



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ HİBRİT 1,2,3-TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

SULTAN ONUR

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2023

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ HİBRİT 1,2,3-TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

SULTAN ONUR

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2023

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Sultan ONUR



Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 2022/3-25 M

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

**YENİ HİBRİT 1,2,3-TRIAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ
(DOKTORA TEZİ)**

SULTAN ONUR

ÖZET

Bu tez çalışmasında, 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi iki farklı çekirdek yapı üzerinden gerçekleştirilmiştir. Hidrokinon ve 4-substitüe fenol bileşikleri önce ilgili propargil türevlerine dönüştürüldü. Daha sonra bunların aril azidlerle metal katalize “klik reaksiyonu” sonucundan da 1,2,3-triazol iskeletine sahip yeni hibrit bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen 1,2,3-triazol hibrit türevlerinin yapıları yaygın spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmiştir. Ayrıca, **9e**, **15a**, **15h**, **18a** ve **18g** bileşiklerinin tek kristalleri elde edilmiş ve bu bileşiklerin molekül yapıları X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılmıştır.

Tüm bileşiklerin in vitro ortamda enzim inhibisyon, antioksidan aktiviteleri incelenmiş ve moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Belirlenen enzim inhibisyon aktivitelerine göre, **18e** ($IC_{50}=1.56 \mu M$) ve **9g** ($IC_{50}=1.57 \mu M$) bileşikleri standart Galantamin ve Donepezilden yaklaşık 6 kat, **5d** ($IC_{50}=1.71 \mu M$) ve **6d** ($IC_{50}=2.90 \mu M$) ise yaklaşık 5 ve 3 kat daha yüksek enzim inhibisyon aktivitesi sergilemişlerdir. Elde edilen diğer bileşikler de orta ile iyi düzeyde inhibisyon aktivitesi göstermişlerdir.

DPPH• radikal giderme aktivite sonuçlarına göre; **6b**, **6e**, **18f** ve **18g** bileşikleri β -karoten ’den daha yüksek aktivite sergilemişlerdir. ABTS•+ radikali giderme aktivite sonuçlarında ise, **6b**, **5d**, **5e**, **5c**, **6c**, **5a** ve **12e** bileşiklerinin β -karoten’den daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin detaylı olarak ADMET analizleri gerçekleştirilmiş ve genel olarak yüksek bir biyoyararlanım profiline sahip oldukları bulunmuştur. Moleküler yerleştirme çalışmalarından elde edilen sonuçlar, bileşiklerin yüksek bağlanma afinitelerine sahip olduğunu ve in vitro enzim aktivitesi deneylerinden elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler: Propargil, 1,2,3-triazol, konjugat, Anti-Alzheimer, antioksidan.

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı, Eylül / 2023

Danışman: Prof. Dr. Ferhan TÜMER

Sayfa sayısı: 298

SYNTHESIS OF NEW HYBRID 1,2,3-TRIAZOLE DERIVATIVES AND DETERMINATION OF SOME OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

(Ph.D THESIS)

SULTAN ONUR

ABSTRACT

In this thesis, the synthesis of 1,2,3-triazole derivatives was carried out through two different core structures. Hydroquinone and 4-substituted phenol compounds were first converted to the corresponding propargyl derivatives. Later, the synthesis of new hybrid compounds with a 1,2,3-triazole skeleton was carried out as a result of their metal-catalyzed “click reaction” with aryl azides. The structures of the 1,2,3-triazole hybrid derivatives synthesized have been characterized by common spectroscopic methods. In addition, single crystals of compounds **9e**, **15a**, **15h**, **18a** and **18g** were obtained and the molecular structures of these compounds were illuminated by X-ray diffraction method.

Enzyme inhibition and antioxidant activities of all compounds were studied in vitro and molecular modeling studies were performed. According to the determined enzyme inhibition activities, compounds **18e** ($IC_{50}=1.56\ \mu M$) and **9g** ($IC_{50}=1.57\ \mu M$) exhibited approximately 6 times higher enzyme inhibition activity than standard Galantamine and Donepezil, while **5d** ($IC_{50}=1.71\ \mu M$) and **6d** ($IC_{50}=2.90\ \mu M$) exhibited approximately 5 and 3 times higher enzyme inhibition activity. Other compounds obtained also showed moderate to good inhibitory activity.

According to the results of radical removal activity of DPPH•, compounds **6b**, **6e**, **18f** and **18g** exhibited higher activity than β -carotene. In the ABTS•+ radical removal activity results, it was determined that compounds **6b**, **5d**, **5e**, **5c**, **6c**, **5a** and **12e** have higher antioxidant activity than β -croten.

Detailed ADMET analyses of the synthesized compounds were performed and it was found that they generally have a high bioavailability profile. The results obtained from molecular placement studies have revealed that the compounds have high binding affinities and are compatible with the results obtained from in vitro enzyme activity experiments.

Keywords: Propargyl, 1,2,3-triazole, conjugate, anti-Alzheimer, antioxidant.

Kahramanmaraş Sutcu Imam University

Institute for Graduate Studies in Science and Technology

Department of Chemistry, September / 2023

Supervisor: Prof. Dr. Ferhan TÜMER

Page number: 298

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, maddi ve manevi her türlü sunduğu imkanlar dahilinde bu tezin ortaya çıkmasında büyük katkı sağlayan, herhangi bir sorunla karşılaştığımda her koşulda çok kıymetli vaktini bana ayıran, gelecekteki meslek hayatımda bilgi ve tecrübeleriyle bana rol model olacağını bildiğim çok değerli danışman hocam sayın **Prof. Dr. Ferhan TÜMER**'e,

Tez çalışmalarım süresince mesleki deneyimiyle bana her türlü konuda yardımcı olan ve tek kristallerini elde ettiğim moleküllerin yapılarının aydınlatılmasında desteğini esirgemeyen sayın hocam **Prof. Dr. Muhammet KÖSE**'ye, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle her zaman bana yol gösteren sayın hocam **Prof. Dr. Mehmet TÜMER**'e, ve ayrıca lisans eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bana aktaran **KSÜ Kimya Bölümü hocalarıma**,

Her konuda desteğini hissettiğim bilgi ve tecrübesini her daim bana aktaran ve ayrıca moleküler yerleştirme çalışmalarında oldukça büyük destek veren çok kıymetli hocam **Doç. Dr. Mustafa ÇEŞME**'ye, antioksidan çalışmalarında beni destekleyen sayın hocam **Doç. Dr. Fatma Betül ÖZGERİŞ**'e ve enzim inhibisyonu çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşım **Dr. Özge GÜNGÖR**'e ve eşi **Dr. Öğr. Üyesi Seyit Ali GÜNGÖR**'e,

Bu meşakkatli süreçte her türlü desteğiyle yanımda olan kuzenim **Elif EKER** ve çok kıymetli arkadaşım **Şeyma SARI**'ya,

Doktora eğitimim boyunca YÖK 100/2000 Doktora Burs Programı öncelikli alanlarda (Moleküler Farmakoloji ve İlaç Araştırmaları alt başlığı altında) burs desteği sağlayan **Yüksek Öğretim Kurumuna (YÖK)**'e,

Tez çalışmalarımda kullandığım sarf malzeme ve analizler için finansal destek sağlayan Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Başkanlığı'na (**BAP**'a) (Proje No: 2022/3-25 M),

Hayatım boyunca iyi ki tanışmışım diyeceğim, bana kattıkları her türlü değerler ile onlara minnettar olacağım, değeri kelimelere sığmayan çok kıymetli arkadaşım, rahmetli **Dr. İrfan ŞAHİN** ve kardeşten öte eşi rahmetli **Zeynep Şahin**'e,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve maddi ve manevi desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen başta rahmetli babam **Abuzer ERGEN**'e, canım annem **Kadriye UNUR**'a ve çok kıymetli **ailem**'e,

Her türlü desteğiyle yanımda olan sevgili eşim **Arifcan ONUR**'a

Gözlerine her baktığımda şükrettiğim sevgili kızlarım **Elizan** ve **Elvin**'e

Teşekkür ederim.

Sultan ONUR

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
EK ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvi
1 GİRİŞ	1
1.1 İlaç ve tarihçesi	1
1.2 Heterosiklik bileşikler ve kullanım alanları.....	2
1.3 Propargil bileşikleri.....	3
1.4 Triazoller.....	6
1.4.1 1,2,3-Triazoller	6
1.4.2 Triazollerin sentez yöntemleri	9
1.4.2.1 Metal katalizli 1,2,3-triazol sentezi.....	10
1.4.2.2 Metal içermeyen 1,2,3-triazol sentezi.....	11
1.4.3 Triazollerin biyolojik aktiviteleri.....	14
1.5 Alzheimer hastalığı	29
2 ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	35
3 MATERYAL VE METOT.....	47
3.1 Materyal	47
3.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler	47
3.1.2 Kullanılan cihazlar.....	48
3.2 Metot.....	49
3.3 Propargil bileşiklerinin sentezi (2,8,11,14,17).....	50
3.3.1 1,4-bis(prop-2-in-1-iloksi)benzen (2) bileşiğinin sentezi.....	50
3.3.2 1-metil-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzen (8) bileşiğinin sentezi.....	51
3.3.3 1-metoksi-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzen (11) bileşiğinin sentezi	52
3.3.4 1-kloro-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzen (14) bileşiğinin sentezi	52
3.3.5 1-nitro-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzen (17) bileşiğinin sentezi	53
3.4 Azid bileşiklerinin sentezi (4a-h).....	54

3.5	Konjugat bileşiklerinin sentezi	57
3.5.1	Hidrokinon temelli konjugat bileşiklerinin sentezi	57
3.5.2	Fenol temelli konjugat bileşiklerinin sentezi.....	62
3.6	X-ışını kırınım yöntemi kullanılarak yapıların aydınlatılması.....	75
3.7	AChE and BuChE inhibisyon çalışmaları	75
3.8	Enzim kinetiği çalışmaları	76
3.9	Antioksidan aktivite çalışmaları	76
3.9.1	İstatiksel analiz	77
3.10	ADMET çalışmaları	77
3.11	Moleküler yerleştirme çalışmaları.....	78
3.11.1	Yerleştirme çalışmalarının validasyonu.....	78
4	BULGULAR VE TARTIŞMA.....	80
4.1	Sentezlenen bileşiklerin FTIR spektrumlarının incelenmesi	81
4.2	Sentezlenen Bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumlarının İncelenmesi.....	85
4.3	Bileşiklerinin moleküler yapıları	99
4.4	Bileşiklerin enzim inhibisyon aktiviteleri	103
4.5	Enzim kinetiği bulguları	108
4.6	Antioksidan aktivite bulguları	118
4.7	ADMET Sonuçları	131
4.8	Moleküler yerleştirme sonuçları	153
5	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	158
	KAYNAKLAR	161
	EKLER	191
6	ÖZGEÇMİŞ	294

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Ürik asitten alloksan eldesi.	2
Şekil 1.2 Bazı bilinen heterosiklik bileşikler.....	3
Şekil 1.3 Propargil grubu içeren bazı biyoaktif moleküller.....	4
Şekil 1.4 Propargil bileşiklerinin bazı sentetik dönüşümleri ([29].....	5
Şekil 1.5 Nicholas reaksiyonu.	5
Şekil 1.6 Triazol bileşiklerinin izomerik formları [45].	6
Şekil 1.7 Amid ve 1,2,3-triazol halkasının elektronik benzerliği.....	7
Şekil 1.8 1,2,3-triazol halkasının tautomerik formu.....	7
Şekil 1.9 Huisgen reaksiyonu.	8
Şekil 1.10 Bakır katalizli Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyon mekanizması [65]... 9	
Şekil 1.11 Katalizli ve katalizsiz azid-alkin siklokatılmanın karşılaştırılması [67,68].	9
Şekil 1.12 Bazı metal katalizli 1,2,3-triazol sentez yöntemleri [53].	10
Şekil 1.13 1,2,3-triazol çekirdeği barındıran bazı tıbbi moleküller.....	16
Şekil 1.14 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-alzheimer biyoaktif bileşikler.	17
Şekil 1.15 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-bakteriyel bileşikler.....	18
Şekil 1.16 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-diyabetik bileşikler.....	19
Şekil 1.17 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-enflamatuar biyoaktif bileşikler.....	20
Şekil 1.18 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı antifungal biyoaktif bileşikler.	21
Şekil 1.19 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı antikanser biyoaktif bileşikler.	22
Şekil 1.20 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-kovülsan biyoaktif bileşikler.....	23
Şekil 1.21 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-malarial biyoaktif bileşikler.	24
Şekil 1.22 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-mikrobiyal biyoaktif bileşikler.....	25
Şekil 1.23 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-oksidan biyoaktif bileşikler.....	26
Şekil 1.24 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-tüberküloz biyoaktif bileşikler.	27
Şekil 1.25 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı antiviral biyoaktif bileşikler.	28
Şekil 1.26 Alzheimer hastalığının belirtileri.....	30
Şekil 1.27 Sağlıklı ve Alzheimer'lı beyin hücresi.....	31
Şekil 2.1 Yeni flukonazol bazlı 1,2,3-triazol hibrit bileşiği.	35
Şekil 2.2 Yeni 4-amino-3-merkapt 1,2,4-triazol motifli bileşik.....	36
Şekil 2.3 propargil-eter bazlı antranilik diamid türevi.	36
Şekil 2.4 Yeni 1,2,3-triazol türevli bileşikler.	37
Şekil 2.5 Yeni nitrotriazol ve piperazin etanol parçalarını içeren triazol hibrit bileşikleri. 37	

Şekil 2.6 3-asetilbetulin ve betulone parçası taşıyan yeni 1,2,3-triazol türevi.	38
Şekil 2.7 Propargil modifiyeli purin deoksinükleozit bileşiği.	38
Şekil 2.8 Kromenon karboksamid bazlı 1,2,3-triazol hibrit bileşiği.	39
Şekil 2.9 5,6-difenil triazin-tio metil 1,2,3-triazol hibrit bileşikleri.	39
Şekil 2.10 Yeni 1,2,3-triazol bazlı hibrit bileşik.	40
Şekil 2.11 Yeni 1,4-disubstitüe 1,2,3-Triazol türevi.	40
Şekil 2.12 Propargil grubu içeren bir benzaldehit türevi.	41
Şekil 2.13 Yeni piridoksin bazlı 1,2,3-triazol türevi.	41
Şekil 2.14 Yeni ftalonitril bazlı 1,2,3-triazol hibrit bileşiği.	42
Şekil 2.15 Yeni 4,5-difenil-imidazol esaslı 1,2,3-triazol hibrit bileşiği.	42
Şekil 2.16 Yeni 1,2,3-triazol bileşiği.	43
Şekil 2.17 Yapısında bis ve trisfosfin bulunan yeni 1,2,3-triazol türevi.	43
Şekil 2.18 Yeni 1,4-disubstitue 1,2,3-triazol hibrit türevi.	43
Şekil 2.19 Yeni hekzaflorokarbinol içeren 1,2,3-triazol hibrit bileşiği.	44
Şekil 2.20 Yeni dinitrofenilpirazol bazlı 1,2,3-triazol türevi.	45
Şekil 2.21 Yeni totarol temelli 1,2,3-triazol hibrit türevi.	45
Şekil 2.22 Yeni halo-fenil 1,2,3-triazol benzoksazepin konjugatı.	46
Şekil 2.23 Yeni tiyofen ve triazol halkaları barındıran benzimidazol türevi.	46
Şekil 3.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin sentez şeması.	49
Şekil 3.2 Propargil bileşiklerinin sentez reaksiyonu.	50
Şekil 3.3 1,4-bis(prop-2-yn-1-yloxy)benzene bileşiğinin yapısı.	50
Şekil 3.4 1-methyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene bileşiğinin yapısı.	51
Şekil 3.5 1-methoxy-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene bileşiğinin yapısı.	52
Şekil 3.6 1-chloro-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene bileşiğinin yapısı.	52
Şekil 3.7 1-nitro-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene bileşiğinin yapısı.	53
Şekil 3.8 Azid bileşiklerinin sentez reaksiyonu.	54
Şekil 3.9 4a bileşiğinin yapısı.	54
Şekil 3.10 4b bileşiğinin yapısı.	55
Şekil 3.11 4c bileşiğinin yapısı.	55
Şekil 3.12 4d bileşiğinin yapısı.	55
Şekil 3.13 4e bileşiğinin yapısı.	55
Şekil 3.14 4f bileşiğinin yapısı.	56
Şekil 3.15 4g bileşiğinin yapısı.	56
Şekil 3.16 4h bileşiğinin yapısı.	56

Şekil 3.17 Hidrokinon temelli konjugat bileşiklerinin sentez reaksiyonu	57
Şekil 3.18 5a bileşiğinin yapısı.....	57
Şekil 3.19 5b bileşiğinin yapısı.	58
Şekil 3.20 5c bileşiğinin yapısı.....	58
Şekil 3.21 5d bileşiğinin yapısı.	59
Şekil 3.22 5e bileşiğinin yapısı.....	59
Şekil 3.23 6a bileşiğinin yapısı.....	60
Şekil 3.24 6b bileşiğinin yapısı.	60
Şekil 3.25 6c bileşiğinin yapısı.....	61
Şekil 3.26 6d bileşiğinin yapısı.	61
Şekil 3.27 6e bileşiğinin yapısı.....	62
Şekil 3.28 Fenol temelli konjugat bileşiklerinin sentez reaksiyonu.	62
Şekil 3.29 9a bileşiğinin yapısı.....	63
Şekil 3.30 9b bileşiğinin yapısı.	63
Şekil 3.31 9c bileşiğinin yapısı.....	64
Şekil 3.32 9d bileşiğinin yapısı.	64
Şekil 3.33 9e bileşiğinin yapısı.....	64
Şekil 3.34 9f bileşiğinin yapısı.	65
Şekil 3.35 9g bileşiğinin yapısı.	65
Şekil 3.36 9h bileşiğinin yapısı.	66
Şekil 3.37 12a bileşiğinin yapısı.....	66
Şekil 3.38 12e bileşiğinin yapısı.....	67
Şekil 3.39 12f bileşiğinin yapısı.	67
Şekil 3.40 12g bileşiğinin yapısı.	67
Şekil 3.41 12h bileşiğinin yapısı.	68
Şekil 3.42 15a bileşiğinin yapısı.....	68
Şekil 3.43 15b bileşiğinin yapısı.	69
Şekil 3.44 15c bileşiğinin yapısı.....	69
Şekil 3.45 15d bileşiğinin yapısı.	69
Şekil 3.46 15e bileşiğinin yapısı.....	70
Şekil 3.47 15f bileşiğinin yapısı.	70
Şekil 3.48 15g bileşiğinin yapısı.	71
Şekil 3.49 15h bileşiğinin yapısı.	71
Şekil 3.50 18a bileşiğinin yapısı.....	72

Şekil 3.51 18b bileşiğinin yapısı.	72
Şekil 3.52 18c bileşiğinin yapısı.	72
Şekil 3.53 18d bileşiğinin yapısı.	73
Şekil 3.54 18e bileşiğinin yapısı.	73
Şekil 3.55 18f bileşiğinin yapısı.	73
Şekil 3.56 18g bileşiğinin yapısı.	74
Şekil 3.57 18h bileşiğinin yapısı.	74
Şekil 3.58 4EY7 için moleküler yerleştirme protokolünün doğrulanması.	79
Şekil 3.59 4DBS için moleküler yerleştirme protokolünün doğrulanması.	79
Şekil 4.1 Hidrokinon temelli konjugat bileşiklerinin sentez şeması.	80
Şekil 4.2 Fenol temelli konjugat bileşiklerinin sentez şeması.	81
Şekil 4.3 2, 4c, 5c bileşiklerinin FTIR spektrumu.	83
Şekil 4.4 8, 4g, 9g bileşiklerinin FTIR spektrumu.	84
Şekil 4.5 8 bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.	86
Şekil 4.6 5a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	88
Şekil 4.7 6a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	90
Şekil 4.8 9f bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	92
Şekil 4.9 12e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	94
Şekil 4.10 15g bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	96
Şekil 4.11 18h bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	98
Şekil 4.12 9e, 15a, 15h, 18a ve 18g bileşiklerinin moleküler yapıları.	100
Şekil 4.13 15a bileşiğinin paketlenme diyagramı.	101
Şekil 4.14 18g bileşiğinin paketlenme diyagramı.	101
Şekil 4.15 5d'nin AChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, 5d'nin AChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.	110
Şekil 4.16 15g'nin BChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, 15g'nin BChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.	111
Şekil 4.17 9g'nin AChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, 9g' AChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.	112
Şekil 4.18 18e'nin AChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, 18e'nin AChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.	113
Şekil 4.19 15b'nin AChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, 15b'nin AChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.	114

Şekil 4.20 5a'nın BChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, 5a'nın BChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.	115
Şekil 4.21 12h'nin BChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, 12h'nin BChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.	116
Şekil 4.22 18h'nin BChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, 18h'nin BChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.	117
Şekil 4.23 5a-e bileşiklerinin ABTS•+ ve DPPH• radikal giderme aktivite grafiği.	122
Şekil 4.24 6a-e bileşiklerinin ABTS•+ ve DPPH• radikal giderme aktivite grafiği.	123
Şekil 4.25 9a-h bileşiklerinin ABTS•+ ve DPPH• radikal giderme aktivite grafiği.	124
Şekil 4.26 12a, 12e-h bileşiklerinin ABTS•+ ve DPPH• radikal giderme aktivite grafiği.	125
Şekil 4.27 15a-h bileşiklerinin ABTS•+ ve DPPH• radikal giderme aktivite grafiği.	126
Şekil 4.28 18a-h bileşiklerinin ABTS•+ ve DPPH• radikal giderme aktivite grafiği.	127
Şekil 4.29 Hidrokinon serisi bileşiklerin biyoyararlanım radar grafikleri.	143
Şekil 4.30 Metil Fenol serisi bileşiklerin biyoyararlanım radar grafikleri.	143
Şekil 4.31 Metoksi Fenol serisi bileşiklerin biyoyararlanım radar grafikleri.	144
Şekil 4.32 Klor Fenol serisi bileşiklerin biyoyararlanım radar grafikleri.	144
Şekil 4.33 Nitro Fenol serisi bileşiklerin biyoyararlanım radar grafikleri.	145
Şekil 4.34 Hidrokinon serisi bileşiklerin haşlanmış yumurta diyagramı.	146
Şekil 4.35 Metil Fenol serisi bileşiklerin haşlanmış yumurta diyagramı.	147
Şekil 4.36 Metoksi Fenol serisi bileşiklerin haşlanmış yumurta diyagramı.	147
Şekil 4.37 Klor Fenol serisi bileşiklerin haşlanmış yumurta diyagramı.	148
Şekil 4.38 Nitro Fenol serisi bileşiklerin haşlanmış yumurta diyagramı.	148
Şekil 4.39 4EY7 aktif bağlanma bölgeleri ve yerleşik ligand donepezil'in kenetlenme konumu.	154
Şekil 4.40 4BDS aktif bağlanma bölgeleri ve yerleşik ligand takrin'in kenetlenme konumu.	154
Şekil 4.41 6d bileşiğinin AChE'nin aktif bölgesindeki etkileşimleri.	156
Şekil 4.42 6e bileşiğinin BuChE'nin aktif bölgesindeki etkileşimleri.	158

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....	47
Çizelge 3.2 Kullanılan cihazlar	48
Çizelge 4.1 Bileşiklerin kristallografik verileri.	102
Çizelge 4.2 Hidrokinon temelli bileşiklerin AChE ve BuChE enzim inhibisyon parametreleri.....	105
Çizelge 4.3 Fenol temelli bileşiklerin AChE ve BuChE enzim inhibisyon parametreleri.	107
Çizelge 4.4 AChE ve BuChE için bileşiklerin K_i değerleri.....	118
Çizelge 4.5 Hidrokinon temelli bileşiklerin ABTS $\bullet^+$ ve DPPH $\bullet$ radikal giderme sonuçları	120
Çizelge 4.6 Fenol temelli bileşiklerin ABTS $\bullet^+$ ve DPPH $\bullet$ radikal giderme IC_{50} sonuçları	121
Çizelge 4.7 Bileşiklerin CUPRAC metodu ile Cu^{2+} indirgeme kapasite parametreleri. ...	129
Çizelge 4.8 Bileşiklerin CUPRAC metodu ile Cu^{2+} indirgeme kapasite parametreleri. ...	130
Çizelge 4.9 Hidrokinon serisi bileşiklerin fizikokimyasal, farmakokinetik ve ilaca-benzer özellikleri.	137
Çizelge 4.10 Metil Fenol serisi bileşiklerin fizikokimyasal, farmakokinetik ve ilaca-benzer özellikleri.	138
Çizelge 4.11 Metoksi Fenol serisi bileşiklerin fizikokimyasal, farmakokinetik ve ilaca-benzer özellikleri.	139
Çizelge 4.12 Klor Fenol serisi bileşiklerin fizikokimyasal, farmakokinetik ve ilaca-benzer özellikleri.	140
Çizelge 4.13 Nitro Fenol serisi bileşiklerin fizikokimyasal, farmakokinetik ve ilaca-benzer özellikleri.	141
Çizelge 4.14 Hidrokinon temelli bileşiklerin in siliko toksisite tahmin sonuçları.	151
Çizelge 4.15 Fenol temelli bileşiklerin in siliko toksisite tahmin sonuçları.....	152
Çizelge 4.16 Bileşiklerin AChE (4EY7) enzimi için moleküler yerleştirme sonuçları.....	155
Çizelge 4.17 BuChE (4BDS) enzimi için moleküler yerleştirme sonuçları.....	157

EK ŞEKİLLER DİZİNİ

Ek Şekil 1 2 bileşiğine ait FTIR spektrumu.	192
Ek Şekil 2 8 bileşiğine ait FTIR spektrumu.	193
Ek Şekil 3 11 bileşiğine ait FTIR spektrumu.	194
Ek Şekil 4 14 bileşiğine ait FTIR spektrumu.	195
Ek Şekil 5 17 bileşiğine ait FTIR spektrumu.	196
Ek Şekil 6 4a bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	197
Ek Şekil 7 4b bileşiğine ait FTIR spektrumu.	198
Ek Şekil 8 4c bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	199
Ek Şekil 9 4d bileşiğine ait FTIR spektrumu.	200
Ek Şekil 10 4e bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	201
Ek Şekil 11 4f bileşiğine ait FTIR spektrumu.	202
Ek Şekil 12 4g bileşiğine ait FTIR spektrumu.	203
Ek Şekil 13 4h bileşiğine ait FTIR spektrumu.	204
Ek Şekil 14 5a bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	205
Ek Şekil 15 5b bileşiğine ait FTIR spektrumu.	206
Ek Şekil 16 5c bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	207
Ek Şekil 17 5d bileşiğine ait FTIR spektrumu.	208
Ek Şekil 18 5e bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	209
Ek Şekil 19 6a bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	210
Ek Şekil 20 6b bileşiğine ait FTIR spektrumu.	211
Ek Şekil 21 6c bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	212
Ek Şekil 22 6d bileşiğine ait FTIR spektrumu.	213
Ek Şekil 23 6e bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	214
Ek Şekil 24 9a bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	215
Ek Şekil 25 9b bileşiğine ait FTIR spektrumu.	216
Ek Şekil 26 9c bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	217
Ek Şekil 27 9d bileşiğine ait FTIR spektrumu.	218
Ek Şekil 28 9e bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	219
Ek Şekil 29 9f bileşiğine ait FTIR spektrumu.	220
Ek Şekil 30 9g bileşiğine ait FTIR spektrumu.	221
Ek Şekil 31 9h bileşiğine ait FTIR spektrumu.	222
Ek Şekil 32 12a bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	223

Ek Şekil 33 12b bileşiğine ait FTIR spektrumu.	224
Ek Şekil 34 12c bileşiğine ait FTIR spektrumu.	225
Ek Şekil 35 12d bileşiğine ait FTIR spektrumu.	226
Ek Şekil 36 12e bileşiğine ait FTIR spektrumu.	227
Ek Şekil 37 12f bileşiğine ait FTIR spektrumu.	228
Ek Şekil 38 12g bileşiğine ait FTIR spektrumu.	229
Ek Şekil 39 12h bileşiğine ait FTIR spektrumu.	230
Ek Şekil 40 15a bileşiğine ait FTIR spektrumu.	231
Ek Şekil 41 15b bileşiğine ait FTIR spektrumu.	232
Ek Şekil 42 15c bileşiğine ait FTIR spektrumu.	233
Ek Şekil 43 15d bileşiğine ait FTIR spektrumu.	234
Ek Şekil 44 15e bileşiğine ait FTIR spektrumu.	235
Ek Şekil 45 15f bileşiğine ait FTIR spektrumu.	236
Ek Şekil 46 15g bileşiğine ait FTIR spektrumu.	237
Ek Şekil 47 15h bileşiğine ait FTIR spektrumu.	238
Ek Şekil 48 18a bileşiğine ait FTIR spektrumu.	239
Ek Şekil 49 18b bileşiğine ait FTIR spektrumu.	240
Ek Şekil 50 18c bileşiğine ait FTIR spektrumu.	241
Ek Şekil 51 18d bileşiğine ait FTIR spektrumu.	242
Ek Şekil 52 18e bileşiğine ait FTIR spektrumu.	243
Ek Şekil 53 18f bileşiğine ait FTIR spektrumu.	244
Ek Şekil 54 18g bileşiğine ait FTIR spektrumu.	245
Ek Şekil 55 18h bileşiğine ait FTIR spektrumu.	246
Ek Şekil 56 2 bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	247
Ek Şekil 57 8 bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	248
Ek Şekil 58 11 bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	249
Ek Şekil 59 14 bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	250
Ek Şekil 60 17 bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	251
Ek Şekil 61 5a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	252
Ek Şekil 62 5b bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	253
Ek Şekil 63 5c bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	254
Ek Şekil 64 5d bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	255
Ek Şekil 65 5e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	256
Ek Şekil 66 6a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	257

Ek Şekil 67 6b bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	258
Ek Şekil 68 6c bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	259
Ek Şekil 69 6d bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	260
Ek Şekil 70 6e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	261
Ek Şekil 71 9a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	262
Ek Şekil 72 9b bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	263
Ek Şekil 73 9c bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	264
Ek Şekil 74 9d bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	265
Ek Şekil 75 9e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	266
Ek Şekil 76 9f bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	267
Ek Şekil 77 9g bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	268
Ek Şekil 78 9h bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	269
Ek Şekil 79 12a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	270
Ek Şekil 80 12b bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	271
Ek Şekil 81 12c bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	272
Ek Şekil 82 12d bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	273
Ek Şekil 83 12e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	274
Ek Şekil 84 12f bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	275
Ek Şekil 85 12g bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	276
Ek Şekil 86 12h bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	277
Ek Şekil 87 15a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	278
Ek Şekil 88 15b bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	279
Ek Şekil 89 15c bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	280
Ek Şekil 90 15d bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	281
Ek Şekil 91 15e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	282
Ek Şekil 92 15f bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	283
Ek Şekil 93 15g bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	284
Ek Şekil 94 15h bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	285
Ek Şekil 95 18a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	286
Ek Şekil 96 18b bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	287
Ek Şekil 97 18c bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	288
Ek Şekil 98 18d bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	289
Ek Şekil 99 18e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	290
Ek Şekil 100 18f bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.	291

Ek Şekil 101 18g bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	292
Ek Şekil 102 18h bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	293



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C:	Santigrat derece
v:	Frekans
g:	Gram
δ:	Kimyasal kayma
mL:	Mililitre
mmol:	Milimol
cm:	Santimetre
μL:	Mikrolitre
μg:	Mikrogram
İTK:	İnce tabaka kromatografisi
E.N:	Erime noktası
MA:	Molekül ağırlığı
%:	Yüzde
THF:	Tetrahidrofuran
MeOH:	Metil alkol
EtOH:	Etil alkol
CH ₂ Cl ₂ :	Diklorometan
DMSO:	Dimetilsülfoksit
NaHCO ₃	Sodyumbikarbonat
NaOH:	Sodyumhidroksit
CDCl ₃ :	Dötero kloroform
d ₆ -DMSO:	Dötero dimetilsülfoksit
¹ H-NMR:	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹³ C-NMR:	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
FT-IR:	Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
XRD:	X-ışını
HIV:	AIDS'e yol açan virüs
IC ₅₀ :	%50 inhibisyon için gerekli olan ilaç konsantrasyonu
Aβ:	Amiloid-β
BHT:	Bütilhidroksitoluen
ACh:	Asetilkolin

BuChE:	Bütirilkolin esteraz
BACE-1	Beta-sekretaz 1 proteini
MCF-7:	Meme kanseri hücre hattı
Caco-2:	İnsan Kolon kanseri hücre hattı
A549:	Akciğer kanseri hücre hattı
H1299:	Akciğer kanseri hücre hattı
PC3:	Prostat kanseri hücre hattı
HL-60:	İnsan Lösemi hücre dizisi
HeLa:	Rahim ağzı kanseri hücre hattı
C-32:	Cilt kanseri hücre hattı
T-47D:	Meme kanseri hücre hattı
SNB-19:	İnsan beyni tümörü hücre dizisi
HT-1080:	İnsan fibrosarkom hücre hattı

1 GİRİŞ

1.1 İlaç ve tarihçesi

Canlı hücre üzerinde meydana getirdiği tesir ile bir hastalığın iyileştirilmesi veya semptomlarının azaltılması amacıyla tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan, canlılara çeşitli formlarda ve değişik uygulama yöntemleri ile verilen doğal, sentetik veya yarı sentetik preparatlara ilaç adı verilir. İlaçlar üretimlerine göre orijinal ve jenerik ilaç olmak üzere ikiye ayrılır. Uzun araştırmalar ve klinik çalışmalar sonucunda belli bir hastalık üzerinde olumlu etki yaptığı kanıtlanmış temeli patentli bir moleküle dayanan ve daha önceden benzeri olmayan yeni ilaçlara orijinal ilaç, etken maddesinin patent süresi dolmuş ve birden çok firmanın üretebildiği ilaçlara jenerik ilaç denir.

İlaç tarihi şifacılığa, kocakarı karışımlarına ve Şamanizm'e dayanmaktadır. Eski çağlarda çeşitli otlar kaynatılarak veya yakılarak elde edilen sıvılar ya da direkt olarak otlar hiçbir işlem uygulanmadan hastalıkların tedavisinde kullanılıyordu. O dönemlerde bitkilerin yararları daha çok deneme yanılma yöntemiyle bulunmaktaydı. İlaçların önemli bir kısmı, farklı bitkisel ve hayvansal ürünlerin karışımı şeklindeydi. İlaçlara dair bilinen en eski belgenin M.Ö. 2200 yılında Sümerlilere ait olduğu bilinmektedir [1,2].

İlk çağlardan beri sezgi veya tesadüfi gözlemlere dayalı olan doğal ürünlerden elde edilen ilaç keşif süreci bugün yerini deneme yanılma yoluyla ve uzun klinik çalışmalar sonucunda etkili olduğu gözlenen sentetik ilaçlara bırakmıştır. Doğada bulunan bazı bitkisel veya hayvansal maddelerin biyolojik aktivitelerinin anlaşılması ve hastalıkların mikrobiyolojik temelini kabul edilmesi ile ilaç keşfi çalışmalarının kapısı aralanmıştır ve bu çalışmaların ilk adımını hedef molekül/moleküllerin sentezi oluşturmaktadır. Elde edilen moleküllerin çeşitli hastalıklara karşı biyolojik aktivitelerinin olup olmadığı birtakım testler sonucunda belirlenmektedir. Yapılan testler neticesinde, kayda değer sonuçlar elde edilirse eğer bu çalışmaların devamı sürdürülebilmekte ve başarılı olunduğu takdirde ilaç olarak piyasaya sürülmektedirler. Ancak, teknolojinin hızla ilerlemesi ile beraberinde gelen sağlık sorunları, günümüzde yine insanların doğa ve doğala dönüş eğilimlerini tercih etmelerine sebep olmaktadır [3]. Ancak her doğal ürün yalnızca tedavi edici özellikte değil, kimi zamanda oldukça toksik etkiye de sahip olabilmektedir [4,5].

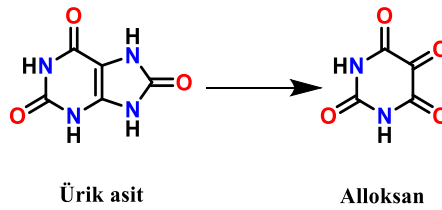
Tabiatta bulunan bitkisel ya da hayvansal kaynaklı ilaçların araştırılması sonucunda yapısında hetero atomların bulunduğu siklik bileşiklerin ilaç endüstrisi için büyük önem arz ettiği görülmektedir. Özellikle yapısında S, O ve N bulunan heterosiklik bileşiklerin

etkili biyolojik aktiviteye sahip olması bilim dünyasının dikkatini çekmiştir [6]. Bu sebeple düşük toksisite, daha az yan etki ve yüksek biyolojik etkinlik gösterecek yeni ilaçlara daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır.

1.2 Heterosiklik bileşikler ve kullanım alanları

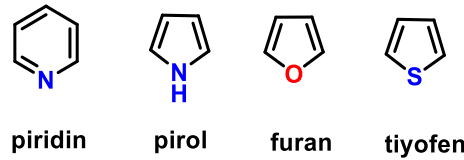
Halkalı yapılarda, halkayı oluşturan atomlar karbon atomları ile heteroatomlardan ibaret ise bu yapılara heterosiklik bileşikler denir. Siklik kelimesi bir halka yapısının mevcut olduğu, hetero ön eki ise bu halkada karbon atomu dışında en az bir tane heteroatom ihtiva ettiği anlamına gelmektedir ve bundan dolayı bu bileşikler heterosiklik bileşikler olarak adlandırılırlar. Heterosiklik kimyanın tarihi organik kimyanın gelişimi ile 1800’lü yılların başlarında başlamıştır. Bu yıllarda dikkat çeken bazı gelişmeler şu şekildedir [7].

- 1818: Brugnatelli, ürik asitten alloksanı izole etti.
- 1832: Dobereiner, nişastayı sülfürik asitle işleyerek furfural (bir furan türevi) elde etti.
- 1834: Runge, kemiklerin kuru kuruya damıtılmasından pirolü elde etti.
- 1906: Friedlander, indigo boyasını sentetik yoldan elde ederek sentetik kimyanın büyük bir tarım endüstrisinin yerini almasının yolunu açtı.
- 1936: Treibs, ham petrolden klorofil türevlerini izole ederek petrolün biyolojik kökenini açıkladı.
- 1951: Genetik koddaki heterosiklik bileşiklerin rolünü vurgulayan Chargaffın kurallarını açıkladı.



Şekil 1.1 Ürik asitten alloksan eldesi.

Heterosiklik bileşikler, organik bileşiklerin büyük bir sınıfını oluştururlar. En yaygın heterosiklikler, beş veya altı üyeli halkalara sahip olan ve azot (N), oksijen (O) veya kükürt (S) heteroatomlarını içeren bileşiklerdir ve bunlar arasında en iyi bilinenler basit heterosiklik bileşiklerden olan her biri beş üyeli pirol, furan ve tiyofen ve altı üyeli piridindir [8].



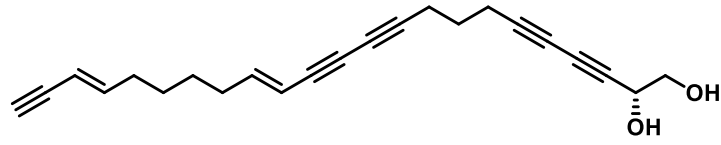
Şekil 1.2 Bazı bilinen heterosiklik bileşikler.

Heteroatomların varlığı, bu bileşiklere genellikle tüm karbon halkası analoglarından oldukça farklı fiziksel ve kimyasal özellikler kazandırmaktadır. Hem sentetik hem de doğal çok sayıda heterosiklik bileşik farmakolojik olarak aktif ve klinik olarak kullanımda olduklarından dolayı tüm canlı hücrelerin metabolizması için hayati önem taşır. Tesadüfi olarak keşfedilen ve ilk antibiyotik olarak bilinen penisilinin yapısında da heterosiklik parça mevcuttur ve hetero atom içeren bu siklik yapılar, başka organik moleküllerin sentezlerinde ara basamaklarda kullanılmaları nedeniyle büyük önem taşırlar [7]. Veterinerlik ürünleri, tarım kimyasalları ve farmasötik ilaçlar gibi oldukça geniş bir uygulama alanına sahiptirler [9,10]. N-heterosiklikler, birden fazla hastalıkta oldukça aktif bileşikler olduklarından birçok biyolojik araştırmalar için çok önemlidirler [11]. Bu halka sistemine sahip bileşikler ayrıca hemoglobin, DNA, RNA, hormonlar, vitaminler ve daha çok sayıda biyolojik molekülde ana iskelet olarak bulunurlar. Ayrıca, bu yapılara çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmak suretiyle FDA tarafından onaylanan birçok ilaç molekülünde rastlanmaktadır [12–15]. Bunlara ilaveten, N-heterosiklik bileşikler, antifungal, antienflamatuar, antibakteriyel, antioksidan, antikonvülsan, antialerjik, enzim inhibitörleri, herbisidal aktivite, anti HIV, antidiyabetik, antikanser aktivite, böcek öldürücü ajanlar gibi birçok biyolojik aktivitelere sahiptir [16–18].

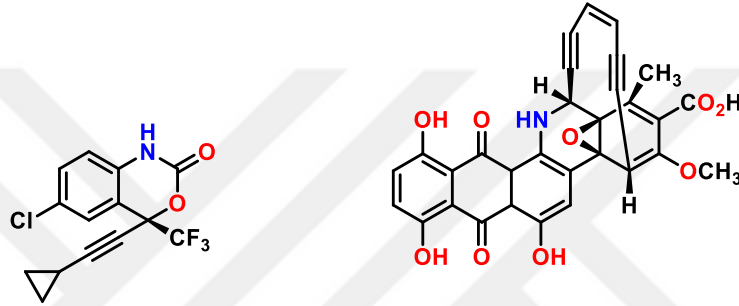
1.3 Propargil bileşikleri

Terminal alkinlerin bir elektrofilik karbon merkezi ile reaksiyonundan kolayca hazırlanan ve yapısında 2-propinil fonksiyonel grubu içeren bileşikler grubu propargilik bileşikler olarak adlandırılır. Propargil bileşiklerinin çok yönlü olması, bünyesinde π -nükleofilik karaktere sahip üçlü bağ olması ve bu bağa oldukça asidik bir terminal asetilenik hidrojen atomunun eşlik etmesi bu yapıları daha ileri kimyasal dönüşümler için vazgeçilmez bir fonksiyonel grup haline dönüştürmüş ve sentetik olarak faydasını daha da artırmıştır. Ayrıca, propargilik bileşikler organik sentezdeki önemli ve kullanımı en kolay substrat sınıflarından birini barındırır [19,20]. Antikanser, antitümör, antifungal, antibiyotik, antitüberküloz gibi birçok aktivite gösteren çeşitli ilaç moleküllerinin yapısında bulunan,

bünyesinde propargil grubu barındıran bileşikler farmakofor grup olarak oldukça önemli işleve sahip olduklarından dolayı tıbbi kimyada dikkat çeken molekül grubu haline gelmiştir [21–26]. Yapısında propargilik alt birimi içeren doğal ürünler, bazı önemli kimyasallar ve sentetik farmasötikler literatüre sunulmuştur. Bunlardan bazıları **Şekil 1.3'** de gösterilmiştir [20,27].



Siphonodiol

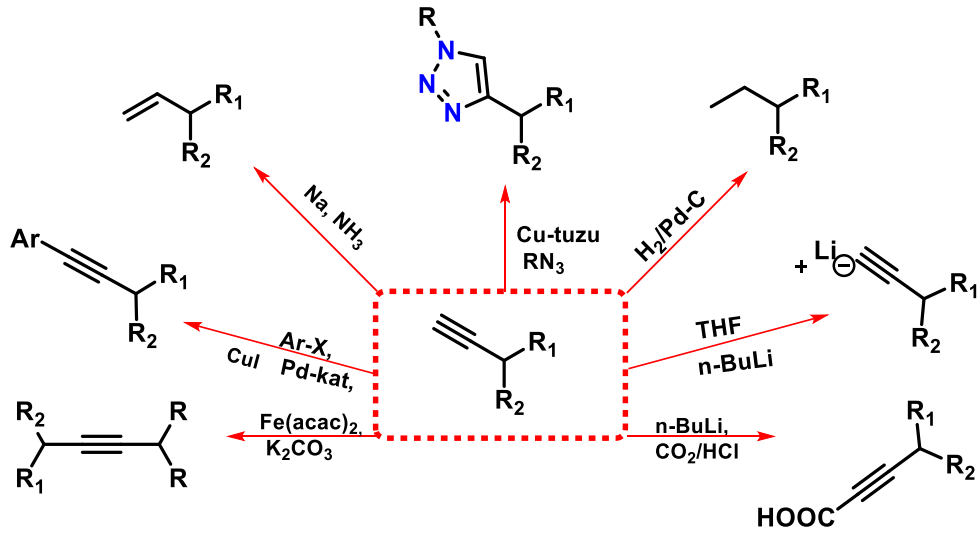


Efavirenz

Dynemicin A

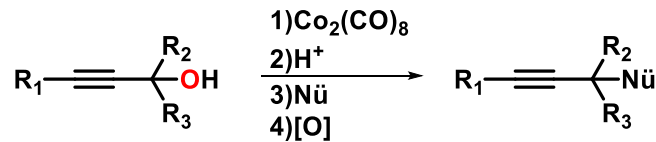
Şekil 1.3 Propargil grubu içeren bazı biyoaktif moleküller.

Alkin fonksiyonel kısmının oldukça nükleofilik olması, terminal hidrojen atomunun da asidik olması ile birlikte propargil alt birimi, katalitik hidrojenasyon yöntemi ile doymuş ürünlerin sentezine olanak sağlamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla çeşitli propargilik bileşiklerinin dönüşümleri tanımlanmıştır ve heterosiklik bileşiklerde bunlardan bir tanesidir [28].



Şekil 1.4 Propargil bileşiklerinin bazı sentetik dönüşümleri [29].

Heterosiklik bileşiklerin sentezi için ekonomik ve etkili yolların geliştirilmesi günümüzde dikkat çeken bir araştırma alanı yaratmıştır. Çok sayıda sentetik dönüşüm metotları arasında, geçiş metali katalizli reaksiyonlar en dikkat çekici yöntemler arasına girmiştir. Çünkü bu reaksiyonlar, ılımlı koşullar sağlandığında kolaylıkla başlangıç malzemelerinden direkt olarak karmaşık moleküller oluşturabilirler [30]. Propargilik bileşiklerinin geçiş metali katalizörü kullanılarak çeşitli nükleofillerle reaksiyona sokulması, aromatik heterosiklik bileşikler elde etmede dikkat çeken bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır [19,31]. Pd, Ni, Ru, Rh, Os, Au, Ag, Cu, Fe, Zn ve Hg gibi çeşitli geçiş metalleri eşliğinde heterosikliklerin eldesi detaylı olarak araştırılmış ve literatüre sunulmuştur [30,32–35]. Nükleofilik propargilik yer değiştirme reaksiyonlarının temeli 1972 yılında geliştirilen Nicholas reaksiyonuna dayanır. Bu reaksiyonda bir propargil eter bileşiği kobalt katalizörü eşliğinde bir nükleofil ile tepkimeye girerek nükleofilik yer değiştirme ürününü vermiştir [36–38].



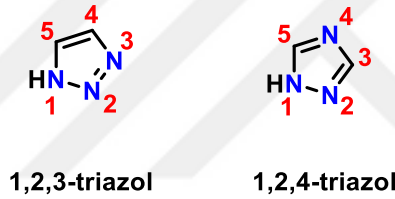
Şekil 1.5 Nicholas reaksiyonu.

Bu tarihten önce nükleofilik propargilik substitüsyon reaksiyonları hakkında nadir araştırmalar bulunmasına rağmen, bu çalışmayla birlikte günümüzde önemini koruyan son derece dikkat çeken konu haline gelmiştir. Cu(I) katalizli azid-alkin siklokatılma

reaksiyonu da (CuAAC) son yılların büyük ilgi gördüğü reaksiyonlardan birisidir [39]. Bu reaksiyonunun keşfinden beri, çok sayıda birbirinden farklı reaksiyon koşulları ile çeşitli Cu(I) katalizör formları belirtilmiştir [34]. Propargil bileşiklerinin Cu tuzu varlığında azidler ile klik reaksiyonundan heterosiklik bileşiklerden 5li halka sisteminin oluşturması bilim dünyasının dikkatini tekrardan üzerine toplamıştır [40].

1.4 Triazoller

Yapısında üç azot atomu içeren ve beş üyeli olan heterosiklik halkalar, triazol olarak tanımlanır. $C_2N_3H_3$ halkası ilk kez 1885'te Bladin tarafından 'triazol' olarak adlandırılmıştır. Ayrıca Bladin, karbon azot halka sistemine triazol adını vermekle birlikte triazol türevlerini de tanımlayan ilk bilim adamı olmuştur [41]. $C_2H_3N_3$ kapalı formülü ile 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol olmak üzere iki izomerik forma sahip heterosiklik bileşiklerdir [11,42–44].



Şekil 1.6 Triazol bileşiklerinin izomerik formları [45].

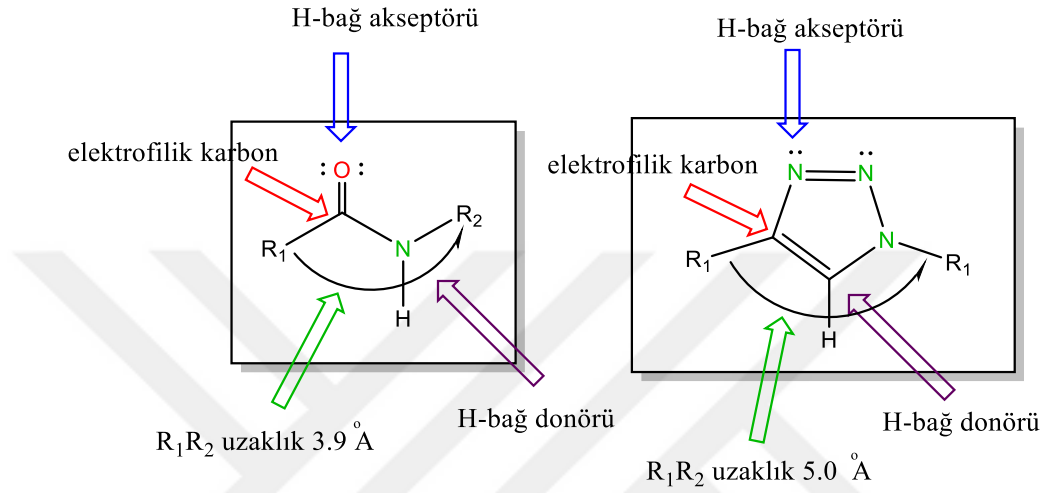
Organik kimyada önemli olduğu kadar, sentetik kullanımları ve geniş ölçekli biyolojik aktivitelerinden dolayı farmakoloji alanında da büyük ilgi gören 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol bileşikleri hem aromatik hem de tautomerizasyondan dolayı yapı olarak kararlı bileşiklerdir [46].

Bu tez kapsamında 1,2,4-triazol bileşikleri çalışılmadığından dolayı bu bileşikler hakkında genel bilgi verilmemiştir.

1.4.1 1,2,3-Triazoller

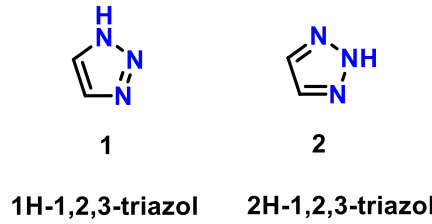
1,2,3-triazoller, dikkat çeken fizikokimyasal özellikleri, çeşitli biyolojik aktiviteleri, ve kolay sentezlenebilir olmaları nedeniyle bilim dünyasında büyük ilgi görmüş bileşiklerdir [47–49]. Metabolik bozunmaya karşı da kararlı bir yapıya sahip olduklarından dolayı bu yapılar, amid bağı, disülfid bağı, ester bağı, karboksilik asit, aromatik halkalar ve olefin sert analogları için bir biyoizoster olarak da kullanılırlar [50–52]. Geliştirilmiş çözünürlükleri nedeniyle biyolojik hedefe yüksek afinite ile bağlandıkları, yapılarındaki

hetero atomlar ile hidrojen bağı oluşturmaları, yüksek dipol momente sahip olması ve π istifleme etkileşimleri gibi bazı benzersiz özellikleri ile tıbbi kimyada dikkat çeken bileşikler olarak yer almaktadırlar. Genel olarak, 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazollerin moleküler spesifikasyonları, mesafe ve düzlemsellik açısından amid bağlarına benzemektedir. Hem yapısal hem de elektronik olarak bu benzerlik nedeniyle amid bağlarının biyoizosterleri olarak bilinirler [53–56].



Şekil 1.7 Amid ve 1,2,3-triazol halkasının elektronik benzerliği.

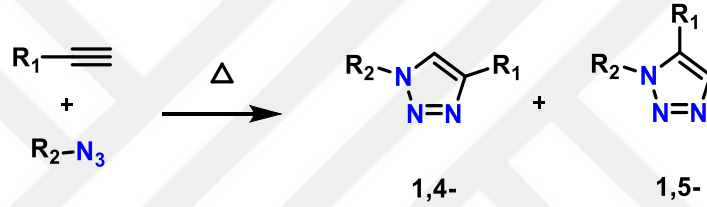
Güçlü dipol momente sahip olmasıyla hidrojen bağı ve dipol-dipol etkileşimlerine aktif olarak katılabilen bu bileşikler, hidroliz ve oksidatif/indirgeyici koşullara karşı son derece kararlı yapılardır [56,57]. 1,2,3-triazoller, 1H-1,2,3-triazol ve 2H-1,2,3-triazol olmak üzere iki farklı tautomerik formda bulunmaktadır.



Şekil 1.8 1,2,3-triazol halkasının tautomerik formu.

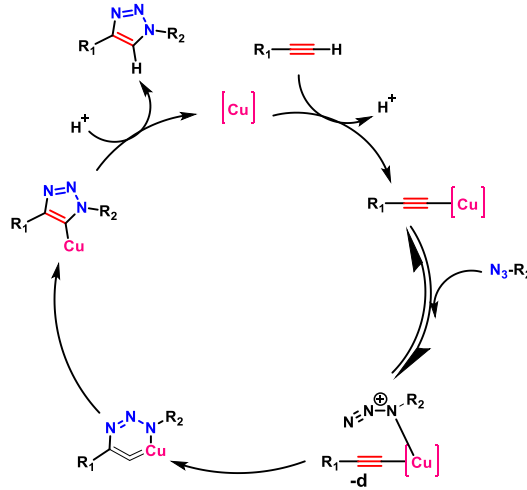
1,2,3-triazol halkasını elde etmek için bir azid kısım ile terminal alkin grubu arasında CuAAC eşliğinde azid-alkin siklokatalması gerçekleşmektedir ve bu katılma Huisgen siklokatalması olarak bilinmektedir [42,58,59]. Bir asırdan fazla zamandır devam eden 1,2,3-triazollerin sentezi, 20. yüzyılın başlarında Arthur Micheal tarafından keşfedilmiştir.

Ancak, bu reaksiyonun asıl potansiyeli ve mekanizması 1960'lı yıllarda Huisgen ve arkadaşları tarafından ortaya çıkarılmıştır. Huisgen'in bu çalışması, olağanüstü biyolojik özelliklere sahip çeşitli kimyasal yapıları kısa bir süre içinde sağlayabilmiş olması ile modern ilaç keşfi çalışmalarına müthiş bir enerji veren birçok sentetik uygulamaların gelişmesine olanak sağlamıştır [42,60]. Ancak, bir terminal alkin ve azit arasında 1,2,3-triazol parçasını üretmek için en popüler reaksiyon 1,3-dipolar siklokatılma olan Huisgen siklokatılması olarak bilinse de, 1,4- ve 1,5-disübstitüe şeklinde 1,2,3-triazol karışımını vererek bölge seçici olmamasından, yüksek sıcaklık ile basınç gerektirdiğinden ve regioizomer karışımının verim düşüklüğüne sebep olmasından dolayı bu reaksiyon çoğunlukla göz ardı edilen ve başlangıçta organik sentezde pek uygulanmayan bir reaksiyon olmuştur [51,53].



Şekil 1.9 Huisgen reaksiyonu.

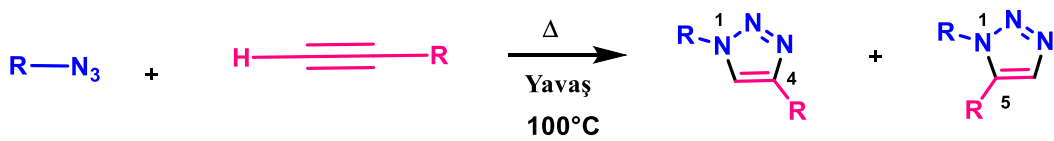
2001 yılında Tornøe ve Meldal tarafından Cu(I) katalizinin tanıtılması ile büyük ilgi gören Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu hem hız hem de bölgesel seçicilikte büyük bir iyileşmeye ışık tutarak literatüre “Klik kimyası” adı altında katkı sağlamıştır [61]. Stereokimyasal korumayı iyileştirmeye yönelik çalışmalar ile hafif reaksiyon koşulları altında gerçekleşen klik reaksiyonu, etkili ve kemo-seçici bir sentetik yöntem olarak birçok alanda geniş çapta kullanılmaktadır. Bir terminal alkin ile azitlerin 1,2,3-triazollerini verdiği 1,3-dipolar siklokatılması, hiç şüphesiz klik reaksiyonunun önde gelen bir örneğidir [51,54,62]. 2002 yılında Meldal ve arkadaşları, oda sıcaklığında organik ortamda katalitik miktarlarda Cu(I) katalizörü varlığında oldukça hızlı, yüksek verimli ve bölgesel seçici azid-alkin siklokatılmanın gerçekleştiğini rapor etmişlerdir [42,51,63]. Kısa bir süre sonra Sharpless ve Fokin’ de, Cu(I) katalizli azid-alkin siklokatılma reaksiyonunun t-butil alkol, etanol veya saf su gibi polar ortamlarda da başarıyla gerçekleştirilebileceğini bildirmiştir [51,64].



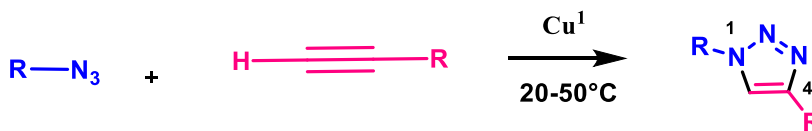
Şekil 1.10 Bakır katalizli Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyon mekanizması [65].

Sharpless ve Meldal laboratuvarlarında birbirlerinden bağımsız olarak keşfedilen bu metal katalizli reaksiyon, 1,4- ve 1,5-disüstitüe triazollerin karışımlarını veren klasik Huisgen tipi termal 1,3-dipolar siklokatılmanın geliştirilmesine muazzam bir katkı sağlamıştır. Bu Cu(I) katalizli reaksiyon ile 1,4 regio izomer ürünü elde edilmektedir. Son birkaç yılda bu reaksiyonun kullanımında kaydadeğer bir artış ile CuAAC, organik sentez, inorganik kimya, polimer kimyası ve biyokimyada katlanarak araştırılmaya devam etmektedir [34,51,52,63,66]. 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu vasıtasıyla sentezlenebilen en yaygın triazoller 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazol türevleridir [42].

Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma



CuAAC katalizli siklokatılma



Şekil 1.11 Katalizli ve katalizsiz azid-alkin siklokatılmanın karşılaştırılması [67,68].

