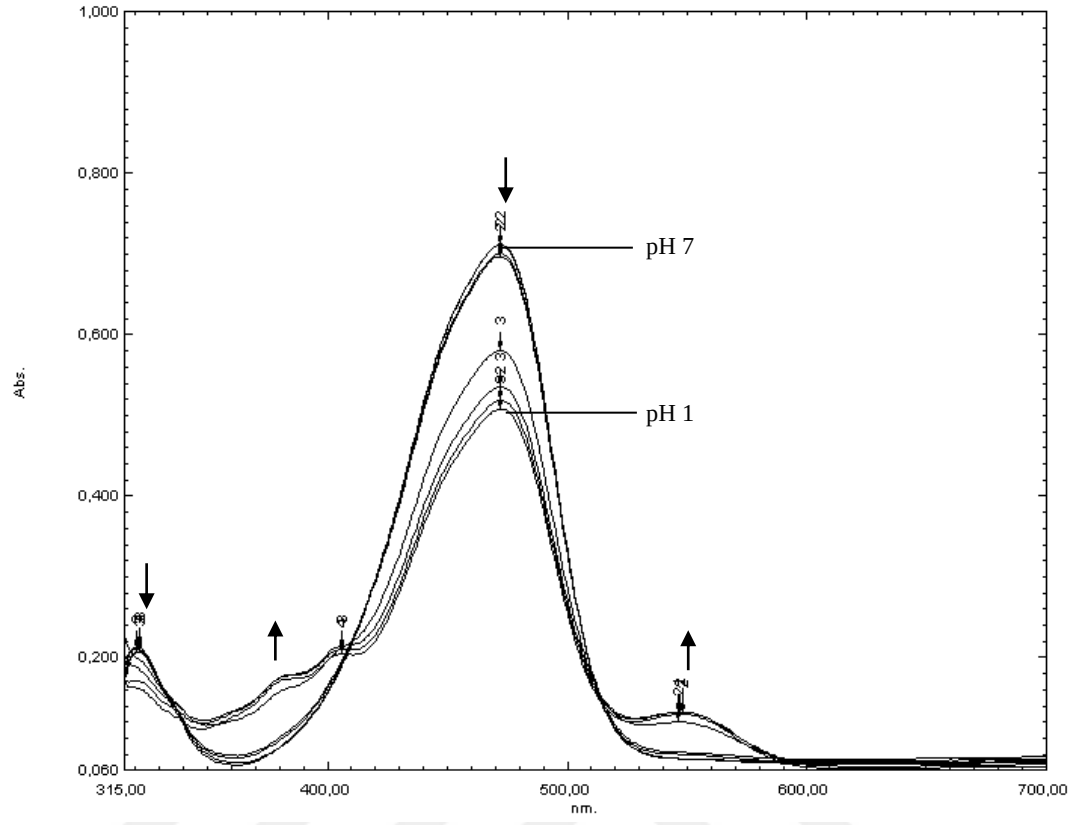
Şekil 3.58 PyTH-1 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları



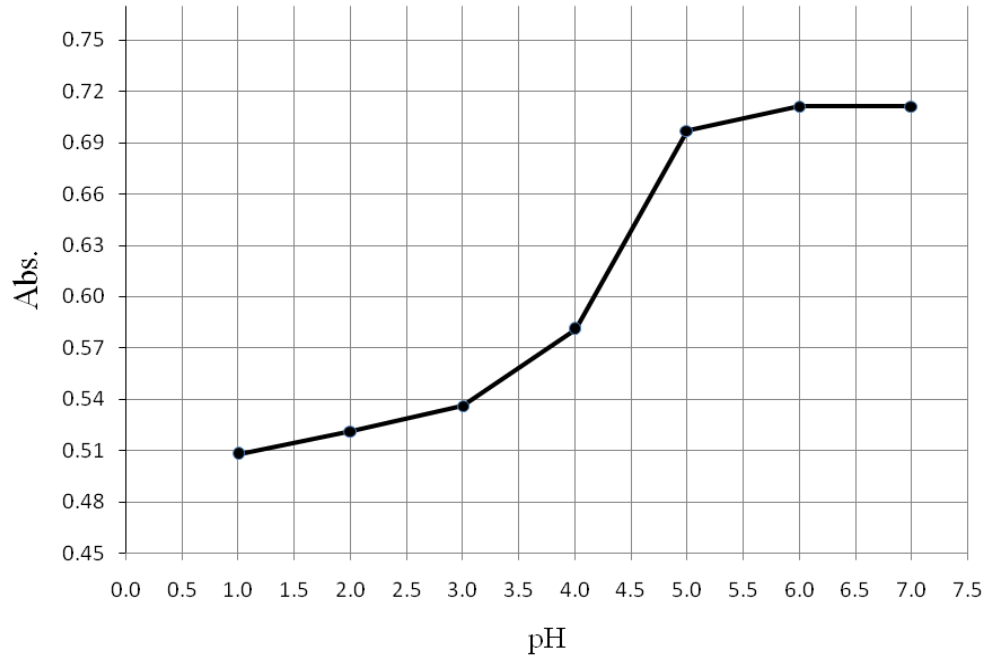
Şekil 3.59 PyTH-1 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



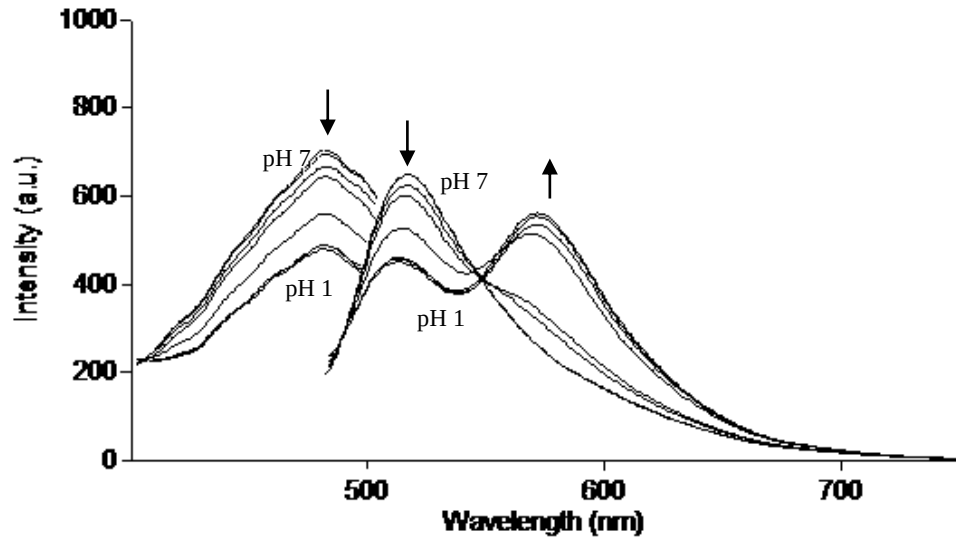
Şekil 3.60 PyTH-1 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları



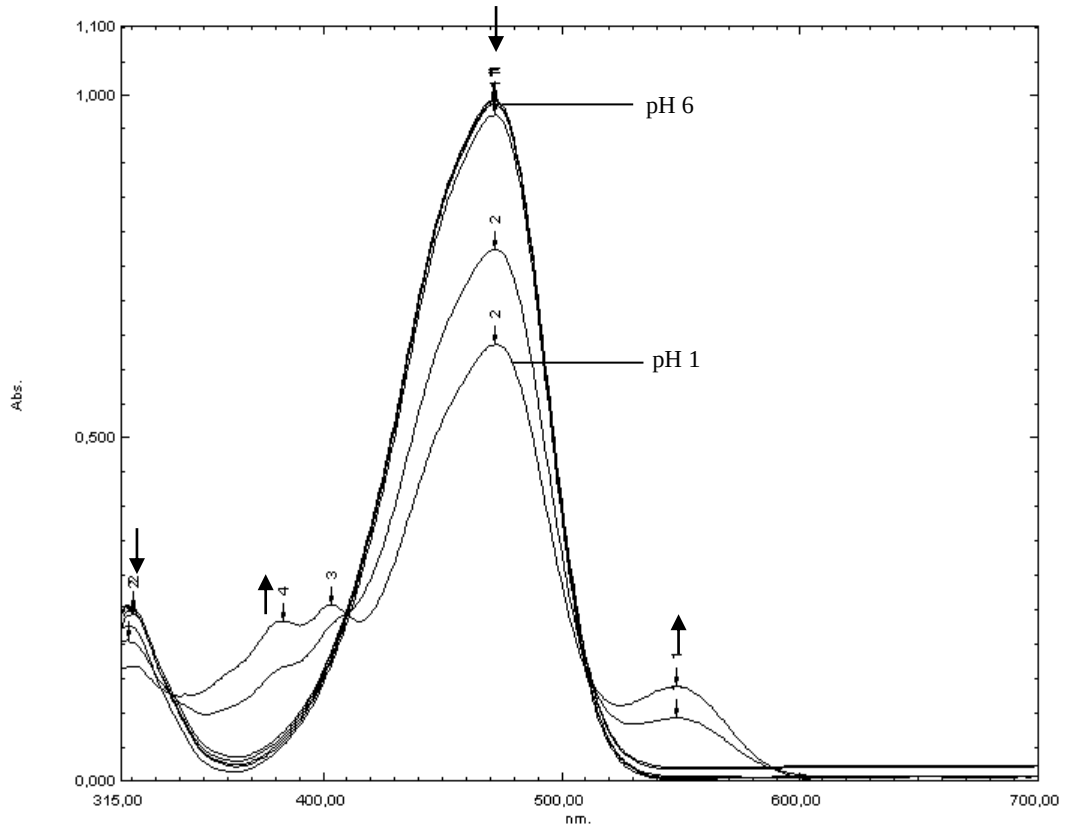
Şekil 3.61 PyTH-2 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



