



T.C.
Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü

**BAZI 3,5-DİSUBSTİTUE -1,2,4-
OKSADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ
VE SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Gülçin ARSLANTAŞ

Yüksek Lisans Tezi

**BAZI 3,5-DİSUBSTİTUE -1,2,4-
OKSADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ
VE SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Gülçin ARSLANTAŞ



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI 3,5-DİSUBSTİTUE -1,2,4-OKSADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ
VE SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Gülçin ARSLANTAŞ

Doç. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ

(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA 2013

Her Hakkı Saklıdır

TEZ ONAYI

Gülçin ARSLANTAŞ tarafından hazırlanan “BAZI 3,5-DİSUBSTİTUE-1,2,4-OKSADİAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman : (Doç. Dr., Nevin ARIKAN ÖLMEZ)

Başkan :	Doç. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ U.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı	İmza
Üye :	Prof. Dr. Necdet COŞKUN U.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı	İmza
Üye :	Doç. Dr. Serap ÇELİKLER U.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı	İmza

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Kadri ARSLAN
Enstitü Müdürü
.././....(Tarih)

U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
 - atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
 - kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
 - ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı
- beyan ederim.**

.././.....

İmza

Ad ve Soyadı

Gülçin ARSLANTAŞ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI 3,5-DİSUBSTİTUE-1,2,4-OKSADIAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Gülçin ARSLANTAŞ

Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ

1,2,4-oksadiazol halkası içeren organik bileşikler geniş spektrumlu biyolojik aktivite göstermeleri açısından heterohalkalı bileşikler içerisinde önemli bir yere sahiptir. Biyolojik aktivitelerinin çeşitliliği ve uygulama alanlarının artması, organik kimyacıları bu bileşiklerin yeni türevlerinin en etkin ve kısa yoldan sentezine yönlendirmiştir.

Bu çalışmada, biyolojik aktivite göstermesi beklenen, aynı zamanda yeni heterohalkalı bileşiklerin sentezinde öncü olabilecek bazı 3,5-disubstitue-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi ve sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

İlk olarak, N-substitue olmayan amidoksimler ile klorasetil klorürün reaksiyonundan 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri iyi verimlerle sentezlenmiştir. Aynı reaksiyon mikrodalga ile de gerçekleştirilmiş ve çok kısa sürelerde iyi verimlerle bu bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

5-klorometil- 3-aril- 1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin çeşitli aminlerle reaksiyonundan 5-alkilaminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri sentezlenmiştir.

N-substitue olmayan amidoksimlerin, metil fenilglioksilat ile çözücüsüz ortamda ısıtılmasıyla 5-benzoil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri orta verimlerle elde edilmiştir.

Ayrıca , amidoksimler ile furoil klorür'ün toluen içerisinde ısıtılmasıyla iyi verimlerle 5-(furan-2-il)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri sentezlenmiştir. Aynı reaksiyon mikrodalga ile de gerçekleştirilerek kısa sürede iyi verimlerle bileşikler elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik ve analitik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bazı bileşiklerin insan meme kanseri hücre soyları, MCF-7 ve MDA-MB-231 üzerine sitotoksik aktiviteleri MTT canlılık testi ile analiz edilmiştir. Bileşikler içerisinde 5-klorometil-3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin her iki kanser hücresinde de çok düşük dozlarda sitotoksik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Amidoksim, 1,2,4-oksadiazol, mikrodalga, sentez, sitotoksik aktivite

2013, xii + 92 sayfa

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS OF SOME 3,5-DISUBSTITUE-1,2,4-OXADIAZOLES AND EVALUATION OF THEIR CYTOTOXIC ACTIVITIES

Gülçin ARSLANTAŞ

Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ

1,2,4-Oxadiazoles are important heterocycles due to their wide range of biological activities. In recent years there has been a growing interest in efficiency and short synthesis of these compounds as well as their application areas.

In the framework of our research, we investigated the potential biological active 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazole analogues, their synthesis and cytotoxic activities.

The reactions of non-N-substituted amidoximes and chloroacetyl chloride, gave 3-aryl-5-chloromethyl-1,2,4-oxadiazoles with good yields. The same reactions were carried out under microwave irradiation as well and the products were obtained with good yields and short reaction times.

5-Alkylaminomethyl-3-aryl-1,2,4-oxadiazole compounds were synthesized from the reactions of 3-aryl-5-chloromethyl-1,2,4-oxadiazole and various amines.

Solvent free reactions of non-N-substituted amidoximes and methylphenyl glyoxilate gave 3-aryl-5-benzoyl-1,2,4-oxadiazoles in moderate yields.

In addition, the reactions of amidoximes and furoyl chloride in refluxing toluene gave 5-(furan-2-yl)-3-aryl-1,2,4-oxadiazoles. The same reactions, carried out under microwave irradiation and compounds, were obtained with good yields in short period of time.

The structures of the synthesized compounds were elucidated by spectroscopic and analytical methods.

Some of the synthesized compounds, were tested for their cytotoxic activity on MCF-7 and MDA-MB-231 (the human breast cancer cell lines) with the MTT viability test. The compounds of 5-chloromethyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazole exhibit cytotoxic activity on each cancer cell lines.

Key words: Amidoximes, 1,2,4-oxadiazole, microwave synthesis, cytotoxic activity

2013, xii + 92 pages

ÖNSÖZ

Tez danışmanlığımı üstlenen ve bana bu konuda çalışma fırsatı sağlayan, çalışmalarım sırasında her türlü desteğini esirgemeyen değerli danışmanım sayın Doç. Dr. Nevin ARIKAN ÖLMEZ' e sonsuz saygı ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olan, bilgilerini ve deneyimlerini cömertçe paylaşan Araştırma Görevlisi Dr. Meliha ÇETİN ve Araştırma Görevlisi Dr. Yeliz FATURACI' ya, ayrıca laboratuarda birlikte çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma, özellikle Nesrin YUMİTKAN' a, maddi manevi destek sağlayan arkadaşım Özlem YILMAZCAN' a ve Muazzez ERSOY' a teşekkür ederim.

Sitotoksik aktivite çalışmalarımı gerçekleştiren Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Bölümü' nden Prof. Dr. Engin Ulukaya, Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü' nden Doç. Dr. Serap Çelikler ve Araş. Gör. Mehmet Sarımahmut' a teşekkür ederim.

Yüksek lisansım sırasında maddi, manevi hiçbir desteğini esirgemeyen, beni her zaman destekleyen ve yanımda yer alan biricik ablam Nigar ÖZCAN' a, biricik abim Hikmet ÖZCAN' a, en yakın dostum anneme, canım babama ve biricik kardeşime en içten teşekkürlerimi sunarım. Sizleri çok seviyorum.

UAP(F)2010/24 No'lu proje kapsamında gerçekleştirdiğim tez çalışmamda maddi destek sağlayan Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi' ne teşekkür ederim.

Adı Soyadı

.../.../...

İÇİNDEKİLER

Sayfa	
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
FORMÜLLER TABLOSU.....	xi
1.GİRİŞ.....	1
2.KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	2
2.1. Amidoksim Bileşikleri.....	2
2.1.1. Amidoksimlerin genel özellikleri.....	2
2.1.2. Amidoksim bileşiklerinin sentez yöntemleri.....	3
2.2. Oksadiazoller.....	4
2.3. 1,2,4-oksadiazoller.....	5
2.3.1. 1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri.....	6
2.3.2. 1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentez yöntemleri.....	10
2.3.2.1. O-açilamidoksimlerin dehidrasyonu ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi.....	11
2.3.2.2. Nitril oksitlerin nitrillere 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonları ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi.....	17
2.3.2.3. Diğer yöntemler.....	18
2.4. Mikrodalga Destekli Organik Sentez.....	19
2.4.1. Giriş.....	19
2.4.2. Mikrodalga ile ısıtmanın temeli.....	20
2.4.2.1 Dipolar polarizasyon mekanizması.....	21
2.4.2.2. İyonik iletim mekanizması.....	22
2.4.3. Kimyasal sentezlerde kullanılan mikrodalga cihazları.....	22
2.4.3.1. Tek-mod mikrodalga cihazı.....	23
2.4.3.2. Çoklu-mod mikrodalga cihazı.....	24
2.4.4. Mikrodalga sentez yönteminin avantajları ve dezavantajları.....	25
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	26
3.1. Materyal.....	26
3.1.1. Çalışmada kullanılan cihazlar.....	26
3.1.2. Çalışmada kullanılan kimyasallar.....	27
3.2. Yöntem.....	29
3.2.1. Amidoksimlerin sentezi 1a-i.....	29
3.2.2. 5-klorometil-3-Aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi 2a-i.....	29
3.2.3. 5-(N-alkilaminometil)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi 3a-b.....	32
3.2.4. 1-[(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]piridinyum klorür bileşiğinin sentezi 3c.....	33
3.2.5. 5-(piperidin-1-ilmetil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi 3d.....	34
3.2.6. 5-(imidazol-1-ilmetil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi 3e.....	34
3.2.7. 5-(furan-2-il)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi 4a-e.....	35
3.2.8. 5-benzoil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi 5a-c.....	37
3.2.9. N-fenil-N'-[(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]-N'-propilüre bileşiğinin sentezi	

6.....	38
3.2.10. Metiltiazoltetrazolium (MTT) canlılık metodu.....	39
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	41
5. SONUÇLAR.....	51
KAYNAKLAR.....	52
EKLER.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	92

KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar	Açıklama
SAR	Yapı- aktivite ilişkisi
DCC	Disikloheksilkarbodiimid
DCI	1-(3,4-Diklorofenil)-2-(isopropilamino)etanol
CDI	1,1'-karbonildiimidazol
DIC	Diisopropilkarbodiimid
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) karbodiimid
PTSA-ZnCl ₂	p-Toluensulfonikasıit çinkoklorür
TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronyum tetrafloroborat
HOBt	Hidroksibenzotriazol
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamin
DMF	Dimetilformamid
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronyum hekzaflorofosfat
MW	Mikrodalga
PEG	Polietilen glikol

ŞEKİLLER DİZİNİ

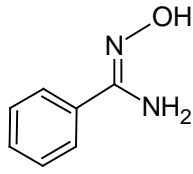
	Sayfa
Şekil 2.1. Amidoksimler	2
Şekil 2.2. Amidoksimlerin tautomerik formları	2
Şekil 2.3. Hidroksilamin ve nitrillerden amidoksim sentezi	3
Şekil 2.4. Oksadiazol izomerleri (I. 1,2,4-oksadiazol, II. 1,2,3-oksadiazol, III. 1,3,4-oksadiazol, IV. 1,2,5-oksadiazol)	4
Şekil 2.5. 2000-2008 yılları arasında yayımlanan oksadiazol patentleri (Boström ve ark. 2011)	5
Şekil 2.6. 5-(3-klorotiyofen-2-il)-3-(4-triflorometilfenil)-1,2,4-oksadiazol (Zhang ve ark. 2005).	7
Şekil 2.7. 3-[4-[3-(1H-İmidazol-1-il)propoksi]fenil]-5-triflorometil-1,2,4-oksadiazol (IFO) (Matsumoto ve ark. 1994)	7
Şekil 2.8. 3-{3,5-dimetil-4-[2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)etoksi]fenil}-5-substitue-1,2,4-oksadiazol (Diana ve ark. 1994)	8
Şekil 2.9. $\alpha\beta$ 3 seçici reseptör antagonist özelliğe sahip bileşikler (Boys ve ark. 2006)	8
Şekil 2.10. ZAP 70 SH2 inhibitörü özelliğine sahip bileşikler	9
Şekil 2.11. Potansiyel antikanserojen oksadiazol bileşikleri; {2-[5-(3-bromofuran-2-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-5-klorofenil}metanol, {2-[5-(3-bromofuran-2-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-5-kloropiridin-3-il}metanol (Kemnitzer ve ark. 2009)	9
Şekil 2.12. N-(3-floro-4-metilfenil)-3-(3-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-amin	10
Şekil 2.13. Amidoksimlerin O-açillenmesi, takiben halka kapanması ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi	11
Şekil 2.14. CDI varlığında oksadiazol sentezi (Deegan ve ark. 1999)	11
Şekil 2.15. Perfloroaçil amidoksimlerin fosfor pentaoksit ile dehidrasyonu	12
Şekil 2.16. Polistiren reçine destekli 1,2,4-oksadiazollerin sentezi (Sams ve Lau 1999)	12
Şekil 2.17. Tetra-N-butilamonyumflorür (TBAF) katalizör olarak kullanılarak katı destek üzerinde 1,2,4-oksadiazollerin sentezi (Rice ve Nuss 2001)	13
Şekil 2.18. Amidoksim ve karboksilli asitlerin mikrodalga destekli sentezi (Avans ve ark 2003)	13
Şekil 2.19. Çözücülü ve çözücüsüz ortamda 1,2,4-oksadiazol sentezi (Santagada ve ark. 2004)	14
Şekil 2.20. N-t-Boc-L-isolösin ve N-t-Boc-L-alanin' den başlayarak 1,2,4-oksadiazol sentezi (Braga ve ark. 2004).	14
Şekil 2.21. Kenetleme reaktifleri ile birlikte karboksilik asitlerden 1,2,4-oksadiazol sentezi	15
Şekil 2.22. Katı faz ve mikrodalga kombinasyonu ile sentez (Wang ve ark. 2005)	15
Şekil 2.23. Karboksilik asit esterleri ve amidoksim reaksiyonu (Amarasinghe ve ark. 2006)	15
Şekil 2.24. Malonik diester ve β -ketoesterlerin amidoksimlerle reaksiyonu	16

Şekil 2.25. Oksadiazol sentez yöntemlerine örnekler (de Freitas ve ark. 2007)	16
Şekil 2.26. Etil kloroformat yardımı ile sentez mekanizması (Ricardo ve ark. 2009)	17
Şekil 2.27. Nitril oksitlerin nitrillere 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu	17
Şekil 2.28. Nitrillerin bromo ya da klorosiyonojen ile halkalaşması	18
Şekil 2.29. PTSA, ZnCl ₂ katalizli 1,2,4-oksadiazol sentezi (Augustine ve ark. 2009)	18
Şekil 2.30. Amidoksim, aldehit ve nitril reaksiyonu ile mikrodalga destekli oksadiazol sentezi	19
Şekil 2.31. 1,2,5-oksadiazollerin fotokimyasal çevrilmesi ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi (Buscemi ve ark. 2000)	19
Şekil 2.32. Elektromanyetik spektrum	20
Şekil 2.33. Elektromanyetik dalga	21
Şekil 2.34. Belli bir dipol momente sahip su ve dipol momente sahip olmayan benzenin yapıları	22
Şekil 2.35. Çözelti ortamında değişen elektrik alanla iyonların etkileşimi	22
Şekil 2.36. Durağan dalga deseni	23
Şekil 2.37. Tek-mod mikrodalga sistemi	23
Şekil 2.38. Çoklu-mod mikrodalga sistemi	24
Şekil 4.1. Nitrillerden amidoksim sentezi	41
Şekil 4.2. 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin (2a-i) sentezi	41
Şekil 4.3. 5-(N-alkilaminometil)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi 3a-g	43
Şekil 4.4. 5-(furan-2-il)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi 4a-e	44
Şekil 4.5. 5-benzoil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi 5a-c	45
Şekil 4.6. 1-[(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]piridinyum klorür (3c) bileşiğinin MTT test sonuçları.	46
Şekil 4.7. N-fenil-N'-[(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]-N'-propilüre (6) bileşiğinin MTT test sonuçları.	46
Şekil 4.8. 5-(furan-2-il)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin MCF-7 kanser hücresinde MTT test sonuçları (D5: 4b; D7: 4c; D8:4a)	47
Şekil 4.9. 5-(furan-2-il)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin MDA-MB-231 kanser hücresinde MTT test sonuçları (D5: 4b; D7: 4c; D8:4a).	47
Şekil 4.10. 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin MCF-7 kanser hücresinde MTT test sonuçları (D1: 2a; D2: 2b; D3: 2d; D4: 2g)	48
Şekil 4.11. 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin MDA-MB-231 kanser hücresinde MTT test sonuçları (D1: 2a; D2: 2b; D3: 2d; D4: 2g)	49
Şekil 4.12. 2f (D9), 3d (D10), 3e (D11) bileşiklerinin MCF-7 hücresinde MTT test sonuçları	50
Şekil 4.13. 2f (D9), 3d (D10), 3e (D11) bileşiklerinin MDA-MB-231 hücresinde MTT test sonuçları.	50

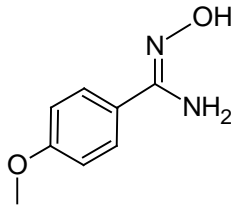
ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 4.1. 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol Bileşikleri 2a-i	42
Çizelge 4.3. 5-(furan-2-il)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri 4a-e	44
Çizelge 4.4. 5-benzoil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri 5a-c	45

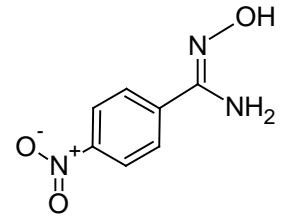
FORMÜLLER TABLOSU



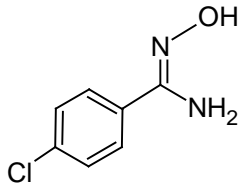
1a



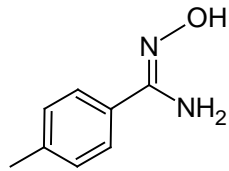
1b



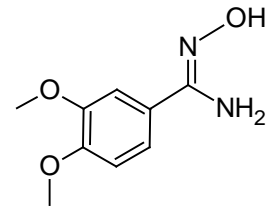
1c



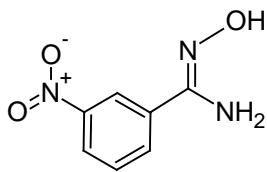
1d



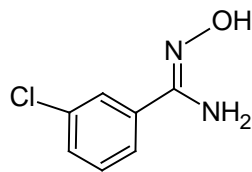
1e



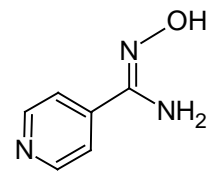
1f



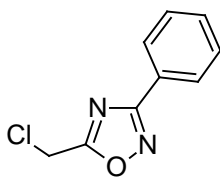
1g



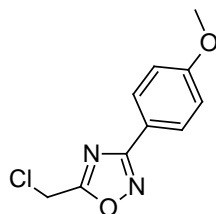
1h



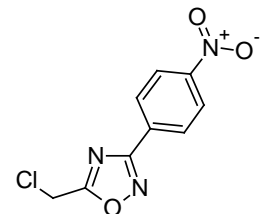
1i



2a

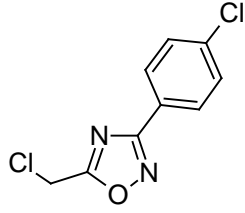


2b

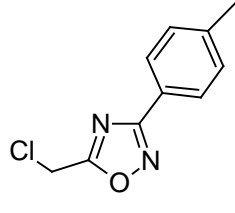


2c

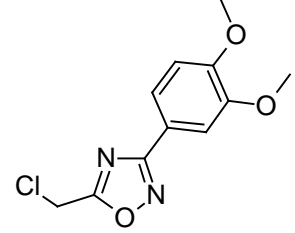
FORMÜLLER TABLOSU (devam ediyor)



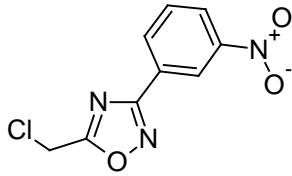
2d



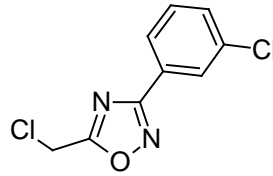
2e



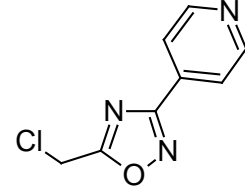
2f



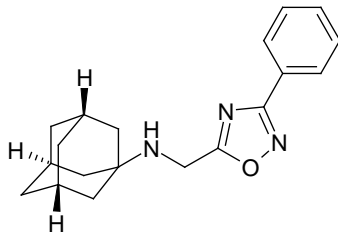
2g



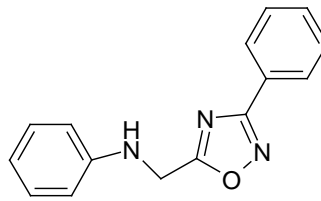
2h



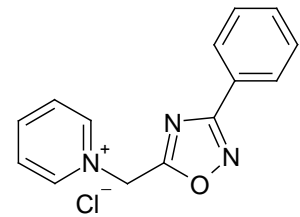
2i



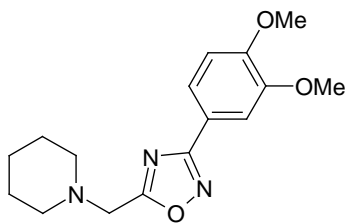
3a



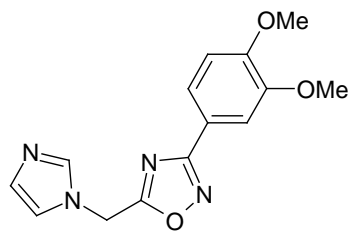
3b



3c

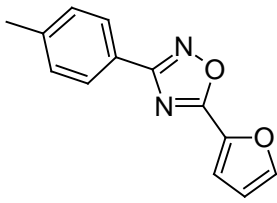


3d

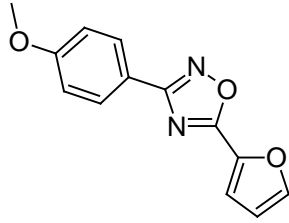


3e

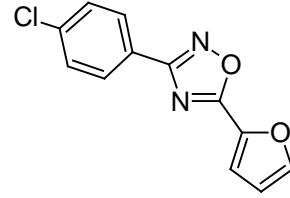
FORMÜLLER TABLOSU (devam ediyor)



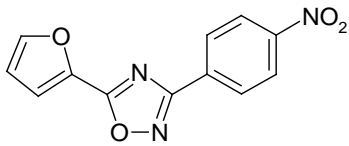
4a



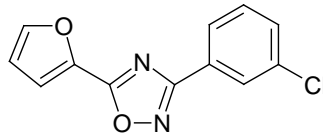
4b



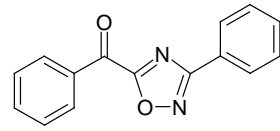
4c



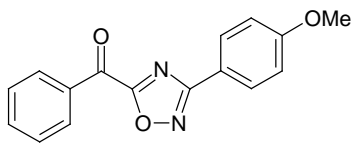
4d



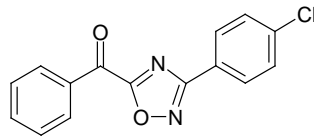
4e



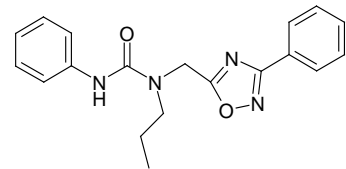
5a



5b



5c



6

1. GİRİŞ

İlaç olarak kullanılan organik bileşikler içerisinde biyolojik aktivite göstermeleri açısından heterohalkalı bileşikler önemli bir yer tutmaktadır. Birçok heterohalkalı bileşik doğal olarak bulunur ve önemli biyolojik proseslerde yer alırlar.

Heterohalkalı bileşikler içerisinde, 1,2,4-oksadiazol halkası içeren organik bileşikler geniş spektrumlu biyolojik aktivite göstermeleri açısından önemli bir yere sahiptir. Tirozin kinaz inhibitörü, muskarinik agonist, histamin H3 antagonist ve monoamin oksidaz inhibitörü olarak kullanımının yanı sıra antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antiviral, aneljezik, fungusid, herbisid, diüretik, anti-helmintik ve sitotoksik aktiviteleri literatürde rapor edilmiştir. Ayrıca, 1,2,4-oksadiazoller, esterler ve amidler için önemli biyoizosterlerdir. Son yıllardaki çalışmalar bu bileşik sınıfının, lüminesant sıvı kristaller optik cihazlar için uygun materyaller ve OLEDs (organic light-emitting diodes) için yük taşıyıcı olarak da uygulama alanı bulduğunu göstermiştir (Leite ve ark. 2000, Anjos ve ark. 2009).

1,2,4-oksadiazollerin biyolojik aktivitelerinin çeşitliliği ve uygulama alanlarının artması, organik kimyacıları bu bileşiklerin yeni türevlerinin en etkin ve kısa yoldan sentezine yönlendirmiştir.

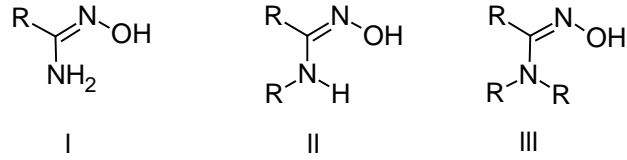
Bu çalışmada, çeşitli amidoksimlerin, α -keto karboksilik asit türevleri ve klorasetilklorür gibi açılleyici reaktiflerle reaksiyonu sonucunda 5- konumlarında fonksiyonel grup taşıyan 1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi ve bazı türevlerinin sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. 1,2,4-oksadiazol halkasının 5- konumunun fonksiyonel grup taşıması, daha ileri reaksiyonları ile farklı türevlerinin sentezine de olanak sağlayacaktır. Ayrıca, 1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezinin, son yıllarda çok kısa reaksiyon süreleri, yüksek verim ve saflıkta ürün eldesi gibi avantajlarıyla organik kimyada önemli bir yöntem olarak yerini alan mikrodalga sentez yöntemi ile gerçekleştirilmesi planlanmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Amidoksimler

2.1.1. Amidoksimlerin genel özellikleri

Amidoksimler, renksiz, kristal halde bulunan bileşiklerdir. Erime noktalarının üzerinde ısıtıldıklarında genellikle bozunurlar. Aril amidoksimler, alifatik olanlara göre daha kararlıdır.

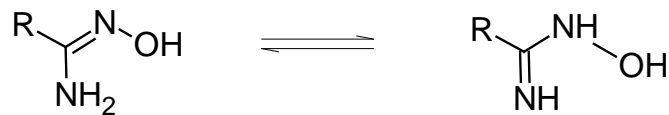


Şekil 2.1. Amidoksimler

Alifatik amidoksimlerin suda çözünürlükleri molekül ağırlıkları ile ters orantılıdır. Aril amidoksimler ise suda çözünmezler, alkoller ve organik çözücülerin çoğunda çözünürler. Amfoterik bileşikler olduklarından asidik ve bazik ortamda reaksiyon verirler (Eloy ve ark. 1962).

Amidoksimler 1800'lü yıllardan bu yana bilinmekte (Bushey ve ark. 1980) ve birçok önemli bileşiğin sentezinde yer almaktadırlar.

İlk olarak, Tiemann tarafından (1884) hidroksilamin, benzaldehit ve benzonitril kullanılarak malenamidoksim ve benzamidoksim sentezlenmiş ve amidoksimlerin iki tautomerik formda bulunduğu belirtilmiştir.

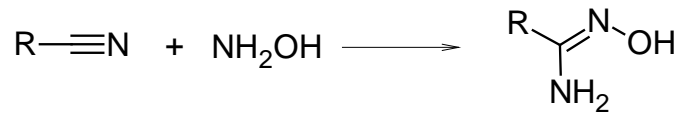


Şekil 2.2. Amidoksimlerin tautomerik formları

Amidoksimler; tripanosid, antitüberküloz ve tansiyon düşürücü gibi çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptirler. Alkoks benzamidoksimlerin merkezi sinir sistemi üzerinde yumuşatıcı etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Yapılan farmakolojik çalışmalar sonucunda antibakteriyel ve anti fungusit, lokal anestesit, fibrinojen reseptör antagonist etkiye sahip oldukları da bulunmuştur (Srivastava ve ark. 1996). Bütün bu özellikleri nedeniyle ilgi çekici bir bileşik grubunu oluşturmaktadırlar ve birçok biyolojik ve kimyasal soruyu üzerlerine çekmektedirler (Fylaktakidou ve ark. 2008).

2.1.2. Amidoksim bileşiklerinin sentez yöntemleri

Amidoksimlerin bilinen sentez yöntemlerinden ilki; nitrillerin hidroksilamin ile olan reaksiyonlarıdır. Bu yöntem, nitrillerin kolay elde edilebilmesi ve amidoksim verimlerinin genellikle yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir.



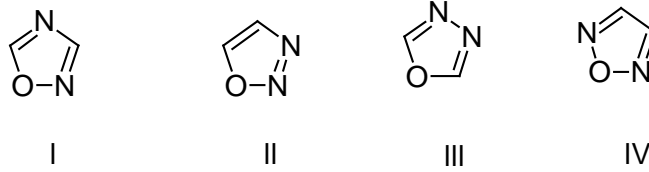
Şekil 2.3. Hidroksilamin ve nitrillerden amidoksim sentezi

Bu geleneksel yöntemin yararlarını arttırmak için katı destekli sentez yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde, reçineye bağlanan nitril hidroksilamin ile reaksiyona girerek reçineye bağlı amidoksim oluşumunu sağlar (Fylaktakidou ve ark. 2008).

Bunun dışında, amid veya tiyoamidlerin hidroksilamin ile reaksiyonundan, nitrosolik ve nitrolik asitlerin hidrojen sülfid ya da hidrojen gazı ile indirgenmesi sonucu, hidroksamik asit klorürlerin amonyak ile reaksiyonundan, oksiamidoksimlerin indirgenmesi ile, iminoeterlerin hidroksilamin ile reaksiyonundan ve amidin hidroklorürler ya da imino eterlerin hidroksilaminler ile reaksiyonu sonucunda amidoksimler elde edilirler (Pinner 1884, Tiemann 1884, Spilker 1889, Goldberg 1891, Werner 1894, 1899, Wieland 1906, Hurd ve ark. 1961, Eloy ve Lenaers 1961).

2.2. Oksadiazoller

Oksadiazoller furan halkasındaki (-CH=) grupları yerine piridin tipi (-N=) gruplarının gelmesi ile yapılanmışlardır. 5 üyeli halka; iki karbon atomu, iki azot atomu, bir oksijen atomu ve iki çift bağ bulundurur. Genel formülü $C_2H_2N_2O$ olarak gösterilebilir. Halkadaki azot atomlarının pozisyonlarına bağlı olarak oksadiazollerin 4 izomeri mevcuttur; 1,2,4-oksadiazol, 1,2,3-oksadiazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,2,5-oksadiazol (I, II, III, IV).



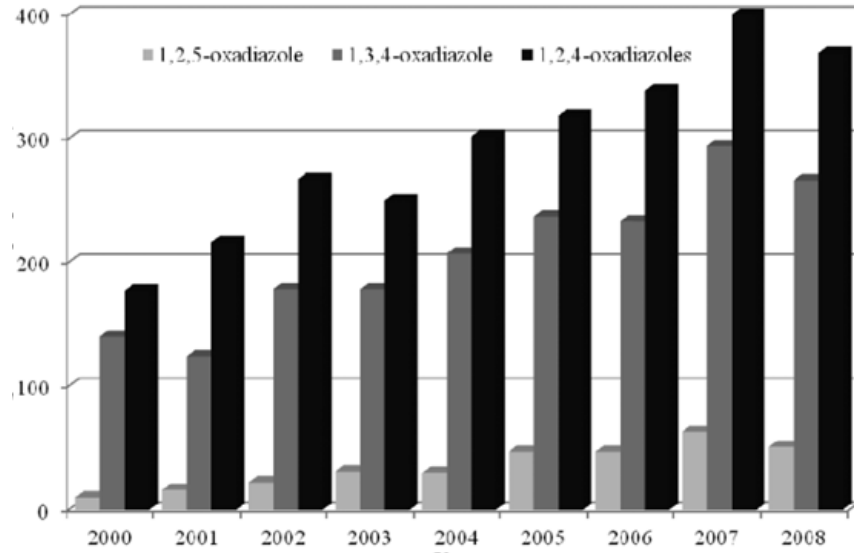
Şekil 2.4. Oksadiazol izomerleri (I. 1,2,4-oksadiazol, II. 1,2,3-oksadiazol, III. 1,3,4-oksadiazol, IV. 1,2,5-oksadiazol)

1,2,4-Oksadiazol, 1,2,5-oksadiazol, ve 1,3,4-oksadiazol bileşikleri bilinen oksadiazollerdir fakat 1,2,3-izomeri kararsızdır ve diazoketon tautomerine dönüşür. Kararlı olan diğer oksadiazoller ise birçok ilacın içerisinde bulunurlar.

Oksadiazollerin yüksek hidrolitik ve metabolik kararlılıkları, farmakokinetik davranışları, gözlemlenen *in vivo* performansları; bu bileşikleri ilaç endüstrisi açısından önemli yapmıştır. İlaç kimyasındaki bu önemli rollerinden dolayı kimyacılar tarafından yakından incelenmektedirler.

Oksadiazoller ilaç araştırmalarında birçok farklı amaçla kullanılmaktadır. Bazı durumlarda farmakoforların asıl kısımlarını, ligantlarla bağlantıyı sağlayan bölümlerini oluşturmaktadırlar. Genellikle karbamatlar, esterler, amidler gibi karbonil grubu içeren bileşiklerin yerine geçebilirler (Boström ve ark. 2011).

Son yıllarda oksadiazoller üzerindeki çalışmalar gittikçe artmıştır. 2000-2008 yılları arasında oksadiazoller ile ilgili 686 patent yayımlanmıştır. Şekil 2.10.'da da görüldüğü gibi bunlar içinde en fazla yer 1,2,4-oksadiazollere ait olmuştur (Boström ve ark. 2011).



Şekil 2.5. 2000-2008 yılları arasında yayımlanan oksadiazol patentleri (Boström ve ark. 2011)

2.3. 1,2,4-oksadiazoller

Son yıllarda, 1,2,4-oksadiazol halkası içeren doğal ve sentetik bileşikler benzersiz kimyasal yapıları ve tirozin kinaz inhibitörü, muskarinik agonist, histamin H3 antagonist, antitümör ve monoamin oksidaz inhibitörü gibi geniş spektrumlu biyolojik aktivitelerinden dolayı ilgi odağı olmuştur (Bezerra ve ark. 2005, Kemnitzer ve ark. 2009, Kumar ve ark. 2009).

Bunların dışında, antiinflamatuar, antimikrobiyal, antiviral, analjezik, fungusid, herbisid, diüretik, anti-helminetik ve sitotoksik aktiviteleri de literatürde rapor edilmiştir (Leite ve ark. 2000, Anjos ve ark. 2009).

Ayrıca, 1,2,4-oksadiazoller, esterler ve amidler için önemli biyoizosterlerdir. Bu grupların bir heterohalka ile yer değiştirmesi bunların biyolojik aktivitelerini arttırmıştır.

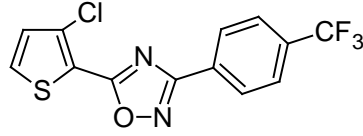
Bu da peptit kimyasında ve peptidomimetiklerin geliştirilmesinde uygulama olanağı sağlamıştır (de Freitas ve ark. 2007, Jakopin ve ark. 2007, Sureshabu ve ark. 2008).

1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin farmakolojik önemi üzerinde çokça durulması yanında son yıllardaki çalışmalar bu bileşik sınıfının lüminesant sıvı kristaller, optik cihazlar için uygun materyaller ve organik light-emitting diyodes (OLEDs) için yük taşıyıcı olarak da uygulama alanı bulduğunu göstermiştir (Oyston ve ark. 2005, Parra ve ark. 2006, Gallardo ve ark. 2008).

2.3.1. 1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri

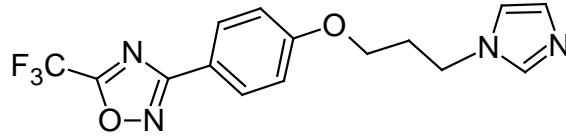
Science Daily' de 2008 yılında yayımlanan bir makalede oksadiazollerin, şistozomiyaz olarak bilinen ve dünya çapında 200 milyon insana acı çektiren bir parazit hastalığına sebep olan enzimi engellediği raporlanmıştır. Çalışmalar sonucunda oksadiazoller hem farelerde hem de insanlarda beklenenden çok daha olumlu sonuçlar vermiştir (Science Daily 2008).

2005 yılında Amerika' da yapılan bir başka çalışmada 3-aril-5-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin yapı-aktivite ilişkileri incelenmiştir. 5-(3-klorotiyofen-2-il)-3-(4-triflorometilfenil)-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin apoptaz tetikleyici ve anti kanser aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bileşik göğüs ve kolorektal kanser hücrelerine karşı yüksek aktivite göstermesinin yanı sıra diğer kanser türlerine karşı aktif olmadığı belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada 5-(3-klorotiyofen-2-il)-3-(5-kloropiridin-2-il)-1,2,4-oksadiazolün MX-1 tümör tipine karşı in vivo aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. C(3) pozisyonunda tiyofen-2-il bulunduran 3,5-diaril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri ile birlikte C(5) pozisyonunda furan-2-il bulunduran 1,2,4-oksadiazol bileşikleri ile SAR çalışmaları yapılmıştır. C(5) pozisyonunda furan-2-il bulunduran bileşikler de apoptaz indüklemeye etkisine sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan SAR çalışmaları sonucunda 3-fenil grubunun piridil grubu ile yer değiştirebileceği fakat C(5) pozisyonunda beş üyeli bir halkanın bağlı olmasının aktivite açısından önemli olduğu ortaya konmuştur (Zhang ve ark. 2005).



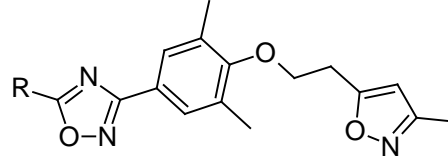
Şekil 2.6. 5-(3-klorotiyofen-2-il)-3-(4-triflorometilfenil)-1,2,4-oksadiazol (Zhang ve ark. 2005).

Biyolojik aktiviteye sahip bir başka bileşik de 3-[4-[3-(1H-İmidazol-1-il)propoksi]fenil]-5-triflorometil-1,2,4-oksadiazoldür (IFO). Farelerin ciğerlerinde ve beyinlerindeki değişimler incelenerek IFO'nun monoamin oksidaz B için seçici inhibisyon özelliğine sahip olduğu kanıtlanmıştır (Matsumoto ve ark. 1994).



Şekil 2.7. 3-[4-[3-(1H-İmidazol-1-il)propoksi]fenil]-5-triflorometil-1,2,4-oksadiazol (IFO) (Matsumoto ve ark. 1994)

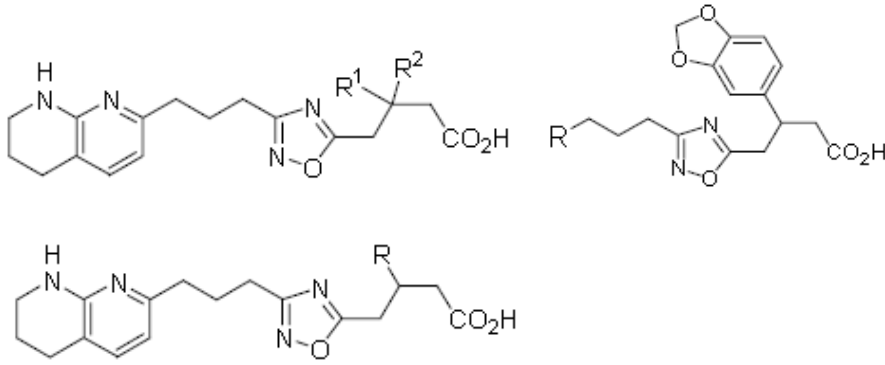
Diana ve arkadaşlarının (1994) yaptığı çalışmada; 1,2,4-oksadiazol bileşikleri 15 tip insan rhinovirus serotipine karşı test edilmiştir. Oksadiazol halkasına bağlı alkil zincirinin uzamasının aktivitede düşüşe sebep olduğu gözlenmiştir. Bu konumdaki hidroksi, amino ya da tiyo gibi hidrofilik gruplar halkayı inaktif etmektedir. Ancak oksazol grubu tarafındaki zincirin uzaması aktiviteyi arttırmaktadır. Oksadiazol ve oksazolün her ikisine de metil grubu bağlı olan bileşik grubun en aktif bileşiklerinden biri olmuştur. Ancak oksadiazol halkasına etil grubu bağlandığında aktivite belirgin şekilde düşmüştür.



R= -CH₃, H, HOCH₂, CH₃OCH₂, CH₃O, C₂H₅O, OH, HS, NH₂

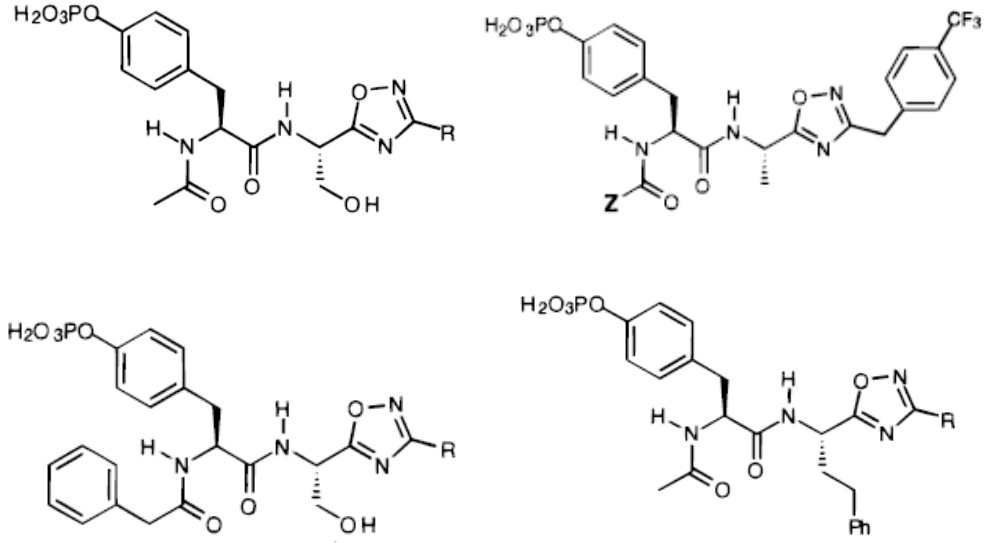
Şekil 2.8. 3-{3,5-dimetil-4-[2-(3-metil-1,2-oxazol-5-il)etoksi]fenil}-5-substitue-1,2,4-oksadiazol (Diana ve ark. 1994)

β -substitue 1,2,4-oksadiazol bütanoik asitler üzerine üç farklı merkezde eş zamanlı olarak yürütülen araştırma sonuçlarına göre bu bileşiklerin etkili $\alpha\beta$ 3 seçici reseptör antagonist özelliklere sahip oldukları bulunmuştur (Boys ve ark. 2006).