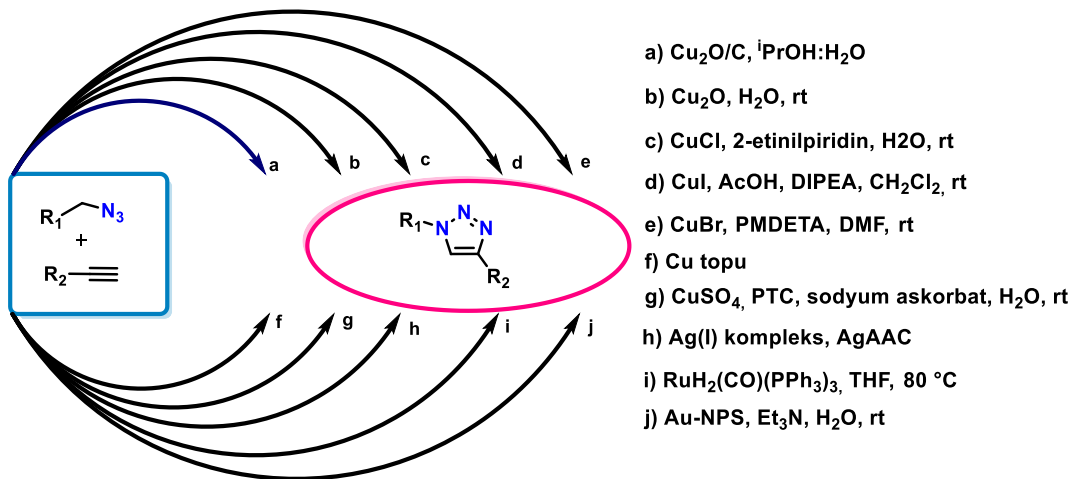
1.4.2 Triazollerin sentez yöntemleri

Günümüzde tıbbi kimya ve ilaç keşif sürecindeki en etkili yaklaşımlardan biri mevcut ilaçların analoglarının sentezidir. Aktif moleküllerin modifikasyonuna bir biyoizosterik

ikamenin uygulanması yaygın olarak kullanılan bir yöntem olmakla birlikte, biyoaktif bileşiklerde temel yapı taşları olan triazoller de önemli biyoizosterler olarak bilinmektedir. İlaç direncini minimize etme ihtiyacı, daha az toksik ve daha seçici ilaç arayışı ile farmakokinetik profillerini iyileştirme çalışmaları gibi çeşitli konular, sürekli bir optimizasyona ihtiyaç duyulmasına sebep olmaktadır. Bu sebeplerden ötürü triazollerin tıbbi kimya alanında kullanımı yoğun ilgi görmüş ve bu alanda yeni sentetik yollar geliştirilmiştir [52,54,67,69]. 1,2,3- triazollerin sentezi için metal katalizör eşliğinde ve metal katalizör kullanmadan geliştirilen sentetik dönüşümler aşağıda belirtilmiştir.

1.4.2.1 Metal katalizli 1,2,3-triazol sentezi

Huisgen ve arkadaşları azit-alkin siklokatılma metodunu geliştirmiş ve bu metot yapısal olarak çok çeşitli triazoller elde etmede önemli bir adım olmuştur. Ancak, bu yöntem yüksek sıcaklık gerektirdiği ve regioizomer karışımı gibi bazı sınırlamalara yol açtığı gerekçesiyle ılıman koşullar altında bölgesel seçiciliğe sahip yeni metodların geliştirilmesi kaçınılmaz hale gelmiştir. 2002 yılında Sharpless ve Meldal'ın bölgesel seçici 1,4-regio izomer ürününü veren Cu(I) katalizli reaksiyonu (CuAAC) ile başlayan bu serüven yıllar geçtikçe çeşitli araştırmalar ile yeni katalizörlerin gelişmesine öncülük etmiştir [53]. 1,4-regioizomer ürününü elde etmek için Ru, Pd, Ag, Au ve Zn gibi çeşitli metaller kullanılmakta olup çoğunlukla Cu(I) tuzları tercih edilmektedir. Çünkü, CuAAC reaksiyonlarının öncelikli olmasının sebebi yüksek bölge seçiciliğine sahip olmaları, kolay kullanılmaları, yüksek verimli olmaları ayrıca oksijene ve suya karşı duyarsızlık göstermeleridir. Bu alandaki gelişen benzer metal katalizli reaksiyonlar aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 1.12 Bazı metal katalizli 1,2,3-triazol sentez yöntemleri [53].

- a) İlk olarak 2013 yılında tanımlanmış olan mangal kömürü üzerinde bulunan bakır oksit, mükemmel bir verimle 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazollerini oluşturmuştur [70].
- b) Wang ve arkadaşları Cu katalizli reaksiyonu oda sıcaklığında ve su içerisinde gerçekleştirerek 1,2,3-triazollerini sentezlemeyi başarmışlardır [71].
- c) Hiroki ve arkadaşları, CuAAC reaksiyonunun etkinliğini artırmak için bakır klorür eşliğinde stabilize edici ligand olarak 2-etinilpiridin kullanarak triazol bileşiklerini elde etmiştir [72].
- d) N,N'diizopropiletilamin ve asetik asit kullanarak oda sıcaklığında bakır iyodür eşliğinde çeşitli triazoller elde edilmiştir [73,74].
- e) Siklokatılma reaksiyonu için oda sıcaklığında DMF içinde başka bir metal katalizör olan bakır bromürün PMDETA ile kombinasyon halinde kullanılması 1,2,3-triazol sentezi için farklı bir metottur [75].
- f) CuAAC reaksiyonlarını kayda değer biçimde katalize eden bir oksitleyici madde ile birlikte bakır topun Cu(0) formunda kullanımı triazol eldesinde başarılı bir yöntem olmuştur [76].
- g) “One-pot” reaksiyonu şeklinde bilinen tek kap içerisinde bakır sülfat ve sodyum askorbat eşliğinde elde edilen 1,2,3-triazol bileşiklerinin sentez yöntemi birçok kişi tarafından tercih edilen bir metot olmuştur [77].
- h) Kimyasal olarak kararlı bir homojen gümüş (I) katalizörü kullanılmak suretiyle Ag-AAC reaksiyonu, oda sıcaklığında veya ısıtma ile gerçekleşen reaksiyon şartları altında çeşitli triazol bileşikleri sentezlenmiştir [78,79].
- i) Terminal alkinler ve azitlerin siklokatılma reaksiyonları için etkili bir katalizör olduğu düşünülen $\text{RuH}_2(\text{CO})-(\text{PPh}_3)_3$ şeklindeki rutenyum kompleksi varlığında, çeşitli azidler, kayda değer verimlerle ve %100 seçicilikle 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazoller elde etmede başarılı bir yöntem olmuştur [80,81].
- j) Sıralı bir reaksiyon modu ile bölgesel seçiciliğe sahip trietilamin varlığında altın nanokatalizörleini kullanılarak yüksek verimlerle 1,2,3-triazol bileşikleri elde edilmiştir [82].

1.4.2.2 Metal içermeyen 1,2,3-triazol sentezi

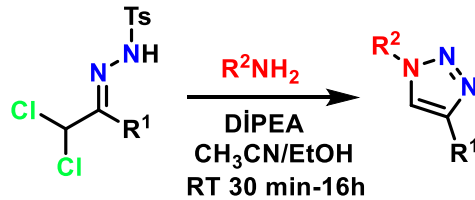
Hafif koşullar altında 1,2,3-triazoller sentezleme yolunda metal içermeyen prosedürlerin geliştirilmesi için kayda değer araştırmalar yapılmıştır [53,83,84]. İşlevsel olarak çok çeşitli

1,2,3-triazoller elde etmek için günümüze kadar metal içermeyen bazı (3+2)-siklokatılma yöntemleri geliştirilmiştir. Aktif hale getirilen alkenler, triazol sentezinde faydalı bir substrat görevi görmektedir. Enamin ve enolatların kullanıldığı organokatalitik reaksiyonlar da 1,2,3-triazollerin sentezinde büyük ilgi gören gruplar arasındadır. 1,2,3-triazol sentezi için metal içermeyen yaklaşımlar alanında geliştirilen çeşitli yöntemler aşağıda belirtilmiştir [85–87].

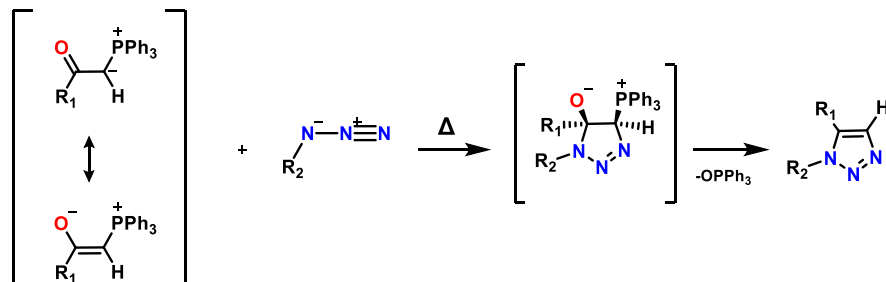
- Metal içermeyen tek kap içerisinde bir baz varlığında bölgesel seçici olarak 1,4-disübstitüe-1,2,3-triazoller sentezlenmiştir. Ters elektron talebi 1,3-dipolar siklokatılma yaklaşımı uygulanan bu metot basit ve etkili bir yöntem olarak literatüre sunulmuştur [88].



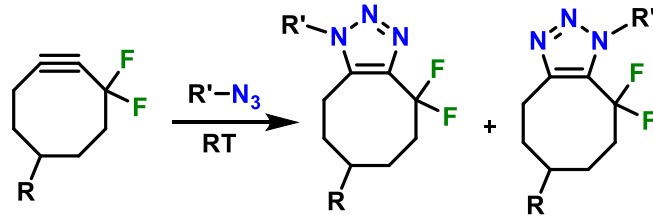
- Westermann ve arkadaşları asetonitril ve etanol çözücü karışımında α,α -diklorotosilhidrazon bileşiğini çeşitli birincil aminlerle reaksiyona sokarak N,N-diizopropiletilamin (DiPEA) varlığında basit reaksiyon koşulları ile oda sıcaklığında yaklaşık 16 saat karıştırıldığında, oldukça yüksek verimlerle çeşitli triazoller sentezlenmiştir [89].



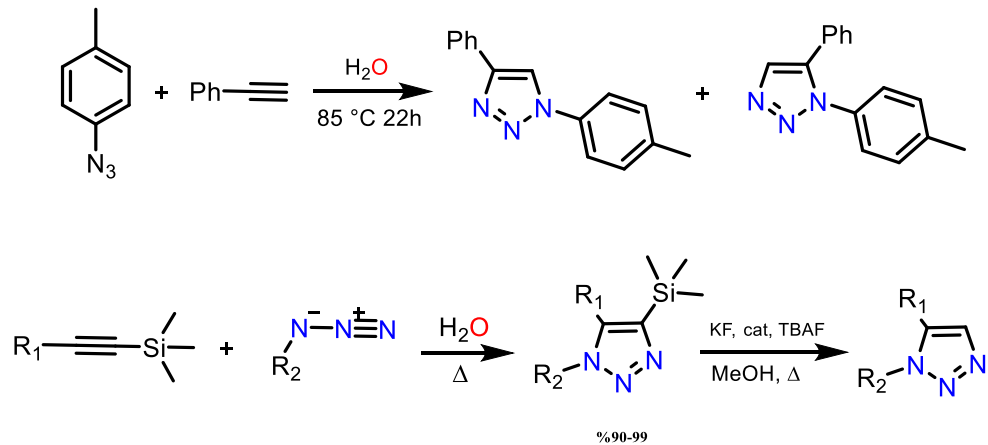
- Dikkat çekici bir yöntemde, alkin ile eşdeğer olan aril azidler ve α -keto fosfor ylidleri arasında gerçekleşen siklokatılma reaksiyonunda, fosfin oksidin ortamdan uzaklaşması ile yalnızca 1,5-disübstitüe 1,2,3-triazollerin elde edilmesidir [90,91].



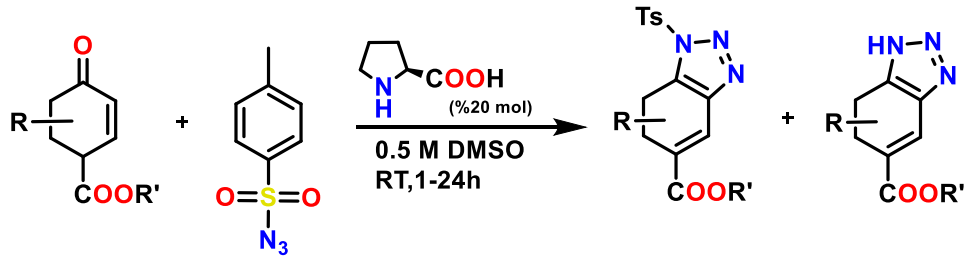
- Bertozzi ve grup arkadaşlarının biyokonjugasyon için araştırdığı ve geliştirdiği gerinim destekli azid-alkin siklokatılma (SPAAC) reaksiyonu ile herhangi bir katalizör olmadan fizyolojik koşullar ile ortam sıcaklığında 1,2,3-triazol bileşikleri sentezlenebilmektedir [85].



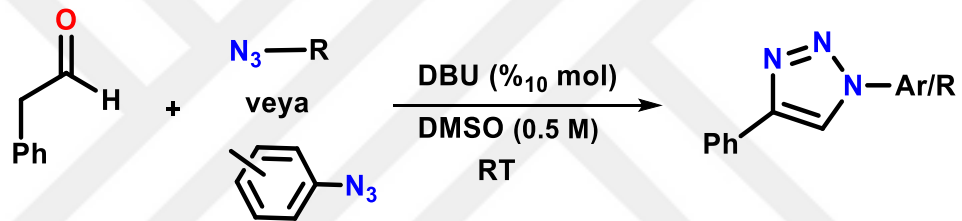
- Schubert ve ekibi, aromatik azitler ile fenilasetilenin sulu ortamda 85°C'de 1,4 ve 1,5-regioizomer karışımı triazollerini verdiğini ancak, silillenmiş alkin kullanıldığında ise seçici olarak 1,5-disubstitüe ürününü verdiğini rapor etmişlerdir. Trimetilsilil yönlendirmeli bu azit-alkin siklo katılma metodu 1,5-disubstitüe triazollerini seçici olarak sentezlemede önemli bir yöntem olarak literatürde yerini almıştır [92].



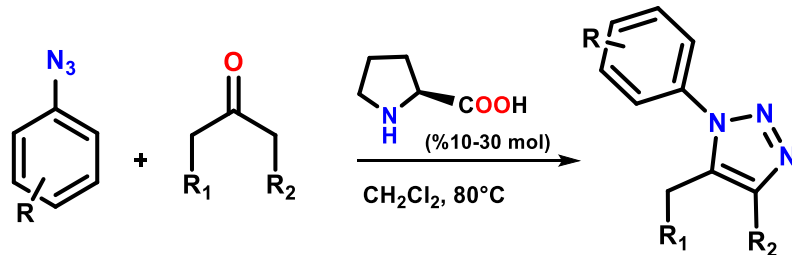
- Ramachary ve arkadaşları, bakır içermeyen yeni ve yeşil bir teknoloji keşfederek organokatalitik bir yaklaşım öne sürmüşlerdir. Bu bağlamda katalizör olarak prolin varlığında enamin aracılı [3+2]-siklokatılma reaksiyonu ile 1,2,3-triazol bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir [93].



- Ramachary grubu, enolat aracılı organokatalitik azit-aldehit [3+2] siklokatılma reaksiyonu kullanılarak 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazollerin hazırlanması için etkili bir metodoloji tasarlamışlardır. Ticari olarak temin edilebilen çeşitli enolize edilebilir aldehitlerin aril azidler ile [3+2] siklokatılma reaksiyonundan bölgesel seçici 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazol türevlerini yüksek verimler ile elde etmeyi başarmışlardır [94].



- Bressy grubu, mikrodalga koşullarında kapalı bir tüp içerisinde iyi bir organokatalizör olarak bildikleri pirolin varlığında aktive edilmemiş keton ve aromatik azidden yüksek derecede bölgesel ve kemoseçiciliğe sahip trisüstitüe 1,2,3-triazollerin sentezini rapor etmişlerdir [95].

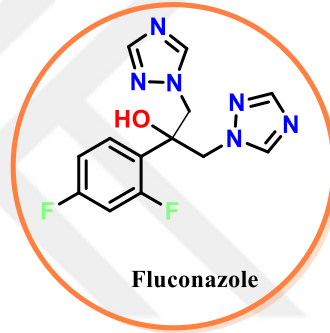
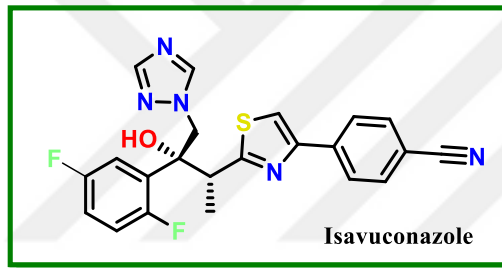
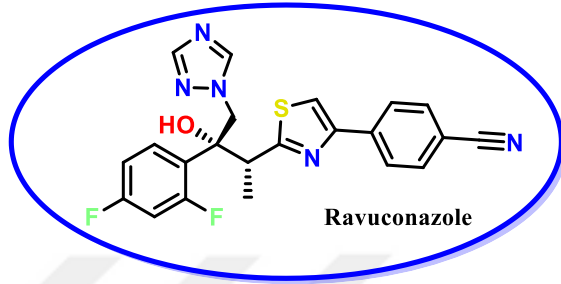
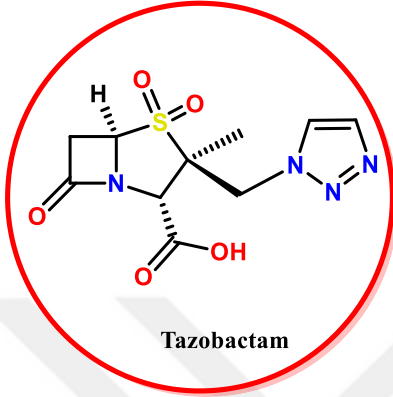
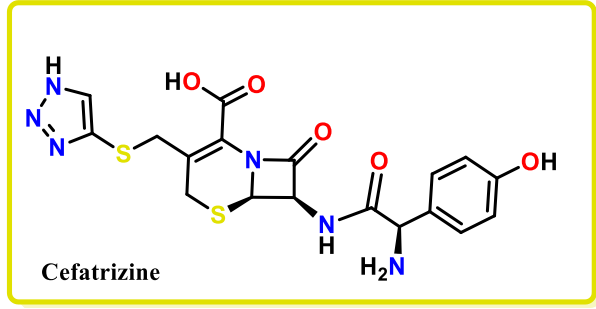
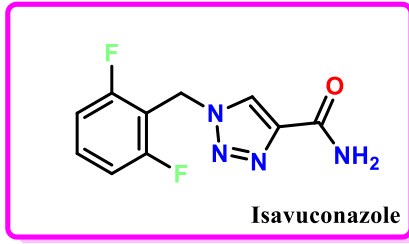


1.4.3 Triazollerin biyolojik aktiviteleri

Etki mekanizması ve seçiciliği her zaman dikkatle incelenmesi gereken N atomu içeren N-heterosiklik bileşikler, kapsamlı farmakolojik aktivite spektrumları ve etkili ilaçların geliştirilmesi için çeşitli yapısal modifikasyona kolayca ulaşması nedeniyle ilaç keşfi

alışmaları için özel bir iskelet yapısına sahiptir [11]. Son 5 yıldır FDA tarafından onaylanan ilaçların önemli bir yüzdesini kapsayan birçok biyoaktif bileşikler, yapısında azot atomu ihtiva eden N-heterosiklik bileşiklerdir [13]. N-heterosiklik bileşikler, yeni ilaç geliştirme çalışmalarına yeni bir boyut kazandırarak, tıbbi olarak önemli araçlar kabul edilmişlerdir. Bu birimleri içeren bileşikler biyolojik olarak geniş bir spektrumda aktivite göstermektedirler [16]. Azoller, anti-alzheimer, antibakteriyel, anti-fungal, antienflamatuvar, anti-sıtma, anti-HIV gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip azot atomu barındıran heterosikliklerin önemli bir sınıfını oluştururlar [14,96]. Her biri farklı etki mekanizmasına sahip farmakofor gruplarından oluşan hibrit bileşiklerin en önemli avantajı, eşsiz bağlanma bölgelerine sahip olmaları ve yeni etki tarzları ile kaydadeğer biyolojik aktivite sergilemeleridir [16,97–101]. Bunlara ilaveten, bu moleküler hibridler daha iyi farmakokinetik profilleri ile daha düşük direnç eğilimi gösterebilmektedirler.

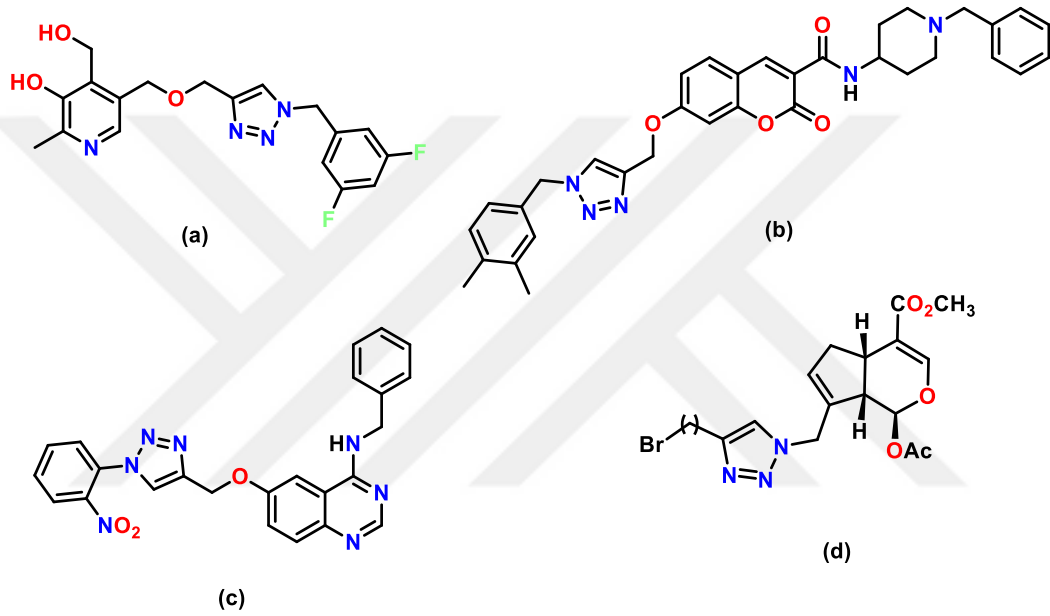
1,2,3-triazol halkası, gerek metabolik bozunmaya karşı kararlı ve biyomoleküler hedeflerin bağlanmasını kolaylaştırması ile çözünürlüğü artırabilen hidrojen bağını oluşturması gibi yapısal özellikleri, gerekse yeni hibrit aktif moleküllerin sentezinde biyoizoster olarak farklı fonksiyonel grupları taklit ederek oldukça kıymetli antimikrobiyal, antiviral ve antitümör etkiler gibi geniş spektrumda biyoaktivite gösteren bir heterosiklik halka olması bakımından ilaç keşfi için son derece kıymetli bir yapı iskeletidir [52]. 1,2,3-triazol çekirdeği barındıran birçok önemli tıbbi moleküller halihazırda piyasada mevcuttur ve aşağıda bunlardan bazıları gösterilmiştir [102].



Şekil 1.13 1,2,3-triazol çekirdeği barındıran bazı tıbbi moleküller.

1.4.3.1. Anti-alzheimer aktiviteleri

Alzheimer hastalığı (AH), daha çok gelişmiş ülkelerde artan yaşlı nüfusa bağlı olarak anormal aktiviteler ve zihinsel gerileme ile tanımlanan nörodejeneratif bir hastalık olarak ifade edilmiştir. Yaklaşık 30 yıldır üzerinde çalışılan Alzheimer hastalığının, günümüzde ne yazık ki etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Ancak hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için en etkili yol olarak kullanılan kolinesteraz inhibitörleri üzerinde araştırmalar devam etmektedir [103,104]. **Şekil 1.14**'de Anti-alzheimer tedavisine yönelik 1,2,3-triazol halkası içeren bazı biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) [105] (b) [106] (c) [107] (d) [108]

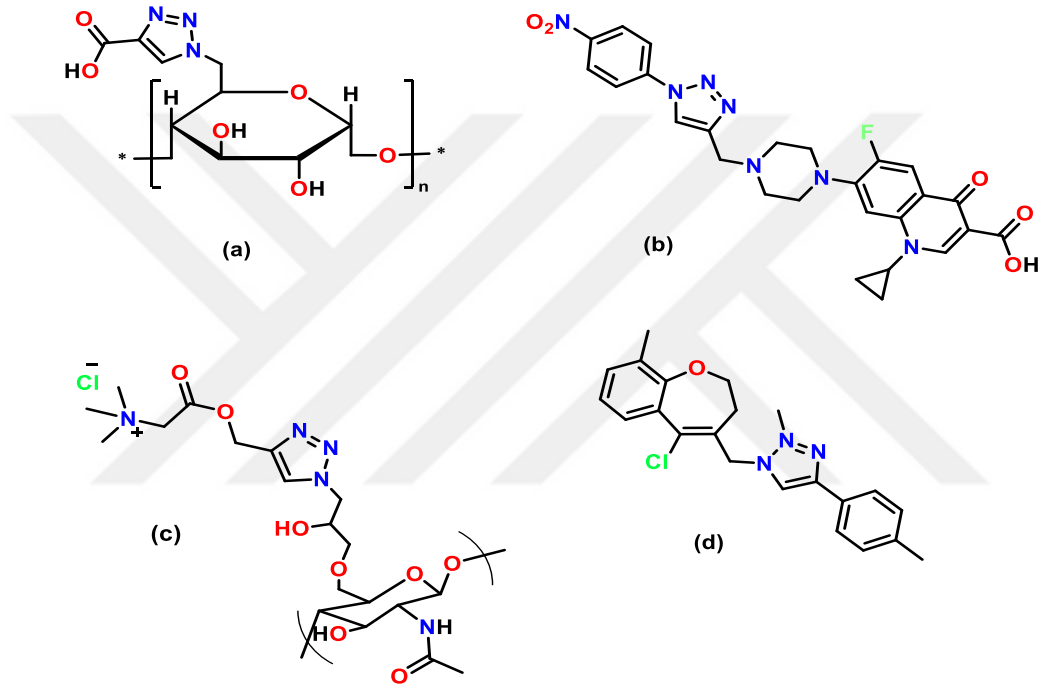


Şekil 1.14 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-alzheimer biyoaktif bileşikler.

1.4.3.2. Anti-bakteriyel aktiviteleri

Bakteriyel enfeksiyonlar, bağışıklığı zayıf olan kişilerde tüberküloz, kanser, AIDS vb. gibi ölümcül bir hastalık haline gelmiştir [109]. Günümüzde yaygın olarak gözlenen bu hastalığın tedavisi için çeşitli antibiyotikler tasarlanmış, ancak ilaç direnci gibi olumsuz sonuçlar neticesinde, yeni etkili ve daha düşük ilaç direnci gösterebilecek antibakteriyel ajanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır [110–112].

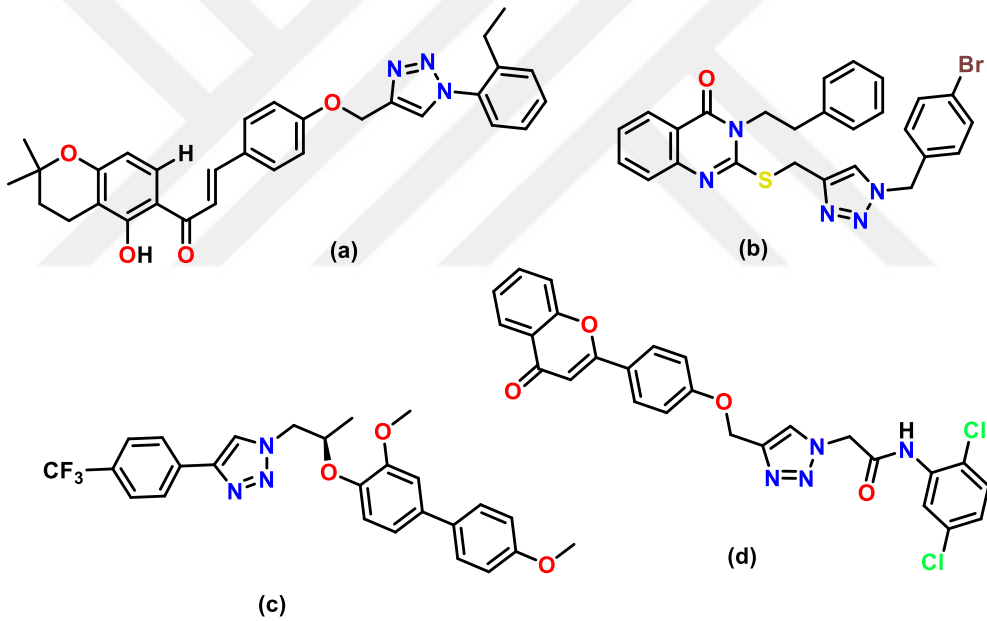
Şekil 1.15’de Anti-bakteriyel tedavisine yönelik 1,2,3-triazol halkası içeren bazı biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) [113] (b) [114] (c) [115] (d) [116]



Şekil 1.15 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-bakteriyel bileşikler.

1.4.3.3. Anti-diyabetik aktiviteleri

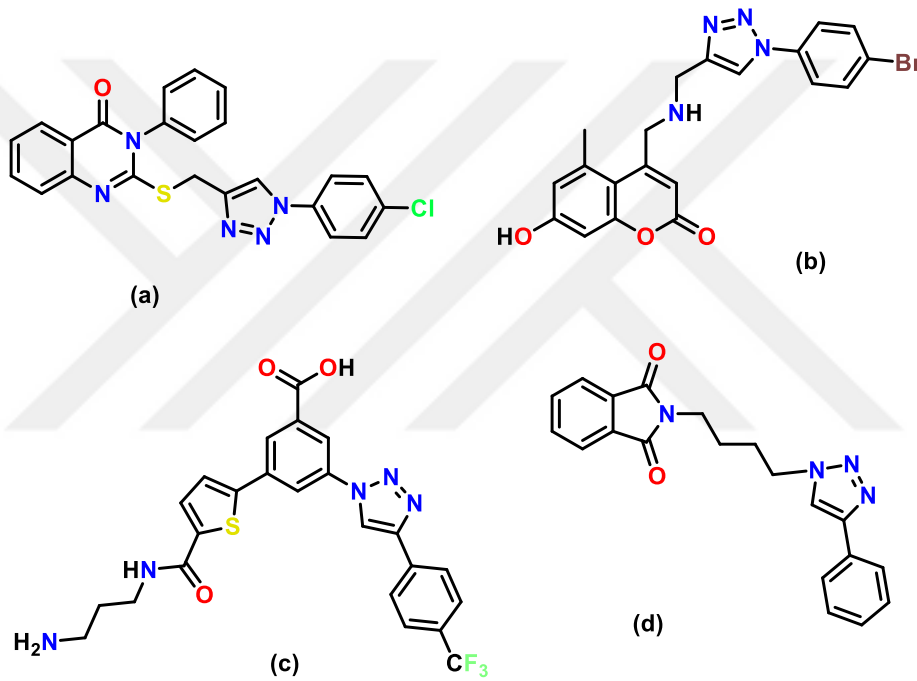
Diyabet, özellikle gelişmekte olan ülkeler olmak üzere dünya çapında insanların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir sağlık sorunudur [117]. Hızla artmakta olan tip 2 diyabetin en endişe verici yanı da yetişkinlerden ziyade ergenler ve çocuklarda da ortaya çıkmasıdır [118]. Tip 2 diyabet tedavisi, insüline karşı duyarlılığın geliştirilmesi veya gastrointestinal sistemden karbonhidrat emilim hızının azaltılmasını içerir. Ancak şu ana kadar yapılan araştırmalar ve incelemeler, Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilediği birçok yan etkisi olduğunu göstermektedir [119]. Bu durumu önlemek amacıyla yeni anti-diyabetik ajanların geliştirilmesi kaçınılmaz hale gelmiştir. **Şekil 1.16**'da Anti-diyabetik tedavisine yönelik 1,2,3-triazol halkası içeren bazı biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) [119] (b) [120] (c) [121] (d) [122]



Şekil 1.16 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-diyabetik bileşikler.

1.4.3.4. Anti-enflamatuar aktiviteleri

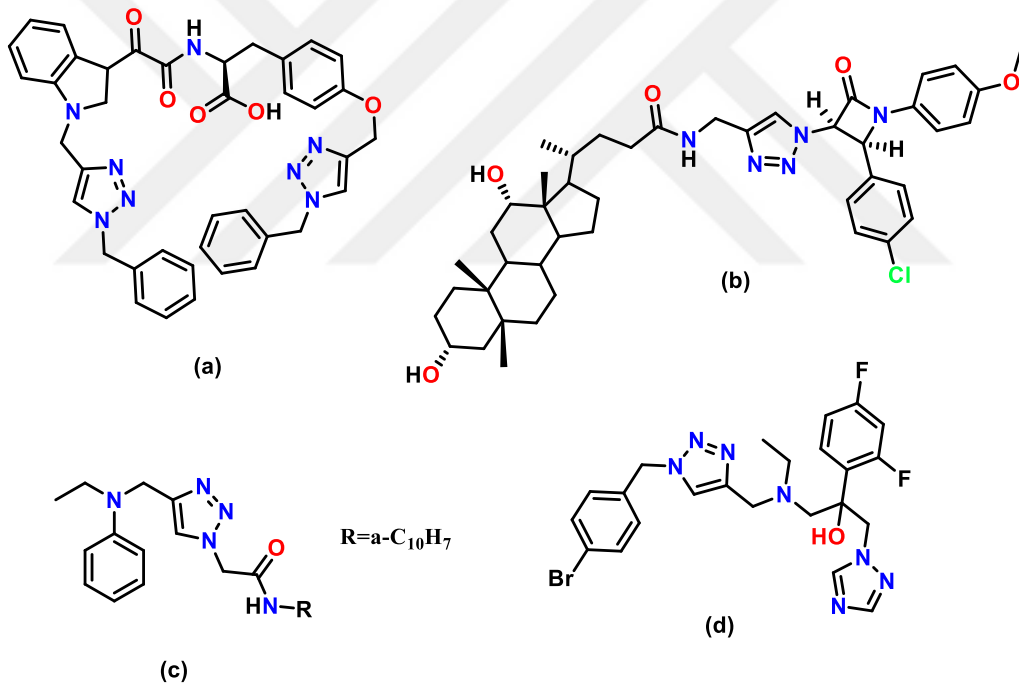
Vücut dokularında ısı, kızarıklık, şişlik ve ağrı gibi belirtilerle bağışıklık sisteminin vücudu çeşitli hastalıklara karşı korumak amacıyla oluşturduğu tepki enflamasyon olarak bilinir. Genellikle, steroidal olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), anti-enflamatuar ajanlar olarak kullanılmaktadır. Ne yazık ki bu NSAID ajanların uzun süreli kullanımları çeşitli mide ve bağırsak komplikasyonlarına sebep olmaktadır. İnsan sağlığını tehlikeye atan bu durumun önüne geçilebilmesi için güvenli, daha az yan etkili yeni anti-enflamatuar ilaçları araştırmak ve geliştirmek gerekmektedir [123,124]. **Şekil 1.17**'de Anti-enflamatuar tedavisine yönelik 1,2,3-triazol halkası içeren bazı biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) [125] (b) [126] (c) [127] (d) [128]



Şekil 1.17 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-enflamatuar biyoaktif bileşikler.

1.4.3.5. Antifungal aktiviteleri

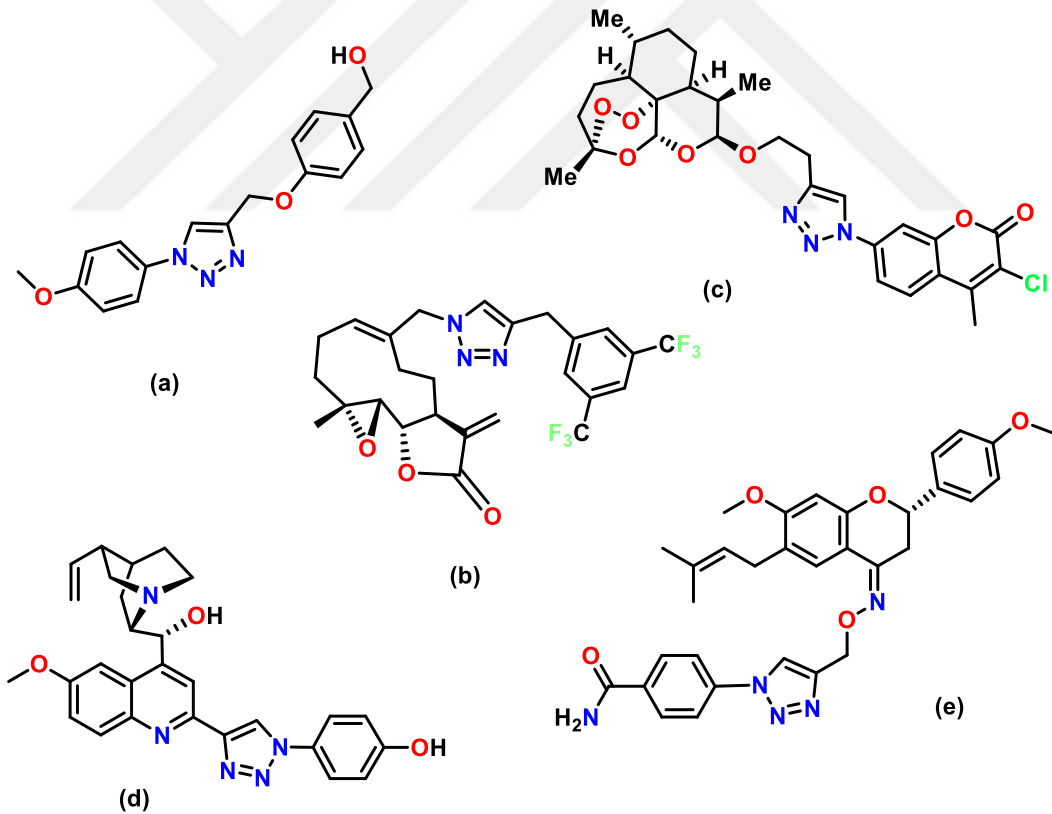
Epitel dokuyu istila edebilen mikroskopik organizmalar mantar enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Mantar hücre duvarı, yapısında toksisite üreten çeşitli organelleri barındırır. Fitopatolojinin en önemli problemlerden biri olan sistemik mantar enfeksiyonları yada mantar türlerinin yol açtığı bir takım enfeksiyonlar, bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda çok daha sık görülmektedir. Bu hastaları iyileştirmek için kullanılan tek başına antibiyotik tedavisi, çoğunlukla yetersiz kalmaktadır. Dünya çapında halk sağlığı ve bilimsel topluluklar için endişe yaratan bu durum çoklu ilaca dirençli bakteri ve mantar sorununun ele alınmasını öngörmektedir. Mevcut klinik kullanımda en önemli antifungal ajan sınıfı olarak bilinen azollerden, yeni etkili, daha az toksik ve yeni etki mekanizmalarına sahip antifungal ajanların geliştirilmesi acil bir ihtiyaç haline gelmiştir [129]. **Şekil 1.18**'de Anti-fungal tedavisine yönelik 1,2,3-triazol halkası içeren bazı biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) [130] (b) [131] (c) [132] (d) [133]



Şekil 1.18 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı antifungal biyoaktif bileşikler.

1.4.3.6. Antikanser aktiviteleri

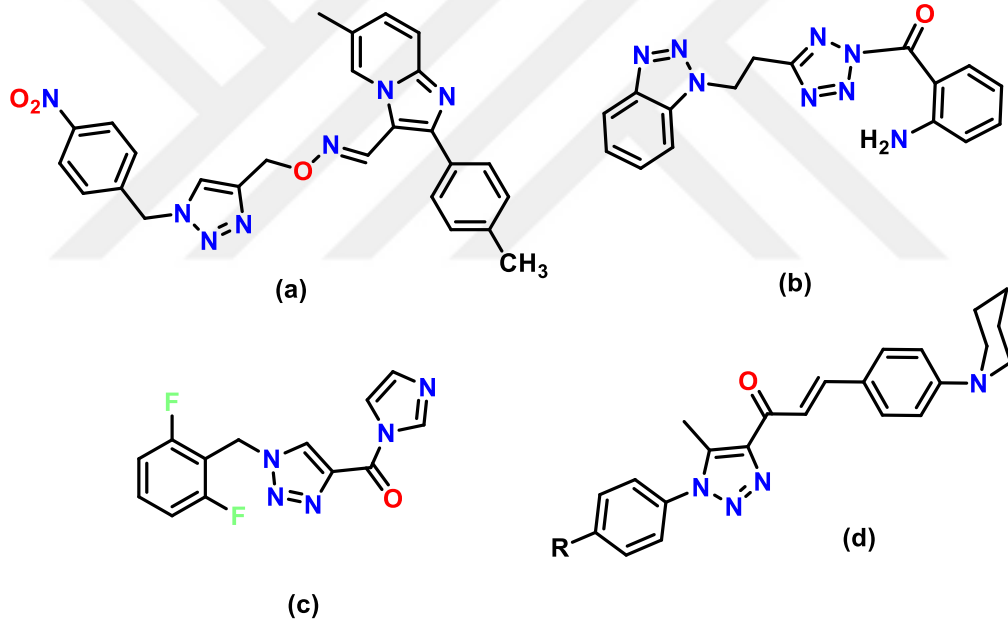
Kanser, vücudun kontrolü dışında hücrelerin kronik ve kontrolsüz biçimde çoğalması sonucu meydana gelen ve dünya çapında en büyük ölümcül ve korkulan bir hastalıktır. Kanser tedavisinin iyileştirilmesi ve önlenmesine ilişkin kayda değer ilerlemeler olmasına rağmen, bu hastalığın tedavisi oldukça zorlayıcı olmaya devam etmektedir [134]. Cerrahi müdahale, kemoterapi ya da radyoterapi yöntemleri ile tedavi edilmeye çalışılan bu hastalıkta, sitotoksik ajanların hem kanser hem de sağlıklı hücelere etki etmesiyle, kemik iliği baskılanması, gastrointestinal traktüller, saç dökülmesi, mide bulantısı ve klinik direncin gelişmesi gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, hızla artan ilaç direnci de tedavi sürecini olumsuz etkilemektedir. Bu sebeplerden ötürü, daha az toksik, düşük yan etkili ve etkin antikanser ajanlarının iyileştirilmesi ve geliştirilmesi dünya genelinde hızla devam etmektedir [135]. **Şekil 1.19**'da Anti-kanser tedavisine yönelik 1,2,3-triazol halkası içeren bazı biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) [136] (b) [137] (c) [138] (d) [139] (e) [140]



Şekil 1.19 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı antikanser biyoaktif bileşikler.

1.4.3.7. Anti-kovülsan (anti-epileptik) aktiviteleri

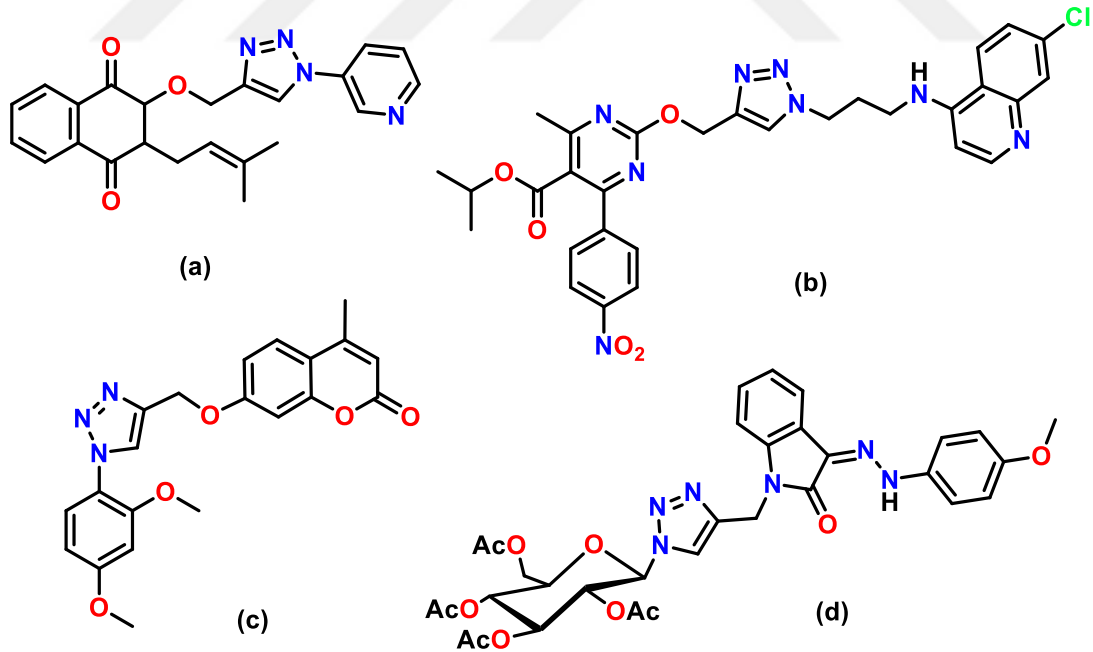
Her yaştan insanı etkileyebilen ve rastgele nöbet oluşumu olarak karakterize edilen kronik nörolojik bozukluk epilepsi olarak adlandırılmaktadır. Bu tür tekrarlayan nöbetler hastaların anormal davranışlarına sebebiyet vermektedir. Tedaviye yönelik piyasada çok sayıda antiepileptik ilaçlar (AED) bulunmasına rağmen epileptik hastaların yaklaşık %30-40'ında nöbetleri kontrol etmekte başarısız olmuşlardır. Tedavinin uzun süreli olması ve antiepileptik ilaçların uzun vadede düzenli kullanımından kaynaklanan ataksi, mide bulantısı, sedasyon gibi yan etkiler hastalık sürecini daha çekilmez hale getirmektedir. Karşılaşılan bu sorunlar nedeniyle yeni, daha az yan etkili terapötik ajanların iyileştirilmesini veya geliştirilmesini amaçlayan araştırmalar son dönemlerde oldukça hız kazanmış ve kıymetli bir araştırma alanı haline gelmiştir [141]. **Şekil 1.20**'de Anti-kovülsan tedavisine yönelik 1,2,3-triazol halkası içeren bazı biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) [141] (b) [142] (c) [143] (d) [144]



Şekil 1.20 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-kovülsan biyoaktif bileşikler.

1.4.3.8. Anti-malarial aktiviteleri

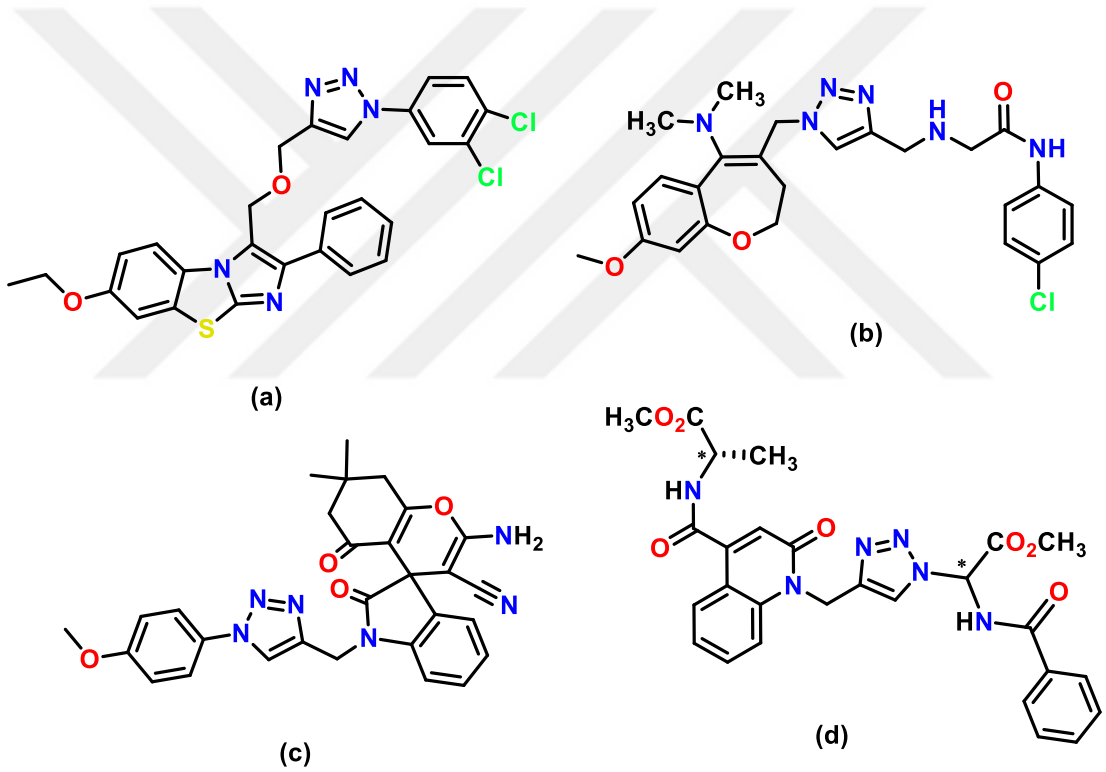
Dünya çapında her yıl milyonlarca insanın ölümüne sebep olan ve tropikal bir hastalık olarak kategorize edilen sıtma, sivrisinek kaynaklı bulaşıcı bir hastalık olarak dünyadaki en ölümcül parazitik hastalıklardan biri olarak bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan Dünya Sıtma Raporuna göre 2022 yılında dünya çapında 6.27.000 ölüm ve 241 milyon insanın da sıtma vakasından muzdarip olduğunu rapor etmiştir. Genellikle yorgunluk, baş ağrısı, ateş, titreme, kusma, ishal ve kanlı dışkı gibi çeşitli komplikasyonlar ile başlayıp nöbetlere, komaya ve ardından ölüme sebebiyet veren bu hastalığı tedavi etmek için piyasada kullanılan çeşitli anti-malarial ilaçlar mevcuttur. Ancak, bu ilaçların rastgele kullanımı ilaca veya çoklu ilaca direnç gösteren plazmodyum suşlarının gelişmesine sebep olmuştur. Bu durumun önüne geçebilmek adına bilim dünyası oldukça geniş bir araştırma çabasına girmiştir. Triazol türevlerinin oldukça geniş spektrumda biyolojik aktivite göstermesi, triazol bazlı yüksek etkili, daha az toksik ve istenen etkinliği gösterebilecek yeni anti-malarial ajanların geliştirilmesine olanak sağlamıştır [145]. **Şekil 1.21**'de Anti-malarial tedavisine yönelik 1,2,3-triazol halkası içeren bazı biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) [146] (b) [147] (c) [148] (d) [149]



Şekil 1.21 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-malarial biyoaktif bileşikler.

1.4.3.9. Antimikrobiyal aktiviteleri

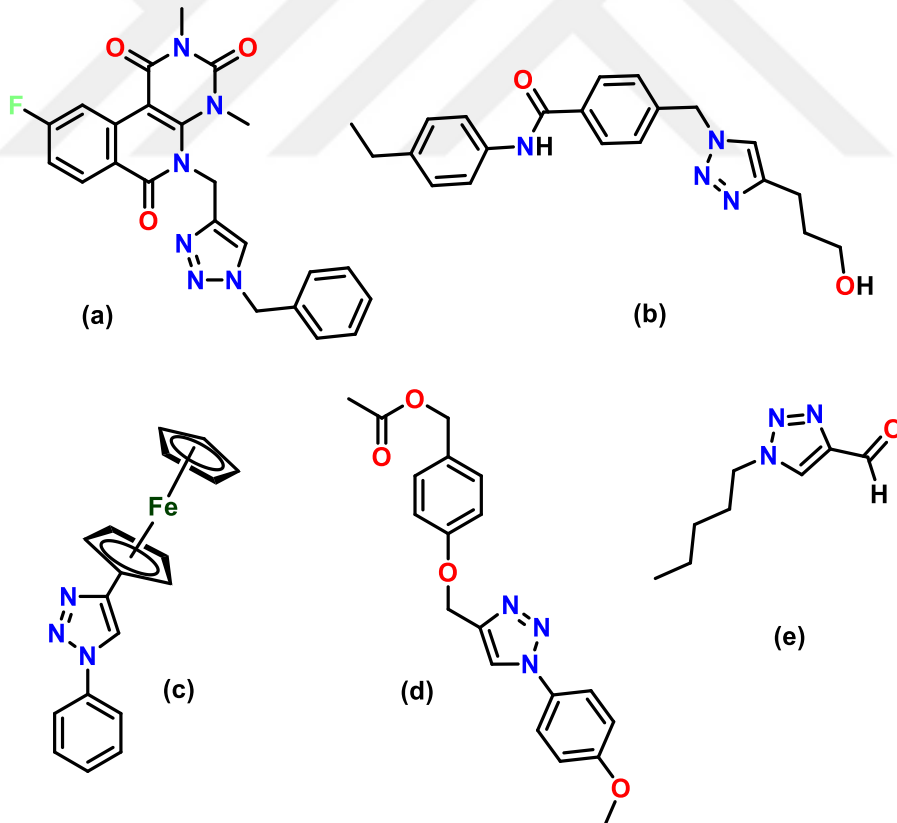
Bakteriler, virüsler, mantarlar veya küfler gibi mikroorganizmaların sebep olduğu ve çeşitli antimikrobiyal ilaçlar ile tedavi edilmeye çalışılan bu hastalık, halk sağlığı açısından dünya çapında büyük bir sorun haline gelmiştir. Çünkü, mikroorganizmalar antimikrobiyal ilaçlara duyarsız hale gelerek yani ilaç direnci göstererek tedavi süresinin uzamasına sebep olurlar. Bu uzun süren hastalık süreci, beraberinde yüksek tıbbi maliyetlere yol açabilmekte ve hatta başarısız tedavi sonucu ile ölüm oranlarında artışa bile neden olmaktadır [150]. Yapılan araştırmalar azollerin, özellikle de triazollerin geniş spektrumda mikrobiyolojik aktiviteler sergilediğini göstermekte ve bu alanda 1,2,3-triazol iskeletine sahip hibrid bileşikler üzerinde çalışmalar hızla devam etmektedir [151–153]. **Şekil 1.22**'de Anti-mikrobiyal tedavisine yönelik 1,2,3-triazol halkası içeren bazı biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) [154] (b) [155] (c) [156] (d) [157]



Şekil 1.22 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-mikrobiyal biyoaktif bileşikler.

1.4.3.10. Antioksidan aktiviteleri

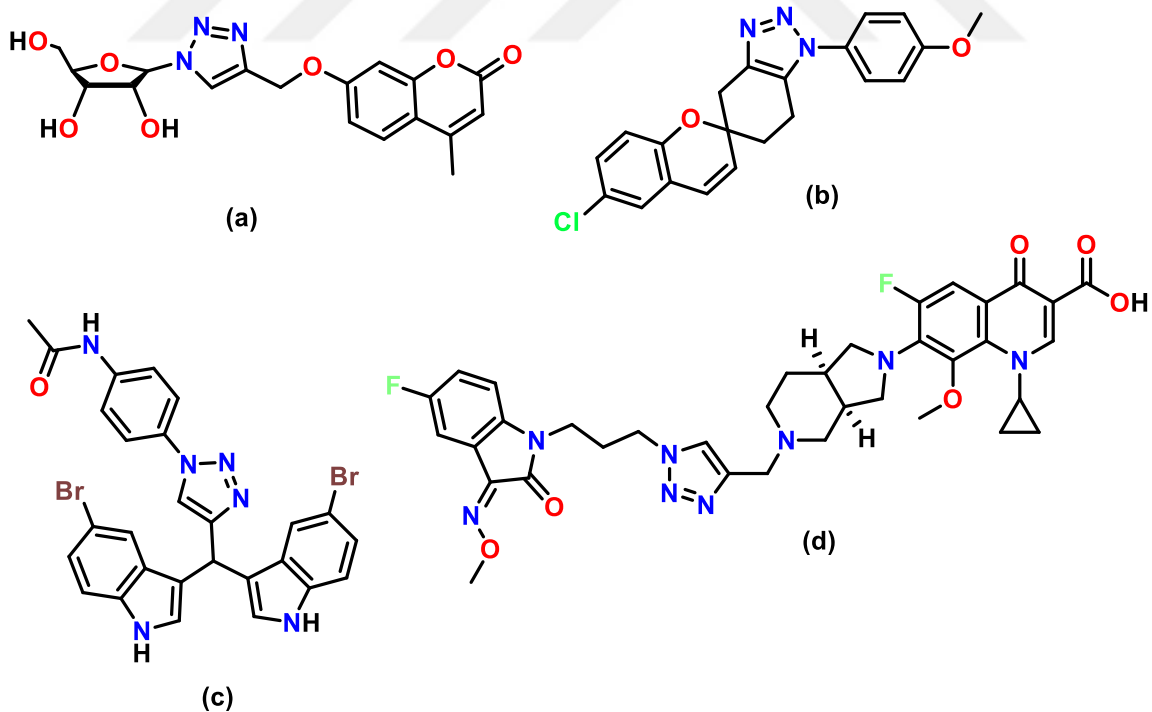
Vücudumuzda serbest radikallerin birikmesi, dokularda hasara ya da organlarda bir takım fonksiyon kaybına yol açmaktadır. Serbest radikaller bedenimizde doğal bir süreç ile oluşabildiği gibi, hava kirliliği, ağır metaller, sigara dumanı radyasyon gibi çeşitli dış faktörlerin etkisiyle de oluşabilmektedir [158]. Serbest radikal seviyesinin fazlaca artışı, bu radikallerin olduğu hücrelerde oksidatif hasara yol açmaktadır ve bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksidatif stres alzheimer, parkinson, inflamatuvar bozukluk, katarakt ve kanser gibi çeşitli hastalıklara sebebiyet verebilmektedir. Vücudumuzda oksidatif stres kaynaklı oluşan hasarları önlemek ya da en aza indirebilmek amacıyla kullanılan antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek ya da nötralize ederek oksidatif stresi azalmaya yönelik ilaçlardır. Serbest radikallere maruz kalma durumunun artması sebebiyle, antioksidanlara daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, yeni etkin antioksidan ajanlarının geliştirilmesi organik kimyada büyük önem arz etmektedir [159]. **Şekil 1.23**'de Anti-oksidan aktivitesine sahip 1,2,3-triazol halkası içeren bazı biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) [160] (b) [159] (c) [161] (d) [162] (e) [163]



Şekil 1.23 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-oksidan biyoaktif bileşikler.