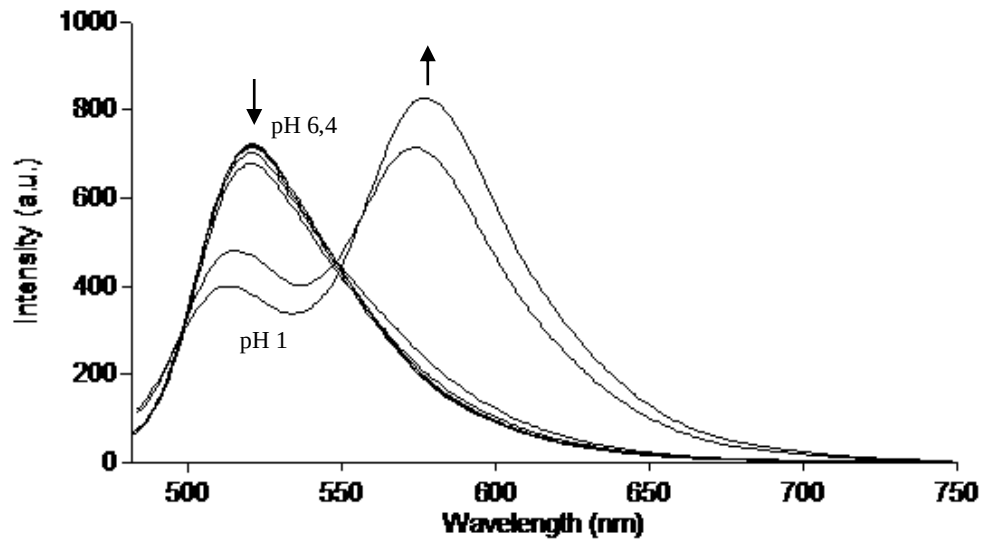
Şekil 3.62 PyTH-2 türevinin, saf su ile hazırlanmış olan asit çözeltileri içerisinde, pH'a karşı absorbans değişim grafiği



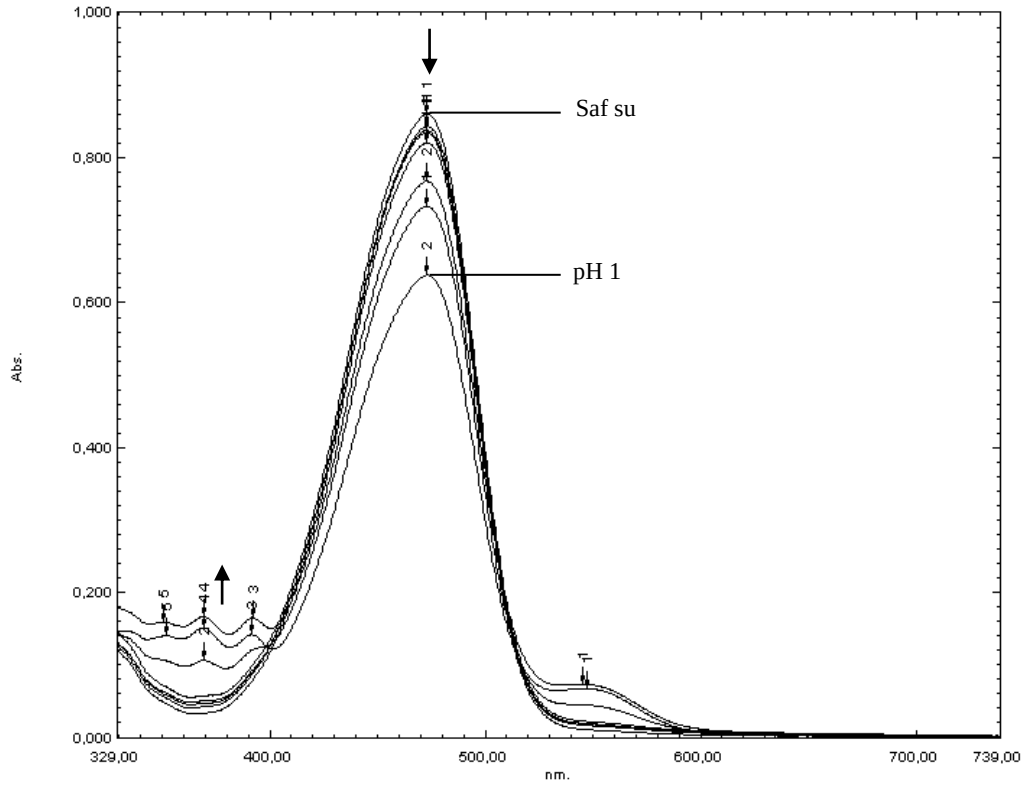
Şekil 3.63 PyTH-2 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki eksitasyon ve emisyon spektrumları



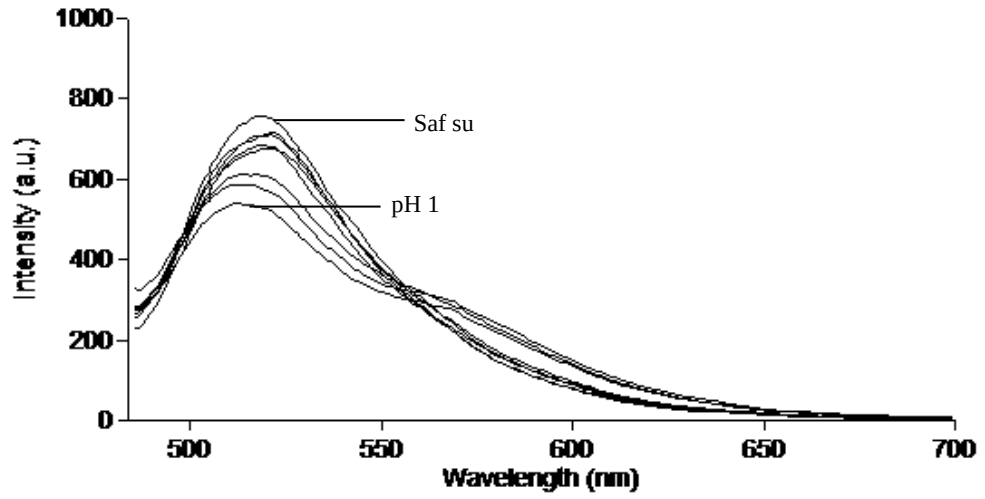
Şekil 3.64 PyTH-2 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



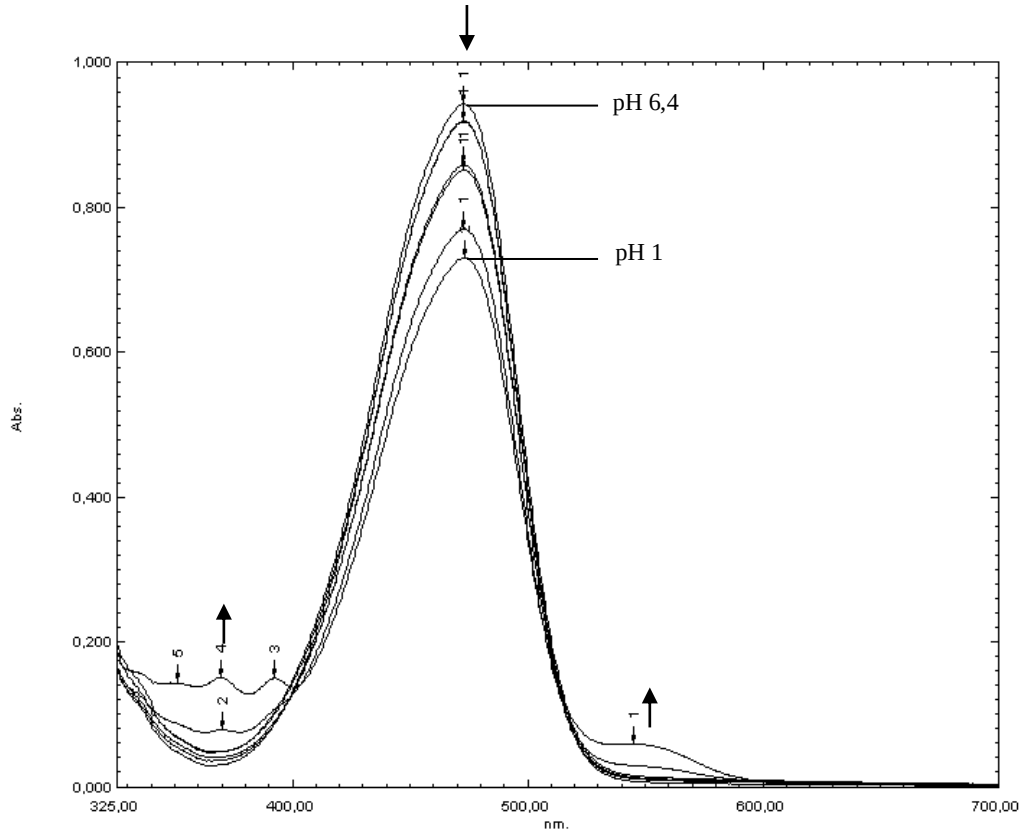
Şekil 3.65 PyTH-2 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları



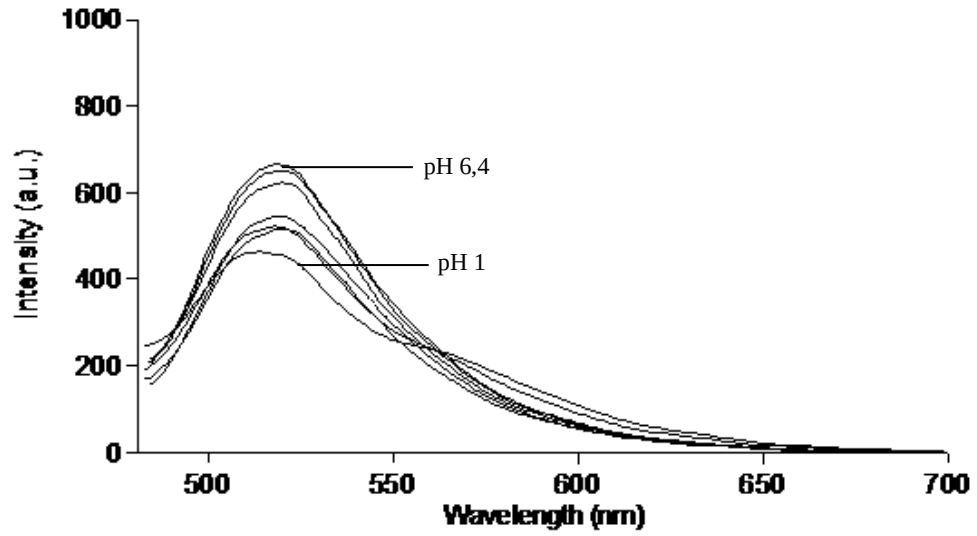
Şekil 3.66 PyTH-3 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