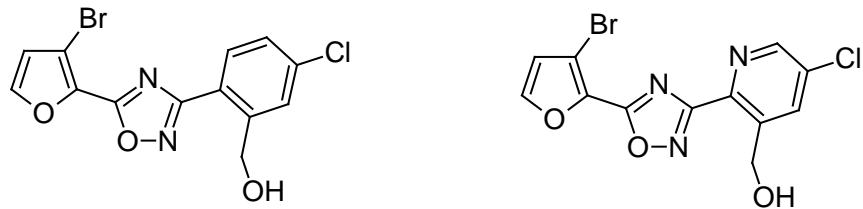
Şekil 2.9. $\alpha\beta$ 3 seçici reseptör antagonist özelliğe sahip bileşikler (Boys ve ark. 2006)

Vu ve ark. (1999) tarafından sentezlenen çeşitli potansiyel biyolojik aktif oksadiazol bileşikleri tirozin kinaz ZAP-70 SH2 inhibitörü özellikleri açısından incelenmiştir. Araştırmalar FLO97 moleküler modelleme programı ile yapılmıştır. Sonuç olarak incelenen oksadiazol bileşikleri etkili ve yüksek seçicilikte SH2 inhibitör özellikleri göstermişlerdir.



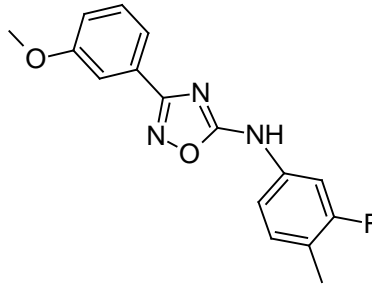
Şekil 2.10. ZAP 70 SH2 inhibitörü özelliğine sahip bileşikler

Bir başka çalışmada; kemoterapik ilaçların antitümör etkileri, bunların apoptoz indükleyici yetileri ile ilişkilendirilmiştir ve bundan sonra bileşiklerin apoptoz indükleyici etkilerinin incelenmesi yönündeki çalışmalar artmıştır. Yapılan çalışmada birçok bileşiğin yapı-aktivite ilişkileri incelenmiş ve apoptoz başlatıcı özellikleri araştırılmıştır. Bileşiklerin C(3) konumundaki substituentinin 2- ve 3- konumlarındaki substitüsyonu, bileşiklerin suda çözünürlüklerini arttırdığı öngörüsü ile incelenmiştir. Sonuç olarak 2- konumunda metil ya da hidroksi metil gibi küçük bir grup bulunduran ve C(5) substituenti, 3- substitue furan olan bileşikler sudaki çözünürlüğü arttırmıştır. Yapılan hayvan deneylerinde potansiyel antikanser aktiviteye sahip oldukları görülmüştür (Kemnitzer ve ark. 2009).



Şekil 2.11. Potansiyel antikanserojen oksadiazol bileşikleri; {2-[5-(3-bromofuran-2-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-5-klorofenil}metanol, {2-[5-(3-bromofuran-2-il)-1,2,4-oksadiazol-3-il]-5-kloropiridin-3-il}metanol (Kemnitzer ve ark. 2009)

Bir başka çalışmada, prostat kanseri tedavisinde kullanılacak bir seri antiproliferatif bulmak için 200 civarı kimyasal grup içeren 5000 bileşiğin yapı-aktivite ilişkisi incelenmiş ve N-(3-floro-4-metilfenil)-3-(3-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-amin bileşiğinin en etkili olduğu belirlenmiştir. Bu bileşik hem D4-145 hücre çoğalması için inhibisyon etkisi göstermiş hem de ilaç olabilecek doz-davranış ilişkisine sahip özellik göstermiştir. Ayrıca, benzer 20 bileşik incelenmiş ve inhibisyon etkileri geliştirilmeye çalışılmıştır. Sonuç olarak N-aril-N-(3-aril-1,2,4-oksadiazol-5-il) amin bileşiklerinin prostat kanseri için potansiyel tedavi edici özelliğe sahip oldukları ortaya konmuştur (Krasavin ve ark. 2010).



Şekil 2.12. N-(3-floro-4-metilfenil)-3-(3-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol-5-amin

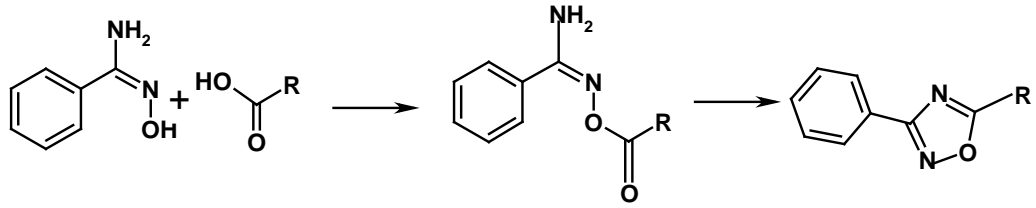
Son yıllarda yapılan bir başka çalışmada sentezlenen potansiyel antikanserojen 3,5-diaril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin etkisi Swiss albino fareler üzerinde yapılan deneyler ile incelenmiştir. Bileşiklerin kanser hücre ağırlıklarını ve kanserli hücre sayısını azalttıkları gözlenmiştir. Dolayısıyla albino farelerin yaşam süreleri uzamıştır (Kundu ve ark. 2011).

2.3.2. 1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentez yöntemleri

1,2,4-oksadiazoller çok iyi bilinen azotlu bileşiklerdir ve bu alanda 1884'deki ilk sentezinden bu yana önemli ölçüde sentez çalışmaları yapılmıştır (Tiemann ve ark. 1884). Literatürdeki yöntemlerin birçoğu O-açilamidoksimlerin dehidrasyonlarıyla halka kapanmasına dayanır (Tiemann metodu). Bunun dışında nitriloksitlerin nitrillere 1,3-dipolar halkakatılma reaksiyonları olmak üzere birçok yöntem geliştirilmiştir.

2.3.2.1. O-açilamidoksimlerin dehidrasyonu ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi

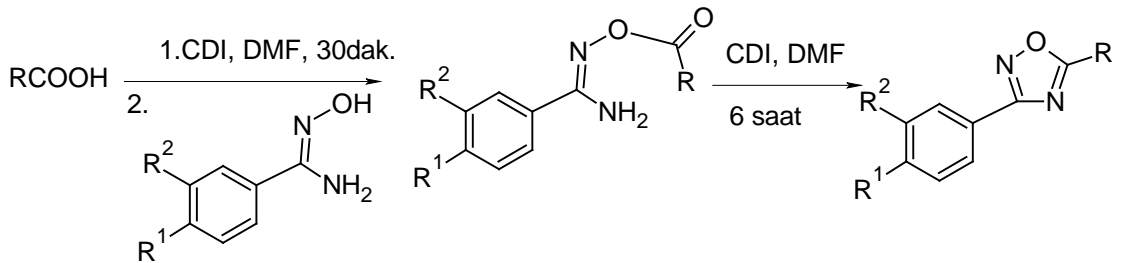
Bu yöntem; amidoksimlerin O-açillenmesi ve takiben dehidrasyonu ile halka kapanmasına dayanır. Reaksiyon ısı ve/veya bir baz yardımı ile yürüyebilir. Açılma reaktifi olarak genellikle karboksilik asitler ve türevleri (açıl halojenürler, anhidritler, esterler veya trikloralkanlar) kullanılır (Belenkii ve ark. 1990, de Freitas ve ark. 2007).



Şekil 2.13. Amidoksimlerin O-açillenmesi, takiben halka kapanması ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi

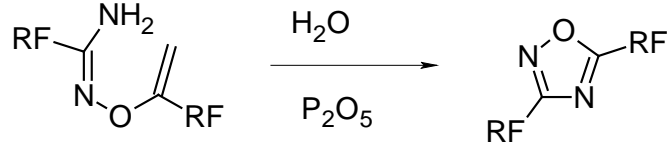
O-açılma reaksiyonları, reaktanların erime noktalarının üzerine kadar ısıtılması ile ya da yüksek kaynama noktasına sahip çözücüler içerisinde geri soğutucu altında kaynatılması ile gerçekleştirilir.

Amidoksimler ile karboksilik asitlerin reaksiyonunda, hem O-açilamidoksimlerin oluşumu hem de dehidrasyon ile halkalaşma basamağında aktifleştirici olarak 1,1'-karbonildiimidazol (CDI) kullanılarak 1,2,4-oksadiazollerin paralel sentezi gerçekleştirilmiştir (Deegan ve ark. 1999).



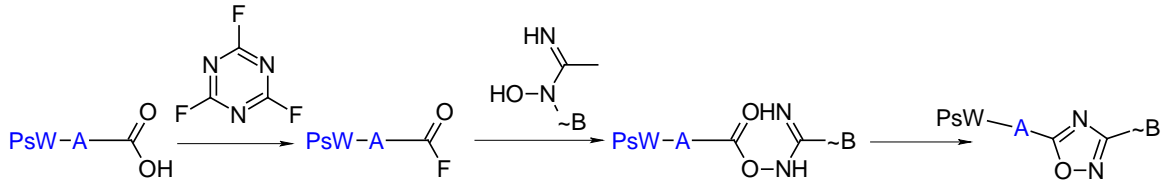
Şekil 2.14. CDI varlığında oksadiazol sentezi (Deegan ve ark. 1999)

Bir başka çalışmada; amidoksimler'in $\text{CF}_2\text{BrCO}_2\text{Et}$ ile tek basamaklı reaksiyonundan 1,2,4-oksadiazollerin florlu türevleri hazırlanmıştır (Dolbier ve ark. 1999).



Şekil 2.15. Perfloroaçil amidoksimlerin fosfor pentaoksit ile dehidrasyonu

Sams ve Lau (1999), polistiren reçine üzerine tutturulan benzoik asit türevleri ile N-hidroksiamidinlerin reaksiyonundan yüksek verim ve saflıkta 1,2,4-oksadiazollerini sentezlenmişlerdir.

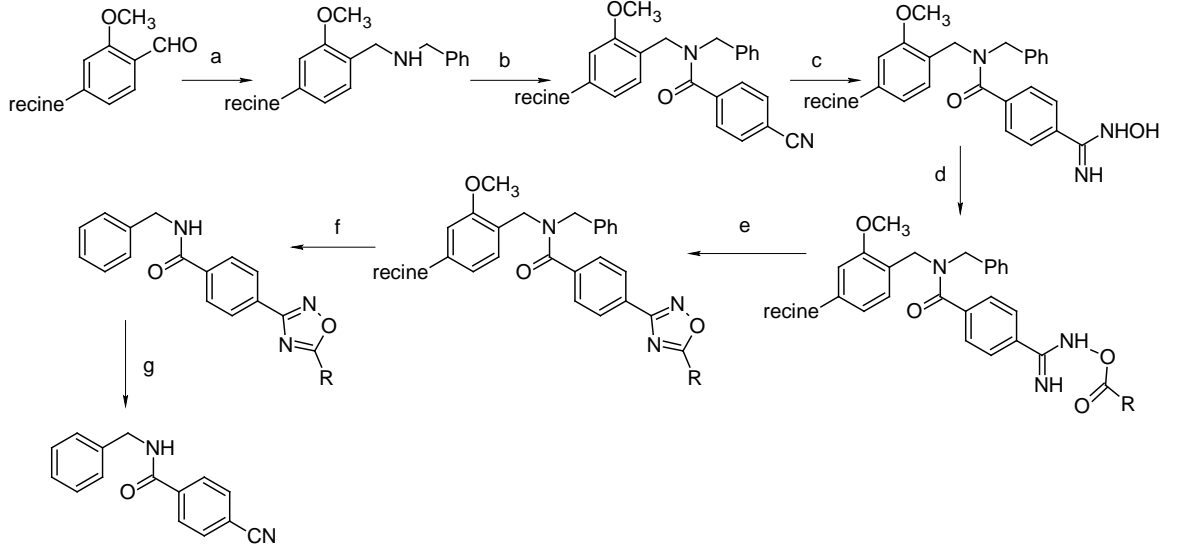


PsW= polistiren wang

Şekil 2.16. Polistiren reçine destekli 1,2,4-oksadiazollerin sentezi (Sams ve Lau 1999).

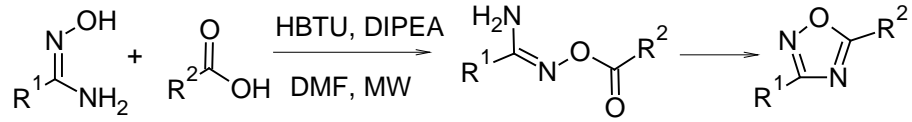
Alkanoil- ve ariloksiamidinler, katalizör olarak tetrabutylamonyum florür (TBAF) kullanılarak oda sıcaklığında yüksek verimlerle 3,5-disubstitue-1,2,4-oksadiazollere dönüşmektedirler (Gangloff ve ark. 2001).

Bir başka çalışmada; tetra-N-butylamonyumflorür (TBAF) katalizör olarak kullanılarak katı destek üzerinde 1,2,4-oksadiazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Rice ve Nuss 2001).



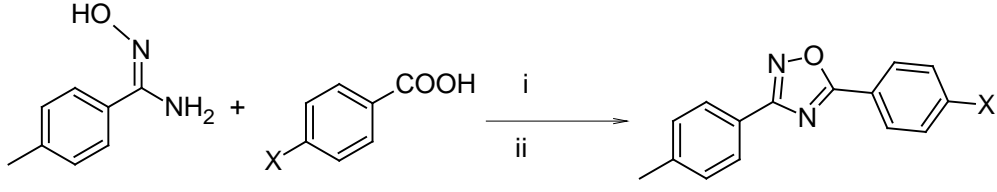
Şekil 2.17. Tetra-N-butilamonyumflorür (TBAF) katalizör olarak kullanılarak katı destek üzerinde 1,2,4-oksadiazollerin sentezi (Rice ve Nuss 2001)

Evans ve ark. (2003), amidoksim ve karboksilik asitlerin HBTU ve DIPEA beraberinde mikrodalga destekli reaksiyonunu optimize ederek 1,2,4-oksadiazollerin kombinatoriyal kütüphanesinin sentezini gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 2.18. Amidoksim ve karboksilli asitlerin mikrodalga destekli sentezi (Evans ve ark 2003)

Ayrıca; substitue 1,2,4-oksadiazoller, amidoksim ve karboksilik asitlerden çözücülü ve çözücüsüz ortamda kenetleme reaktifi beraberinde mikrodalga kullanılarak kısa sürede ve iyi verimlerle sentezlenmiştir (Santagada ve ark. 2004).

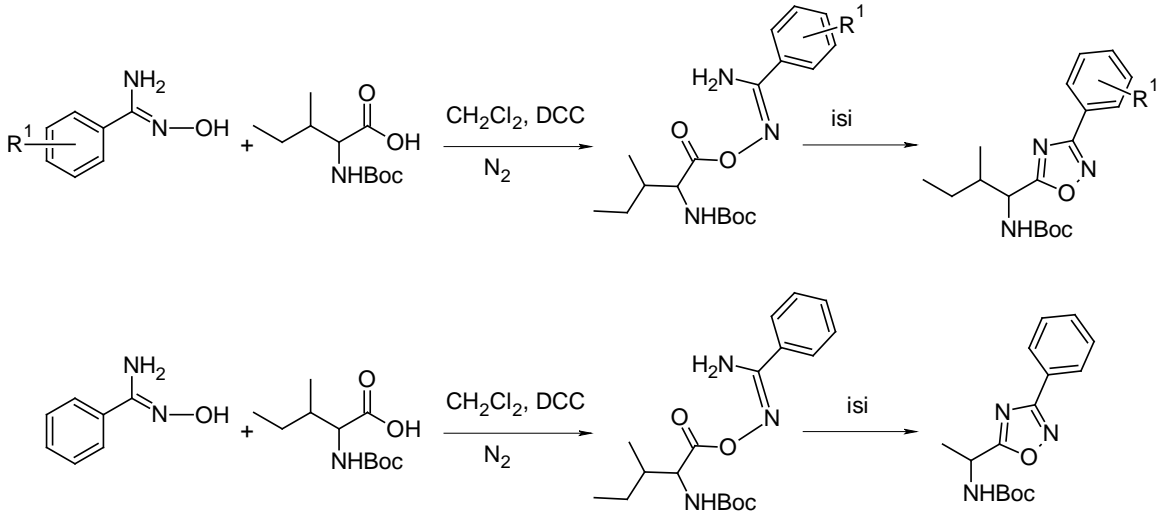


i: çözücülü ortam (mw 100°C, 30 dak.)

ii: çözücüsüz ortam (mw 60°C, 4 dak.)

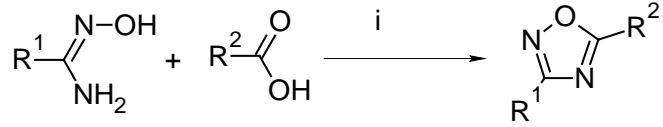
Şekil 2.19. Çözücülü ve çözücüsüz ortamda 1,2,4-oksadiazol sentezi (Santagada ve ark. 2004)

Braga ve arkadaşları (2004) 3-aril-5-[(1*S*)-*t*-butiloksikarbonil-1-amino-(2*S*)-metil-1-butil]-1,2,4-oksadiazol ve 3-fenil-5-[(1*S*)-*t*-butiloksikarbonil-1-amino-1-etil]-1,2,4-oksadiazol bileşiklerini arilamidoksim, N-*t*-Boc-L-isolösin ve N-*t*-Boc-L-alanin'den başlayarak sentezlemişlerdir. İkinci bileşikte daha kısa zincir kullanılarak lipofil özellik azaltılmıştır.



Şekil 2.20. N-*t*-Boc-L-isolösin ve N-*t*-Boc-L-alanin' den başlayarak 1,2,4-oksadiazol sentezi (Braga ve ark. 2004).

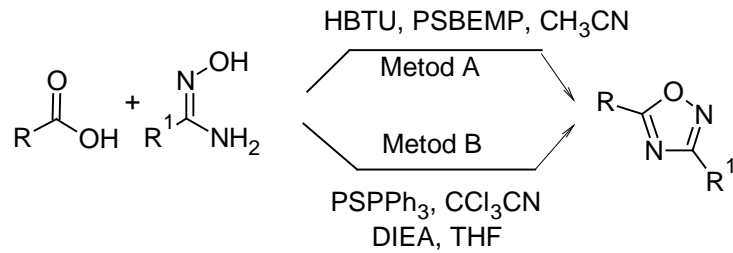
Daha sonraki bir çalışmada aynı reaksiyon DCC, DIC ve EDC gibi kenetleme reaktifleri ile gerçekleştirilmiştir (Katritzky ve ark. 2005).



i= DCC, EDC, DIC, BOP-Cl, TBTU, CDI

Şekil 2.21. Kenetleme reaktifleri ile birlikte karboksilik asitlerden 1,2,4-oksadiazol sentezi

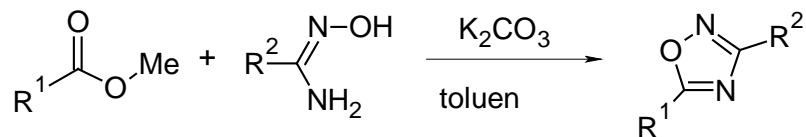
Başka bir çalışmada; katı-faz ve mikrodalga kombinasyonu ile karboksilik asit ve amidoksimlerden iyi verimlerle ve yüksek saflıkta 1,2,4-oksadiazol türevleri hazırlanmıştır (Wang ve ark. 2005).



R, R¹ = alkil, aril

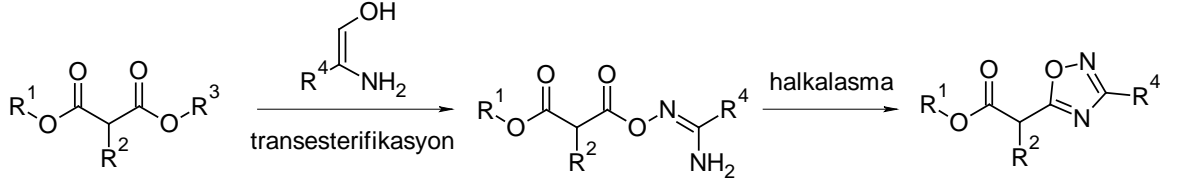
Şekil 2.22. Katı faz ve mikrodalga kombinasyonu ile sentez (Wang ve ark. 2005)

Amarasinghe ve arkadaşları (2006), amidoksim ve karboksilik asit esterlerinin potasyum karbonat beraberinde tek kap kondenzasyonu sonucunda çeşitli mono-,bis ve tris-oksadiazollerini elde etmişlerdir.



Şekil 2.23. Karboksilik asit esterleri ve amidoksim reaksiyonu (Amarasinghe ve ark. 2006)

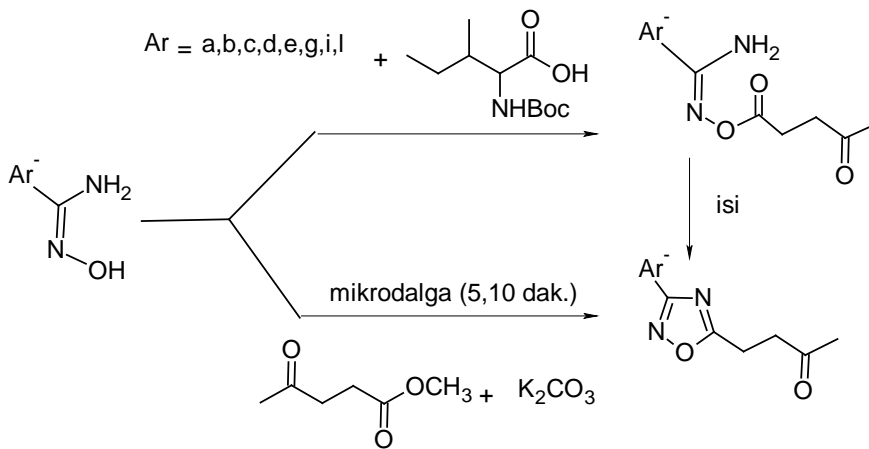
İki ayrı çalışmada, malonik diester ve β -ketoesterlerin amidoksimlerle çözücüsüz ortamda tek kap reaksiyonundan 1,2,4-oksadiazol türevleri sentezlenmiştir (Du ve ark. 2006, 2007).



Şekil 2.24. Malonik diester ve β -ketoesterlerin amidoksimlerle reaksiyonu (Du ve ark. 2006)

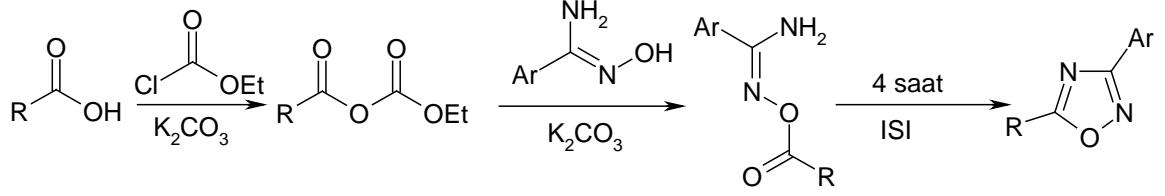
De Freitas ve arkadaşları (2007) karboksilik asit esterleri ve amidoksimlerden potasyum karbonat varlığında 1,2,4-oksadiazolleri sentezlemiştir. Bununla birlikte reaksiyon süresini kısaltmak amaçlı mikrodalga destekli sentez yöntemini kullanmışlar ve metil levulinat, amidoksim ve potasyum karbonatın çözücüsüz ortamda reaksiyonundan 1,2,4-oksadiazolleri elde etmişlerdir.

Bunların dışında Kurz ve arkadaşları (2007), 5-amino-3-ariloksi(metoksi)amino-1,2,4-oksadiazollerin mikrodalga destekli sentezini, Kaboudin ve arkadaşları (2007) ise; nitriller ve amidoksimlerin magnezyum-destekli sodyum karbonat beraberinde tek kap reaksiyonu ve takiben mikrodalga kullanılarak açıl halojenürlerle çözücüsüz ortamda reaksiyonundan 1,2,4-oksadiazollerin sentezini gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 2.25. Oksadiazol sentez yöntemlerine örnekler (de Freitas ve ark. 2007)

Filho ve arkadaşları (2009) 1,2,4-oksadiazollerin one-pot sentezini karboksilik asit ve arilamidoksimler ile kenetleme reaktifi olarak etil kloroformat kullanarak gerçekleştirmişlerdir.



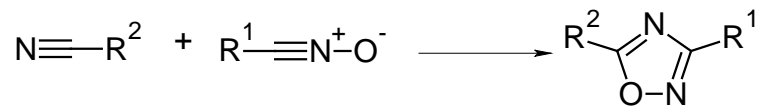
Şekil 2.26. Etil kloroformat yardımı ile sentez mekanizması (Filho ve ark. 2009)

Augustine ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada karboksilik asit ve amidoksimlerden propilfosfonik anhidrit (T3P) beraberinde yüksek verimlerle 1,2,4-oksadiazoller sentezlenmiştir.

Amidoksim ve açıl klorürlerden 1,2,4-oksadiazollerin çözücüsüz ortamda mikrodalga destekli sentezi katalizör olarak KF kullanılarak gerçekleştirilmiştir. (Rostamizadeh ve ark. 2009).

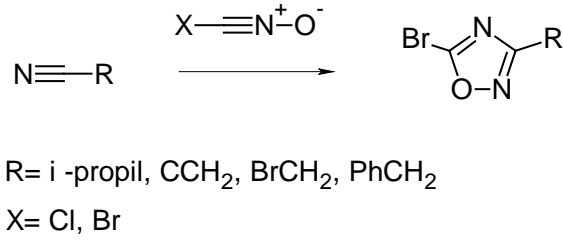
2.3.2.2. Nitril oksitlerin nitrillere 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonları ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi

Nitril oksitlerin nitrillere 1,3-dipolar halkakatlma reaksiyonu sonucu 3,5-disubstitue 1,2,4-oksadiazol bileşikleri elde edilmektedir. Alifatik nitriller oksadiazol halkalaşması göstermezken, aromatik ve elektronca eksik olan nitriller oldukça reaktiftir. Ancak lewis asitleri varlığında alifatik nitriller de oksadiazol oluşumuna giderler (Romeo ve Chiacchio 2011).



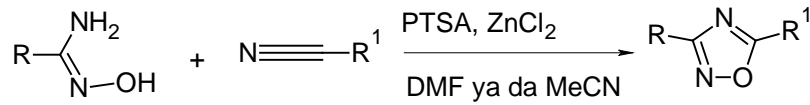
Şekil 2.27. Nitril oksitlerin nitrillere 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu

Reaktif olmayan nitriller, bromo ya da klorosiyanojen oksitler gibi reaktif nitril oksitlerle oksadiazol halkalaşmasına giderler.



Şekil 2.28. Nitrillerin bromo ya da klorosiyanojen ile halkalaşması

Nitril oksitlerin amidoksimlere 1,3-dipolar halka katılması 3,5-disubstitue 1,2,4-oksadiazol-4-oksitlerin sentezi için genel bir yöntemdir. 1,2,4-oksadiazol-4-oksitlerin disproporsiyonlaması sonucu 1,2,4-oksadiazoller elde edilmiştir (Quadrelli ve ark. 1997). Nitril ve amidoksimlerden PTSA-ZnCl₂ katalizörü kullanılarak ılımlı koşullarda iyi verimlerle 3,5-disubstitue-1,2,4-oksadiazoller direk olarak sentezlenmiştir (Augustine ve ark. 2009).

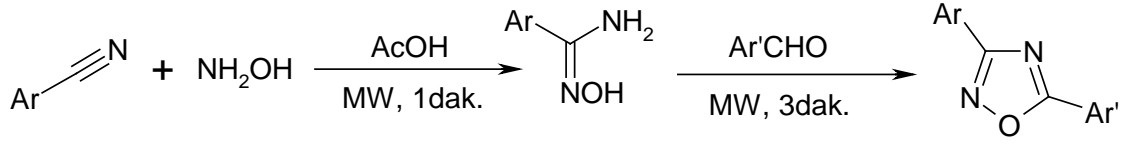


Şekil 2.29. PTSA, ZnCl₂ katalizli 1,2,4-oksadiazol sentezi (Augustine ve ark. 2009)

İminler ve nitril oksitlerin 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonları çözülebilen polimer kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Polimer olarak polietilen glikol (PEG) seçilmiştir (Lin ve ark. 2003).

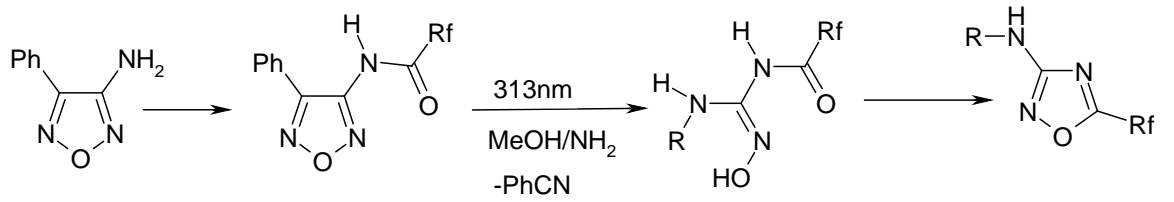
2.3.2.3. Diğer yöntemler

Amidoksimler, nitrillerin hidroksilamin ile çözücüsüz ortamda mikrodalga destekli reaksiyonu ile kısa bir sürede yüksek verimlerle elde edilmiş ve yine aynı koşullarda ortama aldehit ilave edilerek karşılık gelen 1,2,4-oksadiazol bileşikleri iyi verimlerle elde edilmişlerdir (Adip ve ark. 2006).



Şekil 2.30. Amidoksim, aldehit ve nitril reaksiyonu ile mikrodalga destekli oksadiazol sentezi

Buscemi ve arkadaşları (2000) ise; 3-perfloroalkanoilamino-4-fenil-1,2,5-oksadiazollerin (furanan) amonyak veya primer alifatik aminler beraberinde 313 nm’de ışınlandırılması ile florlu 1,2,4-oksadiazolleri sentezlemişlerdir.



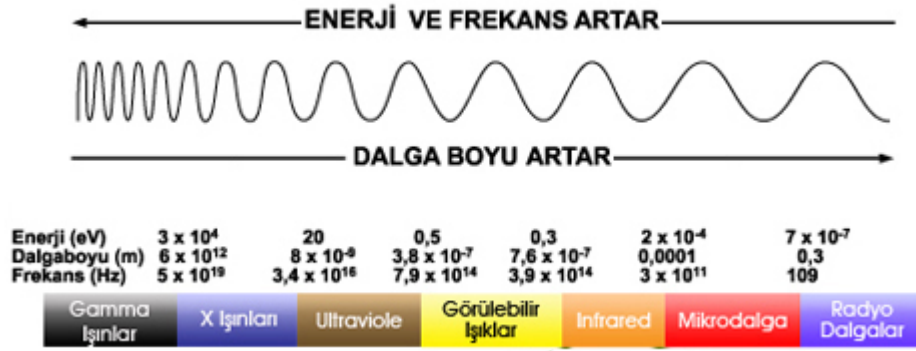
Şekil 2.31. 1,2,5-oksadiazollerin fotokimyasal çevrilmesi ile 1,2,4-oksadiazollerin sentezi (Buscemi ve ark. 2000)

Ayrıca, 3-pentaflorobenzoilamino-4-metil-1,2,5-oksadiazol’ün 254 nm’de metanol içerisinde amonyak, birincil ya da ikincil aminler ile ışınlandırılması ile 3-amino-5-pentaflorofenil-1,2,4-oksadiazollerin fotokimyasal sentezi gerçekleştirilmiştir (Buscemi ve ark. 2001).

2.4. Mikrodalga Destekli Organik Sentez

2.4.1. Giriş

Elektromanyetik spektrumda mikrodalga ışınları, IR ve radyo dalgaları arasında yer almaktadır. Bu da 1mm-1m dalgaboyu ve 0,3-300 GHz frekansa karşılık gelmektedir. Telekomünikasyon ve mikrodalga radar cihazları bu bölgedeki birçok band frekansını kapsamaktadır. Endüstriyel ve bilimsel amaçlı mikrodalga cihazlarında en yaygın kullanılan frekans 2.45 GHz’dir (12.25 cm) (Bougrin ve ark. 2005).



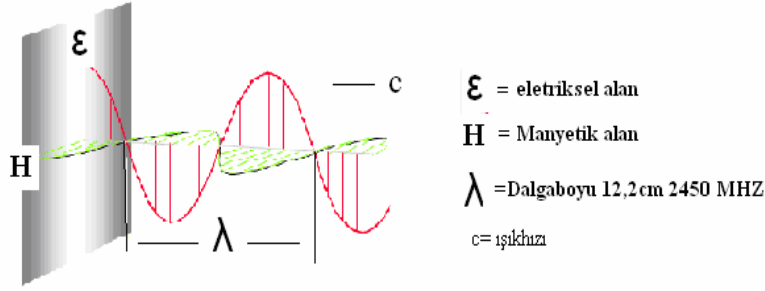
Şekil 2.32. Elektromanyetik spektrum

Mikrodalga ışınmasının enerjisi yaklaşık olarak 0,03 kcal/ mol'dür. Bir kimyasal bağa ait enerji ise 20–80 kcal/mol kadardır. Dolayısıyla mikrodalga enerjisi vererek yapı doğrudan değiştirilemez ve bağlar kırılmaz, sadece dönme hareketleri üzerinde etki yaratılabilir. Mikrodalga enerjisini alan moleküllerin kinetik enerjileri artar ve aktivasyon enerjisi için gerekli enerji kolayca sağlanır. Bu da reaksiyonun çok daha hızlı ilerlemesini sağlar (Varma ve ark. 1997).

Organik kimyada mikrodalga ile yapılan ilk sentez, ev tipi mikrodalga fırın ve çözücü ortamında Gedye ve Giure tarafından 1986'da yapılmıştır. Bu yıllardan sonra kısa reaksiyon süreleri ve yüksek verimler ile ilgiyi üzerine çekmiştir (Lidström ve ark. 2001).

2.4.2. Mikrodalga ile ısıtmanın temeli

Bütün elektromanyetik ışınlar gibi mikrodalga ışınlarının da iki bileşeni vardır. Bunlar: manyetik alan ve bu manyetik alana 90° dik olarak yer alan elektrik alan bileşenidir. Mikrodalga ışınlarla ısıtma işlemi için gereken enerji transferini, elektrik alan sağlar. Burada manyetik alanla ilgili etkileşimler, önemsizdir.

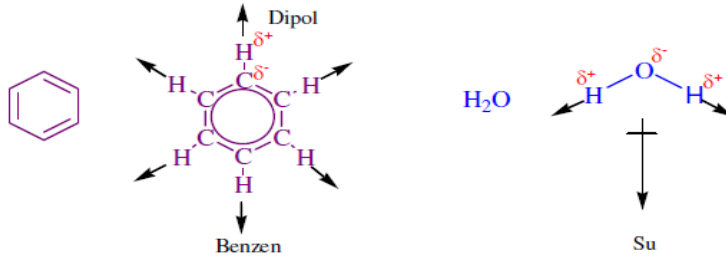


Şekil 2.33. Elektromanyetik dalga

Mikrodalga ısıtmanın temel mekanizması, polar molekül ya da iyonların uyarılmasını içerir. Bu uyarılma, bir elektrik ve manyetik alan etkisi altındaki uyarılmadır. Mikrodalga ile enerji transferi, klasik ısıtmada olduğu gibi iletim yoluyla gerçekleşmez. Maddenin dielektrik özelliklerine bağlı olarak değişir. Dielektrik sabiti büyük olan maddeler, mikrodalgaları daha iyi soğurarak kolayca ısınırlar. Sadece mikrodalga ışımayı soğuran maddeler, mikrodalga ısıtma ile ilgilidir. Bu maddeler, dipolar polarizasyon ve iyonik iletim şeklinde iki ısıtma mekanizmasına göre ısınırlar.

2.4.2.1 Dipolar polarizasyon mekanizması

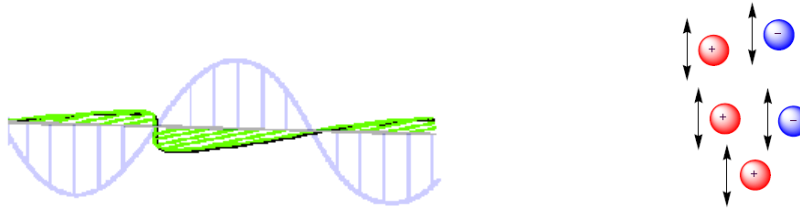
Madde ile mikrodalga elektrik alan bileşeninin etkileşmelerinden biri, dipolar polarizasyon mekanizması olarak adlandırılır. Dipolar polarizasyon, polar moleküllerde üretilen ısı ile ilgili bir işlemdir. Su molekülünde olduğu gibi dipol momente sahip bir madde, mikrodalgalar ile ışınlandığında ısınır. Komsu atomlar arasındaki az bir yük farkı (benzende C (δ^-), H (δ^+) ve suda O (δ^-), H (δ^+)), bir dipole sebep olur. Bir molekülün net elektrik dipolü, elektrik dipollerinin vektörel toplamıdır. Benzende ise her bir dipol vektörü, karşıt yöndeki vektör tarafından sıfırlanır. Bunun sonucunda benzen polar bir yapıya sahip değildir ve benzen, mikrodalga ışınlarına maruz bırakıldığında ısınmaz. Fakat su polardır ve mikrodalga ışımaya maruz kaldığında ısınır.



Şekil 2.34. Belli bir dipol momente sahip su ve dipol momente sahip olmayan benzenin yapıları

2.4.2.2. İyonik iletim mekanizması

Madde ile mikrodalga elektrik alan bileşenlerinin ikinci büyük etkileşmesi, iyonik iletimdir. İyonlar ya da iyonik türler içeren bir çözelti, elektrik alanın etkisi altında iken çözelti boyunca bu iyonlar, hareket eder. Bu esnada çarpışmaların sayısındaki artış sebebiyle enerji harcanır. Kinetik enerji, ısıya dönüşür. Çözelti ortamında değişen elektrik alanla iyonların etkileşimi Şekil 8’de görülmektedir. İyonik iletim, ısı oluşturma kapasitesi bakımından dipolar polarizasyon mekanizmasından daha güçlü bir etkileşmedir. Çünkü dipolar polarizasyon mekanizmasıyla oluşan ısı, iletim mekanizmasına eklenir.



Şekil 2.35. Çözelti ortamında değişen elektrik alanla iyonların etkileşimi

2.4.3. Kimyasal sentezlerde kullanılan mikrodalga cihazları

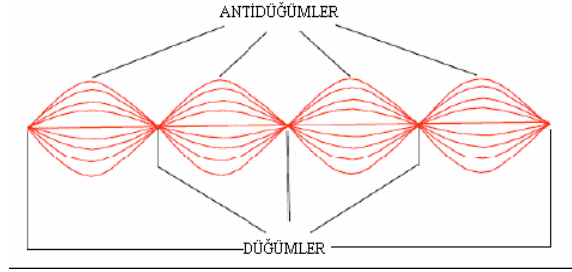
Mikrodalga ile organik sentezlerde ilk deneylerin çoğu, ev tipi mikrodalga fırınlarda yapılmasına rağmen, şimdi sentez amaçlı tasarlanmış cihazlar kullanılmaktadır. Günümüzde mikrodalga cihazların çoğunda magnetik karıştırıcı, fiber-optik kablolar ile reaksiyon karışımının doğrudan sıcaklık kontrolü, mikrodalga güç verimini düzenleyici ve sıcaklık/basınç kontrolü sağlayan donanımlar bulunmaktadır.

Günümüzde mikrodalga cihaz tasarımı açısından iki farklı yaklaşım vardır:

- tek-mod mikrodalga cihazları
- çoklu-mod mikrodalga cihazları

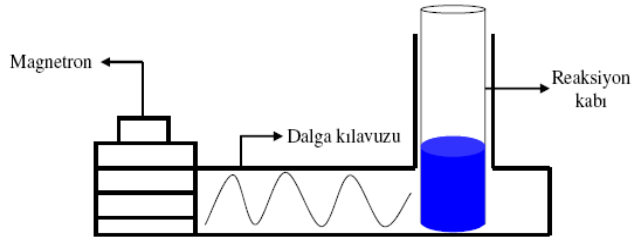
2.4.3.1. Tek-mod mikrodalga cihazı

Tek-mod mikrodalga cihazının en önemli özelliği, içerisinde sabit duran bir dalga deseninin oluşmasıdır. Sabit duran dalga deseni, aynı genişliğe sahip farklı yönlere titreşen alanın engellenmesiyle gerçekleştirilir



Şekil 2.36. Durağan dalga deseni

Bu dalga deseni, mikrodalga enerji yoğunluğunun sıfır olduğu düğümler ve mikrodalga enerjinin en büyük olduğu anti düğümlerden oluşur. Mikrodalga enerji, anti düğümlerde en büyük olduğundan, mikrodalga ışınlamaya maruz bırakılacak maddenin (çözücü karışımı, reaktifler) magnetrondan uzaklığı iyi ayarlanmalı ve cihaz, madde anti düğümlerle etkileşecek şekilde tasarlanmalıdır.



Şekil 2.37. Tek-mod mikrodalga sistemi

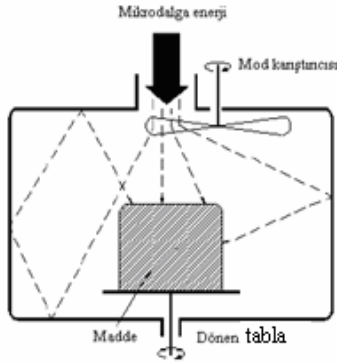
Tek-mod mikrodalga cihazlarının bazı avantajları vardır:

- homojen enerji dağılımı sağlaması,
- yüksek güç yoğunluğu sağlayarak hızlı ısıtma sağlaması,
- küçük miktarlarla çalışma olanağı sağlaması,
- parametrelerin kontrolü (sıcaklık ve basınç) ve tekrarlanabilirliği, şeklinde sıralanabilir.

Avantajlarının yanı sıra tek-mod mikrodalga cihazlarının dezavantajları da bulunmaktadır. Madde miktarı için hassastır ve küçük miktarlarla sınırlıdır. Bir defada sadece bir reaksiyon kabı ışınlarla maruz bırakılabilir.

2.4.3.2. Çoklu-mod mikrodalga cihazı

Işın dağılımının düzensiz olduğu mikrodalga sistemleri çoklu-mod mikrodalga cihazı olarak adlandırılır. Bir çoklu-mod mikrodalga cihazında amaç, mümkün olduğu kadar ışın kaosu üretmektir. Oluşan bu kaos ne kadar büyük olursa mikrodalga ışın dağılımı, o kadar yüksek olur ve cihaz içinde ısıtma etkisine maruz kalan bölge sayısı, o derece artar.