1.4.3.11. Anti-tüberküloz aktiviteleri

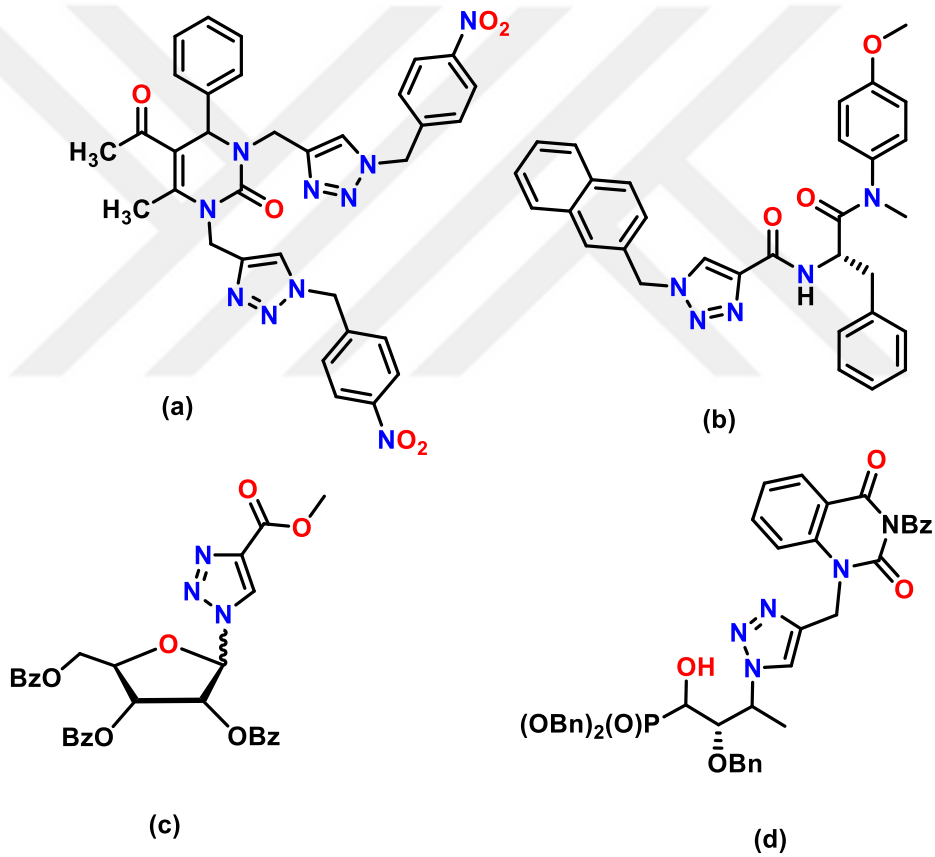
Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* isimli bakterinin solunum yolu ile vücuda girerek özellikle akciğerde yaygın iltihaplanmaya neden olan ve dünya genelinde ölümün ana nedenlerinden olmaya devam eden bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. Halk arasında Verem hastalığı olarak bilinmektedir. Tüberküloz vakalarının büyük bir oranına gelişmekte olan ülkelerde rastlanmaktadır. Bu hastalık HIV ile enfekte olan bireylerin sayısının artmasıyla birlikte hızla yayılarak ölümlerin artmasına sebebiyet vermektedir. Çünkü, HIV, tüberküloz basilini sınırlayıcı en önemli iki hücreyi yok ederek, daha önceden edinilmiş veya yakın zamanda vücuda bulaşan enfeksiyonun aktif tüberküloz hastalığına ilerlemesini hızlandırmaktadır. Tüberküloz vakaları incelendiğinde dünya çapında 11 milyon yetişkinin aynı zamanda da HIV ile enfekte oldukları tahmin edilmektedir. Bu nedenle, tedaviye yönelik anti-tüberküloz ilaçların hem HIV'e karşı etki göstermeleri hem de çoklu ilaca direnç göstermeyecek özellikte tasarlanmaları halk sağlığı için oldukça önemlidir. Son yıllarda bu alanda yapılan çalışmalar oldukça hız kazanmıştır [164,165]. **Şekil 1.24'**de Anti-tüberküloz tedavisine yönelik 1,2,3-triazol halkası içeren bazı biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) [166] (b) [167] (c) [168] (d) [169]



Şekil 1.24 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı anti-tüberküloz biyoaktif bileşikler.

1.4.3.12. Antiviral aktiviteleri

Çeşitli türlerden farklı mikroorganizmaların neden olduğu bulaşıcı hastalıklar, insan uygarlığının devamlı bir sorunu halindedir. Tüm patojenik mikroorganizmalar arasında en aktif ve en tehlikeli olanı virüsler olarak bilinmektedir. Çünkü, virüsler hücrelere nüfuz ederek hızla gelişirler ve konakçının genetik materyalini de olumsuz etkileyebilir ve hatta ölümlere bile sebebiyet vermektedirler. Viral enfeksiyonların tedavisi için mevcut olarak geliştirilmiş antiviral ilaçlar olmasına rağmen, karşılaşılan olumsuz yan etkiler sebebiyle, tıp ve bilim dünyası daha az yan etki gösteren, daha düşük ilaç direncine sahip ve daha güvenilir bir etki mekanizması gösterebilecek yeni ajanlara ihtiyaç duymaktadır [170]. **Şekil 1.25**'de Antiviral aktiviteye sahip 1,2,3-triazol halkası içeren bazı biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) [171] (b) [172] (c) [173] (d) [170]

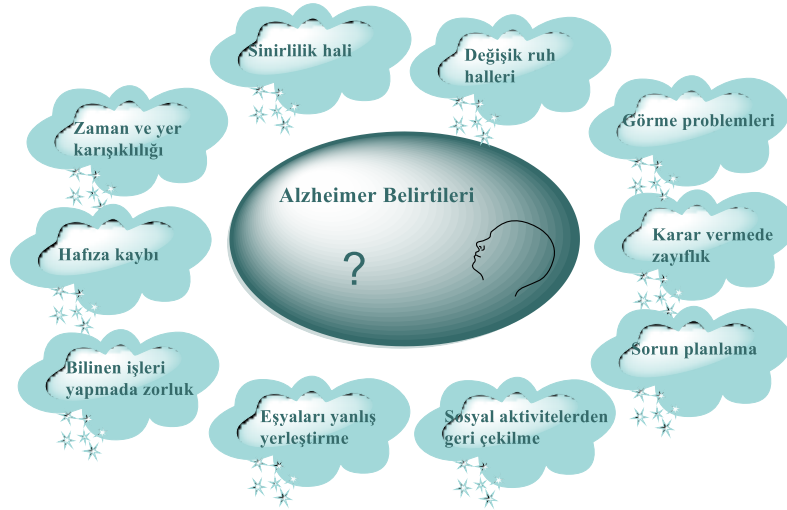


Şekil 1.25 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden bazı antiviral biyoaktif bileşikler.

1.5 Alzheimer hastalığı

Alzheimer hastalığı, merkezi sinir sisteminin bazı bölgelerinde nöron ve sinapsların azalması ile ortaya çıkan, özellikle yaşlı nüfusta gözlenen ilerleyici nörodejeneratif bozukluk olarak ifade edilen bir beyin hastalığıdır [174,175]. Alman psikiyatr ve nöropatolog Alois Alzheimer, bu durumu ilk kez 1906 yılında “serebral korteksin olağandışı hastalığı” olarak tanımlamış ve daha sonra çalışma arkadaşı Emil Kraepelin ise “Alzheimer hastalığı” olarak isimlendirilmiştir [176]. Endişeli tutumlar sergileyen davranışlarıyla, oryantasyon bozukluğu, konuşma bozukluğu ve hafıza kaybı gibi belirtilerle Alois Alzheimer’a getirilen 51 yaşındaki Auguste Deter isimli hastaya, yaklaşık 5 yıllık bir tedavi/takip sonucu hayatını kaybetmesinin ardından otopsi yapılmıştır. Beyin örneklerini incelemesi sonucunda Alois Alzheimer, oldukça önemli bir nöron kaybı ile birlikte, hücrelerin belirli bölgelerinde birtakım birikintilerin olduğunu gözlemlemiş ve bu birikintileri amiloid plaklar ve lif yumakları olarak ifade etmiştir [177,178].

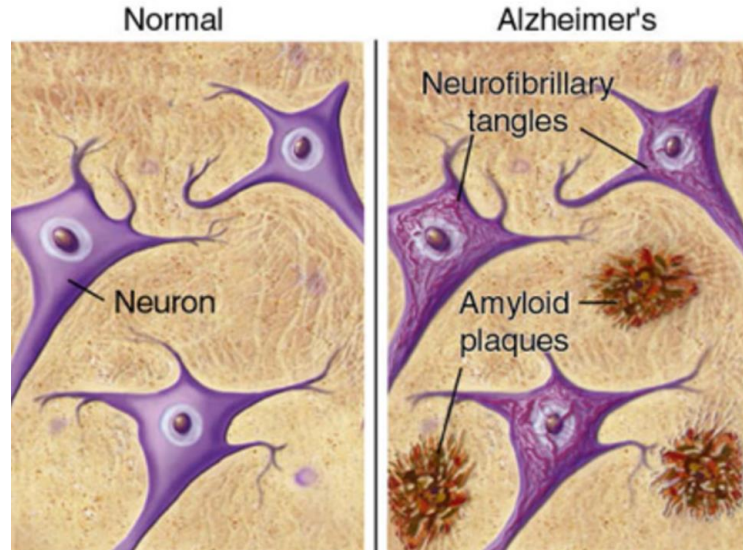
Hafızanın azalması, çeşitli davranışsal bozukluklar, bilişsel işlevlerin azalması gibi birtakım semptomların yanı sıra çoğu hastalarda duygu durumlarında bozulma, depresif halleri ve içe kapanma gibi belirtiler de gözlenebilmektedir. Alzheimer hastalığı demansın bir türüdür, yani Alzheimer tanısı konulan her hasta aynı zamanda bir demans hastasıdır. Ancak, her demans hastası bir Alzheimer hastası değildir. Yaşlı nüfustaki demansın ana nedeni olan bu hastalık, son yüzyılın maddi olarak en külfetli ve ölümcül hastalıklarından biri haline gelmiştir [177,179,180]. Daha çok gelişmiş ülkelerde kayda geçen bu hastalığın en kesin tanısı kolinerjik kayıptır [181]. Günümüzde dünya genelinde neredeyse 50 milyona yakın Alzheimer hastası vardır ve bu rakamın süratle artmasıyla 2050 yılında yaklaşık 152 milyona kadar ulaşacağı tahmin edilmektedir [177]. Alzheimer hastalığının en kritik yanı, hasta yakınlarının unutkanlığı yaşanmaya bağlı olarak ortaya çıkan bir durum olarak algılamalarından dolayı, hastalığın ilerlemesiyle birlikte geç tanı konulmasıdır [174,182,183]. Hasta yakınlarına bu anlamda hak verilebilir çünkü, ilerleyen yaş beraberinde unutkanlık, konuşmada gerileme, vücutta yorgunluk hali gibi bir takım davranış ve bilişsel bozuklukları getirebilmektedir. Unutulmamalıdır ki bu semptomlar, seyri kişiden kişiye farklılık gösterebilen Alzheimer hastalığının belirtileri de olabilir.



Şekil 1.26 Alzheimer hastalığının belirtileri.

1.5.1 Alzheimer hastalığının patofizyolojisi, türleri ve risk faktörleri

Normal beyinde ACh, sinyalleri bir sinir hücresinden diğerine taşıyan bir nörotransmit olarak görev yapar ve beynimizde bilişsel işlevlerde önemli görevler üstlenen öğrenme yetisi ile ilgili aracı moleküllerdir [184]. Alzheimer hastalarının beyin hücrelerinin içinde ve dışında anormal olarak biriken proteinler (β -amiloid ve τ -protein) AChE etkinliğinin artmasına sebebiyet vermektedir ve bu durum beraberinde ACh miktarında ve aktivasyonunda azalmalara yol açarak, beyin hücrelerinin ölüme sebebiyet verir. Sonuç olarak bu sıkıntılı süreç Alzheimer olarak adlandırdığımız hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır [175,176,181]. Alzheimer hastalığındaki patolojik bozuklukların nedeni net bir şekilde bilinmemektedir. Hastalığının nedenlerini açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Ancak, en önemli ve mekanizması üzerinde en çok çalışılan hipotezin kolinerjik hipotez olduğu bilinmektedir [184–187]. Yapılan çalışmalar iki temel patolojik bulgunun bu hastalığa sebebiyet verdiğini ortaya koymuştur. Alzheimer hastalığının patofizyolojisindeki bulgulardan birisi beyindeki sinir hücrelerinin dışında anormal bir protein birikmesine bağlı olarak gelişen β -amiloid plaklarıdır, diğeri ise hücrenin içinde biriken nörofibriler yumakların segmenti tau proteindir [174,175,188].



Şekil 1.27 Sağlıklı ve Alzheimer'lı beyin hücresi
(American Health Assistance Formation).

β -amiloid plaklarının oluşumu; Beyinde β -amiloid ($A\beta$) üretiminin artması sonucu yanlış işlenmiş proteinlerin birikmesinden kaynaklanan amiloid plaklar oluşmakta ve plak birikimi görülmektedir. Bu durum, amiloid öncü proteini (APP) adı verilen büyük bir parçacığın hidrolizine dayanır ve hidroliz sonucunda, β -amiloid adlı bir protein oluşturur. β -amiloid molekülleri, küçük toksik kümeler halinde toplanarak plakları oluştururlar [184].

Tau proteinleri nasıl oluşur; Tau mikrotübüllerle birleşip onları stabilize eden hücre içi çözünür bir proteindir. Hücre içindeki besinleri taşımakla görevli ve mikrotübüllerin yapısını korumaya yardımcı olan bu proteinin hiperfosforile olarak anormal bir forma dönüşür. Tau'nun bu anormal formu mikrotübüllerin parçalanmasına yol açmasıyla birlikte nöronların içindeki besinlerin ve diğer temel moleküllerin taşınmasını engelleyerek beyin hücrelerine zarar verir [189–191].

Hastalığı tedavi etmek için izlenen yollar, bu bulgular üzerinden planlanmakta ve geliştirilmektedir. Alzheimer hastalığının tedavisinin geliştirilmesi üzerinde yapılan çalışmalarda, hastalığı etkileyen en önemli risk faktörünün genetik faktörler olduğu tespit edilmiştir. Vakaların yaklaşık %70'i genetik faktörleri etkileyen genlerden kaynaklıdır.

Genetik faktörleri etkileyen en önemli genler aşağıda sıralanmıştır;

- Amiloid öncü protein (APP)
- Presenilin-1 (PSEN-1)
- Presenilin-2 (PSEN-2)
- Apolipoprotein E (ApoE)

Bu genler, erken başlangıçlı Alzheimer vakalarında çeşitli şekillerde toksik β -amiloid üretimini ve nörofibriler yumak oluşumunu tetikleyerek Alzheimer hastalığı için kritik risk faktörleri arasında yer almaktadırlar [174]. Yaşam tarzı, vasküler hastalıklar, çeşitli enfeksiyonlar, kafa yaralanmaları ve ağır metaller gibi çevresel faktörler de diğer risk faktörleri olarak bilinmektedir [177,192]. Alzheimer hastalığını, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı Alzheimer olmak üzere iki grup haliyle inceleyebiliriz. Eğer Alzheimer belirtileri 65 yaş öncesinde görülüyorsa erken başlangıçlı Alzheimer'dir ve sorumlu genleri APP, PSEN-1 ve PSEN-2 şeklindedir. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı 65 yaşından sonra görülmektedir ve sorumlu geni ApoE'dir. Bilimsel araştırmalar 60 yaşının üstünde olan insanların, Alzheimer hastalığına daha fazla yakalandığını göstermektedir [174,177,193]. Cinsiyet bakımından değerlendirecek olursak, kadınların erkeklere göre Alzheimer hastalığına yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Genetik faktörlerin önemli bir risk faktörü olması nedeniyle ailede veya yakın akrabalarında Alzheimer hastalığı olan bireylerde, bu hastalığa yakalanma riski oldukça yüksektir. Uzun yıllardır yapılan çalışmalar ile, hastalığın gelişim nedenini tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, oksidatif stres, metal iyonu, β -amiloid, diyabet, yüksek tansiyon ile yüksek kolesterol ve obezite gibi bir takım olguların hastalığa neden olan faktörler olduğu düşünülmektedir [180,182].

1.5.2 Alzheimer hastalığının evreleri

Fark edilemeyen beyin değişiklikleri ile beyinde hafıza sorunları ile başlayıp fiziksel sakatlığa kadar ilerleyebilen Alzheimer hastalığının sürekliliği klinik öncesi Alzheimer, Alzheimer hastalığına bağlı hafif bilişsel bozukluk ve bunama olarak üç aşamada açıklanmaktadır [194]. Klinik öncesi Alzheimer evresinde hafıza kaybı gibi herhangi bir bilişsel semptom görülmez. Ancak, beyinde bir takım biyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Alzheimer hastalığına bağlı hafif bilişsel bozukluk evresinde, günlük aktiviteleri engellemeyen oldukça hafif semptomlar görülmektedir. Demans evresi ise artık hastalığın ilerlediğini somut bir şekilde gösterebilecek belirtilerin ortaya çıktığı evredir. Demans evresi kendi içerisinde üç aşamada incelenebilir.

Hafif demans; Bazı günlük aktiviteleri engelleyebilecek semptomlar görülebilmektedir. Bu hastalar, yeni bir bilgiyi öğrenmede zorluk çekebilirler, kısmen bellek bozuklukları yaşayabilirler ve bu sebeple de tekrar tekrar aynı soruları sorabilmektedirler. Bireyin karşılıklı konuşma sırasında kelimeleri toparlamada zayıf davranma, herhangi bir eşyanın

yerini bulamama, basit günlük hobileri gerçekleştirememe gibi akıl yürütme becerilerinin zayıflaması bu evrenin başlıca belirtileridir [174,194,195].

Orta demans; Hafif demans evresindeki belirtilerin ilerlemesiyle birlikte çoğu günlük aktiviteleri engelleyebilecek semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hasta birey bildiği bilgileri yavaş yavaş unutmaya başlar ve yeni bilgiler öğrenmesi de olanaksız hale gelmektedir. Dışarıya tek başlarına çıkamazlar, finansal işlerini yalnız gerçekleştiremezler. Oryantasyon ve dil becerilerinde bozulmalar görülmektedir. Saldırgan, suçlayıcı, şüpheli gibi çeşitli psikiyatrik belirtiler görülmektedir [174,194,195].

Şiddetli demans; Hasta artık günlük aktivitelerini gerçekleştiremez durumdadır. Mutlaka birisi tarafından 24 saat bakılması zorunlu hale gelmiştir. Beslenme, giyinme, banyo yapma gibi temel ihtiyaçlarında bir başkasına bağımlı hale gelmiştir. Bazen aile üyelerini ya da yakın akrabalarını tanıyamamaktadırlar. Konuşmaları bazen anlamsız hale gelebilir ki bu durum hastayı anlamakta sıkıntı yaratır. Bu evrelerin sonunda ise hastalar yatağa bağımlı hale gelmektedirler. Yatağa bağımlı Alzheimer hastaları yatak yarası enfeksiyonlarına maruz kalabilir ve beslenme bozukluklarının yarattığı bazı komplikasyonlar bu durumun ölümle sonuçlanmasına neden olabilmektedir [177,189,195,196].

1.5.3 Alzheimer hastalığının tedavisi

Alzheimer hastalığının kesin bir tedavisi bulunmamakla birlikte, mevcut tedavi yaklaşımları hastalığın semptomların azaltarak ilerlemesini yavaşlatmak ve bireyin yaşam kalitesini artırmaya yöneliktir [182]. Alzheimer tanısı konulan bireylerin tedavi süreci ve şekli, hastalığın hangi evrede olduğuna, hastanın yaşına ve sahip olduğu farklı hastalıkları da dikkate alarak hasta bireye özel olarak planlanmaktadır. Alzheimer hastalığının ilaç ile tedavisine yönelik en eski ve en etkili yaklaşım, Asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BuChE) enzimlerini bloke edebilecek hedef inhibitör ilaçların geliştirilmesidir. Çünkü bu enzimler toksik β -amiloid agregasyonu sonucu oluşan plaklar ile nöronal hücrelerin ölümüne sebep olurlar. Asetilkolinesteraz (AChE), Asetilkolini (ACh) hidroliz yolu ile parçalayarak asetat ve kolin oluşturur [181]. Beynin hipokampusunda ve kortekstinde ACh'in miktarının ve süresinin azalması hücrelerin dejenerasyonuna ve ölümüne sebebiyet vermektedir. Bu durum Alzheimer hastalığının en büyük nedenidir ve şu ana kadar tedaviye yönelik ilaçlar, AChE'ı bloke ederek, asetil kolinin beyin hücreleri arasında daha uzun süre ve daha yüksek miktarlarda kalmasını

sağlayarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya ve hastanın yaşam kalitesini artırmaya yöneliktir [179,185,189].

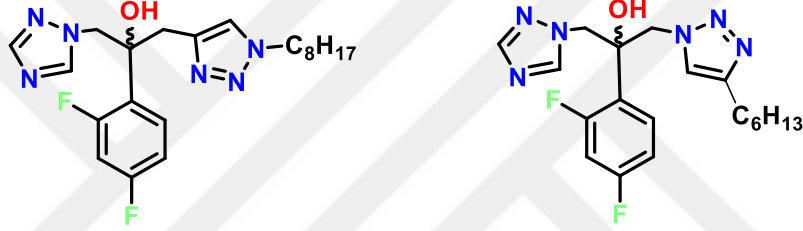
Alzheimer hastalığının tedavisine yönelik şu ana kadar FDA tarafından onaylanan ilaçlar, 3'ü asetilkolinesteraz inhibitörü, **Donepezil Galantamin** ve **Rivastigmin**, 1'i de NMDA antagonisti olan **Memantin**'dir [175,197].

En son 2003 yılında FDA tarafından onaylanan **Memantin**'den sonra bu alanda çok yoğun bir şekilde çalışılmış ve onay almaya en çok yaklaşan **Aducanumab** adlı β -amiloid plaklarını hedef alan molekül olmuştur. Mayıs 2019'da hastalığın üzerinde pozitif bir etki görülmediği gerekçesiyle onayı durdurulmuş, daha sonra tekrar üzerinde çalışılarak, yüksek dozda verildiğinde hastalarda yaklaşık % 29 oranında düzelme görülmüştür ve Temmuz 2023'de FDA'dan onay alabilmiştir.

Alzheimer hastalığını iyileştirmeye veya semptomlarını azaltmaya yönelik yapılan bilimsel çalışmalar, 1,2,3-triazol iskeletine sahip bileşiklerin kayda değer anti-Alzheimer aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur [198]. Tedavisi kesin olmayan ve hızla artış gösteren bu hastalığı iyileştirecek ya da engelleyecek yeni bileşiklerin sentezi acil ve hayati bir gereklilik haline gelmiştir. Sunulan tez kapsamında bu nörolojik hastalığın tedavisine yönelik olarak mevcut ilaçlara alternatif olabilecek yeni nesil bileşiklerin sentezi ve çeşitli biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

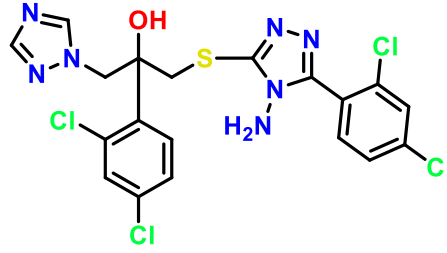
2 ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Pore ve ekibi tarafından **2009 yılında**, 1,2,3-triazol içeren flukonazol bazlı antifungal ajanlar olarak yeni bileşikler sentezlenmiş ve *Candida albicans*, *Candida neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida parapsilosis* gibi farklı mantar suşlarına karşı antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Antifungal aktivitenin karşılaştırılmasında standart ilaçlar olarak flukonazol, amfoterisin B ve ketokonazol kullanmışlardır. Sentezledikleri bileşikler içerisinde uzun alkil zincirleri içeren 1,4-disüstitüe-1,2,3-triazol bileşiklerden bazılarının standart ilaçlar olan flukonazol, ketokonazol ve amfoterisin B ile karşılaştırıldığında *Candida* türlerine karşı çok iyi antifungal aktivite gösterdiklerini belirlemişlerdir [199].



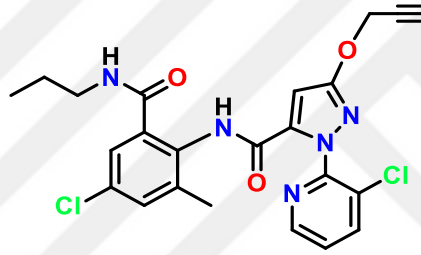
Şekil 2.1 Yeni flukonazol bazlı 1,2,3-triazol hibrit bileşiği.

Hashemi ve ekibi **2014 yılında**, bir dizi yeni 4-amino-3-merkapt 1,2,4-triazol motifi barındıran triazol alkol antifungal bileşiklerini tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler bir patojenik mantar ve bakteri paneline karşı değerlendirmişlerdir. Hedef moleküllerin antimikrobiyal duyarlılık testi sonucunda, diklorofenetil-triazol iskeletinin diflorofenetil-triazolden daha uygun olduğunu ve birleşik triazol halkası üzerindeki ikincil diklorofenil parçasının antifungal aktiviteyi geliştirdiğini fark etmişlerdir. Sentezledikleri bileşikler arasındaki her iki fenil halkasında dikloro süstitüentleri içeren bileşiğin *Candida albicans* ve *Cryptococcus neoformans* dahil mayalara karşı güçlü aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Moleküler yerleştirme çalışmaları ile bu bileşiğin ergosterol biyosentezindeki anahtar enzim olan lanosterol 14 α -demetilaz ile uygun şekilde etkileşime girdiğini ileri sürmüşler ve bu çalışma sonuçlarının yeni antifungal ajanların tasarlanması ve geliştirilmesi için yardımcı olacağını rapor etmişlerdir [200].



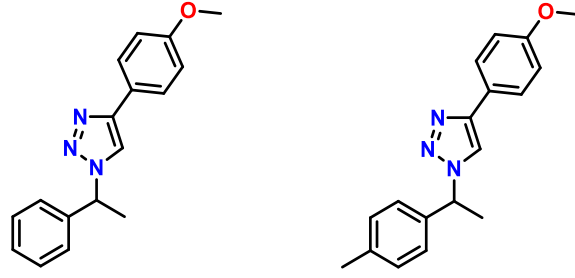
Şekil 2.2 Yeni 4-amino-3-merkpto 1,2,4-triazol motifli bileşik.

Zhao ve ekibi 2015 yılında, propargil eter içeren bir dizi yeni antranilik diamid türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin böcek öldürücü aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin test edilen konsantrasyonda orta ila yüksek aktiviteler gösterdiğini belirterek çoğunun bir böcek türüne karşı mükemmel aktivite sergilediğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca klor süstitüe türevlerin, bromo süstitüe türevlere göre daha yüksek böcek öldürücü aktivite gösterdiğini ifade etmişlerdir [201].



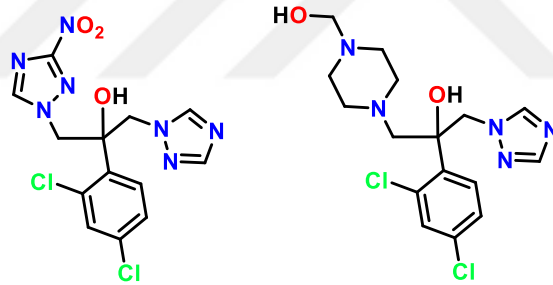
Şekil 2.3 propargil-eter bazlı antranilik diamid türevi.

Uppalla ve arkadaşları 2017 yılında yapısında 1,2,3-triazol grubu ihtiva eden bileşiklerin akciğer ve prostat kanserine karşı antikanser aktivite çalışmalarını yapmışlardır. Bu bileşiklerden birinin prostat kanseri hücre hattına karşı en belirgin antikanser aktiviteye sahip olduğunu vurgulamışlardır. Hibrit moleküllerden bir başka bileşiğinde, akciğer kanseri hücre hattına karşı en güçlü türev olduğunu ve prostat kanserine karşı daha seçici olduğunu gözlemlemişlerdir. Elde ettikleri sonuçları, meloküler yerleştirme çalışması ile desteklemişler ve tüm moleküllerin proteinlerle hidrojen bağı mesafesinin 2.0 Å' den az olduğunu vurgulayarak bunların gelecekte etkili antikanser ajanları olarak işlev görebileceğini ifade etmişlerdir [202].



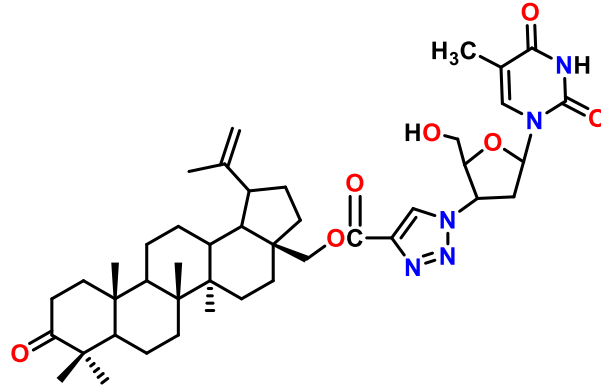
Şekil 2.4 Yeni 1,2,3-triazol türevli bileşikler.

Rezaei ve ekibi 2017 yılında, nitrotriazol veya piperazin etanol parçalarını içeren iki seri flukonazol türevi tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Daha sonra, elde ettikleri bileşiklerin antifungal aktivitelerini, çeşitli doğal ve klinik olarak izole edilmiş mantar suşlarına karşı test etmişler ve çalışmanın sonuçlarını flukonazol ile karşılaştırmışlardır. Türevlerden çoğunun, orta ila yüksek antifungal aktiviteler sergilediğini gözlemlemişlerdir. Özellikle nitrotriazol türevlerinin, test edilen mantarların çoğuna karşı mükemmel ve istenen antifungal aktivite gösterdiğini vurgulamışlardır. Ayrıca, yapılarında iki klor atomu bulunan bileşiklerin maksimum antifungal aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir [203].



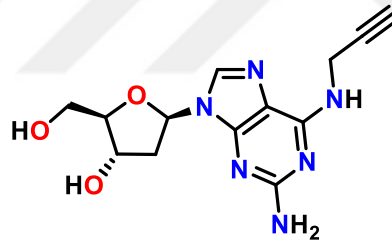
Şekil 2.5 Yeni nitrotriazol ve piperazin etanol parçalarını içeren triazol hibrit bileşikleri.

Bebenek ve ekibinin 2018 yılında yaptıkları çalışmada, CuAAC reaksiyonu temelinde, 3-asetilbetulin ve betulone parçası taşıyan bir dizi yeni 1,2,3-triazol türevleri sentezlemişler ve bu triazol türevlerini, amelanotik melanom C-32, duktal karsinoma T47D ve glioblastoma SNB-19 hücre hatlarına karşı in vitro antikanser aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışmalar neticesinde bileşiklerden birinin, insan glioblastoma SNB-19 hücre hattına karşı önemli bir IC_{50} değeri ($0.17 \mu M$) sergilediğini ve referans bileşik cisplatin ile karşılaştırıldığında ise yaklaşık 5 kat daha yüksek etki gösterdiğini belirlemişlerdir. Bundan dolayı da bu bileşiğinin, antikanser tedavisi için umut verici bir aday molekül olarak kabul edilebileceğini rapor etmişlerdir [204].



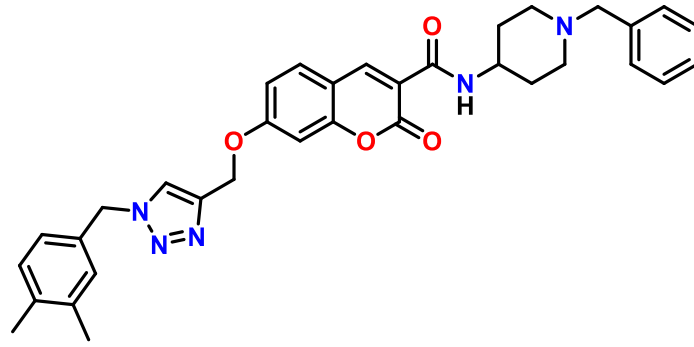
Şekil 2.6 3-asetilbetulin ve betulone parçası taşıyan yeni 1,2,3-triazol türevi.

Aerschot ve arkadaşları 2019 yılında, floresan görüntülemeye yeni bir strateji olarak kullanılabilecek, virüs replikasyonunun özellikle HIV replikasyonunun spesifik görselleştirilmesi için propargil fonksiyonel grubu ile modifiye edilmiş bir dizi pürin deoksinnükleozitler tasarlamışlardır. Bu bileşikler hücrel toksisite, HIV önleyici etkiler ve tıklama reaksiyonunun uygulanabilirliği açısından değerlendirmişler, kaydadeğer bir anti-HIV aktivitesi sergilemediklerini ancak, bu nükleozitlerin çeşitli uygulamalarda kullanım alanı bulacağını belirtmişlerdir [205].



Şekil 2.7 Propargil modifiyeli purin deoksinnükleozit bileşiği.

Saeedi ve arkadaşları 2019 yılında, Alzheimer hastalığının başlangıcı ile ilişkili çeşitli faktörleri göz önünde bulundurarak çok çeşitli 1,2,3-triazol-kromenon karboksamidler sentezlemişler ve kolinesteraz inhibitör aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerden birinin asetilkolinesterazı önemli ölçüde inhibe ederek $IC_{50}=1.80 \mu M$ ile en güçlü inhibitör olduğunu, ancak butirilkolinesteraza karşı aktif olmadığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca, bu bileşiğin, H_2O_2 kaynaklı hücre ölümüne karşı tatmin edici nöroprotektif etki ve ayrıca Fe^{+2} , Cu^{+2} ve Zn^{+2} iyonlarına karşı metal şelatlama yeteneği olduğunu ifade etmişlerdir. Bu sonuçlardan dolayı, çalışmalarının anti-Alzheimer ilaç geliştirmelerinde daha ileri araştırmalar için düşünülebilecek arzu edilen nöroprotektiviteye sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir [206].



Şekil 2.8 Kromenon karboksamid bazlı 1,2,3-triazol hibrit bileşiği.

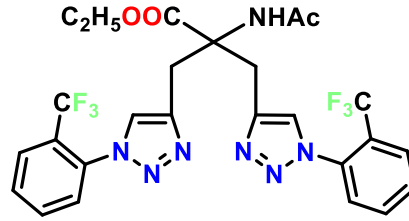
Edraki ve arkadaşları 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada, 5,6-difenil triazin-tiyo metil triazol hibritinin yeni türevlerini sentezlemiş ve Alzheimer hastalığı için çok fonksiyonlu ajanlar olarak değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden bazılarının, BACE1'e karşı güçlü inhibitör aktiviteye sahip olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca, türevlerin çoğunun BuChE'ye karşı AChE'den daha fazla seçicilik sergilediğini belirterek, BACE1 inhibitörünün geliştirilmesinin hayati önem taşıdığını vurgulamışlardır [207].



Şekil 2.9 5,6-difenil triazin-tio metil 1,2,3-triazol hibrit bileşikler.

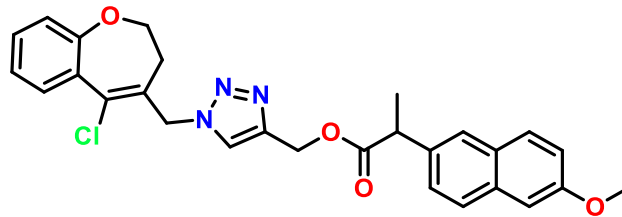
Goyal ve arkadaşları 2019 yılında, β -amiloid agregasyonu, metal kaynaklı β -amiloid agregasyonu, metal dis-home ostasisi ve oksidatif stresi içeren dört ana Alzheimer hastalığının özelliğini hedef alacak şekilde yönlendirilmiş ligandlar olarak yeni bir triazol bazlı bileşik serisi tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bileşikler arasında fenil halkası üzerinde o -CF₃ grubuna sahip olan bileşiğinin, referans bileşik kurkumin (%95,14 inhibisyon, IC₅₀=6,385±0,009 μ M) ile karşılaştırıldığında A β ₄₂ agregasyonuna karşı en güçlü inhibe edici aktiviteyi (%96,89 inhibisyon, IC₅₀=8,065±0,129 μ M) sergilediğini gözlemlemişler ve demonte önceden oluşturulmuş A β ₄₂ kümelerini kurkumin kadar etkili bir şekilde topladığını belirtmişlerdir. Ayrıca, bu bileşiğin metal şelatlama yeteneğinin olduğunu ve bakır redoks döngüsünü önleyerek reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu başarıyla kontrol ettiğini ifade etmişlerdir. Bunlara ilaveten, sitotoksisite göstermediği ve 50 μ M konsantrasyonda bile boyanın hücre yaşaya bilirliliğini (SH-SY5Y hücreleri) önemli ölçüde etkilemediği için biyoyumlu olduğunu vurgulamışlardır. Bu sonuçlar

doğrultusunda $A\beta_{42}$ agregasyonunu, metal kaynaklı $A\beta_{42}$ agregasyonunu, metal dis-homeostazını, oksidatif stresi önemli ölçüde kontrol eden ve nöroprotektif etki gösteren ve Alzheimer hastalığı üzerine daha fazla gelişme için umut verici çok yönlü bir farmakoterapötik öncü bileşik olabilecek yeni bir triazol bazlı yapı iskelesi tanımlamışlardır [208].



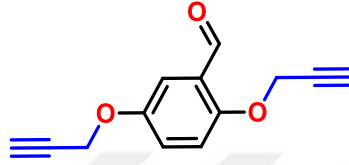
Şekil 2.10 Yeni 1,2,3-triazol bazlı hibrit bileşik.

Seelam ve ekibinin 2019 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, klik kimyası yolu ile yapısında 1,4-disubstitüe 1,2,3-triazol ihtiva eden steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar sentezlemişler, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella pneumonia* olmak üzere dört organizmaya karşı antibakteriyel aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Bu bileşiklerden bazılarının önemli inhibisyon zon değerleri ile etkili bir aktivite sergilediğini belirtmişlerdir. Ayrıca, sentezledikleri bileşikleri kolon ve akciğer kanserine karşı sitotoksik özellikleri açısından incelemişler ve incelemeler sonucunda bileşiklerden bazılarının cisplatinden daha sitotoksik olduğunu rapor etmişlerdir [209].



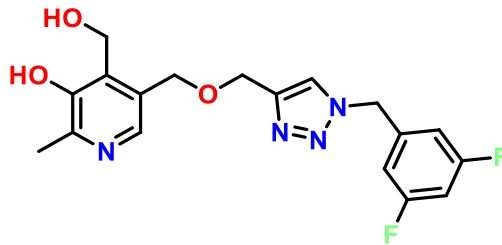
Şekil 2.11 Yeni 1,4-disubstitüe 1,2,3-Triazol türevi.

Güngör ve arkadaşları tarafından 2020 yılında bünyesinde propargil fonksiyonel grubu barındıran bir seri benzaldehit türevleri sentezlenmiştir. Sentezledikleri bu bileşiklerin elektrokimyasal özelliklerini ve α -glukozidaz inhibitör özelliklerini incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar neticesinde bu bileşiklerin elektrokimyasal olarak redoks özellik gösterdiklerini ve bazı bileşiklerin oldukça yüksek α -glukozidaz inhibisyon aktivitesi sergilediğini ifade ederek, propargil grubunun bu aktivite üzerine olumlu etkide bulunduğunu özellikle vurgulamışlardır [210].



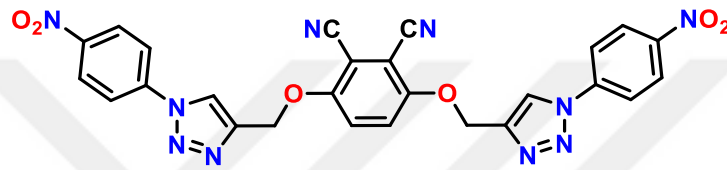
Şekil 2.12 Propargil grubu içeren bir benzaldehit türevi.

Sharma ve ekibi 2020 yılında bir seri çok hedefli piridoksin bazlı bileşikler sentezlemişlerdir. Elde ettikleri tüm bileşikleri in vitro testlere tabii tutarak Alzheimer ajanları olarak değerlendirmişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre piridoksin temelli yedi bileşikten altısının iyi AChE inhibisyonu ve antioksidan potansiyele sahip olduğunu ve buna ilaveten antioksidan ve metal şelasyonu gibi çok işlevli özelliklere sahip olduklarını ifade etmişlerdir. Ayrıca, halka aktivatörü ile aromatik halkada meta ve orto pozisyonunda elektron sağlayıcı grubun varlığının AChE aktivitesi için faydalı olduğu kanısına varmışlardır. Seriler arasındaki bileşiklerden birinin ilaç benzerlik aralığında bulunduğunu belirterek, Alzheimer hastalığı tedavisinde yeni bir ilacın geliştirilmesi yolunda kullanılabilecek umut verici ve aynı zamanda çok işlevli bir bileşik olabileceğini öne sürmüşlerdir [211].



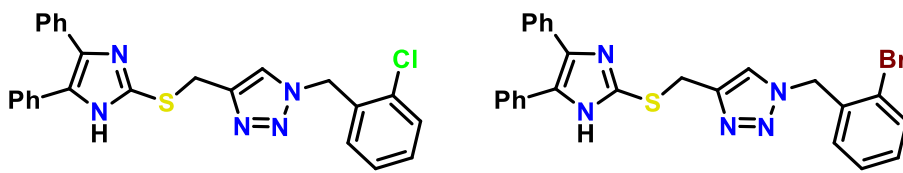
Şekil 2.13 Yeni piridoksin bazlı 1,2,3-triazol türevi.

Ali ve arkadaşları 2020 yılında, farklı işlevselliklere sahip yeni ftalonitril-bis(1,2,3-triazoles) serileri sentezlemiş ve yapılarını karakterize etmişlerdir. Sentezledikleri tüm molekülleri DNA bağlama, yerleştirme ve antikanser aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Bileşiklerin DNA bağlanma sabitlerinin, 1.33×10^5 ile $12.60 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ aralığında olduğunu gözlemlemişler ve güçlü bağlanma afinitesine sahip olduklarını belirtmişlerdir. A549 ve H1299 akciğer kanseri hücre hatlarında maksimum antikanser aktivitesi gösterdiklerini vurgulayarak, moleküllerin iyi antikanser aktivitelerine sahip olması nedeniyle bahsi geçen 1,2,3-triazol yapı iskelelerinin, gelecekte potansiyel antikanser adayları olarak umut vaat eden moleküller olabileceğini öne sürmüşlerdir [212].



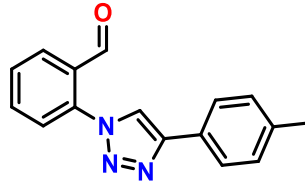
Şekil 2.14 Yeni ftalonitril bazlı 1,2,3-triazol hibrit bileşiği.

Asgari ve arkadaşları 2020 yılında, bünyesinde 1,2,3-triazol halkası barındıran yeni 4,5-difenil-imidazol hibrit bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezledikleri tüm bileşikler α -glukozidaz inhibisyonu açısından incelemişler ve genel olarak tüm bu moleküllerin 85.6 ± 0.4 – $231.4 \pm 1.0 \text{ } \mu\text{M}$ aralığındaki IC_{50} değerleri ile standart ilaç olarak kullanılan akarbozdan bile mükemmel inhibe edici aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir [213].



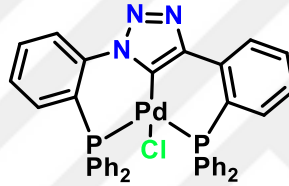
Şekil 2.15 Yeni 4,5-difenil-imidazol esaslı 1,2,3-triazol hibrit bileşiği.

Savegnago ve arkadaşları 2020 yılında 1,2,3-triazol grubu içeren konjugat türevleri sentezlemişler ve moleküler yerleştirme yoluyla Alzheimer hastalığının çoklu terapötik hedefleri ile bağlanma afiniteleri açısından değerlendirmişlerdir (β -sekretaz, glikojen sentaz kinaz ve asetilkolinesteraz). Bileşiklerin farklı enzimlerle olan ilişkileri sonucunda konjugatlardan bir tanesinin bilişsel ve hafıza düşüşünü tersine çevirdiğini vurgulayarak Alzheimer hastalığının tedavisi için umut verici olduğunu bildirmişlerdir [214].



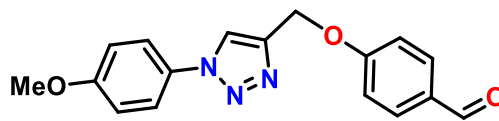
Şekil 2.16 Yeni 1,2,3-triazol bileşiği.

Balakrishna ve arkadaşları 2020 yılında, önce bir seri 1,2,3-triazol temelli bis ve trisfosfin ligandlarını daha sonra da bunların Pd(II) ve Rh(I) komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri komplekslerin katalitik özelliklerini incelemişler ve Palladyum kısaç kompleksinin Mizoroki-Heck birleştirme reaksiyonunda oldukça yüksek verim alarak, Heck reaksiyonlarında kullanılabilecek güçlü bir katalizör olduğunu öne sürmüşlerdir [215].



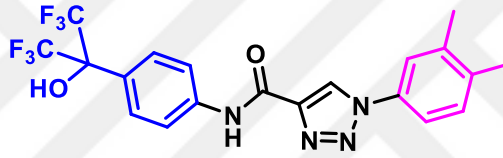
Şekil 2.17 Yapısında bis ve trisfosfin bulunan yeni 1,2,3-triazol türevi.

Tümer ve ekibi 2021 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, 1,4-disubstitue içeren 1,2,3-triazol türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri tüm bileşiklerin antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Daha sonra bu moleküllerin radikal süpürme yeteneklerini test etmişler ve standart antioksidanlarla karşılaştırarak antioksidan aktivitelerini incelemişlerdir. Ayrıca, bu bileşiklerin HeLa hücre hattına karşı sitotoksisite test etmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda bileşiklerden üç tanesinin HeLa hücresine karşı önemli antikanser aktivite gösterdiklerini gözlemlemişlerdir (7a, IC₅₀ 10,8 µg/mL, 7b, IC₅₀ 8,8 µg/mL, 8a, IC₅₀ 11,7 µg/mL) Bu çalışma neticesinde, bu üç bileşiğin de gelecekte antikanser ajan aday molekülü olabileceğini rapor etmişlerdir [216].



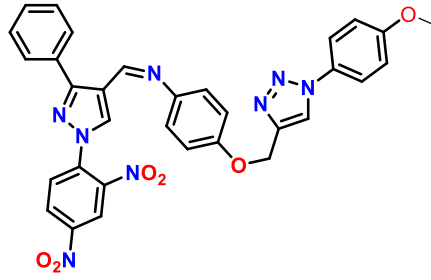
Şekil 2.18 Yeni 1,4-disubstitue 1,2,3-triazol hibrit türevi.

Bichismita ve arkadaşları 2021 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, β -amiloid agregasyonunu inhibe etmek ve aynı anda hücre dışı boşlukta bulunan fazla metalleri şelatlamak ve bunlara ilaveten reaktif oksijen türlerini temizleyerek enflamatuvar durumunu azaltmak gibi birçok hedef barındıran hekzaflorokarbinol içeren triazoller sentezlemeyi amaçlamışlardır. Tek bir molekül aracılığıyla aynı anda birden fazla yolu hedefledikleri bileşiklerden birinin bakır mevcudiyetinde bile A β toplanmasını etkili bir şekilde önlediğini vurgulamışlardır ($IC_{50}=4,6 \mu M$). Bu bileşiğin ayrıca Cu^{+2} , Zn^{+2} ve Fe^{+3} metallerini şelatladığını ve reaktif oksijen türlerini önemli ölçüde temizlediğini belirterek iyi bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu açıklamışlardır. Elde ettikleri sonuçları moleküler yerleştirme çalışmasıyla da desteklemişlerdir. Molekülde çoklu florinin varlığından dolayı kan beyin bariyerini geçebileceğini ve farmakokinetik özellikleri iyileştirmeye yardımcı olabileceğini de öne sürmüşlerdir [217].



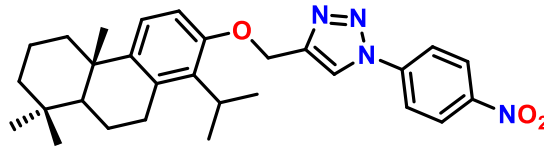
Şekil 2.19 Yeni hekzaflorokarbinol içeren 1,2,3-triazol hibrit bileşiği.

Maddila ve ekibi 2021 yılında yeni bir dizi dinitrofenilpirazol taşıyan triazol bileşiklerini sentezlemişler ve tüm bileşikleri MCF-7, HeLa ve Caco-2'ye karşı hücresel fizibilite üzerindeki etkileri açısından incelemişlerdir. Elde ettikleri bulgular neticesinde sentezledikleri bileşiklerden bazılarının, HeLa hücre hattına karşı referans ilaç olarak Combretastatin-A4'den ($IC_{50}=9.0 \mu M$) daha yüksek etkili büyüme önleyici aktivite gösterdiğini ifade etmişlerdir ($IC_{50}=4.0 \mu M$, $5.0 \mu M$ ve $6.0 \mu M$). Ayrıca, bileşiklerden birinin MCF-7 hücre hattına karşı güçlü aktivite gösterdiğini bulmuşlardır ($IC_{50}=8.0 \mu M$). Bununla birlikte, yapı aktivite ilişkisi (SAR) analizini rapor etmişler ve moleküler yerleştirme çalışmalarının deneysel bulguları doğrular nitelikte olduğunu öne sürmüşlerdir. Tüm bu sonuçlardan dolayı, sentezledikleri moleküllerin, anti-kanser ilaçlar olarak daha fazla araştırılmak üzere ideal adaylar gibi görüldüğünü ifade etmişlerdir [218].



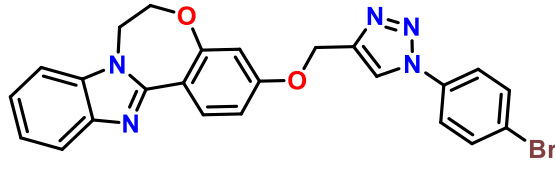
Şekil 2.20 Yeni dinitrofenilpirazol bazlı 1,2,3-triazol türevi.

Auhmani ve arkadaşları 2021 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, klik reaksiyonu yaklaşımıyla yeni totarol temelli triazol türevleri sentezlemişler ve tüm bileşiklerin yapılarını aydınlatmışlardır. Bileşiklerden birinin molekül yapısını tek kristal X-ray kırınım yolu ile doğrulamışlardır. Sentezledikleri molekülleri MTT yöntemiyle dört farklı kanser hücrelerinin çoğalmasına karşı etkinliğini incelemişler ve incelemeler neticesinde tüm bileşiklerin, 14.44 ila 46.25 μM arasında değişen IC_{50} değerleri ile tüm kanser hücre hatlarına karşı zayıf ila orta düzeyde aktiviteler gösterdiğini belirtmişlerdir. Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda kristali elde edilen bileşiğin ayrıca kaspaz-3'ü aktive ettiğini ve kararlı protein-ligand kompleksleri oluşturarak tübülini inhibe ettiğini bildirmiş olup buna ilaveten HT-1080 ve A-549 hücre hatlarına karşı önemli bir sitotoksosite gösterdiğini not etmişlerdir. Yapı-aktivite ilişkilerine baktıklarında ise yeni ve oldukça etkili antikanser ilaçları geliştirmeye yönelik totarolün daha fazla yapısal modifikasyonu için bazı önemli ipuçları sağladığını rapor etmişlerdir [219].



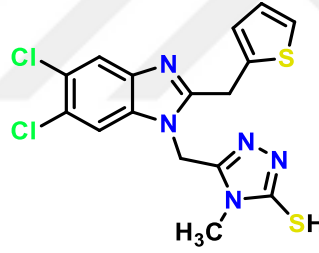
Şekil 2.21 Yeni totarol temelli 1,2,3-triazol hibrit türevi.

Ashram ve ekibi 2022 yılında bir dizi yeni 1,2,3-triazol-benzoksazepin hibrit molekülleri sentezlemiş ve dört farklı (Caco-2, PC3, MCF-7, HL60) kanser hücre hattına karşı antikanser özellikleri açısından değerlendirmişlerdir. Bileşiklerden üçünün, 6 ila 18 μM arasında değişen IC_{50} değerleri ile mükemmel antikanser özellikler gösterdiğini ve çoğunun da test edilen kanser hücre hatlarına karşı orta ila iyi sitotoksosite sergilediğini gözlemlemişlerdir. Yaptıkları çalışma neticesinde triazol tarafının benzen halkasında halojen atomları içeren (halo-fenil 1,2,3-triazol benzoksazepin) bileşiklerin daha iyi aktivite sergilediklerini vurgulamışlardır [220].



Şekil 2.22 Yeni halo-fenil 1,2,3-triazol benzoksazepin konjugatı.

Akyüz ve arkadaşları 2022 yılında, bünyesinde tiyofen ve triazol halkaları barındıran benzimidazol türevleri sentezlemişler ve potansiyel üreaz inhibitör aktivite çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Sentezlenen tüm bileşiklerin 1.52 ile 0.07 μM arasında değişen IC_{50} değerleri ile üreaz inhibe edici aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir. Bünyesinde triazol halkası bulunan bileşiklerin daha iyi inhibisyon aktivitesi sergilediğini gözlemleyerek içlerinden birinin $\text{IC}_{50} = 0.07 \pm 0.008 \mu\text{M}$ değeri ile en güçlü enzim inhibisyon aktivitesi sergilediğini rapor etmişlerdir. Elde edilen sonuçların daha etkili üreaz inhibitör ajanların sentezine katkı sağlayacağını belirtmişlerdir [221].



Şekil 2.23 Yeni tiyofen ve triazol halkaları barındıran benzimidazol türevi.

3 MATERYAL VE METOT

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Propargil bromür çözeltisi (%80 tolueen)	C_3H_3Br	Acros
Hidrokinon	$C_6H_6O_2$	Sigma
Potasyum karbonat	K_2CO_3	Merck
Asetonitril	C_2H_3N	Merck
Diklorometan	CH_2Cl_2	Merck
Kloroform	$CHCl_3$	İsolab
Sodyum sülfat anhidrat	Na_2SO_4	Sigma
Metanol	CH_4O	İsolab
Aseton	C_3H_6O	Merck
Etil asetat	$C_4H_8O_2$	İsolab
Hekzan	C_6H_{14}	İsolab
Dimetilsülfoksit	C_2H_6OS	Merck
N,N-Dimetilformamid	C_3H_7NO	Merck
Hidroklorik asit	HCl	Merck
Sodyum azid	NaN_3	Merck
Sodyum nitrit	$NaNO_2$	Merck
Sodyum askorbat	$C_6H_7O_6Na$	Acros
Bakır (II) sülfat pentahidrat	$CuSO_4.5H_2O$	Merck
Tetrahidrofuran (THF)	C_4H_8O	İsolab
Potasyum iyodür	KI	Merck
Sodyum bikarbonat	$NaHCO_3$	İsolab
4-metil anilin	C_7H_9N	Acros
4-metoksi anilin	C_7H_9NO	Acros
4-izopropil anilin	$C_9H_{13}N$	Acros
4-floro anilin	C_6H_6FN	Acros
4-kloro anilin	C_6H_6NCl	Acros
4-nitro anilin	$C_6H_6N_2O_2$	Merck
Etil 4-aminobenzoat	$C_9H_{11}NO_2$	Sigma

4-amino asetofenon	C_8H_9NO	Sigma
4-metil fenol	C_7H_8O	Merck
4-metoksi fenol	$C_7H_8O_2$	Merck
4-kloro fenol	C_6H_5ClO	Merck
4-nitro fenol	$C_6H_5NO_3$	Merck

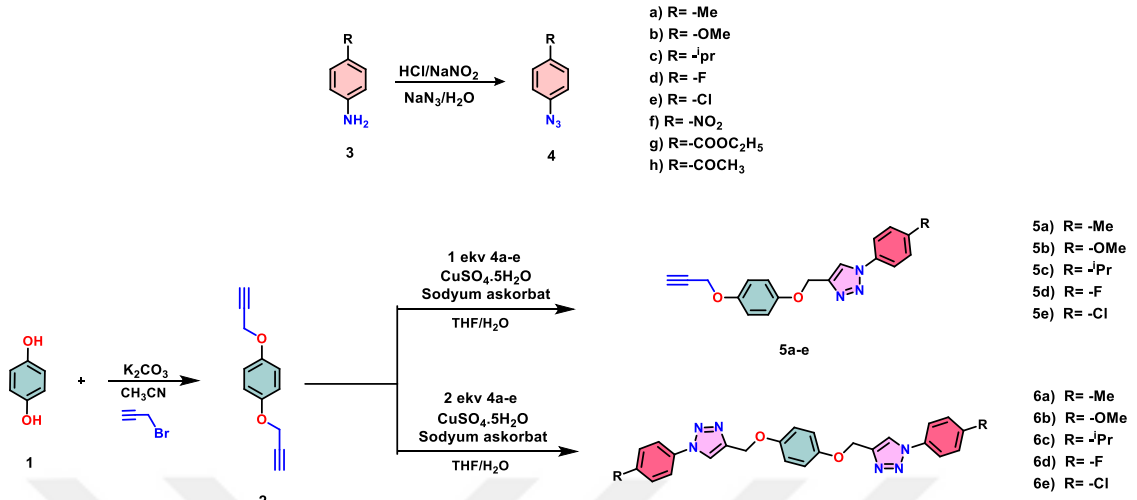
3.1.2 Kullanılan cihazlar

Çizelge 3.2 Kullanılan cihazlar

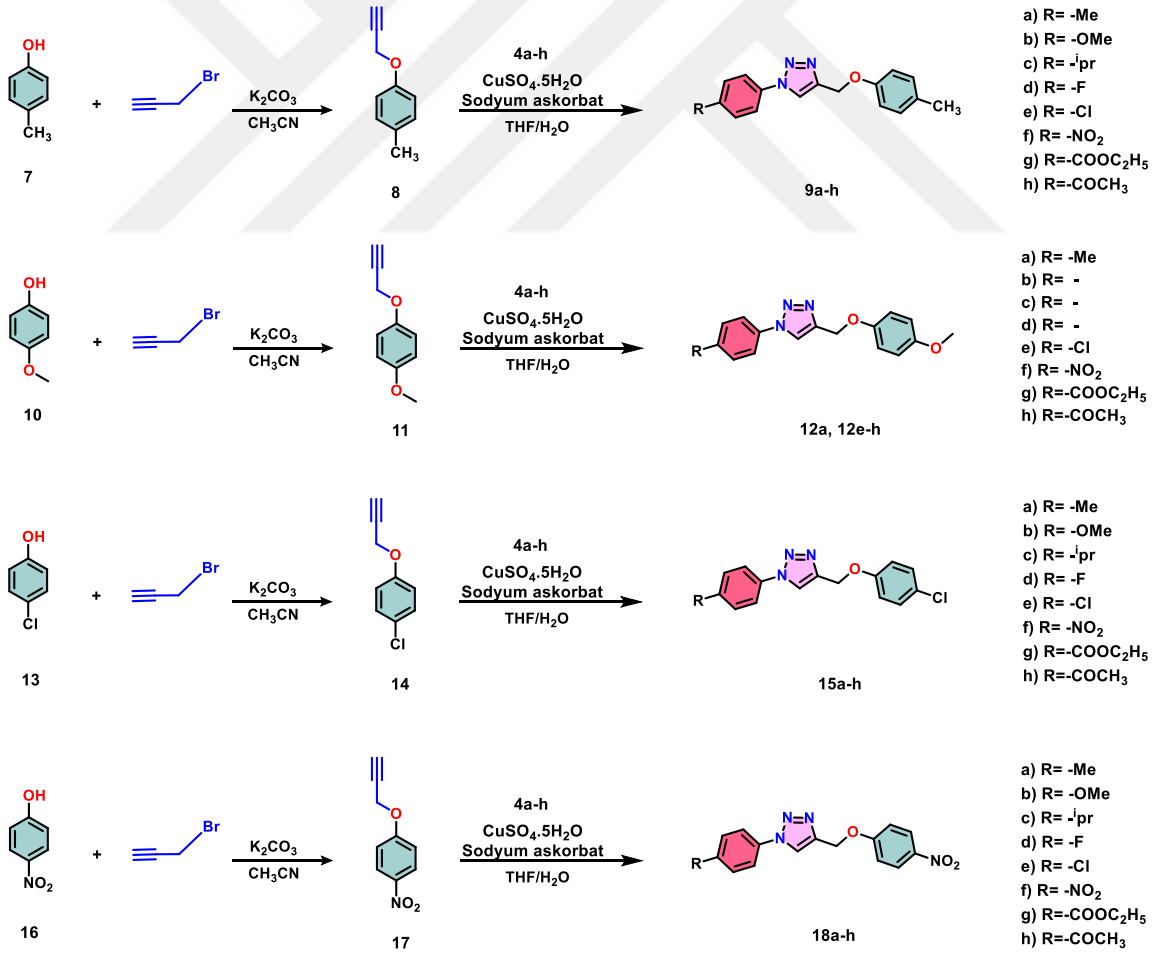
Infrared (IR) Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spectrum 400, KSÜ, Kimya
^1H - ^{13}C Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) Spektrofotometresi	Bruker AVANCE III 400 MHz NMR Spektrometresi, Giresun Üniversitesi, GRÜMLAB
X-ışını kırınım	Giresun Üniversitesi, GRÜMLAB
Elemental Analiz	Costech ECS 4010 (CHN)
Erime Noktası Tayin Cihazı	ElektrothermalTD 9200, KSÜ, Kimya

3.2 Metot

HİDROKİNON TEMELLİ KONJUGAT BİLEŞİKLERİ

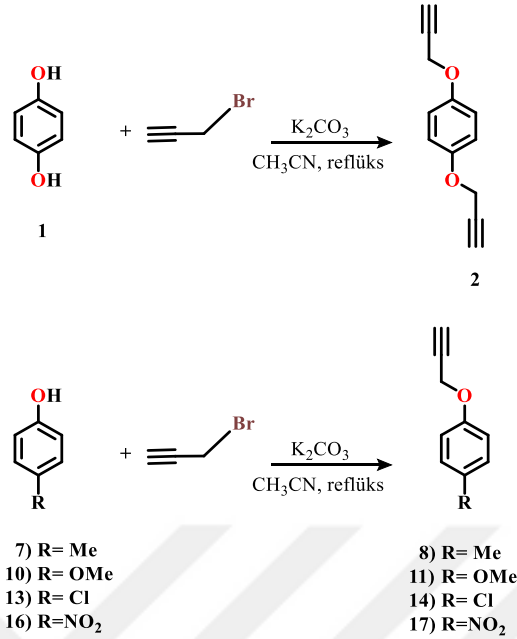


4-SÜBSİTÜE FENOL TEMELLİ KONJUGAT BİLEŞİKLERİ



Şekil 3.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin sentez şeması.