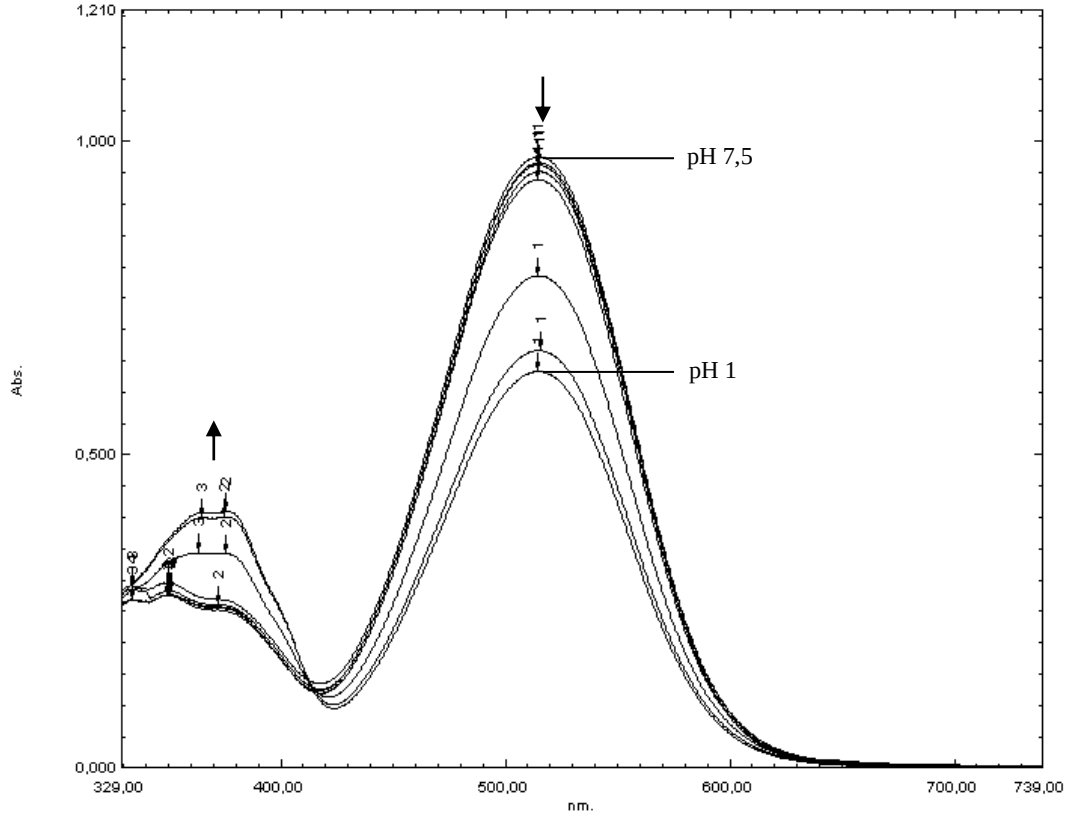
Şekil 3.67 PyTH-3 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları



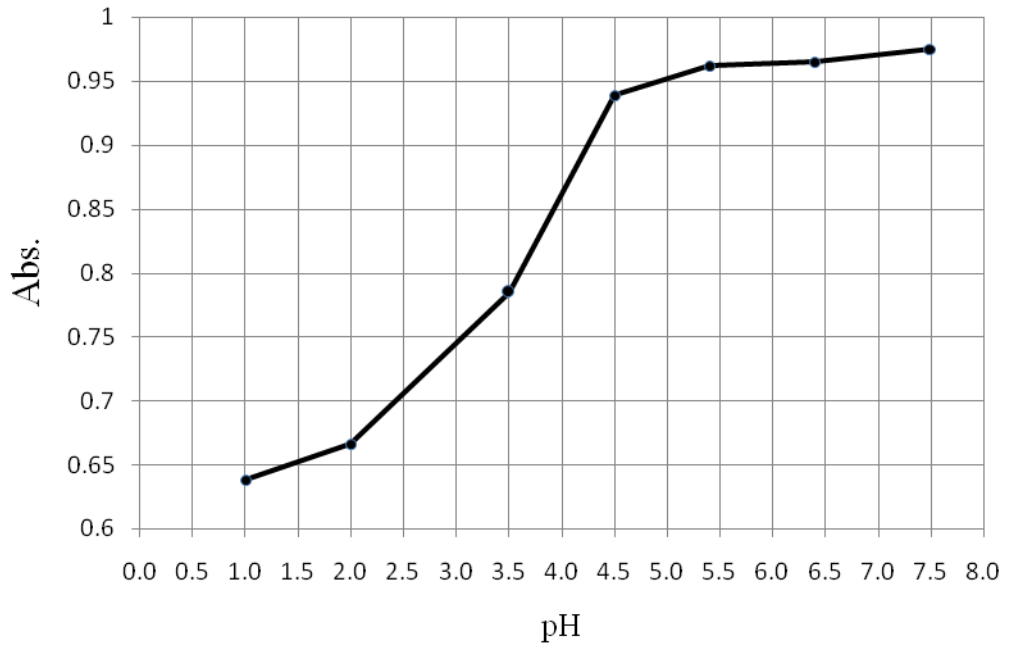
Şekil 3.68 PyTH-3 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



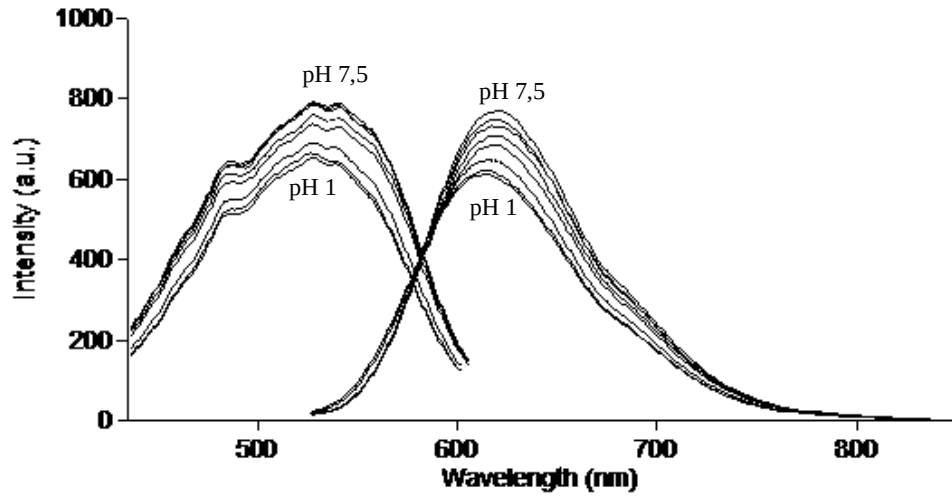
Şekil 3.69 PyTH-3 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki emisyon spektrumları



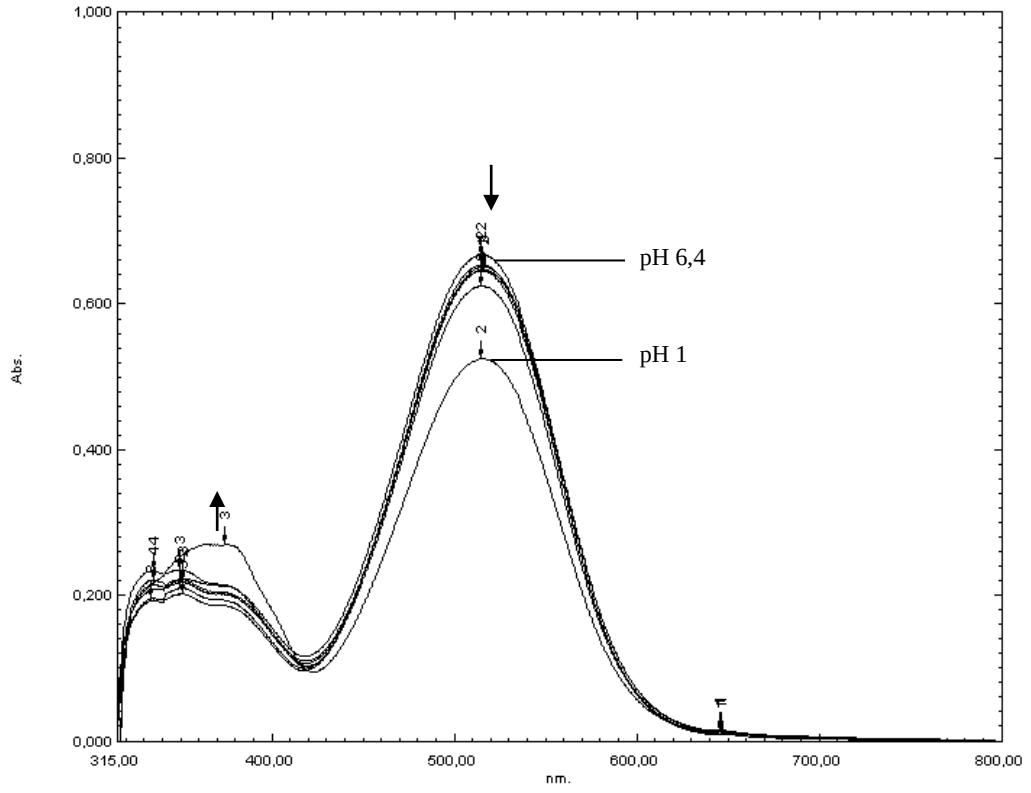
Şekil 3.70 PyTH-4 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



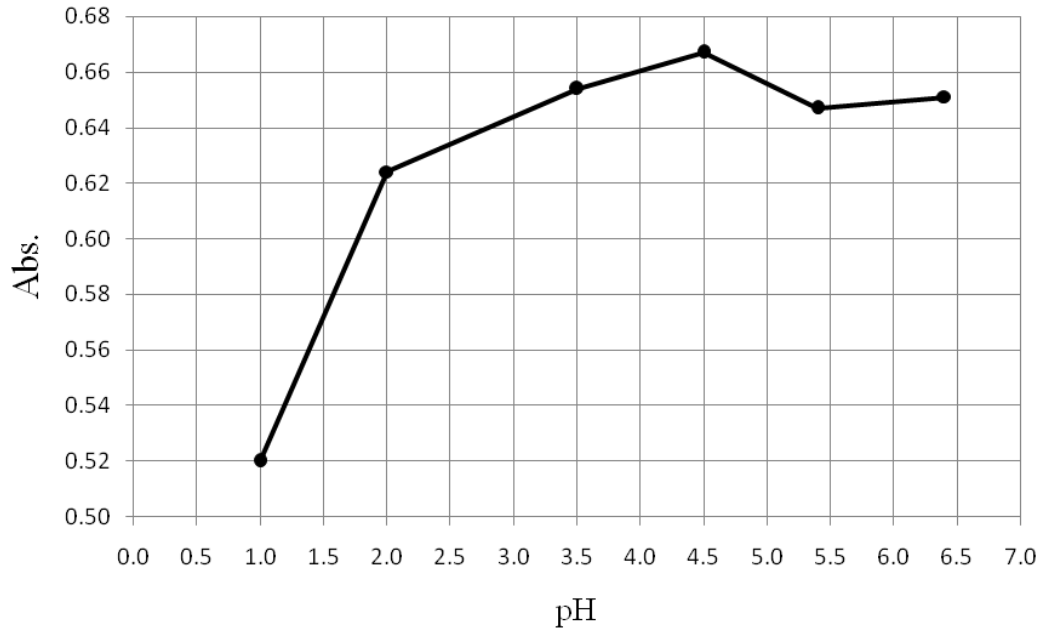
Şekil 3.71 PyTH-4 türevinin, saf su ile hazırlanmış olan asit çözeltileri içerisinde, pH'a karşı absorbands değişim grafiği