Şekil 2.38. Çoklu-mod mikrodalga sistemi

Tek-mod mikrodalga cihazlarının aksine çoklu-mod mikrodalga cihazları ile aynı anda birden fazla reaksiyon kabı mikrodalga ışınlarla etkileştirilebilir. Gerektiğinde çoklu-mod sistemlerinde büyük miktarlarla çalışılabilir. Bu sistemlerde ısınan madde etrafında yayılan ışımanın kontrol edilememesi, düzensiz mikrodalga alan dağılımının sonucunda sıcak ve soğuk noktaların oluşumu, dezavantaj oluşturmaktadır. Kontrol ve

tekrarlanabilirlikteki sorunlar sebebiyle çoklu-mod mikrodalga sistemleri, daha çok analitik uygulamalar için kullanılmaktadır.

2.4.4. Mikrodalga sentez yönteminin avantajları ve dezavantajları

Mikrodalga yöntemin avantajlarından birincisi çözücüsüz sentez yöntemlerinin uygulanabilmesidir. Çözücü içermeyen teknikler sayesinde güvenlik sorunu ortadan kaldırılmıştır ve bu yüzden çevre dostu bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Reaksiyon çözücüsüz şartlarda gerçekleştirildiği zaman reaktantlar hemen mikrodalga ışınlarını absorblar ve bu sayede mikrodalgaların etkisi arttırılmış olur, katı destekler etkili bir şekilde kullanılabilmiştir (Loupy ve ark. 1992). Mikrodalgaların organik sentezlerdeki kullanımının sağladığı en önemli avantaj reaksiyon hızını arttırarak reaksiyon sürelerini bir hayli kısaltmasıdır. Isı ve enerji tasarrufu sağlar, kullanımı kolaydır, kimyasal verim yüksektir, ürünler saf bir şekilde elde edilir.

Mikrodalga yöntemi uzun reaksiyon sürelerine sahip ve yüksek sıcaklığa ihtiyaç duyan reaksiyonların hızlanmasını, ürünün daha az bozunmasını ve daha iyi verim istediğimiz termal reaksiyonlarda ve denge reaksiyonlarında kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemin kullanımını sınırlandıran bazı durumlar mevcuttur. Örneğin, bu yöntemde çözücülerin kaynama noktalarına çok hızlı bir şekilde ulaşıldığı için bazen patlamalar meydana gelmektedir. Bu nedenle güvenlik en büyük sorundur. Bu sorunu çözebilmek için reaksiyonlar genellikle teflondan yapılan, mikrodalga geçirgen, 250°C ısıya ve 80 psi basınca dayanıklı reaksiyon kaplarında gerçekleştirilmektedir. Diğer sınırlama ise küçük miktarlarda çalışma zorunluluğudur. Bunlar mikrodalga verimini düşüren çok ciddi sınırlamalardır. Sonuçların tekrarlığının olmaması ve sıcaklık kontrolü diğer önemli sınırlamalardır (Lidström ve ark. 2001).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışmada kullanılan cihazlar

Elementel analiz cihazı

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri, EuroEA 3000 Elementel Analiz Cihazı'nda alınmıştır.

Erime noktası cihazı

Çalışmada sentezlenen katı bileşiklerin erime noktaları Electrothermal Digital Erime Noktası Cihazı ile ölçülmüştür.

İnfrared spektrometresi

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin infrared spektrumları Thermo Nicolet 6700 FT-IR Cihazı'nda alınmıştır.

Nükleer magnetik rezonans spektrometresi

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları VARIAN AS 400 NMR Cihazı'nda alınmıştır.

Mikrodalga sentez cihazı

Cem Discover System 908010 mikrodalga sentez cihazı kullanılarak bazı bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

3.1.2. Çalışmada kullanılan kimyasallar

Etanol	100983	Merck
Metanol	188008	Merck
Aseton	100020	Merck
Benzen	101782	Merck
Dietil eter	100921	Merck
Kloroform	102431	Merck
Hekzan	104367	Merck
Etilasetat	109623	Merck
Hidroksilamin hidroklorür	104616	Merck
Sodyum karbonat	106395	Merck
Potasyum karbonat	310263	Sigma-Aldrich
Klorasetil klorür	104493	Sigma-Aldrich
Fenilmetil glioksilat	814269	Merck
Fenil izosiyanat	821001	Merck
4-metoksibenzonitril	132470	Sigma-Aldrich
4-nitrobenzonitril	73080	Sigma-Aldrich
4-klorobenzonitril	115622	Sigma-Aldrich
4-piridinkarbanitril	802659	Merck
p-tolunitril	132330	Sigma-Aldrich
3,4-dimetoksibenzonitril	D132306	Sigma-Aldrich
3-klorobenzonitril	C24908	Sigma-Aldrich
3-nitrobenzonitril	167746	Sigma-Aldrich
Piridin	360570	Sigma-Aldrich
Anilin	132934	Sigma-Aldrich
Adamantilamin	138576	Sigma-Aldrich
Propilamin	109819	Sigma-Aldrich
2-Furoil klorür	149861	Sigma-Aldrich
Piperidin	822299	Merck
İmidazol	104716	Merck
DMSO-d ₆	103424	Merck

CDCl ₃	103296	Merck
Toluen	108388	Merck

3.2. Yöntem

3.2.1. Amidoksimlerin (1a-i) sentezi

Tezde kullanılan N-substitue olmayan amidoksimler literatürde bilinen yöntemle göre sentezlenmiştir (Eloy ve ark. 1961).

Genel Yöntem:

NH₂OH.HCl (0,025 mol), Na₂CO₃ (0,025 mol)'in %50'lik sulu etanol çözeltisine (10 mL) ilave edilir. Karışıma nitril'in (0,020 mol) etanol (100 mL) çözeltisi ilave edilir. Karışım 1 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Süre sonunda soğutulmuş 1L buzlu suya dökülür. Çöken ürün süzülür ve uygun çözücülerden kristallendirilir.

3.2.2. 5-klorometil-3-Aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi 2a-i

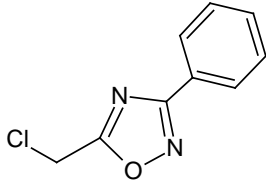
Yöntem A:

Klorasetil klorürün (5 mmol) benzen (10 mL) içerisindeki çözeltisine, amidoksimin (12,5 mmol) benzende (100 mL) çözeltisi yavaş yavaş ilave edilir. Reaksiyon karışımı 5 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon TLC (ince tabaka kromatografisi) ile takip edilir. Süre sonunda, reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırılır. Ürün, etil asetat-hekzan (1:3) sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile ayrılır (Ağırbaş ve ark. 1992).

Yöntem B:

0.0036 mmol klorasetil klorür ve 0.009 mmol amidoksim ağız kapalı reaksiyon tüpüne konur. Üzerine 2 mL benzen ilave edilir. Reaksiyon karışımı 100°C'de 10 dakika süreyle mikrodalga ile ışınlandırılır. Süre sonunda, reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırılır. Ürün, etil asetat-hekzan (1:3) sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile ayrılır.

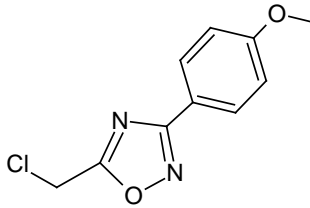
5-klorometil-3-fenil-1,2,4-oksadiazol 2a



Verim: %86, mikrodalga verimi: %86; beyaz katı, E.N. : 38,5–39,5°C, E.N. (lit.) : 39-40°C (Karakuş 2010). IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3033 (Arom. C-H); 1599, 1574 (C=N); 1472, 1444, 1360, 1298, 921, 711 (C-Cl). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 4,75 (s, 2H); 7,50-7,53 (m, 3H); 8,07-8,10 (m, 2H) ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 33,4; 126,1; 127,5; 129,0; 131,6; 168,9; 174,3.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$ (194,5 g/mol) için hesaplanan C, 57,30; H, 3,33; N, 14,60; Bulunan C, 55,54; H, 3,63; N, 14,39.

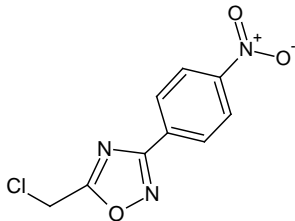
5-klorometil-3-(4-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol 2b



Verim: %71, mikrodalga verimi: %79, beyaz-gri katı. E.N. : 37-38°C, E.N.(lit.) : 39-40°C (Karakuş 2010). IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3007 (Arom. C-H); 1612, 1572 (C=N); 1481, 1424, 1292, 1254, 1175, 843, 752 (C-Cl). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 3,88 (s, 3H); 4,74 (s, 2H); 6,70 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 2H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 33,4; 126,1; 127,5; 129,0; 129,1; 131,6; 168,9; 174,3; 177,6.

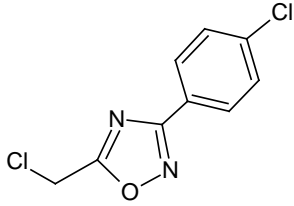
$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$ (224,5g/mol) için hesaplanan C, 54,43; H, 4,16; N, 12,25; Bulunan C, 53,47; H, 4,04; N, 12,47.

5-klorometil-3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oksadiazol 2c



Verim: %90, mikrodalga verim: %95, açık sarı katı. E.N. : 83-84°C, E.N. (lit.) : 88-89°C (Karakuş 2010). IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3100 (Arom. C-H); 1612, 1575 (C=N); 1528 (N=O); 1416, 1345, 1294, 1107, 867, 722 (C-Cl). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 4,78 (s, 2H); 8,27-8,29 (m, 2H); 8,34-8,37 (m, 2H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 29,7; 33,2; 124,2; 128,5; 132,0; 149,6; 167,4; 175,2.

5-klorometil-3-(4-klorofenil)-1,2,4-oksadiazol 2d

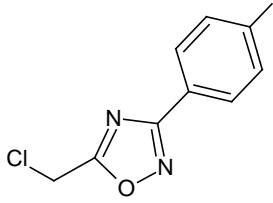


Verim: %88, mikrodalga verim: %90, beyaz katı. E.N. : 56-57°C, E.N. (lit.) : 61-63°C (Karakuş 2010).

IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3025 (Arom. C-H); 1593, 1566 (C=N); 1473, 1409, 1363, 1090, 837, 739 (C-Cl). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 4,75 (s, 2H); 7,46-7,48 (m, 2H); 8,01-8,04 (m, 2H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 33,3; 124,6; 128,8; 129,3; 129,7; 133,4; 137,8; 168,1; 174,5.

$\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (229g/mol) için hesaplanan C, 54,22; H, 2,52; N, 12,80; Bulunan C, 47,19; H, 2,64; N, 12,23.

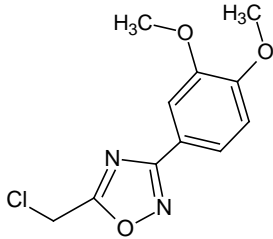
5-klorometil-3-(4-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol 2e



Verim: %61, mikrodalga verim: %87, beyaz katı. E.N. : 40-42°C, E.N. (lit.): 46-47°C (Karakuş 2010). IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3029

(Arom. C-H); 1619, 1597 (C=N); 1478, 1412, 1360, 1284, 1150, 828, 749 (C-Cl). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 2,42 (s, 3H); 4,74 (s, 2H); 7,26-7,30 (m, 2H); 7,96-7,98 (m, 2H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 21,6; 33,4; 123,3; 127,4; 129,7; 129,8; 132,1; 142,0; 168,9; 174,1.

5-klorometil-3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol 2f

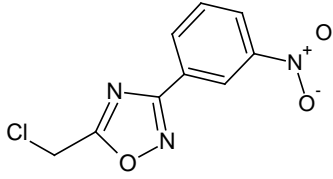


Verim: %92, mikrodalga verim: %97, beyaz katı. E.N. : 88-91°C. IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3088, 3042 (Arom. C-H); 1605, 1580

(C=N); 1482, 1428, 1330, 1105, 820, 738 (C-Cl). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 3,94 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 4,73 (s, 2H); 7,0 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,55-7,56 (m, 1H); 7,68-7,71 (m, 1H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 33,4; 56,0; 56,1; 109,7; 111,0; 118,6; 121,0; 149,2; 151,7; 168,6; 174,0.

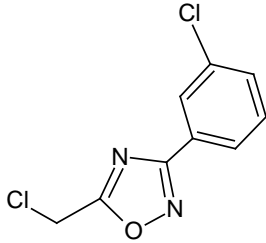
$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (254,5g/mol) için hesaplanan C, 51,88; H, 4,35; N, 11,00; Bulunan C, 52,96; H, 4,45; N, 11,35.

5-klorometil-3-(3-nitrofenil)-1,2,4-oksadiazol 2g



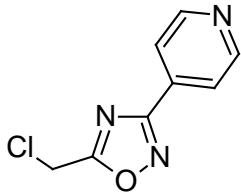
Verim: %84, mikrodalga verim: %84, sarı katı. E.N. : 57-60 °C, E.N. (lit) : 63°C (Palazzo 1966). IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3089 (Arom. C-H); 1599, 1582 (C=N); 1427, 1368, 1257, 1122, 871, 728 (C-Cl). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 4,88 (s, 2H); 7,68-7,74 (m, 1H); 8,38-8,46 (m, 2H); 8,96 (s, 1H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 33,2; 122,7; 126,1; 127,9; 130,2; 133,1; 167,3; 175,2.

5-klorometil-3-(3-klorofenil)-1,2,4-oksadiazol 2h



Verim: %71, mikrodalga verim %80, beyaz katı. E.N. : 42-45 °C, E.N. : (lit.) 44-46 °C (Cottrell 2004). IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3033 (Arom. C-H); 1591, 1566 (C=N); 1473, 1404, 1356, 1076, 804, 752 (C-Cl). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 4,75 (s, 2H); 7,40-7,50(m, 2H); 7,96 (d, $J=7,6$ Hz, 1H); 8,07 (s, 1H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 33,3; 125,5; 127,6; 127,8; 130,3; 131,6; 135,0; 167,9; 174,6.

5-klorometil-3-(4-piridil)-1,2,4-oksadiazol 2i



Verim: %36, mikrodalga verim %60, Pembe yağimsı. IR (KBr, ν : cm^{-1}): 2975 (Arom. C-H); 1609, 1593 (C=N); 1470, 1416, 1368, 1067, 751(C-Cl). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 4,78 (s, 2H); 7,94-7,96 (m, 2H); 8,79-8,80 (m, 2H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 33,2; 121,2; 133,6; 150,8; 167,4; 175,2.

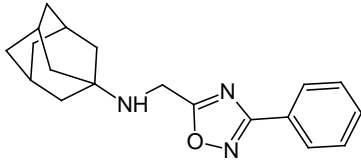
3.2.3. 5-(N-alkilaminometil)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi 3a-b

Yöntem:

5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol (10 mmol)'ün susuz etanoldeki çözeltisine, uygun primer amin (20 mmol)'in susuz etanoldeki çözeltisi ilave edilir. Reaksiyon karışımı

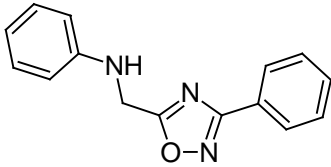
geri soğutucu altında 2 saat kaynatılır. Süre sonunda düşük basınçta çözücüsü uzaklaştırılır. Kalıntı dietileter ile muamele edilerek oluşan amin tuzu çöktürülür ve süzülerek ayrılır. Süzüntünün çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırılır. Ürün, kolon kromatografisi ile (1:3 etil asetat: petrol eteri) ya da uygun çözücünden kristallendirilerek saflaştırılır.

5-(N-adamantilaminometil)-3-fenil-1,2,4-oksadiazol 3a



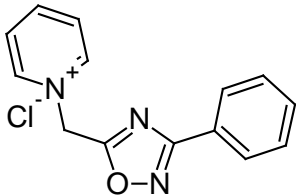
Verim %92, E.N. : 124-127°C, beyaz katı. IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3313 (N-H); 1594, 1572 (C=N). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 1,57-1,68 (m, 12H); 2,09 (s, 3H); 4,12 (s, 2H); 7,47-7,50 (m, 3H); 8,07-8,10 (m, 2H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 29,5; 29,6; 36,1; 36,5; 37,2; 42,5; 45,4; 48,1; 51,2; 76,7; 77,0; 77,3; 126,7; 127,5; 128,8; 131,2; 168,2; 179,4.

5-(N-fenilaminometil)-3-fenil-1,2,4-oksadiazol 3b



Verim: %20, E.N. : 85-87°C. IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3417, 3353 (N-H); 3056, 3019 (Arom, C-H); 1603, 1570 (C=N). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 4,65 (s, 2H); 6,73-6,81 (m, 3H); 7,21-7,25 (m, 2H); 7,48-7,50 (m, 3H); 8,07-8,09 (m, 2H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 40,4; 113,3; 119,1; 126,5; 127,5; 128,9; 129,5; 131,4; 146,3; 168,4; 177,3.

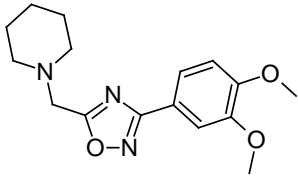
3.2.4. 1-[(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]piridinyum klorür bileşiğinin sentezi 3c



1mmol (194,5 mg) 5-klorometil-3-fenil-1,2,4-oksadiazol 2a ve 1mmol (79 mg) piridin 3 mL susuz etanol içerisinde çözülür. Karışıma 2 mmol kuru potasyum karbonat ilave edilir. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 2 saat kaynatılır. Süre sonunda çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırılır. Ürün, etil asetat: petrol eteri (1:3) sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim; 194 mg %71, E.N. : 183-184 E.N. (lit): 187-189 (Palazzo 1979). IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3631, 1597 (C=N). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 7,34-7,47 (m, 5H); 7,84 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H);

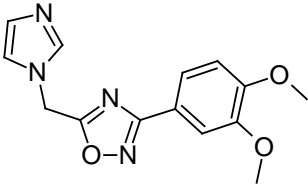
8,18 (t, J=13,6 Hz, 2H); 8,56 (t, J = 15,6 Hz, 2H); 9,86 (d, J=4,8 Hz, 2H). ¹³C NMR (δC, 100 MHz, CDCl₃): 55,6; 125,5; 127,5; 128,3; 128,9; 131,7; 146,5; 147,0; 168,4; 172,5.

3.2.5. 5-(piperidin-1-ilmetil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi 3d



1mmol (216 mg) 5-klorometil-3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol **2f** ve 1mmol (85 mg) piperidin 3 mL susuz etanol içerisinde çözülür. Karışıma 2 mmol kuru potasyum karbonat ilave edilir. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 2 saat kaynatılır. Oluşan katı süzülür ve süzüntünün çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırılır. Ürün, etil asetat: petrol eteri (1:3) sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim; 197 mg %65, yağimsı. IR (KBr, v: cm⁻¹): 3019 (Aro C-H); 2965, 2937, 2845, 2819(Alifatik C-H); 1600, 1578 (C=N). ¹H NMR (δH, 400 MHz, CDCl₃): 1,47-1,52 (m,6H); 3,32-3,35 (m, 4H); 3,81 (s, 6H); 3,86 (s, 2H); 7,07-7,11 (m, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,56-7,59 (m, 1H). ¹³C NMR (δC, 100 MHz, CDCl₃): 23,8; 25,8; 29,5; 53,3; 53,8; 55,9; 109,9; 112,3; 118,8; 120,9; 149,4; 151,9; 167,7; 177,3.

3.2.6. 5-(imidazol-1-ilmetil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi 3e



1mmol (216 mg) 5-klorometil-3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol **2f** ve 1mmol (68 mg) 3 mL susuz etanol içerisinde çözülür. Karışıma 2 mmol kuru potasyum karbonat ilave edilir. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 2 saat kaynatılır. Oluşan katı süzülür ve süzüntünün çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırılır. Ürün, etil asetat: petrol eteri (1:3) sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Verim; 206 mg %72, E.N. : 135-136°C. IR (KBr, v: cm⁻¹): 3135, 3101 (Aro C-H); 2965, 2937, 2845, 2819(Alifatik C-H); 1610, 1585 (C=N). ¹H NMR (δH, 400 MHz, CDCl₃): 3,80 (s, 6H); 5,76 (s, 2H); 7,02 (s, 1H); 7,10 (d, J= 8,4, 1H); 7,36 (d, J= 1,2, 1H); 7,42 (d, J= 1,6, 1H); 7,53-7,55

(m, 1H); 7,92 (s, 1H). ¹³C NMR (δC, 100 MHz, CDCl₃): 42,3; 56,0; 56,1; 109,8; 112,3; 118,3; 121,0; 128,8; 138,5; 149,5; 152,2; 168,1; 175,8.

3.2.7. 5-(furan-2-il)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi 4a-e

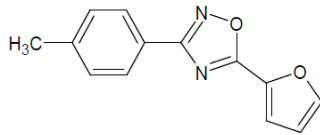
Yöntem A

Amidoksim (1 mmol) ve piridin (1,1 mmol)'in susuz toluendeki (5mL) çözeltisine furoil klorür (1,1 mmol)'ün toluendeki (10 ml) çözeltisi ilave edilir. Reaksiyon karışımı yaklaşık 8-9 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Reaksiyon TLC ile takip edilir. Süre sonunda reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırılır. Ürün, etil asetat : petrol eteri (1:1) sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile ayrılır.

Yöntem B

Amidoksim (0,50 mmol), piridin (0,55 mmol) ve furoil klorür (0,55 mmol) karışımı ağzı kapalı reaksiyon tüpüne konur ve üzerine 5 ml susuz toluen ilave edilir. 120°C'de 20 dakika mikrodalga ile ışınlandırılır. Süre sonunda reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırılır. Ürün, etil asetat: petrol eteri (1:1) sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile ayrılır.

5-(furan-2-il)-3-(4-metilfenil)-1,2,4-oksadiazol 4a

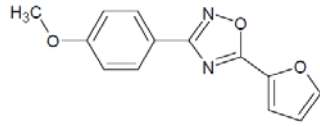


Verim % 64, mikrodalga verim %85, E.N. : 73-76°C

IR (KBr, ν: cm⁻¹): 3129 (Arom. C-H); 2994, 2913 (Alifatik C-H); 1626, 1602 (C=N). ¹H NMR (δH, 400 MHz, CDCl₃):

2,42 (s, 3H); 6,64- 6,65 (m, 1H); 7,29-7,37 (m, 3H); 7,71-7,72 (m, 1H); 8,04-8,06 (m, 2H). ¹³C NMR (δC, 100 MHz, CDCl₃): 23,3; 114,2; 118,3; 125,3; 129,3; 131,3; 141,9; 143,5; 148,4; 169,2; 170,4.

5-(furan-2-il)-3-(4-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol 4b



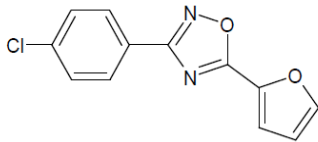
Verim %76, mikrodalga verim %86, E.N. : 84-87°C

IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3133 (Arom. C-H); 3001, 2836 (Alifatik C-H); 1641, 1610 (C=N). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3):

3,87 (s, 3H); 6,64 (m, 1H); 6,99-7,01 (m, 2H); 7,36-7,37 (m, 1H); 7,71-7,72 (m, 1H); 8,09-8,12 (m, 2H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 55,4; 112,5; 114,2; 116,5; 118,9; 129,2; 140,2; 146,6; 162,0; 167,3; 168,4.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (242g/mol) için hesaplanan C, 63,97; H, 4,17; N, 11,56; Bulunan C, 64,46; H, 4,16; N, 11,56.

5-(furan-2-il)-3-(4-klorofenil)-1,2,4-oksadiazol 4c



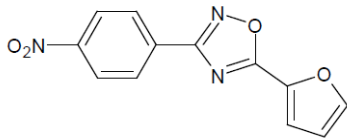
Verim %87, mikrodalga verim %95, E.N.: 119-123°C

IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3143 (Aro. C-H); 1625, 1609 (C=N). ^1H

NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 6,64-6,65 (m, 1H); 6,96 (d, $J= 8,4$ Hz, 1H); 7,37 (d, $J= 3,6$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J= 2$ Hz,

1H); 7,71-7,71 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 109,9; 110,9; 112,5; 116,6; 118,9; 121,1; 140,1; 146,7; 149,1; 151,6; 167,3; 168,4.

5-(furan-2-il)-3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oksadiazol 4d



Verim %78, mikrodalga verim %82, E.N.: 180-183 °C

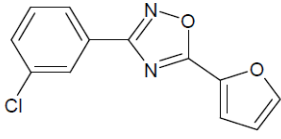
IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3125 (Aro. C-H); 1639, 1623 (C=N);

1539 (N=O). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 6,68-6,67

(m, 1H), 7,4-7,4 (m, 1H), 7,75-7,75 (s, 1H), 8,34-8,44 (m, 4H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 112,8; 117,4; 124,1; 128,6; 132,4; 139,7; 147,2; 149,5; 167,2; 168,2.

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$ (257g/mol) için hesaplanan C, 57,54; H, 2,46; N, 16,84; Bulunan C, 56,04; H, 2,74; N, 16,34.

5-(furan-2-il)-3-(3-klorofenil)-1,2,4-oksadiazol 4e



Verim % 85, mikrodalga verim %88, E.N. : 99- 101°C

IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3128 (Arom. C-H); 1625, 1609 (C=N). ^1H

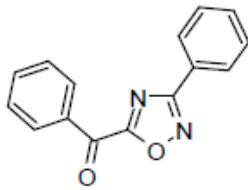
NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 6,66-6,67 (m, 1H); 7,39-7,51 (m, 3H), 7,73-7,74 (m, 1H); 8,03-8,06 (m, 1H), 8,17-8,18 (m, 1H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 112,6; 116,5; 125,7; 127,7; 128,2; 130,2; 131,4; 135,0; 139,9; 146,9; 167,7; 167,8.

3.2.8. 5-benzoil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi 5a-c

Yöntem:

Amidoksim (10 mmol) ve metil fenilglioksilat (10 mmol) bir reaksiyon tüpünde iyice karıştırılarak homojen bir karışım elde edilir. Tüpün ağzı kapatılarak çözücüsüz ortamda 110°C'de (silikon banyosu) yaklaşık 2,5 saat ısıtılır. Reaksiyon TLC ile kontrol edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım soğutulur ve sıcak petrol eteri ile (10mLx3) ekstrakte edilir. Ürün petrol eterinden kristallendirilir.

5-benzoil-3-fenil-1,2,4-oksadiazol 5a



Verim % 32, E.N. : 56-58 °C, beyaz katı. IR (KBr, ν :

cm^{-1}): 3070 (Arom. C-H); 1667 (C=O); 1595, 1554

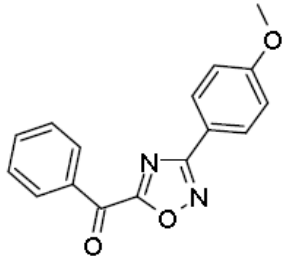
(C=N). ^1H NMR (δH , 400 MHz, CDCl_3): 7,62-7,52 (m,

5H); 7,77-7,73 (m, H); 8,21 (d, $J=6,4$ Hz, 2H); 8,48 (d,

$J=7,0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (δC , 100 MHz, CDCl_3): 125,9;

127,5; 127,7; 128,2; 129,1; 131,0; 131,2; 131,8; 132,8; 134,0; 135,3; 178,4.

5-benzoil-3-(4-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol 5b

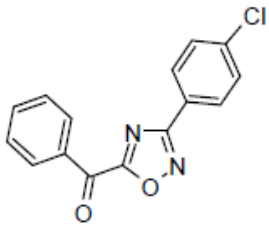


Verim % 44, E.N. : 93- 95°C, beyaz katı.

IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3068, 3040, 3003 (Arom. C-H), 2831 (O-CH₃); 1663 (C=O); 1609, 1597 (C=N). ¹H NMR (δ H, 400 MHz, CDCl₃): 3,90 (s, 3H); 7,04 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 7,60 (d,d, J=1,6, 7,4 Hz, 2H); 7,76-7,72 (m, 1H); 8,14 (d, J=8,8 Hz, 2H); 8,46 (d, J=8,4 Hz, 2H). ¹³C NMR (δ C, 100 MHz, CDCl₃): 55,5; 114,4; 118,3; 128,9; 129,4; 130,9; 134,1; 135,3; 162,4; 168,6; 169,8;

178,6.

5-benzoil-3-(4-klorofenil)-1,2,4-oksadiazol 5c

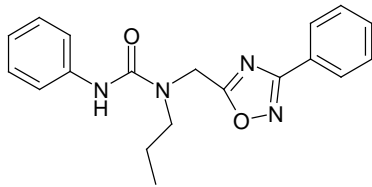


Verim %36, E.N. : 101- 102 °C beyaz katı.

IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3085 (Arom. C-H); 1675 (C=O); 1597, 1566 (C=N); 735, 694 (C-Cl). ¹H NMR (δ H, 400 MHz, CDCl₃): 7,53 (d, J= 8,0 Hz, 2H); 7,62-7,58 (m, 2H); 7,77-7,73 (m, H); 8,15 (d, J= 9,2 Hz, 2H); 8,45 (d, J= 7,8 Hz, 2H). ¹³C NMR (δ C, 100 MHz, CDCl₃): 124,4; 129,0; 129,4; 130,9; 133,9; 135,4;

138,1; 168,1; 170,2; 178,3.

3.2.9. N-fenil-N'-[(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]-N'-propilüre bileşiğinin sentezi 6



1mmol (216 mg) 3-fenil-5-propilamin-1,2,4-oksadiazol **3a** 10 mL benzen içerisinde çözülür. İçerisine fenil izosiyanat (1mmol, 119 mg)'ın 10 mL benzendeki çözeltisi ilave edilir. Reaksiyon

karışımı 1 saat kaynatılır. Süre sonunda reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırılır. Ürün eterden kristallendirilir. Verim; 286 mg % 85, E.N. : 97-99 °C. IR (KBr, ν : cm^{-1}): 3321 (N-H); 3122, 3056 (Arom. C-H); 2966, 2929, 2868 (Alifatik C-H);

1641 (C=O); 1596, 1574 (C=N). ¹H NMR (δH, 400 MHz, CDCl₃): 1,00 (t, J = 14,8 Hz, 3H); 1,69-1,78 (m, 2H); 3,47 (t, J = 15,2 Hz, 2H); 4,84 (s, 2H); 7,06 (t, J = 15,2 Hz, 2H); 7,31 (t, J= 15,6 Hz, 2H); 7,40 (d, J= 8 Hz, 2H); 7,45 (t, J= 14,4 Hz, 3H); 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 2H). ¹³C NMR (δC, 100 MHz, CDCl₃): 11,3; 21,7; 43,1; 50,4; 120,0; 120,6; 123,4; 124,5; 127,5; 128,9; 129,0; 129,1; 129,9; 130,5; 131,5; 137,2; 138,7; 153,4; 168,4; 176,4.

3.2.10. Metiltiazoltetrazolium (MTT) canlılık metodu

İlk olarak 96 kuyucuklu plate madde eklenir ve seri dilüsyon yöntemiyle son hacim 100 µl olacak şekilde her bir kuyucukta iki kat seyreltilir. Doz aralığı 3,13 - 200 µM olarak belirlenmiştir. Her bir kuyucuğa 100 µl hacimde 5x10³ MCF-7 veya MDA-MB-231 hücresi ekilir. Her bir doz grubu ve kontrol grubu 3 tekrarlı çalışılır. 96 kuyucuklu plyt 48 saat boyunca 37 °C'de %5 CO₂'li ve nemli inkübatörde inkübe edilir. İnkübasyon sonunda her bir kuyucuğa 25 µl (5 mg/ml PBS tamponunda, pH 7.2) MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazoyiumbromid) eklenir. 96 kuyucuklu plyt 4 saat boyunca 37 °C'de inkübe edilir. Ardından, hücreleri lizis etmek için her kuyucuğa 100 µl %10'luk SDS (0.01 N HCl çözeltisinde) eklenir. 16 saatlik 37 °C'de inkübasyon sonucunda, 96 kuyucuklu plytte absorbans ölçümü 570 nm'de ELISA plyt okuyucuda gerçekleştirilir. Hücre canlılık hesaplaması için "canlılık (%) = [100 x (Örnek Abs₅₇₀)/(Kontrol Abs₅₇₀)]" formülü kullanılır.

Bu yöntemin prensibi hücre kültüründe büyütülen kanser (veya herhangi bir çeşit) hücrelerindeki dehidrogenaz enzim aktivitesinin ölçülmesi esasına dayanır. Yaşayan hücrelerde normalde bu enzimin aktivitesi gözlenirken, ölen hücrelerde gözlenmemektedir. Total dehidrogenaz aktivitesi ile hücre sayısı arasında doğru ilişki olduğu gösterilmiştir (Mosmann, 1983). Böylece, ortama konulan kimyasallara yanıt olarak eğer hücreler ölürse, enzim aktivitelerinin azaldığı veya kaybolduğu gözlenecektir. Bunun için, hücreler bu enzimlerin değişime uğrattığı 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolimbromid (MTT) maddesine maruz bırakılacaklar. MTT maddesi, yaşayan hücreler tarafından alınıp sitoplazmalarında ki bu enzimler tarafından suda çözünmeyen koyu mavi renkli formazan bileşiğine

(kristallerine) dönüştürülürler. Ardından bu kristaller eritici tampon (HCl'li %10'luk SDS tamponu) suda çözünür hale getirilir ve oluşturdukları renk şiddeti spektrofotometre ile ölçülür. Başlangıçta aynı sayıda ekilmiş ve hiç ilaç almamış kontrol hücrelerindeki renk şiddeti; kimyasal uygulanmış hücrelerdeki renk şiddeti oranlanarak tedaviye maruz bırakılmış hücrelerdeki ölüm oranı (yüzdesi) bulunur. Renk şiddeti spektrofotometrik olarak 570 nm dalgaboyunda ölçülür. Elde edilen sonuçlara göre aşağıda belirtilen formüller kullanılarak % canlılık hesabı yapılır.

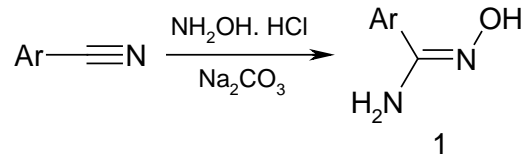
Canlılık hesabı (%): MTT testi sonunda yaşayan hücreler koyu mavi formazan kristalleri oluştururlar, buna rağmen ölen hücrelerde bu kristaller gözlenmez. Tedavi edilen hücrelerin canlılıkları (T) tedavi olmamış kontrol hücreleri referans alınarak hesaplanır ve bu değer %100 canlılık (Maksimum canlılık, Negatif Kontrol, C) olarak belirlenir. Tüm bu değerler ile aşağıdaki formül kullanılarak hücrelerde tedavi süresi sonunda oluşan % canlılık oranları hesaplanır.

$$\text{Canlılık (\%)} = [T / C \times 100].$$

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. 3,5-disubstitue-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi

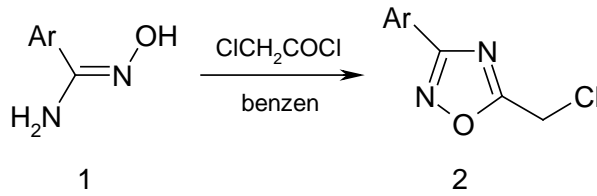
Çalışmamızın ilk aşamasında 3,5-disubstitue-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezinde kullanılacak olan N-substitue olmayan amidoksimler literatürde bilinen yöntemlerle karşılık gelen nitrillerden elde edildiler (Şekil 4.1.). Amidoksimler, literatürde verilen erime noktaları ve IR spektrumları ile karakterize edildiler.



Ar: C₆H₅ (**1a**); 4-OMeC₆H₄ (**1b**); 4-NO₂C₆H₄ (**1c**); 4-ClC₆H₄ (**1d**); 4-CH₃C₆H₄ (**1e**); 3,4-(OCH₃)₂C₆H₃ (**1f**); 3-NO₂C₆H₄ (**1g**); 3-ClC₆H₄ (**1h**); 4-Pyr (**1i**)

Şekil 4.1. Nitrillerden amidoksim sentezi

N-substitue olmayan amidoksimlerin, klorasetilklorür ile benzen içerisinde yaklaşık 5 saat kaynatılmasıyla 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri (**2a-i**) %60-90 verimlerle elde edilmiştir (yöntem A) (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin (**2a-i**) sentezi

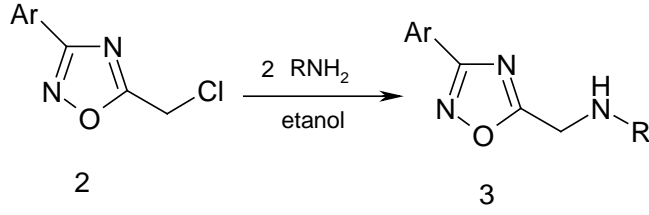
Reaksiyon aynı koşullarda benzen içerisinde 100°C sıcaklıkta mikrodalga kullanılarak gerçekleştirilmiş (yöntem B) ve 10 dakika gibi kısa bir sürede % 70-90 verimlerle ürünler elde edilmiştir. Klasik yöntemle göre mikrodalga ile sentez, zaman açısından önemli bir avantaj sağlamıştır.

Çizelge 4.1. 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol Bileşikleri **2a-i**

Bileşik	R	Reaksiyon Süresi		Verim (%)	
		Yöntem A	Yöntem B	Yöntem A	Yöntem B
2a	C ₆ H ₅ -	5 saat	10 dak.	86	86
2b	4-OMeC ₆ H ₄ -	6 saat	10 dak.	71	79
2c	4-NO ₂ C ₆ H ₄ -	5 saat	10 dak.	90	86
2d	4-ClC ₆ H ₄ -	5 saat	10 dak.	88	80
2e	4-MeC ₆ H ₄ -	5 saat	10 dak.	61	87
2f	3,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃ -	5 saat	10 dak.	92	70
2g	3-NO ₂ C ₆ H ₄ -	5 saat	10 dak.	84	74
2h	3-ClC ₆ H ₄ -	5 saat	10 dak.	71	80
2i	4-pyr	10 saat	10 dak.	36	60

Ürünlerin bazıları etil asetat: petrol eteri (1:3) sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile bazıları da uygun çözücünden kristallendirilerek saflaştırılmış ve yapıları spektral yöntemlerle belirlenmiştir. Bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarında metilen protonuna ait sinyaller karakteristik olarak 4-5 ppm'de çıkmaktadır. Ayrıca, ¹³C NMR spektrumlarında oksadiazol halkasındaki iki karbonun sinyalleri de yaklaşık 164 ve 174 ppm'de gözlenmektedir.

Daha sonraki aşamada, 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin adamantanamin ve anilin ile reaksiyonları sonucunda 5-(N-adamantilaminometil)-3-fenil-1,2,4-oksadiazol (3a) ve 5-(N-fenilaminometil)-3-fenil-1,2,4-oksadiazol (3b) bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 4.3.).



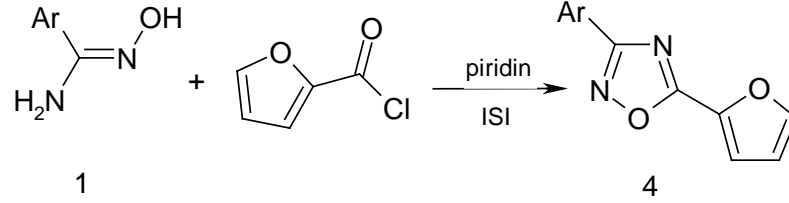
Şekil 4.3. 5-(N-adamantilaminometil)-3-fenil-1,2,4-oksadiazol ve 5-(N-fenilaminometil)-3-fenil-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi **3a-b**

Ürünler kolon kromatografisi ile ayrılarak saflaştırılmıştır ve amin türevlerinin bir çoğu yağimsı olarak ele geçirilmiştir. Elde edilen amino türevlerinin yapıları IR ve NMR verileriyle karakterize edilmiştir. Bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarında amin grubunun bağlanmasıyla metilen protonuna ait sinyaller karakteristik olarak 4 ppm civarında gözlenmiştir.

Reaksiyon primer aminlerle gerçekleştirildikten sonra, özellikle sitotoksik aktivitesi belirlenen 5-klorometil-3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol (**2f**) bileşiğinin, piridin, piperidin ve imidazol ile benzer koşullarda reaksiyonu sonucunda sırasıyla, 1-[(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]piridinyum klorür (**3c**), 5-(piperidin-1-ilmetil)-3-(3,4-dimetoksifenil)1,2,4-oksadiazol (**3d**) ve 5-(imidazol-1-ilmetil)-3-(3,4-dimetoksifenil)1,2,4-oksadiazol (**3e**) bileşikleri % 60-70 verimlerle sentezlenerek sitotoksik aktiviteleri belirlenmiştir. Bunun dışında yine sitotoksik aktivitesinin belirlenmesi amacıyla 5-(N-fenilaminometil)-3-fenil-1,2,4-oksadiazol (**3b**) bileşiğinin fenil izosiyanat ile karbamoillenmesi sonucunda N-fenil-N'-[(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]-N'-propilüre (**6**) %85 verimle elde edilmiştir.

Ayrıca, amidoksimlerin piridin beraberinde furoil klorür ile toluen içerisinde yaklaşık 10 saat kaynatılması ile 5-konumunda furan halkası taşıyan 1,2,4-oksadiazol bileşikleri yaklaşık %50-80 verimlerle elde edilmiştir (Yöntem A) (şekil 4.4.). Reaksiyon, 120°C'de toluen içerisinde mikrodalga (Yöntem B) ile de gerçekleştirilmiş ve 20 dakikada hemen hemen saf olarak ürünler elde edilmiştir. Bu reaksiyon için de mikrodalga ile ısıtmanın klasik ısıtmaya göre reaksiyon süresi ve verim açısından oldukça avantajlı olduğu görülmüştür. Elde edilen 5-(furan-2-il)-3-aril-1,2,4-oksadiazol

bileşikleri (**4a-e**) etil asetat: petrol eteri (1:1) sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

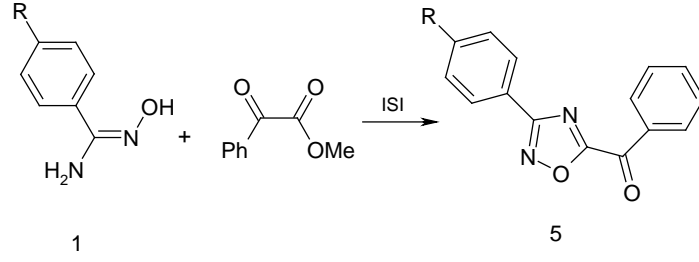


Şekil 4.4. 5-(furan-2-il)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi **4a-e**

Çizelge 4.2. 5-(furan-2-il)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri **4a-e**

Bileşik	Ar	Verim %	
		Yöntem A	Yöntem B
4a	4-MeC ₆ H ₄ -	64	85
4b	4-OMeC ₆ H ₄ -	76	86
4c	4-ClC ₆ H ₄ -	87	95
4d	4-NO ₂ C ₆ H ₄ -	78	82
4e	3-ClC ₆ H ₄ -	85	82

Son olarak, amidoksimlerin metil fenilgliksilat ile çözücüsüz ortamda 120°C’de silikon banyosunda 2,5 saat ısıtılması sonucunda yaklaşık %40 verimlerle 5-benzoil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri (**5a-c**) elde edilmiştir (Şekil 4.5.). Reaksiyon mikro dalga ile çözücüsüz ortamda farklı sıcaklıklarda denenmiş ancak reaksiyon bu koşullarda gerçekleşmemiştir.