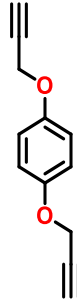
3.3 Propargil bileşiklerinin sentezi (2,8,11,14,17)



Şekil 3.2 Propargil bileşiklerinin sentez reaksiyonu.

Bünyesinde propargil grubu barındıran bileşiklerin sentezi literatürde bilinen genel sentez metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir [210,222,223].

3.3.1 1,4-bis(prop-2-in-1-iloksi)benzen (2) bileşiğinin sentezi



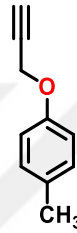
Şekil 3.3 1,4-bis(prop-2-yn-1-yloxy)benzene bileşiğinin yapısı.

Hidrokinon (1) (10 g; 90 mmol) asetonitril (100 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine K₂CO₃ (25 g; 181 mmol) ilave edilerek yaklaşık 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımına damla damla propargil bromür (21.6 g; 181 mmol) ve katalitik miktarda KI eklenerek karışım reflüks edildi. Reaksiyon ilerleyişi İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımındaki başlangıç maddesinin tükendiği görüldükten sonra karışım sıcak sıcak süzgeç kâğıdından süzülerek çözücüsü döner buharlaştırıcıda evapore edildi. Ham ürün üzerine 3M HCl (50 mL) ilave edildi ve karışım kloroform ile ekstrakte edildi.

Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün, içerisindeki safsızlıklardan uzaklaştırmak amacıyla hekzan ile muamele edildikten sonra süzüldü ve kurutuldu.

1,4-bis(prop-2-in-1-iloksi)benzen (2): Erime Noktası (E.n.): 45-47 °C. Verim: %90, Renk: Açık kahverengi, FTIR: 3287, 2922, 2863, 2120 (-C≡CH), 1731, 1593, 1502(-C=C-), 1454, 1373, 1197(-C-O-), 1111, 1026, 922, 823, 747, 635 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (s, 2H), 4.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ 152.42, 116.05, 78.80, 75.41, 56.52.

3.3.2 1-metil-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzen (8) bileşiğinin sentezi

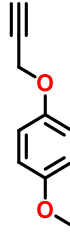


Şekil 3.4 1-methyl-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene bileşiğinin yapısı.

P-cresol (7) (10 g; 92 mmol) asetonitril (100 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine K₂CO₃ (25 g; 184 mmol) ilave edilerek yaklaşık 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımına damla damla propargil bromür (11 g; 92 mmol) ve katalitik miktarda KI eklenerek karışım reflüks edildi. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımındaki başlangıç maddesinin tükendiği görüldükten sonra karışım sıcak sıcak süzgeç kâğıdından süzülerek çözücüsü döner buharlaştırıcıda evapore edildi. Ham ürün üzerine 3M HCl (50 mL) ilave edildi ve karışım kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün, içerisindeki safsızlıklardan uzaklaştırmak amacıyla hekzan ile muamele edildikten sonra süzüldü ve kurutuldu.

1-metil-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzen (8): Verim: %96. Renk: Kahverengi yağimsı, FTIR: 3290, 2922, 2864, 2126 (-C≡CH), 1608, 1507(-C=C-), 1453, 1375, 1213(-C-O-), 1176, 1110, 1027, 922, 806, 636 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.52, 130.93, 129.99, 114.88, 78.91, 75.41, 55.95, 20.55.

3.3.3 1-metoksi-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzen (11) bileşiğinin sentezi

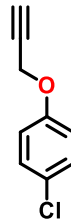


Şekil 3.5 1-methoxy-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene bileşiğinin yapısı.

4-metoksi fenol (**10**) (10 g; 92 mmol) asetonitril (100 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine K_2CO_3 (25 g; 184 mmol) ilave edilerek yaklaşık 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımına damla damla propargil bromür (11 g; 92 mmol) ve katalitik miktarda KI eklenerek karışım reflüks edildi. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımındaki başlangıç maddesinin tükendiği görüldükten sonra karışım sıcak sıcak süzgeç kâğıdından süzülerek çözücüsü döner buharlaştırıcıda evapore edildi. Ham ürün üzerine 3M HCl (50 mL) ilave edildi ve karışım kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün, içerisindeki safsızlıklardan uzaklaştırmak amacıyla hekzan ile muamele edildikten sonra süzüldü ve kurutuldu.

1-metoksi-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzen (11) : Verim: %88. Renk: Sarı yağimsı, FTIR: 3286, 2951, 2835, 2120 ($-C\equiv CH$), 1701, 1504 ($-C=C-$), 1464, 1375, 1204 ($-C-O-$), 1109, 1035, 922, 823, 751, 640 cm^{-1} . **^1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.53 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.51, 151.71, 116.17, 114.63, 78.92, 75.29, 56.64, 55.70.

3.3.4 1-kloro-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzen (14) bileşiğinin sentezi

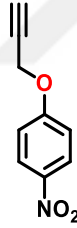


Şekil 3.6 1-chloro-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene bileşiğinin yapısı.

4-kloro fenol (**13**) (10 g; 77 mmol) asetonitril (100 mL) içerisinde çözöldü. Üzerine K₂CO₃ (21.5 g; 155 mmol) ilave edilerek yaklaşık 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımına damla damla propargil bromür (9.25 g; 77 mmol) ve katalitik miktarda KI eklenerek karışım reflüks edildi. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımındaki başlangıç maddesinin tükendiği göröldükten sonra karışım sıcak sıcak süzgeç kâğıdından süzölerek çözöcüsü döner buharlaştırıcıda evapore edildi. Ham ürün üzerine 3M HCl (50 mL) ilave edildi ve karışım kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, süzöldü ve çözöcüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün, içerisindeki safsızlıklardan uzaklaştırmak amacıyla hekzan ile muamele edildikten sonra süzöldü ve kurutuldu.

1-kloro-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzen (14**)** : Verim: %97. Renk: Sarı yağımsı, FTIR: 3295, 2954, 2121 (-C≡CH), 1732, 1583, 1488(-C=C-), 1454, 1374, 1215(-C-O-), 1171, 1092, 1024, 924, 821, 676, 625 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.14, 129.39, 126.58, 116.32, 78.20, 75.85, 56.09.

3.3.5 1-nitro-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzen (**17**) bileşiğinin sentezi

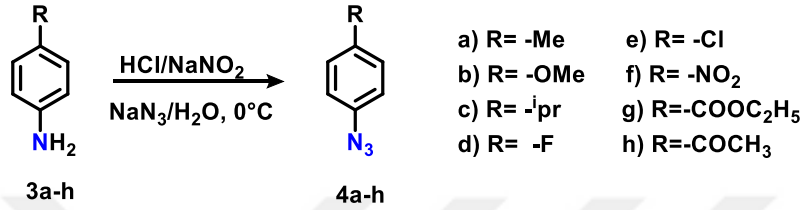


Şekil 3.7 1-nitro-4-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene bileşiğinin yapısı.

4-nitro fenol (**16**) (10 g; 71 mmol) asetonitril (100 mL) içerisinde çözöldü. Üzerine K₂CO₃ (19.8 g; 143 mmol) ilave edilerek yaklaşık 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımına damla damla propargil bromür (8.55 g; 71 mmol) ve katalitik miktarda KI eklenerek karışım reflüks edildi. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımındaki başlangıç maddesinin tükendiği göröldükten sonra karışım sıcak sıcak süzgeç kâğıdından süzölerek çözöcüsü döner buharlaştırıcıda evapore edildi. Ham ürün üzerine 3M HCl (50 mL) ilave edildi ve karışım kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, süzöldü ve çözöcüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün, içerisindeki safsızlıklardan uzaklaştırmak amacıyla hekzan ile muamele edildikten sonra süzöldü ve kurutuldu.

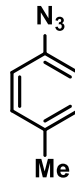
1-nitro-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzen (17) : E.n.: 108-110 °C. **Verim:** %95. **Renk:** Kirli beyaz, **FTIR:** 3259, 2124 (-C≡CH), 1585, 1492(-C=C-), 1452, 1383, 1327, 1244(-C-O-), 1104, 1019, 844, 749, 662 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 4.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 162.36, 142.13, 125.82, 115.00, 77.14, 76.77, 56.32.

3.4 Azid bileşiklerinin sentezi (4a-h)



Şekil 3.8 Azid bileşiklerinin sentez reaksiyonu.

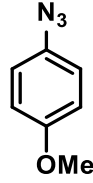
Azid grubu ihtiva eden bileşikler literatürde mevcut olan genel sentez metoduna göre sentezlenmiştir [216,224]. Anilin türevleri (0.06 mmol) 0 °C’de %15’lik HCl (60 mL) içerisinde çözünmesi için bir balona alındı. Üzerine 200 mL su içerisinde çözülmüş NaNO₂ (5 g; 0,072 mmol) basınç ayarlı damlatma hunisi yardımıyla damla damla eklenerek karışım yaklaşık 1 saat karıştırıldı. Daha sonra 30 mL su içerisinde çözünen NaN₃ (7,8 g; 0.12 mmol) yine damla damla reaksiyon karışımına eklendi. İlave işlemleri bittikten sonra reaksiyon karışımı 0 °C’de 1 saat karıştırıldı ve oda sıcaklığına getirilerek reaksiyon tamamlanincaya kadar karıştırılmaya devam etti (1 gece). Reaksiyon ilerleyişi İTK kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra etil asetat (2x 300mL) ile ekstrakte edildi. Karışımın pH’sı NaHCO₃ ile 7’ye ayarlandı. Organik faz sodyum sülfat ile kurutuldu ve süzülerek çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı.



Şekil 3.9 4a bileşiğinin yapısı.

1-azido-4-metilbenzen (4a): Verim: %88. **Renk:** Koyu kahverengi yağimsı.

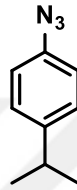
FTIR: 3029, 2864, 2097 (-N₃), 1613, 1581, 1503, 1452.



Şekil 3.10 4b bileşiğinin yapısı.

1-azido-4-metoksibenzen (4b): Verim: %97, Renk: Kahverengi yağimsı.

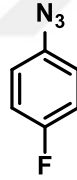
FTIR: 3003, 2836, 2105 (-N₃), 1609, 1465.



Şekil 3.11 4c bileşiğinin yapısı.

1-azido-4-izopropilbenzen (4c): Verim: %77. Renk: Koyu kahverengi yağimsı.

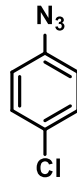
FTIR: 2962, 2871, 2096 (-N₃), 1605, 1461.



Şekil 3.12 4d bileşiğinin yapısı.

1-azido-4-florobenzen (4d): Verim: %81. Renk: Koyu kahverengi yağimsı.

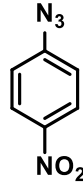
FTIR: 3229, 2986, 2108 (-N₃), 1737, 1598, 1498.



Şekil 3.13 4e bileşiğinin yapısı.

1-azido-4-klorobenzen (4e): Verim: %84. Renk: Açık kahverengi yağimsı.

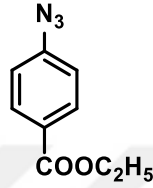
FTIR: 3472, 3381, 2091 (-N₃), 1614, 1485.



Şekil 3.14 4f bileşiğinin yapısı.

1-azido-4-nitrobenzene (4f): Verim: %85. Renk: Turuncu

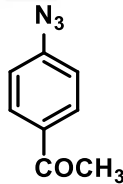
FTIR: 3104, 2402, 2258, 2119 (-N₃), 1589, 1513, 1488, 1338, 1286, 1175, 1104, 844, 745.



Şekil 3.15 4g bileşiğinin yapısı.

Etil 4-azidobenzoat (4g): Verim: %94. Renk: Koyu sarı yağimsı.

FTIR: 2982, 2410, 2118 (-N₃), 1712 (C=O), 1601, 1503, 1263, 1171, 1096, 1016, 849, 763, 688.



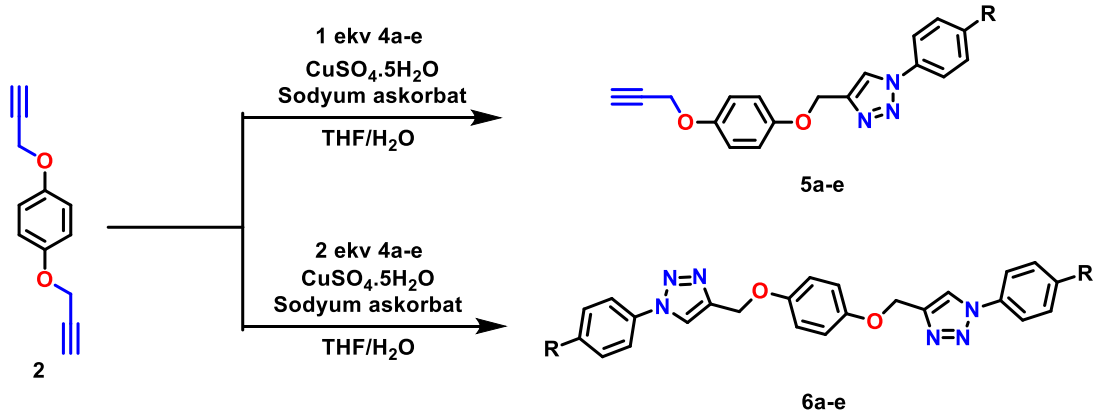
Şekil 3.16 4h bileşiğinin yapısı.

1-(4-azidofenil)etan-1-on (4h): Verim: %96. Renk: Sarı

FTIR: 3040, 2408, 2089 (-N₃), 1669, 1595, 1414, 1357, 1271, 1181, 1118, 957, 829, 720.

3.5 Konjugat bileşiklerinin sentezi

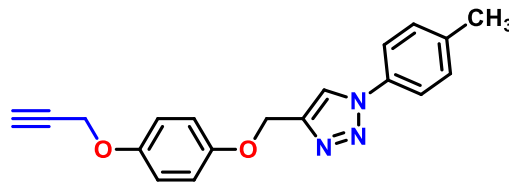
3.5.1 Hidrokinon temelli konjugat bileşiklerinin sentezi



Şekil 3.17 Hidrokinon temelli konjugat bileşiklerinin sentez reaksiyonu.

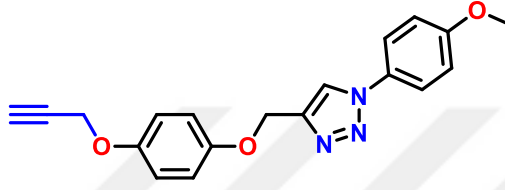
1,4-disubstitüe 1,2,3-triazol halkası ihtiva eden hidrokinon temelli konjugat bileşiklerinin sentezi literatürdeki klik reaksiyonları yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi [225,226].

Bir balon içerisine alınmış **2** (5.3 mmol) 80 mL $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1) içerisinde çözüldü. Bu karışımın üzerine sırası ile $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1 mmol) ve sodyum askorbat (2.1 mmol) ilave edilerek reaksiyon karışımı 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışıma ilgili azid bileşikleri tek uçlu konjugatlar için (**6a-e**) (5.3 mmol), simetrik konjugatlar için (**5a-d**) (10.7 mmol) ilave edildi. Tek uçlu konjugat sentezi oda sıcaklığında 1 gece karışmaya bırakıldı, simetrik konjugat sentezi ise reflüks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra balon içerisindeki THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balon içerisinde kalan sulu karışım etil asetat (2x 50mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzülde ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balon içerisine hekzan eklenerek ürün içerisinde kalan fazla azit giderilmek suretiyle yaklaşık 1 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Ardından ham ürün tekrar süzölüp kurutuldu.



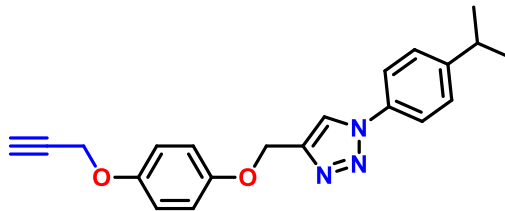
Şekil 3.18 5a bileşiğinin yapısı.

4-((4-(prop-2-in-1-iloksi)fenoksi)metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (5a): E.n.: 122-124 °C. **Renk:** Beyaz. **Verim:** %72. **FTIR:** 3237, 2120 (-C≡CH), 1504 (-C=C-), 1450 (-N=N-), 1381, 1284 (-C-N-), 1220 (-C-O-), 1117, 1030, 817 (=C-H), 667, 517 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.0 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.07, 152.20, 139.02, 134.74, 130.27, 121.01, 120.53, 116.18, 115.78, 78.82, 75.41, 62.66, 56.55, 21.11. **Elementel analiz:** Teorik: C, 71.46; H, 5.37; N, 13.16. Hesaplanan: C, 71.34; H, 5.35; N, 13.14.



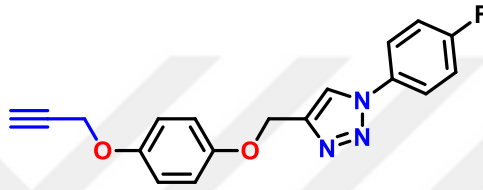
Şekil 3.19 5b bileşiğinin yapısı.

1-(4-metoksifenil)-4-((4-(prop-2-in-1-iloksi)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (5b): E.n.: 120-122 °C. **Renk:** Krem rengi. **Verim:** %76. **FTIR:** 3287, 2937, 2120 (-C≡CH), 1504 (C=C), 1445 (N=N), 1295 (C-N), 1207 (C-O), 1023, 825 (=C-H), 645, 537 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.53 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 159.91, 153.08, 152.18, 130.47, 122.26, 116.17, 116.04, 115.78, 114.80, 78.83, 75.42, 62.64, 56.55, 55.64. **Elementel analiz:** Teorik: C, 68.05; H, 5.11; N, 12.53. Hesaplanan: C, 67.96; H, 5.10; N, 12.51.



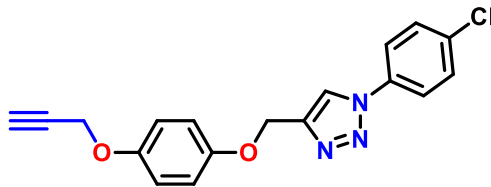
Şekil 3.20 5c bileşiğinin yapısı.

1-(4-izopropilfenil)-4-((4-(prop-2-in-1-iloksi)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (5c): E.n.: 82-84 °C. **Renk:** Beyaz. **Verim:** %80. **FTIR:** 3277, 2960, 2868, 2121 (-C≡CH), 1593, 1506 (C=C), 1461 (N=N), 1306, 1264 (C-N), 1215 (C-O), 1108, 1019, 926, 826 (=C-H), 700, 647 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.01 (h, 1H), 2.54 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 153.03, 152.13, 149.93, 134.87, 127.72, 120.65, 116.11, 115.74, 78.80, 75.47, 62.59, 56.49, 33.83, 23.91. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 72.60; H, 6.09; N, 12.10. Hesaplanan: C, 72.20; H, 6.01; N, 12.03.



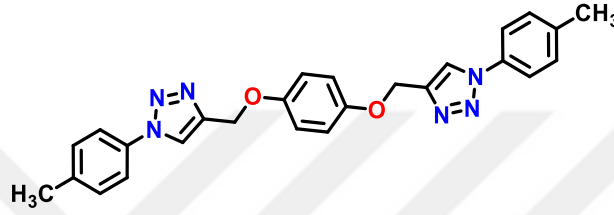
Şekil 3.21 5d bileşiğinin yapısı.

1-(4-florofenil)-4-((4-(prop-2-in-1-iloksi)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (5d): E.n.: 99-101 °C. **Renk:** Krem rengi. **Verim:** %73. **FTIR:** 3275, 3103, 2120 (-C≡CH), 1503 (C=C), 1463 (N=N), 1384, 1288 (C-N), 1228, 1191 (C-O), 1013, 924, 823 (=C-H), 790, 655, 520 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 163.75, 161.28, 152.99, 152.24, 145.33, 133.30, 122.67, 122.58, 121.06, 116.89, 116.66, 116.20, 115.76, 78.79, 75.42, 62.60, 56.55. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 66.87; H, 4.36; N, 13.00. Hesaplanan: C, 66.70; H, 4.31; N, 12.92.



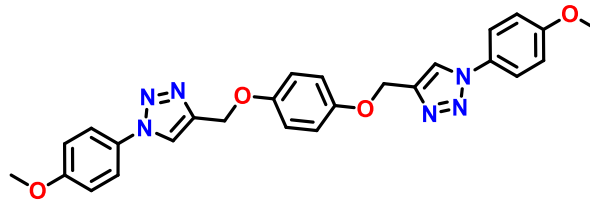
Şekil 3.22 5e bileşiğinin yapısı.

1-(4-klorofenil)-4-((4-(prop-2-in-1-iloksi)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (5e): E.n.: 130-132 °C. **Renk:** Beyaz. **Verim:** %84. **FTIR:** 3246, 3112, 2124 (-C≡CH), 1504 (C=C), 1451 (N=N), 1380, 1284 (-C-N), 1218 (-C-O), 1093, 1027, 814 (=C-H), 666, 513 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.97, 152.24, 145.44, 135.46, 134.65, 129.97, 121.73, 120.84, 116.19, 115.75, 78.80, 75.46, 62.54, 56.54. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 63.63; H, 4.15; N, 12.37. Hesaplanan: C, 63.70; H, 4.09; N, 12.15.



Şekil 3.23 6a bileşiğinin yapısı.

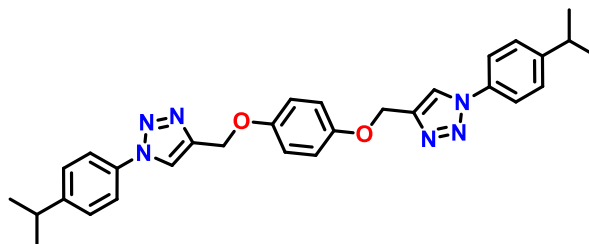
1,4-bis((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzen (6a): E.n.: 170-171 °C. **Renk:** Bej. **Verim:** %73. **FTIR:** 3150, 2875, 1506 (-C=C-), 1448 (-N=N-), 1384, 1294 (-C-N-), 1223 (-C-O-), 1102, 1041, 1015, 808 (=C-H), 516 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.84, 139.06, 134.77, 130.29, 120.56, 115.92, 62.67, 21.12. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 69.01; H, 5.35; N, 18.57. Hesaplanan: C, 69.12; H, 5.29; N, 18.62.



Şekil 3.24 6b bileşiğinin yapısı.

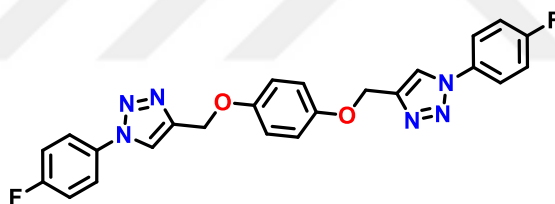
1,4-bis((1-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzen (6b): E.n.: 175 °C. **Renk:** Bej. **Verim:** %77. **FTIR:** 3146, 2939, 1601, 1511(-C=C-), 1455(-N=N-), 1373, 1315(-C-N-), 1228(-C-O-), 1096, 1012, 830(=C-H), 688, 612, 252 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 159.79, 152.85, 144.33,

130.48, 123.17, 122.27, 116.19, 115.36, 62.03, 56.04. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 64.45; H, 4.99; N, 17.35. Hesaplanan: C, 64.42; H, 4.90; N, 17.13.



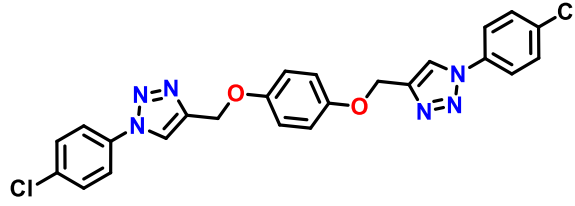
Şekil 3.25 6c bileşiğinin yapısı.

1,4-bis((1-(4-izopropilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzen (6c): E.n.: 199-201 °C. **Renk:** Açık bej. **Verim:** %77. **FTIR:** 3134, 2958, 1506 (C=C), 1463 (N=N), 1381, 1303 (C-N), 1229 (C-O), 1108, 1040, 828 (=C-H), 553 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.00 (h, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.86, 149.95, 140.19, 138.01, 134.98, 127.73, 120.71, 115.94, 62.70, 33.84, 23.89. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 70.84; H, 6.34; N, 16.52. Hesaplanan: C, 70.46; H, 6.23; N, 16.43.



Şekil 3.26 6d bileşiğinin yapısı.

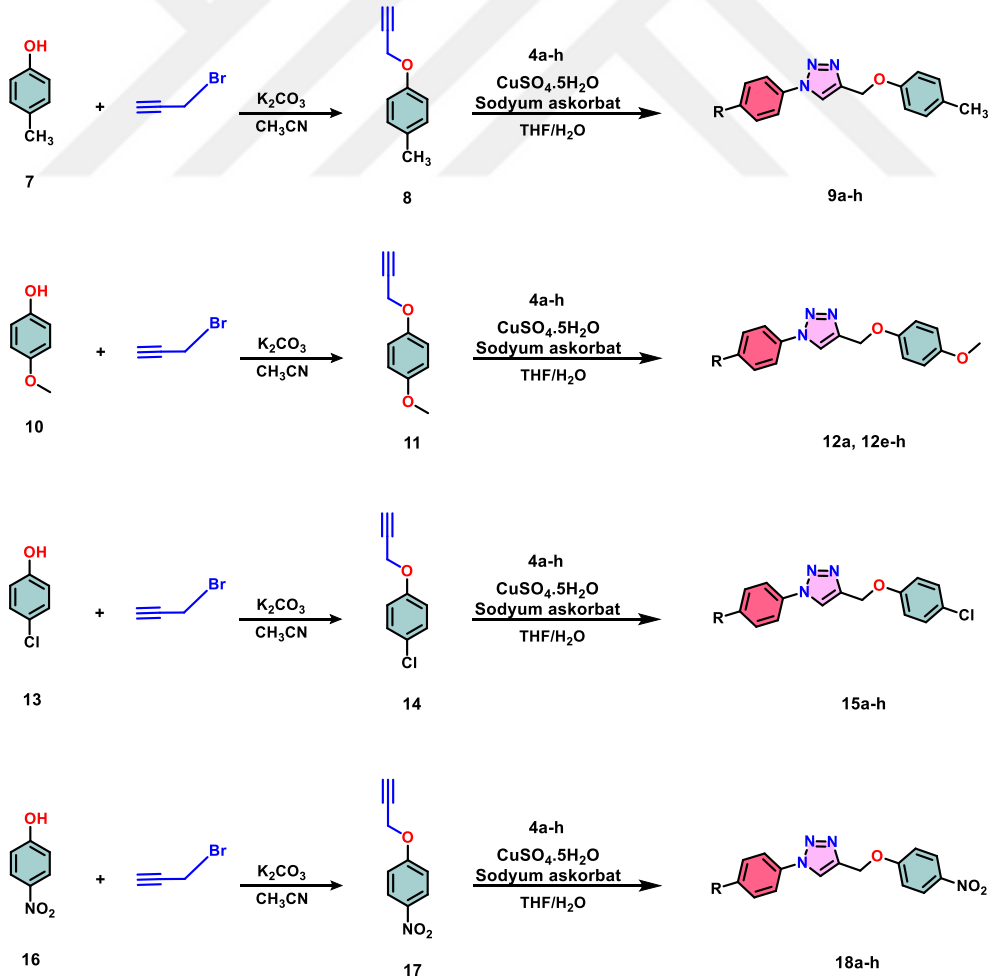
1,4-bis((1-(4-florofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzen (6d): E.n.: 170 °C (bozunuyor). **Renk:** Kirli sarı. **Verim:** %82. **FTIR:** 3085, 2969, 1504 (C=C), 1462 (N=N), 1384, 1282 (C-N), 1222 (C-O), 1099, 1033, 816 (=C-H), 608, 519 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 5.27 (s, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 163.76, 161.29, 152.82, 133.26, 122.67, 122.59, 116.90, 116.67, 115.92, 62.61. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 62.61; H, 3.94; N, 18.25. Hesaplanan: C, 62.53; H, 3.92; N, 18.12.



Şekil 3.27 6e bileşiğinin yapısı.

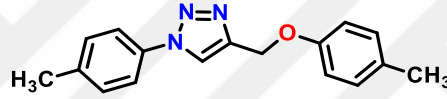
1,4-bis((1-(4-klorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzen (6e): En: 190 °C (bozunuyor). **Renk:** Açık kahverengi. **Verim:** %79. **FTIR:** 3130, 2871, 1499 (C=C), 1460 (N=N), 1403, 1284 (C-N), 1234 (C-O), 1092, 1045, 810 (=C-H), 515 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 5.27 (s, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 152.81, 135.49, 134.73, 130.00, 121.76, 120.82, 120.69, 115.92, 62.60. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 58.43; H, 3.68; N, 17.04. Hesaplanan: C, 58.40; H, 3.34; N, 17.12.

3.5.2 Fenol temelli konjugat bileşiklerinin sentezi



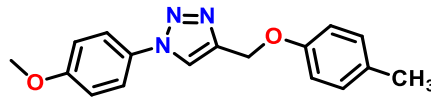
Şekil 3.28 Fenol temelli konjugat bileşiklerinin sentez reaksiyonu.

1,4-disubstitüe 1,2,3-Triazol halkası ihtiva eden fenol temelli konjugat bileşiklerinin sentezi literatürdeki klik reaksiyonları yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi [162,225,226]. Bir balon içerisine alınmış **8** (6.8 mmol) 80 mL THF/H₂O (3:1) içerisinde çözüldü. Bu karışımın üzerine sırası ile CuSO₄.5H₂O (1.3 mmol) ve sodyum askorbat (2.7 mmol) ilave edilerek reaksiyon karışımı 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışıma ilgili azid bileşikleri (**4a-h**) (6.8 mmol) ilave edilerek karışım oda sıcaklığında 1 gece manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra balon içerisindeki THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balon içerisinde kalan sulu karışım etil asetat (2x 50mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balon içerisine hekzan eklenerek ürün içerisinde kalan fazla aziti gidermek için yaklaşık 1 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Ardından ham ürün tekrar süzülüp kurutuldu.



Şekil 3.29 9a bileşiğinin yapısı.

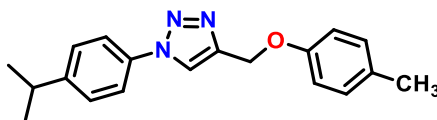
1-(p-tolil)-4-((p-toliloksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (9a): E.n.: 120-122 °C. **Renk:** Parlak beyaz. **Verim:** %80. **FTIR:** 3141, 3028, 2917, 2863, 1610, 1505 (C=C), 1460 (N=N), 1373, 1290 (C-N), 1230 (C-O), 1173, 1111, 1013, 824, 808 (=C-H). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 156.11, 138.99, 134.77, 130.63, 130.26, 130.03, 120.90, 120.55, 114.66, 62.20, 21.11, 20.49. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 73.10; H, 6.13; N, 15.04. Hesaplanan: C, 73.01; H, 6.07; N, 15.36.



Şekil 3.30 9b bileşiğinin yapısı.

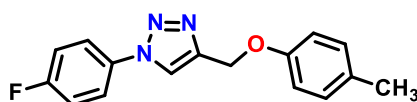
1-(4-metoksifenil)-4-((p-toliloksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (9b): E.n.: 130-132 °C. **Renk:** Bej. **Verim:** %81. **FTIR:** 3082, 2937, 1607, 1506 (C=C), 1463 (N=N), 1386, 1305 (C-N), 1229 (C-O), 1110, 1029, 1009, 820 (=C-H), 611. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H),

6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.88, 156.14, 130.59, 130.04, 122.26, 114.81, 114.66, 62.11, 55.64, 20.50. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 69.14; H, 5.80; N, 14.23. Hesaplanan: C, 69.04; H, 5.74; N, 14.35.



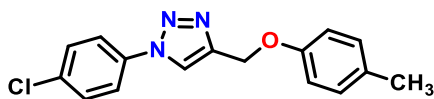
Şekil 3.31 9c bileşiğinin yapısı.

1-(4-izopropilfenil)-4-((p-toliloksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (9c) : E.n.: 110-112 °C. **Renk:** Açık gri. **Verim:** %75. **FTIR:** 3086, 2957, 2866, 1611, 1507 (C=C), 1455 (N=N), 1382, 1287 (C-N), 1227 (C-O), 1111, 1034, 1011, 834, 810 (=C-H), 511 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.01 (h, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.14, 149.90, 135.15, 130.62, 130.03, 127.73, 120.72, 114.70, 62.17, 33.84, 23.88, 20.49. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 74.24; H, 6.89; N, 13.67. Hesaplanan: C, 74.15; H, 6.76; N, 13.41.



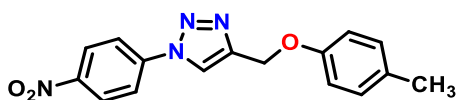
Şekil 3.32 9d bileşiğinin yapısı.

1-(4-florofenil)-4-((p-toliloksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (9d) : E.n.: 96-98 °C. **Renk:** Kirli beyaz. **Verim:** %82. **FTIR:** 3098, 2923, 2870, 1611, 1507 (C=C), 1465 (N=N), 1402, 1291 (C-N), 1230 (C-O), 1177, 1110, 1039, 810 (=C-H), 610, 510. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 163.73, 161.25, 156.04, 145.40, 133.30, 130.71, 130.06, 122.65, 122.56, 121.04, 116.87, 116.63, 114.63, 62.09, 20.49. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 67.83; H, 4.98; N, 14.83. Hesaplanan: C, 67.94; H, 4.79; N, 14.93.



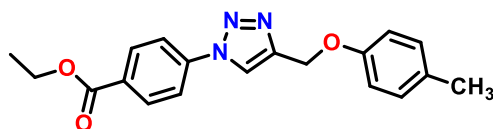
Şekil 3.33 9e bileşiğinin yapısı.

1-(4-klorofenil)-4-((p-toliloksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (9e) : E.n.: 130-132 °C. **Renk:** Açık kahve. **Verim:** %84. **FTIR:** 3140, 2923, 2864, 1613, 1502 (C=C), 1462 (N=N), 1375, 1288 (C-N), 1228 (C-O), 1175, 1095, 1012, 818 (=C-H), 522. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.32 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 156.02, 135.50, 134.67, 130.75, 130.07, 129.97, 121.76, 120.78, 115.62, 114.63, 62.10, 20.49. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 64.11; H, 4.71; N, 14.02. Hesaplanan: C, 64.01; H, 4.69; N, 13.96.



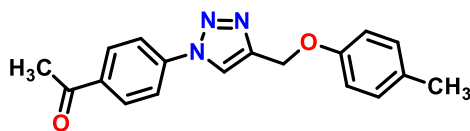
Şekil 3.34 9f bileşiğinin yapısı.

1-(4-nitrofenil)-4-((p-toliloksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (9f) : E.n.: 159-161 °C. **Renk:** Hardal sarısı. **Verim:** %72. **FTIR:** 3089, 2925, 1596, 1505 (C=C), 1384 (N=N), 1335 (C-N), 1226 (C-O), 1176, 1108, 1016, 854, 805 (=C-H), 747, 511. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.31 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 155.90, 147.29, 146.32, 141.11, 130.92, 130.12, 125.56, 120.72, 120.54, 114.60, 61.97, 20.49. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 61.93; H, 4.55; N, 18.06. Hesaplanan: C, 61.82; H, 4.47; N, 18.01.



Şekil 3.35 9g bileşiğinin yapısı.

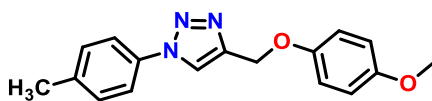
etil 4-(4-((p-toliloksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat (9g) : E.n.: 117-119 °C. **Renk:** Krem rengi. **Verim:** %89. **FTIR:** 2987, 1717 (C=O), 1607, 1509 (C=C), 1443 (N=N), 1276 (C-N), 1239 (C-O), 1172, 1099, 1041, 806, 766 (=C-H), 692, 509. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (bs, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 165.42, 155.99, 140.51, 131.42, 130.79, 130.70, 130.08, 120.07, 114.65, 61.99, 61.47, 20.49, 14.31. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 67.64; H, 5.68; N, 12.46. Hesaplanan: C, 67.51; H, 5.53; N, 12.41.



Şekil 3.36 9h bileşiğinin yapısı.

1-(4-(4-((p-toliloksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etan-1-on (9h) : E.n.: 135-137 °C. **Renk:** Uçuk sarı. **Verim:** %70. **FTIR:** 3104, 2913, 1716(C=O), 1674, 1603, 1510 (C=C), 1404 (N=N), 1273 (C-N), 1239 (C-O), 1173, 1042, 834, 811 (=C-H), 592, 509. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 196.52, 156.00, 140.21, 136.94, 130.79, 130.13, 130.08, 120.16, 114.65, 62.04, 26.67, 20.48. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 70.34; H, 5.58; N, 13.67. Hesaplanan: C, 70.08; H, 5.34; N, 13.44.

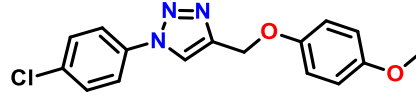
Bir balon içerisine alınmış **11** (6.1 mmol) 80 mL THF/H₂O (3:1) içerisinde çözüldü. Bu karışımın üzerine sırası ile CuSO₄.5H₂O (1.2 mmol) ve sodyum askorbat (2.4 mmol) ilave edilerek reaksiyon karışımı 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışıma ilgili azid bileşikler (**4a-h**) (6.1 mmol) ilave edilerek karışım oda sıcaklığında 1 gece manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra balon içerisindeki THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balon içerisinde kalan sulu karışım etil asetat (2x 50mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzülde ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balon içerisine hekzan eklenerek ürün içerisinde kalan fazla aziti gidermek için yaklaşık 1 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Ardından ham ürün tekrar süzölüp kurutuldu.



Şekil 3.37 12a bileşiğinin yapısı.

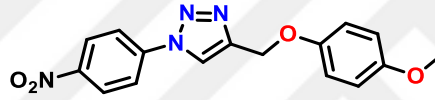
4-((4-metoksifenoksi)metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (12a): E.n.: 114-116 °C. **Renk:** Açık kahve. **Verim:** %78. **FTIR:** 3142, 2915, 1590, 1505 (C=C), 1457 (N=N), 1376 (C-N), 1229 (C-O), 1107, 1014, 822 (=C-H), 732, 519. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 154.28, 152.35, 139.00, 134.87, 130.29, 120.56, 116.13, 115.87, 114.75, 62.74, 55.72, 21.11.

Elementel Analiz: Teorik: C, 69.14; H, 5.80; N, 14.23. Hesaplanan: C, 68.94; H, 5.76; N, 14.30.



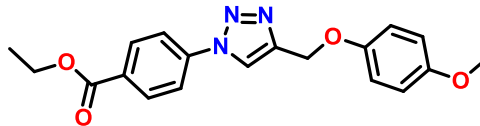
Şekil 3.38 12e bileşiğinin yapısı.

1-(4-klorofenil)-4-((4-metoksifenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (12e) : E.n.: 134-136 °C. **Renk:** Parlak beyaz. **Verim:** %81. **FTIR:** 3140, 2912, 1591, 1502 (C=C), 1462 (N=N), 1375 (C-N), 1216, 1180 (C-O), 1107, 1017, 825 (=C-H), 791, 521. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.79 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 154.34, 152.25, 135.50, 134.67, 129.98, 121.75, 120.75, 115.84, 114.77, 62.69, 55.72. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 60.86; H, 4.47; N, 13.31. Hesaplanan: C, 60.83; H, 4.49; N, 13.32.



Şekil 3.39 12f bileşiğinin yapısı.

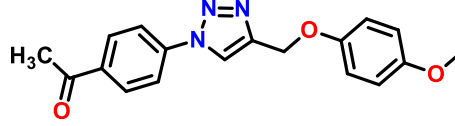
4-((4-metoksifenoksi)metil)-1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (12f) : E.n.: 170-172 °C. **Renk:** Sarı. **Verim:** %69. **FTIR:** 3123, 2838, 1597, 1506 (C=C), 1468 (N=N), 1336 (C-N), 1229 (C-O), 1110, 1014, 851, 816 (=C-H), 748, 503. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.78 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 154.45, 152.11, 147.33, 141.13, 125.58, 120.55, 115.82, 114.81, 62.60, 55.72. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 58.89; H, 4.32; N, 17.17. Hesaplanan: C, 58.86; H, 4.29; N, 17.20.



Şekil 3.40 12g bileşiğinin yapısı.

etil 4-4-((4-metoksifenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat (12g) : E.n.: 121-123 °C. **Renk:** Uçuk sarı. **Verim:** %75. **FTIR:** 3088, 2838, 1707 (C=O), 1606, 1505 (C=C), 1443 (N=N), 1369, 1277 (C-N), 1238 (C-O), 1107, 1012, 822, (=C-H), 769, 692, 517. **¹H NMR**

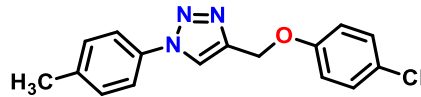
(400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.40, 154.37, 152.23, 145.78, 139.96, 131.33, 130.73, 120.67, 119.93, 115.84, 114.78, 62.69, 61.47, 55.72, 14.31. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 64.58; H, 5.42; N, 11.89. Hesaplanan: C, 64.61; H, 5.39; N, 11.90.



Şekil 3.41 12h bileşiğinin yapısı.

1-(4-(4-((4-metoksifenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etan-1-on (12h) : E.n.: 147-149 °C. **Renk:** Kirli sarı. **Verim:** %81. **FTIR:** 3104, 2918, 1672 (C=O), 1603, 1505 (C=C), 1463, 1403 (N=N), 1357, 1269 (C-N), 1218 (C-O), 1110, 1033, 823 (=C-H), 592. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (bs, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 196.56, 154.37, 152.21, 136.94, 130.17, 120.19, 115.85, 114.78, 62.59, 55.72, 26.69. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 66.86; H, 5.30; N, 13.00. Hesaplanan: C, 66.88; H, 5.32; N, 13.01.

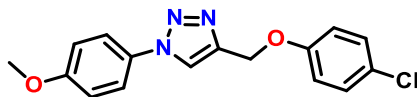
Bir balon içerisine alınmış **14** (6 mmol) 80 mL THF/H₂O (3:1) içerisinde çözüldü. Bu karışımın üzerine sırası ile CuSO₄·5H₂O (1.2 mmol) ve sodyum askorbat (2.4 mmol) ilave edilerek reaksiyon karışımı 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışıma ilgili azid bileşikler (**4a-h**) (6 mmol) ilave edilerek karışım oda sıcaklığında 1 gece manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra balon içerisindeki THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balon içerisinde kalan sulu karışım etil asetat (2x 50mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balon içerisine hekzan eklenerek ürün içerisinde kalan fazla aziti gidermek için yaklaşık 1 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Ardından ham ürün tekrar süzülüp kurutuldu.



Şekil 3.42 15a bileşiğinin yapısı.

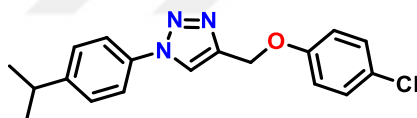
4-((4-klorofenoksi)metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (15a): E.n.: 136-138 °C. **Renk:** Bal rengi. **Verim:** %82. **FTIR:** 3141, 2918, 1519, 1488 (C=C), 1459 (N=N), 1377, 1284 (C-N),

1231 (C-O), 1169, 1095, 1036, 821 (=C-H), 773, 650, 528. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 156.81, 139.11, 134.67, 130.29, 129.46, 126.26, 121.18, 120.52, 116.14, 62.25, 21.11. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 64.11; H, 4.71; N, 14.02. Hesaplanan: C, 64.02; H, 4.87; N, 13.92.



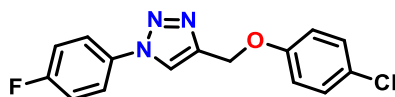
Şekil 3.43 15b bileşiğinin yapısı.

4-((4-klorofenoksi)metil)-1-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol (15b): E.n.: 123-125 °C. **Renk:** Gri. **Verim:** %83. **FTIR:** 3139, 2917, 1595, 1518, 1488 (C=C), 1459 (N=N), 1407, 1286 (C-N), 1232 (C-O), 1168, 1096, 1034, 819 (=C-H), 768, 607, 508. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 159.97, 156.81, 130.50, 129.47, 126.25, 122.29, 116.14, 114.84, 62.25, 55.65. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 60.86; H, 4.47; N, 13.31. Hesaplanan: C, 60.42; H, 4.34; N, 13.39.



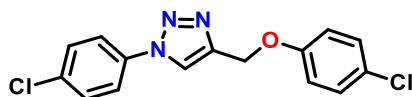
Şekil 3.44 15c bileşiğinin yapısı.

4-((4-klorofenoksi)metil)-1-(4-izopropilfenil)-1H-1,2,3-triazol (15c) : E.n.: 114-116 °C. **Renk:** Açık gri. **Verim:** %75. **FTIR:** 3140, 2961, 1595, 1518, 1488 (C=C), 1459 (N=N), 1378, 1284 (C-N), 1230 (C-O), 1169, 1094, 1036, 1004, 822 (=C-H), 648, 510. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.99 (h, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 156.81, 150.04, 144.45, 134.83, 129.46, 127.74, 126.26, 121.12, 120.67, 116.16, 62.28, 33.84, 23.88. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 65.95; H, 5.53; N, 12.82. Hesaplanan: C, 65.82; H, 5.39; N, 12.76.



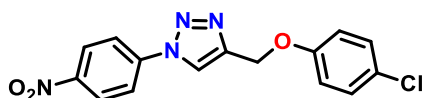
Şekil 3.45 15d bileşiğinin yapısı.

4-((4-klorofenoksi)metil)-1-(4-florofenil)-1H-1,2,3-triazol (15d) : E.n.: 112-114 °C. **Renk:** Uçuk pembe. **Verim:** %82. **FTIR:** 3140, 2919, 1595, 1518, 1488 (C=C), 1459 (N=N), 1377, 1284 (C-N), 1231 (C-O), 1169, 1095, 1035, 1004, 822 (=C-H), 772, 649, 508. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 163.77, 161.29, 156.73, 133.22, 129.49, 126.34, 122.67, 122.58, 121.34, 116.91, 116.68, 116.12, 62.17. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 59.32; H, 3.65; N, 13.84. Hesaplanan: C, 59.46; H, 3.69; N, 14.81.



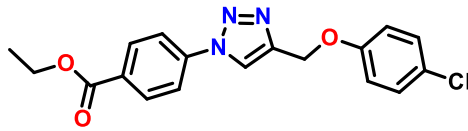
Şekil 3.46 15e bileşiğinin yapısı.

4-((4-klorofenoksi)metil)-1-(4-klorofenil)-1H-1,2,3-triazol (15e) : E.n.: 124-126 °C. **Renk:** Uçuk sarı. **Verim:** %72. **FTIR:** 3139, 2916, 1595, 1488 (C=C), 1459 (N=N), 1376, 1283, (C-N), 1229 (C-O), 1168, 1095, 1034, 1005, 821 (=C-H), 773, 648, 513. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 1.59 (s, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 156.70, 144.90, 135.41, 134.81, 130.02, 129.52, 126.41, 121.78, 120.84, 116.10, 62.20. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 56.27; H, 3.46; N, 13.12. Hesaplanan: C, 56.48; H, 3.42; N, 13.18.



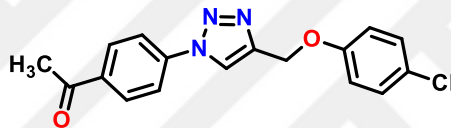
Şekil 3.47 15f bileşiğinin yapısı.

4-((4-klorofenoksi)metil)-1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (15f) : E.n.: 177-179 °C. **Renk:** Koyu sarı. **Verim:** %80. **FTIR:** 3141, 2918, 1596, 1519, 1489 (C=C), 1458 (N=N), 1408, 1337, 1285 (C-N), 1235 (C-O), 1169, 1037, 1016, 820 (=C-H), 746, 650, 505. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 156.58, 147.40, 145.67, 141.02, 129.58, 126.58, 125.60, 120.74, 120.60, 116.08, 62.09, 36.67. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 54.48; H, 3.35; N, 16.94. Hesaplanan: C, 54.16; H, 3.42; N, 16.59.



Şekil 3.48 15g bileşiğinin yapısı.

etil 4-(4-((4-klorofenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat (15g) : E.n.: 126-128 °C. **Renk:** Açık kahve. **Verim:** %81. **FTIR:** 3104, 2987, 1715 (C=O), 1607, 1490 (C=C), 1459 (N=N), 1407, 1276 (C-N), 1242 (C-O), 1169, 1100, 1040, 825 (=C-H), 766, 692, 512. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (bs, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 165.36, 156.69, 139.93, 131.34, 130.79, 129.50, 126.38, 119.95, 116.10, 62.13, 61.49, 14.31. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 60.43; H, 4.51; N, 11.74. Hesaplanan: C, 60.14; H, 4.57; N, 11.72.

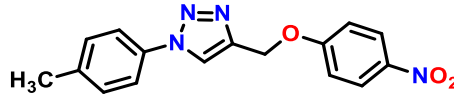


Şekil 3.49 15h bileşiğinin yapısı.

1-(4-(4-((4-klorofenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etan-1-on (15h) : E.n.: 156-158 °C. **Renk:** Kehribar rengi. **Verim:** %76 **FTIR:** 3104, 2931, 1678 (C=O), 1597, 1489 (C=C), 1411 (N=N), 1354 (C-N), 1226 (C-O), 1098, 1006, 831 (=C-H), 777, 588, 519. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.67 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 196.52, 156.68, 139.96, 137.02, 130.13, 129.52, 126.42, 121.16, 120.14, 116.11, 62.14, 26.68. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 62.30; H, 4.31; N, 12.82. Hesaplanan: C, 62.41; H, 4.23; N, 12.96.

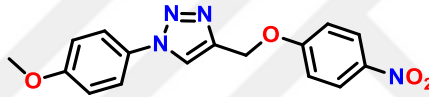
Bir balon içerisine alınmış **17** (5.6 mmol) 80 mL THF/H₂O (3:1) içerisinde çözüldü. Bu karışımın üzerine sırası ile CuSO₄·5H₂O (1.1 mmol) ve sodyum askorbat (2.2 mmol) ilave edilerek reaksiyon karışımı 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışıma ilgili azid bileşikleri (**4a-h**) (5.6 mmol) ilave edilerek karışım oda sıcaklığında 1 gece manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra balon içerisindeki THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balon içerisinde kalan sulu karışım etil asetat (2x 50mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balon içerisine hekzan eklenerek ürün içerisinde

kalan fazla aziti gidermek için yaklaşık 1 saat manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Ardından ham ürün tekrar süzülüp kurutuldu.



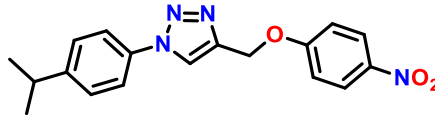
Şekil 3.50 18a bileşiğinin yapısı.

4-((4-nitrofenoksi)metil)-1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol (18a): E.n.: 140-142 °C. **Renk:** Tütün rengi. **Verim:** %71. **FTIR:** 3113, 2917, 1591, 1493 (C=C), 1456, 1386 (N=N), 1334, 1295 (C-N), 1249 (C-O), 1109, 1002, 833, 808 (=C-H), 750, 689, 513. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 163.67, 143.29, 141.60, 138.97, 134.73, 130.71, 126.35, 123.58, 120.55, 115.83, 62.34, 21.02. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 61.93; H, 4.55; N, 18.06. Hesaplanan: C, 61.78; H, 4.52; N, 18.11.



Şekil 3.51 18b bileşiğinin yapısı.

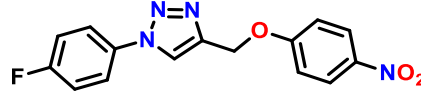
1-(4-metoksifenil)-4-((4-nitrofenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (18b): E.n.: 165-167 °C. **Renk:** Gri. **Verim:** %78. **FTIR:** 3084, 2916, 1592, 1494 (C=C), 1385 (N=N), 1335, 1297 (C-N), 1248 (C-O), 1110, 1028, 992, 838, 808 (=C-H), 751, 690, 513. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 8.89 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 163.68, 159.87, 143.16, 141.60, 130.38, 126.34, 123.67, 122.36, 115.82, 115.36, 62.37, 56.03. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 58.89; H, 4.32; N, 17.17. Hesaplanan: C, 58.92; H, 4.31; N, 17.21.



Şekil 3.52 18c bileşiğinin yapısı.

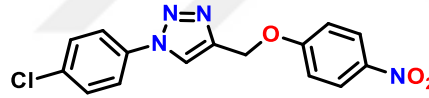
1-(4-izopropilfenil)-4-((4-nitrofenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (18c) : E.n.: 180-182 °C. **Renk:** Açık gri. **Verim:** %90. **FTIR:** 3112, 2954, 1592, 1494 (C=C), 1383 (N=N), 1337, 1297 (C-N), 1257 (C-O), 1109, 1025, 992, 842, 815 (=C-H), 752, 691, 555. **¹H NMR** (400

MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.99 (h, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.69, 149.78, 143.26, 141.62, 134.98, 128.16, 126.36, 123.69, 120.79, 115.86, 62.36, 33.54, 24.16. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 63.89; H, 5.36; N, 16.56. Hesaplanan: C, 63.81; H, 5.23; N, 16.45.



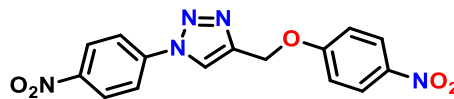
Şekil 3.53 18d bileşiğinin yapısı.

1-(4-florofenil)-4-((4-nitrofenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (18d) : E.n.: 138-140 °C. **Renk:** Kirli sarı. **Verim:** %91 **FTIR:** 3071, 2939, 1591, 1494 (C=C), 1380 (N=N), 1338, 1299 (C-N), 1256 (C-O), 1109, 1025, 989, 841, 813 (=C-H), 751, 603, 529. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.31 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.65, 163.45, 161.00, 143.44, 141.63, 133.55, 133.52, 126.36, 123.99, 123.15, 123.06, 117.35, 117.12, 115.85, 62.30. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 57.33; H, 3.53; N, 17.83. Hesaplanan: C, 57.42; H, 3.50; N, 17.74.



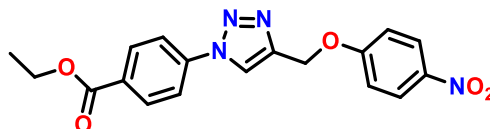
Şekil 3.54 18e bileşiğinin yapısı.

1-(4-klorofenil)-4-((4-nitrofenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol (18e) : E.n.: 175-177 °C. **Renk:** Açık kahve. **Verim:** %89. **FTIR:** 3078, 2945, 1591, 1493 (C=C), 1382 (N=N), 1337, 1296 (C-N), 1249 (C-O), 1108, 1090, 990, 832, 808 (=C-H), 751, 689, 513. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (s, 1H), 8.24 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.62, 143.58, 141.64, 135.76, 133.63, 130.35, 126.36, 123.81, 122.37, 115.84, 62.28. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 54.48; H, 3.35; N, 16.94. Hesaplanan: C, 54.42; H, 3.31; N, 16.83.



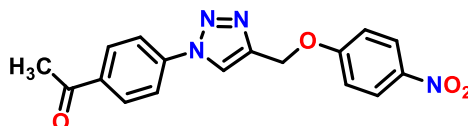
Şekil 3.55 18f bileşiğinin yapısı.

4-((4-nitrofenoksi)metil)-1-(4-nitrofenil)-1H-1,2,3-triazol (18f) : E.n.: 188-190 °C. **Renk:** Sarı. **Verim:** %74. **FTIR:** 3089, 2943, 1590, 1492 (C=C), 1383 (N=N), 1336, 1296 (C-N), 1250 (C-O), 1108, 1023, 841, 811 (=C-H), 750, 686. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.22 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.31 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 163.58, 147.32, 144.08, 141.68, 141.19, 126.37, 126.04, 124.15, 121.26, 115.86, 62.21. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 52.79; H, 3.25; N, 20.52. Hesaplanan: C, 52.72; H, 3.19; N, 20.45.



Şekil 3.56 18g bileşiğinin yapısı.

etil 4-(4-((4-nitrofenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat (18g) : E.n.: 177-179 °C. **Renk:** Uçuk sarı. **Verim:** %71. **FTIR:** 3080, 2987, 1706 (C=O), 1591, 1493 (C=C), 1381 (N=N), 1336, 1296 (C-N), 1250 (C-O), 1106, 1003, 840 (=C-H), 809, 750, 689. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.12 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 9.12 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **Elementel Analiz:** Teorik: C, 58.69; H, 4.38; N, 15.21. Hesaplanan: C, 58.60; H, 4.36; N, 15.19.



Şekil 3.57 18h bileşiğinin yapısı.

1-(4-(4-((4-nitrofenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etan-1-on (18h) : E.n.: 184-186 °C. **Renk:** Bej. **Verim:** %78. **FTIR:** 3090, 2988, 1682 (C=O), 1593, 1496 (C=C), 1408 (N=N), 1343, 1297 (C-N), 1256 (C-O), 1174, 1111, 1043, 839 (=C-H), 747, 687. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.65 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, DMSO) δ 197.41, 163.62, 143.80, 141.66, 139.92, 137.01, 130.55, 126.37, 123.87, 120.39, 115.86, 62.27, 27.30. **Elementel Analiz:** Teorik: C, 60.35; H, 4.17; N, 16.56. Hesaplanan: C, 60.21; H, 4.19; N, 16.48.