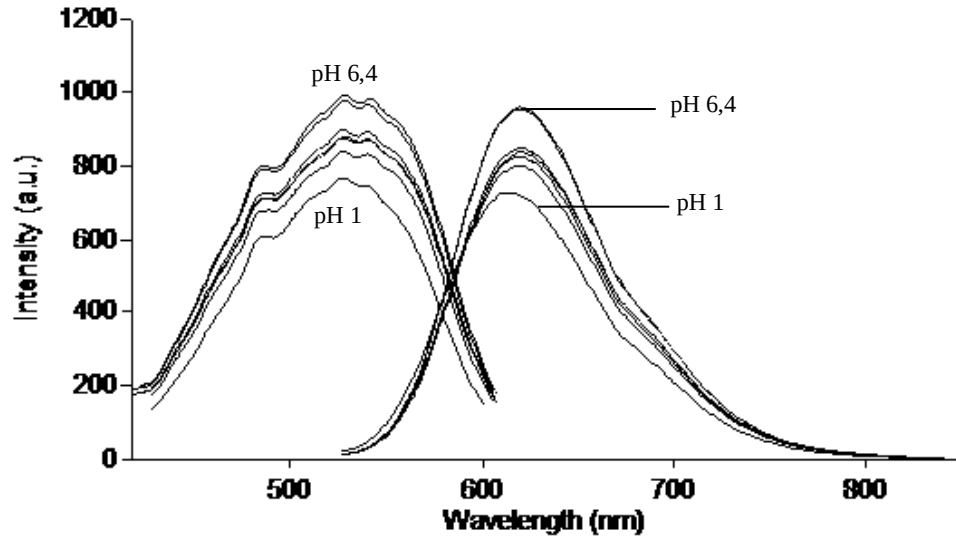
Şekil 3.72 PyTH-4 türevinin saf suyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki eksitasyon ve emisyon spektrumları



Şekil 3.73 PyTH-4 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki absorpsiyon spektrumları



Şekil 3.74 PyTH-4 türevinin, fosfat tamponu ile hazırlanmış olan asit çözeltileri içerisinde, pH'a karşı absorbens değışim grafiğı

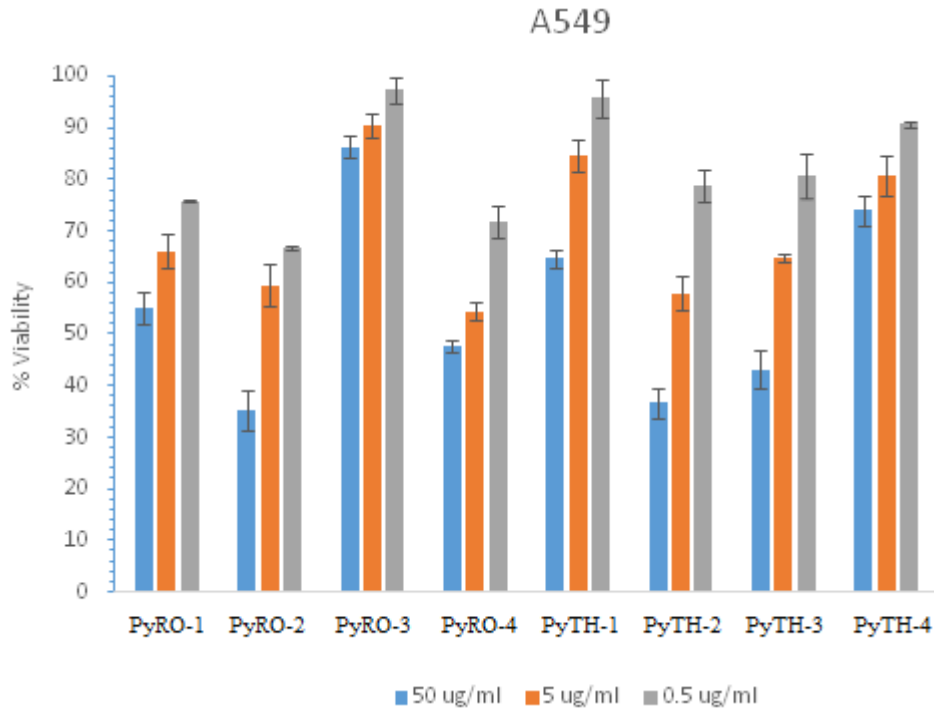


Şekil 3.75 PyTH-4 türevinin fosfat tamponuyla hazırlanmış farklı derişimlerdeki asit çözeltileri içerisindeki eksitasyon ve emisyon spektrumları

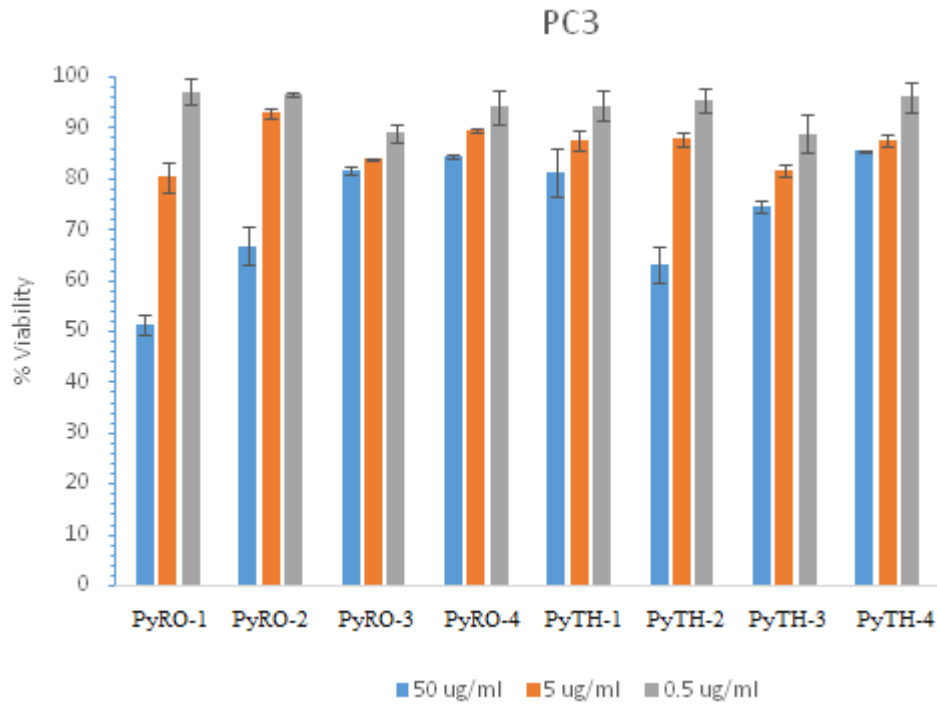
3.5 Sentezlenen Oksazol-5-on Bileşiklerinin Sitotoksik Uygulamaları

Tablo 3.9 Sentezlenen türevlerin sağlıklı insan hücresine ve bazı kanser hücrelerine karşı $\mu\text{g/ml}$, IC_{50} sitotoksik aktivite sonuçları

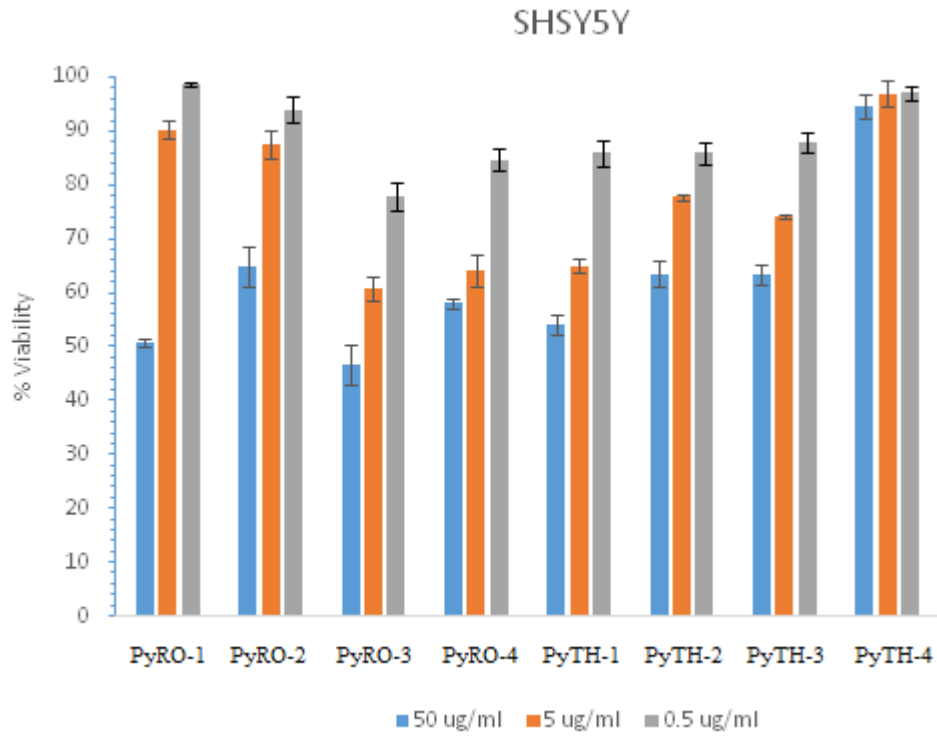
	A549	PC3	HEK293	SHSY-5Y
PyRO-1	-	52,99 $\pm$ 8,88	18,54 $\pm$ 2,19	51,8 $\pm$ 1,47
PyRO-2	9,285 $\pm$ 0,44	-	37,14 $\pm$ 13,37	-
PyRO-3	-	-	-	47,96 $\pm$ 6,71
PyRO-4	14,73 $\pm$ 20,82	-	-	-
PyTH-1	-	50<	-	50<
PyTH-2	12,15 $\pm$ 0,70	-	-	-
PyTH-3	25,58 $\pm$ 9,39	-	-	-
PyTH-4	-	-	-	-
Doxorubicin	4.96 $\pm$ 1.54	5.52 $\pm$ 0.21	1.19 $\pm$ 0.92	5.77 $\pm$ 2.82