Şekil 4.5. 5-benzoyl-3-aryl-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin sentezi **5a-c**

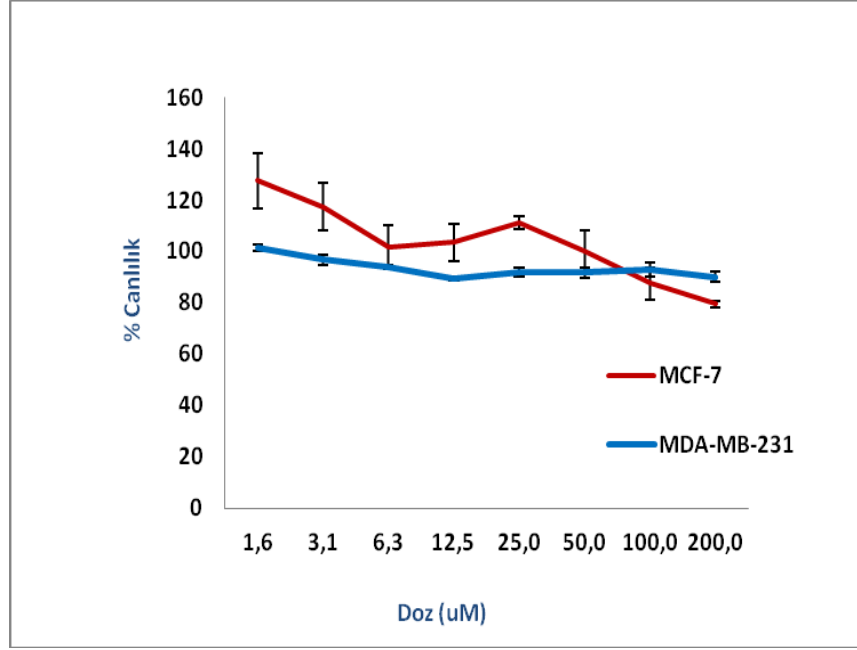
Çizelge 4.3. 5-benzoyl-3-aryl-1,2,4-oksadiazol bileşikleri **5a-c**

Bileşik	R	Verim %
5a	H	32
5b	OCH ₃	44
5c	Cl	36

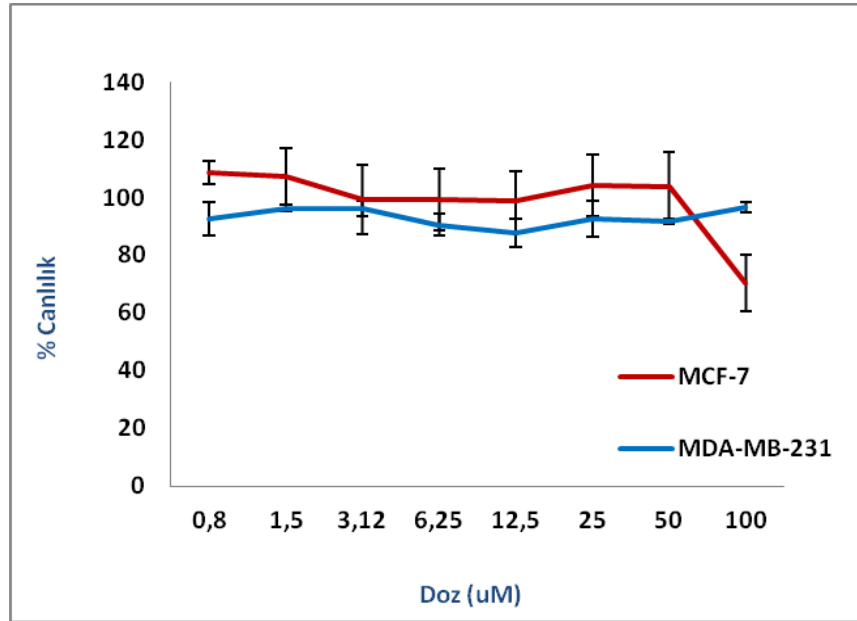
4.2. Sitotoksik Aktivite Test Sonuçları

Sentezlenen bazı 1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin insan meme kanseri hücre soyları (MCF-7 ve MDA-MB-231) üzerine sitotoksik aktiviteleri MTT canlılık testi ile analiz edilmiştir.

Öncelikle, 1-[(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]piridinyum klorür (**3c**) ve N-fenil-N'-[(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]-N'-propilüre (**6**) bileşiklerinin sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir. MTT canlılık testiyle 48 saatlik tedavi sonucunda sentezlenen her iki bileşikte de bütün dozlarda herhangi bir sitotoksik aktivite gözlenmemiştir. Sonuçlar her iki hücre soyunda da benzerdir (Şekil 4.6. ve Şekil 4.7.).

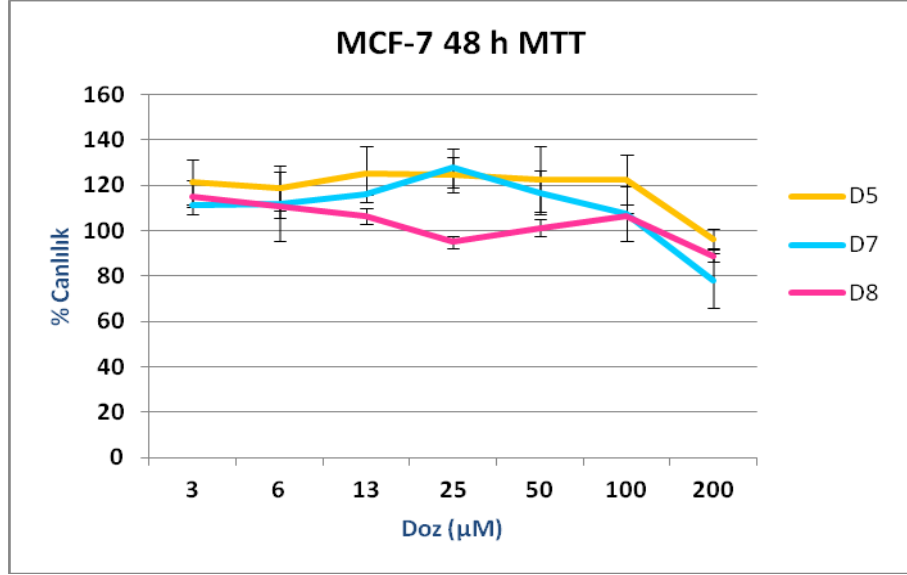


Şekil 4.6. 1-[(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]piridinyum klorür (**3c**) bileşiğinin MTT test sonuçları.

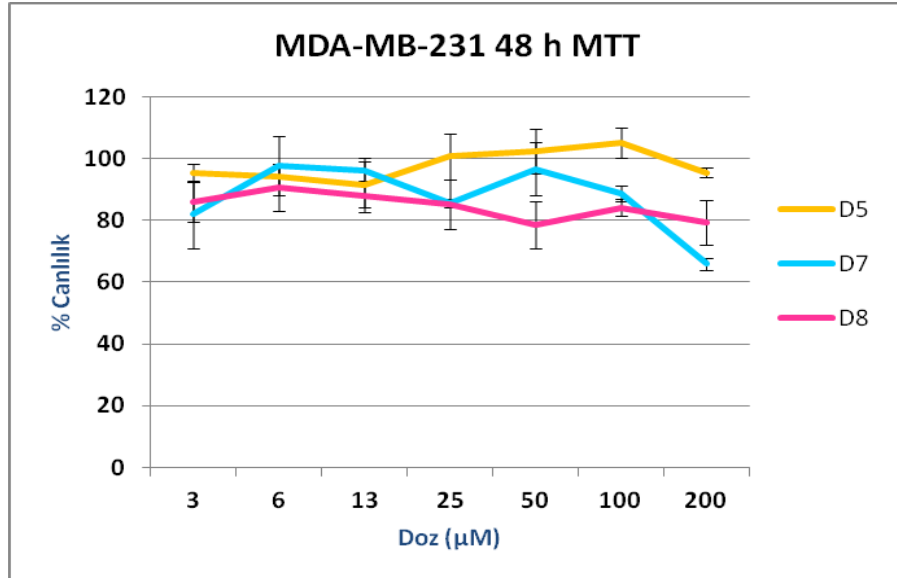


Şekil 4.7. N-fenil-N'-[(3-fenil-1,2,4-oksadiazol-5-il)metil]-N'-propilüre (**6**) bileşiğinin MTT test sonuçları.

Daha sonra, 5-(furan-2-il)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinden üç tanesinin de (**4a-c**) sitotoksik aktiviteleri MTT canlılık testiyle incelenmiştir. Ancak, bu türevlerde de herhangi bir aktivite gözlenmemiştir (Şekil 4.8. ve Şekil 4.9.).

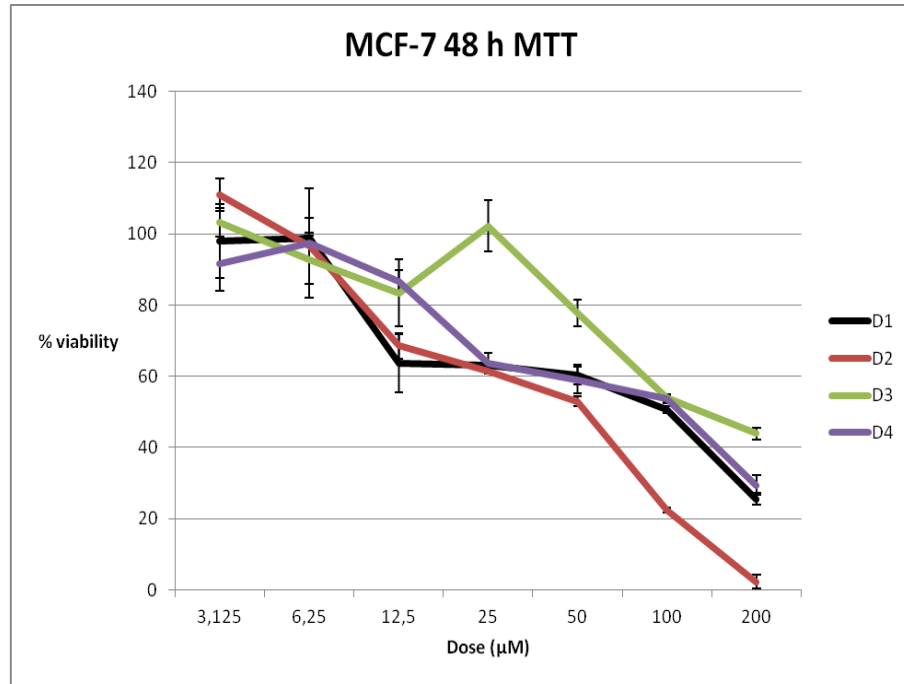


Şekil 4.8. 5-(furan-2-il)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin MCF-7 kanser hücresinde MTT test sonuçları (D5: 4b; D7: 4c; D8:4a).

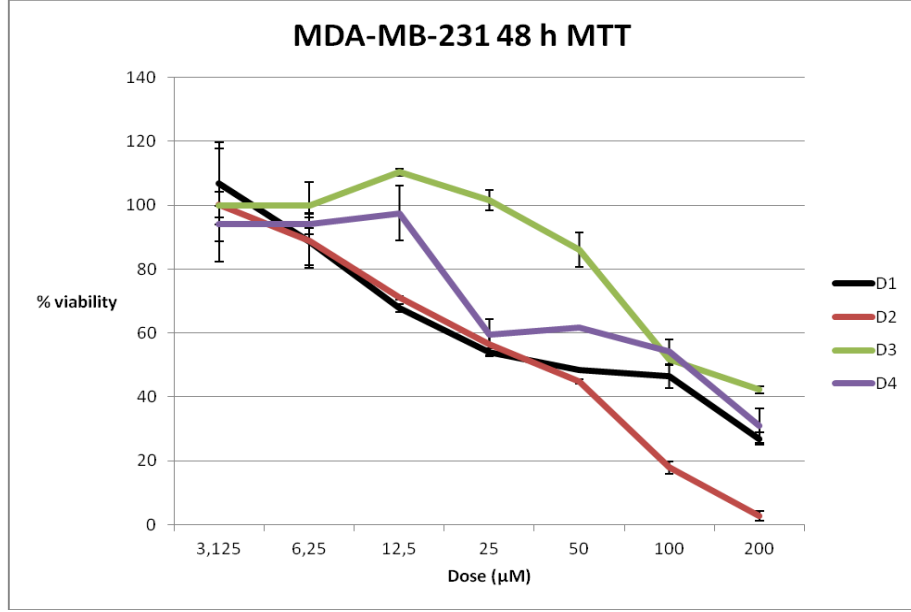


Şekil 4.9. 5-(furan-2-il)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin MDA-MB-231 kanser hücresinde MTT test sonuçları (D5: 4b; D7: 4c; D8:4a).

Ayrıca, 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinden bazılarının (**2a,b,d,g**) meme kanseri hücre soyları (MCF-7 ve MDA-MB-231) üzerine sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir. MTT canlılık testi sonucunda görece yüksek konsantrasyonlarda bütün bileşiklerin doza bağımlı olarak sitotoksik etki gösterdiği görülmüştür. Fenil halkasında metoksi grubu taşıyan bileşik (**2b**) diğer bileşiklere göre daha yüksek bir sitotoksik etkiye sahiptir. Bileşiklerin sitotoksik etkisinde zamana (24 ve 48 saat) bağlı olarak belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Ayrıca, bileşiklerin farklı meme kanser hücre soyları üzerindeki sitotoksik etkileri benzerdir (Şekil 4.10. ve Şekil 4.11.).



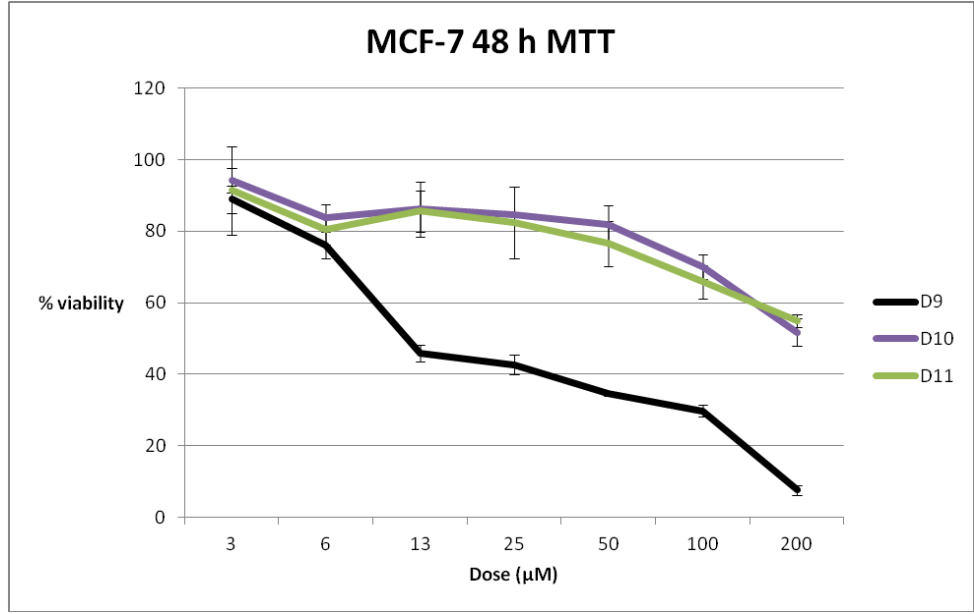
Şekil 4.10. 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin MCF-7 kanser hücresinde MTT test sonuçları (D1: 2a; D2: 2b; D3: 2d; D4: 2g).



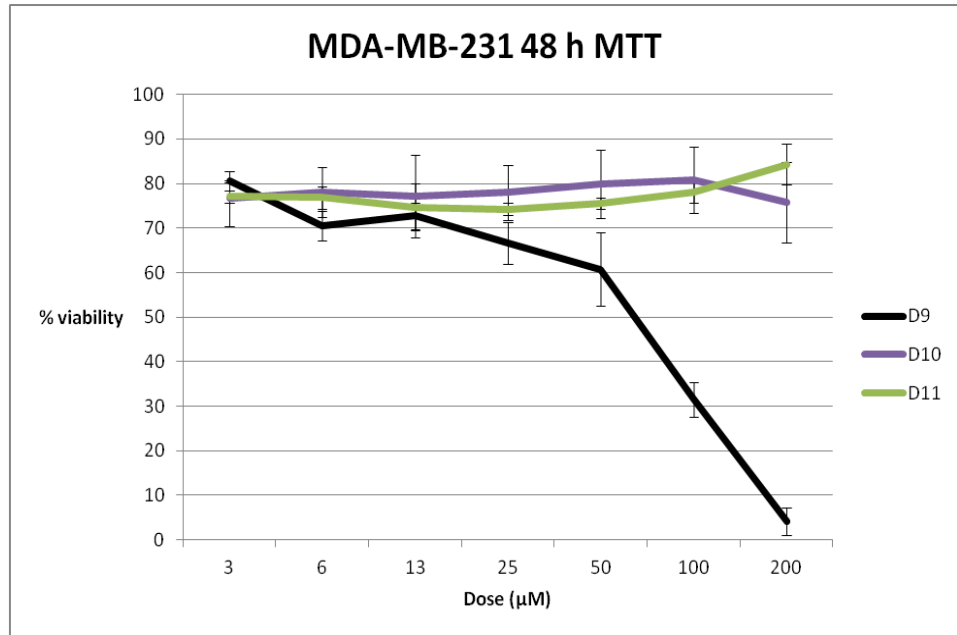
Şekil 4.11. 5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin MDA-MB-231 kanser hücrelerinde MTT test sonuçları (D1: 2a; D2: 2b; D3: 2d; D4: 2g)

5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri içerisinde 5-klorometil-3-(4-metoksifenil)-1,2,4-oksadiazol (**2b**) bileşiğinin belirli bir sitotoksik aktivite göstermesinden dolayı fenil halkasında iki tane metoksi grubu taşıyan 5-klorometil-3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol (**2f**) bileşiğinin de aynı hücre soylarında sitotoksik aktivitesinin incelenmesi düşünülmüştür. 2f bileşiğinin MTT canlılık testi sonucunda düşük konsantrasyonlarda bile belirgin bir sitotoksik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür.

Bunun yanı sıra, aktivite gösteren (**2f**) bileşiğinden 5-konumunda piperidin (**3d**) ve imidazol (**3e**) halkası taşıyan iki türevi hazırlanarak sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir. Ancak MTT test sonuçlarına göre her iki hücre soyunda da 5- konumunda klor yerine piperidin ve imidazol halkalarının yer alması ile aktivitenin belirgin bir şekilde düştüğü gözlenmiştir (Şekil 4.12. ve Şekil 4.13.).



Şekil 4.12. 2f (D9), 3d (D10), 3e (D11) bileşiklerinin MCF-7 hücresinde MTT test sonuçları



Şekil 4.13. 2f (D9), 3d (D10), 3e (D11) bileşiklerinin MDA-MB-231 hücresinde MTT test sonuçları.

5. SONUÇLAR

N-substitue olmayan amidoksimler ile klorasetil klorürün reaksiyonundan 5- klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri iyi verimlerle sentezlenmiştir. Aynı reaksiyon mikrodalga ile de gerçekleştirilmiş ve çok kısa sürelerde iyi verimlerle bu bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

5-klorometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşiklerinin çeşitli aminlerle reaksiyonundan 5-alkilaminometil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri sentezlenmiştir.

Amidoksimler ile furoil klorür'ün toluen içerisinde ısıtılmasıyla iyi verimlerle 5-(furan-2-il)-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri sentezlenmiştir. Reaksiyon mikrodalga ile de gerçekleştirilerek kısa sürede iyi verimlerle bileşikler elde edilmiştir.

N-substitue olmayan amidoksimlerin, metil fenilgliksilat ile çözücüsüz ortamda ısıtılmasıyla 5-benzoil-3-aril-1,2,4-oksadiazol bileşikleri orta verimlerle elde edilmiştir.

Sentezlenen bazı bileşiklerin(2a, 2b, 2d, 2f, 2g, 3c, 3d, 3e, 4a, 4b, 4c, 6) insan meme kanseri hücre soyları, MCF-7 ve MDA-MB-231 üzerine sitotoksik aktiviteleri MTT canlılık testi ile analiz edilmiştir. Bileşikler içerisinde 5-klorometil-3-(3,4-dimetoksifenil)-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin her iki kanser hücresinde de çok düşük dozlarda sitotoksik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Adib, M., Jahromi, A.H., Tavoosi, N., Mahdevi, M., Bijanzadeh, H.R. 2006.** Microwave-assisted efficient, one-pot, three-component synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 47: 2965-2967.
- Adib, M., Mahdavi, M., Mahmoodi, N., Pirelahi, H., Bijanzadeh, H.R. 2006.** A novel, one-pot, three-component synthesis of 1,2,4-oxadiazoles under microwave irradiation and solvent-free conditions. *Synlett*, 1765-1767.
- Ağırbaş, H., Sümengen, D., Dürüst, Y., Dürüst, N., 1992.** The reaction of amidoximes with chloroacetyl chloride, *Synthetic Communications*, 22: 209-217.
- Amarasinghe, K.K.D., Maier, M.B., Srivastava, A., Gray, J.L. 2006.** One-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acid esters and amidoximes using potassium carbonate. *Tetrahedron Letters*, 47: 3629-3631.
- Anjos, J.V., Filho, R.A.V.N., Nascimento, S.C., Srivastava, R.M., Melo, S.J., Sinou, D. 2009.** Synthesis and cytotoxic profile of glycosyl-triazole linked to 1,2,4-oxadiazole moiety at C-5 through a straight-chain carbon and oxygen atoms. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44: 3571-3176.
- Augustine, J.K., Akabote, V., Hegde, S.G., Alagarsamy, P. 2009.** PTSA-ZnCl₂ : An efficient catalyst for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and organic nitriles. *J.Org.Chem.* 74: 5640-5643.
- Belenkii, L.I., Brokhovetskii, D.B., Krayushkin, M.M. 1990.** Synthesis of 3,5-diaryl-1,2,4-oxadiazoles from trichloromethylarenes and areneamidoximes. *Tetrahedron*, 46: 1659-1668.
- Bezerra, N.M.M., Oliveira, S.P., Srivastava, R.M., Da Silva, J.R. 2005.** Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles possessing antiinflammatory and antitumor properties. *Il Farmaco*, 60: 955-960.
- Boström, J., Hogner, A., Llinàs, A., Wellner, E., Plowright, A.T. 2011.** Oxadiazoles in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* 55: 1817-1830.
- Boys, M.L., Schretzman, L.A., Chandrakumar, N.S., Tollefson, M.B., Mohler, S.B., Downs, V.L., Penning, T.D., Russell, M.A., Wendt, J.A., Chen, B.B., Stenmark, H.G., Wu, H., Spangler, D.P., Clare, M., Desai, B.N., Khanna, I.K., Nguyen, M.N., Duffin, T., Engleman, V.W., Finn, M.B., Freeman, S.K., Hanneke, M.L., Keene, J.L., Klover, J.A., Nickols, G.A., Nickols, M.A., Steininger, C.N., Westlin, A., Westlin, W., Yu, Y.X., Wang, Y., Dalton, C.R., Norrin, S.A. 2006.** Convergent, parallel synthesis of a series of b-substituted 1,2,4-oxadiazole butanoic acids as potent and selective avb3 receptor antagonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16: 839-844.
- Bougrin, K., Loupy, A. 2005.** Microwave-assisted solvent-free heterocyclic synthesis, *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 6: 139-167.
- Bragaa, V.M.L., de Melo, S.J., Srivastava, R.M., Falcão, E.P.S. 2004.** Synthesis of New 1,2,4-Oxadiazoles Carrying (1'S,2'S)-t-Butyloxycarbonyl-1-amino-2-methyl-1-butyl and (1'S)-t-Butyloxycarbonyl-1'-amino-1'-ethyl Groups at C-5, *J. Braz. Chem. Soc.*, 15(4): 603-607.
- Brown, H.C., Wetzel, C.R. 1965.** Reactions of perfluoroalkyl nitriles. VII. Perfluoroacyl amidoximes and 3,5-bis(perfluoroalkyl)-1,2,4-oxadiazoles. *J.Org.Chem.* 30: 3729.
- Buscemi, S., Pace, A., Vivona, N. 2000.** Fluoro heterocycles. A photochemical methodology for the synthesis of 3-amino- and 3-(N-alkylamino)-5-perfluoroalkyl-1,2,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Letters*. 41: 7977-7981.
- Buscemi, S., Pace, A., Calabrese, R., Vivona, N., Metrangolo, P. 2001.** Fluorinated heterocyclic compounds. A photochemical synthesis of 3-amino-5-perfluoroaryl-1,2,4-oxadiazoles, *Tetrahedron*, 57: 5865-5871.

- Bushey, D.F., Hoover, F.C. 1980.** Syntheses and stereochemistry of amidoximes. *J. Org. Chem.*, 45: 4198- 4206.
- Cottrell, D. M., Capers, J., Salem, M.M., DeLuca-Fradley, K., Croft, S.L., Werbovetz, K.A. 2004.** Antikinetoplastid activity of 3-aryl-5-thiocyanatomethyl-1,2,4-oxadiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12: 2815-2824.
- Deegan, T.L., Nitz, T.J., Cebzanov, D., Pufko, D.E., Porco, J.A.J. 1999.** Paralel synthesis of 1,2,4-oxadiazoles using CDI activation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 9: 209-212.
- De Freitas, J.J.R., de Freitas, J.C.R, da Silva, L.P., de Freitas, F.J.R., Kimura, G.Y.V., Srivastava, R.M. 2007.** Microwave-induced one-pot synthesis of 4-[3-(aryl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-butan-2-ones under solvent free conditions. *Tetrahedron Lett.*, 48: 6195-6198.
- Diana, G.D., Volkots, D.L., Nitz, T.J., Bailey, T.R., M.A. Long, Vescio, N., Aldous, S., Pevear, D.C., Dutko, F.J. 1994.** Oxadiazoles as Ester Bioisosteric Replacements in Compounds Related to Disoxaril. Antirhinovirus Activity. *J. Med. Chem.* 37: 2421-2436.
- Hebert, N., Hannah, A.L., Sutton, S.C. 1999.** Synthesis of oxadiazoles on solid support. *Tetrahedron*, 40: 8547-8550 .
- Dolbier, W.R.J., Burkholder, C.R., Medebielle, M. 1999.** Syntheses of 2-(bromodifluoromethyl)benzoxazole and 5-(bromodifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazoles. *Journal of Fluorine Chemistry*, 95: 127-130.
- Du, W., Haggmann, W.K., Hale, J.J. 2006.** A one-pot synthesis of α -1,2,4-oxadiazolo esters from malonic diesters and amidoximes under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 47: 4271-4274.
- Du, W., Truong, Q., Qi, H., Guo, Y., Chobanian, H.R., Haggmann, W.K., Hale, J.J. 2007.** A one-pot synthesis of 3-substituted-5-carbonylmethyl-1,2,4-oxadiazoles from β -keto esters and amidoximes under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 48: 2231-2235.
- Duchet, L., Legeay, J.C., Carrie, D., Paquin, L., Eynde, J.J.V., Bazureau, J.P. 2010.** Synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles using ionic liquid phase organic synthesis (IoLiPOS) methodology. *Tetrahedron*, 66(4): 986-994
- Eloy, F., Lenaers, R. 1961.** The chemistry of amidoximes and related compounds, *Chemical Reviews*, 62: 155.
- Evans, M.D., Ring, J., Schoen, A., Bell, A., Edwards, P., Berthelot, D., Nicewonger, R., Baldino, C.M. 2003.** The accelerated development of an optimized synthesis of 1,2,4-oxadiazoles: application of microwave irradiation and statistical design of experiments. *Tetrahedron Letters*. 44: 9337-9341.
- Filho, R.A.W., N., Natercia, M., Bezerra, M., Guedes, J.M., Srivastava, R.M. 2009.** An easy synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acids and arylamidoximes mediated by ethyl chloroformate. *J.Braz.Chem.Soc.*, 20(7): 1-17.
- Fylaktakidou, K.C., Hadjipavlou- Litina, D.J., Litinas, K.E., Varella, E.A., Nicolaides, D.N. 2008.** Recent developments in the chemistry and in the biological applications of amidoximes. *Current Pharmaceutical Design*, 14: 1381-6128.
- Gallardo, H., Cristiano, R., Vieira, A.A., Neves Filho, R.A.W., Srivastava, R.M., Bechtold, I.H. 2008.** *Liquid Crystals*, 35: 857.
- Gangloff, A.R., Litvak, J., Shelton, E.J., Sperandio, D., Wang, V.R., Rice, K.D. 2001.** Synthesis of 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles using tetrabutylammonium fluoride as a mild and efficient catalyst. *Tetrahedron Letters*, 42: 1441-1443.
- Goldbeck, O., 1891.** Zur Kenntniss der stickstoffhaltigen Abkömmlinge der *p*-Homosalicylsäure, *Ber.* 24: 3658-3667.
- Hebert, N., Hannah, A.L., Sutton, S.C. 1999.** Synthesis of oxadiazoles on solid support. *Tetrahedron*, 40: 8547-8550.

- Hurd, R. N. and De La Mater, G. 1961.** The preparation and chemical properties of thionamides, *Chem. Revs.*, 61: 45-86.
- Jakopin, Z., Roskar, R., Dolenc, M.S. 2007.** Synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles as peptidomimetic building blocks. *Tetrahedron Letters*, 48: 1465-1468.
- Karakuş, H. 2010.** Synthesis and cycloaddition reactions of some novel azidea bearing 1,2,4-oxadiazole ring. Abant İzzet Baysal Uni., Master Thesis.
- Katritzky, A.R., Shestopalov, A.A., Suzuki, K. 2005.** A convenient synthesis of chiral 1,2,4-oxadiazoles from N-protected(α -aminoacyl)benzotriazoles. *ARKIVOC*, 7: 36.
- Kemnitzer, W., Kuemmerle, J., Zhang, H., Kasibhatla, S., Tseng, B., Drewe, J., Cai, S.X. 2009.** Discovery of 3-aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers. 2. Identification of more aqueous soluble analogs as potential anticancer agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19: 4410–4415.
- Krasavin1, M., Rufanov1, K.A., Sosnov, A.V., Karapetian, R., Godovykh, E., Soldatkina, O., Lavrovsky, Y., Gakh, A.A., 2010.** Discovery and SAR exploration of N-aryl-N-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)amines as potential therapeutic agents for prostate cancer, *Chemistry Central Journal*, 4: 4.
- Kumar, D., Patel, G., Johnson, E.O., Shah, K. 2009.** Synthesis and anticancer activities of novel 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 19: 2739-2741.
- Kurz, T., Lolak, N., Geffken, D. 2007.** Rapid and efficient microwave-assisted synthesis of 5-amino-3-aryl-1,2,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Letters*, 48: 2733-2735.
- Leite, A. C. L., Vieira, R. F., de Faria, A. R., Wanderley, A. G., Afiatpour, P., Ximenes, E.C., Srivastava, R. M., de Oliveira, C. F., Medeiros, M.V., Antunes, E., Brondani, D. J. 2000.** Synthesis, anti-inflammatory and antimicrobial activities of new 1,2,4-oxadiazoles peptidomimetics. *Il Farmaco*, 55: 719–724.
- Lin, X.F., Zhang, J., Wang, Y.G. 2003.** Parallel synthesis of 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles using soluble polymer support. *Tetrahedron Letters*, 44: 4113-4115.
- Lindström, P., Tierney, J., Wathey, B., Westman, J. 2001.** Microwave assisted organic synthesis-a review. *Tetrahedron Letters*, 57: 9225-9283.
- Loupy, A., Bram, G., Sansoulet, J. 1992.** *New J. Chem.* 16: 233-242.
- Makara, G.M., Schell, P., Hanson, K., Moccia, D. 2002.** An efficient solid-phase of 3-alkylamino-1,2,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Letters*, 43: 5043-5045.
- Matsumoto, J., Takahashi, T., Agata, M., Toyofuku, H., Sasada, N. 1994.** A Study of the Biological Pharmacology of IFO, a New Selective and Reversible Monoamine Oxidase-B Inhibitor. *Jpn. J. Pharmacol*, 65: 51-57.
- Mosmann T. 1983.** Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, 65: 55-63.
- Oyston, S., Wang, C., Hughes, G., Batsanov, A.S., Perepichka, I.F., Bryce, M.R., Ahn, J.H., Pearson, C., Petty, M.C. 2005.** New 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazole-fluorene hybrids as electron transporting materials for blend-layer organic light emitting diodes. *Journal of Material Chemistr.* 15: 194-203.
- Para, M., Hidalgo, P., Carrasco, E., Barbera, J., Silvino, L. 2006.** New 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazole materials: synthesis, and mesomorphic and luminescence properties. 33(8): 875-882
- Palazzo, G., Angelini, F. 1966.** 3-Aminophenyl-5-amino-lower alkyl-1,2,4-oxadiazoles. *US 3245989*.
- Pinner, A., 1884.** Einwirkung von Hydroxylamin auf die Imidoäther und die Amidine. Acidoxime, *Ber.* 17: 184-186.
- Poulain, R.F., Tartar, A.L., Deprez, B.P. 2001.** Parallel synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acids using an improved, uronium-based, activation. *Tetrahedron Letters*, 42: 1495-1498.

Quadrelli, P., Invernizzi, A.G., Falzoni, M., Caramella, P. 1997. Cycloadditions of nitrile oxides to amidoximes. A general synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazole-4-oxides. *Tetrahedron*, (5) 53: 1787-1997.

Rice, K.D, Nuss, J.M. 2001. An improved synthesis of 1,2,4-oxadiazoles on solid support. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 11: 753-755.

Romeo, G., Chiachio, U., 2011. Modern heterocyclic chemistry: oxadiazoles.

Rostamizadeh, S., Ghaieni, H.R., Aryan, R., Amani, A.M. 2009. Clean one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles under solvent-free conditions using microwave irradiation and potassium fluoride as catalyst and solid support. *Tetrahedron*, 1-4

Sams, C.K., Lau, J. 1999. Solid-phase synthesis of 1,2,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Letters*, 40: 9359-9362.

Santagada, V., Frecentese, F., Perissutti, E., Cirillo, D., Terracciano, S., Caliendo, G. 2004. A suitable 1,2,4-oxadiazoles synthesis by microwave irradiation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14: 4491-4493.

Science Daily, Mart 17, 2008.

Spangler, D.P., Clare, M., Desai, B. N., Khanna, I. K., Nguyen, M. N., Duffin, T., Engleman, V. W., Finn, M. B., Freeman, S. K., Hanneke, M. L., Keene, J. L., Klover, J. A., Nickols, G. A., Nickols, M. A., Steininger, C. N., Westlin, M., Westlin, W., Yu, Y. X., Wang, Y., Dalton, C. R., Norring, S. A. 2006. Convergent, parallel synthesis of a series of b-substituted 1,2,4-oxadiazole butanoic acids as potent and selective avb3 receptor antagonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16: 839–844.

Spilker, A., 1889. Ueber neue stickstoffhaltige Abkömmlinge der Salicylsäure, *Ber.* 22: 2767-2789.

Srivastava, R. M., Brinn, I. M., Machuca-Herrera, J. O., Faria, H. B., Carpenter, G. B., Andrade, D., Venkatesh, C. G., de Moraes, L. P. F. 1997. Benzamidoximes: structural, conformational and spectroscopic studies. *Journal of Molecular Structure*, 406: 159–167.

Sureshbabu, V.V., Hemantha, H.P., Naik, S.A. 2008. Synthesis of 1,2,4-oxadiazole-linked orthogonally urethane-protected dipeptide mimetics. *Tetrahedron Letters*, 49: 5133-5136.

Tiemann, F., Krüger, P., 1884. *Ber.Dtsch.Chem.Ges.*, 17: 1685.

Varma, R.S., Saini, R.K., Dahiye, R. 1997. Active manganese dioxide on silica: Oxidation of alcohols under solvent-free condition using microwaves, *Tetrahedron Lett.*, 38: 7823-7824.

Varmus, H. 2006. The new era in cancer research. *Science*. 312(5777): 1162-1165.

Vu, C.B., Corpuz, E.G., Pradeepan, S.G., Violette, S., Bartlett, C., Sawyer, T.K. 1999. Nonpeptidic SH2 inhibitors of the tyrosine kinase ZAP-70. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*

Yarovenko, V.N., Shirinyan, V.Z., Zavarzin, I.V., Krayushkin, M.M. 1994. *Russian Chemical Bulletin*, 43(1):118-121

Young, T.E., Beidler, W.B. 1985. *J. Org. Chem.* 50: 1182-1186.

Wang, Y., Miller, R.L., Sauer, D.R., Djuric, S.W. 2005. Rapid and efficient synthesis of 1,2,4-oxadiazoles utilizing polymer-supported reagents under microwave heating. *Organic Letters*, 7(5): 925-928.

Welch, J.T., Eswarakrishnan, S. 1991. Fluorine in Bioorganic Chemistry, Wiley, New York, USA.

Werner, A., Buss, H., 1894. Ueber Benzhydroximsäurechlorid, *Ber*, 27: 2193-2201.

Werner, A., Bloch, C., 1899. Ueber *o*-Chlorbenzhydroximsäurechlorid und Umwandlungsproducte desselben, *Ber.* 32: 1975-1985.

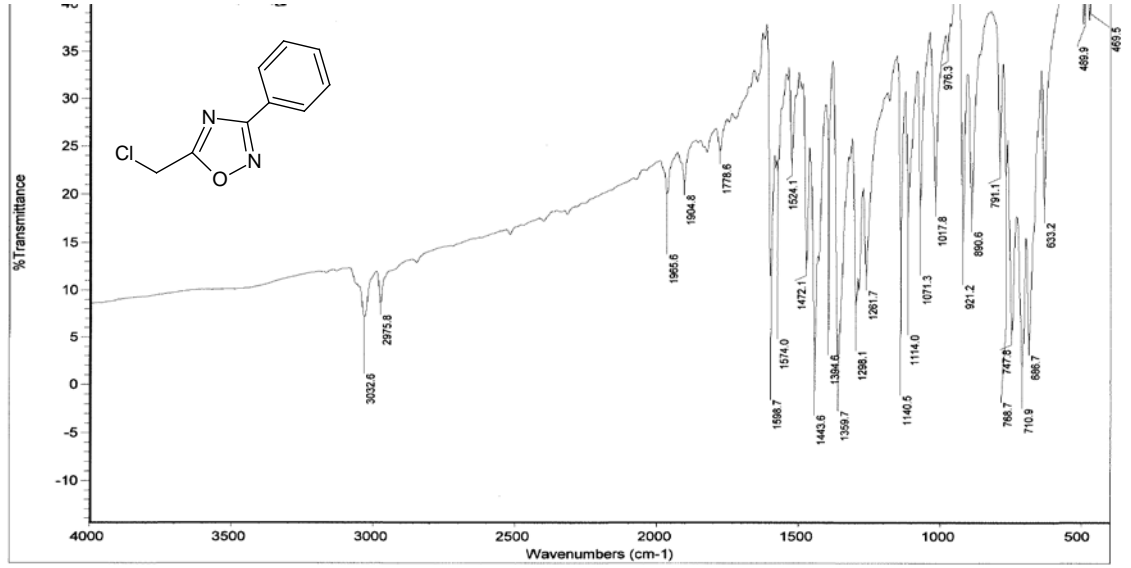
Wieland, H., Bauer, H., 1906. Ueber Benznitrosolsäure, *Ber.*, 39: 1480-1488.

Zhang, H., Kasibhatla, S., Kuemmerle, J., Kemnitzer, W., Ollis-Mason, K., Qiu, L., Crogan-Grundy, C., Tseng, B., Drewe, J., Cai, S.X. 2005. Discovery and Structure-Activity Relationship of 3-Aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a New Series of Apoptosis Inducers and Potential Anticancer Agents, *J. Med. Chem.*, 48: 5215-5223.