3.6 X-ışını kırınım yöntemi kullanılarak yapıların aydınlatılması

Sentezlenen 1,2,3-triazol konjugatları içerisinde **9e**, **15a**, **15h**, **18a** ve **18g** bileşiklerinin tek kristalleri etil aseatat/hekzan çözücü karışımı içerisinde yavaş yavaş uçurma yöntemi ile elde edildi. Bileşiklerin X ışını kristalografik verileri Mo-Ka radyasyonu ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) kullanılarak bir Bruker D8 QUEST difraktometre üzerinde 293 (2) K'de toplandı. Veri azaltımı Bruker SAINT kullanılarak gerçekleştirildi. Moleküllerin yapılarını çözmek için OLEX2 [227] programı üzerinde SHELXT 2018/2 ile yapı çözümleri ve SHELXL 2018/3 ile yapılarının arıtımı gerçekleştirildi [228,229]. Her bir molekülün yapıları doğrudan yöntemlerle çözülmüş ve tüm yansımalar kullanılarak F^2 üzerinde yeniden arıtımı yapılmıştır. Hidrojeni olmayan tüm atomların, anizotropik atomik yer değiştirme parametreleri kullanılarak tekrar arıtmaları sağlandı. Karbon atomlarına bağlı hidrojen atomları, bir sürme modeli kullanılarak hesaplanan yerlere yerleştirildi. Bileşiklere ait elde edilen tüm kristalografik veriler ve tüm arıtma ayrıntıları “Bulgular ve Tartışma” bölümünde detaylı olarak verilmiştir.

3.7 AChE and BuChE inhibisyon çalışmaları

Hidrokinon temelli simetrik (**5a-e**) ve tek uçlu (**6a-e**) 1,2,3-triazol türevleri ile 4-süstitüe fenol temelli 1,2,3-triazol türevlerinin (**9a-h**) (**12a**, **12e-h**) (**15a-h**) (**18a-h**) kolinerjik enzimler olarak bilinen AChE ve BuChE enzimlerine karşı inhibisyon aktiviteleri Ellman yönteminde birtakım küçük değişiklikler yapılarak incelenmiştir [230]. Enzim solüsyonu 0.22 units/mL şeklinde hazırlanarak Galantamin, Donepezil, (**5a-e**), (**6a-e**), (**9a-h**), (**12a**, **12e-h**), (**15a-h**) ve (**18a-h**) bileşiklerinin bu enzimlere karşı davranışları 1×10^{-4} ile 1×10^{-7} M konsantrasyon aralığında çalışılarak incelenmiştir. Standart malzeme olan Galantamin ve Donepezil uygun çözücü olarak suda hazırlanırken yukarıda belirtilen tüm triazol bileşiklerinin suda çözünürlüğü düşük olması sebebiyle (1:9) oranda (DMSO:Su) karışımı kullanılarak çözeltileri hazırlanmıştır. İnhibisyon çalışmaları için 96 well-plate her bir kuyucuğa 100 μL posfat tamponu (pH: 6.7) ilave edildikten sonra üzerlerine farklı konsantrasyonlarda (**5a-e**), (**6a-e**), (**9a-h**), (**12a**, **12e-h**), (**15a-h**) ve (**18a-h**) (20 μL) ve AChE ya da BuChE (20 μL /well) eklenerek 25°C de 10 dk inkübe edilmiştir. Kromatografik reaktif olan DTNB (5,5-ditiyo-bis(2-nitrobenzoik asit)) (3mM, 50 μL /well) ve substratlar asetiltiyokolin iyot (ATCI) (3mM, 50 μL /well) veya butiriltiyokolin iyot (BTCl) (3mM, 50 μL /well) enzim-inhibitör karışımına eklenerek başlatıldı. Sarı anyon oluşumu 412 nm'de 10 dakika süreyle kaydedildi. Enzimin özdeş bir çözeltisi bileşikler

olmadan kontrol olarak hazırlanarak belirlendi. İnhibitör ve kontrol okumaları boş okuma ile düzeltilerek tüm işlemler üçer kez tekrar ile gerçekleştirildi. Substratın (ATCl and BTCl) parçalanmasını %50 (IC₅₀) inhibe eden numunelerin konsantrasyonları, Excel programı yardımıyla inhibisyon yüzdesi ile numune konsantrasyonu arasında doğrusal regresyon analizi ile hesaplanmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(A(C) - A(B)) - (A(I) - A(B))] \div [(A(C) - A(B))] \times 100$$

3.8 Enzim kinetiği çalışmaları

En aktif bileşiklerin inhibitörünün inhibisyon değerleri Ellman yöntemi kullanılarak belirlendi. Bu nedenle, bileşiklerin beş farklı substrat konsantrasyonu (Asetiltiyokolin iyot ve bütiriltiyokolin iyot; 0.05, 0.15, 0.33, 0.75 ve 1.5 mM) ve üç farklı inhibitör konsantrasyonları kullanıldı. Lineweaver-Burk (LWB) grafiği reaksiyon hızına (1/V) karşı substrat konsantrasyonu (1/[S]) grafiği çizildi ve inhibisyon tipi belirlendi. Ayrıca kararlı durum inhibisyon sabiti (K_i), inhibitör konsantrasyonuna karşı eğimler çizilerek belirlendi [231,232].

3.9 Antioksidan aktivite çalışmaları

Bu tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin toplam radikal temizleme kapasitesi literatürde bilinen ABTS•⁺ ve DPPH• süpürme yöntemleri ile belirlenmiş olup antioksidan olarak bilinen Askorbik asit ve β-karoten ile karşılaştırılmıştır [233]. DPPH• (0.1 mM) çözeltisi etil alkol içerisinde günlük hazırlanmakta olup karanlık ortamda 4 °C’de alüminyum folyo ile kaplanmış bir şişede muhafaza edildi. Sonrasında etil alkol içerisindeki her bileşikten 1.5 mL bu çözeltiliye (6,25-200 µg/mL) (0.5 mL olacak şekilde) eklenerek karışımlar kuvvetli bir şekilde karıştırıldı ve ardından karanlık ortamda 30 dakika inkübe edildi. Son olarak 517 nm dalga boyundaki absorbans değeri spektrofotometrede kaydedildi [234]. ABTS•⁺ süpürme yöntemi de yukarıda belirtilen metod baz alınarak belirlendi [233]. Hem suda hem de organik çözücülerde çözünebilen ABTS katyon (ABTS•⁺) radikali, su içerisindeki ABTS (2 mM) solüsyonu ile oksitleyici ajan olarak bilinen potasyum persülfatın (2.3 mM) reaksiyondan elde edilmiştir.

Fosfat tamponu (0.1 mM, pH 7.4) ile seyreltilerek absorbans 734 nm’ye (0.700 ± 0.025) ayarlandı. Teste tabii tutulan tüm numune örnekleri (3 mL) 6.25 - 200 µg/mL aralığında çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanarak, üzerlerine 1’er mL ABTS•⁺ solüsyonu ilave edildikten sonraki absorbans değerleri 734 nm’de kaydedilmiştir [234].

ABTS•+ ve DPPH• radikal temizleme kapasiteleri aşağıda gösterilen denklem ile hesaplanmıştır [235].

$$(\%) \text{ Radikal süpürme} = [1 - \text{NA} / \text{KA}] \times 100$$

NA= Numunenin absorbansı

KA= Kontrolün absorbansı

Numunelerin IC₅₀ (enzimin %50 sini inhibe eden inhibitör konsantrasyonu) değerleri, bileşiklerin konsantrasyonlarına karşı (µg/mL) çizilmiş olan grafiğin inhibisyon yüzdesi üzerinden hesaplanmıştır [235,236].

Bunlara ilaveten sentezlenen konjugat türevleri için bilinen bir indirgeme metodu CUPRAC (Cu²⁺) yöntemiyle aktivite tayini gerçekleştirilmiştir [235]. İçerisinde numune bulunan farklı konsantrasyonlardaki (6.25 – 200 µg/mL) test tüplerine CuCl₂ solüsyonu (0.25 mL, 0.01 M), etanolik neokuproin solüsyonu (0.25 mL, 7.5 × 10⁻³ M), ve NH₄Ac tampon çözeltisi (0.25 mL, 1 M) eklenerek hacmi 2 mL'ye tamamlandı. İyice karıştırıldıktan 30 dakika sonra, numunelerin 450 nm'deki absorbansı kaydedildi.

3.9.1 İstatiksel analiz

İstatiksel analiz, Windows için SPSS yazılımı (sürüm 20.0, SPSS, Şikago, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Herhangi bir testin kontrollerden veya birbirinden oldukça farklı olup olmadığını belirlemek için Duncan testi kullanıldı. 0.05 seviyesinde anlamlı istatiksel kararlar alındı. (Duncan testi= Ortalamalar büyüklüklerine göre sıralandığı zaman sıralanıştaki yerini de dikkate alarak ortalamalar arasındaki farkları standardize eder.)

3.10 ADMET çalışmaları

İlaç tasarımı, ilaç adaylarının farmakokinetik ve toksikolojik özelliklerinin belirlenmesi zaman ve ekonomik kazanç açısından faydalıdır. Absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite parametreleri (ADMET) bir ilaç molekülünün sahip olması gereken özellikleri tanımlar. Bileşiklerin emilim, dağılım, metabolizma ve atılım değerlerini tahmin etmek için SwissADME [237] çevrimiçi veri tabanı kullanılmıştır. Web tabanlı bir diğer platform pkCSM [238] ise bileşiklerin toksisite değerlerini tahmin etmek için kullanılmıştır. Sentetik bileşiklerin Smile (smile; molekülün formül kodu) notasyonları ve kimyasal yapıları ChemDraw 21.0 yazılımı aracılığıyla elde edilmiştir. Bileşiklerin Smile notasyonları daha sonra birçok moleküler ADMET özelliğini hesaplamak için SwissADME ve pkCSM'ye kaydedilmiştir.

3.11 Moleküler yerleştirme çalışmaları

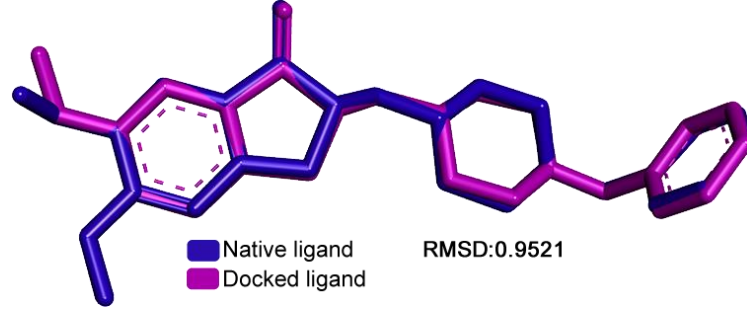
Moleküler yerleştirme çalışmalarında kullanılan hedef proteinler 4EY7 (Donepezil ile Rekombinant İnsan Asetilkolinesteraz protein kompleksinin X-ışını kristal yapısı) ve 4BDS (Takrin ile kompleks halinde insan bütirilkolinesterazı) RCSB Protein Veri Bankasından elde edilmiştir (<https://www.rcsb.org/structure>).

Protein hedefinde bulunan su molekülleri, iyonlar, heteroatomlar ve diğer ligandlar Discovery Studio 2021 yazılımı kullanılarak çıkarılmıştır. Protein hedeflerinin indirilen yapıları daha sonra moleküler yerleştirme analizi için PDB formatına dönüştürülmüştür. Hedef proteinlere karşı bileşiklerin bağlanma afinitesini değerlendirmek için PyRx docking yazılımı kullanılarak in silico docking çalışmaları yapılmıştır. Ligandlar ve aktif protein bölgeleri arasındaki etkileşimler, kenetlenmiş bileşiklerin bağlanma afinitesini belirlemek için analiz edilmiştir. PyRx Autodock Vina sihirbazı, 4EY7 ve 4BDS proteinlerinin bağlanma bölgesinde X koordinatlarında ortalanan bir ızgara oluşturmak için kullanılmıştır. 4EY7 için; X: -14.11, Y: -43.84, Z:27.67 koordinatlarında, 25 x 25 x 25 Å³ boyutlarında ve 0.375 Å aralığında; 4BDS için; X: 132.99, Y: 116.01, Z:41.21 koordinatlarında, 25 x 25 x 25 Å³ boyutlarında ve 0.375 Å aralığında; bir ızgara oluşturmak için PyRx Autodock Vina sihirbazı kullanılmıştır. Her bir ligandın proteine karşı yerleştirilmiş on konformasyonunun bağlanma enerjileri daha fazla analiz ve görselleştirme için kaydedilmiştir. En iyi docking pozları ve etkileşimleri Discovery Studio 2021 kullanılarak görselleştirildi ve analiz edildi.

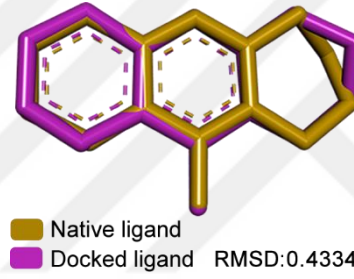
3.11.1 Yerleştirme çalışmalarının validasyonu

Moleküler yerleştirme yaklaşımını doğrulamak için, 4EY7 kodlu proteinin kristal yapısındaki ligand bağlanma pozları (donepezil içeren rekombinant insan AChE kompleksi; E20-604) ve 4BDS kodlu proteinin (Takrin ile kompleks halinde insan bütirilkolinesterazı, THA701) kullanılmıştır. AChE ve BuChE yapısındaki donepezil ve takrin pozları, moleküler yerleştirme işlemini doğrulamak amacıyla AChE ve BuChE aktif bölgesine yeniden yerleştirilmiştir. Kristal pozlar üst üste bindirilerek on yeni konformasyon karşılaştırılmıştır. Reseptör ızgarası, her bir protein için donepezil veya takrin ile dolu bölgede etkileşim oluşturan kalıntılarla sınırlandırılmıştır. AChE ve BuChE kristal yapılarındaki ligand ve yeniden yerleştirilmiş ligand yapılarının neredeyse örtüştüğü bulunmuştur. Ayrıca, yeniden yerleştirilen ligand, AChE bağlanma bölgesinin kristal yapısında olduğu gibi benzer yönelim ve konformasyonel pozlar sergilemiştir. Yerleştirme

pozlarının kök-ortalama-kare sapmalarının (RMSD) ortalaması 2.0 Å eşiğinden az ise yerleştirme prosedürü kabul edilebilir olarak değerlendirilmiştir [239]. Yerleştirme pozları ve kristal konformasyon arasında, çalışmada donepezil için ortalama RMSD 0.9521 Å, takrin için 0.4334 Å olarak hesaplanmıştır.



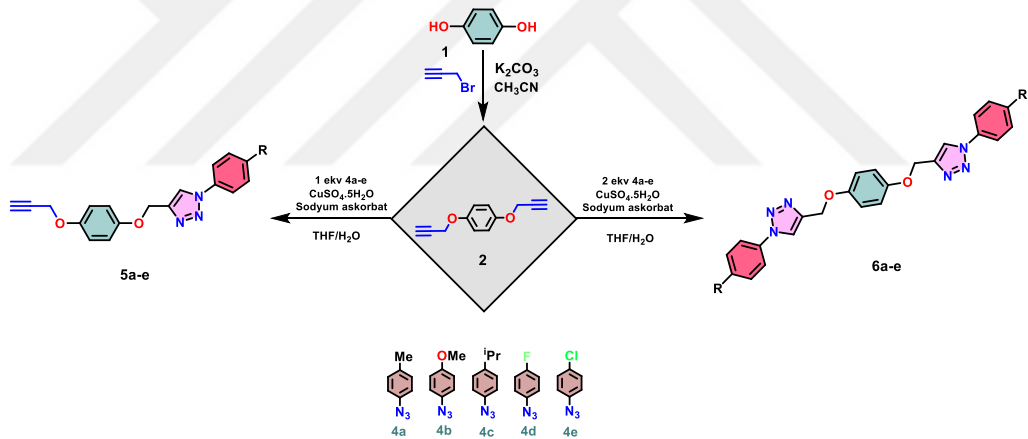
Şekil 3.58 4EY7 için moleküler yerleştirme protokolünün doğrulanması.



Şekil 3.59 4DBS için moleküler yerleştirme protokolünün doğrulanması.

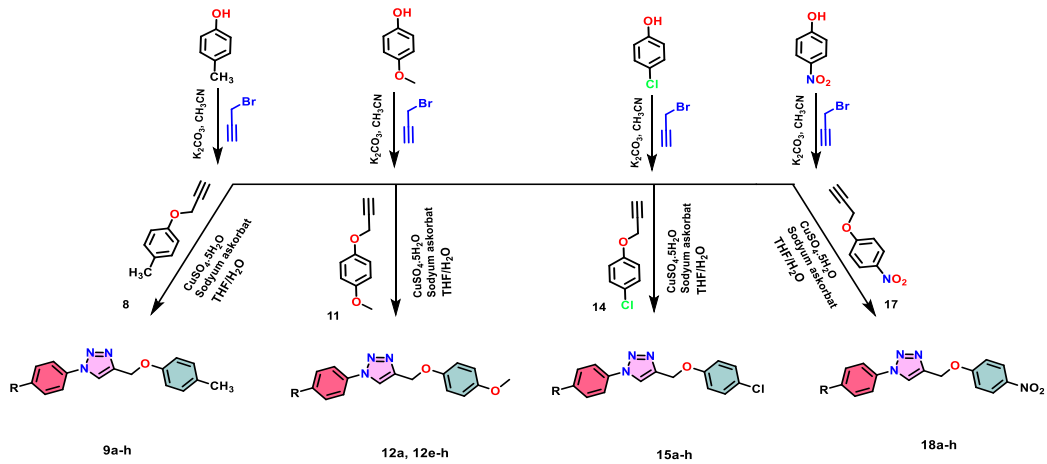
4 BULGULAR VE TARTIŞMA

Tez çalışması kapsamında, sentezlenen triazol türevleri iki farklı çekirdek yapı üzerinde kurgulanmıştır. Birinci grup hibrit yapıların sentezi için hidrokinon (**1**) çıkış bileşiği olarak kullanıldı. Hidrokinon (**1**)'un bazik ortamda propargil bromür ile olan tepkimesinden ilgili oksialkin (**2**) elde edildi. 4 pozisyonunda farklı fonksiyonel gruplar barındıran anilin (**3a-h**) türevlerinin asidik ortamda NaN_3 ile tepkimesinden arilazid bileşikleri (**4a-h**) elde edilmiştir. Oksialkin (**2**) bileşiği arilazid türevleri (**4a-e**) ile ayrı ayrı bir ekivalent oranlarında tepkimeye sokularak moleküldeki oksialkin fonksiyonel gruplarından birinin ilgili triazol türevleri olan **5a-e** nolu bileşiklerin sentezi gerçekleştirildi. Daha sonra oksialkin (**2**) bileşiğinin iki ekivalent arilazid türevleri (**4a-e**) ile olan tepkimesinden simetrik triazol türevi bileşikler (**6a-e**) sentezlenmiştir. Böylece hidrokinon merkezli ve farklı farmakofor gruplar içeren hibrit yapı hedef moleküllerinin birinci serisinin sentezi ve yapısal karakterizasyonları başarıyla gerçekleştirilmiş oldu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Hidrokinon temelli konjugat bileşiklerinin sentez şeması.

Çalışmanın ikinci kısmında, 4-substitüe fenol bileşiklerinin (**7**, **10**, **13**, **16**) bazik ortamda propargil bromür ile reaksiyonundan **8**, **11**, **14**, **17** propargil fonksiyonel grubu barındıran bileşikler sentezlenmiş ve saflaştırılmıştır. Arilazid bileşikleri (**4a-h**) ve oksiakin bileşiklerinin (**8**, **11**, **14**, **17**) klik reaksiyonundan 4-sübstitüe fenol temelli 1,2,3-triazol türevlerinin [(**9a-h**), (**12a,12e-h**), (**15a-h**) ve (**18a-h**)] sentezleri başarıyla gerçekleştirilmiş ve yapıları karakterize edilmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Fenol temelli konjugat bileşiklerinin sentez şeması.

Tez kapsamında sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları yaygın analitik metotlar kullanılarak aydınlatılmıştır. AChE and BuChE inhibisyon çalışmaları, antioksidan aktivite çalışmaları, moleküler modelleme çalışmaları yapılarak hidrokinon temelinde simetrik ve tek uç 1,2,3-triazol halkası ve farklı fonksiyonel grupların biyolojik aktiviteleri ile fenol temelinde farklı substitue grupları içeren 1,2,3-triazol hibrit bileşiklerinin biyolojik aktivitelere karşı davranışları incelenmiştir.

4.1 Sentezlenen bileşiklerin FTIR spektrumlarının incelenmesi

Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin FTIR analizleri KBr ile alınmıştır. Tezin materyal metot bölümünde tüm bileşiklerin FTIR verileri detaylıca verilmiştir.

2, **4c** ve **5c** bileşiklerine ait FTIR spektrumları **Şekil 4.3**'de gösterilmiştir.

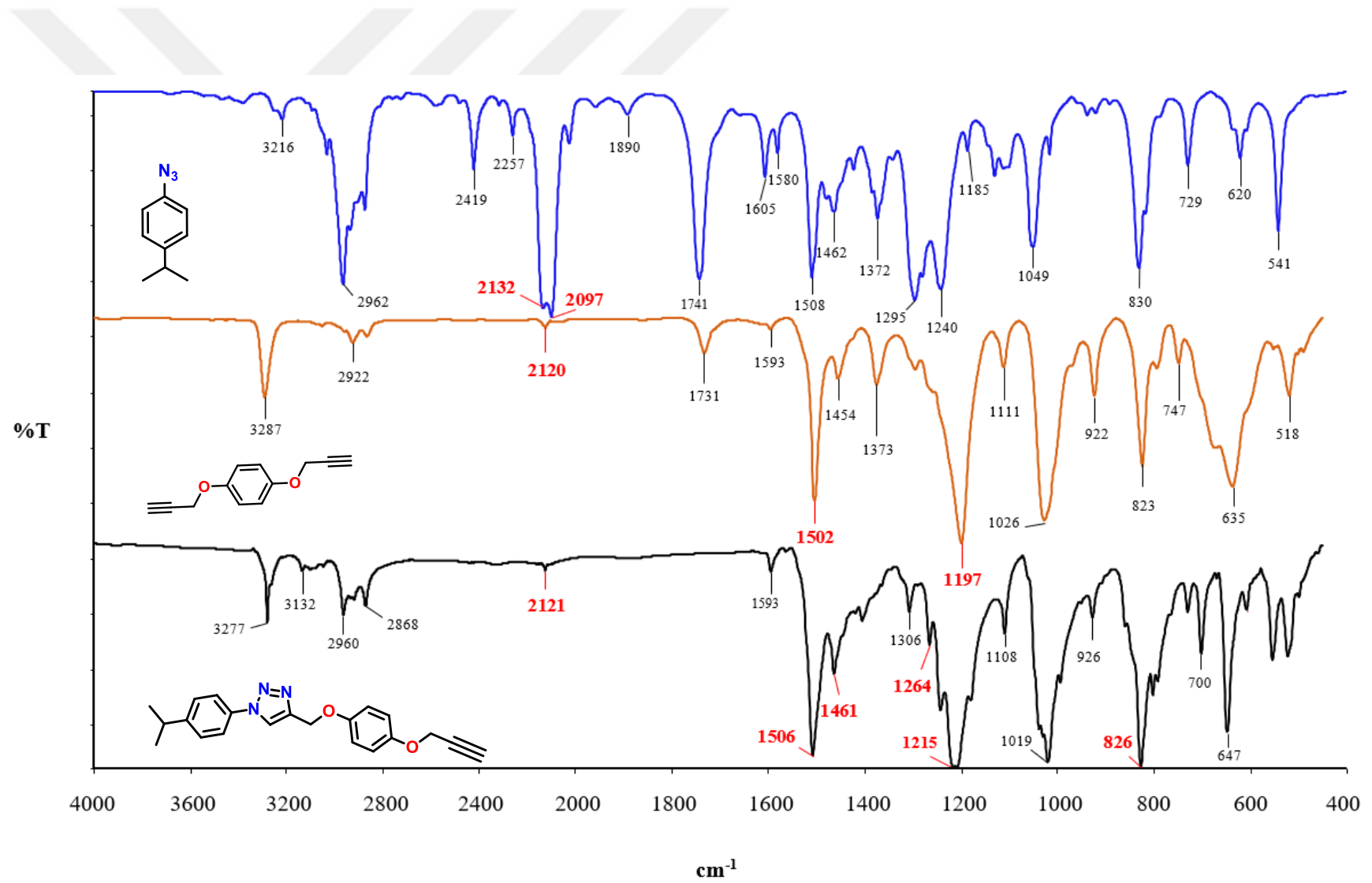
Hidrokinon temelli her iki ucu da propargil fonksiyonel grubuna sahip **2** bileşiğinin FTIR spektrumunu incelediğimizde 2120 cm^{-1} 'de görülen zayıf band propargil gruplarının uç alkinlerine ($\text{-C}\equiv\text{C-}$) ait karakteristik titreşim bandıdır. 1502 ve 1454 cm^{-1} de gözlemlenen bandın aromatik halkadaki alken grubunun (-C=C-) titreşim bandı olduğunu ve 1197 cm^{-1} 'de görülen bandın ise (-C-O-)'a ait olduğunu söyleyebiliriz. Sentezi gerçekleştirilen fenol temelli diğer propargil bağlanma ürünleri olan **8**, **11**, **14** ve **17** bileşiklerinin FTIR spektrumlarını inceleyecek olursak, yapıda (-OH) titreşim bandının olmayışı ve karakteristik ($\text{-C}\equiv\text{C-}$) titreşim bantlarının, **2** bileşiğine benzer değerler göstermesi önerilen yapılar ile uyumlu olduklarını göstermektedir.

4c bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde ise, azid (-N=N=N-) ($-N_3$) grubunun karakteristik titreşim bandını 2096 cm^{-1} da gözlemlemekteyiz.

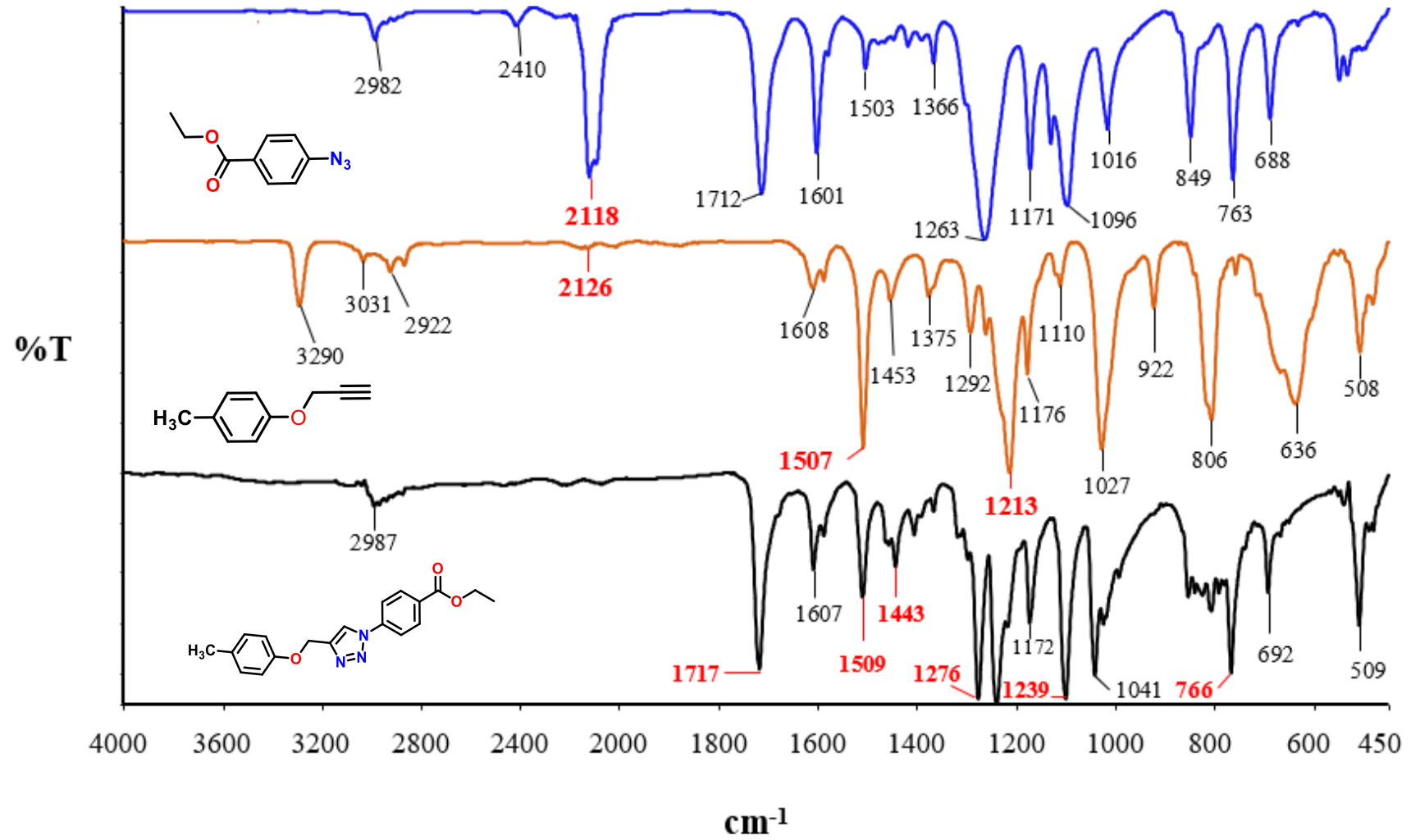
Hidrokinon temelli çift uçlu propargil bileşiği (**2**) ile izopropil azidin (**4c**) reaksiyonu sonucu elde edilen **5c** bileşiğinin FTIR spektrumunu incelersek azid (-N=N=N-) ($-N_3$) grubunun yapıda bulunmadığı ancak nihai bileşiğin bir ucunun propargil ($-C\equiv C-$) grubuna sahip olması nedeniyle yine 2121 cm^{-1} 'de karakteristik bir titreşim bandının mevcut olduğu görülmektedir. Triazol halkasındaki (-N=N-) grubuna ait titreşim bandı 1461 cm^{-1} ' de, yine triazol halkasındaki (-C-N) grubuna ait titreşim bandı ise 1264 cm^{-1} 'de gözlenmektedir. 1215 cm^{-1} 'de gözlenen şiddetli band ise (-C-O-) grubuna ait karakteristik bir banttır. Son olarak yine triazol halkasını göz önünde bulundurduğumuzda 826 cm^{-1} 'de görmüş olduğumuz karakteristik bandının da ($=C-H$) grubuna ait olduğunu ifade edebiliriz. Hidrokinon temelli konjugatlarda (**6a-e**) molekülün simetrik olmasından dolayı propargil ($-C\equiv C-$) grubuna ait karakteristik titreşim bandı kaybolmuştur ve bu konjugatlar ile tek ucu propargil (**5a-e**) olan konjugat türevleri de yukarıda belirtilen değerler ile benzerlik göstermektedir.

4-Metil fenol temelli **8** bileşiğinin FTIR spektrumuna baktığımızda (-OH)'a ait bir band gözükmemekle birlikte diğer değerlerinde **2** bileşiğine benzer titreşim bantlarına sahip olduğunu görebiliriz. **4g** bileşiğinin azid ($-N_3$) grubuna ait karakteristik titreşim bandı 2118 cm^{-1} de görülmektedir. Yapıda bulunan karbonil ($-C=O$) grubuna ait karakteristik band ise 1712 cm^{-1} de şiddetli olarak gözlemlenmiştir. Fenol temelli propargil bileşiği (**8**) ile etil ester azidin (**4g**) reaksiyonundan elde edilen **9g** bileşiğinin FTIR spektrumları **Şekil 4.4**'te verilmiştir. Spektrumda azid $-N_3$ grubuna ait bandın kaybolması ve 1717 cm^{-1} ' de gözlenen ($-C=O$) bandının şiddetli olarak görülmesi molekülün karakterizasyonunu destekler niteliktedir. Ek olarak 1509 cm^{-1} ' de görülen band aromatik halkada bulunan ($-C=C$)' a, 1443 cm^{-1} 'de görülen band triazol halkasının (-N=N-) grubuna, 1276 'da gözlenen bandın yine triazol halkasındaki (-C-N) grubuna ait karakteristik titreşim bandları olduğunu söyleyebiliriz. Spektrumda 1239 cm^{-1} 'de gözlenen şiddetli bandın (-C-O-) grubuna ait karakteristik bir bant olduğunu söyleyebiliriz. Son olarak, 766 cm^{-1} 'de görülen bandın triazol halkasındaki ($=C-H$) grubuna ait karakteristik titreşim bandı olduğunu söyleyebiliriz.

4-süstitüe fenol temelli konjugatların (**9a-h**) (**12a,12e-h**) (**15a-h**) (**18a-h**) tamamının spektrumları ekler kısmında verilmiştir. Spektrumları incelediğimizde spektral verilerin yukarıda bahsetmiş olduğumuz **9g** bileşiğine benzer karakteristik değerler göstererek önerilen yapılarla uyum içerisinde olmaları teklif edilen yapıların doğruluğunu desteklemektedir.



Şekil 4.3 2, 4c, 5c bileşiklerinin FTIR spektrumu.



Şekil 4.4 8, 4g, 9g bileşiklerinin FTIR spektrumu.

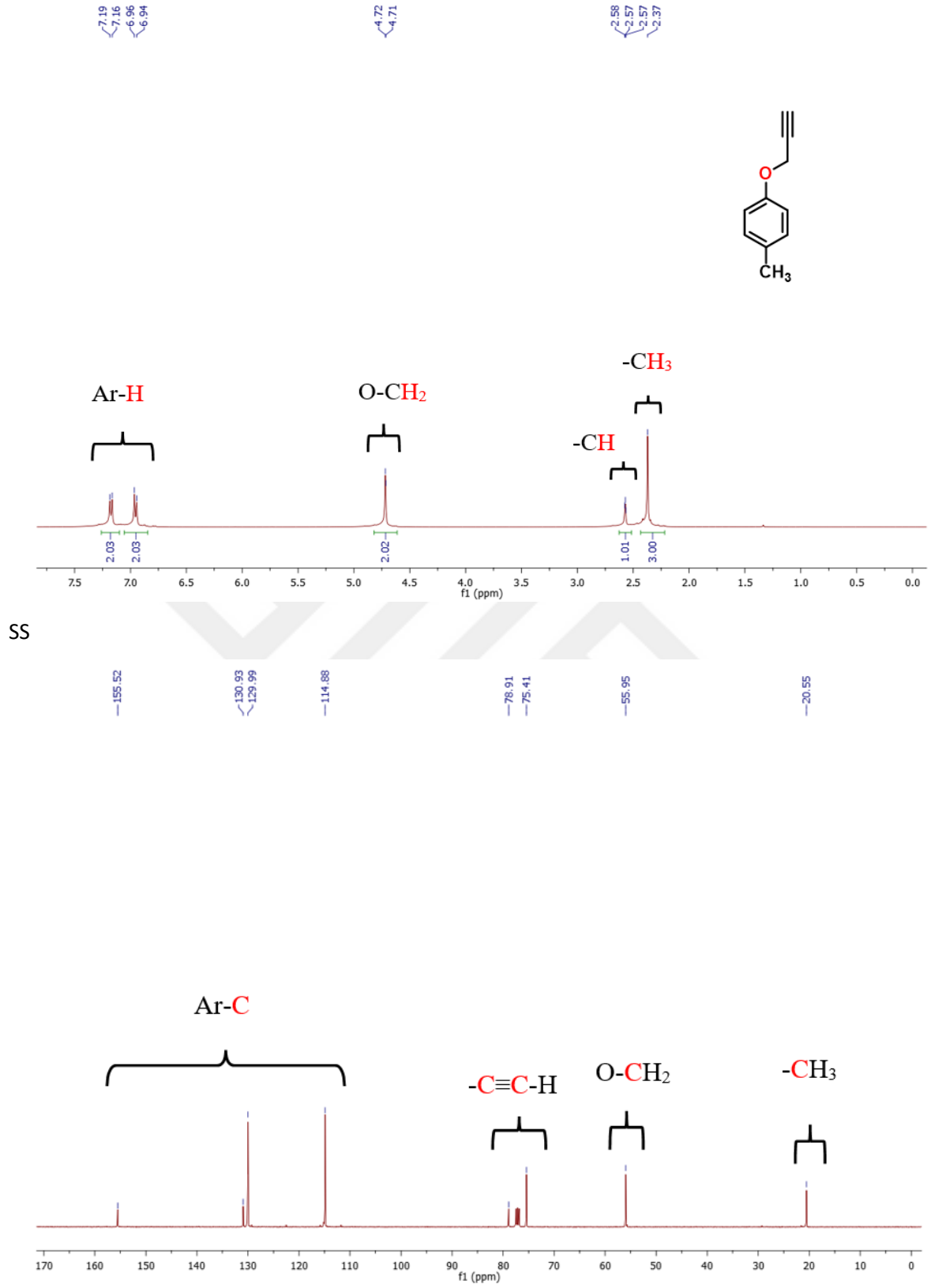
4.2 Sentezlenen Bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumlarının İncelenmesi

Tez kapsamında sentezlenen tüm bileşiklerin yapılarını karakterize etmek amacıyla önemli bir spektroskopik yöntem olan ^1H ve ^{13}C NMR spektroskopisine başvurulmuştur. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları CDCl_3 veya DMSO-d_6 çözücülerinde alınmış ve bu bileşiklerin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ NMR analiz verileri materyal ve metot bölümünde detaylı bir şekilde verilmiştir.

Her bir bileşiğe ait spektrumların ayrı ayrı tartışılması yerine, her grup içerisinde bir bileşik model olarak seçilmiş olup diğer tüm bileşiklerde seçilen model spektrum içerisinde tartışılmıştır.

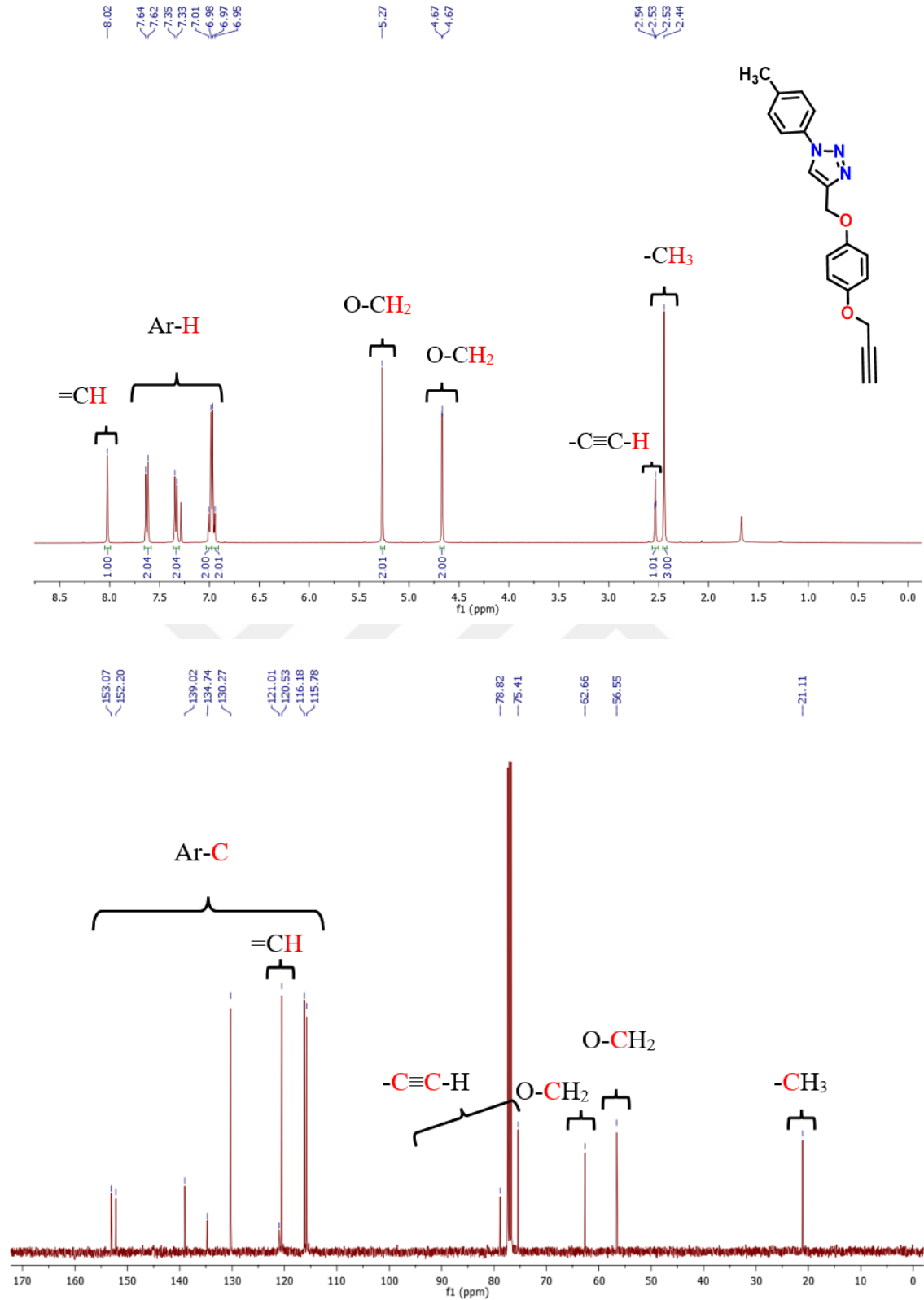
8 bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları **Şekil 4.5'** de verilmiştir. **8** bileşiğinin ^1H NMR spektrumunu incelediğimizde δ 2.37 ppm'de görülen singlet sinyal aromatik halkaya doğrudan bağlı metil ($-\text{CH}_3$) grubunun protonlarına aittir. δ 2.57 ve 4.72 ppm'de gözlenen triplet ve dublet (δ 2.57, t, $J = 2.3$ Hz, 1H; 4.72, d, $J = 2.3$ Hz, 2H) sinyalleri propargil fonksiyonel grubundaki asetilen ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) ve komşu eterik ($-\text{O}-\text{CH}_2-$) grubun protonlarına aittir. δ 6.95- 7.17 ppm aralığındaki dublet sinyaller ise hidrokinon halkasının protonlarına ait sinyallerdir. **8** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumuna bakacak olursak aromatik halkaya bağlı metil ($-\text{CH}_3$) grubunun karbon atomunun sinyali δ 20.55 ppm de görülmüştür. Propargil grubuna komşu eterik ($-\text{O}-\text{CH}_2-$) grubun karbon atomu δ 55.95 ppm'de sinyal vermiştir. δ 75.41 ve 78.91 ppm'de gözlenen sinyaller ise yine propargil grubundaki asetilen ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) karbonlarına aittir. Aromatik halkaya ait karbonlar ise δ 114.88-155.52 ppm aralığında rezonans göstermiştir. **11**, **14** ve **17** bileşiklerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde benzer sinyallerin varlığı gözlenmiştir. Farklı olarak **11** bileşiğinin aromatik halkaya direkt bağlı metoksi ($-\text{O}-\text{CH}_3$) grubuna ait protonları δ 3.80 ppm'de singlet olarak sinyal vermiştir. Ayrıca simetrik **2** bileşiği de benzer sinyallere sahiptir.

Elde edilen tüm bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarını incelediğimizde karakteristik sinyallerin varlığı bu bileşikler için önerilen yapıları desteklemektedir.



Şekil 4.5 8 bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.

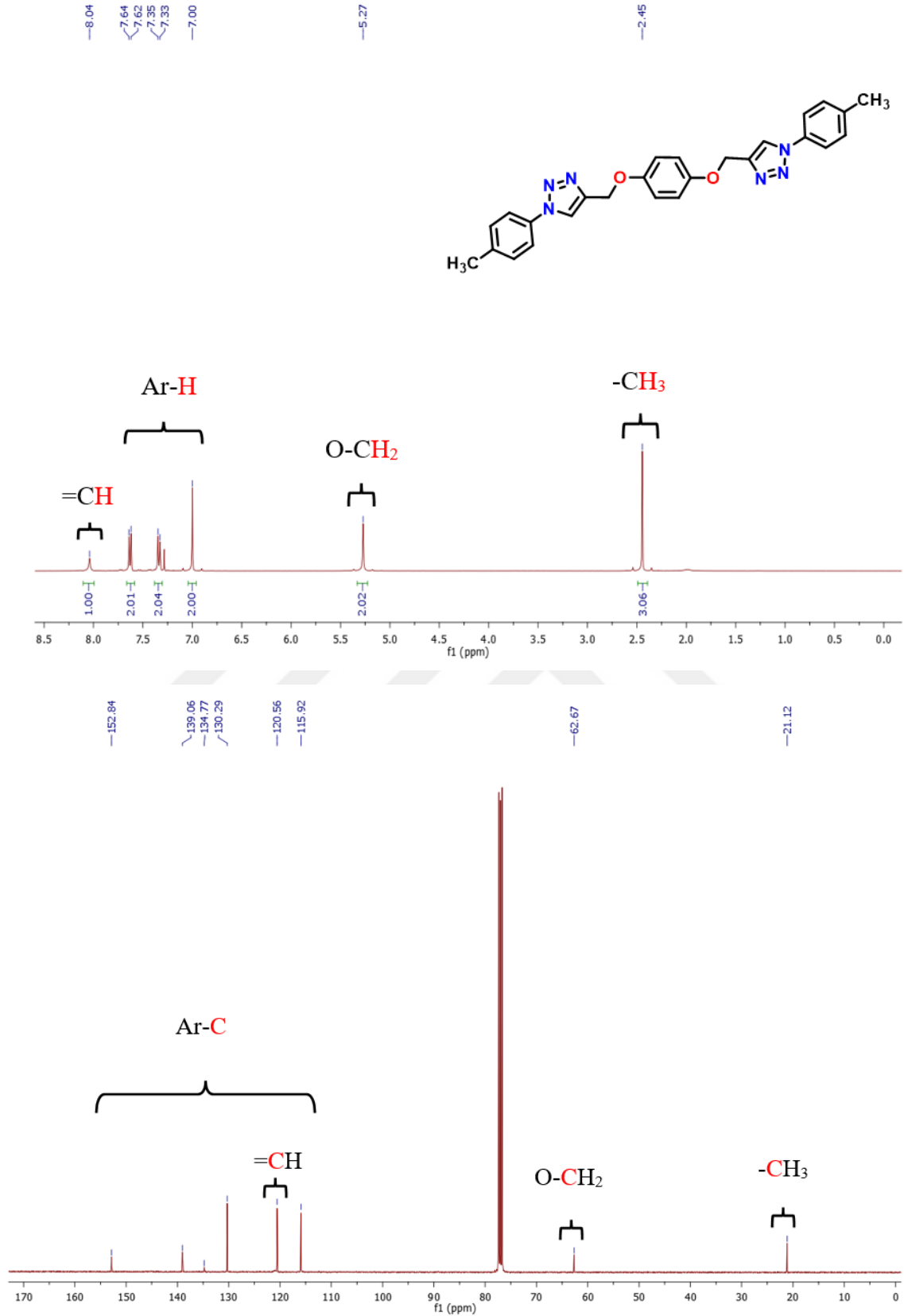
5a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları **Şekil 4.6'** da verilmiştir. Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumunu incelediğimizde, aromatik halkaya direkt bağlı metil ($-\text{CH}_3$) grubunun protonları δ 2.44 ppm'de singlet sinyal vererek rezonans olmuştur. δ 2.53 ve δ 4.67 ppm'de görülen triplet ve dublet (δ 2.53, t, $J = 2.4$ Hz, 1H; δ 4.67, d, $J = 2.4$ Hz, 2H) sinyal asetilen ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) ve komşu $-\text{O}-\text{CH}_2-$ fonksiyonel gruplarının protonlarına ait sinyallerdir. δ 5.27 ppm'de singlet olarak gözlenen sinyal hidrokinon halkasına propargil parçasının bağlı olduğu eterik ($-\text{O}-\text{CH}_2$) grubun protonlarına aittir. δ 6.96 ve δ 7.00 ppm aralığında dublet şeklinde rezonans olan AB sistemi, hidrokinon halkasının protonlarına aittir. Sistemin A parçası δ 6.96 ppm'de dublet ($J = 9.4$ Hz, 2H), B parçası ise δ 7.00 ppm'de dublet ($J = 9.3$ Hz, 2H) vererek rezonans olmuştur. Yine, triazol halkasına komşu aromatik halkanın protonlarına ait olan ve δ 7.34 ve δ 7.63 ppm'de rezonans gösteren AB sisteminin A parçası δ 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H) ve B parçası δ 7.63 ppm'de (d, $J = 8.4$ Hz, 2H) dublet şeklinde görülmektedir. δ 8.02 ppm'de gözlenen singlet sinyal ise triazol halkasındaki tek protona ($=\text{CH}$) ait sinyaldir. Bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunu inceleyecek olursak, δ 21.11 ppm'de gözlenen sinyal aromatik halkaya direkt bağlı metilin ($-\text{CH}_3$) karbon atomuna aittir. Propargil grubuna komşu eterik grubun karbon atomu ($-\text{O}-\text{CH}_2-$) δ 56.55 ppm'de sinyal verirken, δ 62.66 ppm'de gözlenen sinyal ise hidrokinon ile triazol halkasını birbirine bağlayan karbona ($-\text{O}-\text{CH}_2$) aittir. δ 75.41 ve 78.82 ppm'de görülen sinyaller ise yine propargil grubunun asetilen ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) karbonlarına aittir. Triazol halkasının karbonuna ait sinyal ($=\text{C}-\text{H}$) δ 120.53 ppm'de gözlenmektedir [240,241]. Aromatik halkaya ait karbonlar ise δ 115.78-153.07 ppm aralığında sinyal vermiştir. **5b**, **5c**, **5d** ve **5e** bileşiklerinin $^1\text{H}(^{13}\text{C})$ NMR spektrumları incelendiğinde benzer sinyallerin mevcudiyeti moleküllerin önerilen yapılarla uyum içerisinde olmasının göstergesidir. Fonksiyonel grubun farklılığından dolayı **5b** bileşiğinde metoksi ($-\text{OCH}_3$) grubuna ait protonlar δ 3.89 ppm'de singlet olarak sinyal vermiştir. **5c** bileşiğinde δ 3.01 ppm'de heptet olarak sinyal veren 1 proton izopropil grubundaki $-\text{CH}$ protonuna aittir. Yine izopropil grubunda bulunan dublet olarak sinyal veren 6 proton $-\text{CH}_3$ protonlarına aittir. **5a-e** bileşiklerinin spektrumları incelendiğinde ana iskelet propargil bileşiğinin (**2**) yapısı simetrik olduğundan dolayı asetilen gruplarından bir tanesine ait sinyallerin varlığı ve dizaynı gerçekleşen triazol halkasına ait sinyallerin rezonans göstermesi bahsi geçen tek uçlu 1,2,3-triazol bileşiklerinin önerilen yapıları desteklediğinin kanıtıdır. Sentezlenen tek uçlu triazol bileşiklerin tamamının (**5a-e**) ^1H ve ^{13}C NMR spektral verileri materyal metot bölümünde, spektrumları ise ekler kısmında sunulmuştur.



Şekil 4.6 5a bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

^1H ve ^{13}C NMR spektrumu **Şekil 4.7'** de verilen **6a** bileşiğinin ^1H spektrumu incelendiğinde triazol halkasına komşu aromatik halkaya direkt bağlı metil ($2 \times -\text{CH}_3$) protonları δ 2.45 ve eterik ($2 \times \text{O}-\text{CH}_2-$) grubu protonları δ 5.27 ppm'de ayrı ayrı singlet vererek rezonans olmuşlardır. Yapı simetrik olduğundan dolayı hidrokinon halkasına ait protonlar δ 7.00 ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur. δ 7.34 ve δ 7.63 ppm'de gözlenen AB sistemi triazole bağlı aromatik halkanın aril protonlarına aittir. Sistemin A parçası δ 7.34 ppm'de dublet ($J = 8.5$ Hz, 2H), B parçası ise 7.63 ppm'de dublet ($J = 8.3$ Hz, 2H) olarak rezonans olmuştur. Son olarak δ 8.04 ppm'de görülen singlet sinyal ise triazol halkasındaki tek protonun ($-\text{CH}$) sinyalidir. Bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunu incelediğimizde, δ 21.12 ppm de gözlenen sinyalin serbest metil ($-\text{CH}_3$) grubunun karbonuna ait olduğunu söyleyebiliriz. δ 62.67 ppm'de görülen sinyal hidrokinon ile triazol halkası arasında köprü görevini üstlenen eterik ($-\text{O}-\text{CH}_2$) grubun karbon atomuna aittir. Triazol halkasının $=\text{CH}$ karbonuna ait sinyal δ 120.56 ppm'de görülmüştür. δ 115.92 ile 152.84 ppm aralığında rezonans gösteren diğer sinyaller ise aromatik halka karbonlarına ait sinyallerdir. **6b**, **6c**, **6d** ve **6e** bileşiklerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde sinyallerin benzer aralıklarda rezonans olması moleküllerin model yapı ile uyum içerisinde olduğunu göstermektedir. Çözünürlük sebebi ile **6b** bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR analizleri d_6 -DMSO çözücüsü içerisinde alınmıştır. Fonksiyonel grup farklı olduğu için **6b** bileşiğinde metoksi ($-\text{OCH}_3$) grubuna ait protonlar δ 3.84 ppm'de singlet olarak rezonans göstermiştir. **5c** bileşiğinde δ 3.00 ppm'de heptet olarak sinyal veren 1 proton izopropil grubundaki $-\text{CH}$ protonuna aittir. Yine izopropil grubunda bulunan δ 1.31 ppm'de dublet sinyale sahip olan 6 proton $-\text{CH}_3$ protonlarına aittir.

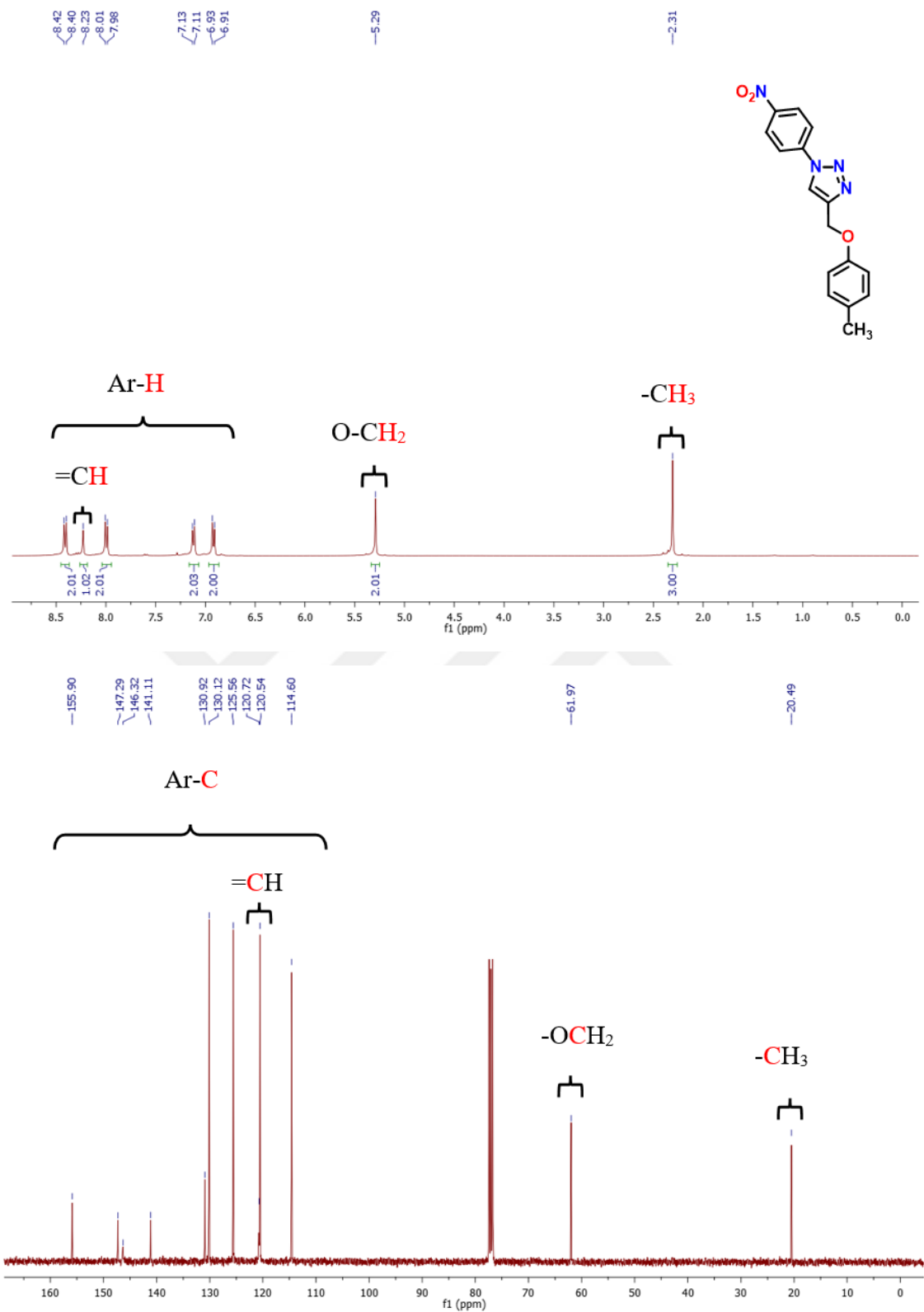
Sentezlenen simetrik triazol bileşiklerin tamamının (**6a-e**) ^1H ve ^{13}C NMR spektral verileri materyal metot bölümünde, spektrumları ise ekler kısmında sunulmuştur.



Şekil 4.7 6a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

Fenol temelli konjugat türevlerinden **9f** bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu **Şekil 4.8'** de gösterilmiştir. Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumuna bakacak olursak δ 2.31 ppm'de singlet olarak rezonans gösteren sinyal fenolik benzen halkasına bağlı metil ($-\text{CH}_3$) grubunun protonlarına aittir. δ 5.29 ppm'de gözlenen singlet 2 proton triazol halkasına komşu eterik ($-\text{OCH}_2$) grubun protonlarına aittir. δ 6.92 ve 7.12 ppm aralığında gözlenen AB sistemi metil grubunun direkt bağlı olduğu aromatik halkanın protonlarına aittir. Sistemin A parçası δ 6.92 ppm'de dublet ($J = 8.4$ Hz, 2H), B parçası ise δ 7.12 ppm'de dublet ($J = 8.2$ Hz, 2H) vererek rezonans olmuştur. δ 8.23 ppm'de gözlenen singlet ise triazol halkasına ait tek protona ($=\text{CH}$) aittir. δ 8.00 ve δ 8.41 ppm'de gözlenen AB sistemi triazole bağlı aromatik halkanın aril protonlarına aittir. Sistemin A parçası δ 8.00 ppm'de dublet ($J = 9.0$ Hz, 2H), B parçası ise δ 8.41 ppm'de dublet ($J = 9.0$ Hz, 2H) olarak rezonans olmuştur. **9f** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumuna baktığımızda δ 20.49 ppm'de gözlenen sinyalin fenolik benzen halkasına bağlı metil ($-\text{CH}_3$) grubunun karbon atomuna ait olduğunu söyleyebiliriz. δ 61.97 ppm'de gördüğümüz sinyal fenolik benzen halkası ile triazol halkası arasında köprü görevi gören eterik ($-\text{O}-\text{CH}_2$) grubun karbon atomuna aittir. Triazol halkasındaki $=\text{C}-\text{H}$ karbonuna ait sinyal δ 120.54 ppm'de gözlenmektedir. δ 114.60 ile 155.90 ppm aralığında gözlenen sinyaller ise triazol halkasındaki karbon atomu dahil olmak üzere diğer aromatik karbon atomlarını göstermektedir.