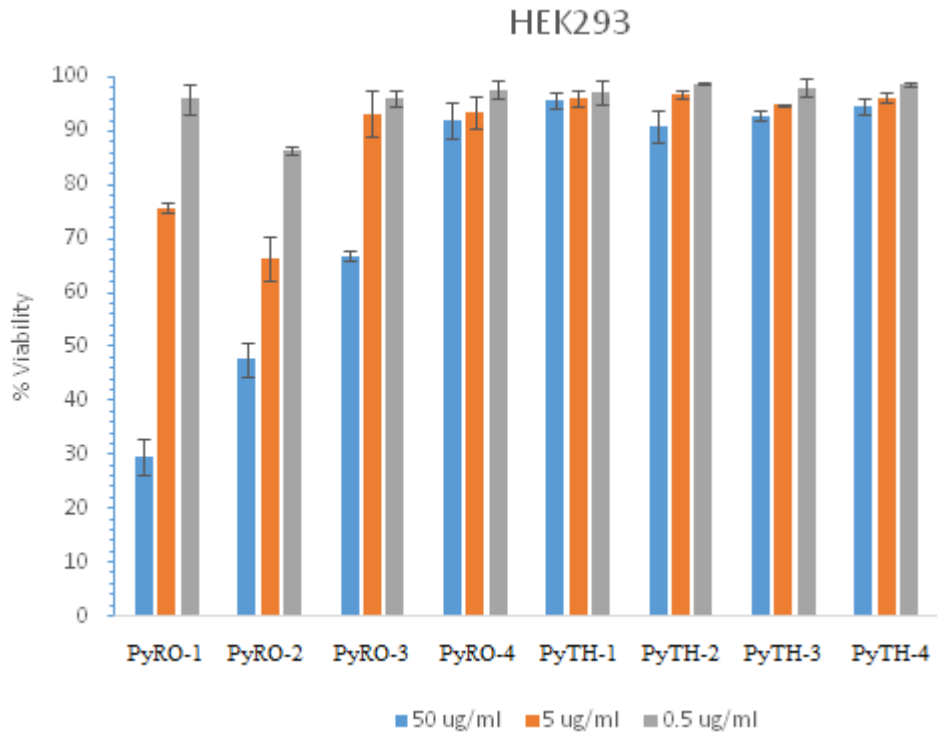
Şekil 3.76 Hedef moleküllerin, belirli derişimlere göre, A549 hücre hattına karşı sitotoksik etkisi



Şekil 3.77 Hedef moleküllerin, belirli derişimlere göre, PC3 hücre hattına karşı sitotoksik etkisi

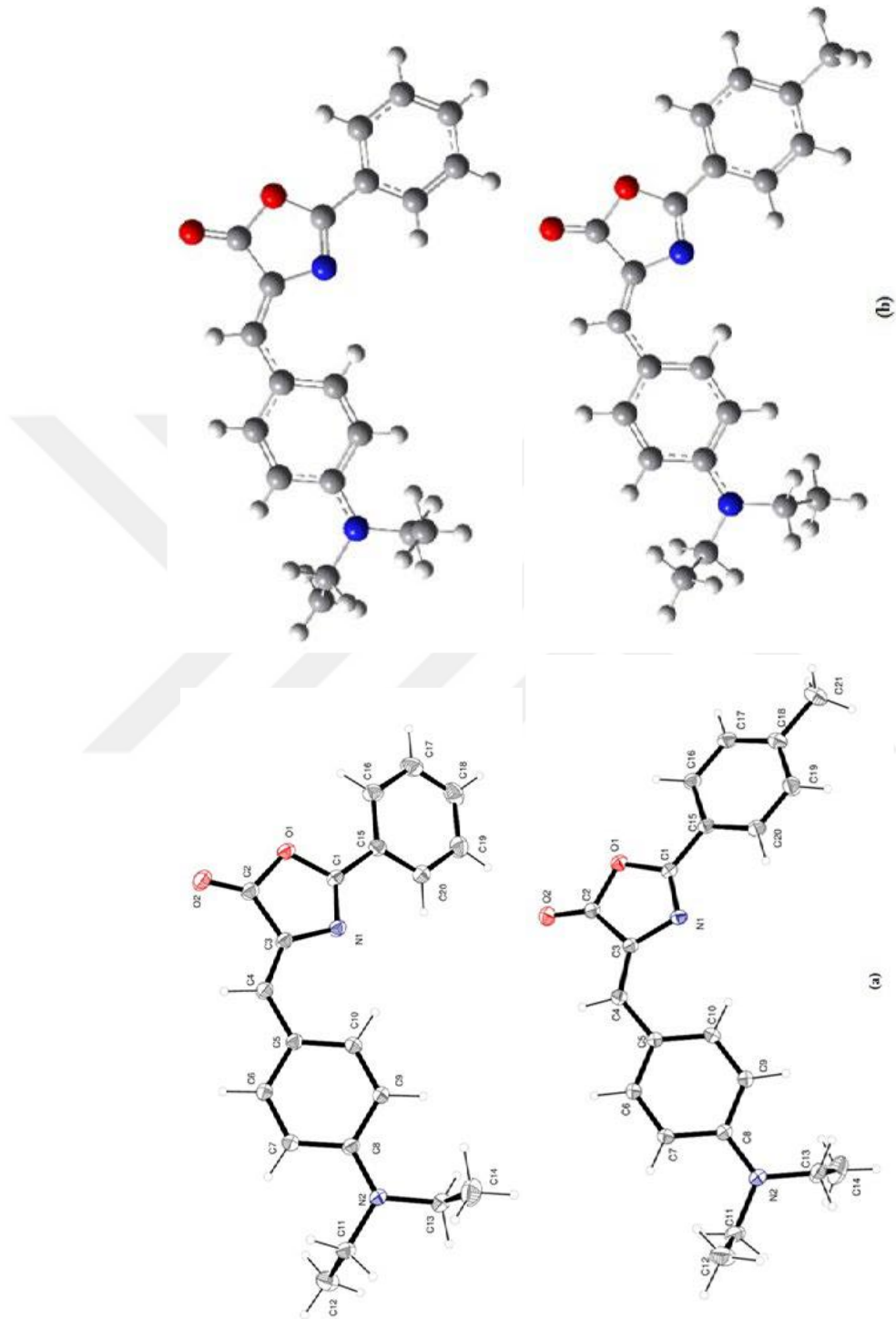


Şekil 3.78 Hedef moleküllerin, belirli derişimlere göre, SHSY5Y hücre hattına karşı sitotoksik etkisi



Şekil 3.79 Hedef moleküllerin, belirli derişimlere göre, HEK293 hücre hattına karşı sitotoksik etkisi

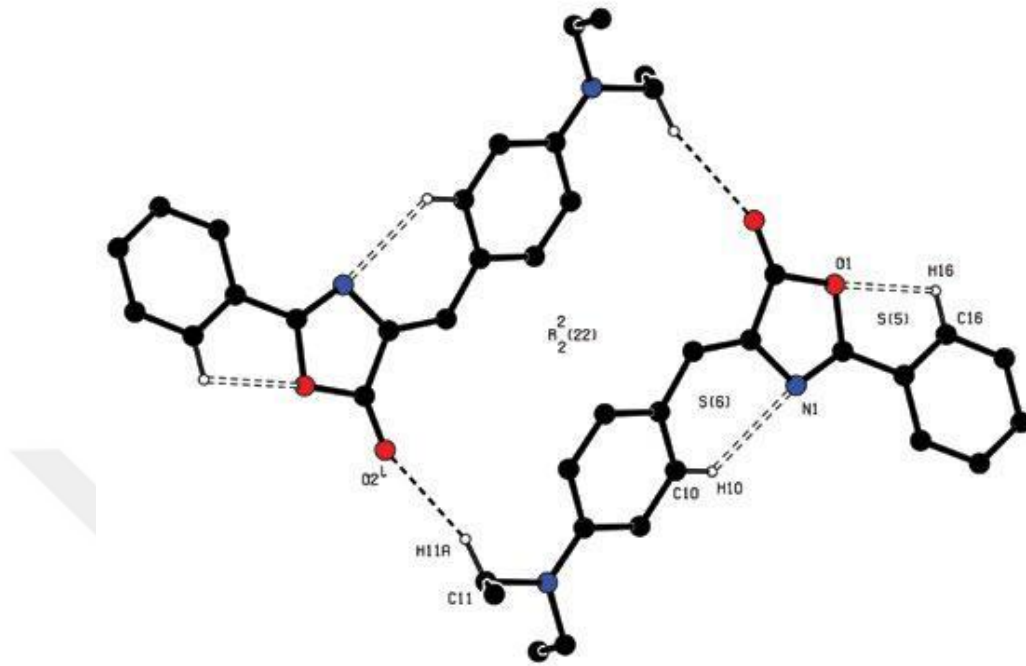
3.6 Sentezlenen Oksazol-5-on Bileşiklerinin X-ışını Kırınımı Analizleri ve Teorik Hesaplamaları



Şekil 3.80 (a) PyRO-1 ve PyRO-2 bileşiklerinin atom numaralandırma şeması ve % 30 olasılıkla yer değiştirme elipsoidleri ile moleküler yapısı, (b) DFT / B3LYP / 6-311G (d, p) seviyesi ile optimize edilmiş yapılar

Tablo 3.10 Deneyisel olarak gözlemlenmiş ve DFT / B3LYP / 6-311G (d, p) metodu kullanılarak hesaplanmış PyRO-1 ve PyRO-2 bileşikleri için interatomik mesafeler (Å), açılar ve burulma açıları (°)

Bileşik	PyRO-1		PyRO-2	
Bağ Uzunluğu	Deneyisel	Teorik	Deneyisel	Teorik
C1–O1	1,374(1)	1,372	1,382(1)	1,374
C2–O1	1,394(1)	1,413	1,396(1)	1,412
C2–O2	1,196(1)	1,197	1,201(1)	1,197
C1–N1	1,280(1)	1,291	1,287(1)	1,292
C3–N1	1,398(1)	1,396	1,400(1)	1,396
N2–C8	1,357(1)	1,376	1,364(1)	1,377
N2–C11	1,452(1)	1,463	1,459(1)	1,462
N2–C13	1,453(1)	1,462	1,456(1)	1,462
C3–C4	1,347(1)	1,362	1,354(1)	1,361
C4–C5	1,430(1)	1,436	1,437(1)	1,437
Bağ Açısı				
C1–N1–C3	105,55(1)	105,80	105,63(1)	105,811
N1–C3–C2	108,31(1)	108,66	108,31(1)	108,658
N1–C3–C4	128,16(1)	129,20	128,50(1)	129,238
N1–C1–O1	115,85(1)	115,79	115,73(1)	115,757
N1–C1–C15	127,22(1)	127,14	127,26(1)	127,192
C1–O1–C2	105,46(1)	105,92	105,44(1)	105,940
O1–C2–O2	121,31(1)	122,10	121,44(1)	122,107
O1–C2–C3	104,80(1)	103,80	104,87(1)	103,834
O2–C2–C3	133,88(1)	134,1	133,67(1)	134,059
O1–C1–C15	116,88(2)	117,07	117,00(1)	117,051
C8–N2–C11	121,38(1)	121,87	121,44(1)	121,853
C8–N2–C13	122,41(1)	121,95	121,71(1)	121,971
C11–N2–C13	116,15(1)	116,17	116,78(1)	116,174
N2–C8–C7	121,74(1)	121,66	121,67(1)	121,667
N2–C8–C9	122,00(1)	121,62	121,93(1)	121,634
N2–C11–C12	113,15(1)	113,97	113,39(1)	113,942
N2–C13–C14	112,40(1)	121,87	112,55(1)	113,968
C3–C4–C5	129,90(1)	130,33	129,62(1)	130,302
C4–C5–C10	123,78(1)	124,22	124,01(1)	124,257
Burulma Açısı				
O1–C1–C15–C16	–11,87(1)	–0,56(2)	6,57(1)	0,460
N1–C1–C15–C16	170,39(1)	179,46	–174,42(1)	–179,530
N1–C1–C15–C20	–10,81(1)	–0,55	5,57(1)	0,566
N1–C3–C4–C5	–7,78(1)	–0,18	8,39(1)	0,167
C3–C4–C5–C6	170,69(1)	179,70	–174,73(1)	–179,798
C4–C5–C10–C9	–175,68 (1)	–179,90	173,58(1)	179,919
O2–C2–C3–C4	–0,94(1)	0,015	0,83(1)	–0,053
C7–C8–N2–C11	7,01(1)	–5,70	–6,36(1)	5,335
C9–C8–N2–C13	4,42(1)	–5,64	–3,62(1)	5,812