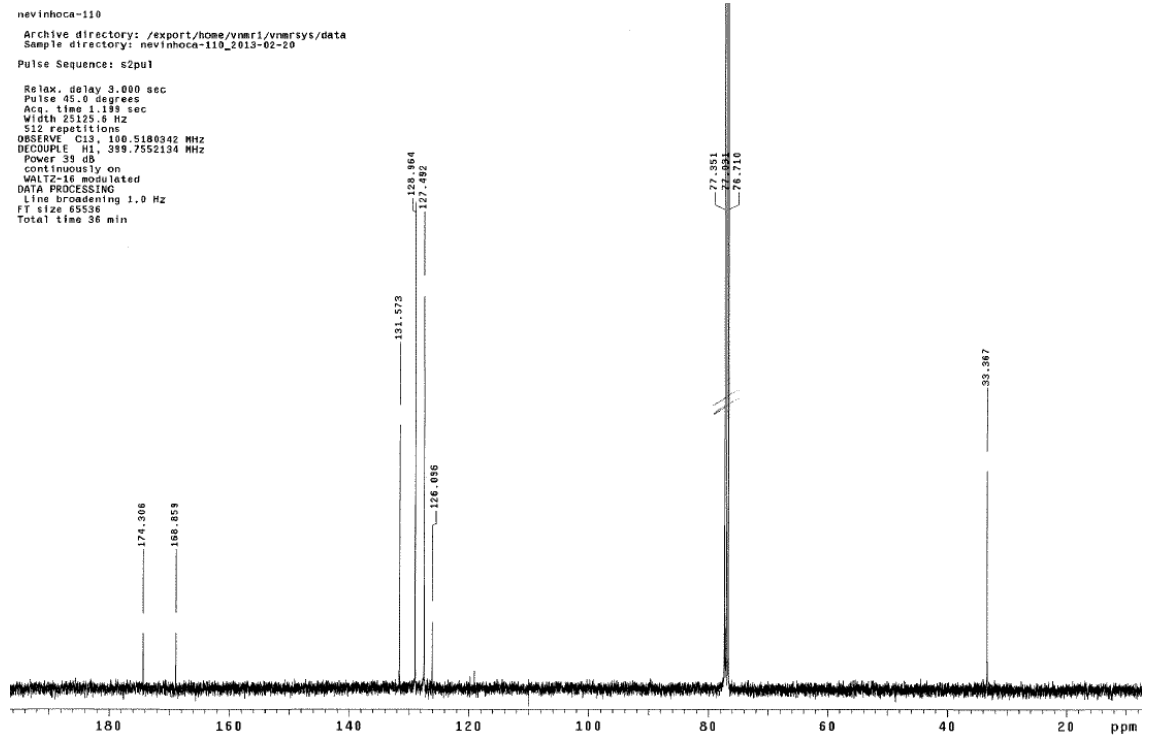
EKLER

Ek1: Çalışmada yer alan bileşiklerin IR, ^1H NMR VE ^{13}C NMR spektrumları

Ek1: Çalışmada yer alan bileşiklerin IR, ¹H NMR VE ¹³C NMR spektrumları

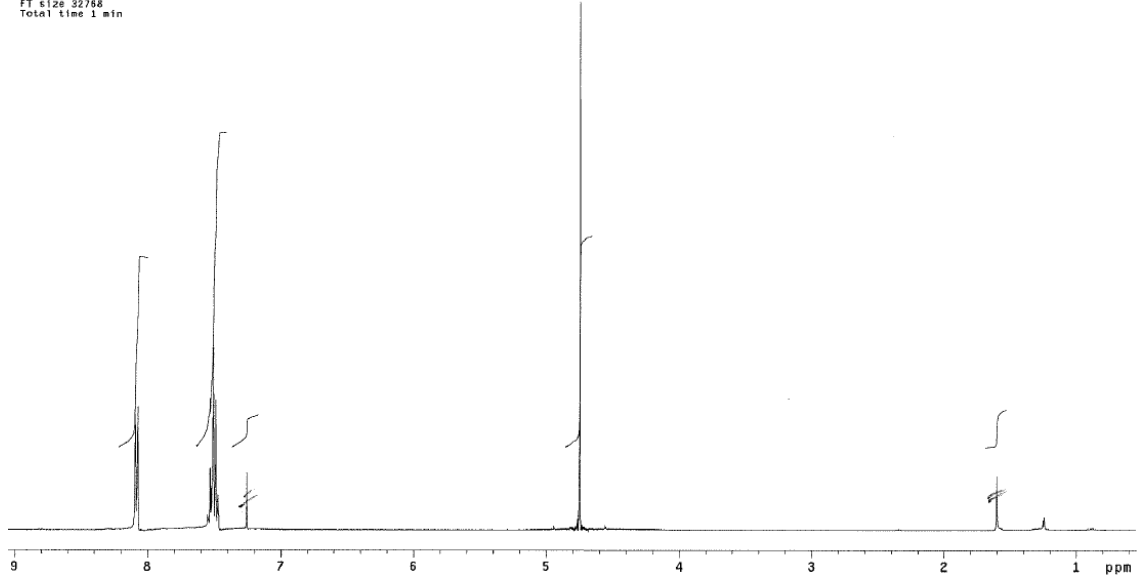


EK-1.1. 2a Bileşğinin IR spektrumu

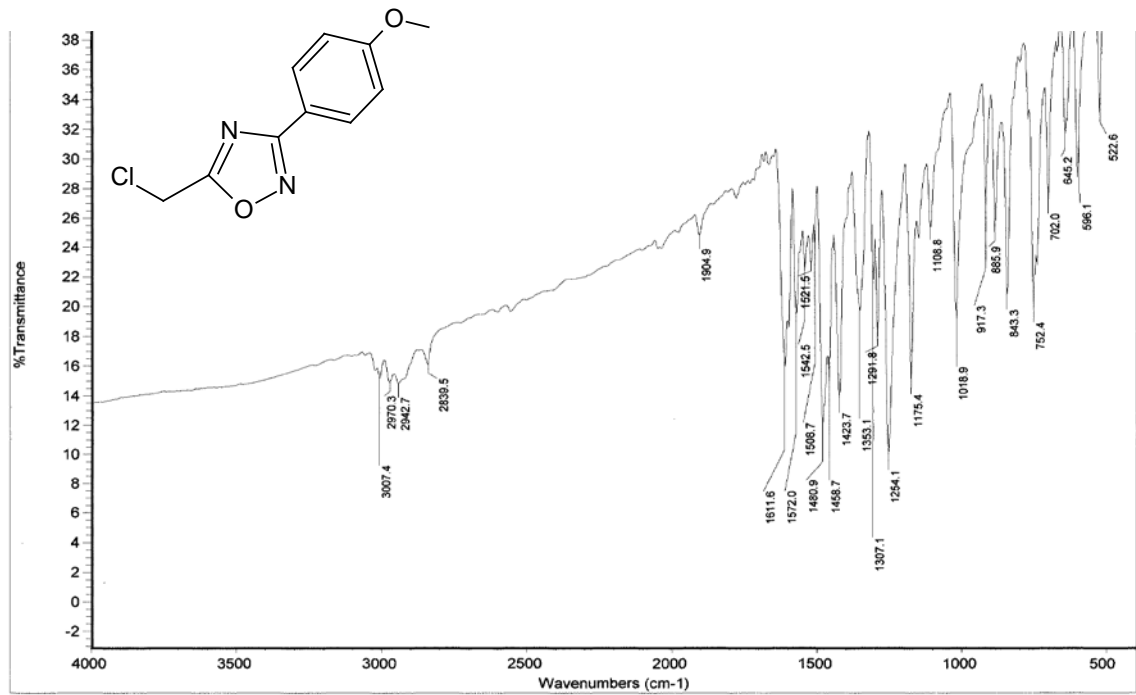


EK-1.2. 2a Bileşğinin ¹H NMR spektrumu

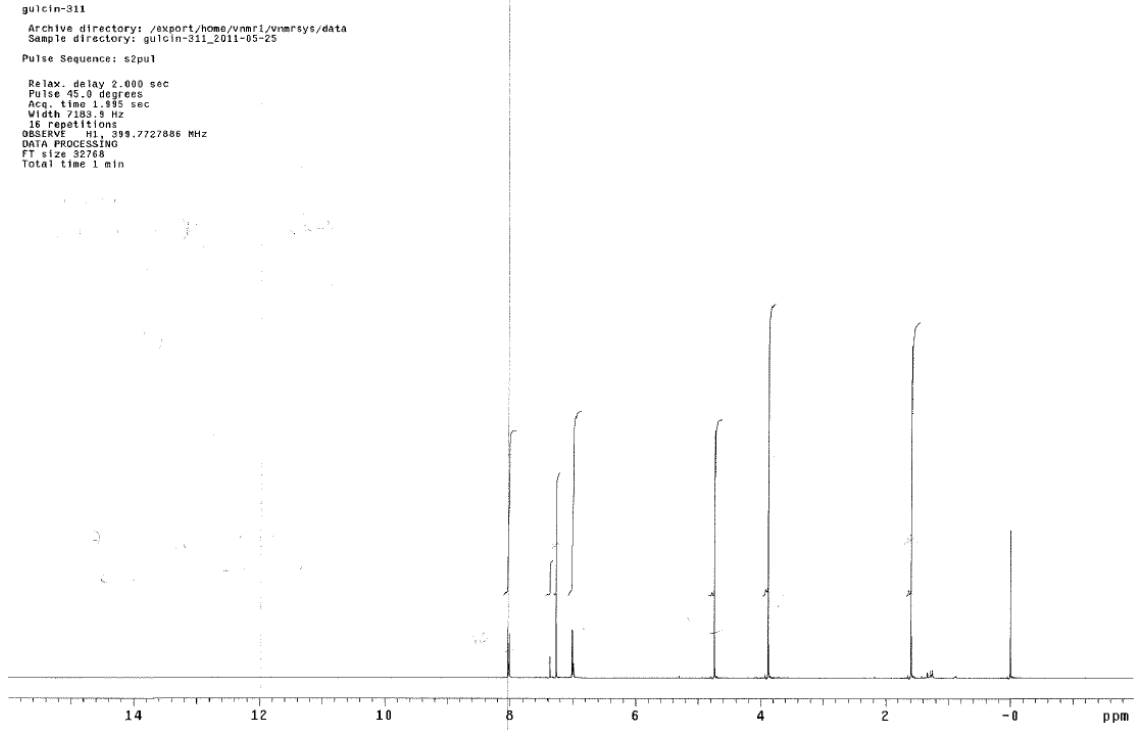
nevinhoca-110
 Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: nevinhoca-110_2013-02-20
 Pulse Sequence: e2pul
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.895 sec
 Width 5361.6 Hz
 IS F8p8stitutions
 OBSERVE H1: 399.7532481 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 min



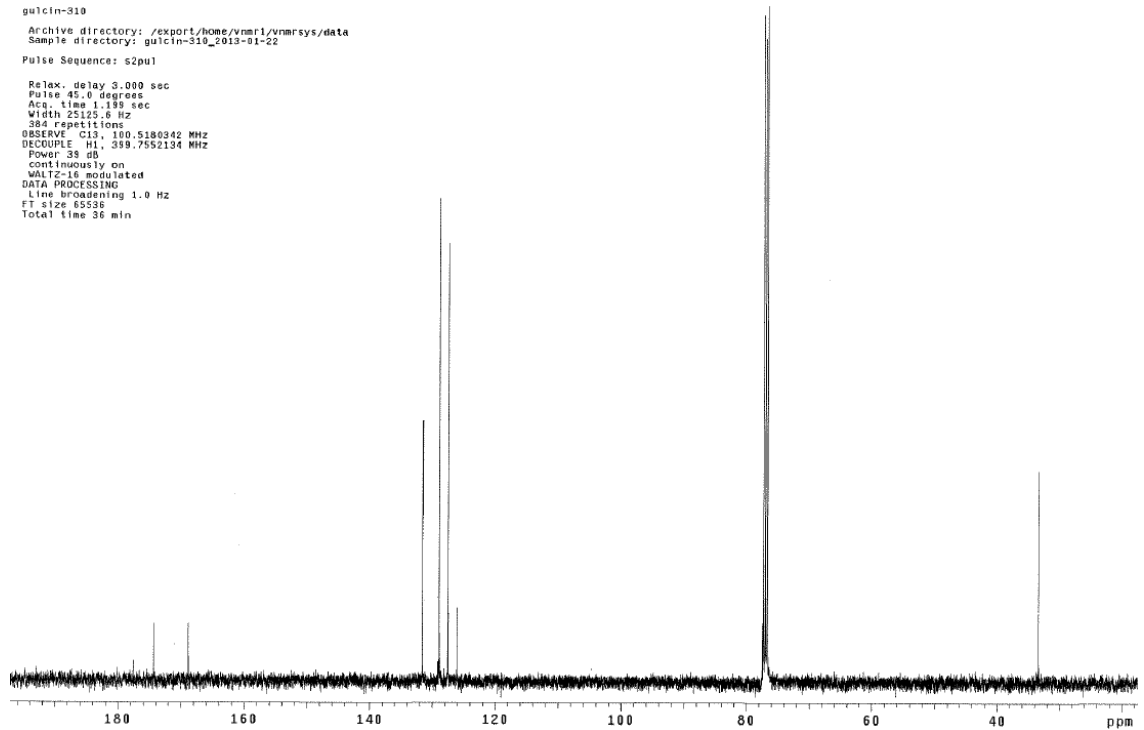
EK-1.3. 2a Bileşğinin ¹³C NMR spektrumu



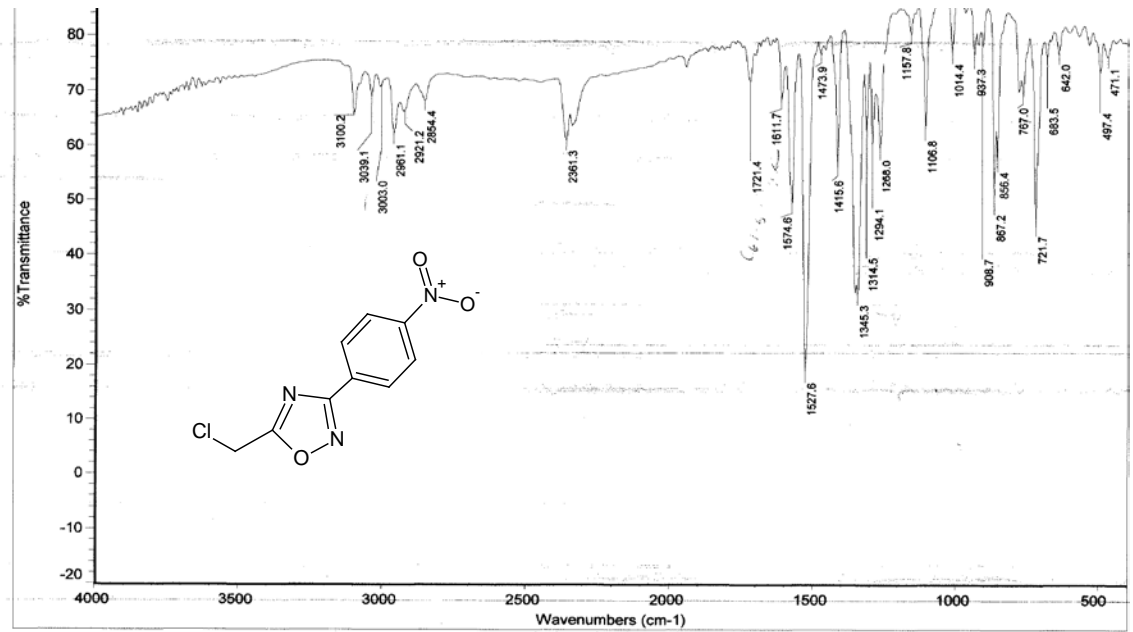
EK-1.4. 2b Bileşğinin IR spektrumu



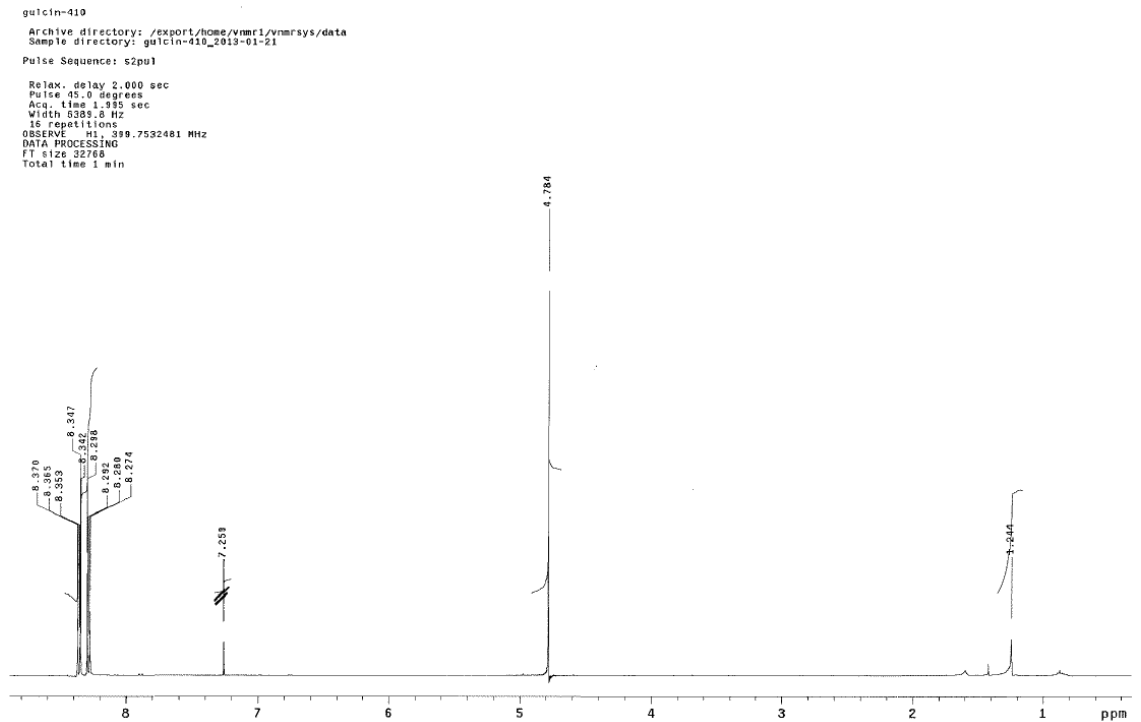
EK-1.5. 2b Bileşğinin ¹H NMR spektrumu



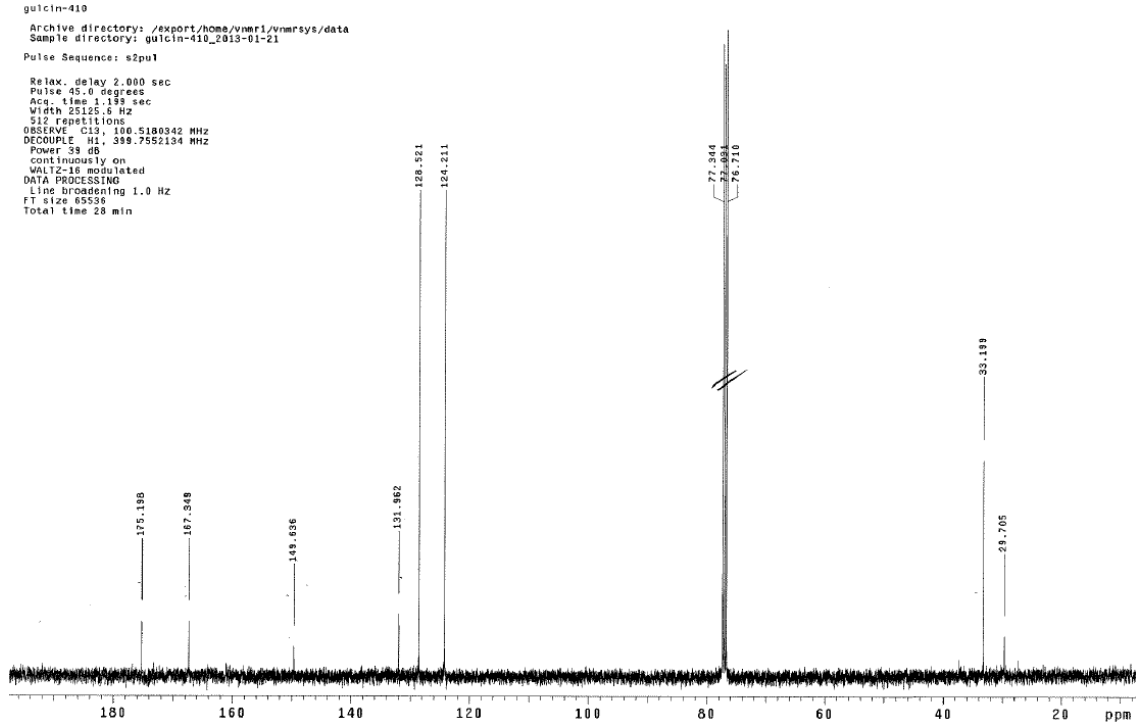
EK-1.6. 2b Bileşğinin ¹³C NMR spektrumu



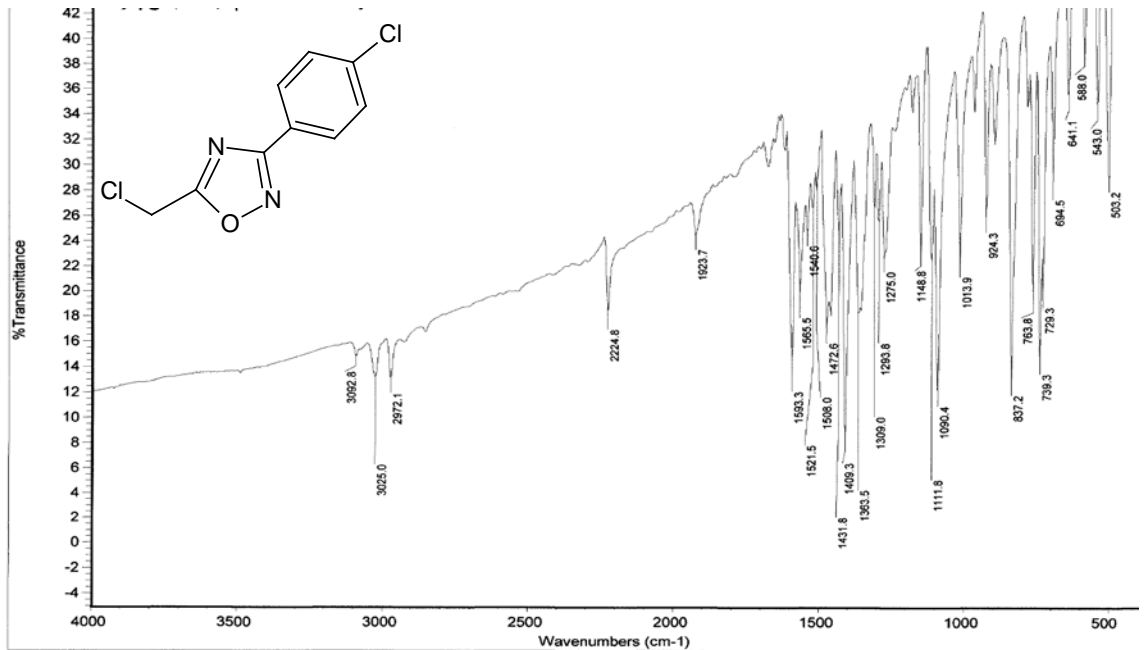
EK-1.7. 2c Bileşğinin IR spektrumu



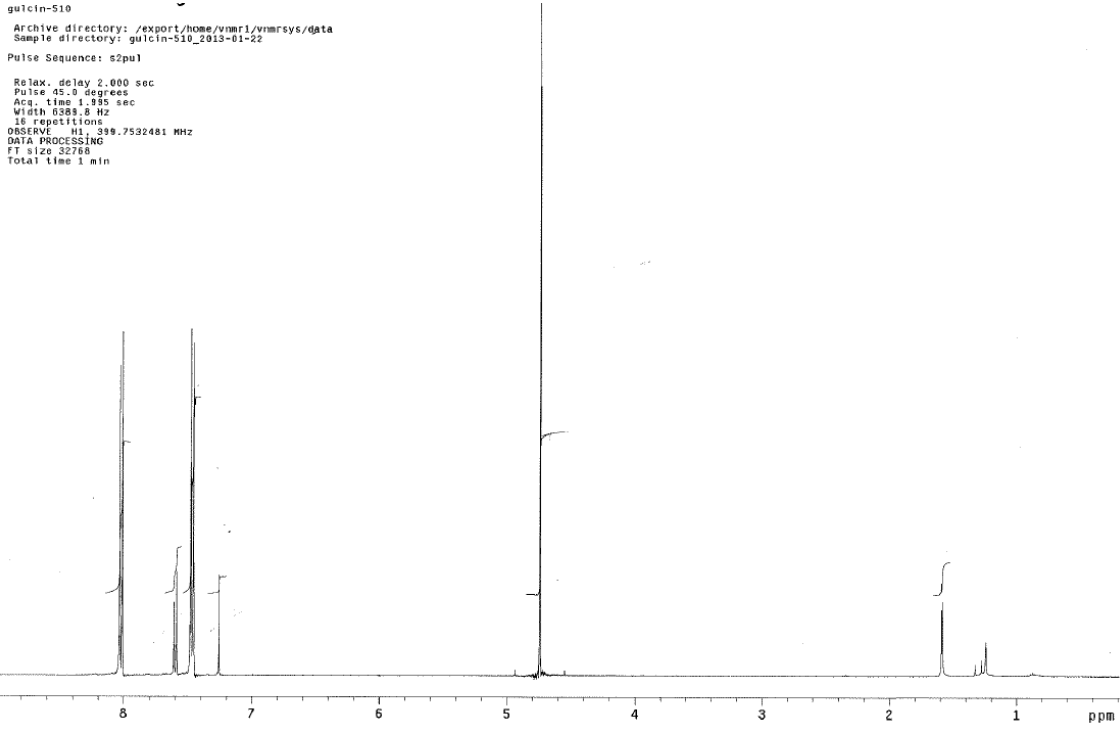
EK-1.8. 2c Bileşğinin ¹H NMR spektrumu



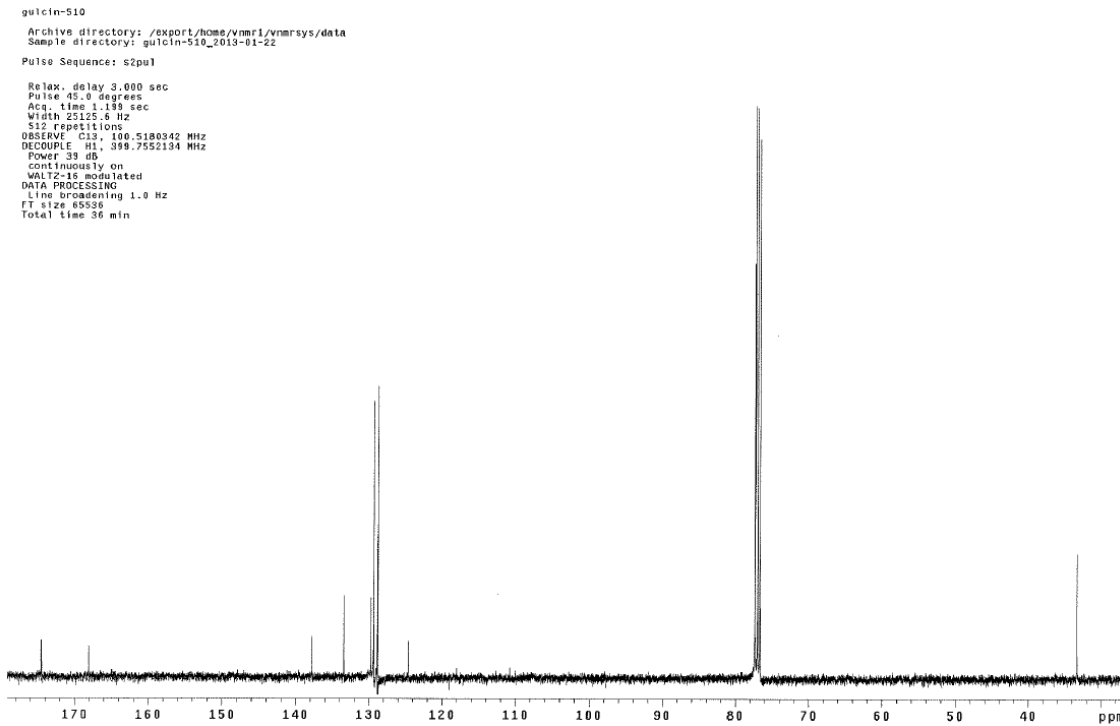
EK-1.9. 2c Bileşinin ^{13}C NMR spektrumu



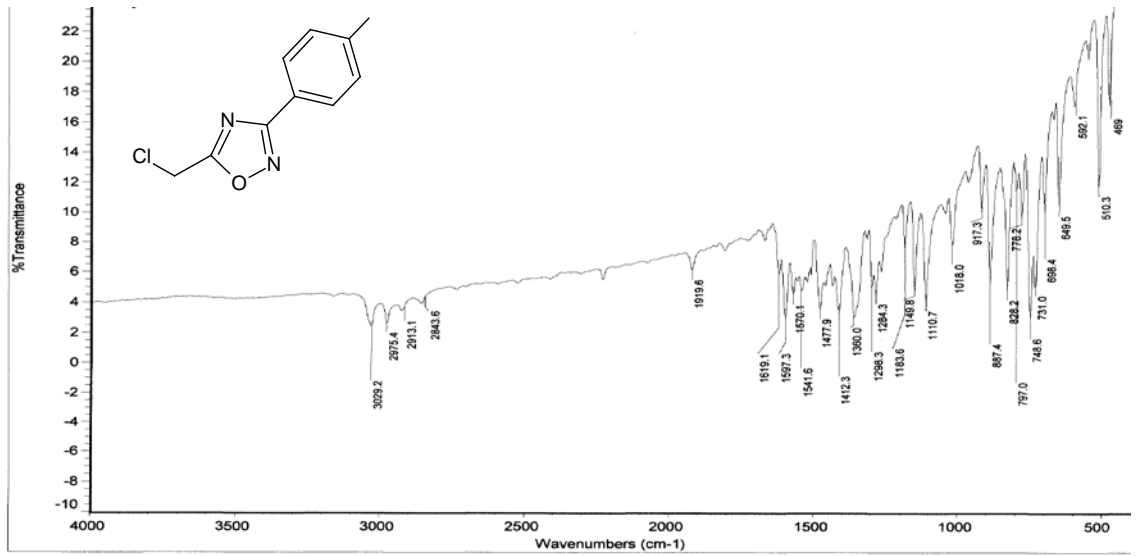
EK-1.10. 2d Bileşinin IR spektrumu



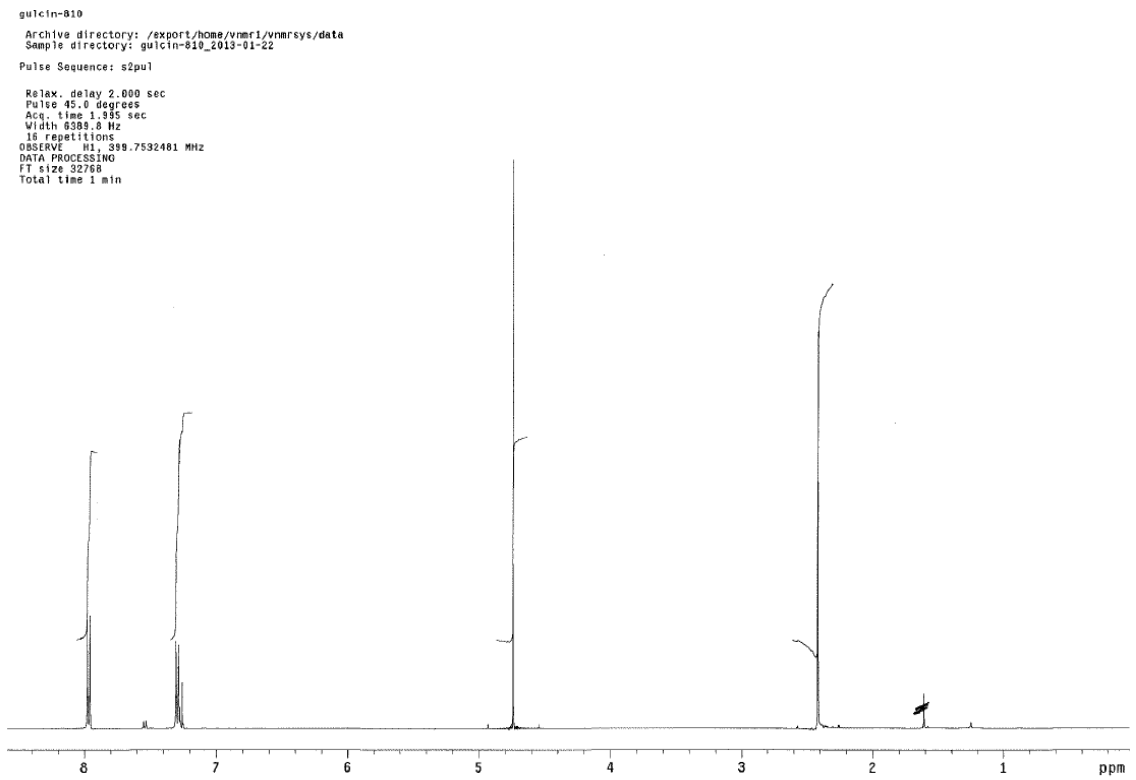
EK-1.11. 2d Bileşiminin ¹H NMR spektrumu



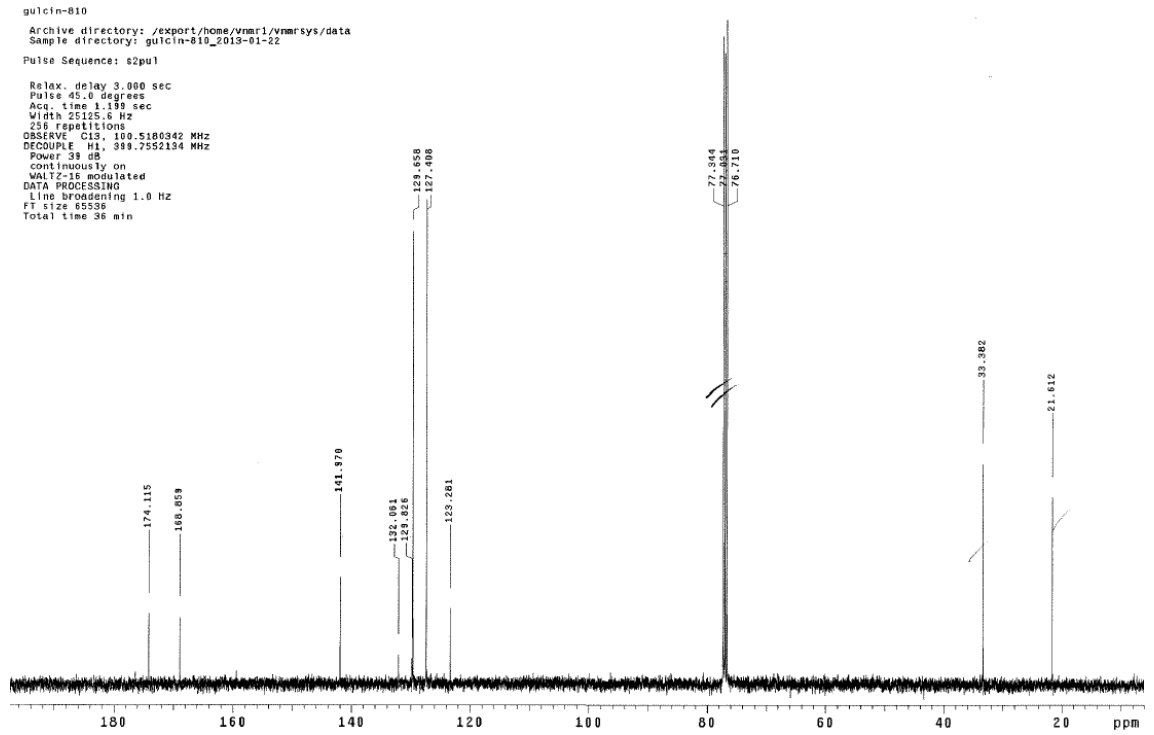
EK-1.12. 2d Bileşiminin ¹³C NMR spektrumu



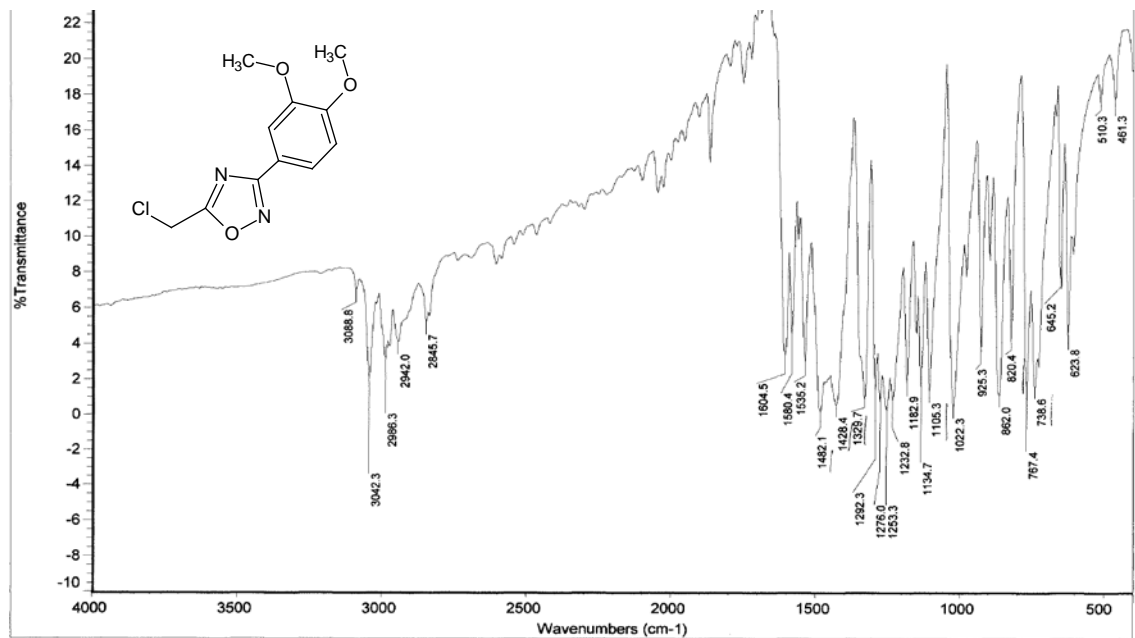
EK-1.13. 2e Bileşğinin IR spektrumu



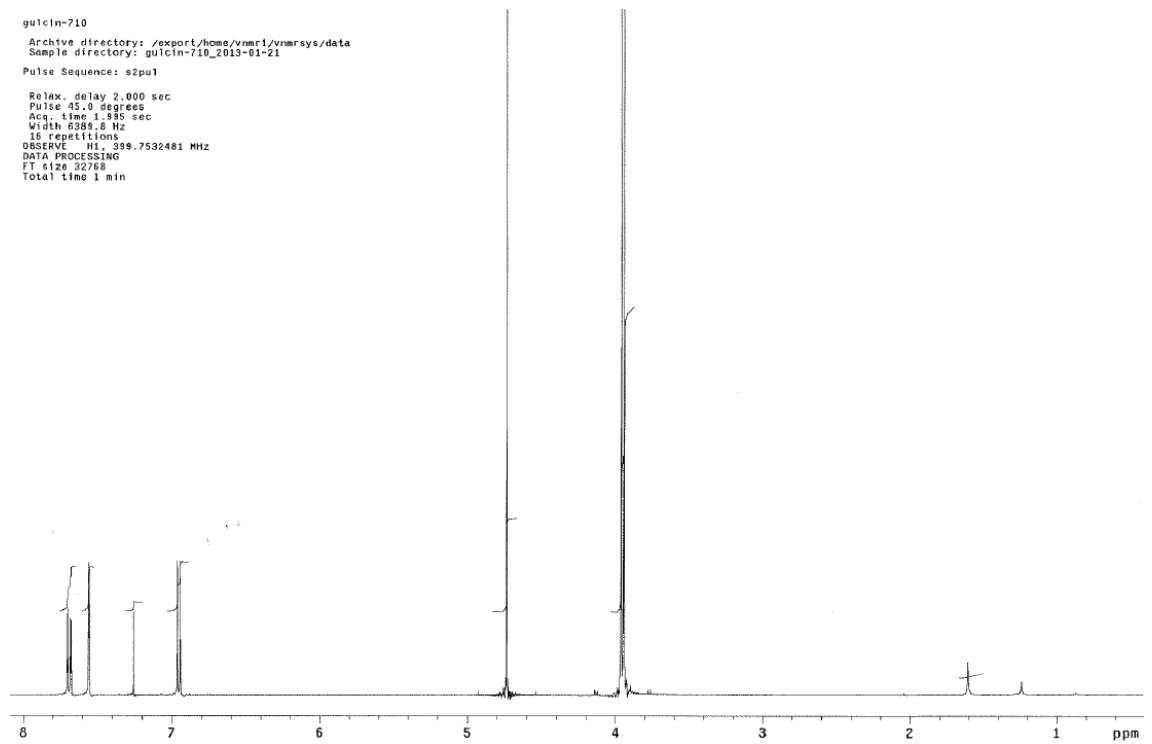
EK-1.14. 2e Bileşğinin ¹H NMR spektrumu



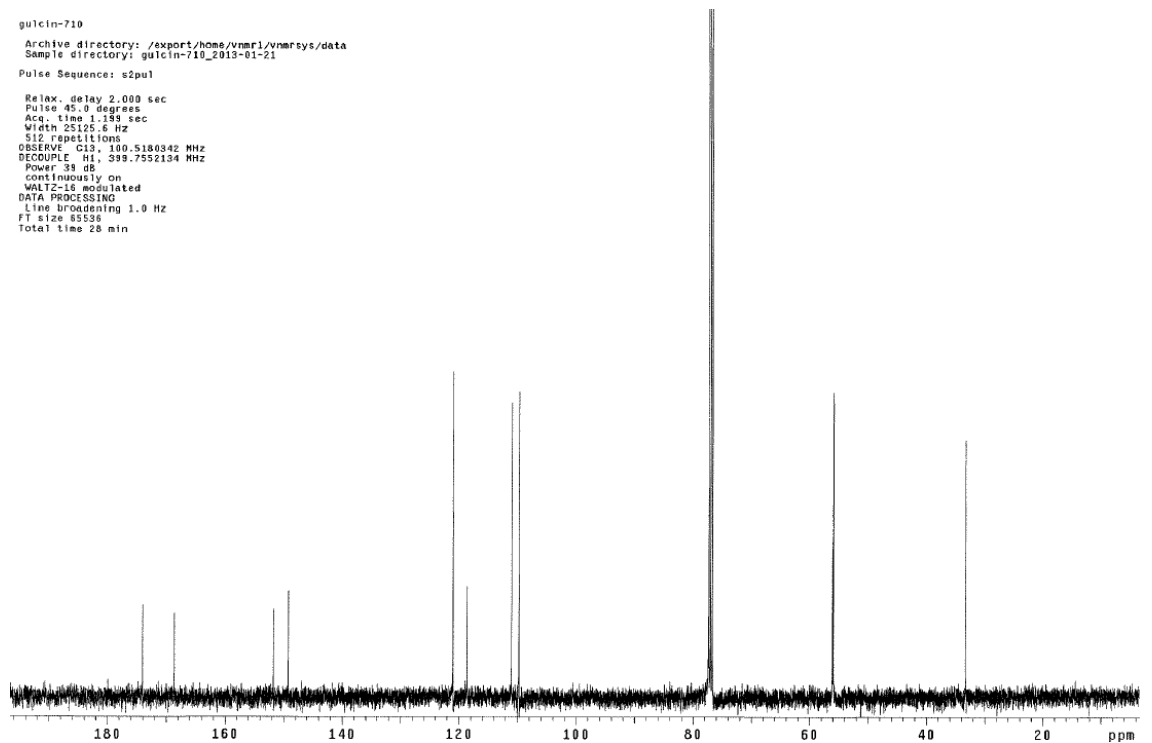
EK-1.15. 2e Bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu



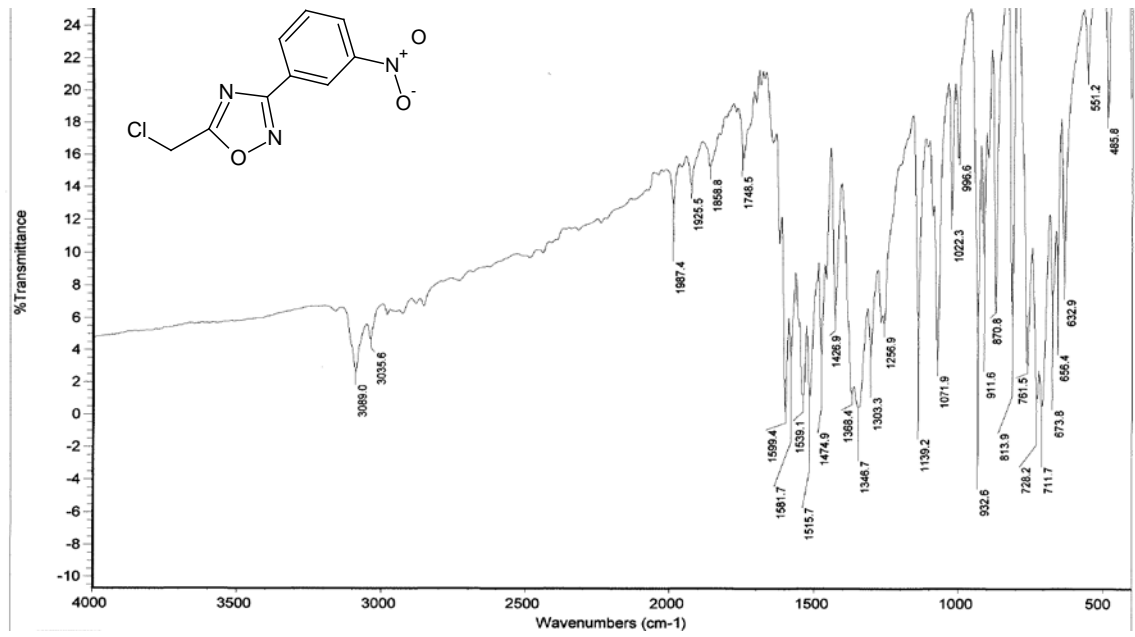
EK-1.16. 2f Bileşğinin IR spektrumu



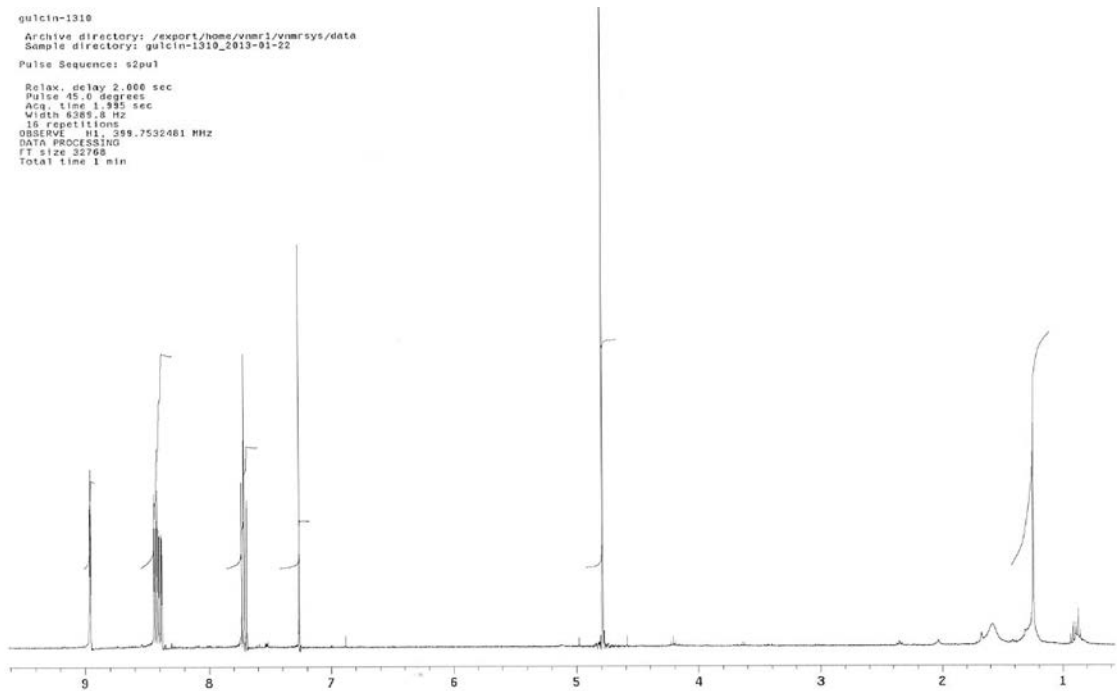
EK-1.17. 2f Bileşğinin ^1H NMR spektrumu



EK-1.18. 2f Bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu

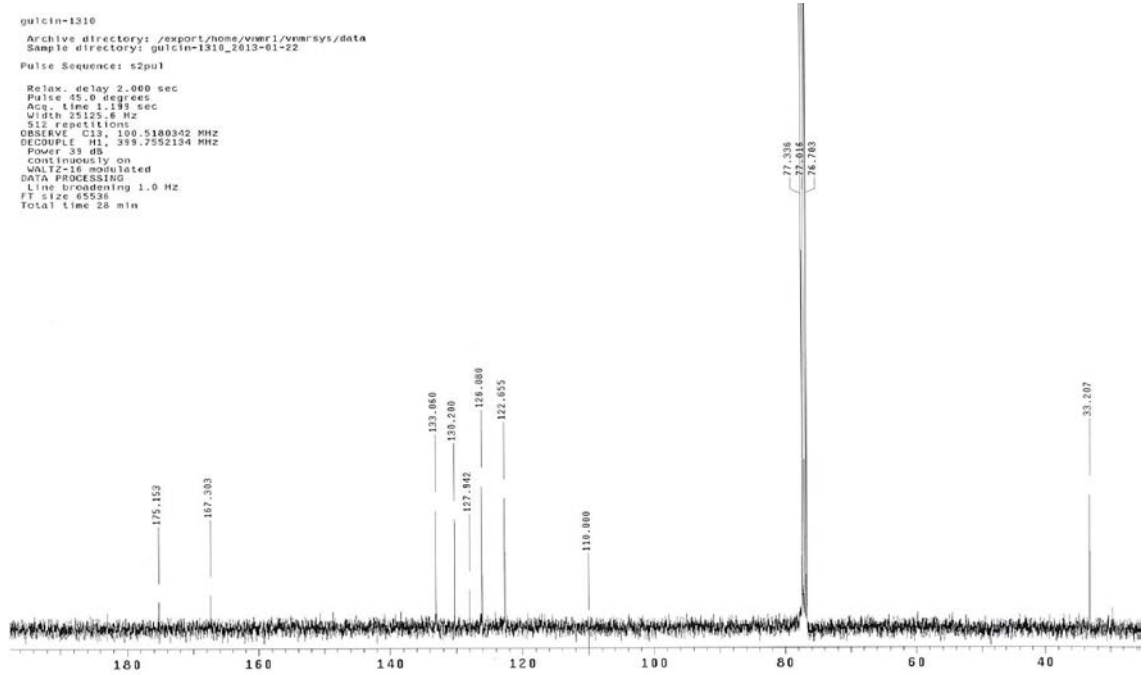


EK-1.19. 2g Bileşğinin IR spektrumu

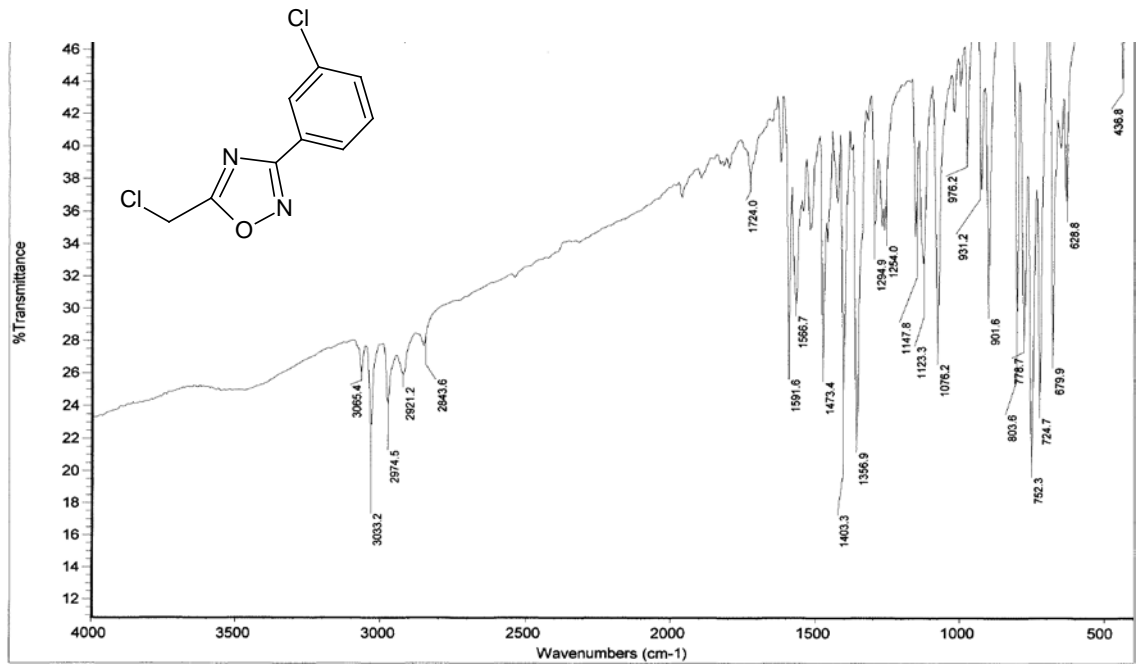


EK-1.20. 2g Bileşğinin ¹H NMR spektrumu

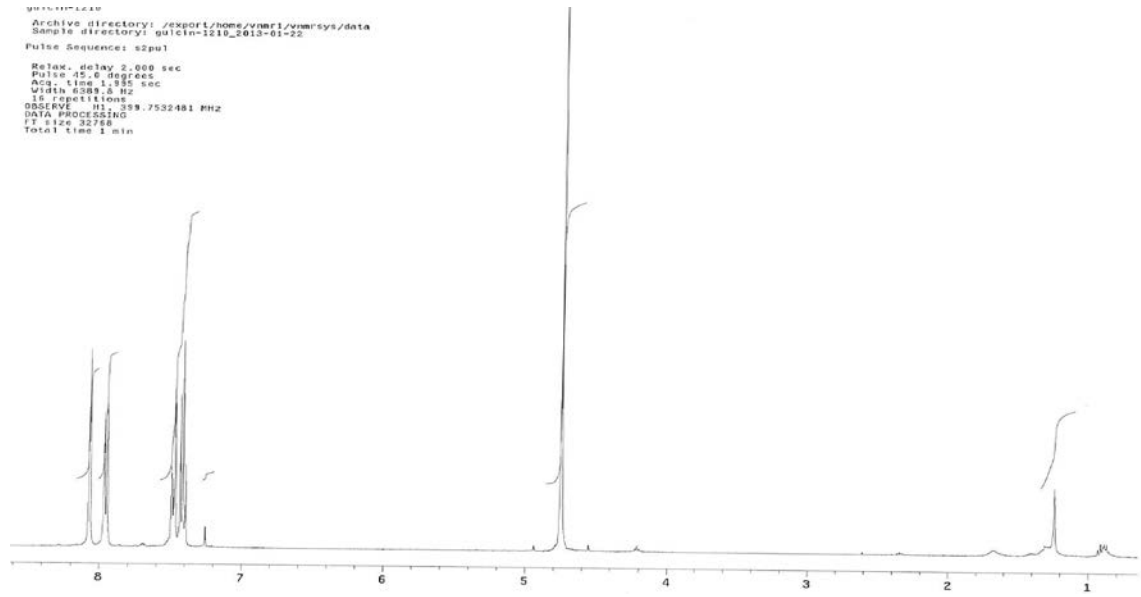
gulcin-1310
 Archive directory: /export/home/vmr1/vmr/sys/data
 Sample directory: gulcin-1310_2013-01-22
 Pulse Sequence: s2pu1
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.193 sec
 Width 25125.8 Hz
 SIZ repetitions
 OBSERVE C13, 100.5100342 MHz
 DECOUPLE H1, 399.7552134 MHz
 Power 39 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 28 min



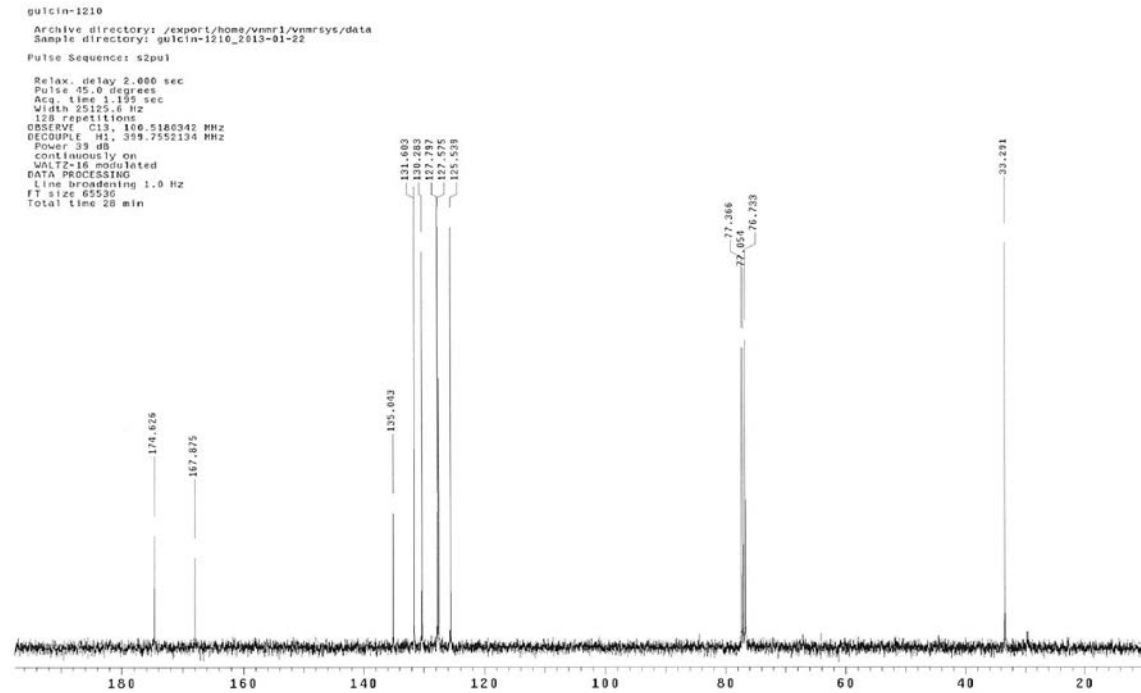
EK-1.21. 2g Bileşinin ¹³C NMR spektrumu



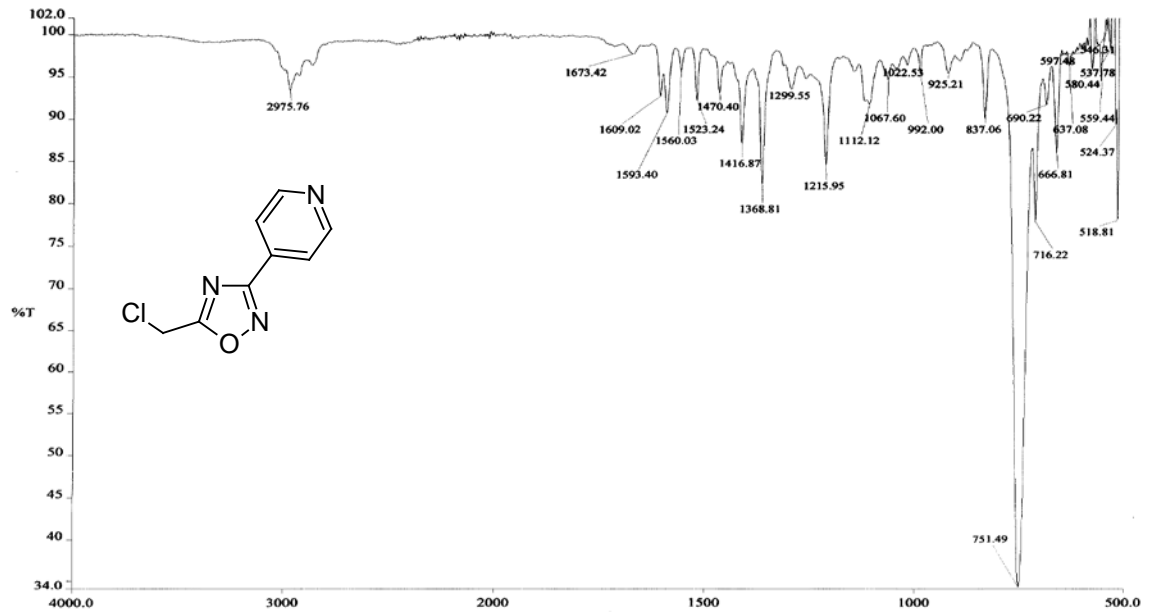
EK-1.22. 2h Bileşinin IR spektrumu



EK-1.23. 2h Bileşiginin ^1H NMR spektrumu



EK-1.24. 2h Bileşiginin ^{13}C NMR spektrumu

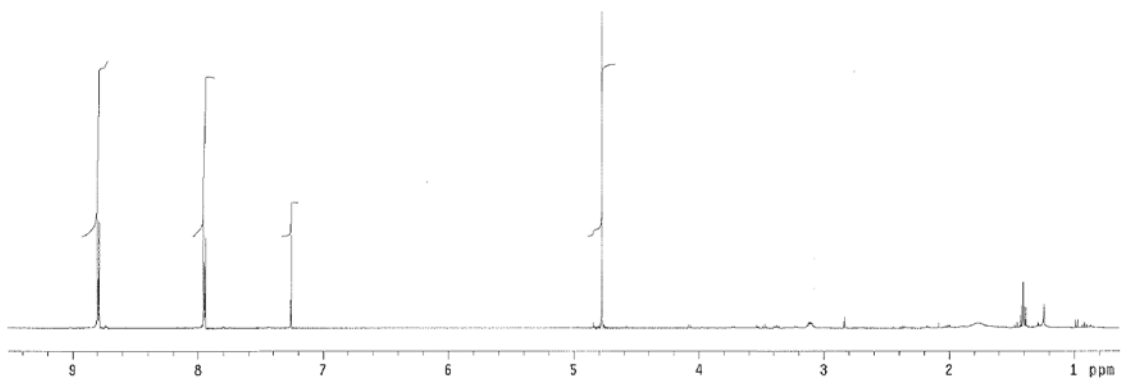


EK-1.25. 2i Bileşğinin IR spektrumu

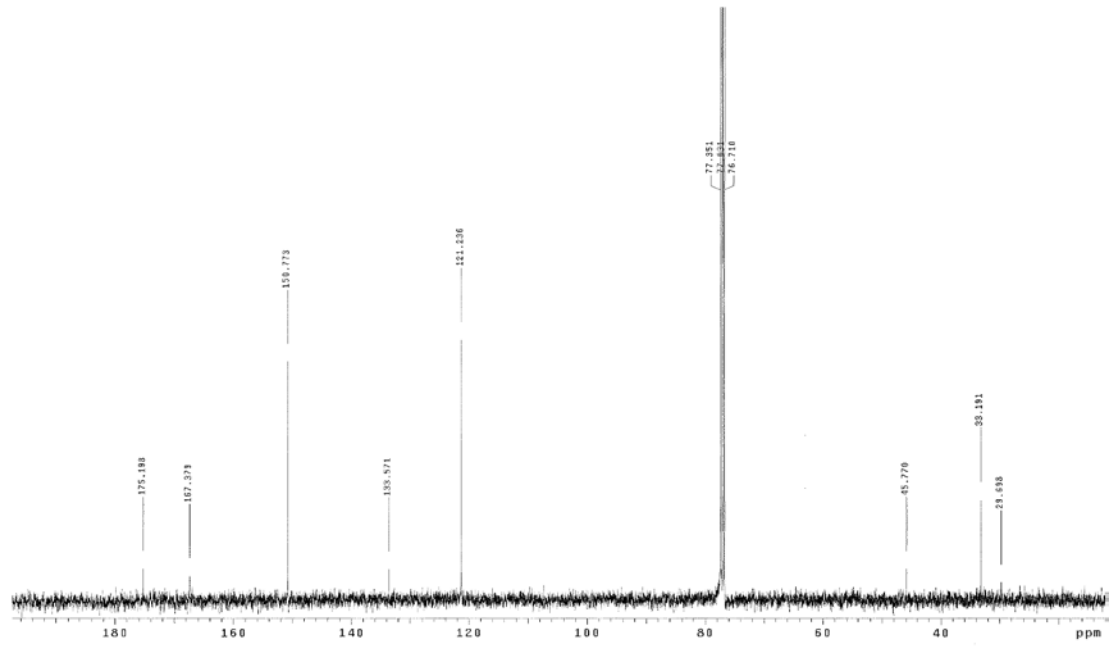
```

nevinhoca-610
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: nevinhoca-610_2013-02-20
Pulse Sequence: s2pu1
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.995 sec
Width 6388.8 Hz
16 repetitions
OBSERVE N1, 399.7592481 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 1 min

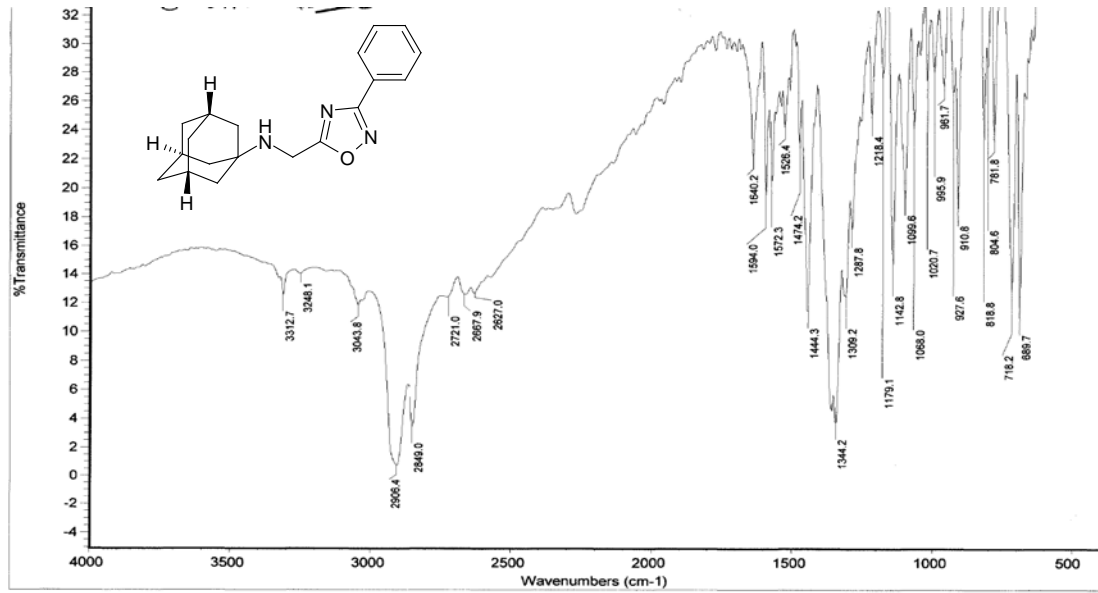
```



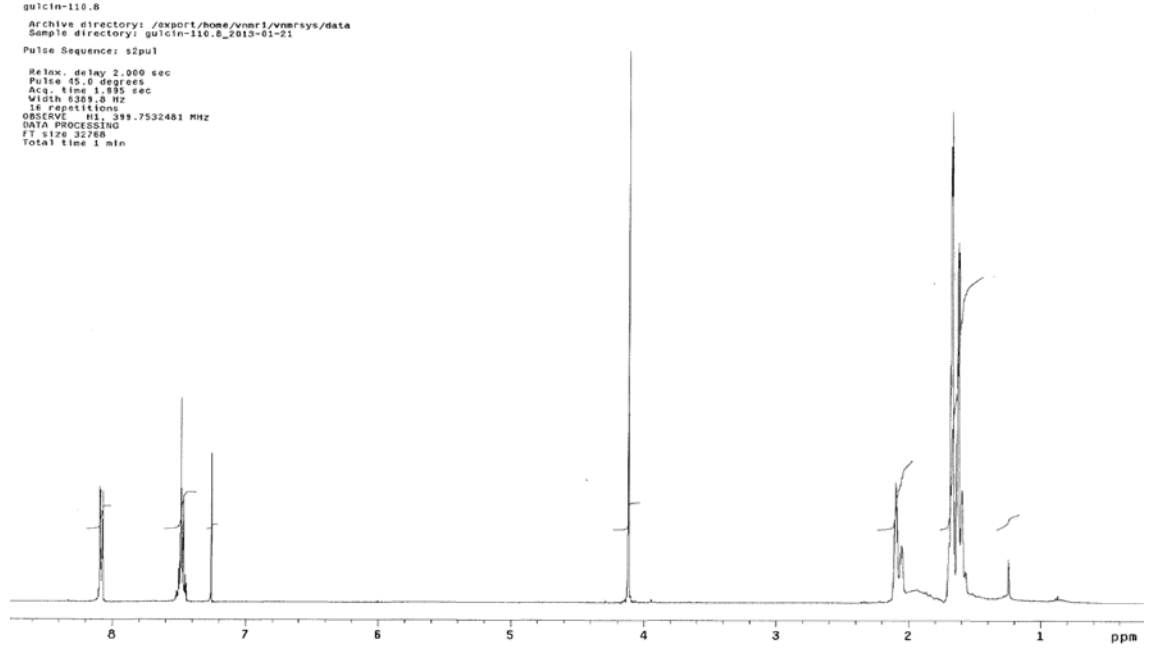
EK- 1.26. 2i Bileşğinin ¹H NMR spektrumu



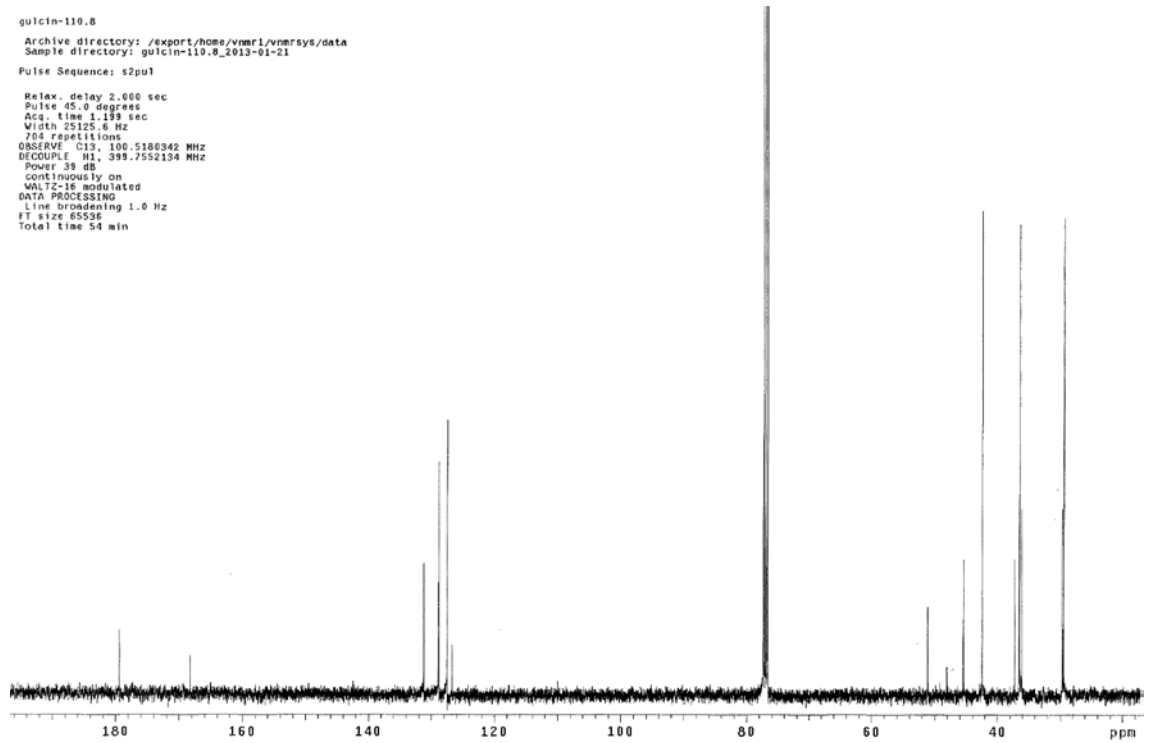
EK- 1.27. 2i Bileşğinin ¹³C NMR spektrumu



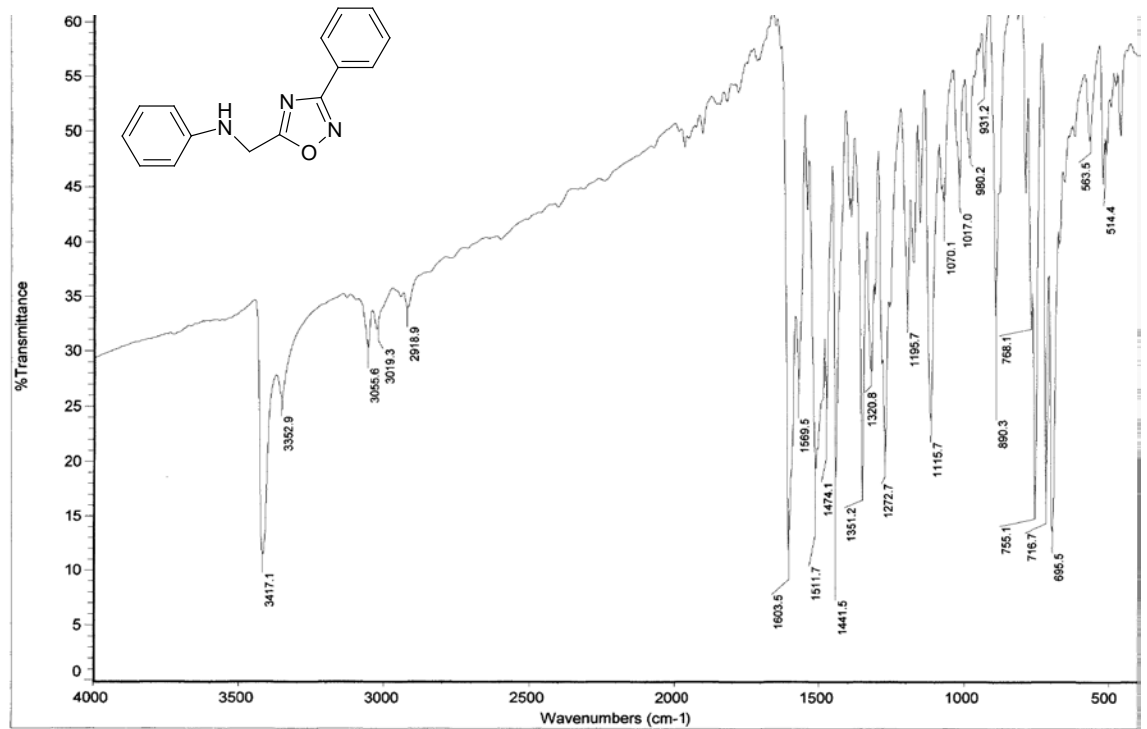
EK-1.28. 3a Bileşğinin IR spektrumu



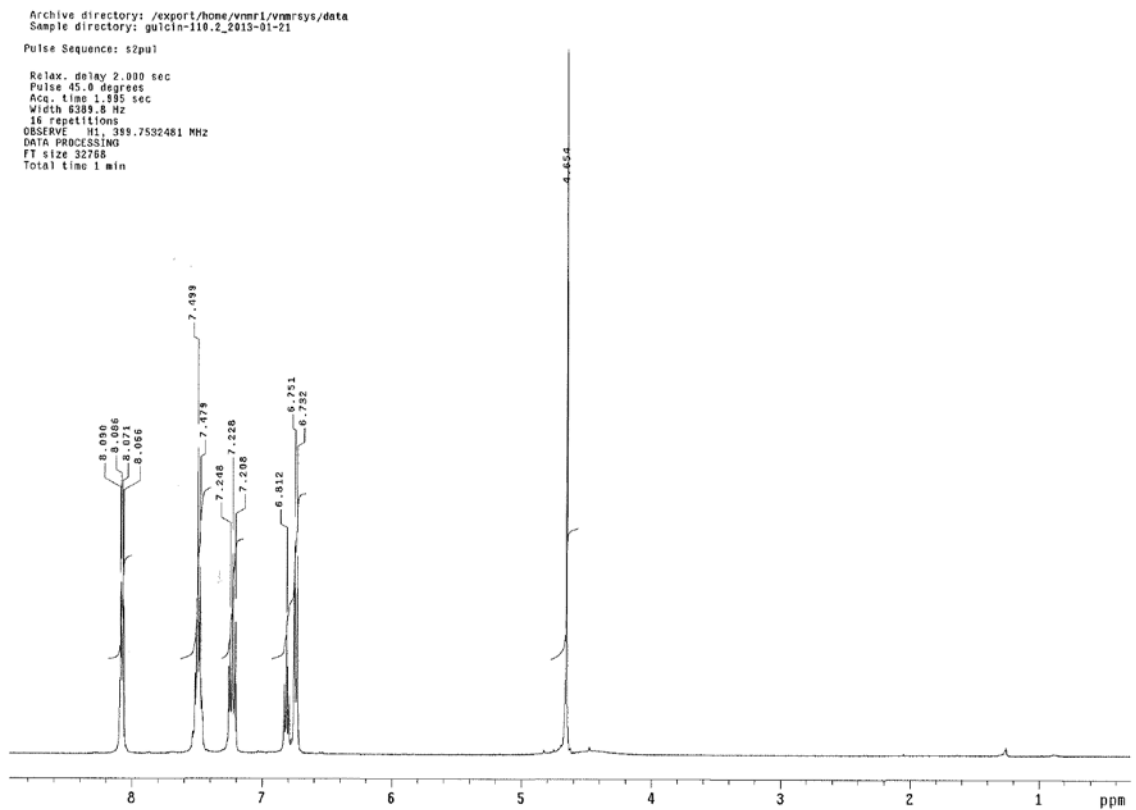
EK-1.29. 3a Bileşğinin ^1H NMR spektrumu



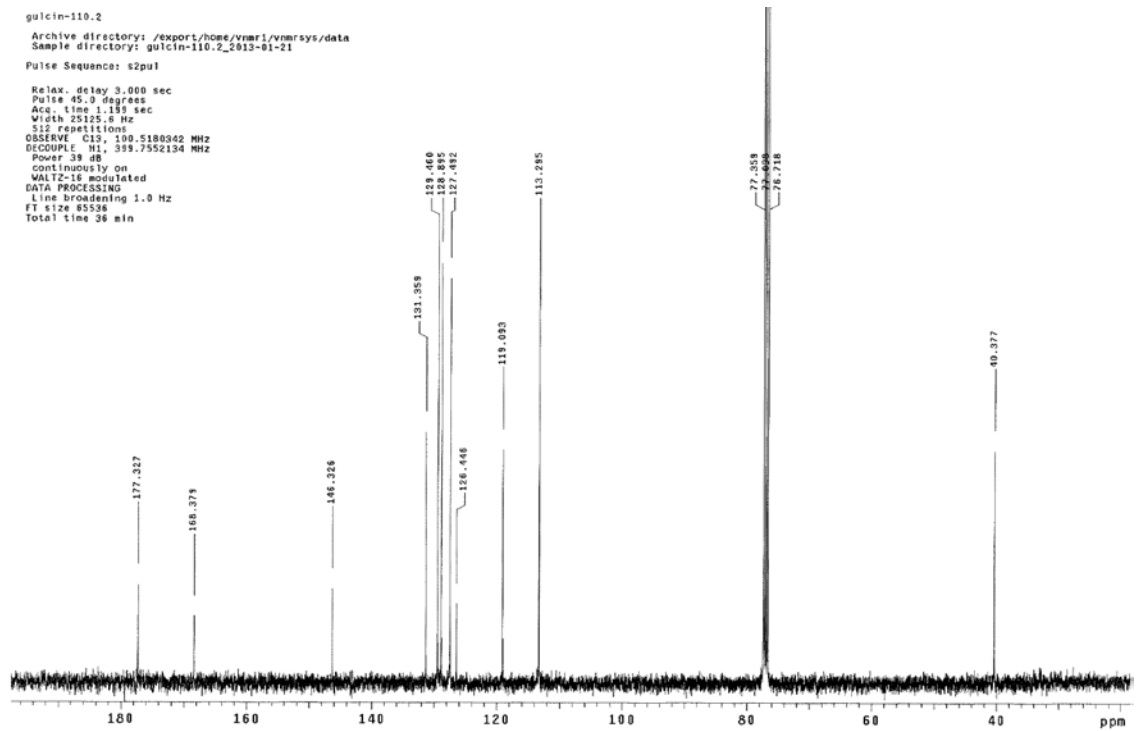
EK-1.30. 3a Bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu



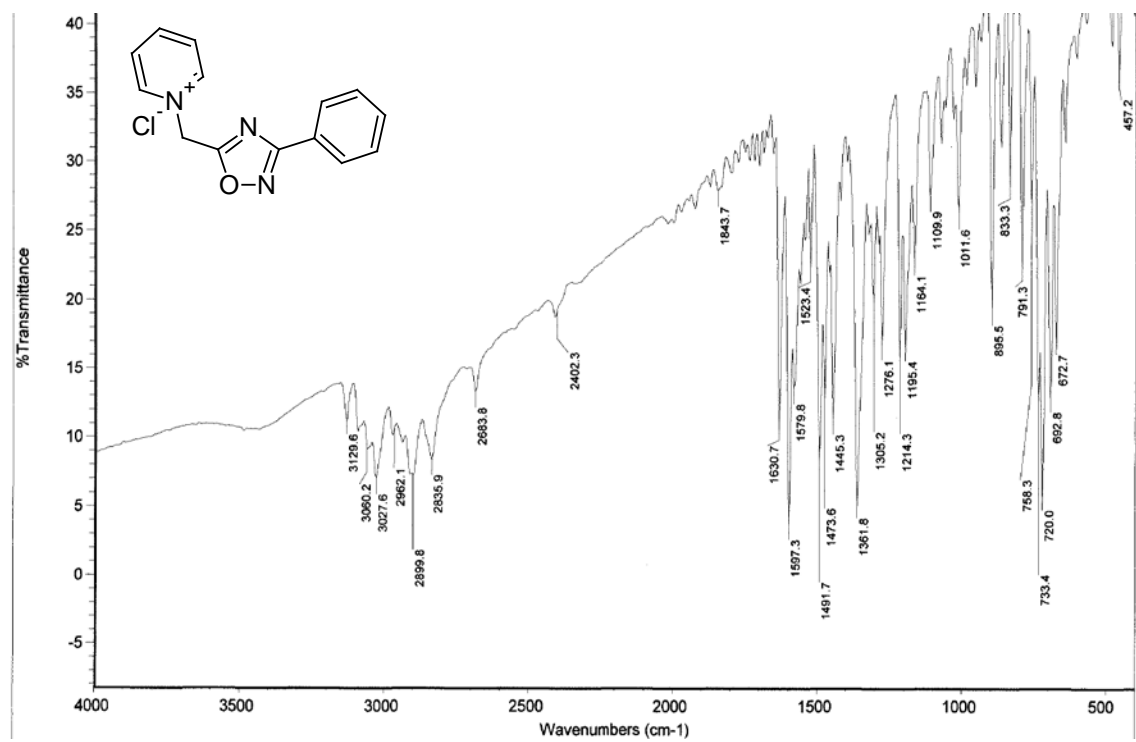
EK-1.31. 3b Bileşinin IR spektrumu



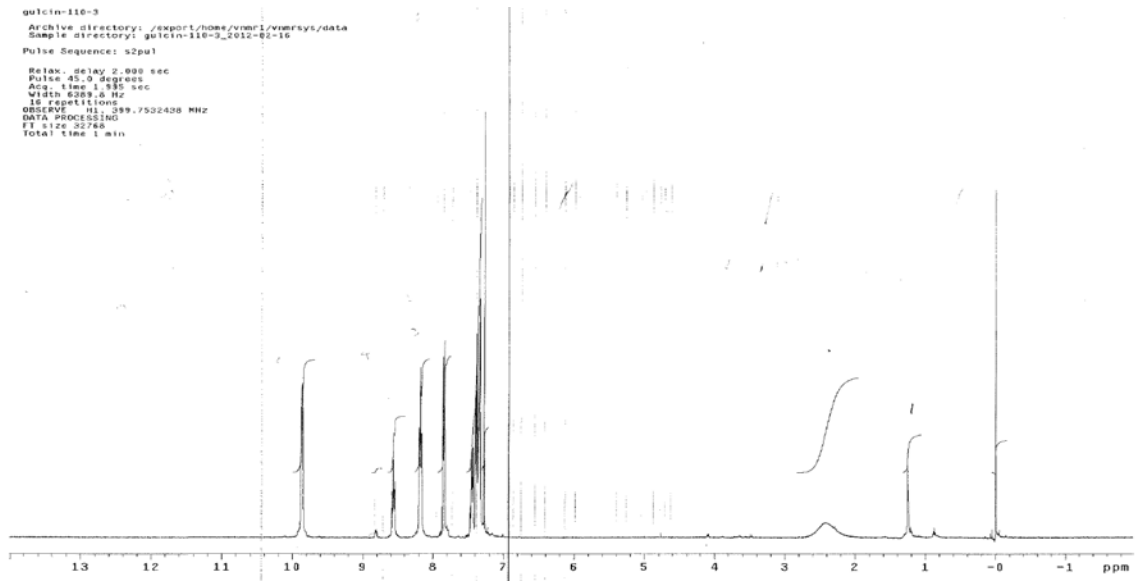
EK-1.32. 3b Bileşinin ¹H NMR spektrumu



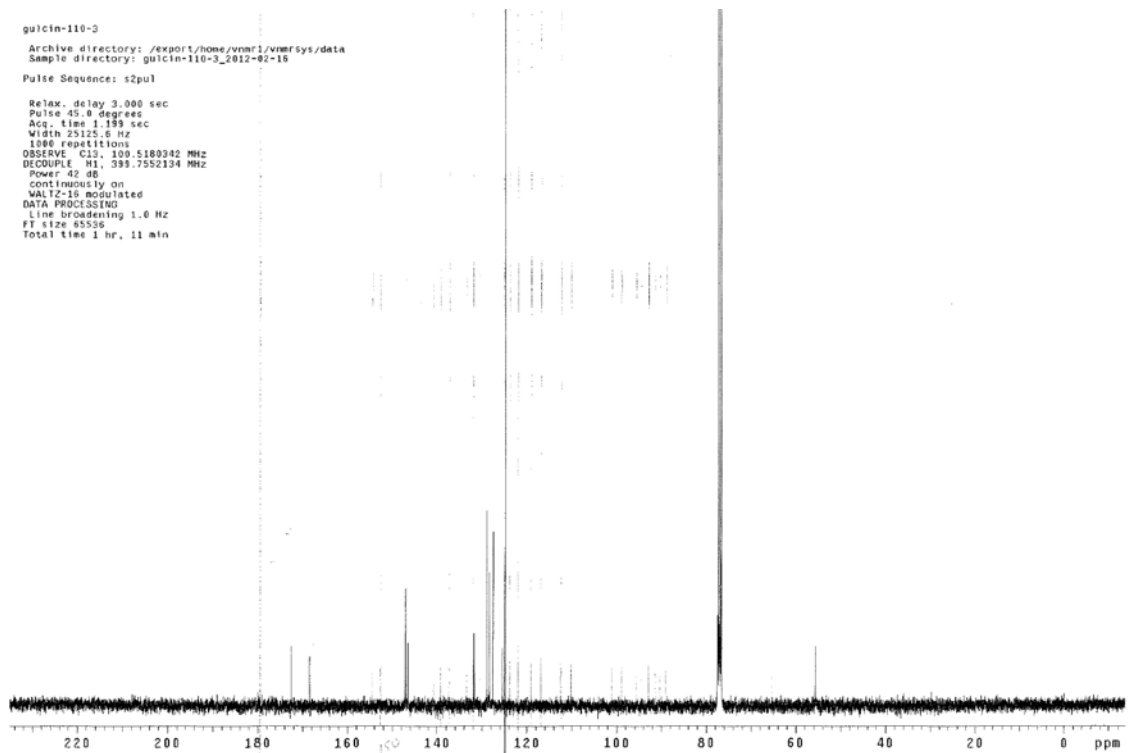
EK-1.33. 3b Bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu