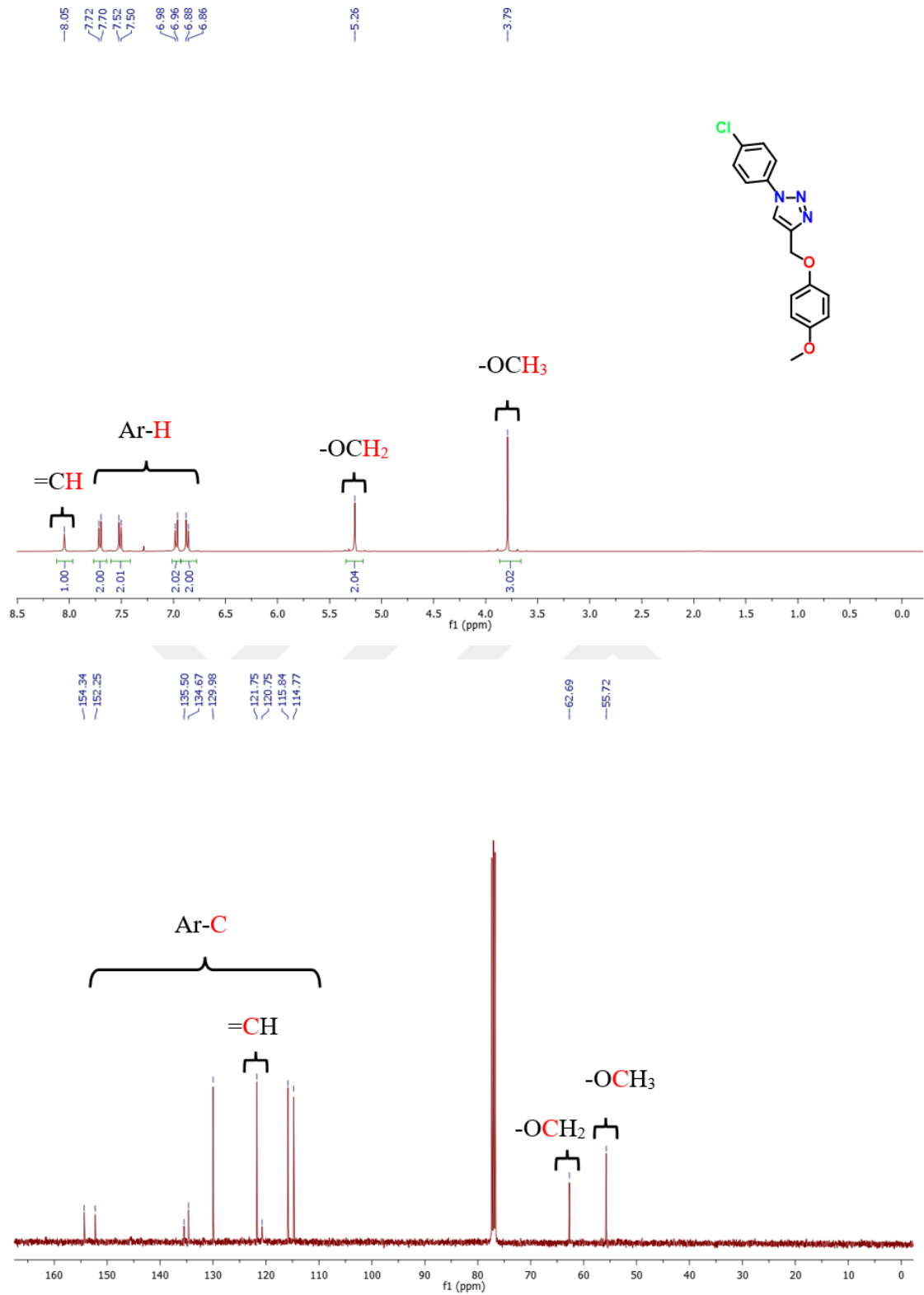
Bu seride elde edilen diğer 1,2,3-triazol hibrit bileşiklerinin (**9a**, **9b**, **9c**, **9d**, **9e**, **9g** ve **9h**) spektrumlarında bağlı gruplara uygun olarak rezonans sinyalleri görülmekte olup, bu sinyallerin önerilen yapılar ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir. Bu bileşik serisinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarına ait değerler materyal metot bölümünde, spektrumları ise ekler bölümünde verilmiştir.



Şekil 4.8 9f bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

^1H ve ^{13}C NMR spektrumları **Şekil 4.9'** da verilen **12e** bileşiğinin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; δ 3.79 ppm'de gözlenen singlet metoksi ($-\text{OCH}_3$) grubun ve δ 5.26 ppm'de gözlenen singlet ise triazol halkasına komşu eterik ($-\text{OCH}_2$) grubunun sinyalleridir. δ 6.87 ve δ 6.97 ppm'de AB sistemi şeklinde görülen dublet sinyaller metoksi grubunun direkt bağlı olduğu aromatik halkanın aril protonlarına aittir. Sistemin A parçası δ 6.87 ppm'de dublet ($J = 9.1$ Hz, 2H), B parçası ise δ 6.97 ppm'de dublet ($J = 9.0$ Hz, 2H) şeklinde rezonans olmuşlardır. Yine δ 7.51 ve δ 7.71 ppm'de AB sistemi halinde gördüğümüz dublet sinyaller de klor atomunun direkt bağlı olduğu aromatik halkanın aril protonlarına aittir. Sistemin A parçası δ 7.51 ppm'de dublet ($J = 8.9$ Hz, 2H), B parçası ise δ 7.71 ppm'de dublet ($J = 8.8$ Hz, 2H) olarak rezonans göstermektedir. δ 8.05 ppm'de gözlenen singlet sinyal ise triazol halkasındaki tek protona ($=\text{CH}$) ait sinyalidir. **12e** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunu inceleyecek olursak δ 55.72 ppm'de gözlenen sinyalin fenolik benzen halkasına bağlı metoksi ($-\text{OCH}_3$) grubunun karbon atomuna ait olduğunu söyleyebiliriz. δ 62.69 ppm'de görülen sinyal fenolik benzen halkası ile triazol halkası arasında köprü görevini üstlenen eterik ($-\text{O}-\text{CH}_2$) grubun karbon atomuna aittir. Triazol halkasındaki $=\text{C}-\text{H}$ karbonuna ait sinyali δ 121.75 ppm'de gözlemekteyiz. Yine triazol halkasındaki karbon atomu dahil olmak üzere diğer aromatik karbon atomlarının sinyalleri δ 114.77 ile 154.34 ppm aralığında gözlenmektedir.

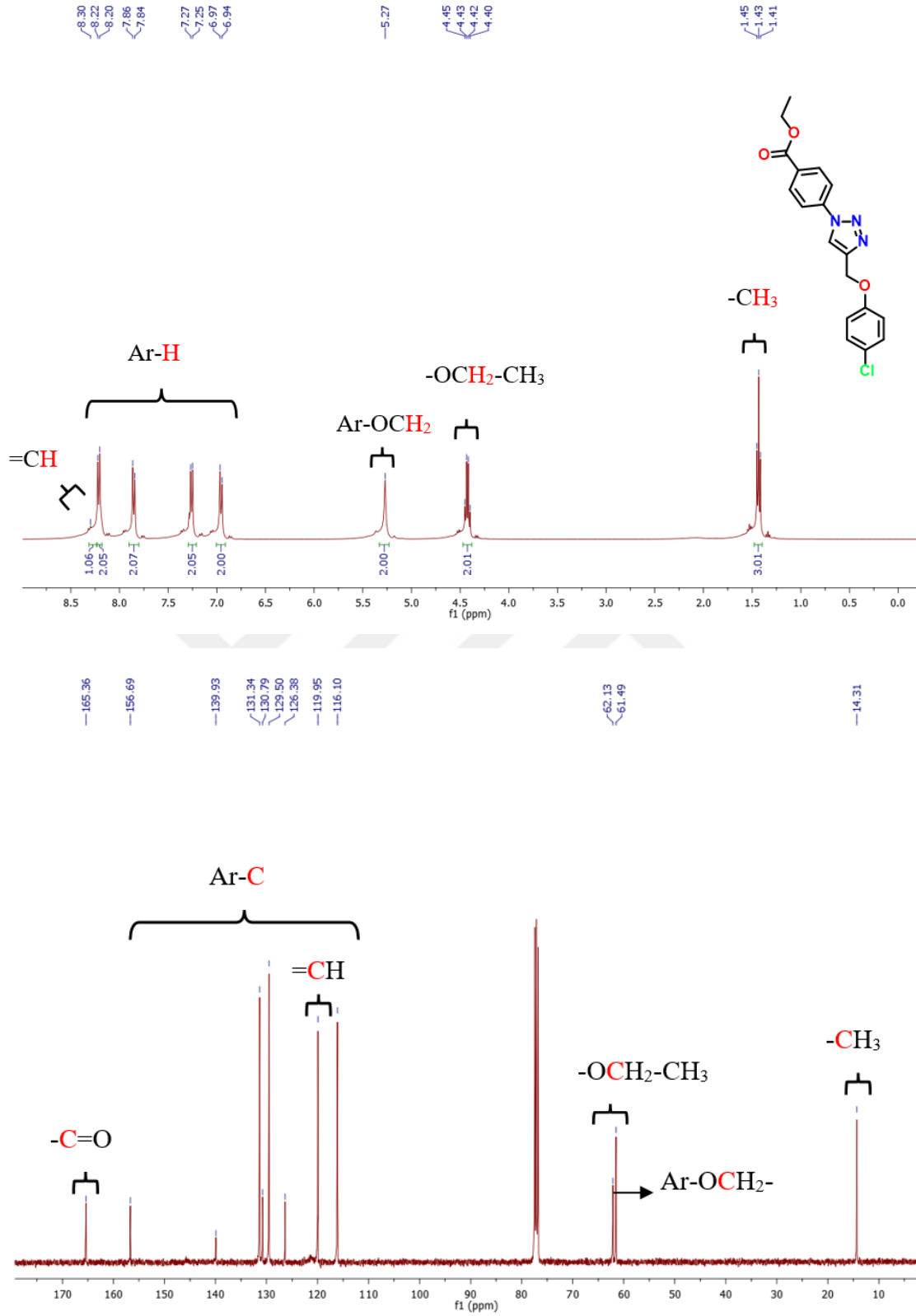
12e bileşiği 4-metoksi fenolden elde edilen 1,2,3-triazol türevleri arasında model bileşik olarak seçilmiştir ve **12a**, **12f**, **12g** ve **12h** bileşiklerinin de ^1H ve ^{13}C NMR spektral verileri benzer aralıklarda gözlenmiştir. Tüm bu bileşik serisinin ^1H ve ^{13}C NMR spektral değerleri materyal metot bölümünde, spektrumları ise ekler bölümünde verilmiştir.



Şekil 4.9 12e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.

Fenol temelli konjugat türevlerinden **15g** bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu **Şekil 4.10**'unda verilmiştir. Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumunu inceleyecek olursak δ 1.43 ppm'de triplet olarak sinyal veren protonun ester grubundaki metil ($-\text{CH}_3$) protonlarına ait olduğunu söyleyebiliriz. δ 4.42 ppm'de gözlemiş olduğumuz quartet sinyal yine ester grubundaki $-\text{OCH}_2$ protonlarını temsil etmektedir. δ 5.27 ppm'de gördüğümüz sinyal ise fenolik benzen halkasındaki oksijen ile triazol halkasını birbirine bağlayan eterik ($-\text{OCH}_2$) grubun protonlarına aittir. AB sistemi halinde gözlenen ve δ 6.96 ile 7.26 ppm aralığında rezonans olan dublet sinyaller klor atomunun bağlı olduğu aromatik halka protonlarına aittir. Sistemin A parçası δ 6.96 ppm'de dublet ($J = 8.9$ Hz, 2H), B parçası ise δ 7.26 ppm'de dublet ($J = 8.8$ Hz, 2H) olarak rezonans göstermiştir. Yine δ 7.85 ve δ 8.21 ppm'de gözlenen dublet sinyallerde AB sistemi halindedir ve ester grubunun bağlı olduğu aromatik halkanın protonlarını temsil eder. Sistemin A parçası δ 7.85 ppm'de dublet ($J = 8.6$ Hz, 2H), B parçası ise δ 8.21 ppm'de dublet ($J = 8.6$ Hz, 2H) olarak rezonans olmuştur. δ 8.30 ppm'de gözlenen broad singlet ise triazol halkasının tek protonuna ($=\text{CH}$) ait sinyaldir ve bu sinyal aromatik halkanın dublet sinyalleriyle üst üste çakışarak rezonans göstermiştir. **15g** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunu incelersek, δ 14.31 ppm'de gözlenen sinyalin moleküldeki ester parçasının metil grubunun ($-\text{CH}_3$) karbon atomuna ait olduğunu söyleyebiliriz. δ 61.49 ppm'de gördüğümüz sinyal yine ester grubundaki $-\text{OCH}_2$ karbonuna ait sinyaldir. δ 62.13 ppm'de görmüş olduğumuz sinyalin ise klor atomunun bağlı olduğu aromatik halkayı triazol halkasına bağlayan eterik ($-\text{O}-\text{CH}_2$) grubun karbon atomuna ait olduğunu ifade edebiliriz. δ 119.95 ppm'de görmüş olduğumuz sinyalde triazol halkasındaki $=\text{C}-\text{H}$ karbonunu temsil etmektedir. δ 116.10 ile 156.69 ppm aralığında gözlenen sinyaller ise triazol halkasındaki karbon atomu dahil olmak üzere diğer aromatik karbon atomlarının sinyalleridir. Son olarak δ 165.36 ppm'de görmüş olduğumuz sinyalin de karbonil ($\text{C}=\text{O}$) karbonuna ait olduğunu söyleyebiliriz.

15g bileşiği 4-klor fenolden elde edilen 1,2,3-triazol hibritlerinden model olarak seçilmiştir ve **15a**, **15b**, **15c**, **15d**, **15e**, **15f** ve **15h** bileşiklerinin de ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarında benzer sinyalleri görmemiz mümkündür. Yine tüm bu bileşik serisinin ^1H ve ^{13}C NMR spektral verileri materyal metot bölümünde ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ise ekler bölümünde verilmiştir.

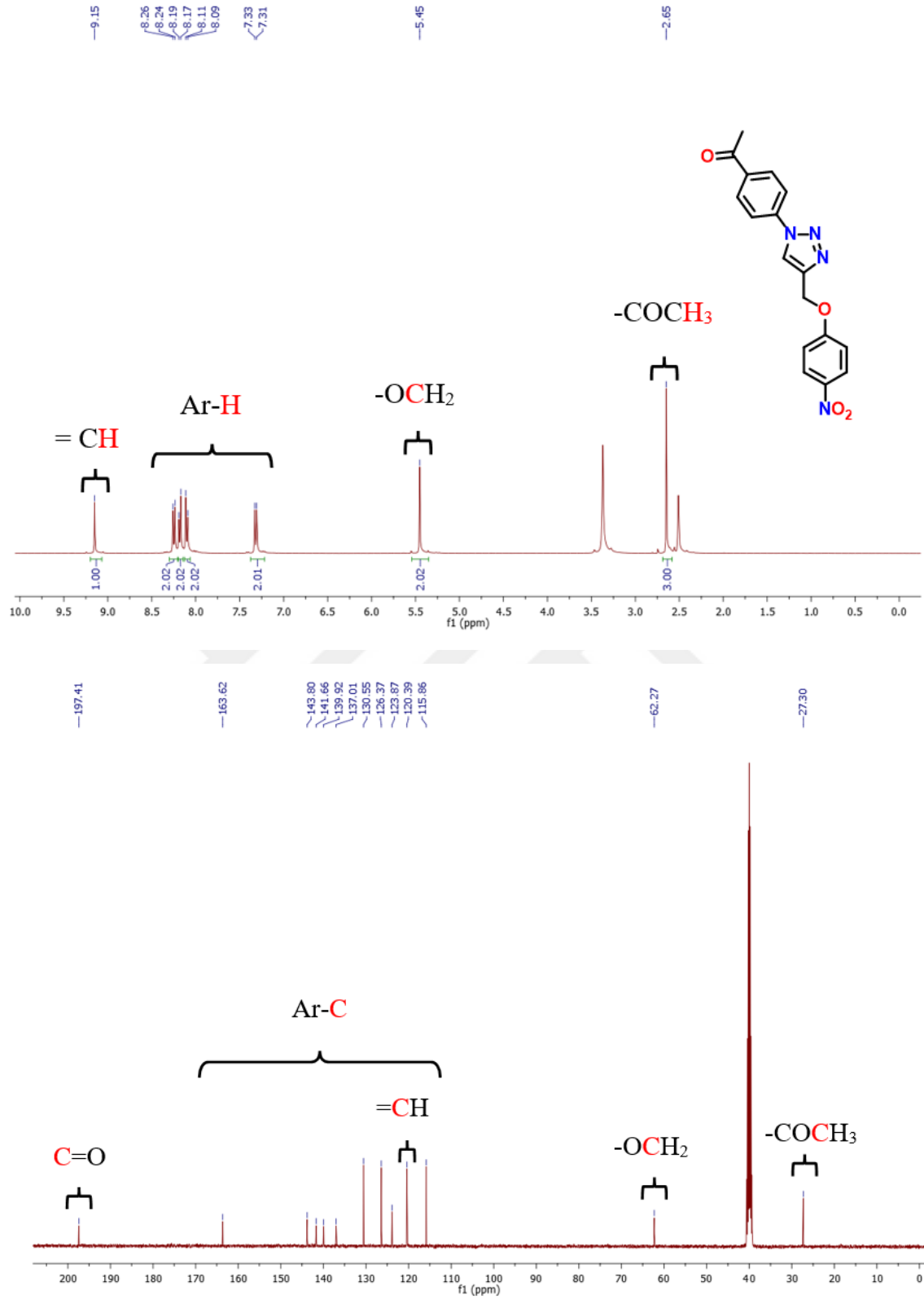


Şekil 4.10 15g bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

4-nitro fenol temelli konjugat türevlerinin ¹H ve ¹³C NMR analizleri DMSO içerisinde alınmıştır. ¹H ve ¹³C NMR spektrumu Şekil 4.11’ de gösterilen 18h bileşiğinin ¹H NMR

spektrumunu inceleyecek olursak δ 2.65 ppm'de gözlenen singlet sinyal karbonile komşu metil ($-\text{CH}_3$) protonlarına ait aittir. δ 5.45 ppm'de gözlemiş olduğumuz singlet sinyal fenolik benzen halkasını triazol halkasına bağlayan eterik ($-\text{OCH}_2$) grubun protonlarına aittir. δ 7.32 ile 8.25 ppm aralığında rezonans olan AB sistemi halinde gözlenen dublet sinyaller nitro atomunun bağlı olduğu aromatik halka protonlarına aittir. Sistemin A parçası δ 7.32 ppm'de dublet ($J = 9.2$ Hz, 2H), B parçası ise δ 8.25 ppm'de dublet ($J = 9.1$ Hz, 2H) olarak rezonans göstermiştir. Yine δ 8.10 ve δ 8.18 ppm'de gözlenen dublet sinyallerde AB sistemi halindedir ve keton grubunun bağlı olduğu aromatik halkanın protonlarını temsil eder. Sistemin A parçası δ 8.10 ppm'de dublet ($J = 8.6$ Hz, 2H), B parçası ise δ 8.18 ppm'de dublet ($J = 8.6$ Hz, 2H) olarak rezonans olmuştur. δ 9.15 ppm'de gözlenen singlet sinyal ise triazol halkasının tek protonuna ($=\text{CH}$) ait sinyaldir. **18h** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunu incelersek, δ 27.30 ppm'de gözlenen sinyalin karbonile komşu metil grubunun ($-\text{CH}_3$) karbon atomuna ait olduğunu söyleyebiliriz. δ 62.27 ppm'de görmüş olduğumuz sinyal nitro grubunun bağlı olduğu aromatik halkayı triazol halkasına bağlayan eterik ($-\text{O}-\text{CH}_2$) grubun karbon atomuna aittir. Triazol halkasındaki $=\text{C}-\text{H}$ karbonunu temsil eden sinyal δ 120.39 ppm'de görülmektedir. δ 115.86 ile 163.62 ppm aralığında gözlemiş olduğumuz sinyaller triazol halkasındaki karbon atomu dahil olmak üzere diğer aromatik karbon atomlarını temsil etmektedirler. Son olarak δ 197.41 ppm'de görmüş olduğumuz sinyalin de karbonil ($\text{C}=\text{O}$) karbonuna ait olduğunu söyleyebiliriz.

18h bileşiği 4-nitro fenolden elde edilen 1,2,3-triazol hibritlerinden model olarak seçilmiştir ve **18a**, **18b**, **18c**, **18d**, **18e**, **18f** ve **18g** bileşiklerinin de ^1H ve ^{13}C NMR spektral verileri de benzer değerlere sahiptir. Yine tüm bu bileşik serisinin ^1H ve ^{13}C NMR spektral verileri materyal metot bölümünde ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ise ekler bölümünde verilmiştir.

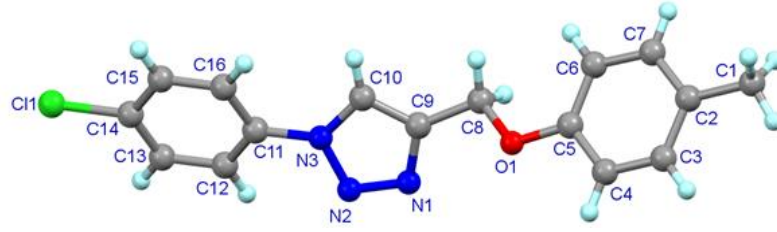


Şekil 4.11 18h bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

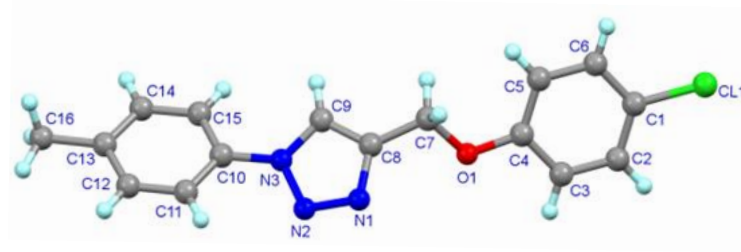
4.3 Bileşiklerinin moleküler yapıları

Sentezi gerçekleştirilen **9e**, **15a**, **15h**, **18a** ve **18g** bileşikleri için uygun kristaller etil asetat/hekzan çözücü karışımı içerisinde yavaş yavaş uçurma yöntemi ile elde edilmiş ve moleküllerin yapıları tek kristal X-ışını kırınım yolu ile aydınlatılmıştır. Elde edilen bileşiklerin molekül yapıları **Şekil 4.12**'de gösterilmiştir. Tüm bileşiklere ait kristalografik veriler **Çizelge 4.1**'de verilmiştir. Moleküllerin tek kristal X-ışını verileri incelendiğinde, **9e ve 15a** bileşikleri Monoclinic kristal sisteminde ve C2/c uzay grubunda bulunurken, **15h** bileşiği Orthorhombic kristal sisteminde ve Pca2₁ uzay grubunda, **18a ve 18g** bileşiklerinin ise triclinic kristal sisteminde ve P-1 uzay grubunda bulundukları görülmüştür. Tek kristali elde edilen bileşiklerin (**9e, 15a, 15h, 18a, 18g**) triazol halkasında bulunan N1-C8 atomları arasındaki bağ uzunlukları ve açılarının, literatürdeki benzer molekül yapıları ile uyumlu olduğu görülmüştür [162,242,243]. Tüm bileşiklerde, triazol halkasında bulunan N1-N2 bağ uzunlukları 1.306-1.315 Å ve N2-N3 bağ uzunlukları 1.350-1.363 Å aralığındadır. Bu değerler literatürdeki benzer bileşiklerin bağ uzunlukları ile uyumludur [162]. Fenil halkalarındaki C-C bağ uzunluklarının beklenen değerler içerisinde olması, C atomlarının sp² hibritleşmesiyle uyumlu olduğunu göstermektedir. Tüm bileşiklerin kristal yapıları incelendiğinde, triazol halkası ve bu halkaya direkt bağlı olan fenil halkası aynı düzlemde bulunmamaktadır. Bu düzlemsellikten sapma durumunun moleküler arası etkileşimlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. **15h ve 18g** bileşiklerindeki C16-O4 ve C16-O2 arasındaki bağ mesafeleri karakteristik C=O uzunluğunu göstermektedir. Bir molekülde triazol halkasındaki azot atomlarının komşu bir moleküldeki triazol halkasında bulunan asidik -CH protonlarıyla, zayıf bir dipol-dipol etkileşmesi yaptığı görülmüştür. Bu durum tüm bileşiklerde benzer haldedir ve **Şekil 4.13**'de açıkça gösterilmiştir.

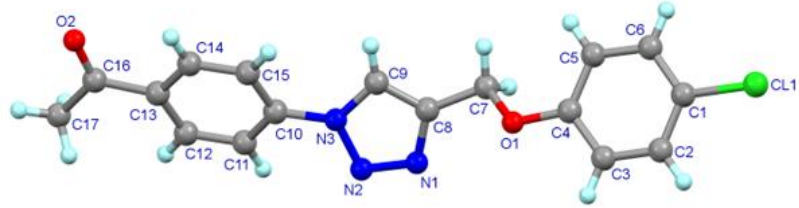
9e



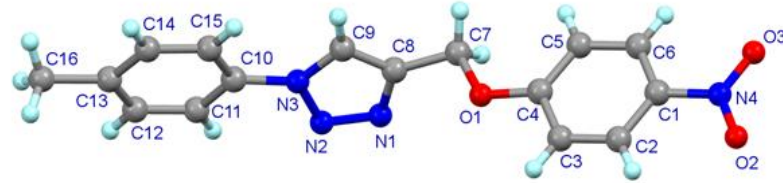
15a



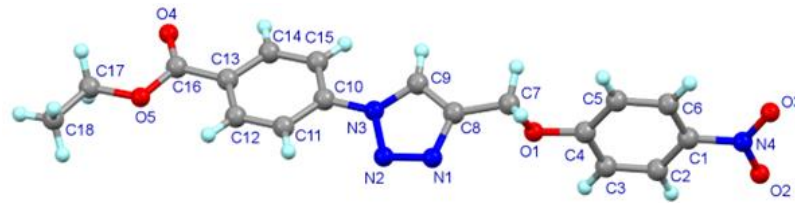
15h



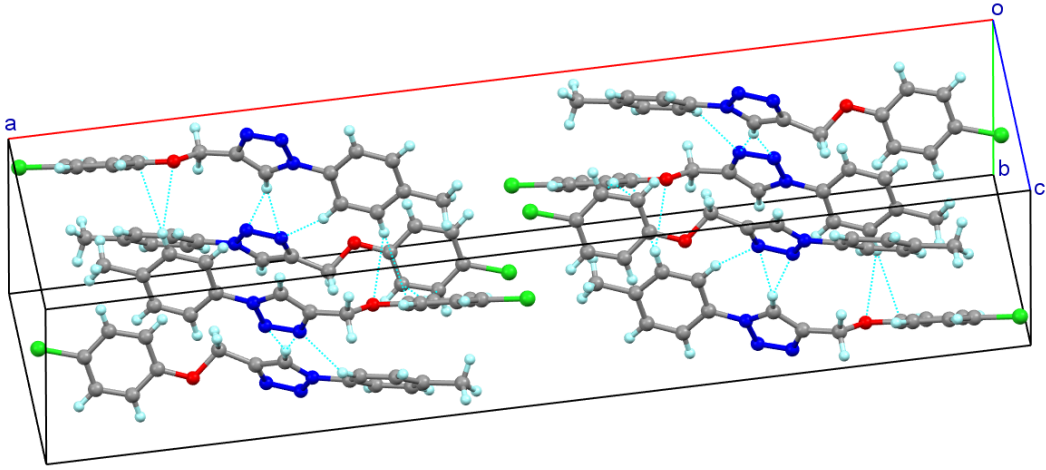
18a



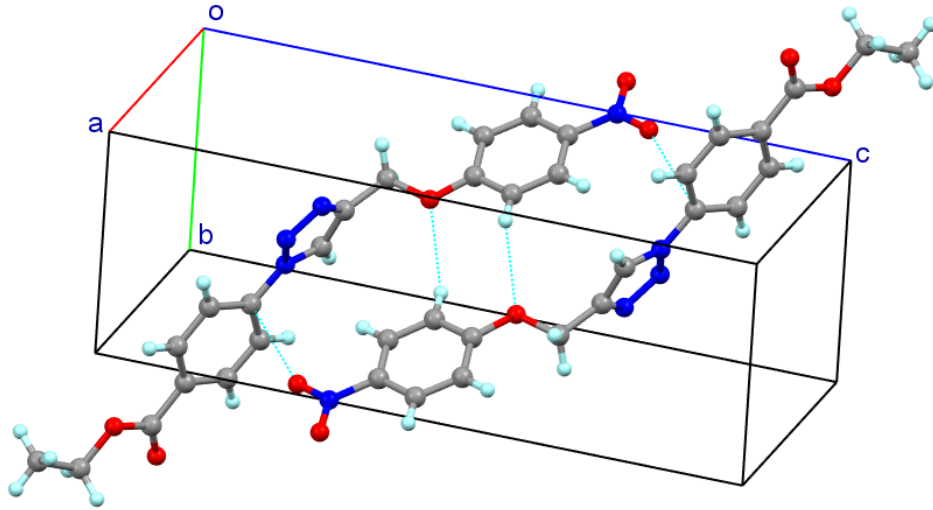
18g



Şekil 4.12 9e, 15a, 15h, 18a ve 18g bileşiklerinin moleküler yapıları.



Şekil 4.13 15a bileşiğinin paketlenme diyagramı.



Şekil 4.14 18g bileşiğinin paketlenme diyagramı.

Çizelge 4.1 Bileşiklerin kristallografik verileri.

Bileşiğin Kodu	9e	15a	15h	18a	18g
Molekül Formülü	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₂	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₅
Molekül Ağırlığı(g/mol)	299.75	299.75	327.76	310.31	368.35
Sıcaklık/K	293	293	293	293	293
Kristal sistem	Monoclinic	Monoclinic	Orthorhombic	triclinic	triclinic
Uzay grubu	C2/c	C2/c	Pca2 ₁	P-1	P-1
a/Å	37.003(6)	36.7672(15)	7.3922(6)	6.3084(6)	6.3348(10)
b/Å	10.7138(18)	10.7867(5)	5.5947(4)	7.5576(9)	7.6870(13)
c/Å	7.5630(12)	7.5690(3)	37.503(3)	16.0593(18)	18.291(3)
α/°	90	90	90	96.819(4)	92.443(6)
β/°	91.090(6)	92.4760(10)	90	91.154(4)	96.321(6)
γ/°	90	90	90	95.322(4)	98.352(6)
Hacim/Å ³	2997.7(9)	2999.0(2)	1551.0(2)	756.58(14)	874.3(2)
Z	8	8	4	2	2
Kristal boyutları/mm ³	0.1 × 0.08 × 0.07	0.15 × 0.13 × 0.1	0.15 × 0.12 × 0.1	0.14 × 0.11 × 0.1	0.14 × 0.12 × 0.1
Toplanan yansıma	38224	39011	16378	32714	32591
Bağımsız yansımalar	3748 [R _{int} = 0.0481]	3721 [R _{int} = 0.0384]	3623 [R _{int} = 0.0524]	3759 [R _{int} = 0.0674]	3839 [R _{int} = 0.0934]
Final R indeksleri [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0490, wR ₂ = 0.1325	R ₁ = 0.0482, wR ₂ = 0.1396	R ₁ = 0.0448, wR ₂ = 0.1076	R ₁ = 0.0502, wR ₂ = 0.1240	R ₁ = 0.0586, wR ₂ = 0.1333
Final R indeksleri [Tüm veri]	R ₁ = 0.0836, wR ₂ = 0.1662	R ₁ = 0.0760, wR ₂ = 0.1641	R ₁ = 0.0779, wR ₂ = 0.1449	R ₁ = 0.1095, wR ₂ = 0.1628	R ₁ = 0.1738, wR ₂ = 0.1865

4.4 Bileşiklerin enzim inhibisyon aktiviteleri

Alzheimer hastalığının (AD) kesin tanısı olarak bilinen kolinerjik kayba yönelik kullanılan ilaç grupları asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BuChE) inhibitörleridir. Bu inhibitörler ACh'nin hidrolizini katalize ederek Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılırlar [244,245]. Fakat mevcut AChEi ilaçlarının hiç birisinde kesin bir tedavi sağlanamamıştır [181].

Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılmak suretiyle sentezlenen yeni ilaç aday molekülleri olan tüm 1,2,3-triazol bileşiklerinin AChE ve BuChE enzimlerine karşı kolinesteraz inhibe edici aktiviteleri Ellman'ın kolorimetrik testi aracılığı ile incelenmiş ve bileşiklere ait IC₅₀ değerleri Grafphad programı kullanılarak hesaplanmıştır [230]. Standart bileşikler olarak piyasada hali hazırda mevcut olan Galantamin ve Donepezil kullanılmıştır. Hidrokinon temelli tek uç 1,2,3-triazol bileşikleri ve simetrik 1,2,3-triazol bileşiklerinden elde edilen bulgular **Çizelge 4.2'**de, fenol temelli 1,2,3-triazol bileşiklerinden elde edilen bulgular ise **Çizelge 4.3'**de verilmiştir.

Çizelge 4.2'deki veriler, hidrokinon temelli sentezlenen bileşiklerin orta ila iyi aktivite sergilediğini göstermektedir. Bu bileşikler serisinde, bir tarafında propargil grubu bulunan tek uçlu 1,2,3-triazol bileşikleri ile her iki tarafında da aynı fonksiyonel gruplar bulunan simetrik 1,2,3-triazol bileşikleri yer almaktadır.

Sentezlenen bu iki seri bileşiğin, ayrı ayrı enzim inhibisyon aktiviteleri incelendi. Bu sonuçlara göre yapısında propargil grubu içeren **5a-e** bileşikleri arasında en yüksek AChE aktivitesine sahip olan bileşiğin *para* pozisyonunda -F bulunan **5d** (IC₅₀=1.71 µM) bileşiği olduğu gözlenmiştir. Bu bileşik aynı zamanda standart olarak kullanılan Galantamin ve Donepezilden yaklaşık 5 kat daha iyi aktivite sergilemiştir. Sırayı standartlardan daha iyi aktivite gösteren **5e** ve **5a** bileşikleri de sırasıyla 3.63 ve 4.43 µM değeri ile takip etmektedir. Bileşiklerin BuChE'ye karşı gösterdikleri inhibisyon değerlerine baktığımızda **5a** bileşiğinin IC₅₀=1.35 µM inhibisyon değeri ile standart ilaç Donepezilden yaklaşık 8 kat ve Galantaminden ise yaklaşık 14 kat daha daha yüksek aktiviteye sahip olduğunu ifade edebiliriz. **5c** hariç tüm bileşikler BuChE'ye karşı standart ilaçlardan daha yüksek aktivite sergilemiştir.

Yapısında simetrik fonksiyonel grup barındıran hidrokinon temelli diğer 1,2,3-triazol bileşikler serisinin enzim inhibisyon aktivitelerini incelediğimizde ise, AChE'ye karşı en yüksek aktiviteyi standartlardan yaklaşık 2 kat fazla inhibisyon değeri ile yine yapısında -F

bulunan **6d** bileşiği sergilemiştir ($IC_{50}=2.90 \mu M$). **Çizelge 4.2**'de görüldüğü gibi halojen grubunda elektronegatifliğin artmasıyla AChE enzim inhibisyonunun da arttığı deney sonuçlarından görülmektedir. -F yerine diğer gruplar eklendiğinde ise AChE inhibisyonunun düştüğü de gözlenmiştir. BuChE'ye karşı enzim inhibisyon değerlerine baktığımızda en yüksek aktiviteyi fenil halkasının *para* pozisyonunda -Cl içeren **6e** bileşiğinin sergilediğini görmekteyiz. Diğer bileşikler ile sıralandığında BuChE'ye karşı enzim inhibisyon aktivitelerinin -Cl > -OCH₃ > -CH₃ = -F > -C(CH₃)₃ sıralamsıyla aktivite sergilediklerini açıkça ifade edebiliriz.

İki seri kendi aralarında kıyaslandığında ucunda propargil fonksiyonel grubu barındıran **5a-e** bileşiklerinin simetrik **6a-e** bileşiklerine göre hem AChE' ye karşı hem de BuChE'ye karşı daha iyi enzim inhibisyon aktivitesi sergilediği görülmektedir. Bu durumda **5a-e** bileşiklerinin molekül yapılarındaki tek farklılık olan propargil fonksiyonel grubunun enzim inhibisyonu üzerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. **5a-e** serisinin **6a-e** serisine oranla BuChE karşı daha seçici olduğu gözlenmiştir. Bunun nedenin ise BCh enzimin CAS cebinin AChE oranla daha büyük olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Propargil uç grubunun CAS cebinde polar olmayan etkileşimlerle enzimi inhibe etmiş olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda bileşiklerin seçicilik indekslerini incelediğimizde ise **5b** ve **6e** bileşiklerinin AChE için seçici olmadığını BuChE için seçici olduğunu ifade edebiliriz. Hidrokinon temelli molekül serisinin içerisinde en yüksek seçiciliğe ise **6d** bileşiği sergilemiştir.

Çizelge 4.2 Hidrokinon temelli bileşiklerin AChE ve BuChE enzim inhibisyon parametreleri.

Bileşikler	R/R	IC ₅₀ (μM) ± SEM		Seçicilik(SI)
		EeAChE	eqBuChE (μM)	EeAChE/ eqBuChE
5a	-CH₃/C₃H₃	4.43 ± 0.18	1.35 ± 0.17	0.39
5b	-OCH₃/C₃H₃	7.77 ± 0.38	1.85 ± 0.21	0.65
5c	-i_{pr}/C₃H₃	9.79 ± 0.04	14.87 ± 2.41	0.65
5d	-F/C₃H₃	1.71 ± 2.25	2.52 ± 1.57	0.67
5e	-Cl/C₃H₃	3.63 ± 0.65	7.146 ± 3.43	0.508
6a	-CH₃/CH₃	9.79 ± 0.04	14.87 ± 2.41	0.65
6b	-OCH₃/OCH₃	5.05 ± 0.13	13.5 ± 1.66	0.37
6c	-i_{pr}/i_{pr}	16.04 ± 0.21	21.85 ± 1.42	0.73
6d	-F/F	2.90 ± 0.014	14.87 ± 0.34	0.19
6e	-Cl/Cl	6.88 ± 0.01	9.509 ± 0.9	0.72
Galantamin	-	8.054± 0.45	18.13 ± 0.56	0.44
Donepezil	-	7.54± 0.17	11.6± 1.6	0.65

Çizelge 4.3'deki verileri inceleyecek olursak, dört sübstitüe fenolden yola çıkılarak elde edilen konjugat türevleri arasından AChE'ye karşı standart bileşiklerden bile neredeyse 6 kat daha yüksek aktivite gösteren bileşik 4-nitro fenol temelli yapısında -Cl fonksiyonel grubu bulunan **18e** (IC₅₀=1.56 μM) bileşiğidir. Yapısında -CH₃ grubu ihtiva eden 4-metil fenol temelli **9g** bileşiğide standart ilaçlardan yine 6 kat daha iyi aktivite sergilemiştir. Bu sırayı IC₅₀=2.03 μM değeri ile AD tedavisinde hali hazırda kullanılmakta olan Galantamin ve Donepezil'den yaklaşık 4 kat daha yüksek aktivite ile 4-klor fenol temelli **15b** bileşiği takip etmektedir. Yine 4-metil fenol temelli **9e** bileşiği IC₅₀=1.64 μM, **9b** bileşiği IC₅₀=1.66 μM, **9c** bileşiği IC₅₀=1.96 μM, 4-metoksi fenol temelli **12a** bileşiği IC₅₀=2.31 μM ve 4-klor fenol temelli **15a** bileşiği IC₅₀=2.48 μM değeri ile AChE'ye karşı mükemmel aktivite sergilerken, serilerde bulunan diğer bileşikler iyi ve eşdeğer düzeyde enzim inhibisyonu sergilemişlerdir. Tüm hedef bileşiklerin AChE için 1.56 ile 14.99 μM aralığında değişen IC₅₀ değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bulgular neticesinde sentezi gerçekleştirilen bileşiklerden çoğunun, Alzheimer hastalığının tedavisinde piyasada hali hazırda satılmakta olan Galantamin (IC₅₀= 8.054 μM) ve

Donepezile ($IC_{50}= 7.54 \mu M$) kıyasla daha iyi bir AChE inhibitörü olarak kullanılabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Sentezlenen bileşikler arasında elektron sağlayıcı ve elektron çekici grupların enzim inhibisyonu üzerindeki etkilerine baktığımızda, yapıda elektron sağlayıcı grubun varlığı enzim inhibisyonunu olumlu yönde etkilemektedir. Yani genel olarak yapısında elektron sağlayıcı grup ihtiva eden bileşikler AChE'ye karşı daha yüksek enzim inhibisyon aktiviteleri sergilemiştir. Elde edilen 1,2,3-triazol bileşiklerinin BuChE'ye karşı sergiledikleri inhibisyon değerlerine baktığımızda, yapısında keton grubu barındıran 4-nitro fenol temelli **18h** bileşiği $IC_{50}=11.13 \mu M$ inhibisyon değeri ile tüm moleküller arasında en iyi aktiviteyi sergilemiştir. Yine $IC_{50}=11.4 \mu M$ değeri ile **12h** bileşiği de önemli ölçüde inhibisyon göstermiştir. Bu inhibisyon değerlerini kontrol ilaçlar olan Galantamin ($IC_{50}=18.13 \mu M$) ve Donepezil ($IC_{50}=11.6 \mu M$) ile kıyaslayacak olursak Galantaminden daha yüksek, Donepezil ile de eşdeğer ölçütte inhibisyon aktivitesi gösterdiklerini açıkça görmekteyiz. Yine 4-klor fenol temelli yapısında ester grubu ihtiva eden **15g** bileşiği de $IC_{50}= 17.77 \mu M$ değeri ile Galantaminden daha yüksek aktivite göstermiştir. Yapısında ester grubu bulunan **9g** bileşiği de $IC_{50}=22.85 \mu M$ değeri ile standart ilaçlara eşdeğer derecede enzim inhibisyonu sergilemiştir. Tüm moleküllerin BuChE için 11.13 ile 69.45 μM aralığında değişen IC_{50} değerlerine sahip olduğu görülmektedir. Ester grupları, keton grupları ve nitro fonksiyonel grubu elektron çekici gruplar olarak bilinirler. Sentezlenen bileşikleri bu anlamda incelediğimizde elektron çekici fonksiyonel grup ihtiva eden moleküllerin BuChE'ye karşı daha yüksek enzim inhibisyon aktivitesi gösterdiklerini görmekteyiz.

Genel olarak elektron sağlayıcı grupların enzim inhibisyon aktivitelerini incelediğimizde AChE'ye karşı BuChE'ye kıyasla daha yüksek aktivite sergiledikleri görülmektedir. Buna karşılık olarakta elektron çekici gruplarında BuChE'ye karşı AChE'ye kıyasla daha yüksek aktivite sergilediği gözlenmektedir. AChE ve BuChE arasındaki seçicilik indeksi (SI) hesaplanmıştır ve seçicilik indeksine baktığımızda, **9b**, **9e**, **15b** ve **18e** bileşiklerinin BuChE'ye göre AChE'ye karşı en yüksek seçiciliği sergileyen bileşikler olduğunu ve bileşiklerin AChE için seçici bir inhibisyon sergilediğini söyleyebiliriz.

Elde edilen bulgular, sentezlenen 1,2,3-triazol bileşiklerinden çoğunun standart ilaçlardan çok daha yüksek enzim inhibisyon aktivitesi sergilemelerinden dolayı Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere yeni inhibitörlerin geliştirilmesi için umut vadetmektedirler.

Çizelge 4.3 Fenol temelli bileşiklerin AChE ve BuChE enzim inhibisyon parametreleri.

Bileşikler	R	IC ₅₀ (μM) ± SEM		Seçicilik(SI)
		EeAChE	eqBuChE (μM)	EeAChE/ eqBuChE
9a	-CH ₃	5.29 ± 0.36	37.27 ± 0.19	0.14
9b	-OCH ₃	1.66 ± 0.32	45.45 ± 0.30	0.02
9c	-C(CH ₃) ₂	1.96 ± 0.05	35.45 ± 0.03	0.05
9d	-F	5.56 ± 0.29	49.14 ± 0.07	0.11
9e	-Cl	1.64 ± 0.07	55.16 ± 0.14	0.02
9f	-NO ₂	4.90 ± 0.66	45.25 ± 0.07	0.1
9g	-CO(OC ₂ H ₅)	1.57 ± 0.04	22.85± 0.016	0.06
9h	CO(CH ₃)	8.73 ± 0.03	68.46 ± 0.03	0.12
12a	-CH ₃	2.31 ± 0.35	15.19 ± 0.67	0.15
12e	-Cl	8.16 ± 0.21	58.9 ± 0.54	0.13
12f	-NO ₂	7.53 ± 0.65	16.5 ± 0.11	0.45
12g	-CO(OC ₂ H ₅)	3.88 ± 0.05	14.4 ± 0.43	0.26
12h	CO(CH ₃)	12.11 ± 0.18	11.4 ± 0.1	1.06
15a	-CH ₃	2.48 ± 0.71	45.15 ± 0.14	0.05
15b	-OCH ₃	2.03 ± 0.68	65.35 ± 0.55	0.03
15c	-C(CH ₃) ₂	3.63 ± 0.12	50.77 ± 0.77	0.07
15d	-F	5.59 ± 0.03	24.87 ± 0.62	0.22
15e	-Cl	3.97 ± 0.27	39.59 ± 0.81	0.10
15f	-NO ₂	10.69 ± 0.07	38.45 ± 0.40	0.27
15g	-CO(OC ₂ H ₅)	6.55 ± 0.44	17.77 ± 0.3	0.36
15h	CO(CH ₃)	14.99 ± 0.016	29.09 ± 0.33	0.51
18a	-CH ₃	8.82 ± 0.07	53.63 ± 0.14	0.16
18b	-OCH ₃	4.61 ± 0.17	42.94 ± 0.16	0.10
18c	-C(CH ₃) ₂	5.36 ± 0.10	30.87 ± 0.15	0.17
18d	-F	5.15 ± 0.36	57.39 ± 0.18	0.08
18e	-Cl	1.56 ± 0.41	54.59 ± 0.06	0.02
18f	-NO ₂	11.58 ± 0.33	69.45 ± 0.17	0.16
18g	-CO(OC ₂ H ₅)	6.62 ± 0.45	35.51 ± 0.57	0.18
18h	CO(CH ₃)	7.45 ± 0.09	11.13 ± 0.27	0.66
Galantamin	-	8.054± 0.45	18.13 ± 0.56	0.44
Donepezil	-	7.54± 0.17	11.6± 1.6	0.65

4.5 Enzim kinetiği bulguları

Enzim inhibisyonu tipinin tanımlanması çok önemlidir. Ancak, birçok ilaç keşif süreci bir inhibitörün diğerinden daha etkili olup olmadığını belirlemeye odaklanır. Bir inhibitörün özelliklerini ve etkinliğini değerlendirmek için kullanılan iki temel veri K_i ve IC_{50} 'dir [246,247]. Hedef bileşiğin AChE ve BuChE inhibe edici mekanizmasını göstermek için, en aktif AChE ve BuChE inhibitörü olan bileşikler üzerinde kinetik bir çalışma yapıldı. **Şekil 4.15-22** aralığında gösterildiği gibi, AChE ve BuChE etki oranı, substrat konsantrasyonları kullanılarak üç yada dört farklı konsantrasyonlarda ölçüldü. Her durum için, başlangıç hızı asetiltiyokolin iyot ve bütiriltiyokolin iyotun farklı konsantrasyonlarında ve başlangıç hızının karşılığı ($1/v$) ile grafik çizildi. Bileşiklerin Lineweaver-Burk grafikleri, artan inhibitör konsantrasyonları ile hem artan eğim ve kesişme noktaları (daha yüksek K_m) hem de azalan V_{max} değerlerini gösterdiği belirlendi (**Şekil 4.15-22**).

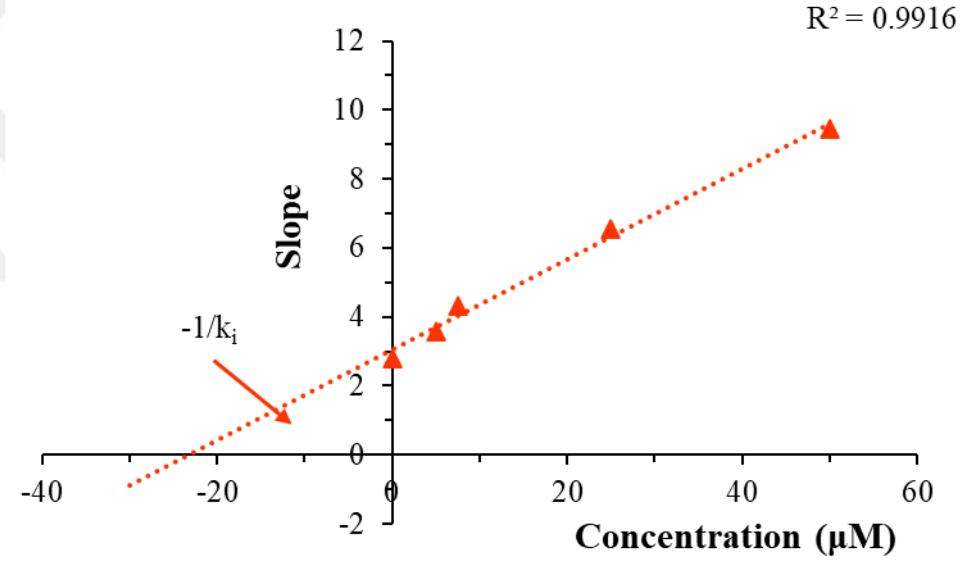
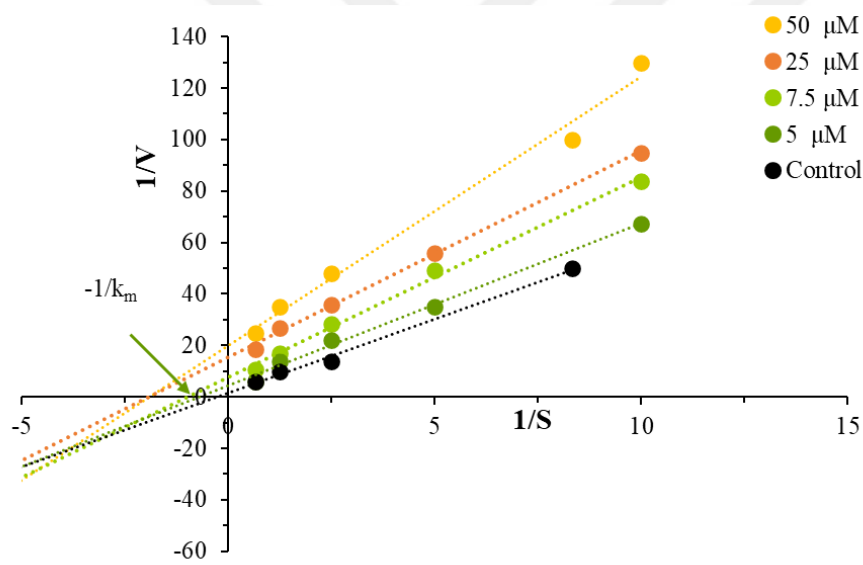
Rekabetçi olmayan tipte bir inhibisyon grafiğinde, çapraz olmayan paralel çizgiler vardır. Doğrular x veya y eksenini aynı noktada kesmiyorsa, **Şekil 4.15** ve **Şekil 4.17-22** şekil aralıklarında görüldüğü gibi karışım tipi olarak adlandırılır. Rekabetçi inhibitörler, y ekseninde aynı kesişme noktasına ancak farklı eğimlere ve kesişme noktalarına sahiptir. İki veri arasındaki x eksenini, rekabetçi olmayan inhibitörler, x eksenini üzerinde aynı kesişime sahipken, y ekseninde farklı eğimler ve kesişme vardır. Bu sonuçlar bütün bileşiklerin serbest enzime veya enzim-substrat kompleksine bağlanır. Lineweaver-Burk grafiklerinde aşağıdaki grafiklerden herhangi biri gözlemlenirse, bu test edilen bileşiğin hidrofobik etkileşimler, iyonik bağlar ve hidrojen bağları gibi kovalent olmayan etkileşimlerle enzime herhangi bir kimyasal bağ veya reaksiyon oluşturmada bağlanan tersinir bir inhibitör olduğu anlamına gelir. Bu etkileşimler hızlı bir şekilde gerçekleşir ve kolayca ortadan kaldırılabilir. Bu nedenle, enzim ve inhibitör kompleksi, geri dönüşümsüz inhibisyonla hemen önce hızla bozulur. Biyomoleküllere geri dönüşümlü olarak bağlanma yeteneği nedeniyle, bu tür inhibitörler, geri dönüşü olmayan inhibitörlere göre daha düşük yan etki riski sunar.

Sentezlenen bileşiklerin enzim inhibisyonunun şekillerde görüldüğü gibi karışık tipte bir inhibisyon sergilediği belirlenmiştir. Doğrular x ve y eksenini aynı noktada kesmediği için de rekabetçi olmayan bir inhibisyon sergilemiştir. Sonuçlar bileşiklerin AChE'nin ve BuChE'nin aktif bölgesine sıkıca bağlanabileceğini göstermiştir. AChE'nin ve BuChE'nin katalitik aktif bölgesine bağlanan bir molekül, rekabetçi bir inhibitör olarak sınıflandırılır. Buna karşılık, çevreleyen anyon bölgesi ile etkileşime giren bir molekül, rekabetçi

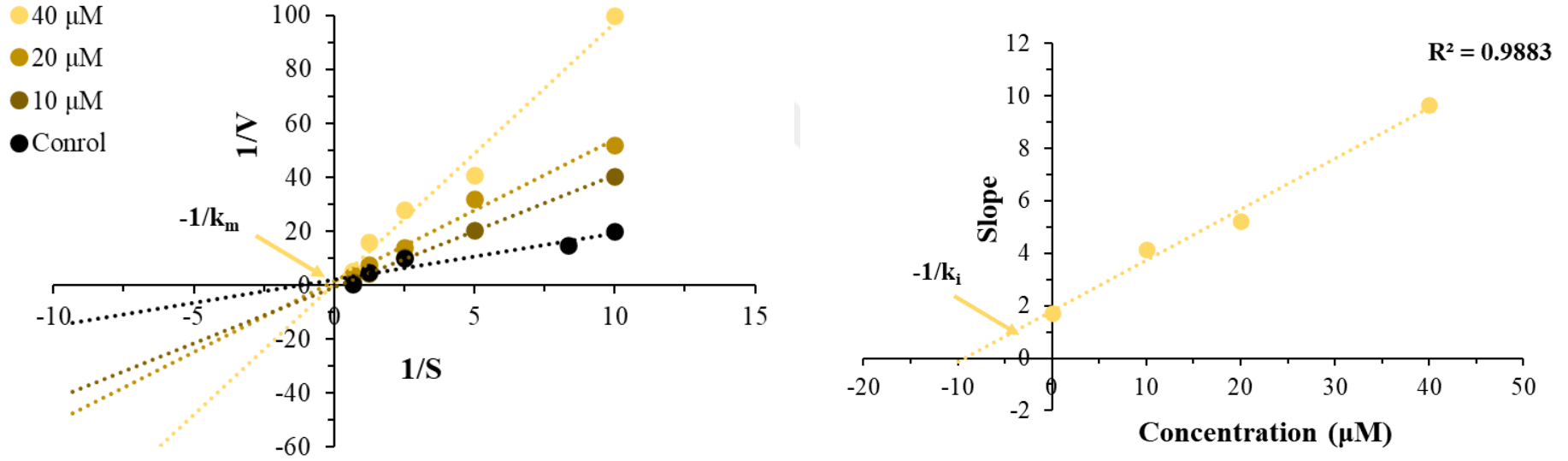
olmayan bir inhibitör olarak sınıflandırılır. Enzim kinetiği çalışması, AChE'nin ve BuChE'nin fonksiyonel bölgesi, periferik anyonik bölgesi ve katalitik aktif bölgesi ile etkileşime giren bileşiklerin karışık inhibitörler olarak kabul edildi. Bileşiklerin Ki değerleri **Çizelge 4.4**'te verilmiştir.

Diğerlerinden farklı olarak **15g** bileşiğinin x ve y eksenini aynı noktada kesmesi bileşiğin BuChE için rekabetçi bir enzim inhibisyonu sergilediğini ve geri dönüşümlü bir inhibisyon sergileyicisini **Şekil 4.16** 'de göstermiştir.

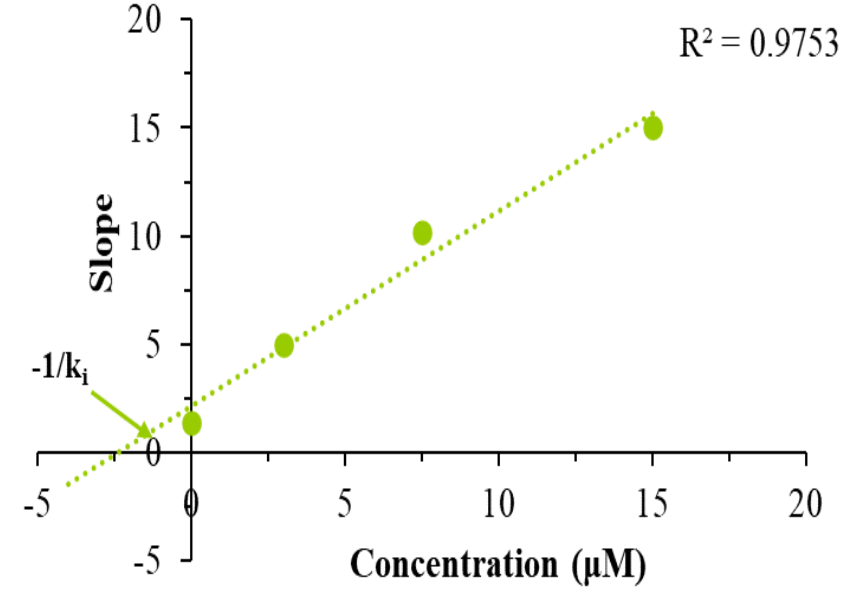
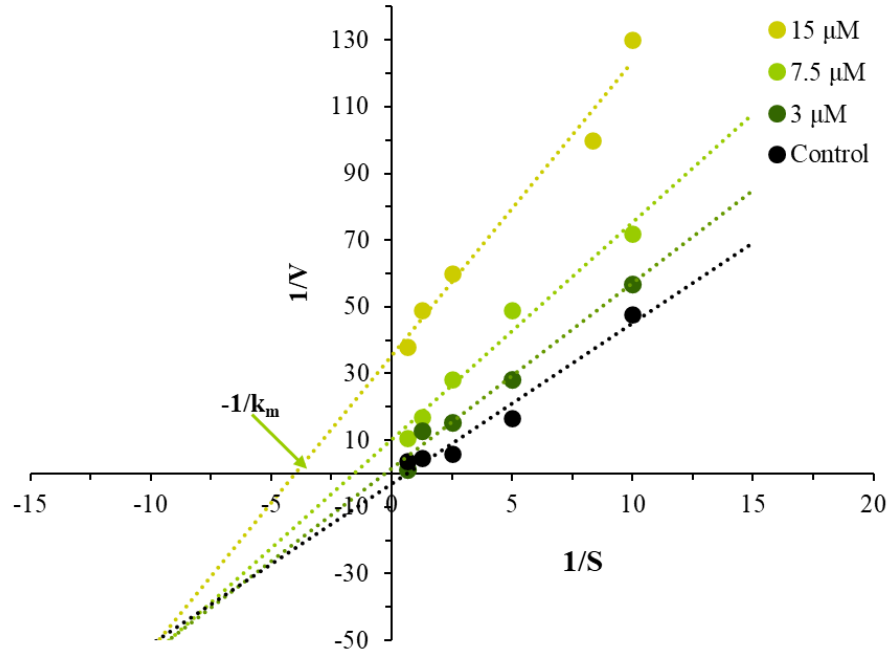




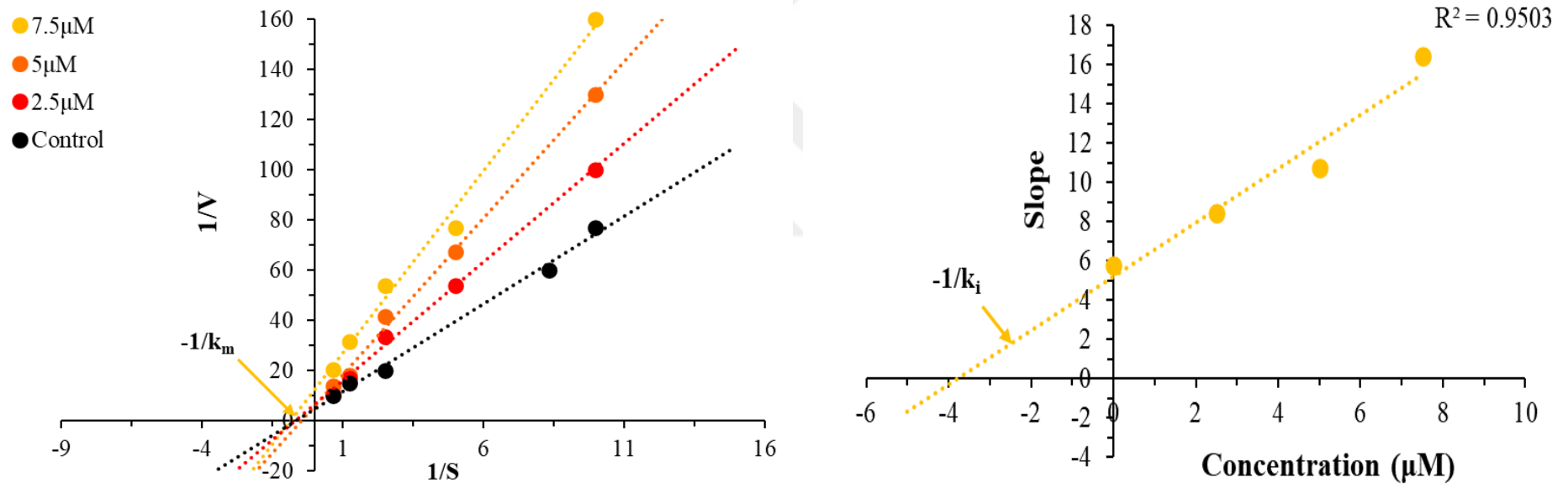
Şekil 4.15 5d'nin AChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, 5d'nin AChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.