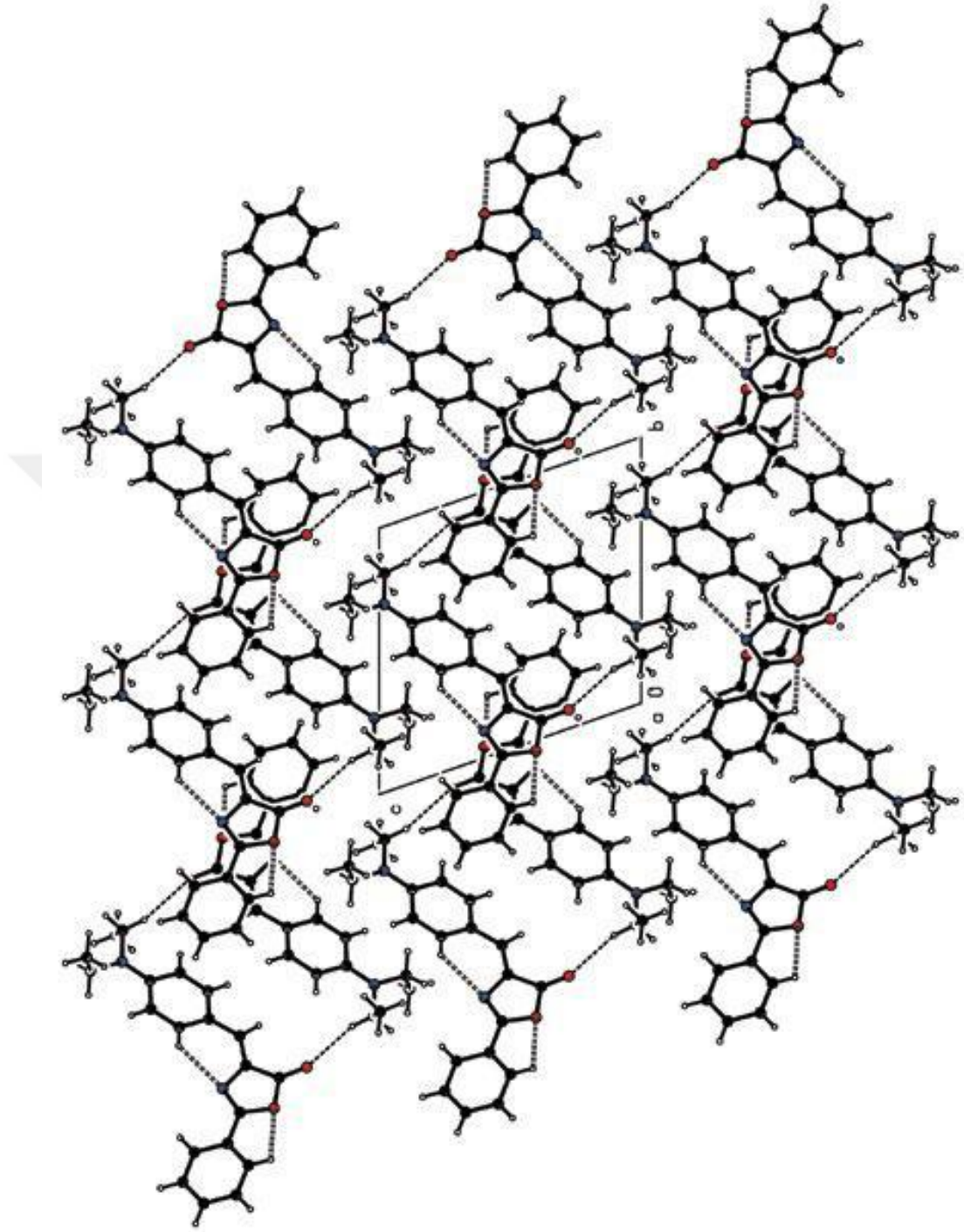


Şekil 3.81 PyRO-1 $[i\ 1 + x\ 1 + y + z]$ için, C11-H11a $\cdots$ O2i hidrojen bağları yoluyla, hidrojen bağı motifi oluşumu (sadece etkileşimde olan hidrojen atomları etiketlenmiştir)

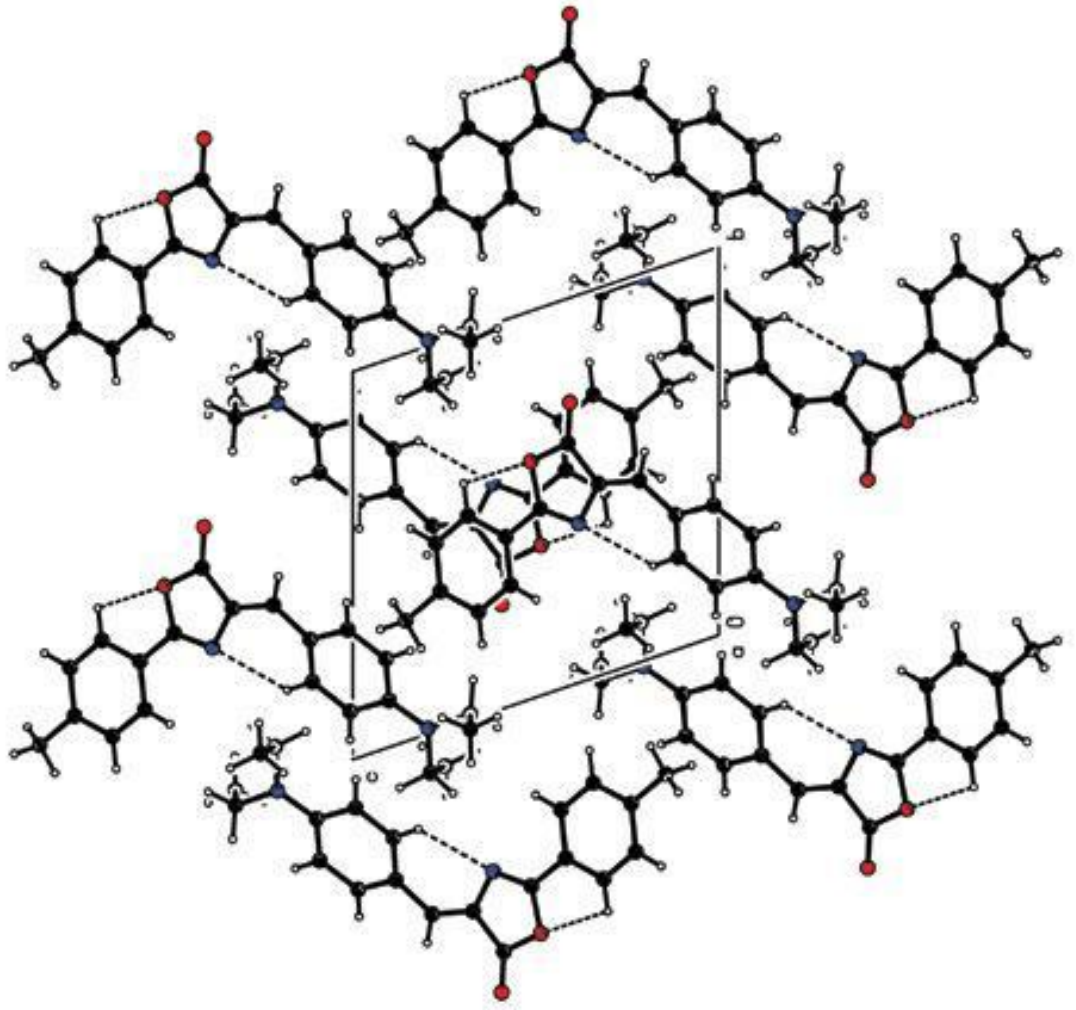
Tablo 3.11 Hidrojen bağları (Å, °)

Bileşik	D-H $\cdots$ A	D-H	H $\cdots$ A	D $\cdots$ A	D-H $\cdots$ A
PyRO-1	C10-H10 $\cdots$ N1	0,93	2,46	3,088(3)	125
	C16-H16 $\cdots$ O1	0,93	2,49	2,8001(3)	100
	C11-H11A $\cdots$ O2 _i	0,97	2,56	3,4428(4)	151
PyRO-2	C10-H10 $\cdots$ N1	0,93	2,45	3,0930(3)	126
	C16-H16 $\cdots$ O1	0,93	2,48	2,8030(2)	101
	C21-H21C $\cdots$ Cg2 _v	0,96	2,97	3,8267(3)	149