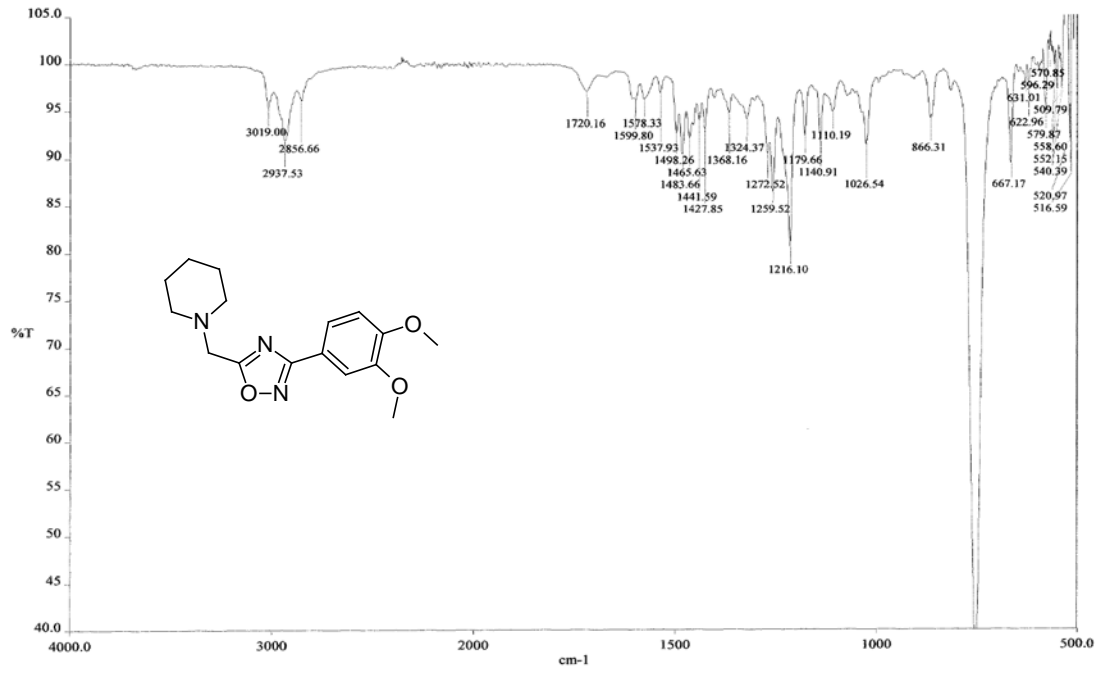
EK-1.34. 3c Bileşğinin IR spektrumu



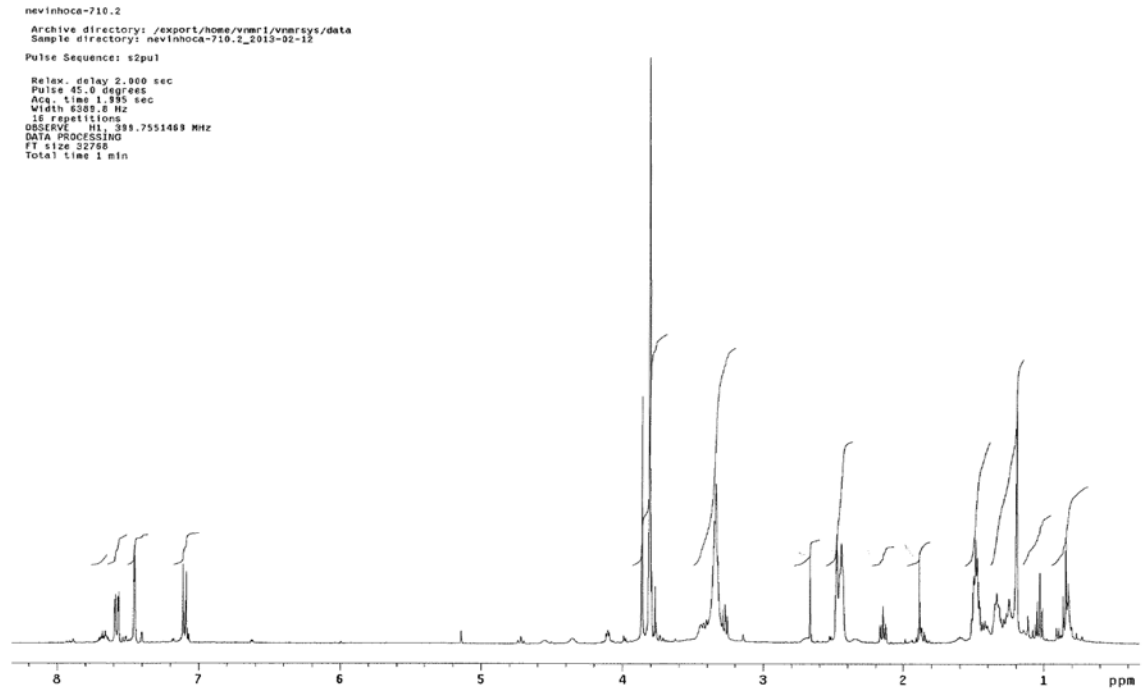
EK-1.35. 3c Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



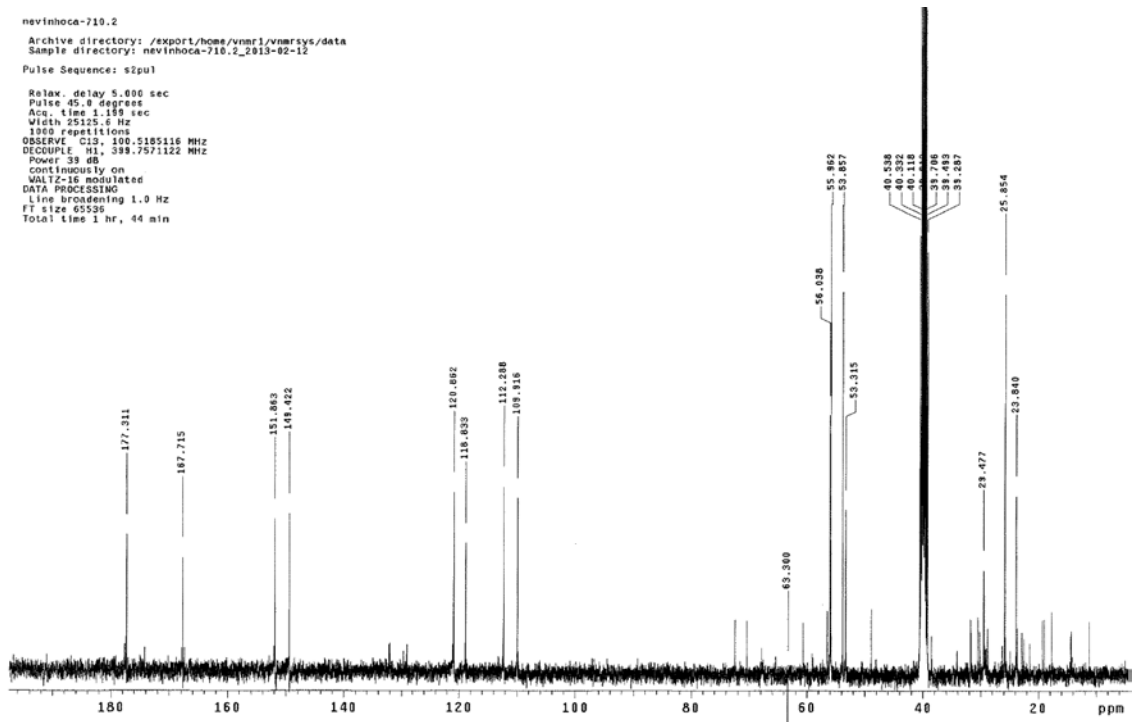
EK-1.36. 3c Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



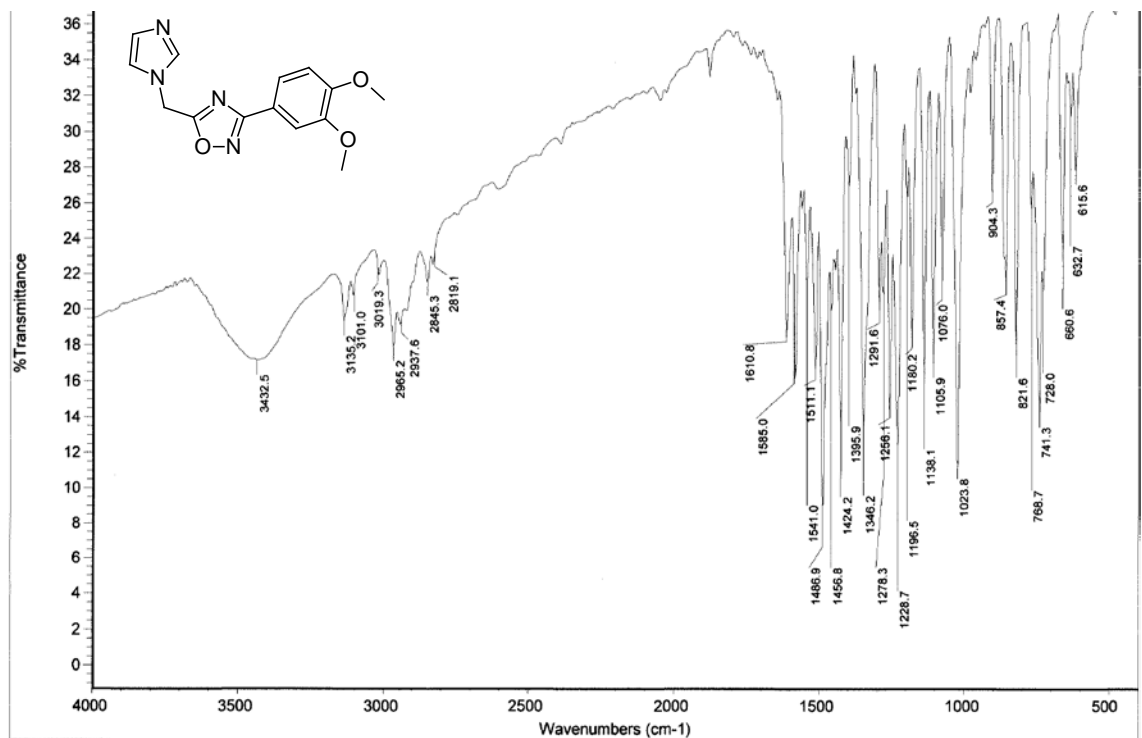
EK-1.37. 3d Bileşığının IR spektrumu



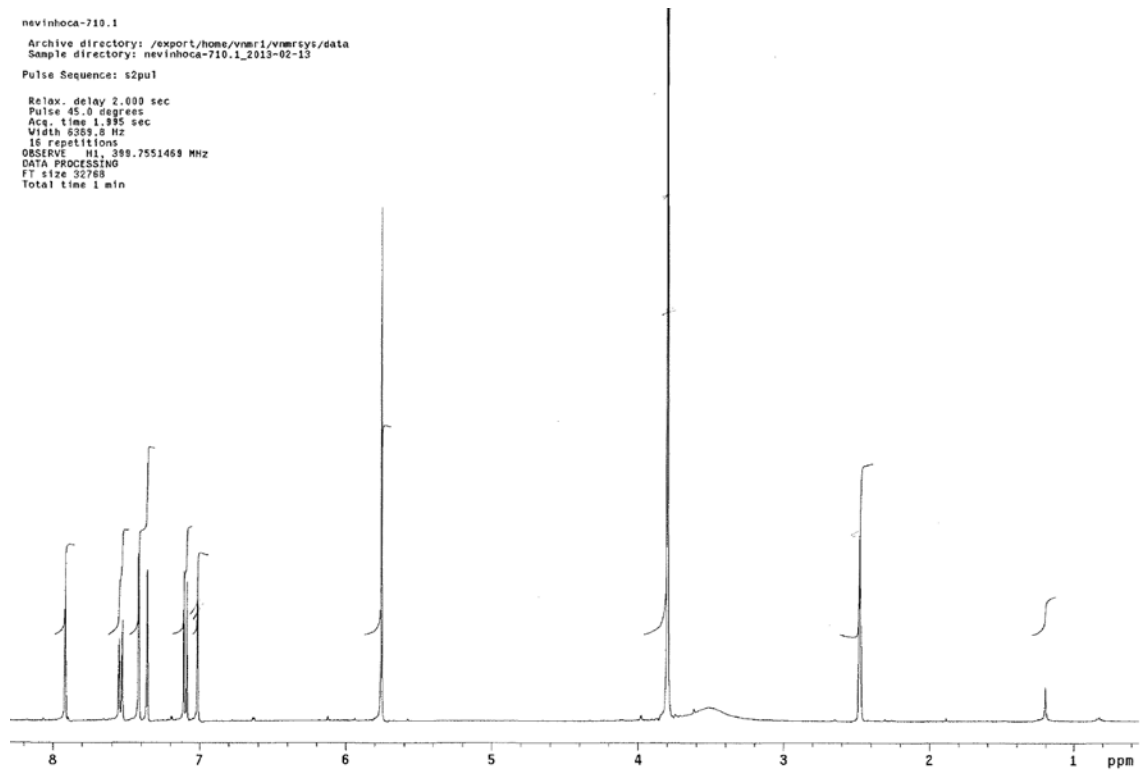
EK-1.38. 3d Bileşığının ¹H NMR spektrumu



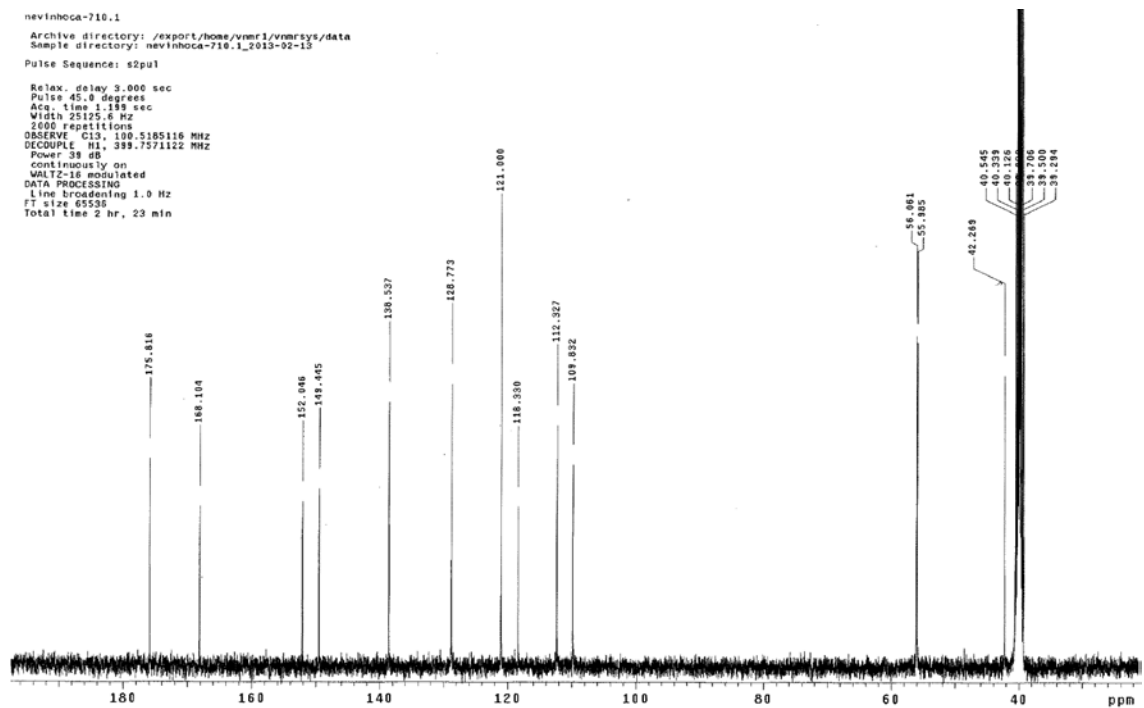
EK-1.39. 3d Bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu



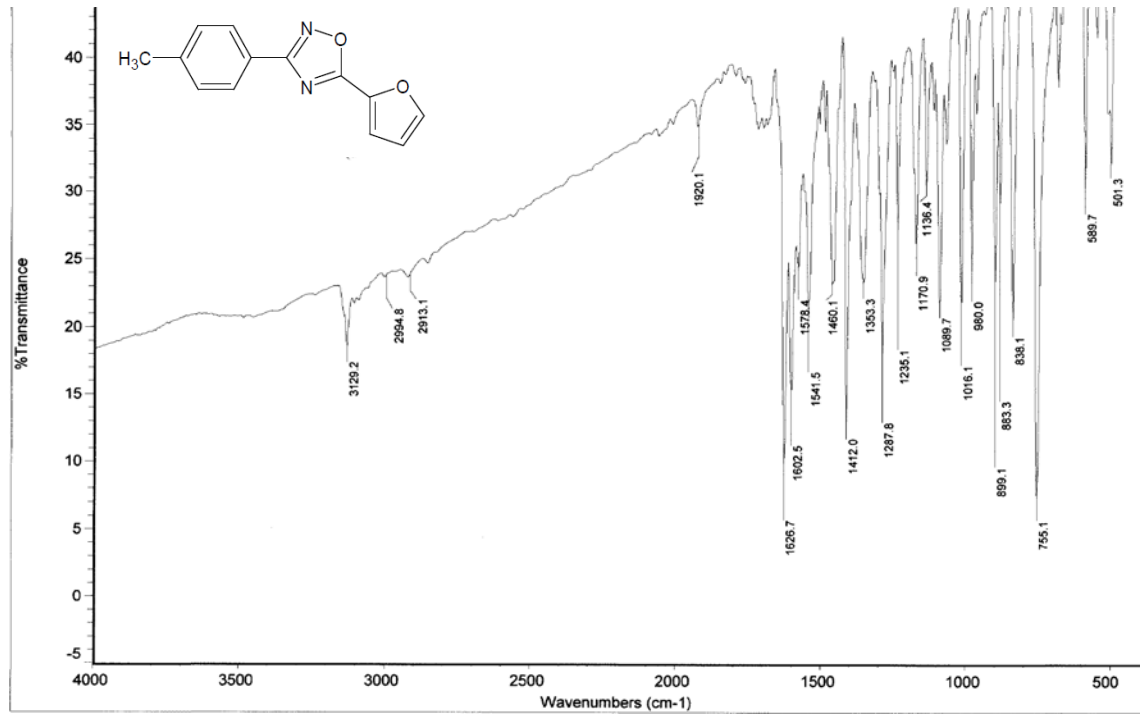
EK-1.40. 3e Bileşğinin IR spektrumu



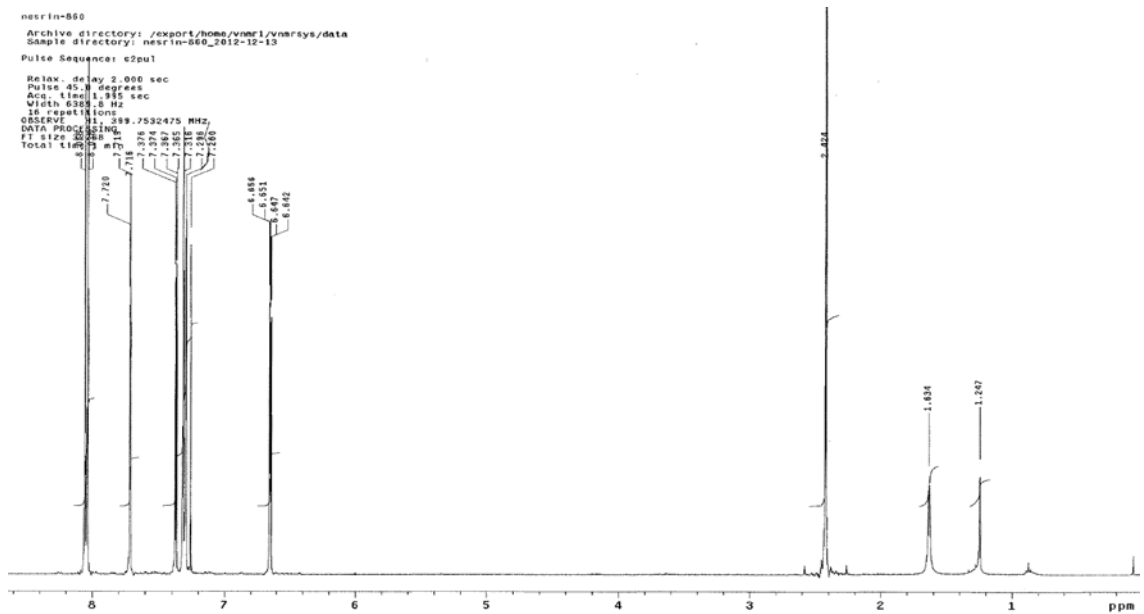
EK-1.41. 3e Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



EK-1.42. 3e Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

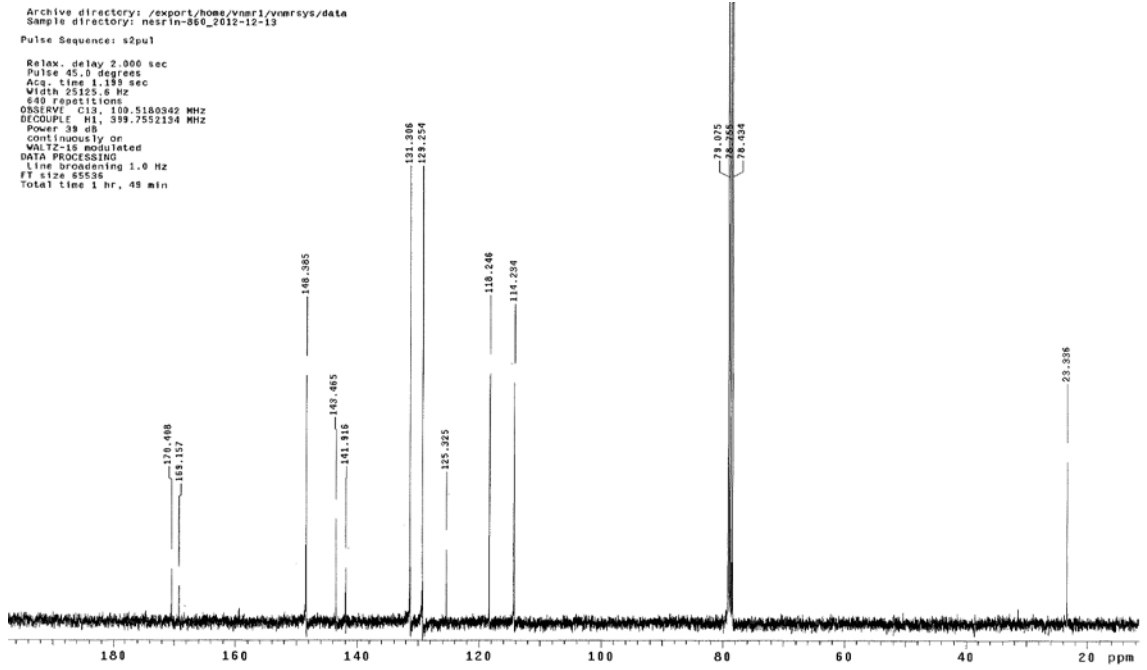


EK-1.43. 4a Bileşinin IR spektrumu

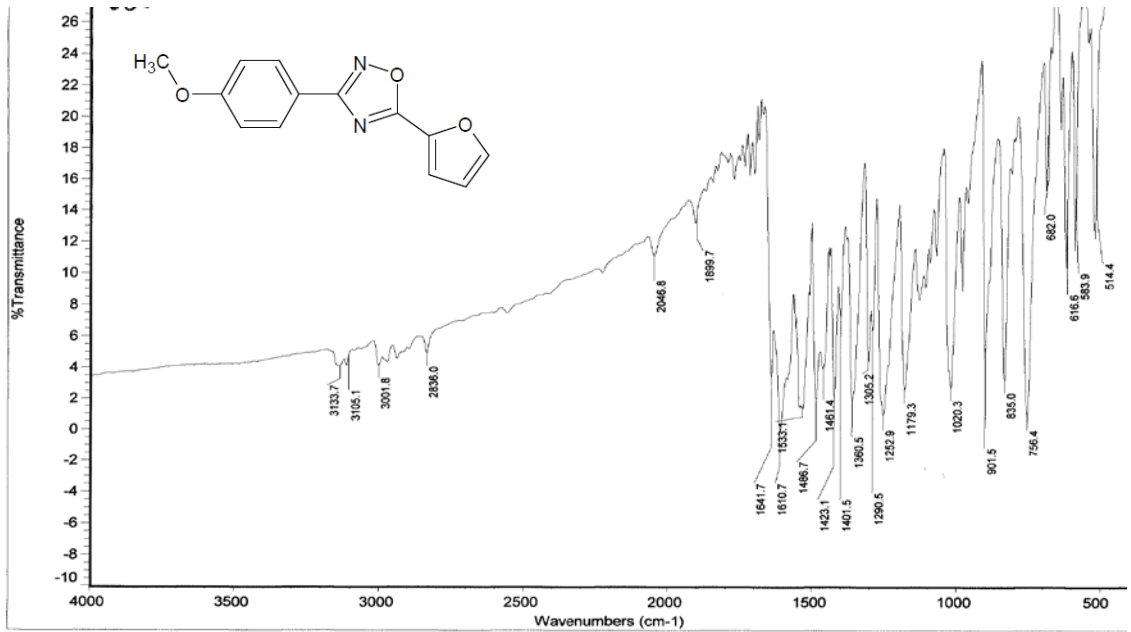


EK-1.44. 4a Bileşinin ¹H NMR spektrumu

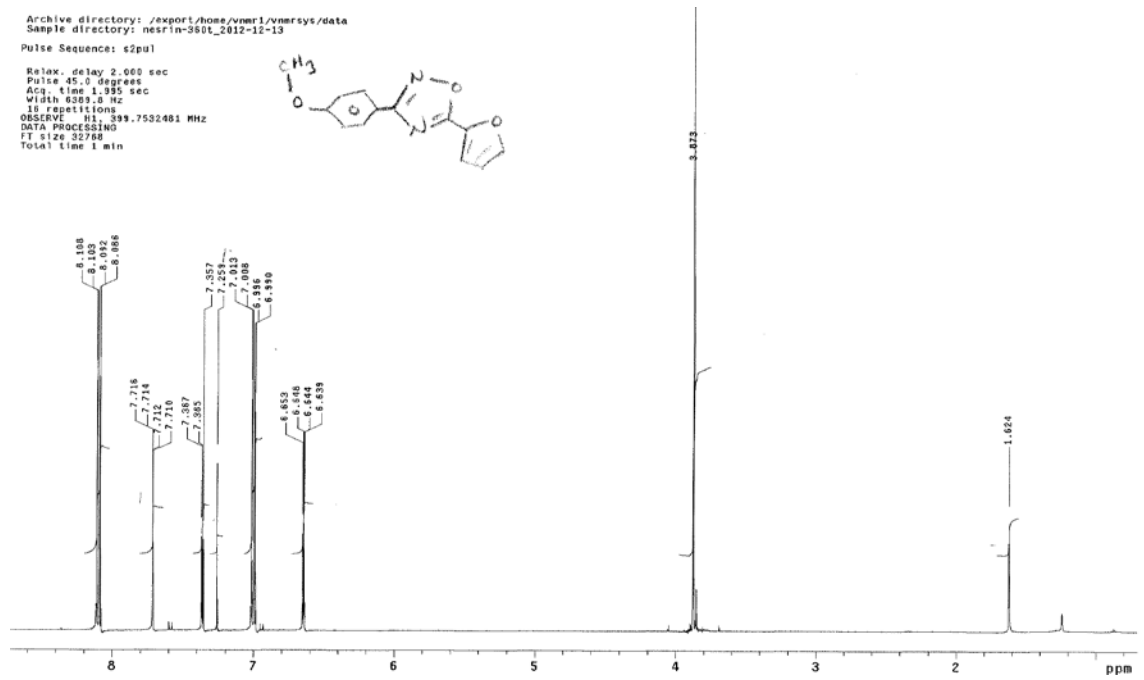
Archive directory: /export/home/vnvr1/vnvr1/data
 Sample directory: nesrin-860_2012-12-13
 Pulse Sequence: s2pul
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.199 sec
 Width 25125.6 Hz
 640 repetitions
 OBSERV: C13, 100.5180342 MHz
 DECOUPLE H1, 399.7552134 MHz
 Power 39 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 45536
 Total time 1 hr, 49 min



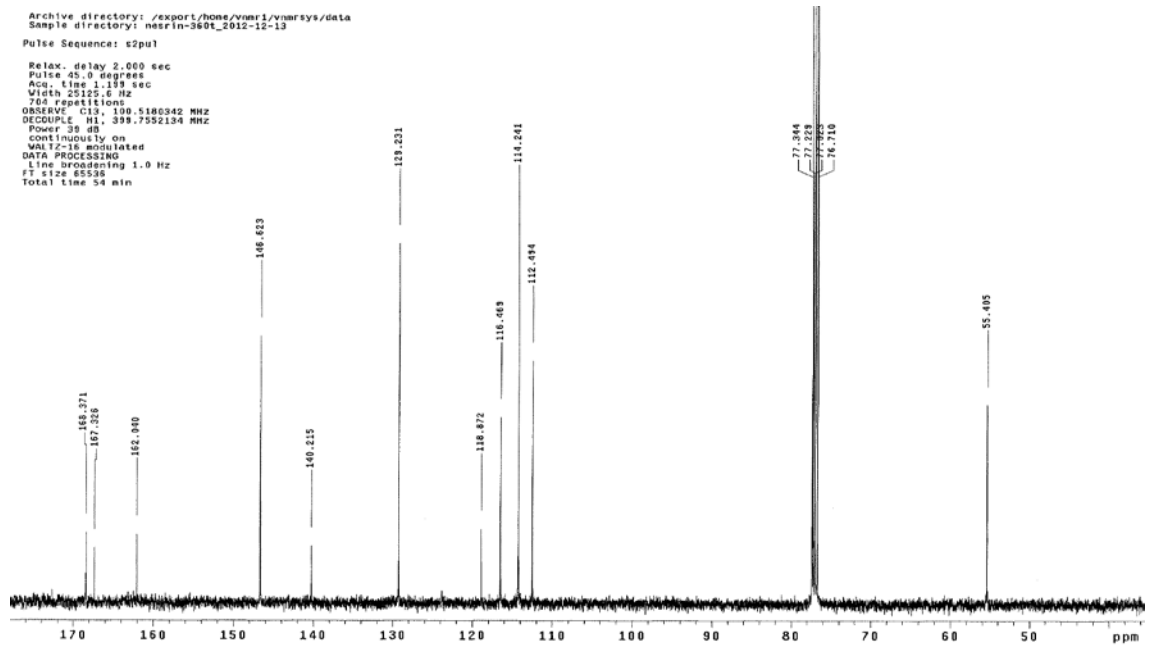
EK-1.45. 4a Bileşinin ^{13}C NMR spektrumu



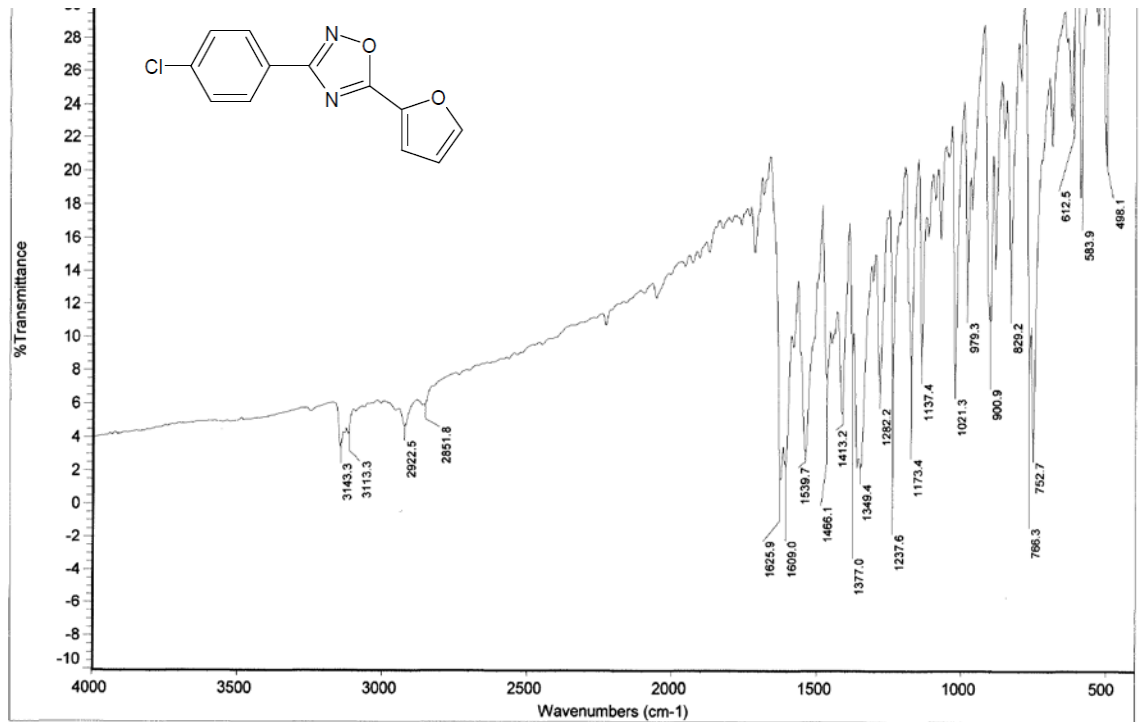
EK-1.46. 4b Bileşinin IR spektrumu



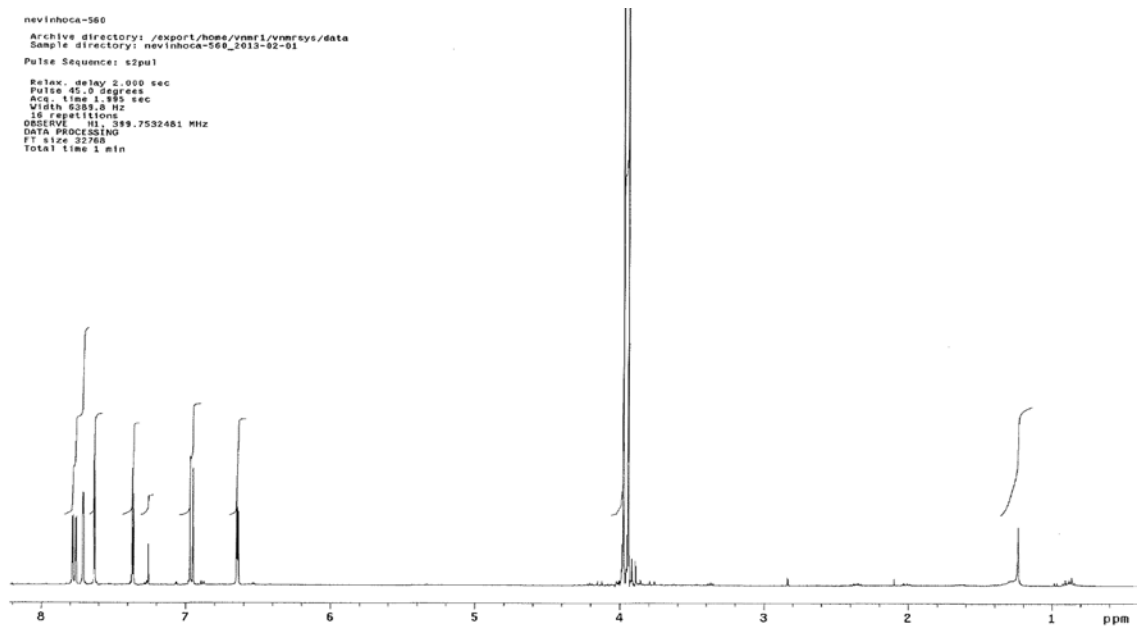
EK-1.47. 4b Bileşiminin ^1H NMR spektrumu



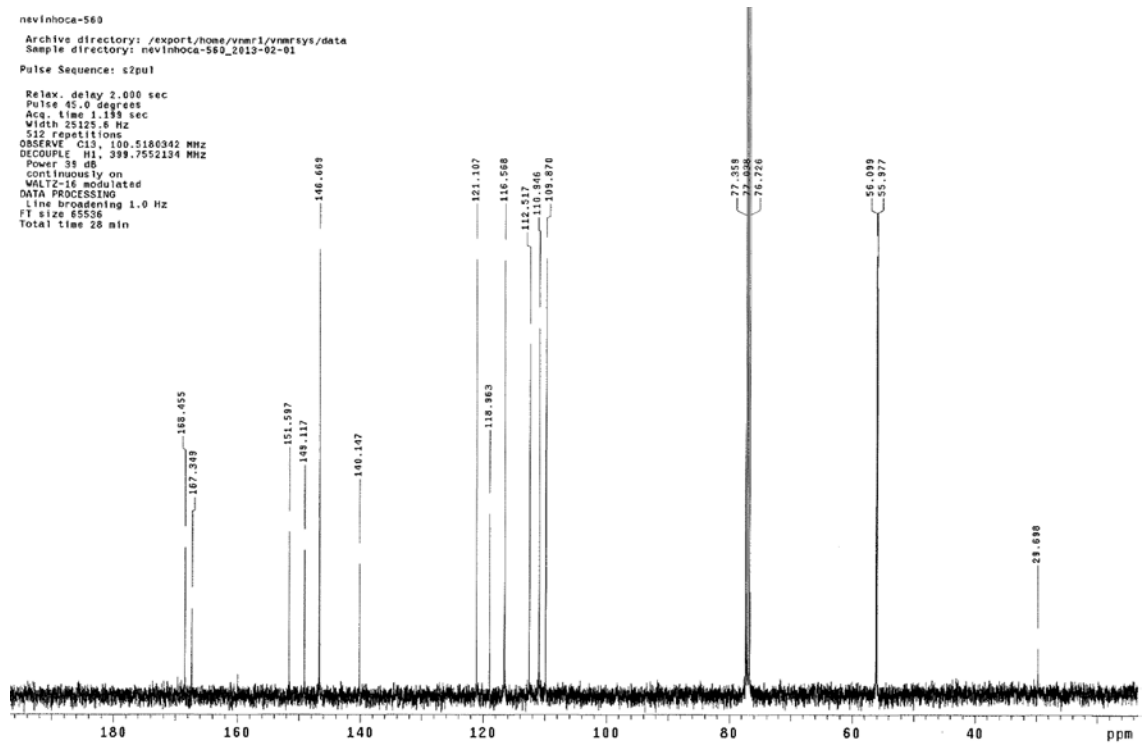
EK-1.48. 4b Bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu