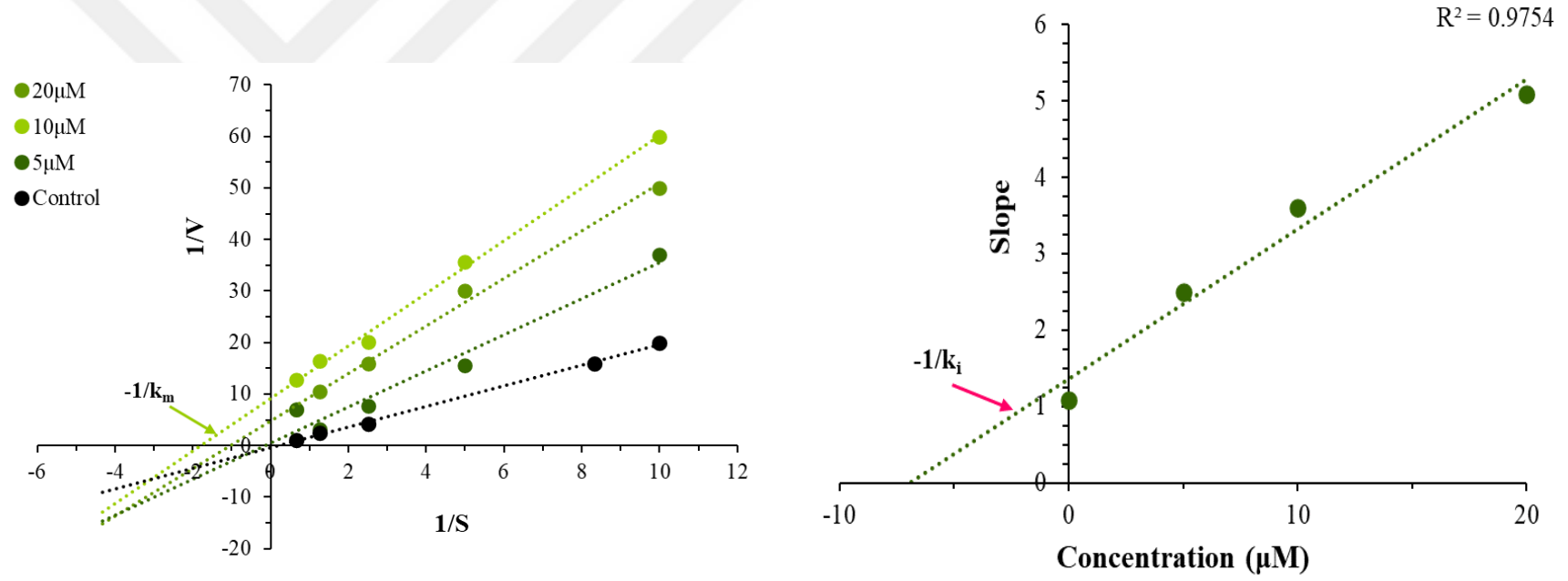
Şekil 4.16 **15g**'nin BChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, **15g**'nin BChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.



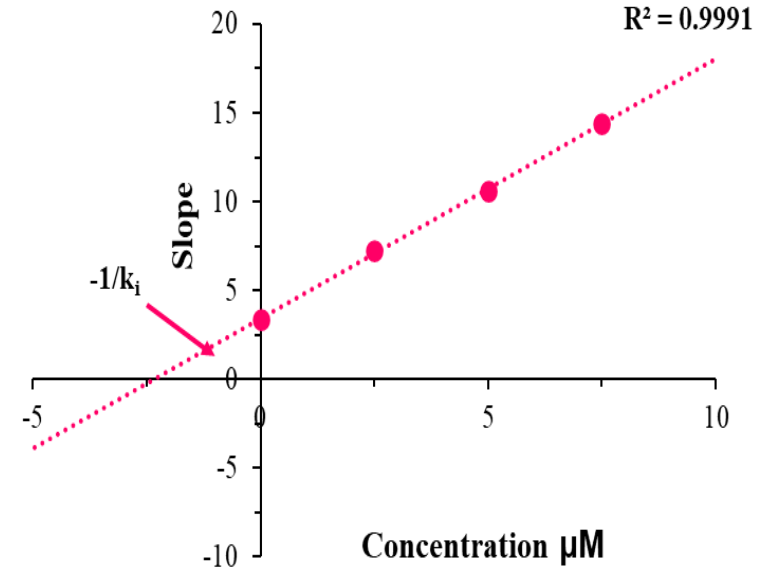
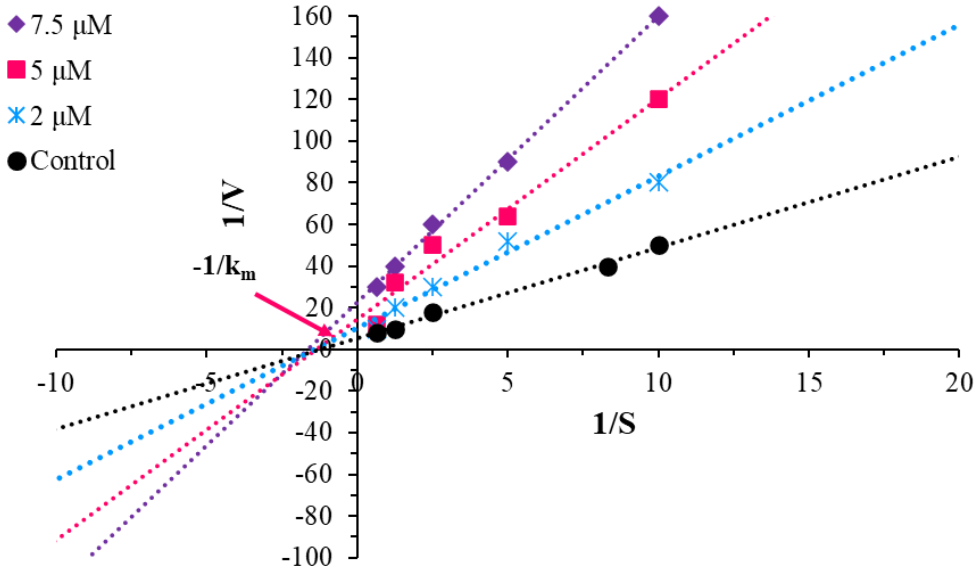
Şekil 4.17 9g'nin AChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, 9g' AChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.



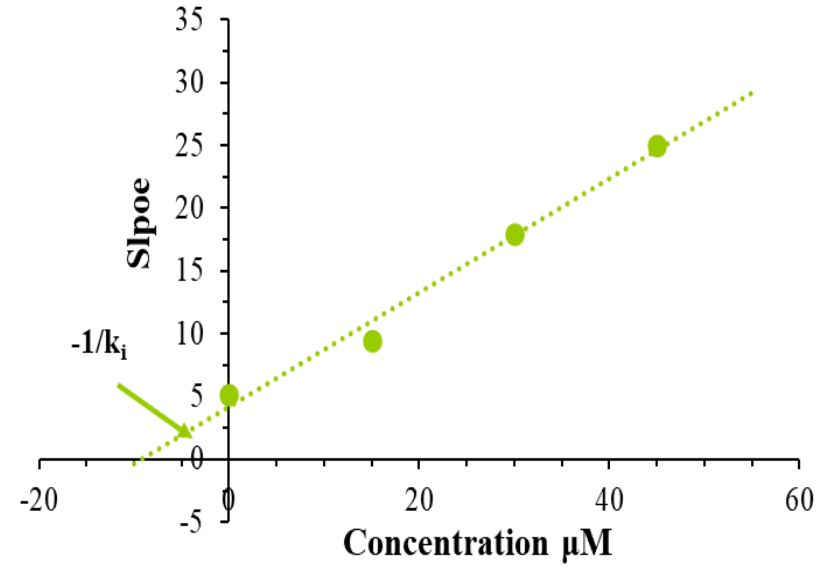
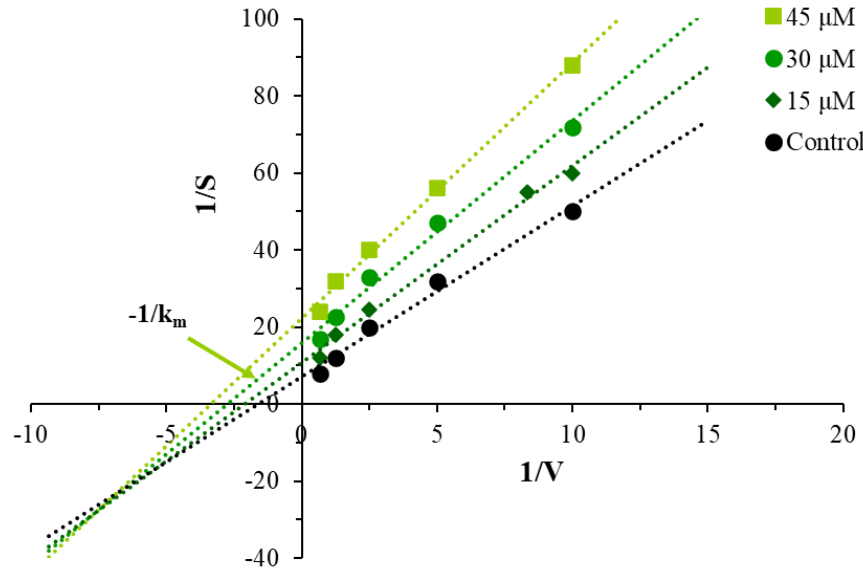
Şekil 4.18 **18e**'nin AChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, **18e**'nin AChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.



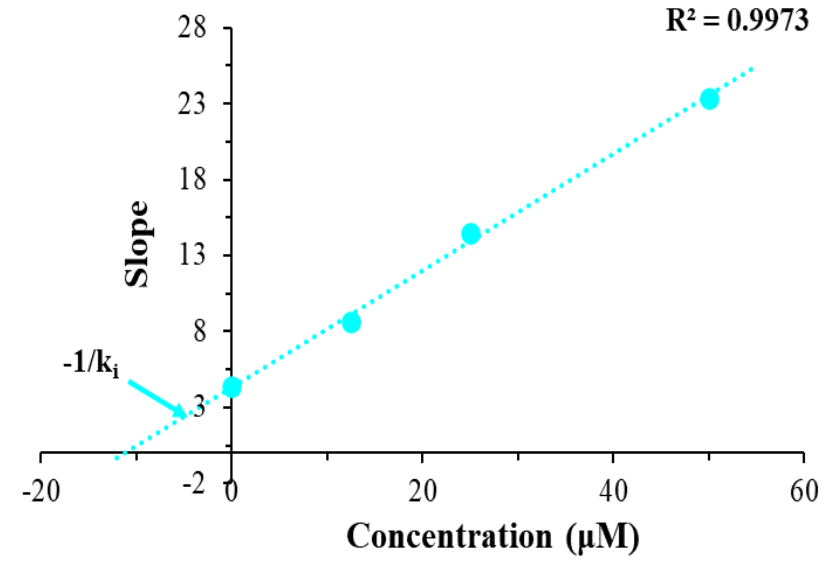
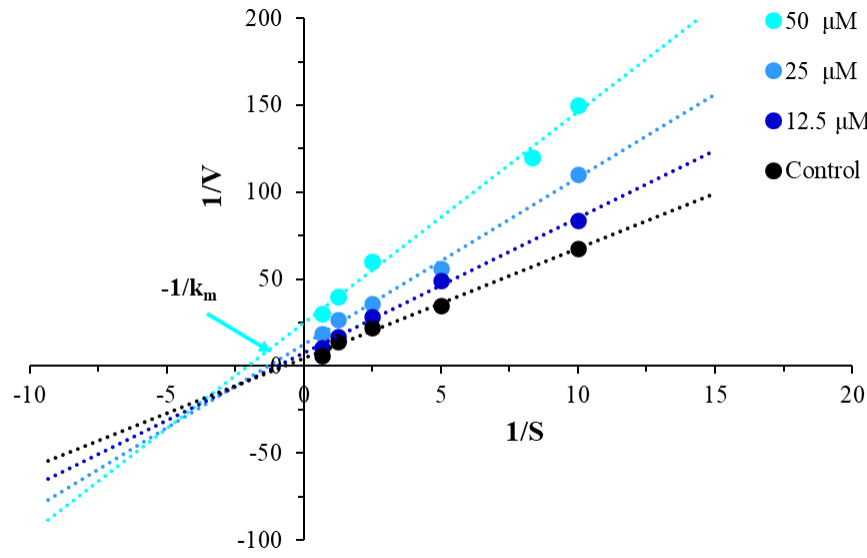
Şekil 4.19 15b'nin AChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, 15b'nin AChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.



Şekil 4.20 5a'nın BChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, 5a'nın BChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.



Şekil 4.21 12h'ın BChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, 12h'ın BChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.



Şekil 4.22 18h'ın BChE inhibisyonu için Lineweaver-Burk grafiği, 18h'ın BChE sabit durum inhibisyon sabiti (K_i) için ikinci grafik.

Çizelge 4.4 AChE ve BuChE için bileşiklerin K_i değerleri.

Bileşik	K_i (AChE) μ M	Bileşik	K_i (BuChE) μ M
5d	0.042	5a	0.042
9g	0.041	9g	-
15b	0.0145	15g	0.017
18e	0.026	18h	0.09
12h	0.054		

4.6 Antioksidan aktivite bulguları

Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, hücreleri tahribata uğratabilen oldukça reaktif moleküllerdir. Vücudumuzdaki tüm hücreleri etkileyebilen antioksidan maddeler, yaşlanma süreci ve birçok hastalıkta rolü olan serbest radikallerin zararlı etkilerini, çeşitli yollarla azaltmak için kullanılan en etkili tedavi yöntemlerinden biridir [248].

Tez kapsamında elde edilen tüm bileşiklerin serbest radikal giderme çalışmaları, antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan DPPH• ve ABTS•⁺ radikal giderme yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. DPPH• yöntemi, antioksidan maddenin bulunduğu ortamda DPPH serbest radikale proton transferi temeline dayanır [249]. ABTS•⁺ yöntemi ise, ABTS radikal katyonunun antioksidan madde tarafından inhibisyonuna dayanmaktadır [233].

Tüm bileşiklerin DPPH• ve ABTS•⁺ radikal giderme çalışmalarında referans bileşikler olarak askorbik asit ve β -karoten kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar **Çizelge 4.5** ve **Çizelge 4.6**'da verilmiştir.

DPPH• radikal giderme aktivitesi IC_{50} değerleri standartlar ve sentezlenen bileşikler için ayrı ayrı hesaplanmıştır. Elde edilen bileşikler ve kullanılan standart antioksidan moleküllerin aktivitelerinin hidrokinon serisi için; **Askorbik asit > 6b > 6e > β -karoten > 6d > 6c > 6a > 5a > 5c > 5d > 5e > 5b** şeklinde,

Fenol serisi için ise; **Askorbik asit > 18f > 18g > β -kroten > 9f > 9d > 12a > 15c > 9a > 12h > 15f > 9b > 15g > 15d > 18b > 9e > 15e > 18d > 12e > 9c > 12g > 12f > 18e > 18h > 9h > 18c > 15b > 15h > 15a > 18a > 9g** şeklinde bir sıralamaya sahip oldukları belirlenmiştir.

Hidrokinon ve fenol temelli bileşiklerin DPPH• radikal giderme aktivite bulguları kendi aralarında kıyaslandığında, hidrokinon çekirdekli moleküller elektron sağlayıcı fonksiyonel

grupları barındırmaktadır ve aralarında standart **askorbik asit**'ten sonra en yüksek süpürme aktivitesini simetrik triazol halkasına sahip **6b** bileşiği sergilemiştir. Daha sonra sırayı yapıda 4-klor substitüe simetrik triazol türevlerinden **6e** bileşiği takip etmektedir. Ayrıca, **6b** ve **6e** bileşikleri **β -karoten**'den daha yüksek aktivite göstermişlerdir.

Tüm hibrit bileşiklerin IC_{50} değerlerine ilişkin aktivite sıralaması dikkate alındığında, tek uçlu triazol halkasına sahip moleküllere kıyasla, simetrik 1,2,3-triazol halkasına sahip bileşiklerin daha yüksek aktivite sergilemesi, yapıda birden fazla elektron sağlayıcı grubun antioksidan aktivitesi üzerindeki olumlu etkisinden ve yapıda iki adet 1,2,3-triazol halkasının varlığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Fenol çekirdeğine sahip hibrit bileşikler arasında en yüksek süpürme etkisini gösteren molekül ise 4-nitro fenol temelli **18f** bileşiğidir. Bünyesinde iki adet nitro grubu barındıran bu bileşiği, yapısında ester grubu ihtiva eden **18g** bileşiği takip etmektedir. Fenol temelli hibrit moleküller **askorbik asit**'ten daha az antioksidan aktivite gösterirken, **18f** ve **18g β -karoten**'den daha yüksek radikal giderme etkisi göstermişlerdir. Bu Fenol temelli hibrit yapıların IC_{50} değerlerine ilişkin aktivite sıralaması dikkate alındığında, ağırlıklı olarak yapısında elektron çekici grup bulunan bileşiklerin daha yüksek etki gösterdiği görülmektedir. Yine **12h**, **12g** ve **9f** bileşikleri de elektron çekici fonksiyonel gruplar barındıran aktif bileşikler arasındadır.

DPPH• radikal giderme etkilerine genel olarak bakıldığında, moleküller **askorbik asit** kadar etkin bir aktivite göstermeseler de, **β -karoten** ile kıyaslandıklarında bileşiklerin bazılarının **β -karoten**'den daha iyi radikal süpürme etkisi sergileyerek dikkate değer düzeyde antioksidan aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır.

ABTS•⁺ radikali giderme aktivitesinde de IC_{50} değerleri standartlar ve sentezlenen bileşikler için ayrı ayrı hesaplanarak sentezlenen bileşikler ve kullanılan standart antioksidan moleküllerinin aktiviteleri, hidrokinon serisi için; Askorbik asit > 6b > 5d > 5e > 5c > 6c > 5a > β -kroten > 6d > 6a > 5b > 6e şeklinde,

Fenol serisi için ise; Askorbik asit > 12e > β -kroten > 12a > 15c > 18a > 9c > 18b = 18f > 15g > 9d > 15d > 9a > 18c > 18e > 18h > 18g > 15e > 15h > 15b > 15f > 18d > 15a > 9g > 9h = 12h > 12g > 12f > 9e > 9b > 9f şeklinde bir sıralamaya sahip oldukları belirlenmiştir.

Hidrokinon ve fenol temelli bileşiklerin ABTS•⁺ radikal giderme aktivite bulguları kendi aralarında kıyaslandığında ise, hidrokinon temelli moleküller arasında, yapısında metoksi grubu bulunan **6b** bileşiği en yüksek süpürme etkisini göstermiştir. Hidrokinon çekirdeğine

sahip hibrit bileşiklerin aktivite sıralamasına bakılırsa, çoğunlukla tek uçlu triazol türevlerinin, simetrik bileşiklerden daha iyi aktivite sergilediği görülmektedir.

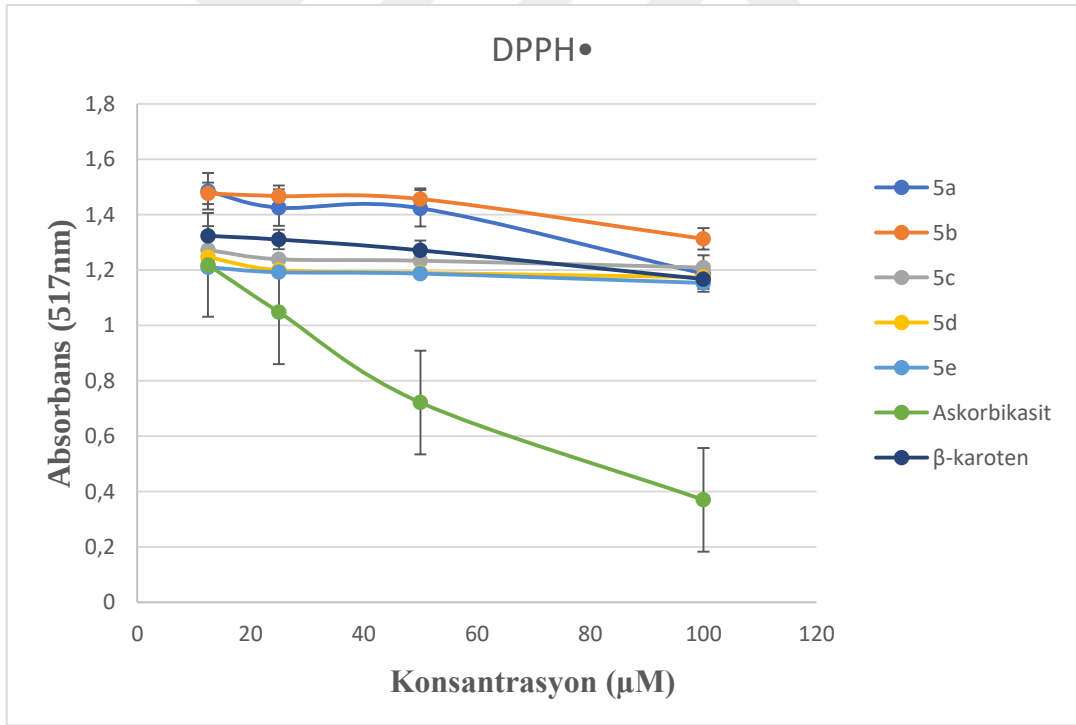
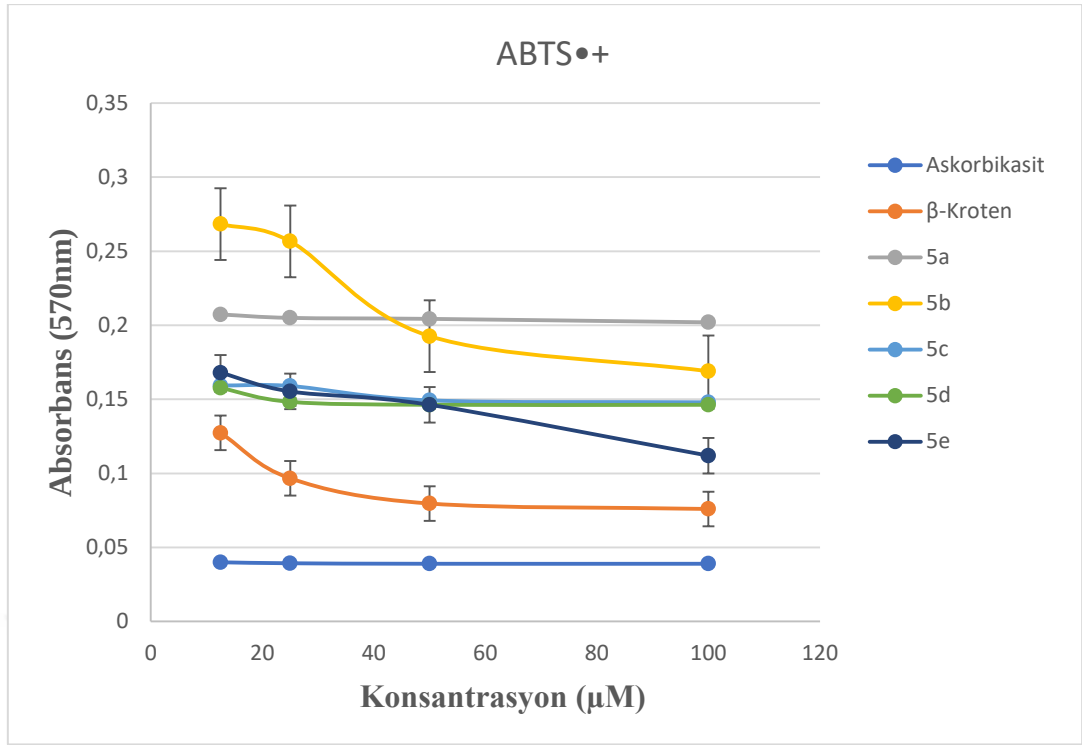
Fenol temelli bileşikler arasında ise en yüksek süpürme etkisini **12e** bileşiği sergilemiştir. Hibrit bileşikler **askorbik asit**'ten daha az antioksidan aktivite gösterirken, **12e** bileşiği **β -karoten**'den daha yüksek radikal giderme etkisi göstermiştir. Tüm bileşiklerin ABTS $\bullet^+$ radikal giderme etki sıralaması incelendiğinde, elektron sağlayıcı grupların genel olarak daha iyi süpürme etkisi sergilediği gözlenmiştir. Tüm bileşiklerin ABTS $\bullet^+$ ve DPPH $\bullet$ radikal giderme aktivite grafikleri **Şekil 4.23-28** aralığında verilmiştir.

Çizelge 4.5 Hidrokinon temelli bileşiklerin ABTS $\bullet^+$ ve DPPH $\bullet$ radikal giderme sonuçları

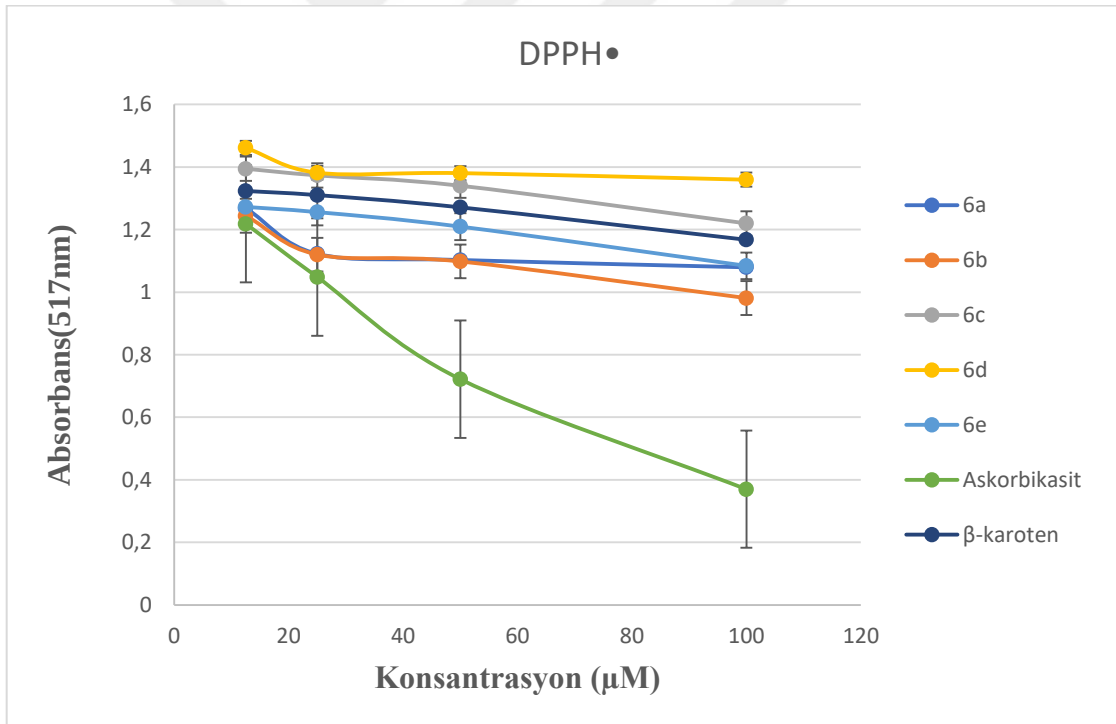
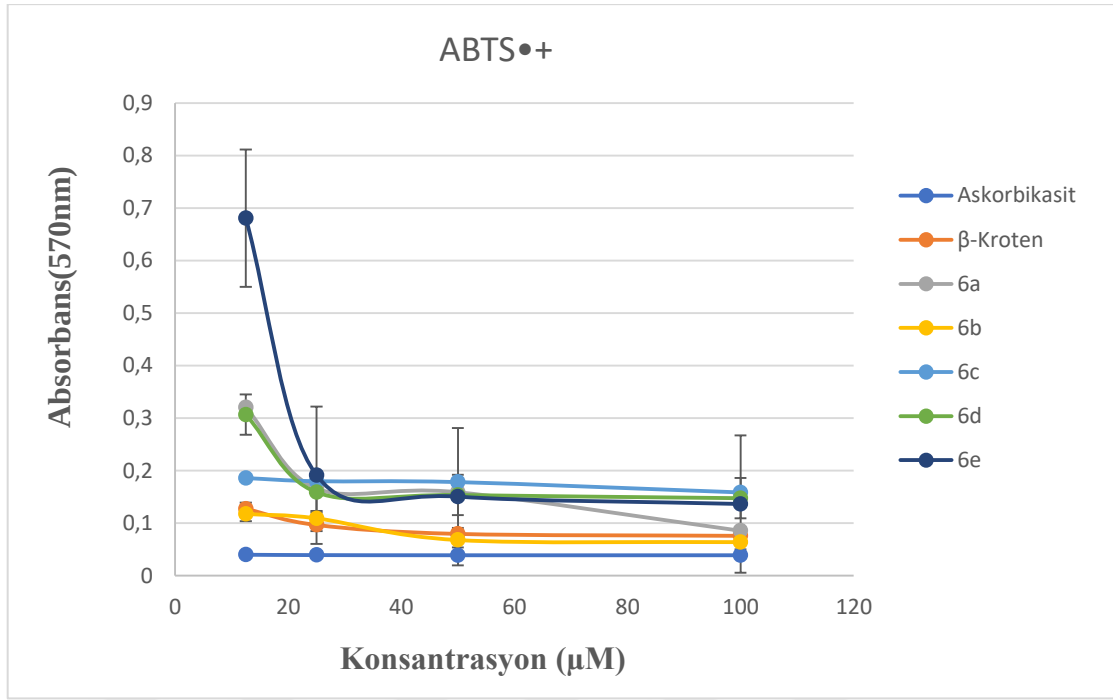
Antioksidant Bileşikler	DPPH $\bullet$ giderme		ABTS $\bullet^+$ giderme	
	r^2	IC ₅₀	r^2	IC ₅₀
5a	0.8052	768.87	0.9001	7.31
5b	0.8787	1058.36	0.8771	9.54
5c	0.9293	840.19	0.7846	7.11
5d	0.6889	851.36	0.7845	7.02
5e	0.9581	914.7	0.9866	7.08
6a	0.9714	762.51	0.7027	8.06
6b	0.8779	215.87	0.7722	6.81
6c	0.9632	603.57	0.9548	7.18
6d	0.9288	585.29	0.9854	7.96
6e	0.999	293.57	0.9478	11.97
Askorbik asit	0.9714	65.08	0.9957	6.58
β-Karoten	0.9901	368.47	0.9658	7.47

Çizelge 4.6 Fenol temelli bileşiklerin ABTS^{•+} ve DPPH[•] radikal giderme sonuçları

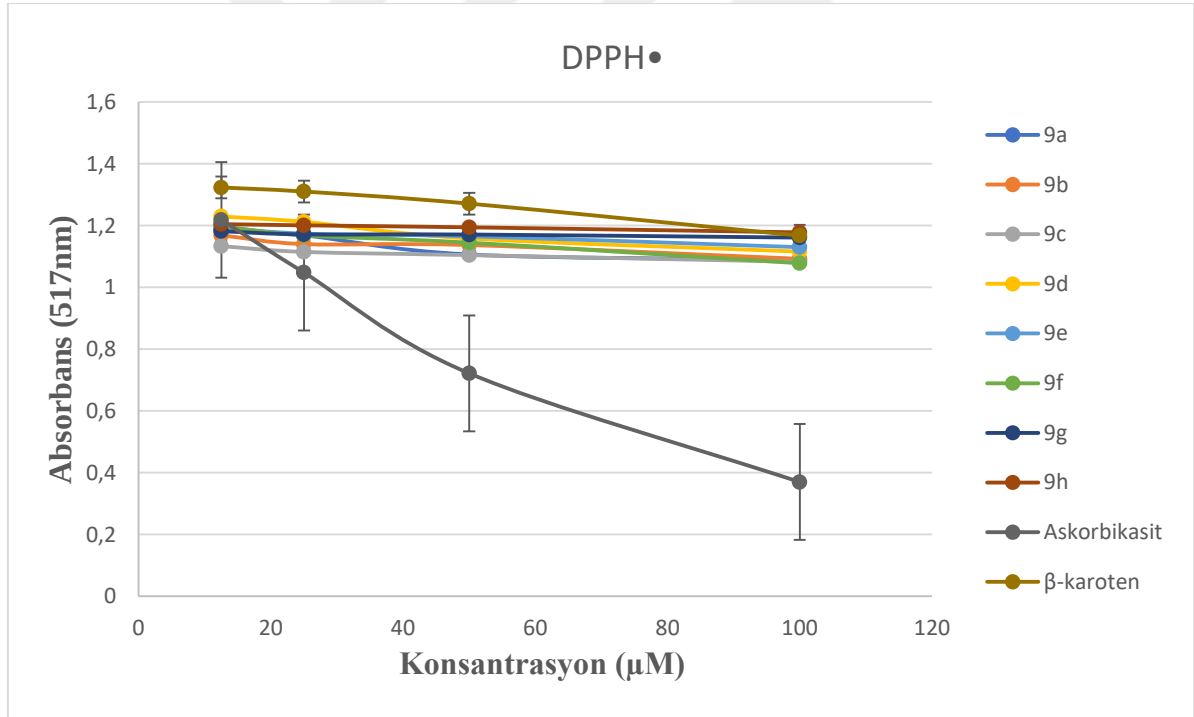
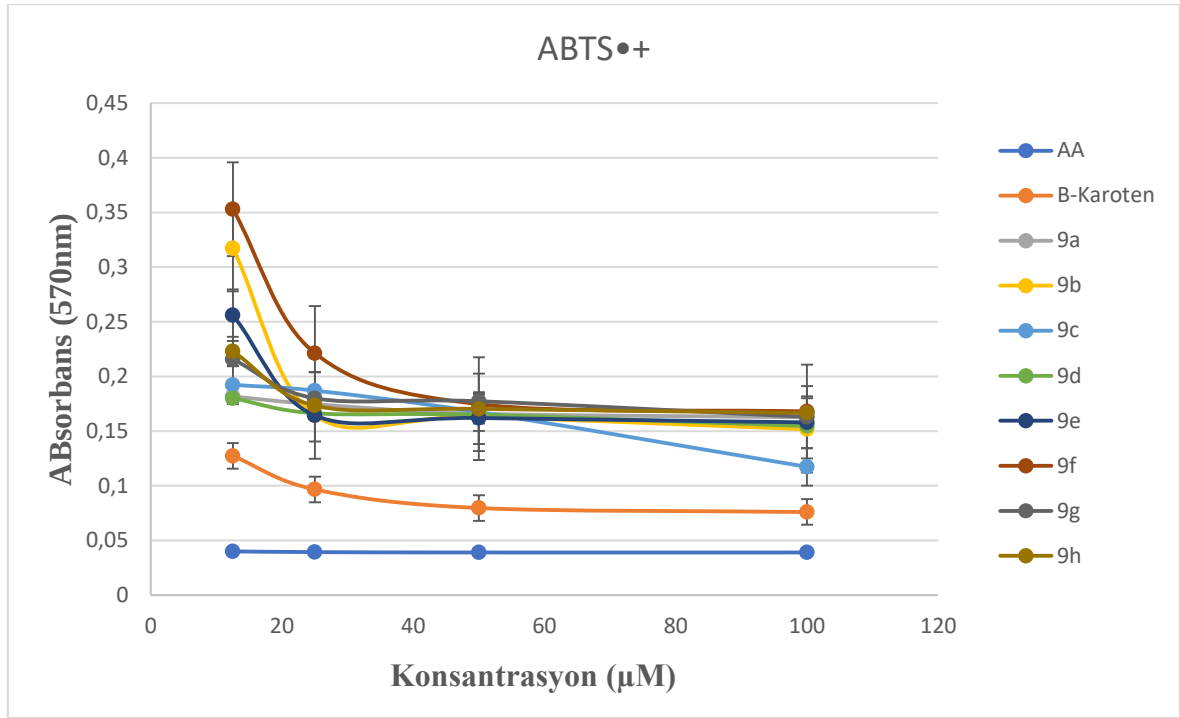
Antioksidant Bileşikler	DPPH [•] giderme	IC ₅₀	ABTS ^{•+} giderme	IC ₅₀
	<i>r</i> ²		<i>r</i> ²	
9a	0.8495	468.85	0.8238	8.15
9b	0.9298	645.69	0.8147	10.55
9c	0.9368	884.23	0.9889	8.03
9d	0.9552	437.25	0.8205	8.13
9e	0.9682	786.39	0.4042	9.32
9f	0.9893	415.28	0.9658	11.45
9g	0.8538	2563.25	0.9748	8.65
9h	0.9975	1178.39	0.9254	8.79
12a	0.9894	442.71	0.6788	7.68
12e	0.9378	867.74	0.9003	7.45
12f	0.6195	912.03	0.7007	9.23
12g	0.8666	886.47	0.6705	9.09
12h	0.9846	554.61	0.6913	8.79
15a	0.8623	1659.256	0.6077	8.61
15b	0.9775	1311.28	0.6525	8.47
15c	0.8463	451.58	0.7977	7.99
15d	0.863	732.84	0.8795	8.14
15e	0.8934	786.21	0.8417	8.43
15f	0.892	582.69	0.7524	8.48
15g	0.9392	727.35	0.7593	8.11
15h	0.7325	1409.58	0.8741	8.46
18a	0.8099	1672.25	0.9788	8.01
18b	0.7776	778.78	0.9603	8.09
18c	0.8808	1223	0.8979	8.29
18d	0.7502	790	0.9879	8.52
18e	0.9701	1106	0.8409	8.30
18f	0.8994	109.48	0.9603	8.09
18g	0.8924	210	0.8415	8.41
18h	0.7144	1145	0.8753	8.38
Askorbik asit	0.9714	65.08	0.9957	6.58
β-Karoten	0.9901	368.47	0.9658	7.47



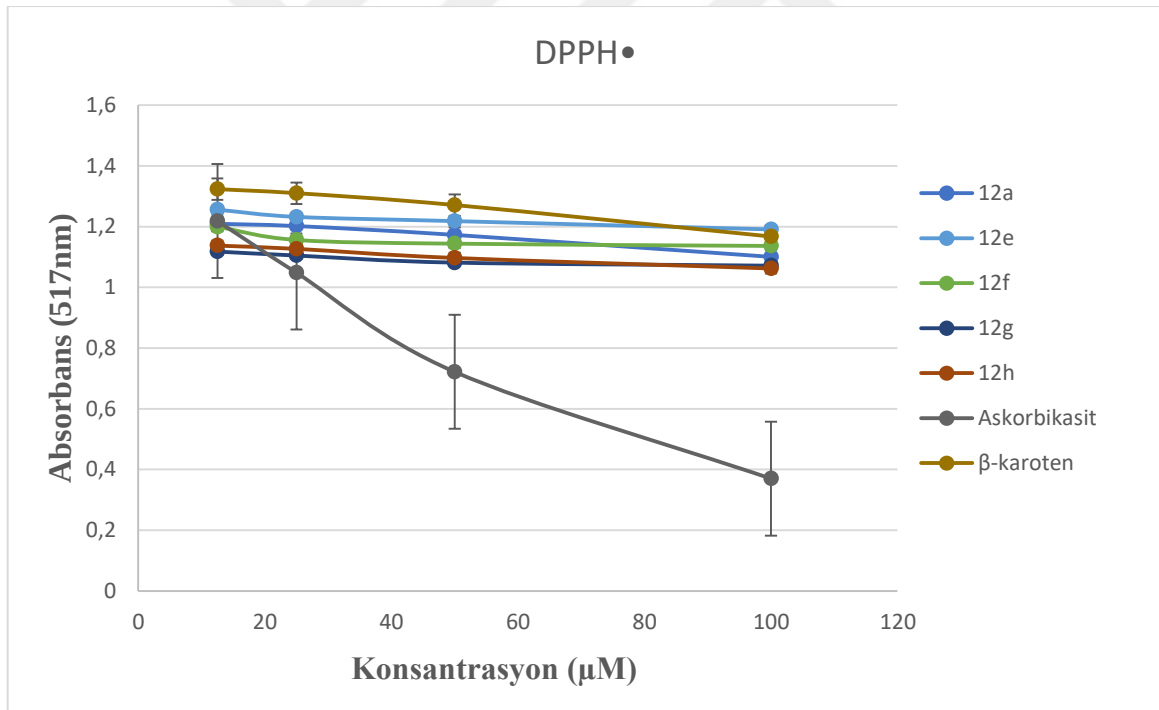
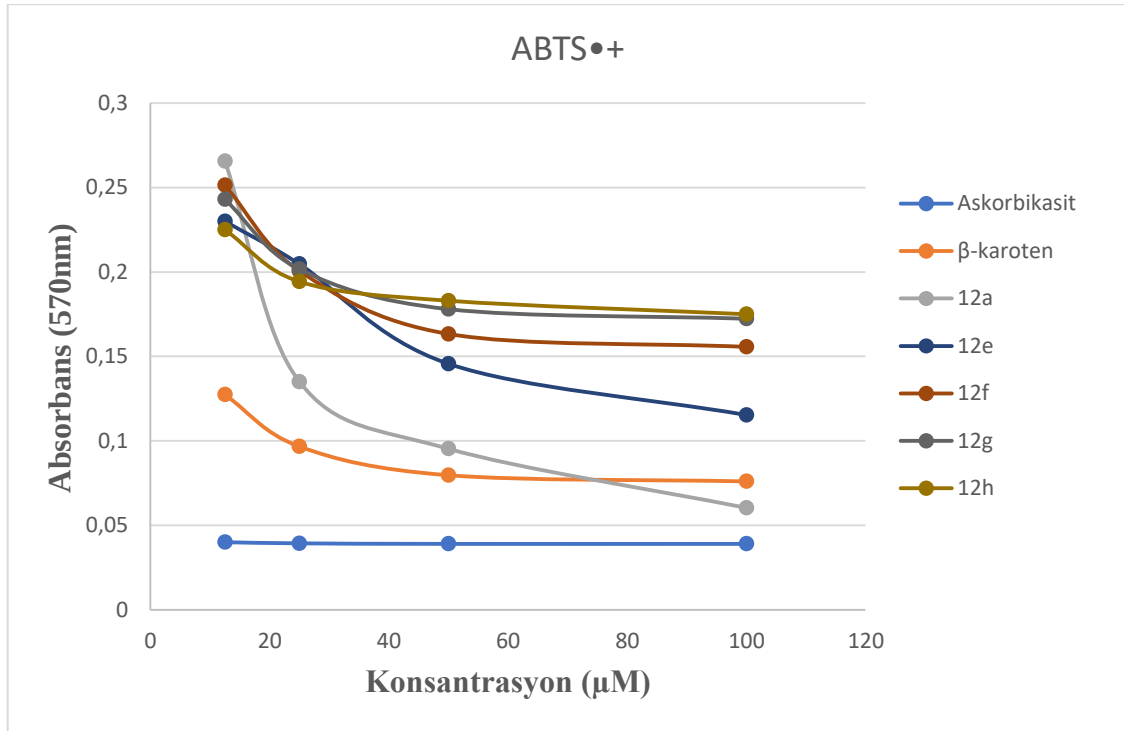
Şekil 4.23 5a-e bileşiklerinin ABTS•+ ve DPPH• radikal giderme aktivite grafiği.



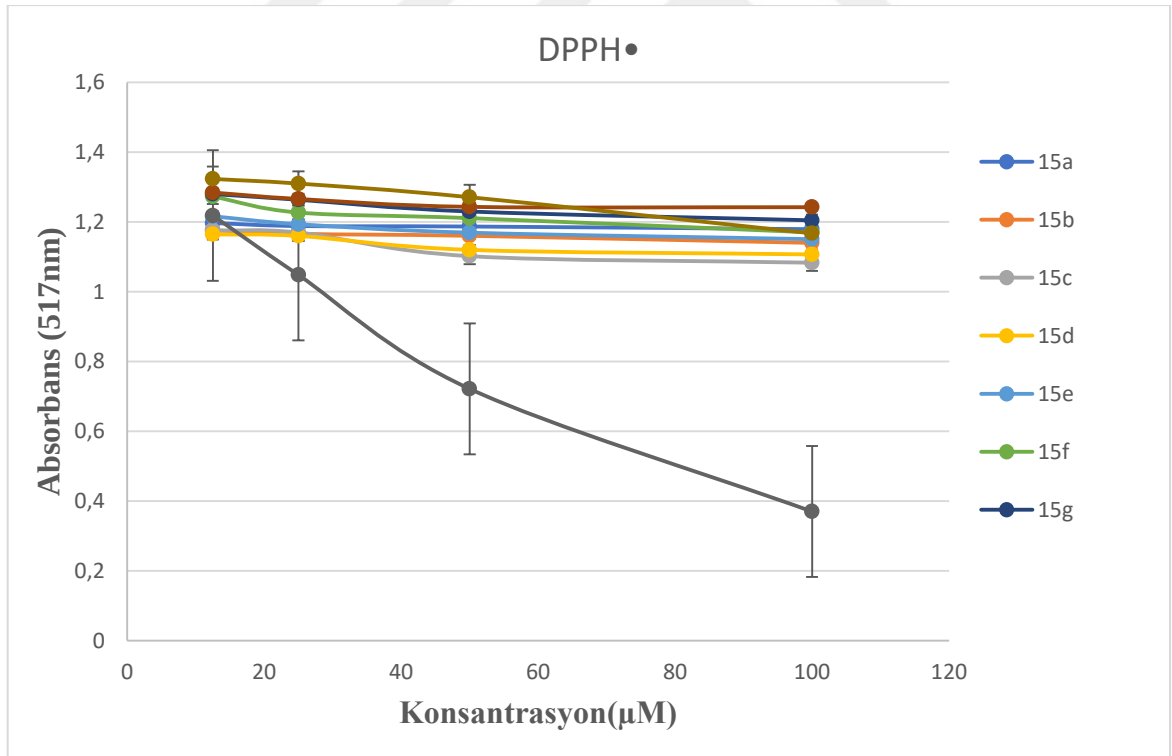
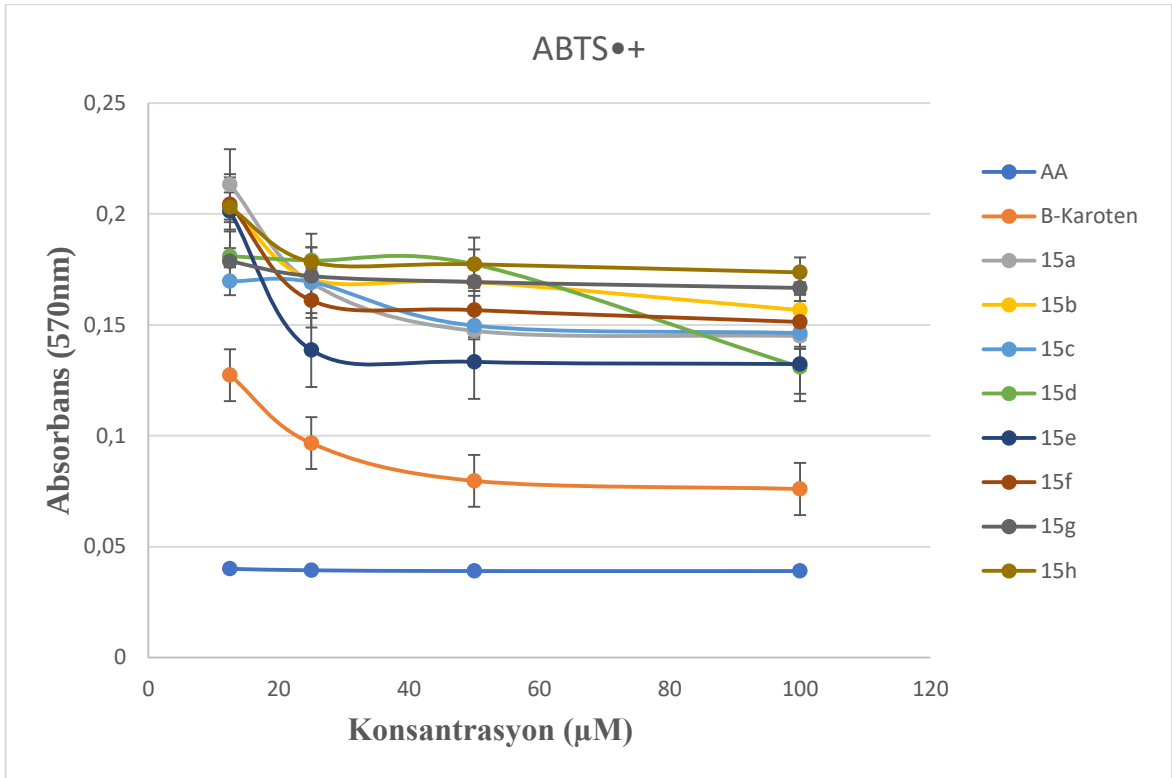
Şekil 4.24 6a-e bileşiklerinin ABTS•+ ve DPPH• radikal giderme aktivite grafiği.



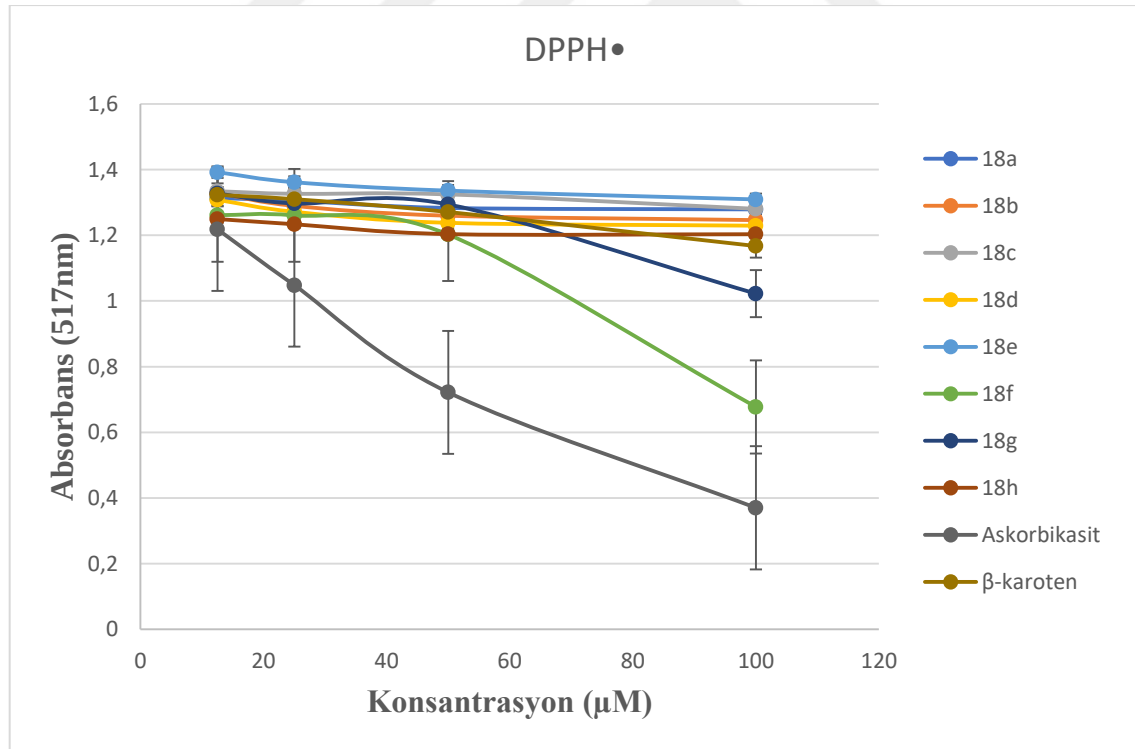
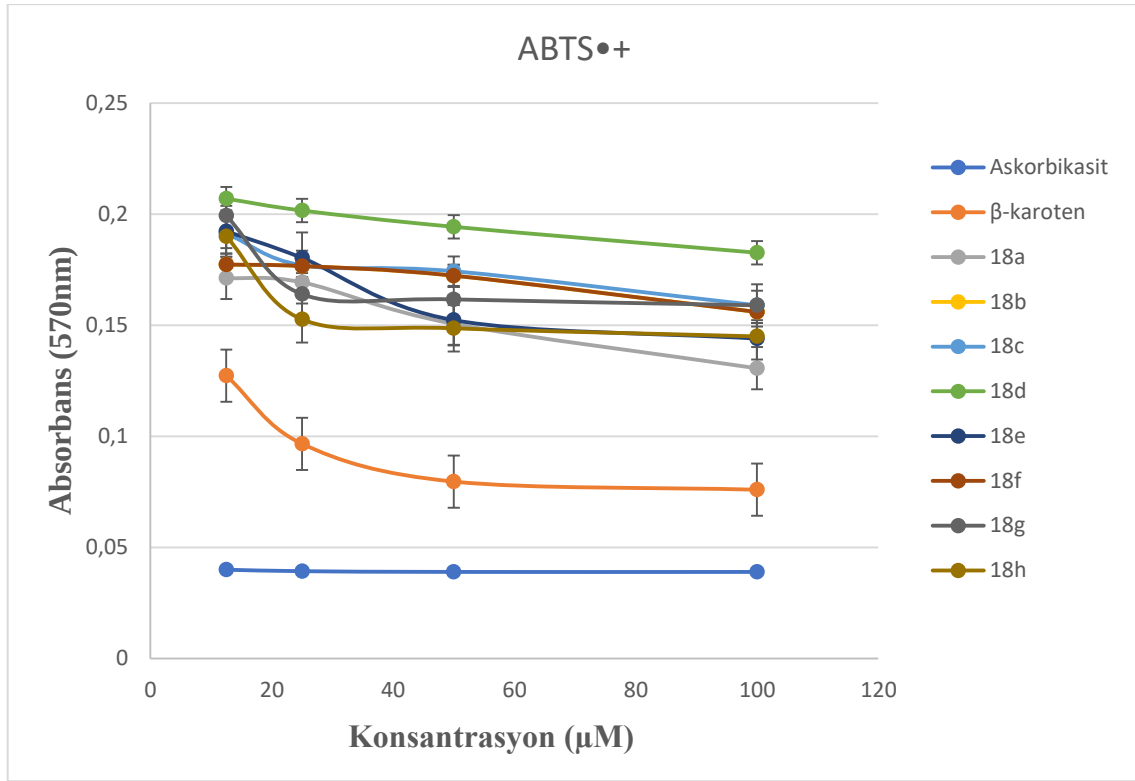
Şekil 4.25 9a-h bileşiklerinin ABTS•+ ve DPPH• radikal giderme aktivite grafiği.



Şekil 4.26 12a, 12e-h bileşiklerinin ABTS•+ ve DPPH• radikal giderme aktivite grafiği.



Şekil 4.27 15a-h bileşiklerinin ABTS•+ ve DPPH• radikal giderme aktivite grafiği.



Şekil 4.28 18a-h bileşiklerinin ABTS•+ ve DPPH• radikal giderme aktivite grafiği.

Bu tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin antioksidan aktivite çalışmaları Cu^{+2} indirgeme antioksidan kapasite yöntemi (CUPRAC) kullanılarak belirlenmiştir. Bu yöntem, Cu^{+2} -neokuproin kompleksinin bulunduğu ortama antioksidan çözeltisi eklenmesi sonucunda, Cu^{+2} -neokuproin kompleksinin Cu^{+1} -neokuproine indirgenmesi esasına dayanmaktadır. [250]. Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin antioksidan kapasite yönteminde standart olarak **askorbik asit** ve **β -karoten** kullanılmıştır. Analiz sonucu elde edilen parametreler hidrokinon temelli bileşikler için **Çizelge 4.7**'de, fenol temelli bileşikler için **Çizelge 4.8**'de gösterilmiştir. Hidrokinon iskeletine sahip bileşiklerin 100 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda indirgenme kapasiteleri: **Askorbik asit** > **β -karoten** > **6a** = **6e** > **6d** > **6b** > **5b** > **6c** > **5e** > **5a** > **5d** > **5c**

Fenol temelli bileşiklerin 100 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda indirgenme kapasiteleri: **18h** > **Askorbik asit** > **15f** > **15g** > **β -karoten** > **9g** > **18d** > **9b** > **18g** > **15a** > **9e** > **12a** > **9f** > **18c** > **12e** > **15h** > **15c** = **9c** > **18e** = **12h** > **12f** > **18f** > **12g** > **9h** = **15c** > **9a** > **18b** > **15e** > **9d** > **18a** > **15d** şeklinde sıralanmıştır.

Hidrokinon temelli triazol türevlerinin **askorbik asit** ve **β -karoten** kadar indirgenme kapasitesi göstermesede, bu standartların parametrelerine yakın indirgenme kapasitesi değerlerine sahip oldukları söylenebilir.

Fenol temelli triazol türevleri arasında yer alan **18h** bileşiğinin indirgenme kapasitesi **askorbik asit** ve **β -karoten** standartlarından daha yüksektir. **15f** ve **15g** bileşiklerinin indirgenme kapasiteleri askorbik asit kadar olmasa da **β -karoten**'den daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 4.7 Bileşiklerin CUPRAC metodu ile Cu²⁺ indirgeme kapasite parametreleri.

Cu²⁺ - Cu⁺ indirgeme		
Antioksidanlar	λ_{450}^*	r^2
Askorbik asit	0.337333 $\pm$ 0.002	0.9894
β-Karoten	0.159667 $\pm$ 0.001	0.9517
5a	0.067667 $\pm$ 0.004	0.9513
5b	0.117 $\pm$ 0.002	0.8654
5c	0.059 $\pm$ 0.006	0.8897
5d	0.065 $\pm$ 0.002	0.9894
5e	0.072 $\pm$ 0.003	0.9835
6a	0.157 $\pm$ 0.001	0.8754
6b	0.151 $\pm$ 0.002	0.7749
6c	0.073333 $\pm$ 0.011	0.9066
6d	0.152333 $\pm$ 0.003	0.9722
6e	0.157 $\pm$ 0.001	0.8677

Çizelge 4.8 Bileşiklerin CUPRAC metodu ile Cu^{2+} indirgeme kapasite parametreleri.