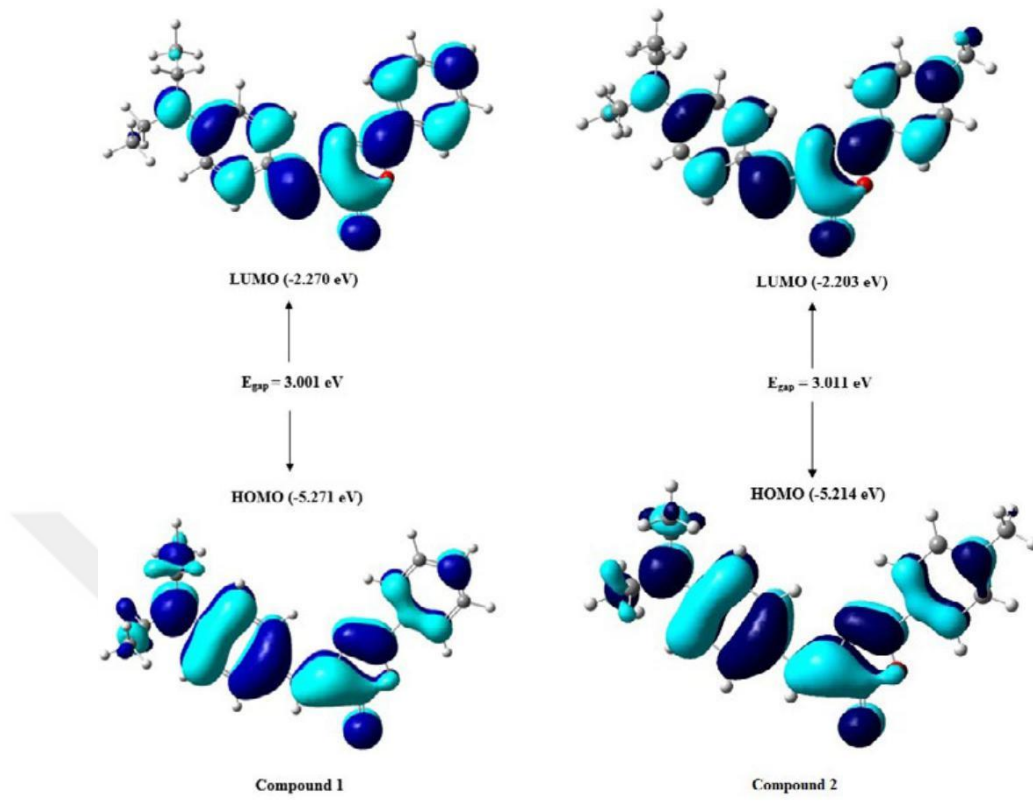
Simetri kodları: (i) $1-x, 1-y, 1-z$; (v) $x, y, 1+z$.



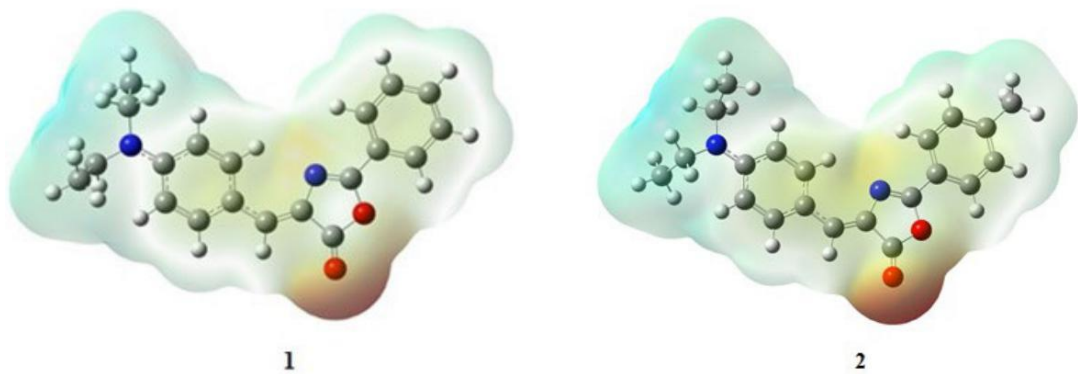
Şekil 3.82 Moleküller arası hidrojen bağlama etkileşimlerini gösteren birim hücrenin, α eksenine boyunca görünümü. Halka motifi PyRO-1'e aittir



Şekil 3.84 a eksenine boyunca, PyRO-2 bileşiminin kristal örgü görünümü



Şekil 3.85 PyRO-1 ve PyRO-2'nin, B3LYP / 6-311G (d, p) seviyesinde hesaplanan HOMO, LUMO enerji seviyeleri ve sınır moleküler orbital yüzeyleri



Şekil 3.83 PyRO-1 ve PyRO-2 bileşiklerinin moleküler elektrostatik potansiyel yüzeyleri (MEP)

BÖLÜM DÖRT

TARTIŞMA

Bu çalışmada, pH'a duyarlı ve sitotoksik öneme sahip N,N-dialkilamino grubu içeren bir seri oksazol-5-on türevi sentezlenmiştir. Hedef moleküllerin yapısında elektron verici ve elektron çekici gruplardan oluşan türevler hazırlanarak, donör-akseptör ilişkileriyle pH yanıtlarında duyarlılığın ve sitotoksik etkinliklerinin artırılması amaçlanmıştır.

Sentezleri gerçekleştirilen toplam sekiz adet oksazol-5-on türevinin yapıları, IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR teknikleri kullanılarak karakterize edilmiş, PyRO-1 ve PyRO-2 türevlerinin yapısal analizleri, XRD yöntemi ile de ayrıntılı olarak incelenmiştir. 6-311G (d, p) temel seti ile DFT kullanılarak hesaplanan geometrik parametreler, çoğunlukla X-ışını yapısı ile uyumludur. Bu teorik ve deneysel sonuçlar, iyi bir uyum içindedir.

Tüm oksazol-5-on türevlerinin spektrofotometrik ve spektroflorimetrik çalışmaları farklı çözücüler içerisinde gerçekleştirilerek, çözücü etkileşimlerinin yanında, oksokrom gruplarının da yapıya etkileri incelenmiştir.

N,N-dietilamino grubu içeren PyRO- ve N,N-dimetilamino grubu içeren PyTH-türevlerinin farklı çözücüler içerisinde absorpsiyon spektrumlarından elde edilen maksimum absorpsiyon dalga boyu değerlerinde çözücü etkileşimlerine bağlı olarak 10 nm'ye varan farklar gözlenmiştir. Altı farklı çözücüde çalışılmış ve çalışılan çözücülerden en yüksek absorpsiyon dalga boyu değeri DMF ve DCM içerisinde elde edilmiştir. En düşük dalga boyu değerleri ise birbirine yakın değerlerde olan Toluen, THF ve ACN içerisinde elde edilmiştir.

Hazırlanan iki grupta en yüksek dalga boyu değeri nitro grubunun bağlı olduğu türevlerde gözlenmiştir. Altı farklı çözücüde PyRO-1,2,3 türevlerinde maksimum absorpsiyon dalga boyu 471-485 nm arasında değişirken, nitro grubu bağlı olan

PyRO-4'te 514-525 nm aralığına kaymaktadır. PyTH-1,2,3 türevlerinde ise 462-473 nm aralığında değişen değerler, nitro grubunun bağlı olduğu PyTH-4 türevinde 500-511 nm aralığına kaymaktadır. Bu farklılık, kuvvetli elektron çekme yeteneğine sahip olan ve kromoforu uzatan nitro grubunun da katkısıyla oluşan, kromojen grubun diğer ucundaki N,N-dialkilamino grubundan başlayan donör-akseptör (push-pull) etkisinin bir sonucudur. Bu etki, çözücü polaritesinden bağımsız olarak maksimum absorpsiyon dalga boylarının 38-45 nm arasında batokromik kaymasına sebep olmuştur.

Emisyon spektrumları incelendiğinde ise oldukça farklı sonuçlarla karşılaşılmıştır. Çözücü polariteleri ve çözücü ile uyarılmış hal etkileşimlerine bağlı olarak maksimum emisyon dalga boyu değerlerinde PyRO-1,2,3 ve PyTH-1,2,3 türevlerinde DMF çözücüsü içinde en yüksek değer, Toluen içerisinde ise en düşük değerde saptanmıştır. Bu türevlerin Stokes kayma değerleri ise altı çözücü içerisinde 25-69 nm arasında değişmektedir.

Nitro grubunun bağlı olduğu PyRO-4 ve PyTH-4 türevlerinde ise maksimum emisyon dalga boyları en yüksek DCM ve THF çözücülerinde saptanmış ve sırasıyla 170-175 ile 160-188 nm arasında olan en yüksek Stokes kayma değerlerine ulaşılmıştır. Etanol ve toluen içerisinde alınan spektrumlarda maksimum emisyon dalga boyu değerleri 600-616 nm arasında gözlenmiş olup, Stokes kayma değerleri 86-112 nm aralığındadır.

Diğer oksazol-5-on türevlerine kıyasla PyRO-4 ve PyTH-4 türevlerinin hemen hemen tüm çözücülerde Stokes' kayma değerlerinin oldukça büyük olmasının nedeni şöyle açıklanabilir. Farklı özellikteki çözücülerle (apolar, polar aprotik, polar protik) farklı uyarılmış hal etkileşimlerini (çözücü-molekül π - π etkileşimi, H-bağı ve dipol-dipol etkileşimleri) daha fazla göstermektedir. Bu türevlerde nitro grubunun para konumunda bağlı olması kromojenik özelliklerini oldukça değiştirmektedir. Çözelti ortamında mezomerik olarak push-pull etkisi ile dengedeki elektron yoğunluğu dağılımı sonucu daha polar bir molekül haline geldiğinden farklı özellikteki çözücülerin hepsi ile uyarılmış hal etkileşimlerini daha kuvvetli gerçekleştirmektedir.

Bunun sonucu olarak, maksimum emisyon dalga boyunun çok artmasının yanı sıra bazı çözücüler içerisinde emisyon şiddetleri de oldukça artmaktadır. Diğer türevler turuncu kırmızı tonlarında kristallere sahip iken, PyRO-4 ve PyTH-4 türevleri koyu mor kristallere sahiptir. Bu durum, yukarıda açıklanan moleküllerin elektron akışı yönünden uyumlu, dönör akseptör ilişkili yapılarından kaynaklanmaktadır. Buna ek olarak bazı çözücüler içerisinde nitro içeren türevlerin çok yüksek bağl emisyon şiddetine sahip olması, bu moleküllerin yüksek uyarılmış hal polaritesinden dolayı excimer (molekül-molekül uyarılmış hal dimeri) ve exciplex (molekül-çözücü uyarılmış hal kompleksi) oluşturmalarına atfedilebilir.

Nitro grubunun bağlı olduğu PyRO-4 ve PyTH-4 türevleri için absorpsiyon ve emisyon spektrumlarından alınan tüm veriler değerlendirildiğinde, sonuç olarak bu türevlerle yapılacak spektroskopik çalışmalarda, Stokes Kayması ve maksimum absorpsiyon ve emisyon dalga boyu değerleri açısından en uygun çözücülerin DCM ve THF olduğu söylenebilir.

Bu çalışma kapsamında, PVC polimer matriste tutuklanmış, hedef oksazol-5-on türevlerinin pH duyarlılığı ortaya konulmuş ve sensör uygulamalarında son derece önemli olan pH'a bağlı oransal değişiklikler spektrofotometrik olarak saptanmıştır. PyRO-1, 2, 3 ve PyTH-1, 2, 3 türevlerinde 440-480 nm'de absorpsiyon yoğunluğu azalırken, pH değerine bağlı olarak 330-390 nm'de yeni bir absorpsiyon bandı olduğu gözlenmiştir. PyRO-4 ve PyTH-4 türevlerinde ise benzer şekilde, 510-550 nm'de absorpsiyon yoğunluğu azalırken, pH değerine bağlı olarak 330-400 nm'de yeni bir absorpsiyon bandı olduğu gözlemlenmiştir. Bu pH çalışma sonuçlarından mükemmel izobestik noktalar elde edilmiş ve pH'a bağlı oransal biçimdeki emisyon eksitasyon şiddetindeki düşüş ve artışlarından hareketle, bu moleküllerin, çalışılmış olan pH aralığında, iyi pH-sensör yapıları olarak kullanılabileceği kanıtlanmıştır.