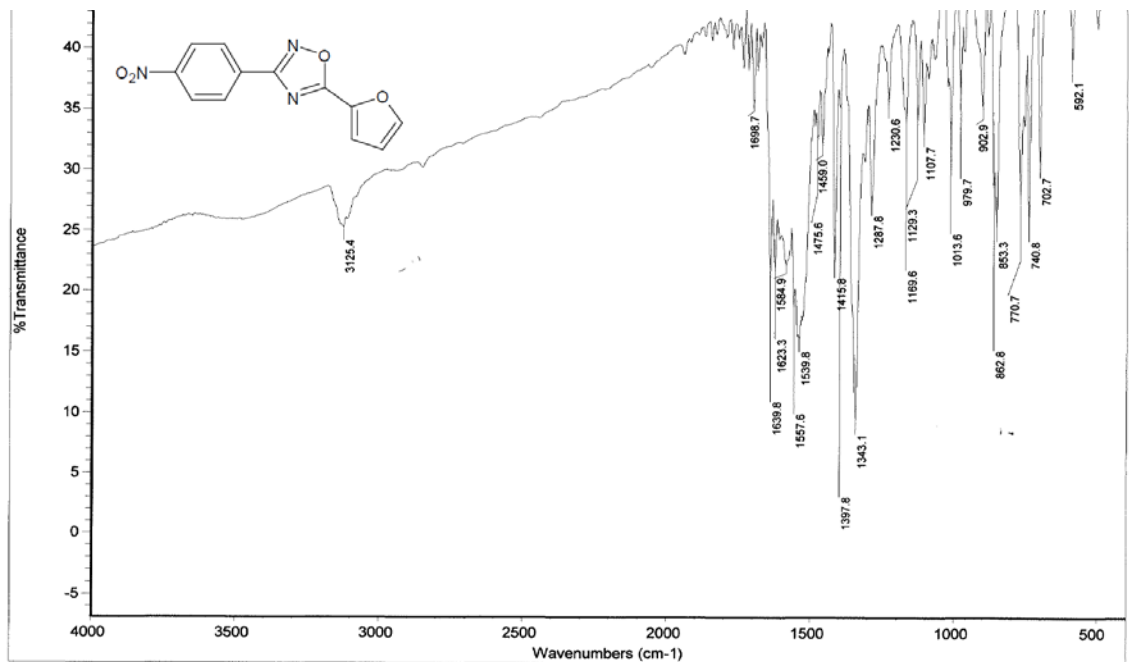
EK-1.49. 4c Bileşğinin IR spektrumu



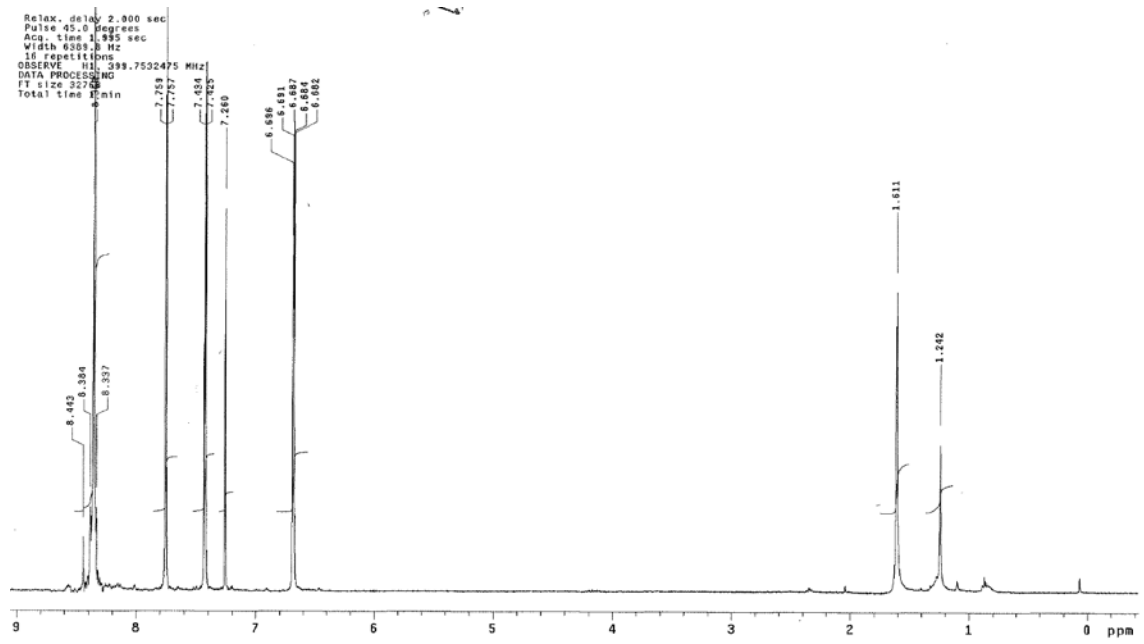
EK-1.50. 4c Bileşğinin ¹H NMR spektrumu



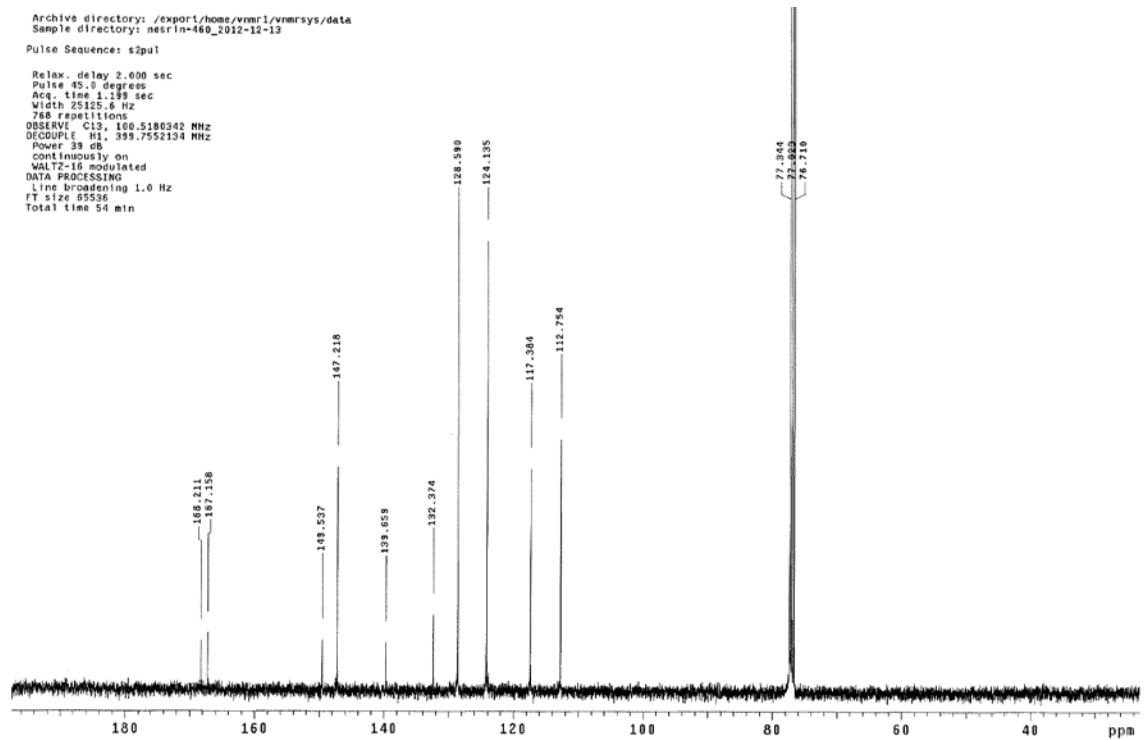
EK-1.51. 4c Bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu



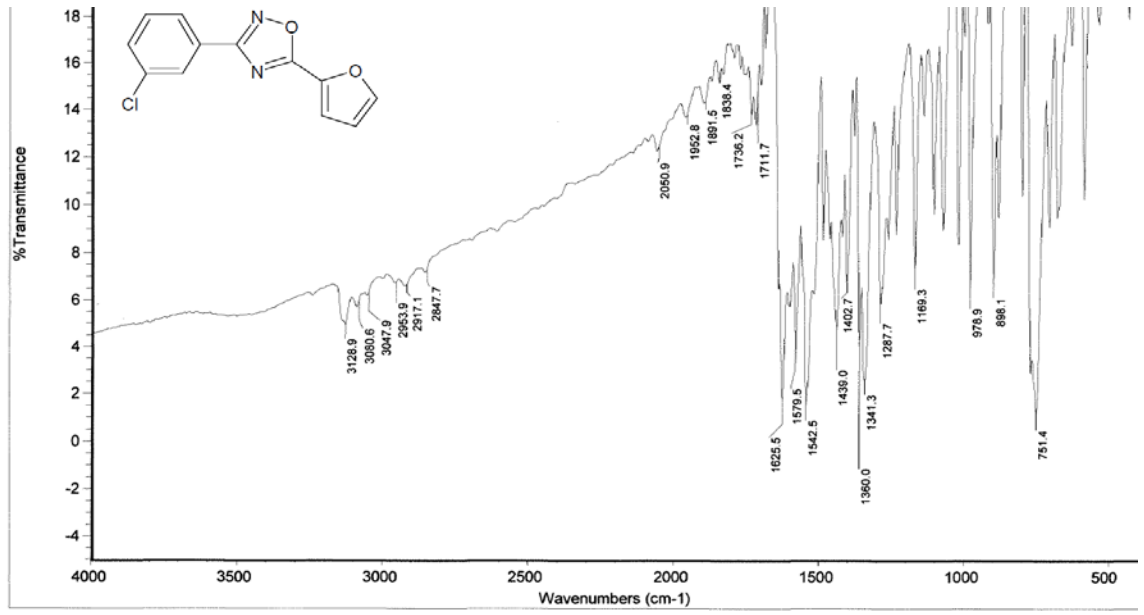
EK-1.52. 4d Bileşğinin IR spektrumu



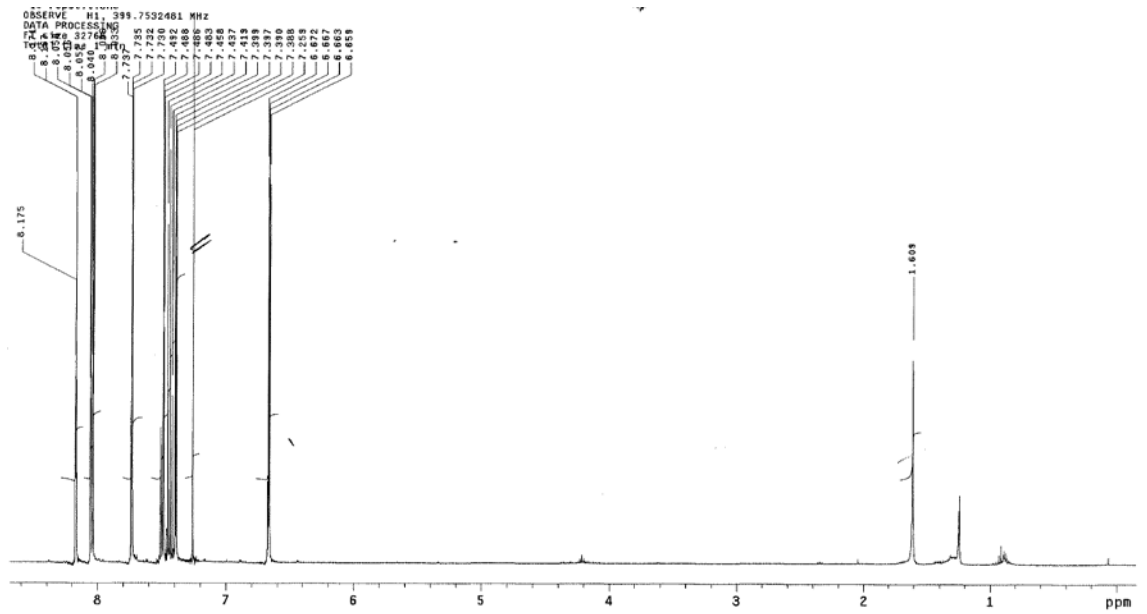
EK-1.53. 4d Bileşığının ^1H NMR spektrumu



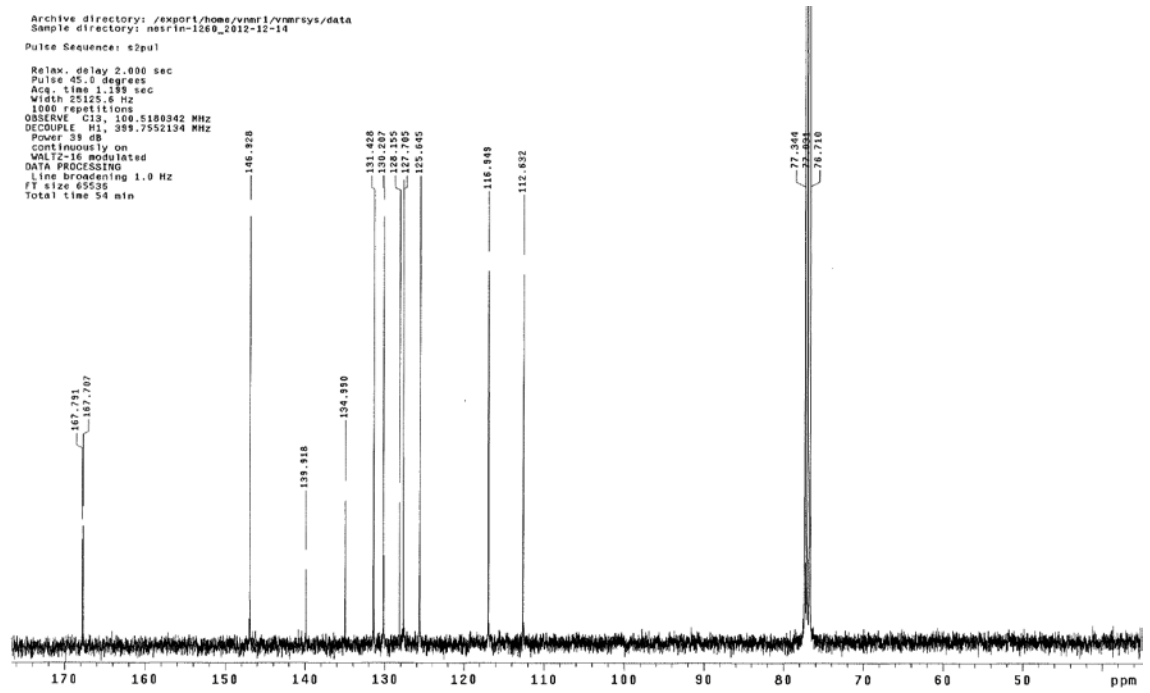
EK-1.54. 4d Bileşığının ^{13}C NMR spektrumu



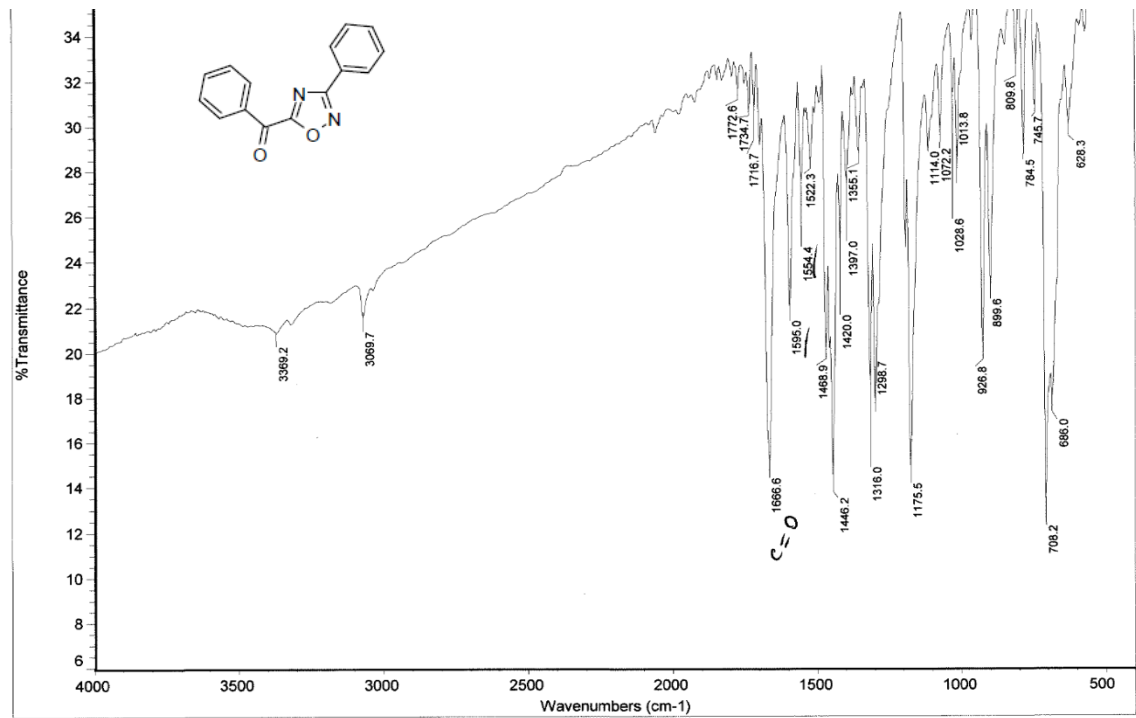
EK-1.55. 4e Bileşiğinin IR spektrumu



EK-1.56. 4e Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

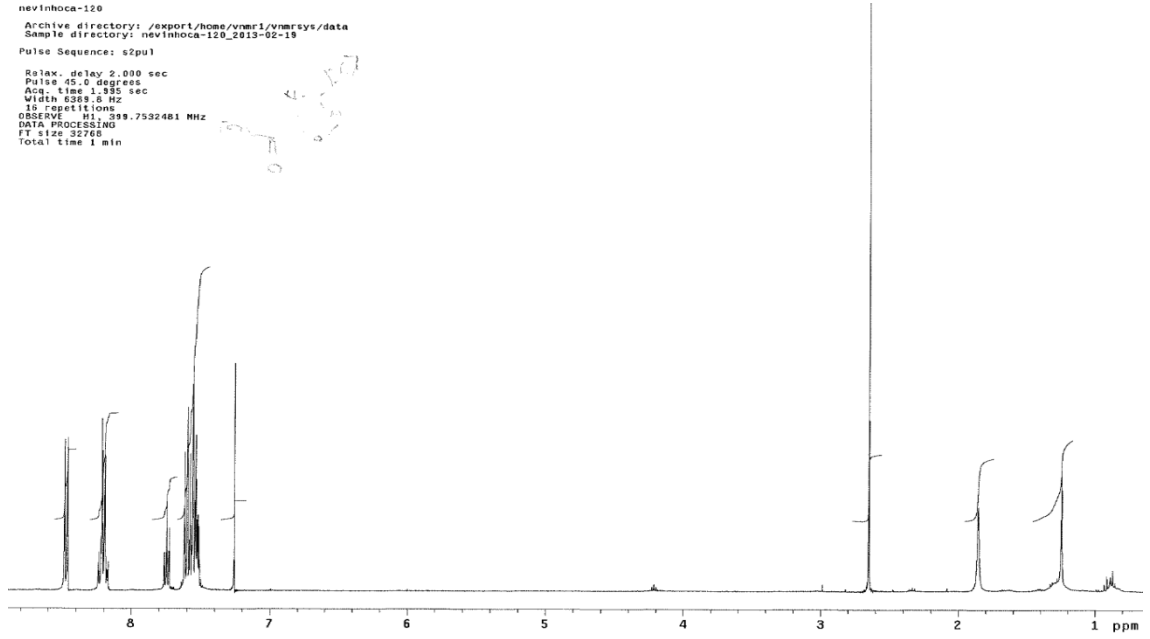


EK-1.57. 4e Bileşiginin ^{13}C NMR spektrumu



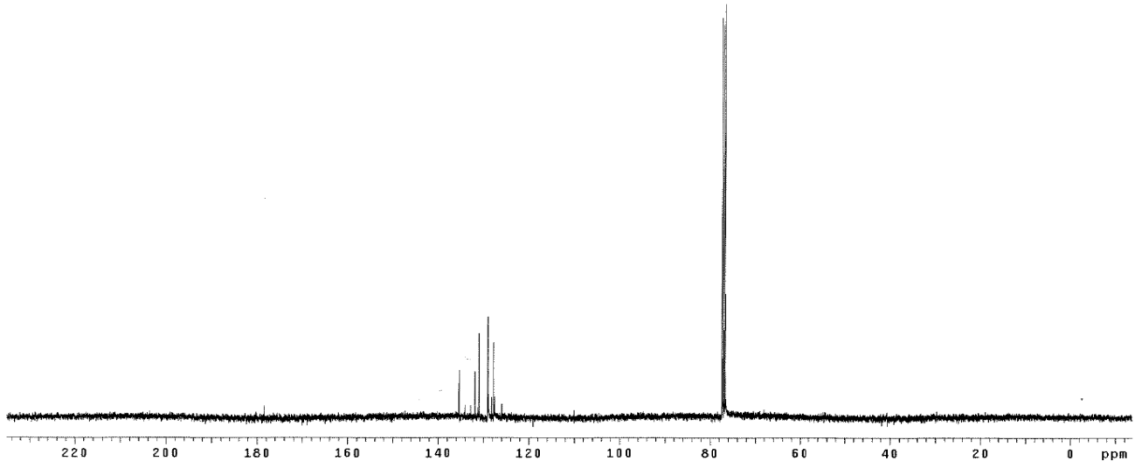
EK-1.58. 5a Bileşiginin IR spektrumu

nevinhoca-120
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory: nevinhoca-120_2013-02-19
Pulse Sequence: s2pu1
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.0 degree
Acq. time 1.995 sec
Width 6369.8 Hz
15 repetitions
OBSERVE H1, 399.7532461 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min

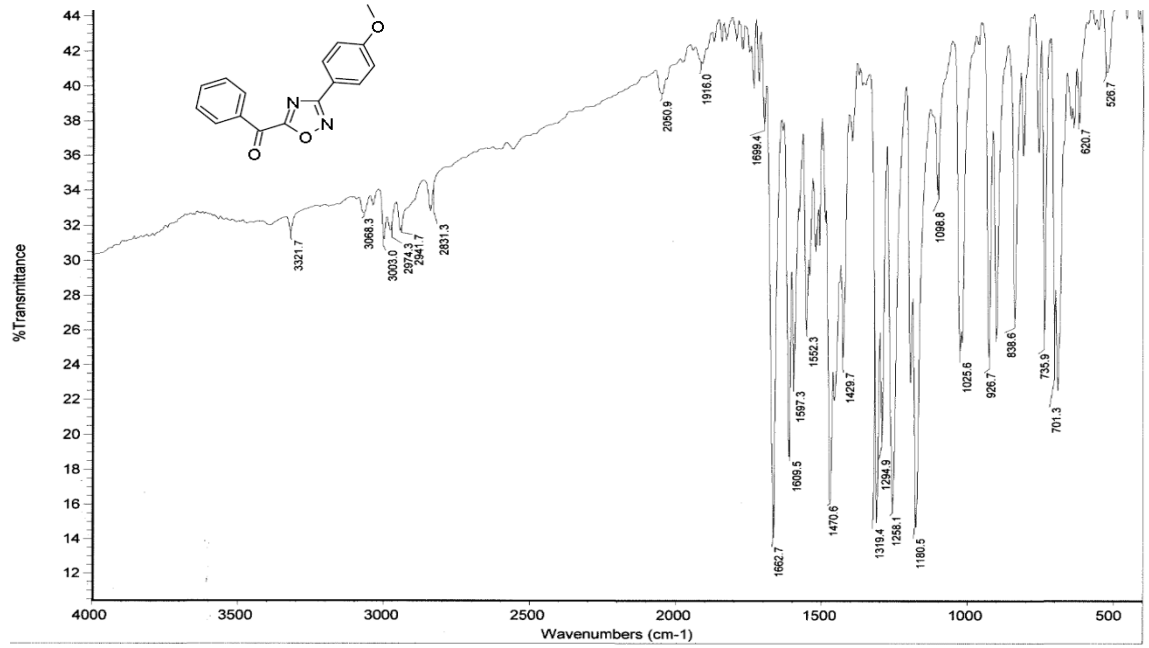


EK-1.59. 5a Bileşığının ¹H NMR spektrumu

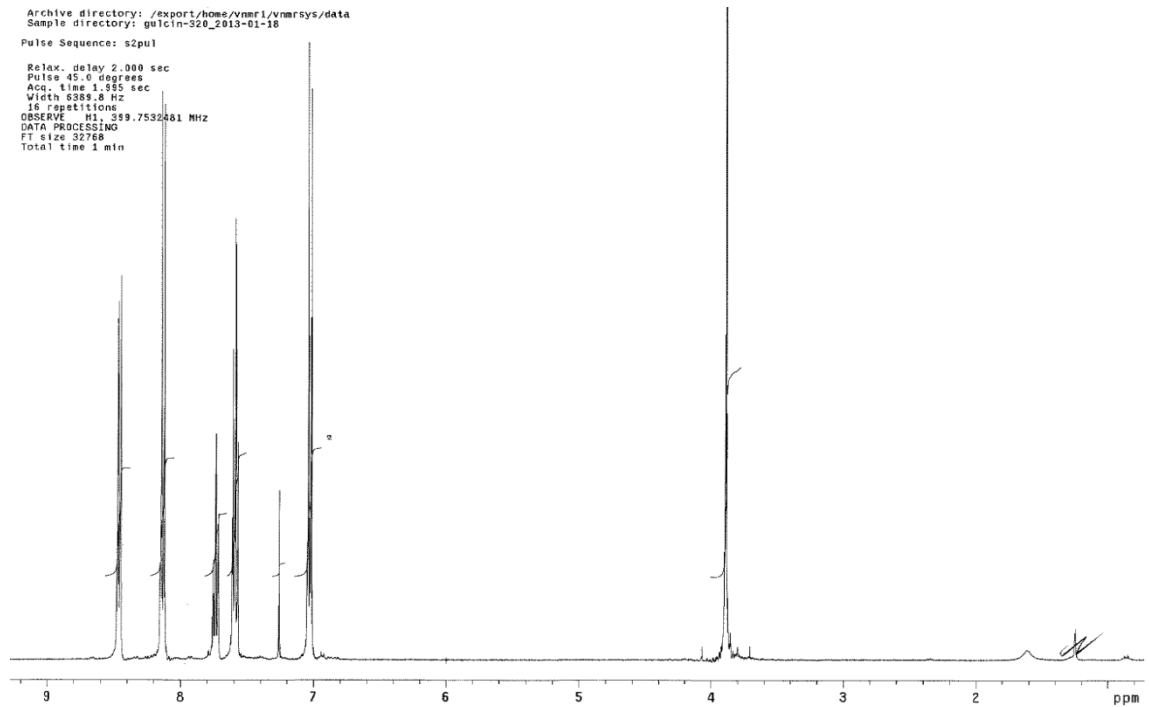
nevinhoca-120
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory: nevinhoca-120_2013-02-19
Pulse Sequence: s2pu1
Relax. delay 3.000 sec
Pulse 45.0 degree
Acq. time 1.199 sec
Width 25125.5 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6190342 MHz
DECOUPLE H1, 399.7552134 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 85536
Total time 36 min



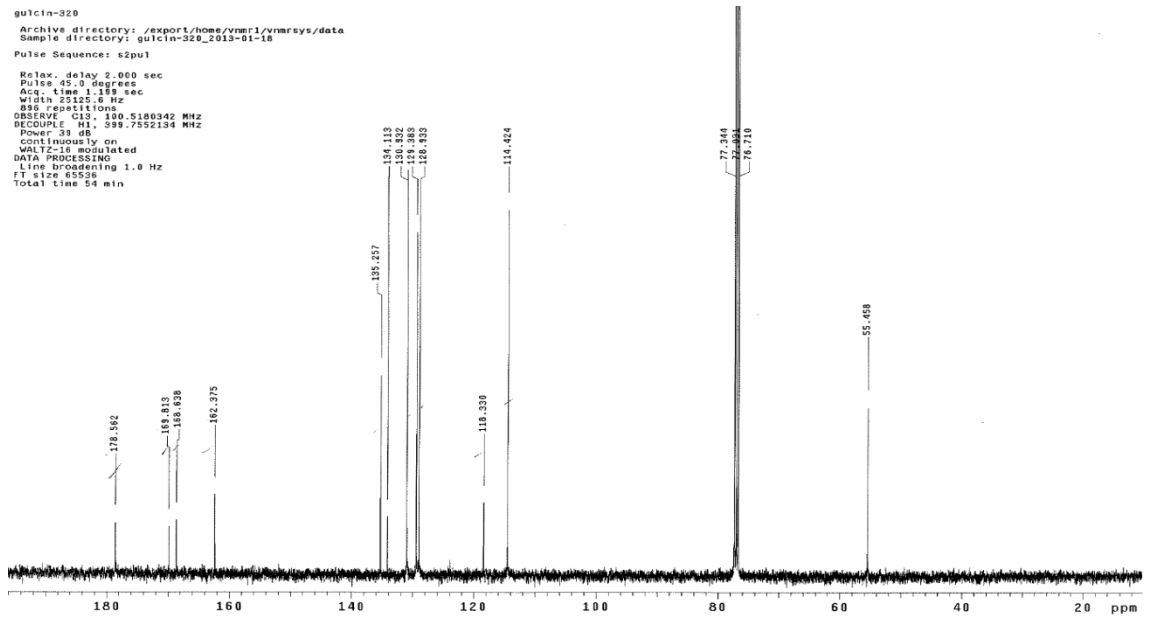
EK-1.60. 5a Bileşığının ¹³C NMR spektrumu



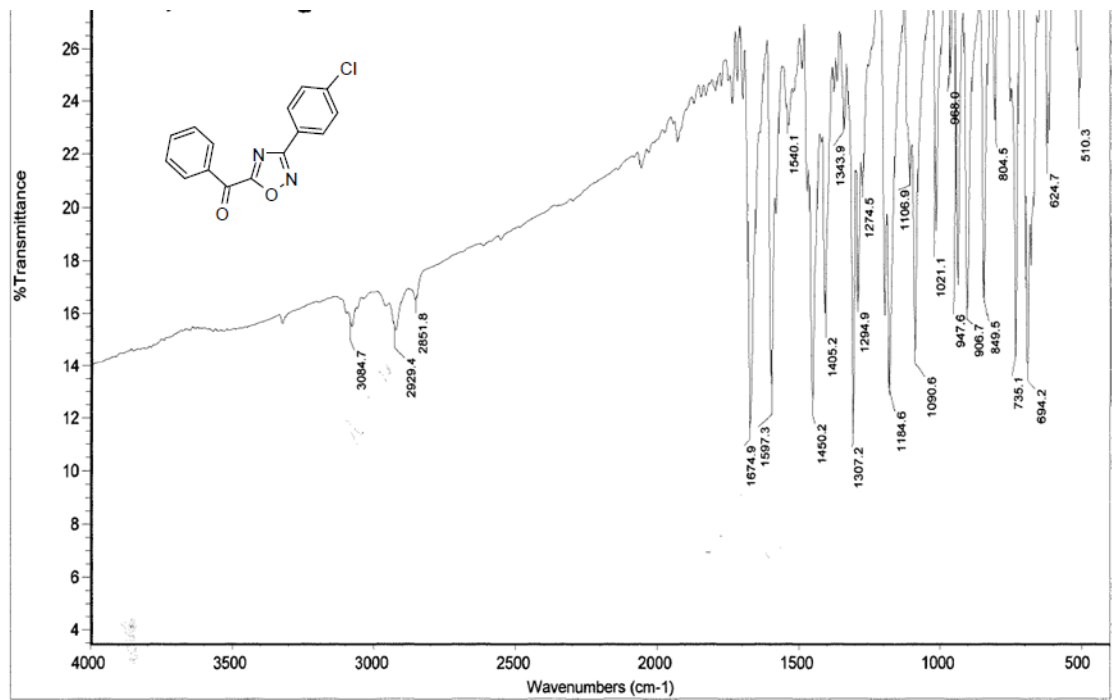
EK-1.61. 5b Bileşğinin IR spektrumu



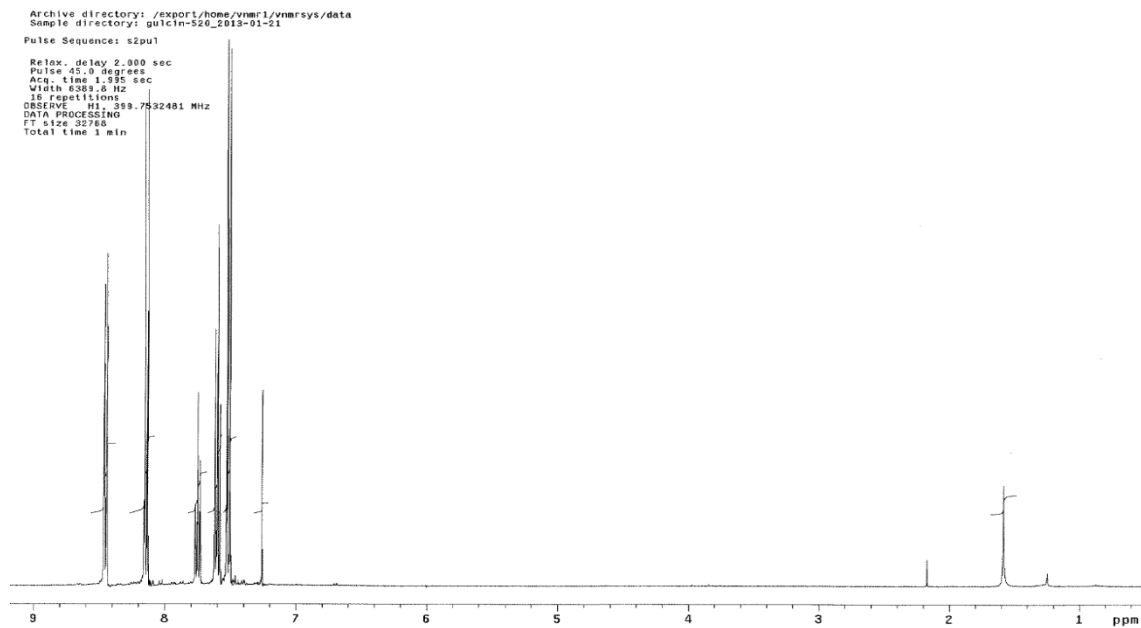
EK-1.62. 5b Bileşğinin ¹H NMR spektrumu



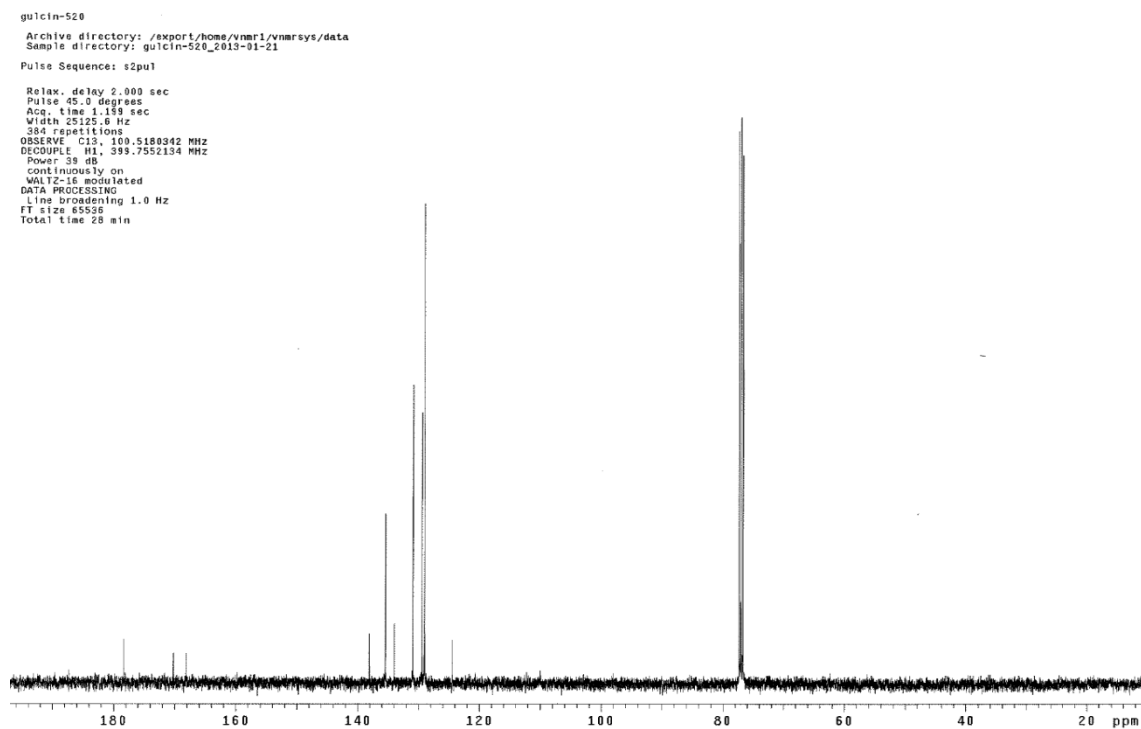
EK-1.63. 5b Bileşinin ^{13}C NMR spektrumu



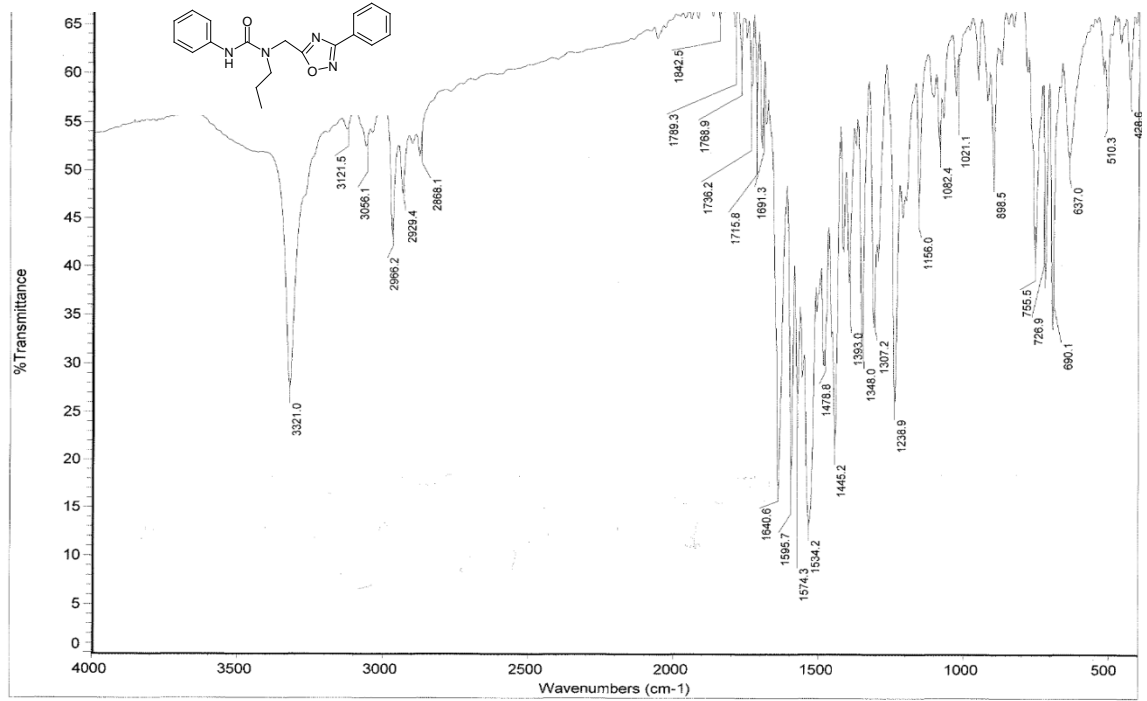
EK-1.64. 5c Bileşinin IR spektrumu



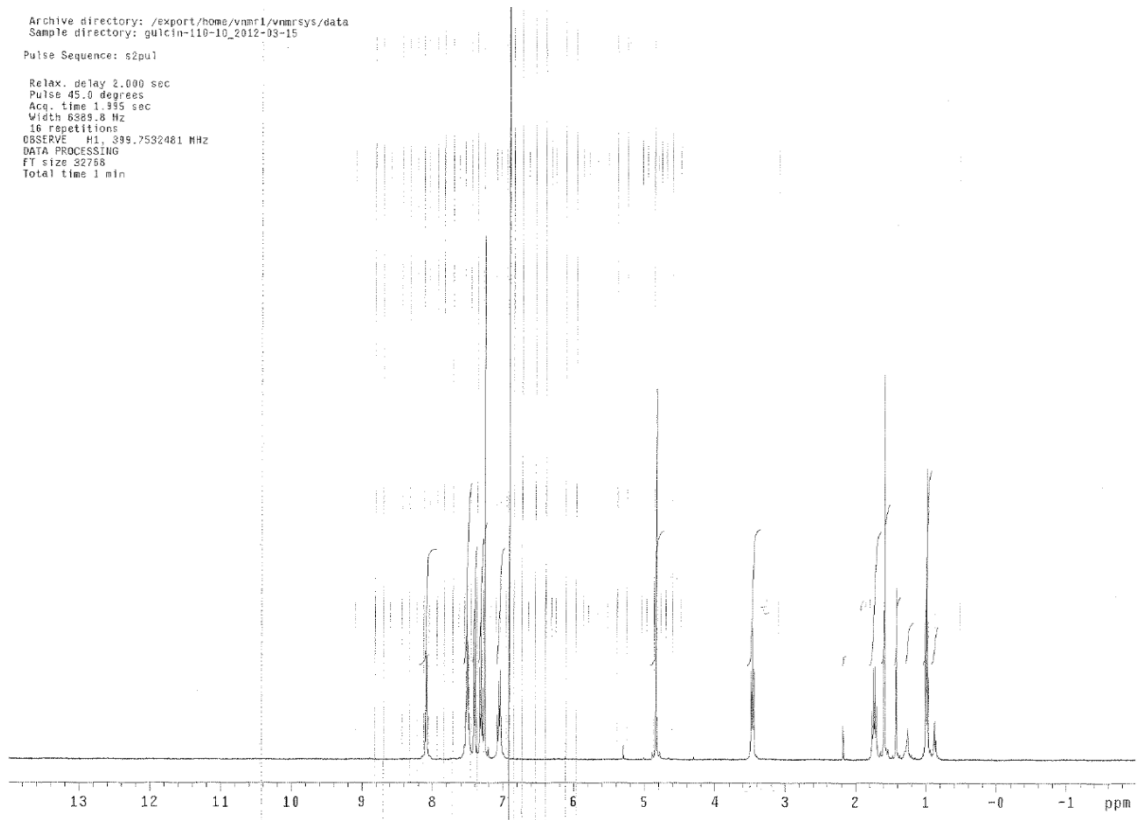
EK-1.65. 5c Bileşığının ^1H NMR spektrumu



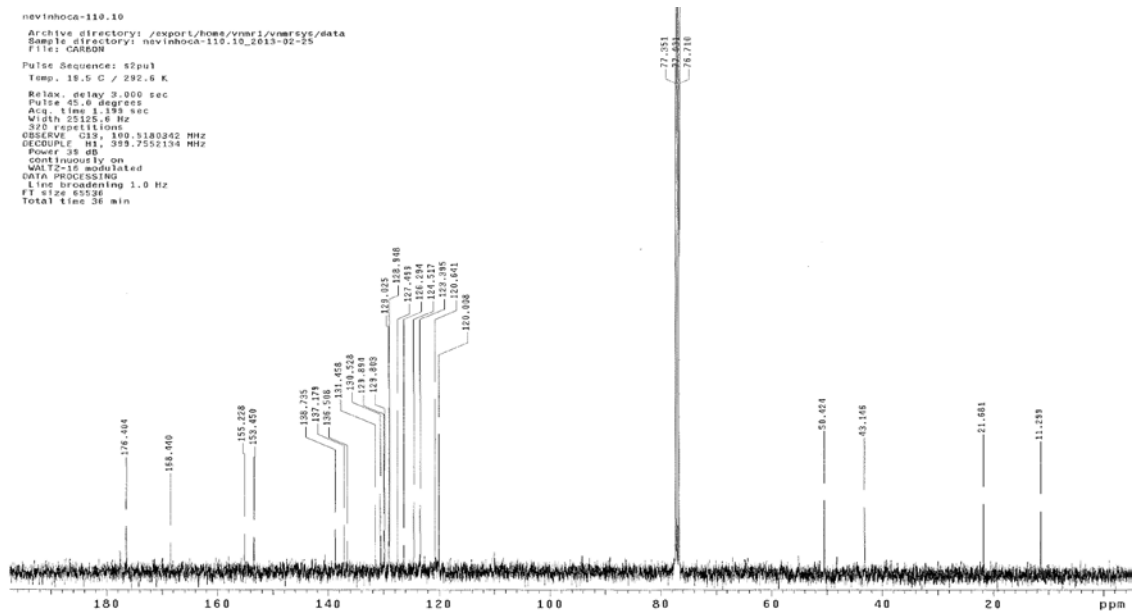
EK-1.66. 5c Bileşığının ^{13}C NMR spektrumu



EK-1.67. 6a Bileşinin IR spektrumu



EK-1.68. 6a Bileşinin ¹H NMR spektrumu



EK-1.69. 6a Bileşinin ^{13}C NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gülçin ARSLANTAŞ
Doğum Yeri ve Tarihi : Kırklareli 15.09.1985
Yabancı Dili : İngilizce
Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)
Lise : Babaeski Anadolu Lisesi 1996-2003
Lisans : Uludağ Üniversitesi, Kimya 2005-2009
Yüksek Lisans : Uludağ Üniversitesi, Organik Kimya 2010-2013
Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl : Bosch San. ve Tic. A.Ş. 2010-2011
Akkim Kimya San. ve Tic. A.Ş. 2012-
İletişim (e-posta) : glcnrslnts@gmail.com