Sitotoksikite testleri, MTT uygulaması ile yapılmış olup A549 (insan akciğer kanseri) hücrelerine karşı önemli sonuçlar elde edilmiştir. MTT tahlil sonuçları, PyRO-4, PyTH-2 ve 3 türevlerinin A549 hücre hattı üzerinde sitotoksik aktivite sergilediğini, diğer hücre hatlarına karşı ise herhangi bir sitotoksik etkileri olmadığını

göstermiştir. A549 hücre hattı üzerinde, $9,285 \pm 0,44$ $\mu\text{g/ml}$ ile en düşük IC_{50} değerine yani en yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olan PyRO-2 türevinin, HEK293 hücre hattına da $37,14 \pm 13,37$ $\mu\text{g/ml}$ IC_{50} değerinde, düşük de olsa bir sitotoksik aktivitesi olduğu gözlenmiştir PyRO-4, PyTH-2 ve 3 türevlerinin, test edilen maksimum konsantrasyonda (50 $\mu\text{g/ml}$), HEK293 normal hücre hattında sitotoksikite göstermemesi önemli bir sonuçtur. Bu umut vaat eden sonuçların yanı sıra, PyRO-3, PyTH-1 ve 4 türevlerini test edilen konsantrasyon değerleri içerisinde, sağlıklı insan hücre hattı dahil, hiçbir hücre hattına karşı sitotoksik aktivitesi olmadığı belirlenmiştir. Bu sonuçlardan hareketle, HEK293 hücre hattına karşı sitotoksik aktivite göstermediği saptanmış olan bu türevlerin, hücre görüntüleme sistemlerinde, floresans biyo-uyumlu malzeme olarak da kullanılabileceği ortaya çıkmaktadır. Sitotoksik aktivitenin sonuçları, bu maddelerin umut vaat ettiklerini ve üzerlerinde daha ayrıntılı çalışmaları hak ettiklerini göstermiştir.

Tez çalışması bütünüyle değerlendirildiğinde, bir seri donör akseptör ilişkili okkazol-5-on türevinin sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması, XRD çalışmaları ile elektron yoğunluk haritalarının belirlenmesi, pH a duyar moleküller olarak sensör özelliğinin araştırılması ve sitotoksik aktivite çalışmaları ile potansiyel uygulama alanlarının belirlenmesi yönünden kapsamlı bir çalışma olarak, literatüre kazandırılmıştır.

KAYNAKLAR

- Alp, S., ve İçli, S., (2001). Azlakton fotosensörlerinin polimer filmler içinde fluoresans emisyonları ve fotoenerji transfer alışmaları, *VI. Türk-Alman Enerji Sempozyumu*, 21-24 Haziran 2001, Yenilenebilir Enerji Kaynakları ve Çevre Korunumu, 21-24.
- Bala, S., Saini, M. ve Kamboj, S. (2011). Methods for synthesis of oxazolones, a review. *International Journal of ChemTech Research CODEN*,3, 1102-1118.
- Cascio, G., Manghisi, E. ve Fregnan, G. (1989). 5-piperazinylalkyl-2-3(H)-oxazolones with neuroleptic activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 32 (10), 2241-2247.
- Desai, N.C., Bhavasar A.M. ve Baldaniya, B.B.(2009). Synthesis and antimicrobial activity of 6-imidazolione derivatives. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71, 90-94.
- Ertekin, K., Alp, S., Karapire, C., Yenigöl, B., Henden, B. ve İli S. (2000). Fluorescence emission studies of an azlactone derivative embedded in polymer films: An optical sensor for pH measurements. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 137(2–3), 155-161.
- Fareed, G., Afza, N., Versiani, A.M., Fareed, N., Mughal, R.U., Kalhor, A.M. ve diğ. (2013). Synthesis, spectroscopic characterization and pharmacological evaluation of oxazolone derivatives, *Journal of the Serian Chemical Society*, 78(8), 1127–1134.
- Feringa, B.L. ve Browne, W.R. (2011). *Molecular Switches*. Germany: Wiley-VCH
- Fisk, S.J., Mosey, ve Jetze, J.T. (2007). The diverse chemistry of oxazol-5-(4H)-ones. *Chemical Society Reviews*, 36 (9), 1432-1440.

- Fozooni, S., Tikdari, M.A., Hamidian, H. ve Khabazzadeha, H. (2008). A synthesis of some new 4- arylidene-5(4H)-oxazolone azo dyes and an evaluation of their solvatochromic behavior. *Archive For Organic Chemistry*, xiv, 115-123.
- Hamidian, H. ve Tikdari, M.A. (2007). Synthesis of Unsaturated 5(4H)-Oxazolone derivatives in the presence of Antimony Pentafluoride as catalyst. *Asian Journal of Chemistry*, 19(2), 970-974.
- Hedstrom, L., Moorman, A.R., Dobbs, J. ve Abeles, R.H. (1984). Suicide inactivation of chymotrypsin by benzoxazinones. *Biochemistry*, 23(8), 1753-1759.
- İçli, S., İcıl, H., Alp, S., Koc, H. ve McKillop, A. (1994). NMR, absorption and fluorescence parameters of azlactones. *Spectroscopy Letters*, 27 (9), 1115-1128.
- İçli, S., Doroshenko, A.O., Alp, S., Abmanova, N.A., Egorova, S.I. ve Astley, S.T. (1999). Structure and luminescent properties of the 4-Arylidene-2-Aryl-5-oxazolones (azlactones) in solution and crystalline state. *Spectroscopy Letters*, 32 (4) 553-569.
- Jakeman, D.L., Farrell, S., Yong, N., Doucet, R.J. ve Timmons, S.C. (2005). Novel jadomycins: incorporation of non-natural and natural amino acids. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15(5), 1447-1449.
- Jat, L.R., Mishra, R. ve Pathak, D. (2012). Synthesis and anticancer activity of 4-Benzylidene-2-phenyloxazol-5(4H)-one derivatives. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4 (1), 378-380.
- Mekabaty, E.A. (2013). Erlenmeyer Azlactones: Synthesis, reactions and biological activity. *International Journal of Modern Organic Chemistry*, 2 (1), 40-66.

- Mesaik, A., Rahat, S., Khan, M., Ullah, Z., Choudary, M.I., Murad, S. ve diğer. (2004). Synthesis and immunomodulatory properties of selected oxazolone derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 12, 2049-2057.
- Mistry, R.N. ve Desai, K.R. (2005). Studies on synthesis of some novel heterocyclic azlactone derivative and imidazolinone derivatives and their antimicrobial activity. *E-Journal of Chemistry*, 2 (1), 42-51.
- Mossman, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods* 65, 55–63.
- Öztürk, G., Karabıyık, H., Aygün, M., Alp, S. ve Özçelik S.(2013) Tuning photoinduced intramolecular electron transfer by electron accepting and donating substituents in oxazolones. *Journal of Fluorescence*, 23, 733-744.
- Nivens, D.A., Zhang, Y., ve Angel, (1998). A fiber-optic pH sensor prepared using a base-catalyzed organo-silica sol–gel. *Analytica Chimica Acta*, 376 (2), 235-345.
- Pasha, M.A., Jayashankara, V.P., Venugopala, K.N. ve Rao, K.G. (2007). Zinc oxide: An efficient catalyst for the synthesis of 4-arylmethylidene-2-phenyl 5(4H)-oxazolones having antimicrobial activity. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2 (3), 264-270.
- Pereira, E.R., Belin, L., Sancelme, M., Prudhomme, M., Ollier, M., Rapp, M. ve diğer. (1996). Structure-activity relationships in a series of substituted indolocarbazoles: topoisomerase I and protein kinase C inhibition and antitumoral and antimicrobial properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (22), 4471-4477.

Pereira, E.R., Sancelme, M., Voldoire, A., ve Prudhomme, M. (1997). Synthesis and antimicrobial activities of 3-N-substituted-4,5-bis(3-indolyl)oxazo-1-2-ones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 7 (19), 2503-2506.

Plöchl, J.(1883). Ueber Phenylglycidssäure (Phenyloxacrylsäure). *Chemische Berichte*, 16 (2), 2815-2825.

Puig, C, Crespo, M.I., Godessart, N., Feixas, J., Ibarzo, J., Jiménez, J.M. ve diğer. (2000). Synthesis and biological evaluation of 3,4- diaryloxazolones. A new class of orally active cyclooxygenase-2 inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* 43 (2), 214-223.

Rao, Y. S. ve Filler, R. (1986). *The chemistry of heterocyclic compounds* (45. cilt) içinde (361-730). New Jersey: John Wiley & Sons Inc.

Sah, P., Nair, S. ve Garg, S.P. (2006). Synthesis and antimicrobial activity of some new oxazolone derivatives of 4,5-disubstituted-2-aminothiazole. *Journal of the Indian Chemical Society*, 83 (2), 205-207.

Shinde, D.B., Aaglawe, M.J.,Dhole S.S.,Bahekar, S.S. ve Wakte, P.S. (2003). Synthesis and antimicrobial activity of some Oxazolone derivatives. *Journal of the Korean Chemical Society*,47 (2), 133-136.

Teshima, T., Griffin, J.C., Powers, J.C. (1982). A new class of heterocyclic serine protease inhibitors. Inhibition of human leukocyte elastase, porcine pancreatic elastase, cathepsin G, and bovine chymotrypsin A alpha with substituted benzoxazinones, quinazolines, and anthranilates. *The Journal of Biological Chemistry*. 257, 5085-5091.

Tikdari, M.A., Fozooni, S. ve Hamidian, H. (2008). Dodecatungstophosphoric acid (H₃PW₁₂O₄₀), Samarium and Ruthenium (III) Chloride catalyzed synthesis of

unsaturated 2-Phenyl-5(4H)-oxazolone derivatives under solvent-free conditions. *Molecules*, 13, 3246-3252.

Towns, A.D. (1999). Developments in azo disperse dyes derived from heterocyclic diazo components. *Dyes and Pigments*. 42(1), 3-28.

Unangst, P.C., Connor, D.T., Cetenko, W.A., Sorenson, R.J., Kostlan, C.R., Sircar, J.C. ve diğeri. (1994). Synthesis and biological evaluation of 5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]oxazoles, -thiazoles, and -imidazoles: Novel dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors with antiinflammatory activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37 (2), 322-328.