Cu^{2+} - Cu^+ indirgeme		
Antioksidanlar	λ_{450}^*	r^2
Askorbik asit	0.337333 ± 0.002	0.9894
β-Karoten	0.159667 ± 0.001	0.9517
9a	0.069667 ± 0.001	0.9523
9b	0.13 ± 0.021	0.9625
9c	0.087667 ± 0.001	0.9222
9d	0.333 ± 0.001	0.9654
9e	0.109 ± 0.001	0.7126
9f	0.096 ± 0.011	0.7631
9g	0.156667 ± 0.001	0.9561
9h	0.07 ± 0.001	0.7977
12a	0.104667 ± 0.004	0.8483
12e	0.094333 ± 0.001	0.8502
12f	0.086667 ± 0.001	0.8111
12g	0.077333 ± 0.002	0.8254
12h	0.087333 ± 0.005	0.7994
15a	0.119333 ± 0.005	0.9752
15b	0.07 ± 0.001	0.7589
15c	0.087667 ± 0.001	0.8945
15d	0.052 ± 0.006	0.9741
15e	0.063333 ± 0.003	0.8332
15f	0.183 ± 0.031	0.9989
15g	0.179 ± 0.001	0.9928
15h	0.089667 ± 0.001	0.9932
18a	0.056333 ± 0.001	0.9272
18b	0.067667 ± 0.002	0.9768
18c	0.095 ± 0.001	0.9638
18d	0.142 ± 0.001	0.9775
18e	0.087333 ± 0.001	0.9893
18f	0.084 ± 0.002	0.9609
18g	0.122333 ± 0.003	0.9981
18h	0.374333 ± 0.004	0.9995

4.7 ADMET Sonuçları

Yeni ilaçların keşfedilmesi ve geliştirilmesi karmaşık bir süreç olmakla birlikte, oldukça büyük zaman ve finansal kaynaklar gerektirmektedir. Geçmiş verilere dayanarak yapılan tahminler, tıbbi araştırmalarda kullanılan ilaç adaylarının yaklaşık %40'ının toksisite nedeniyle başarısız olduğunu ve bu başarısızlıkların etkinlik açısından olanların neredeyse yarısını oluşturduğunu göstermektedir [251]. Bu nedenle, ilaç tasarımıyla ilaç etken aday moleküllerin toksikokinetik ve farmakokinetik parametrelerin hesaplanmasına odaklanmak, hem maliyet hem de zaman açısından araştırmacılara önemli avantajlar sunmaktadır. Bu parametrelerin önceden hesaplanması, ilaç adaylarının moleküler yapılarının sentez aşamasında optimize edilmesine yardımcı olur. Bu da hem maliyetleri azaltır hem de araştırmacılara daha etkili ve güvenli ilaç adayları geliştirme fırsatı sunar [252]

Bu bağlamda, ilaç tasarımıyla dikkate alınması gereken önemli parametrelerden biri, ilaç aday moleküllerinin absorpsiyon (emilim), dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite parametreleri olarak adlandırılan ADMET özellikleridir. Bu parametreler, ilaç adaylarının moleküler yapılarının özelliklerini inceleyerek, olası sorunları önceden tanımlamaya ve çözüme kavuşturmaya yardımcı olur. Bu sayede, daha güvenli ve etkili ilaçlar geliştirme süreci daha verimli hale getirilir ve ilaç adaylarının sentezini kolaylaştırır [253]. Sonuç olarak, ilaç tasarımıyla ADMET özelliklerinin hesaplanması, ilaç geliştirme sürecinde önemli bir adımdır ve araştırmacılara zaman ve maliyet tasarrufu sağlar. Bu parametrelerin dikkatle incelenmesi, ilaç adaylarının başarılı bir şekilde geliştirilmesine katkıda bulunur ve potansiyel toksisite veya etkinlik sorunlarının önceden tanımlanmasına yardımcı olur [254,255].

İlaç benzeri niteliklerin çeşitli özellikleri, in silico olarak belirlenebilen fizikokimyasal metrikler aracılığıyla ölçülebilir. Kütüphaneler "Lipinski Beş Kuralı" gibi kriterler kullanılarak filtrelenebilir ve böylece ilaç geliştirme kaynaklarının israf edilmesine neden olan zayıf potansiyel ilaç benzeri özelliklere sahip moleküller ayıklanabilir.

Lipinski'nin kuralına göre seçilen bir mevcut oral ilaç, aşağıdaki kriterlere uymalıdır:

1. Molekül ağırlığı 500 Dalton'dan küçük (<500) olmalıdır.
2. Dönebilen bağ sayısı (n-ROTB), 10'dan küçük (<10) olmalıdır.
3. Oktanol-su dağılım katsayısı (LogP), 5'ten düşük (<5) olmalıdır.
4. Hidrojen bağı donörü sayısı, 5'ten küçük (<5) olmalıdır.
5. Hidrojen bağı akseptörü sayısı, 10'dan küçük (<10) olmalıdır.

Bu kriterlere uyan bir oral ilaç, Lipinski'nin kuralına uygun olarak seçilmiş bir bileşik olarak kabul edilir ve genellikle daha yüksek biyoyararlanım ve farmakokinetik özelliklere sahip olma eğilimindedir. Bu kural, ilaç tasarımı moleküler özellikleri değerlendirmek için kullanılan önemli bir rehberdir ve ilaç geliştirme sürecinde potansiyel adayların seçiminde yardımcı olur [256]. SwissADME çevrimiçi yazılım uygulaması, genel ilaç skorlarını ve fizikokimyasal özellikleri tahmin etmek için sentetik bileşikler üzerinde in-silico ADME taraması yapmak için kullanılmıştır. Lipinski'nin beş kuralına göre, hesaplamalardan elde edilen ADME verileri, tüm sentetik bileşik değerlerinin belirlenen sınırlar içinde kaldığını göstermiştir. Sentezlenen bileşiklere ait veriler **Çizelge 4.9-13** aralığında verilmiştir. Çizelgelerdeki parametrelere ait açıklamalar ve bilgiler aşağıda belirtilmiştir.

1. **MW (Moleküler Ağırlık):** Bileşiklerin moleküler ağırlıkları (MW) verilmiştir. Bu, bileşiğin kimyasal büyüklüğünü ifade eder ve çeşitli bileşiklerin farklı büyüklükte olduğunu gösterir.
2. **#Rotatable Bağlar:** Bileşiğin dönebilir bağ sayısı verilmiştir. Bu, bileşiğin esnekliği veya dönme yeteneği hakkında bilgi sağlar.
3. **#H-bond Acceptors (Hidrojen Bağı Alıcılar):** Bileşiğin hidrojen bağ kabul eden atomlarının sayısı verilmiştir. Bu, molekülün kimyasal reaktivitesi hakkında bilgi sağlar.
4. **#H-bond Donors (Hidrojen Bağı Vericiler):** Bileşiğin hidrojen bağ veren atomlarının sayısı verilmiştir. Bu, molekülün diğer moleküllerle etkileşim yeteneği hakkında bilgi verir.
5. **MR (Molar Refraktivite):** molar kırılma (MR), ilaçların emilimini ve biyoyararlanımını tahmin etmek için kullanılan fizikokimyasal bir özelliktir. Bir moleküldeki tüm atomların molar kırılmalarının toplamı olarak tanımlanır. MR değeri ne kadar yüksek olursa molekül o kadar lipofildir. Lipofilik moleküller sıvı ve katı yağlarda daha fazla çözünür, suda daha az çözünür. Bu, bağırsaklardan emilme ve kan dolaşımına geçme olasılıklarının daha yüksek olduğu anlamına gelir.

Oral biyoyararlanım için ideal MR değeri 40 ila 130 arasındadır. MR değerleri bu aralığın dışında olan ilaçlar, emilim ve biyoyararlanım azalmış olabilir.

6. **TPSA (Topolojik Polar Yüzey Alanı):** Topolojik Polar Yüzey Alanı (TPSA), bileşiğin polar yüzey alanının bir ölçüsüdür ve ilaçlar için geçirgenlik ve etkileşim

potansiyeli hakkında bilgi verir. TPSA, intestinal emiliminin iyi bir öngörücüsüdür. TPSA değerleri 140 Å²'den az olan ilaçlar, bağırsaktan kana emilme olasılığı daha yüksektir. Bunun nedeni, düşük TPSA değerlerine sahip ilaçların bağırsağın lipid zarlarıyla etkileşime girme olasılığının daha düşük olmasıdır.

TPSA ayrıca kan-beyin bariyerini penetre etmenin de iyi bir göstergesidir. TPSA değerleri 60 Å²'den az olan ilaçlar, kan-beyin bariyerini geçerek beyne girme olasılığı daha yüksektir. Bunun nedeni, düşük TPSA değerlerine sahip ilaçların, kan-beyin bariyerinin negatif yüklü zarlarından itilme olasılığının daha düşük olmasıdır.

7. **XLOGP:** XLOGP, bir molekülün oktanol-su partiyon katsayısını (log P) tahmin etmek için kullanılan bir hesaplama yöntemidir. Bunu, molekülün hem oktanol hem de suda çözünme serbest enerjisini hesaplayarak yapar, yani bileşiğin lipofilikliğini ölçer. Bu değer, ilaçların hücre zarından geçme yeteneği hakkında bilgi sağlar.
8. **ESOL Log S:** ESOL Log S, bir bileşiğin suda çözünürlüğünü ölçer. Bu, ilaçların vücutta nasıl dağıldığına dair bir ipucu sağlar.
9. **% Absorption:** Absorpsiyon yüzdesi, bir bileşiğin vücut tarafından ne kadar emildiğini gösterir.
10. **GI Absorption:** Gastrointestinal (Mide-Bağırsak) absorpsiyonu, bir bileşiğin sindirim sistemi tarafından ne kadar iyi emildiğini belirtir.
11. **BBB Permeant:** BBB (Kan-Beyin Bariyeri) geçirgenliği, bir bileşiğin kan-beyin bariyerini geçip geçmediğini belirtir.
12. **Pgp Substrate:** P-glikoprotein (Pgp) taşıyıcısının bir bileşiği taşıyıp taşımadığını gösterir.
13. **CYP İnhibitörleri:** Bileşiğin sitokrom P450 enzimlerini inhibe edip etmediğini belirtir. Bu enzimler, ilaç metabolizmasında önemli rol oynar.
14. **Lipinski İhlalleri (LV):** Lipinski Kuralı'na uygunluk değeri, ilaç geliştirme süreçlerinde dikkate alınır. 1 veya daha az ihlal genellikle olumlu kabul edilir.
15. **Bioavailability Score:** Biyoyararlanabilirlik skoru, bir bileşiğin oral alım sonrası biyoyararlanabilirliğini değerlendirir.
16. **Sentetik Erişilebilirlik:** Bileşiğin laboratuvar koşullarında ne kadar kolay ve verimli bir şekilde sentezlendiğini belirler.

Tez kapsamında sentezlenen bileşikler, ilaç benzerliği çalışmaları kapsamında Lipinski kuralları bağlamında molekül ağırlıkları bakımından değerlendirildiğinde yalnızca bir bileşik (**6c:508.61g/mol**) 500 gr/mol olması gereken sınır değeri geçmiştir. Bununla

birlikte molekül ağırlığı 500 üzerinde olan pek çok ilaç molekülünün ticari kullanımı olduğu bilinmektedir. Sentetik bileşiklerin tümü -H bağı alıcı ve verici parametreleri bakımından tanımlı sınırlar içinde kalmıştır. Bileşiklerin oral biyoyararlanımı için kullanılan parametrelerden biri olan MR değerleri 77.26–147.39 aralığında gerçekleşmiştir. Oral biyoyararlanım için ideal MR değeri 40 ila 130 arasında olması gerektiği yukarıda bahsedilmiştir. **6e** ve **6c** bileşikler sırasıyla 131.22 ve 147.39 değerleri ile bu sınırı aşmıştır. Bu durum bileşiklerin emilim ve biyoyararlanım özelliklerinin diğer bileşiklere kıyasla nispeten azalmış olabileceğini göstermekle birlikte, diğer tüm bileşikler referans aralıkta MR değerine sahiptir.

TPSA, intestinal emiliminin iyi bir öngörücüsüdür. TPSA değerleri 140 Å²'den az olan ilaçlar, bağırsaktan kana emilme olasılığı daha yüksektir. Bunun nedeni, düşük TPSA değerlerine sahip ilaçların bağırsağın lipid zarlarıyla etkileşime girme olasılığının daha düşük olmasıdır. TPSA ayrıca kan-beyin bariyerini penetre etmenin de iyi bir göstergesidir. TPSA değerleri 60 Å²'den az olan bileşiklerin, kan-beyin bariyerini geçerek beyne girme olasılığı daha yüksektir. Bunun nedeni, düşük TPSA değerlerine sahip ilaçların, kan-beyin bariyerinin negatif yüklü zarlarından itilme olasılığının daha düşük olmasıdır. Bileşiklerin Topolojik Polar Yüzey Alanı (TPSA) değerleri 39.94–131.58 aralığında hesaplanmıştır.

Lipofilisite, su ve lipid ortamı arasındaki dağılımı ifade eden bir kavramdır. İlaç molekülleri, vücut içindeki hedef bölgelere ulaşabilmek için çeşitli biyolojik membranları geçmek zorundadır. Bu membranlar arasında bağırsak, deri ve kan-beyin bariyeri gibi önemli engeller bulunmaktadır. Bu nedenle, bir bileşiğin etkili bir şekilde bu bölgelere ulaşabilmesi için hem suda hem de yağda çözünme yeteneğine sahip olması gerekmektedir. Bileşiklerin lipofilisite değerleri (XLOGP3 (Log Po/w)) genel olarak ideal sınır olan 5'in altında olmakla birlikte 2.36 ile 6.03 aralığındadır. Yalnızca molekül ağırlığı 508.61 gr/mol olan **6c** bileşiği 5'in üstünde 6.03'lük bir değere sahiptir. Bileşiklerin genel olarak çözünürlüğü yüksektir ve değerler -3.53 ile -6.68 arasındadır.

%ABS değeri, küçük moleküllerin farmakokinetiğini ve ilaca benzerliğini değerlendirmek için kullanılır. Daha yüksek bir %ABS değeri, bileşiğin daha iyi emildiğini gösterir; bu da ilaç geliştirme için arzu edilir bir durumdur. Moleküllerin absorpsiyon yüzdesi **Çizelge 4.9-13**'teki veriler kullanılarak hesaplanmıştır (%ABS = 109 - 0.345 x TPSA). Tüm bileşikler için bu değerler 63.6 – 95.22 aralığında bulunmuştur.

Gastrointestinal absorpsiyon, gastrointestinal sistemden verimli bir şekilde emilebilen molekülleri tanımlar. Bir ilacın emilimi, ilacın sistemik dolaşıma ulaşan miktarı olan

biyoyararlanımını belirlediğinden, ilaç geliştirmede kritik bir adımdır. Sentetik bileşiklerin tamamının emilimi yüksek olarak tahmin edilmiştir.

Kan-beyin bariyeri (BBB), kandan beyne birçok zararlı maddenin geçişini engelleyen seçici bir bariyerdir. BBB, kan ve beyin dokusu arasında bir bariyer oluşturan sıkıca paketlenmiş hücrelerden oluşur. Bir molekülün TPSA değeri, BBB'yi geçme yeteneği ile ters orantılıdır. Bu, daha düşük TPSA değerlerine sahip moleküllerin, daha yüksek TPSA değerlerine sahip moleküllere göre BBB'yi geçme olasılığının daha yüksek olduğu anlamına gelir. Bir molekülün BBB'yi geçmesi için ideal TPSA değeri 60 Å²'den azdır. TPSA değerleri 60 Å²'den büyük olan moleküller, BBB'yi geçme olasılığı daha düşüktür. Buna göre **12a, 12e, 12g, 12h, 15a, 15b, 15c, 15d, 15e, 15g, 15h, 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 9a, 9b, 9c, 9d, 9e, 9g, 9h** bileşiklerinin BBB'yi geçebilecekleri tahmin edilmiştir.

P-glikoprotein (Pgp), ince bağırsak, kan-beyin bariyeri, böbrek ve karaciğer dahil olmak üzere vücuttaki birçok dokuda bulunan bir transmembran proteindir. P-glikoprotein vücutta geniş çapta dağılmış olan çok çeşitli substratlara bağlanabilir. Pgp bir akış taşıyıcısı olarak işlev görür, bu da maddeleri hücrelerin dışına pompaladığı anlamına gelir. Pgp'nin ilaçlar, toksinler ve diğer kimyasallar dahil olmak üzere çok çeşitli substratları taşıdığı bilinmektedir. Pgp'nin substratları genellikle lipofiliktir, yani yağlarda çözünürler. Bu onların hücre zarlarının lipid çift katmanından geçebilmelerini sağlar. Pgp ilaçların emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını etkileyebilir. Bu durum etkili ve yarılanma ömrü uzun olan ilaçların geliştirilmesini zorlaştırabilir. Pgp substratlarının tanımlanması ilaç gelişimi için önemlidir. Hangi ilaçların Pgp substratı olduğunu anlayarak araştırmacılar, Pgp tarafından hücrelerin dışına taşınma olasılığı daha düşük olan ilaçlar tasarlayabilirler. Bu, ilaçların etkinliğini ve güvenliğini artırabilir. Maddeler hücreye aktif taşıma veya pasif difüzyon yoluyla girebilir ve Pgp yardımıyla dışarı atılabilir. Pgp çeşitli maddelerin emilimini, dağılımını ve temizlenmesini etkiler. Sonuç olarak, geçirgenlik glikoprotein substratlarının belirlenmesi, olası ilaçların belirlenmesi ve bunların optimize edilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Pgp substratı olma potansiyeli yalnızca **6a-e** bileşiklerinde tespit edilmiştir.

Sitokrom P450 (CYP) inhibitörleri olarak bilinen süper ailedeki enzimler, tipik olarak karaciğer enzimleri ve izoenzimler olarak adlandırılır ve farklı oksidasyon süreçlerini katalize ederek çok sayıda ilacın metabolizmasında rol oynar [257]. En önemli beş insan versiyonu CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2C19'dur ve CYP enzimlerinden en az biri günümüzde mevcut olan tüm terapötiklerin %90'ından fazlasının metabolizmasında yer almaktadır [258]. Bu nedenle, bir bileşiğin sitokrom P450 substratı

olup olmadığını belirlemek çok önemlidir. Bir molekülün CYP enzimlerine substrat olması, bu molekülün CYP enzimleri tarafından metabolize edilebileceği anlamına gelir. Bu, molekülün etkinliğinin ve yan etkilerinin CYP enzimlerine bağlı olabileceği anlamına gelir. Örneğin, bir ilaç CYP2C9 enzimi tarafından metabolize ediliyorsa, CYP2C9 inhibitörleri bu ilacın etkinliğini azaltabilir veya yan etkilerini artırabilir. Bu nedenle, ilaç tasarımında CYP enzimlerine substrat olan moleküllerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Maddelerin pek çoğu için bu enzimleri inhibe edebilme yeteneklerinin olabileceği tahmin edilmiş değerler tablolarda verilmiştir. Buna göre 1A2 izoformu için **6a, 6c, 6d** ve **6e** bileşiklerinin; 2C19 izoformu için **6b, 6d, 6e** bileşiklerinin; 2C9 ve 2D6 izoformları için **6d, 6e, 6b, 6a, 6c, 18h, 18f, 12f, 18b, 18d, 18g, 18a, 9f, 15f, 18e, 18c, 9h, 12g, 15h, 9g, 15g** bileşiklerinin; 3A4 izoformu için **18f, 18d, 15f, 18e, 15h, 9g, 15g, 9d, 9a, 15d, 15a, 9e, 15e, 9c, 15c** bileşiklerinin substrat olamayacağı tahmin edilmiştir.

Lipinski kriterlerine göre, sadece 6c bileşiğinin (molekül ağırlığı>500) Lipinski ihlali bulunduğu ve diğer bileşiklerin biyoaralanabilirlik puanlarının benzer olduğu görülmüştür. Bileşiklerin çoğunluğu sentez erişilebilirliği (Sentetik erişilebilirlik: [1'den (çok kolay) 10'a (çok zor)]) açısından yüksek seviyede puan almıştır, bu da sentezlenmelerinin mümkün olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.9 Hidrokinon serisi bileşiklerin fizikokimyasal, farmakokinetik ve ilaca-benzer özellikleri.

Özellik	Kural	Bileşik									
		5a	5b	5c	5d	5e	6a	6b	6c	6d	6e
MW	<500	319.36	335.36	347.41	323.32	339.78	452.51	484.51	508.61	460.44	493.34
#Rotatable bonds	≤ 9	6	7	7	6	6	8	10	10	8	8
#H-bond acceptors	≤ 10	4	5	4	5	4	6	8	6	8	6
#H-bond donors	≤ 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MR		91.57	93.1	101.19	86.56	91.62	128.17	131.22	147.39	118.15	128.25
TPSA (Å²)	<130	49.17	58.4	49.17	49.17	49.17	79.88	98.34	79.88	79.88	79.88
XLOGP	≤ 5	3.3	2.9	4.06	3.03	3.56	4.5	3.72	6.03	3.98	5.03
ESOL Log S		-4.03	-3.79	-4.57	-3.88	-4.32	-5.56	-5.1	-6.68	-5.28	-6.15
% Absorption		92.04	88.85	92.04	92.04	92.04	81.44	75.07	81.44	81.44	81.44
GI absorption		High	High	High	High	High	High	High	High	High	High
BBB permeant		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No
Pgp substrate		No	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP1A2 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No
CYP2C19 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No
CYP2C9 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2D6 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No
CYP3A4 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Lipinski violations (LV)	≤ 1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
Bioavailability Score		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.17	0.55	0.55
Synthetic Accessibility		2.92	3	3.08	2.81	2.87	3.37	3.5	3.8	3.14	3.21

Anahtar: MW: Molekül ağırlığı (gr/mol), %Abs: Absorpsiyon yüzdesi, TPSA: Topolojik polar yüzey alanı, RB: Döndürülebilir bağ sayısı, HBA: Hidrojen bağı alıcı sayısı, HBD: Hidrojen bağı verici sayısı, LV: Lipinski 5 kuralı ihlal sayısı, Log Po/w (iLOGP): Lipofiliklik, BS: Biyoyararlanım skoru, SA: Sentetik erişilebilirlik [1'den (çok kolay) 10'a (çok zor)], WS: Suda çözünürlük Log S (Çözünmez < -10 < Zayıf < -6 < Orta < -4 < Çözünür < -2 Çok < 0 < Yüksek) Lipinski RO5: Molekül kütlesi 500 Dalton'dan az, Yüksek lipofiliklik (LogP 5'ten az olarak ifade edilir), 5'ten az hidrojen bağı donörü, 10'dan az hidrojen bağı alıcısı; Molar refraktivite 40-130 arasında olmalıdır.

Çizelge 4.10 Metil Fenol serisi bileşiklerin fizikokimyasal, farmakokinetik ve ilaca-benzer özellikleri.

Özellik	Kural	Bileşik							
		9a	9b	9c	9d	9e	9f	9g	9h
MW	<500	279.34	295.34	307.39	283.3	299.75	310.31	337.37	307.35
#Rotatable bonds	≤ 9	4	5	5	4	4	5	7	5
#H-bond acceptors	≤ 10	3	4	3	4	3	5	5	4
#H-bond donors	≤ 5	0	0	0	0	0	0	0	0
MR		82.27	83.8	91.88	77.26	82.31	86.13	93.39	87.5
TPSA (Å²)	<130	39.94	49.17	39.94	39.94	39.94	85.76	66.24	57.01
XLOGP	≤ 5	3.58	3.18	4.34	3.31	3.84	3.04	3.43	2.9
ESOL Log S		-4.16	-3.92	-4.7	-4.02	-4.45	-3.9	-4.13	-3.79
% Absorption		95.22	92.04	95.22	95.22	95.22	79.41	86.15	89.33
GI absorption		High	High	High	High	High	High	High	High
BBB permeant		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Pgp substrate		No	No	No	No	No	No	No	No
CYP1A2 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2C19 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2C9 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2D6 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
CYP3A4 inhibitor		No	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes
Lipinski violations (LV)	≤ 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Bioavailability Score		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
Synthetic Accessibility		2.62	2.67	2.79	2.48	2.55	2.69	2.86	2.62

Anahtar: MW: Molekül ağırlığı (gr/mol), %Abs: Absorpsiyon yüzdesi, TPSA: Topolojik polar yüzey alanı, RB: Döndürülebilir bağ sayısı, HBA: Hidrojen bağı alıcı sayısı, HBD: Hidrojen bağı verici sayısı, LV: Lipinski 5 kuralı ihlal sayısı, Log Po/w (iLOGP): Lipofiliklik, BS: Biyoyararlanım skoru, SA: Sentetik erişilebilirlik [1'den (çok kolay) 10'a (çok zor)], WS: Suda çözünürlük Log S (Çözünmez < -10 < Zayıf < -6 < Orta < -4 < Çözünür < -2 Çok < 0 < Yüksek) Lipinski RO5: Molekül kütlesi 500 Dalton'dan az, Yüksek lipofiliklik (LogP 5'ten az olarak ifade edilir), 5'ten az hidrojen bağı donörü, 10'dan az hidrojen bağı alıcısı; Molar refraktivite 40-130 arasında olmalıdır.

Çizelge 4.11 Metoksi Fenol serisi bileşiklerin fizikokimyasal, farmakokinetik ve ilaca-benzer özellikleri.

Özellik	Kural	Bileşik				
		12a	12e	12f	12g	12h
MW	<500	295.34	315.75	326.31	353.37	323.35
#Rotatable bonds	≤ 9	5	5	6	8	6
#H-bond acceptors	≤ 10	4	4	6	6	5
#H-bond donors	≤ 5	0	0	0	0	0
MR		83.8	83.84	87.65	94.92	89.02
TPSA (Å²)	<130	49.17	49.17	94.99	75.47	66.24
XLOGP	≤ 5	3.18	3.45	2.65	3.04	2.5
ESOL Log S		-3.92	-4.21	-3.66	-3.9	-3.55
% Absorption		92.04	92.04	76.23	82.96	86.15
GI absorption		High	High	High	High	High
BBB permeant		Yes	Yes	No	Yes	Yes
Pgp substrate		No	No	No	No	No
CYP1A2 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2C19 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2C9 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2D6 inhibitor		Yes	Yes	No	No	Yes
CYP3A4 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Lipinski violations (LV)	≤ 1	0	0	0	0	0
Bioavailability Score		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
Synthetic Accessibility		2.67	2.63	2.77	2.9	2.67

Anahtar: MW: Molekül ağırlığı (gr/mol), %Abs: Absorpsiyon yüzdesi, TPSA: Topolojik polar yüzey alanı, RB: Döndürülebilir bağ sayısı, HBA: Hidrojen bağı alıcı sayısı, HBD: Hidrojen bağı verici sayısı, LV: Lipinski 5 kuralı ihlal sayısı, Log Po/w (iLOGP): Lipofiliklik, BS: Biyoyararlanım skoru, SA: Sentetik erişilebilirlik [1'den (çok kolay) 10'a (çok zor)], WS: Suda çözünürlük Log S (Çözünmez < -10 < Zayıf < -6 < Orta < -4 < Çözünür < -2 Çok < 0 < Yüksek) Lipinski RO5: Molekül kütlesi 500 Dalton'dan az, Yüksek lipofiliklik (LogP 5'ten az olarak ifade edilir), 5'ten az hidrojen bağı donörü, 10'dan az hidrojen bağı alıcısı; Molar refraktivite 40-130 arasında olmalıdır.

Çizelge 4.12 Klor Fenol serisi bileşiklerin fizikokimyasal, farmakokinetik ve ilaca-benzer özellikleri.

Özellik	Kural	Bileşik							
		15a	15b	15c	15d	15e	15f	15g	15h
MW	<500	299.75	315.75	327.81	303.72	320.17	330.73	357.79	327.76
#Rotatable bonds	≤ 9	4	5	5	4	4	5	7	5
#H-bond acceptors	≤ 10	3	4	3	4	3	5	5	4
#H-bond donors	≤ 5	0	0	0	0	0	0	0	0
MR		82.31	83.84	91.93	77.31	82.36	86.17	93.43	87.54
TPSA (Å²)	<130	39.94	49.17	39.94	39.94	39.94	85.76	66.24	57.01
XLOGP	≤ 5	3.84	3.45	4.6	3.58	4.1	3.3	3.7	3.16
ESOL Log S		-4.45	-4.21	-4.99	-4.31	-4.74	-4.19	-4.43	-4.08
% Absorption		95.22	92.04	95.22	95.22	95.22	79.41	86.15	89.33
GI absorption		High	High	High	High	High	High	High	High
BBB permeant		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Pgp substrate		No	No	No	No	No	No	No	No
CYP1A2 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2C19 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2C9 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2D6 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
CYP3A4 inhibitor		No	Yes	No	No	No	No	No	No
Lipinski violations (LV)	≤ 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Bioavailability Score		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
Synthetic Accessibility		2.54	2.62	2.7	2.44	2.49	2.63	2.77	2.53

Anahtar: MW: Molekül ağırlığı (gr/mol), %Abs: Absorpsiyon yüzdesi, TPSA: Topolojik polar yüzey alanı, RB: Döndürülebilir bağ sayısı, HBA: Hidrojen bağı alıcısı sayısı, HBD: Hidrojen bağı verici sayısı, LV: Lipinski 5 kuralı ihlal sayısı, Log Po/w (iLOGP): Lipofiliklik, BS: Biyoyararlanım skoru, SA: Sentetik erişilebilirlik [1'den (çok kolay) 10'a (çok zor)], WS: Suda çözünürlük Log S (Çözünmez < -10 < Zayıf < -6 < Orta < -4 < Çözünür < -2 Çok < 0 < Yüksek) Lipinski RO5: Molekül kütlesi 500 Dalton'dan az, Yüksek lipofiliklik (LogP 5'ten az olarak ifade edilir), 5'ten az hidrojen bağı donörü, 10'dan az hidrojen bağı alıcısı; Molar refraktivite 40-130 arasında olmalıdır.

Çizelge 4.13 Nitro Fenol serisi bileşiklerin fizikokimyasal, farmakokinetik ve ilaca-benzer özellikleri.

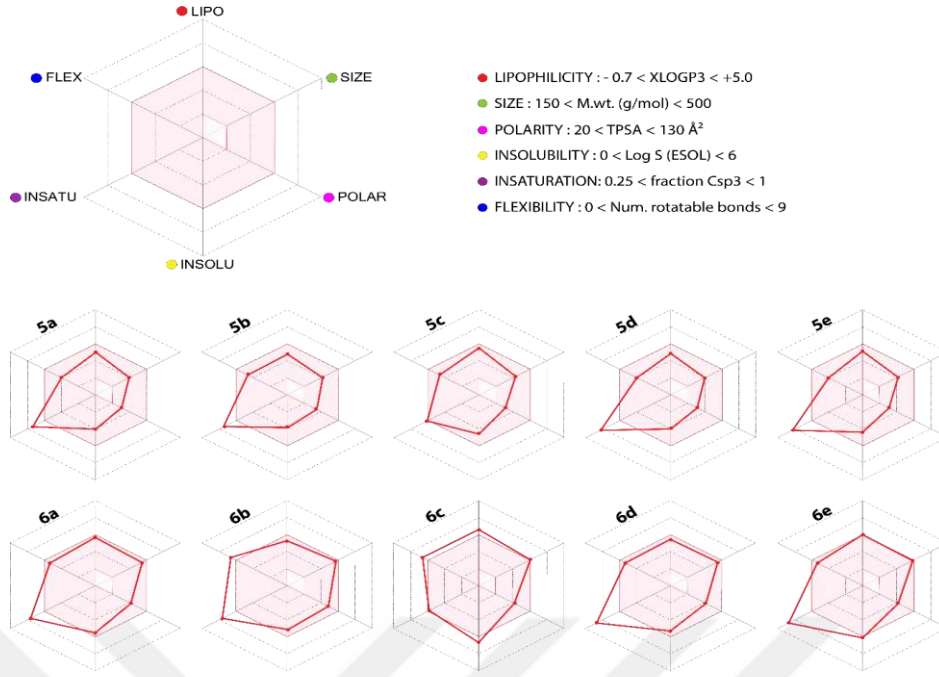
Özellik	Kural	Bileşik							
		18a	18b	18c	18d	18e	18f	18g	18h
MW	<500	310.31	326.31	338.36	314.27	330.73	341.28	368.34	338.32
#Rotatable bonds	≤ 9	5	6	6	5	5	6	8	6
#H-bond acceptors	≤ 10	5	6	5	6	5	7	7	6
#H-bond donors	≤ 5	0	0	0	0	0	0	0	0
MR		86.13	87.65	95.74	81.12	86.17	89.98	97.25	91.35
TPSA (Å²)	<130	85.76	94.99	85.76	85.76	85.76	131.58	112.06	102.83
XLOGP	≤ 5	3.04	2.65	3.8	2.78	3.3	2.51	2.9	2.36
ESOL Log S		-3.9	-3.66	-4.44	-3.76	-4.19	-3.64	-3.89	-3.53
% Absorption		79.41	76.23	79.41	79.41	79.41	63.60	70.34	73.52
GI absorption		High	High	High	High	High	High	High	High
BBB permeant		No	No	No	No	No	No	No	No
Pgp substrate		No	No	No	No	No	No	No	No
CYP1A2 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2C19 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2C9 inhibitor		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2D6 inhibitor		No	No	No	No	No	No	No	No
CYP3A4 inhibitor		Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes
Lipinski violations (LV)	≤ 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Bioavailability Score		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
Synthetic Accessibility		2.66	2.73	2.83	2.55	2.62	2.69	2.89	2.65

Anahtar: MW: Molekül ağırlığı (gr/mol), %Abs: Absorpsiyon yüzdesi, TPSA: Topolojik polar yüzey alanı, RB: Döndürülebilir bağ sayısı, HBA: Hidrojen bağı alıcı sayısı, HBD: Hidrojen bağı verici sayısı, LV: Lipinski 5 kuralı ihlal sayısı, Log Po/w (iLOGP): Lipofiliklik, BS: Biyoyararlanım skoru, SA: Sentetik erişilebilirlik [1'den (çok kolay) 10'a (çok zor)], WS: Suda çözünürlük Log S (Çözünmez < -10 < Zayıf < -6 < Orta < -4 < Çözünür < -2 Çok < 0 < Yüksek) Lipinski RO5: Molekül kütlesi 500 Dalton'dan az, Yüksek lipofiliklik (LogP 5'ten az olarak ifade edilir), 5'ten az hidrojen bağı donörü, 10'dan az hidrojen bağı alıcısı; Molar refraktivite 40-130 arasında olmalıdır.

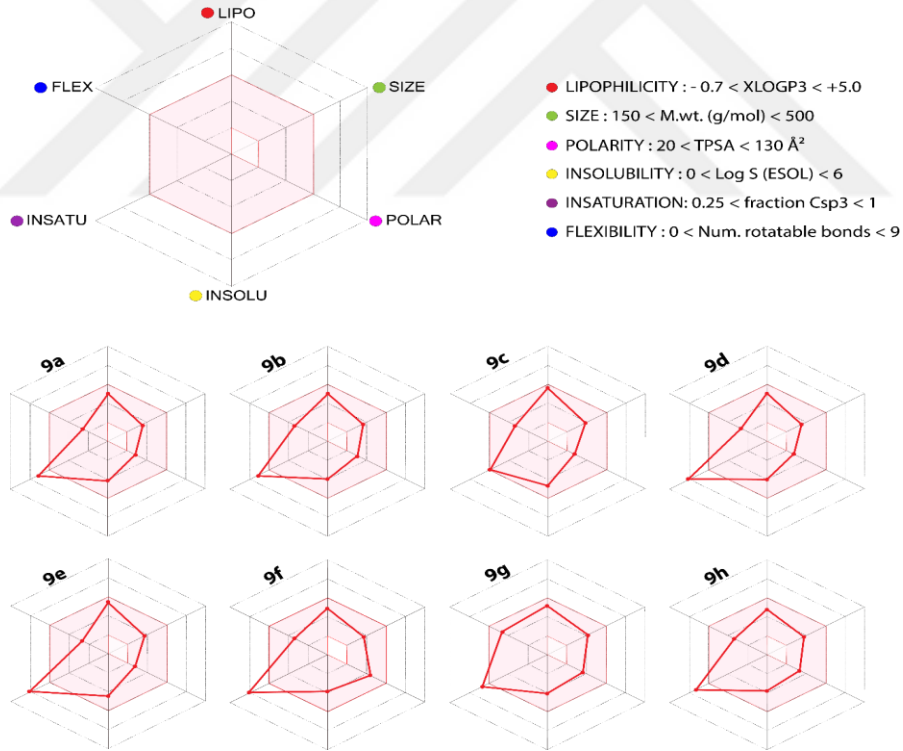
İlaç benzerliğinin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi için, ilaçların swissADME'ye özgü biyoyararlanım radar grafikleri tez kapsamında analiz edilmiştir. Bu radar grafiğinde ortaya çıkan altı fizikokimyasal parametre lipofilisite (LIPO), boyut (SIZE), polarite (POLAR), çözünürlük (INSOLU), esneklik (FLEX) ve doygunluktur (INSATU).

1. **Lipofilisite (LIPO):** Lipofilisite, bir ilacın yağda çözünme yeteneğini yani hidrofobik özelliklerini temsil eder. Bu parametre, bir ilacın hücre zarını geçebilme ve hedef dokulara ulaşabilme yeteneğini etkileyebilir. Daha yüksek bir LIPO değeri, ilacın yağda daha fazla çözündüğünü gösterebilir.
2. **Boyut (SIZE):** Boyut, bir ilacın moleküler boyutunu ifade eder. İlaçların boyutları, hedef proteine bağlanma yeteneğini ve taşınabilirliklerini etkileyebilir. Daha büyük ilaçlar, hedef proteine bağlanma konusunda daha zorluk yaşayabilir.
3. **Polarite (POLAR):** Polarite, bir ilacın moleküler yapısındaki polar grupların varlığını ve miktarını ifade eder. Polar gruplar, ilacın su içinde çözünme yeteneğini artırabilir ve hücre zarını geçme yeteneğini etkileyebilir.
4. **Çözünürlük (INSOLU):** Çözünürlük, bir ilacın su içinde ne kadar iyi çözündüğünü gösterir. İlacın çözünürlüğü, ilaçların hazırlanması ve uygulanması sırasında önemlidir. Düşük çözünürlük, ilacın uygulanabilirliğini sınırlayabilir.
5. **Esneklik (FLEX):** Esneklik, bir ilacın moleküler yapısının ne kadar esnek olduğunu gösterir. Esnek ilaçlar, hedef proteine bağlanma sırasında uyum sağlayabilir ve etkili bir şekilde etki edebilir.
6. **Doygunluk (INSATU):** Doygunluk, bir moleküldeki kimyasal bağların ne kadar doymuş olduğunu gösterir. Bu parametre, ilacın kimyasal kararlılığını etkileyebilir.

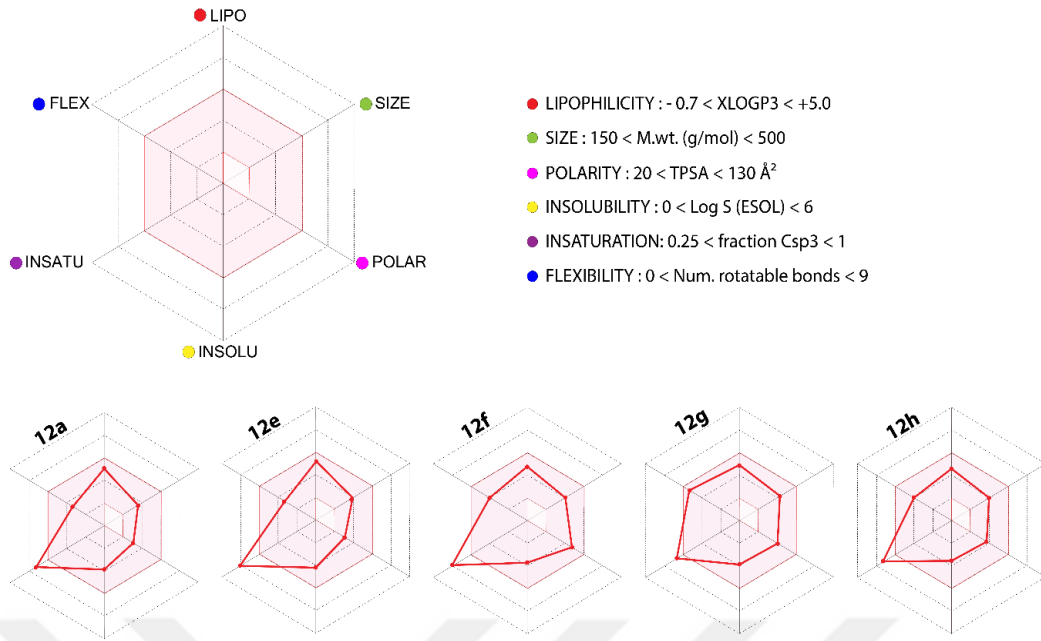
Bir oral biyoaktif ilacın afinite özellikleri bu radar grafiği ile grafiksel olarak değerlendirilir [237]. Varsayılan SwissADME tanımlayıcıları, her ekseninde pembe bir bölge olarak görüntülenen radar çizimi aralığını üretmek için kullanılmıştır; radar çizimindeki pembe alan bu tanımlayıcıların sınırlarını belirler ve bir kimyasalın ilaç benzeri olarak kabul edilmesi için radar çizimi içinde yer alması gerekir (pembe altıgen). TPSA skoru 130 Å²'yi aşarsa, bileşiğin oral biyoyararlanımı düşüktür [259,260]. Tüm bileşikler için TPSA değeri 39.94 ile 131.58 arasında değişmektedir. Biyoyararlanım radar çizelgelerine göre tüm sentetik bileşikler yüksek bir oral biyoyararlanım profiline sahiptir ve bu yaklaşımla tutarlıdır. İlgili grafikler **Şekil 4.29-33** aralığındaki şekillerde verilmiştir.



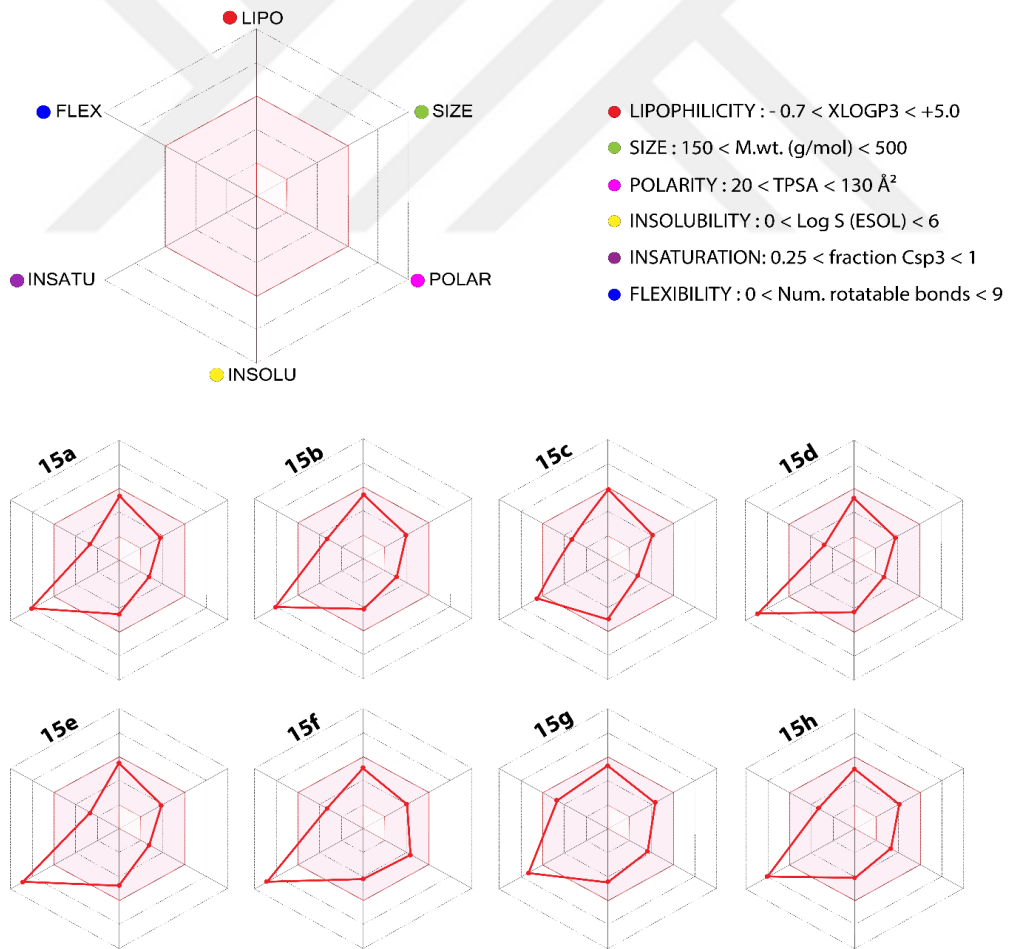
Şekil 4.29 Hidrokinon serisi bileşiklerin biyoyararlanım radar grafikleri.



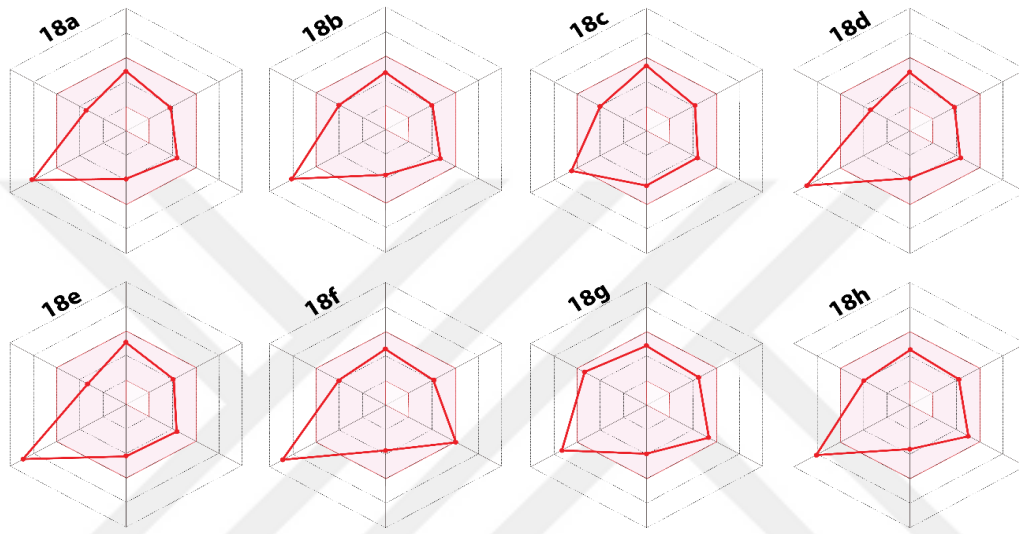
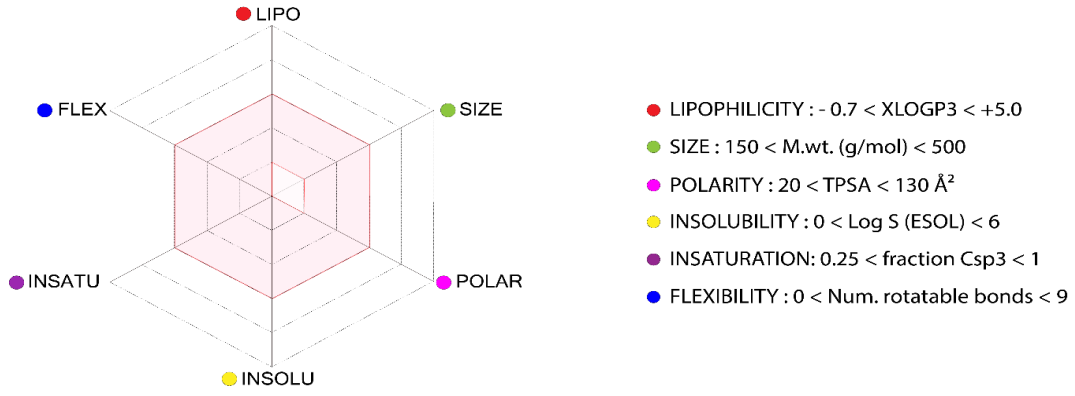
Şekil 4.30 Metil Fenol serisi bileşiklerin biyoyararlanım radar grafikleri.



Şekil 4.31 Metoksi Fenol serisi bileşiklerin biyoyararlanım radar grafikleri.



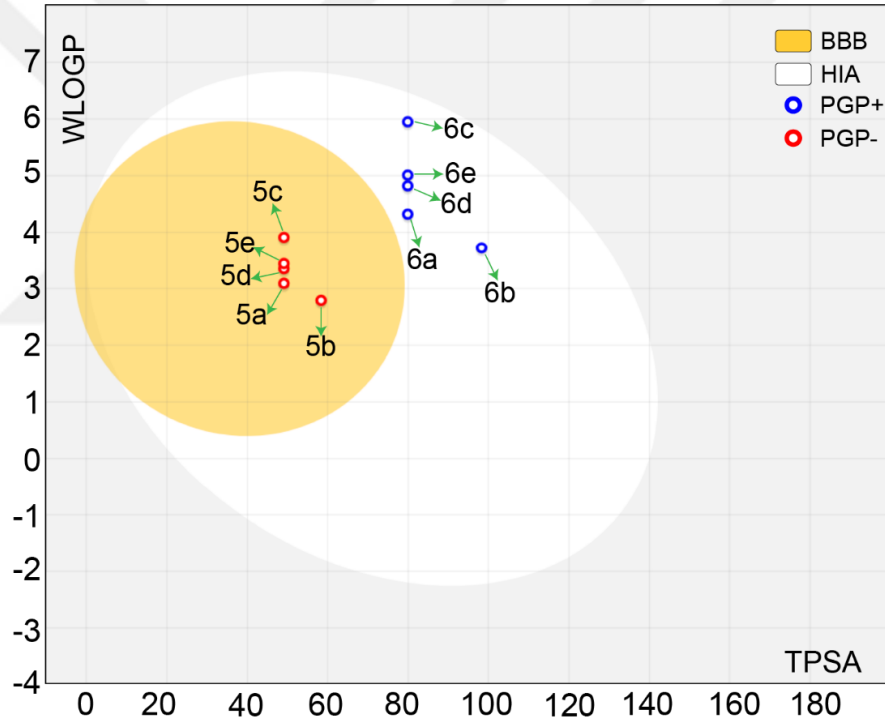
Şekil 4.32 Klor Fenol serisi bileşiklerin biyoyararlanım radar grafikleri.



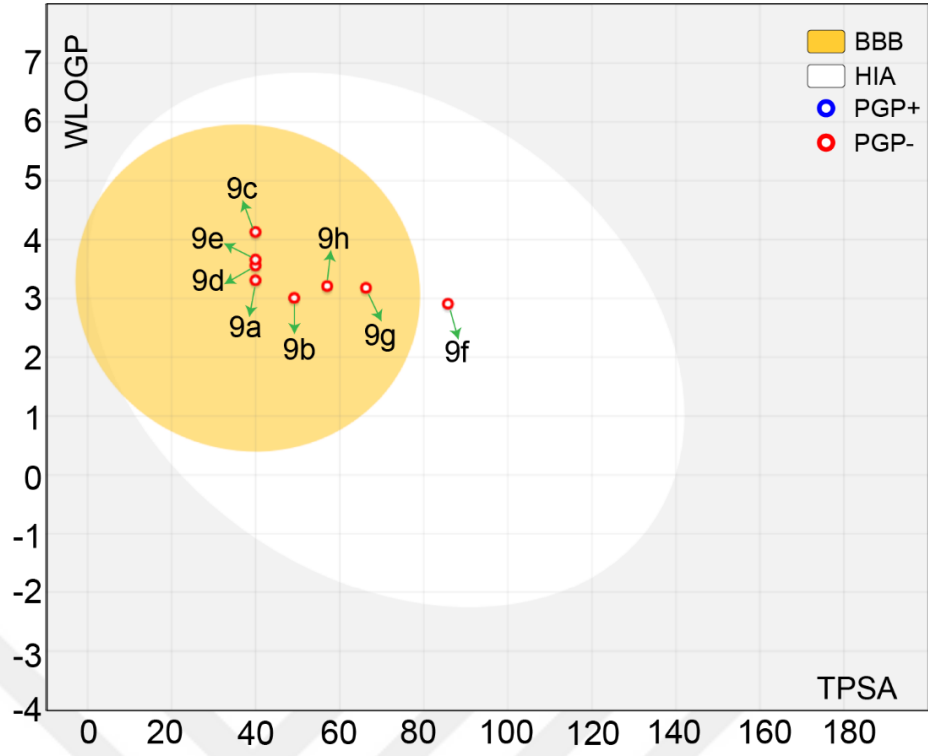
Şekil 4.33 Nitro Fenol serisi bileşiklerin biyoyararlanım radar grafikleri.

Bir ilaç adayı molekülünün lenfatik ve kan dolaşımına girişi, molekülün boyutu, moleküler ağırlığı, hidrofilik ve lipofilik yapısı ve yüzey alanı ve polaritesi dahil olmak üzere çeşitli özelliklerden etkilenir. Bileşiklerin haşlanmış yumurta diyagramları **Şekil 4.34-38** aralığındaki şekillerde gösterilmektedir. Bu diyagramın odak noktası, iki önemli ADME yeteneğini aynı anda tahmin etmek için basit bir tekniktir: beyin erişimi ve pasif gastrointestinal emilim (HIA) (BBB: Kan-Beyin Bariyeri). Bu kategorizasyon modeli, sadece iki fizikokimyasal tanımlayıcı (sırasıyla lipofiliklik ve görünür polarite için WLOGP ve TPSA) kullanmasına rağmen istatistiksel anlamlılık ve esneklik için dikkatlice oluşturulmuştur [259]. Haşlanmış yumurta grafiğindeki gri, beyaz ve sarı (yumurta sarısı) bölgeler sınırlarla ayrılmıştır. Hiçbir bölge diğerine bağımlı değildir. Dış gri alandaki bileşikler, minimum emilim ve sınırlı BBB penetrasyonunu gösteren özelliklere sahiptir. Diyagramdaki mavi noktalar P-glikoprotein'in merkezi sinir sisteminden atması öngörülen molekülleri temsil ederken, kırmızı noktalar atılması öngörülmeyen molekülleri temsil etmektedir. Başka bir ifadeyle mavi noktalar (PGP+), P-gp aktif olarak substratı olduğunu

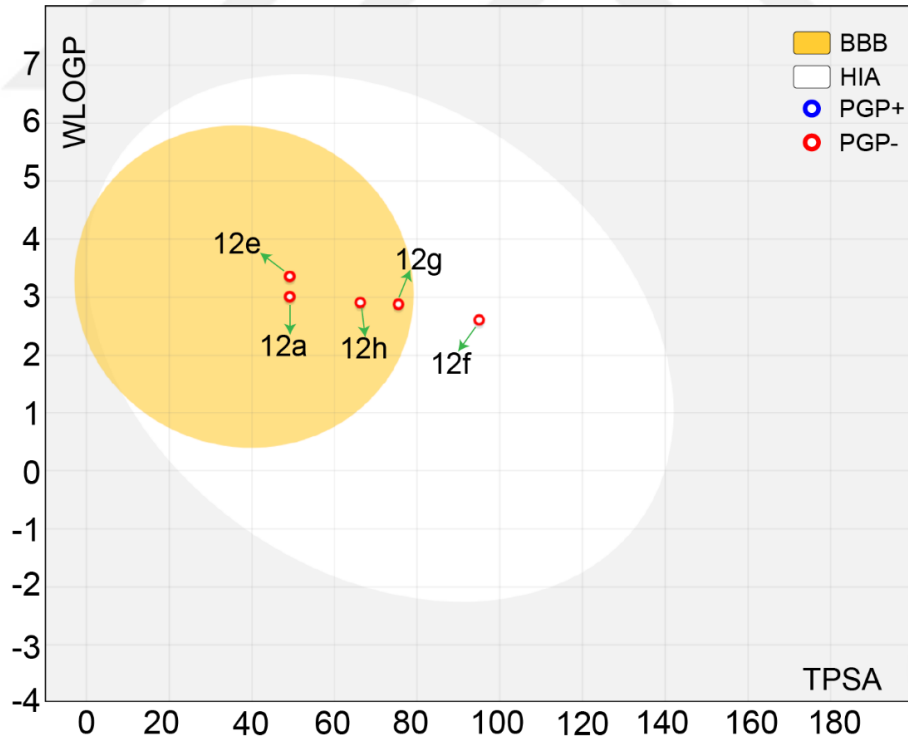
ve kırmızı noktalar (PGP-) P-gp'nin substratı olmadığını göstermektedir. Beyaz alandaki bu noktalar, moleküllerin gastrointestinal sistemde iyi emildiğini ancak kan-beyin bariyerini geçemediğini gösterir. Bu noktalar sarı alandaysa, bileşiklerin gastrointestinal sistemden yüksek oranda emildiği ve kan-beyin bariyerinden hızlı bir şekilde geçtiği anlamına gelir. Sentetik bileşiklerin haşlanmış yumurta diyagramları analiz edildiğinde, hiçbir bileşik dış gri alanda yer almadığı için gastrointestinal sistemde yüksek emilimleri oldukları öngörülmüştür. Genel olarak tüm moleküller ilaç adaylarında tanımlanan sınırlar dahilindeki aralıkta konumlandırılmıştır. ADME verilerinden elde edilen parametreler RO5 kılavuzları ile değerlendirildiğinde ve bileşiklerin ön ilaç olarak potansiyel farmakolojik etkileri hesaplanan emilim değerlerine dayandırıldığında oral biyoyararlanımın iyi bir şekilde ortaya çıkması beklenebilir.



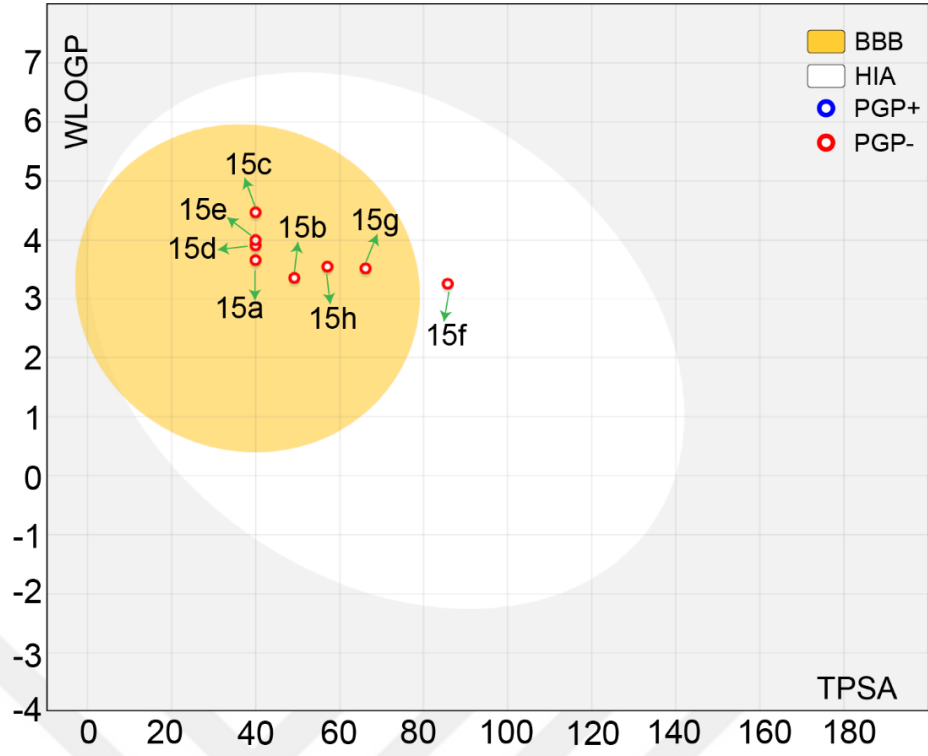
Şekil 4.34 Hidrokinon serisi bileşiklerin haşlanmış yumurta diyagramı.



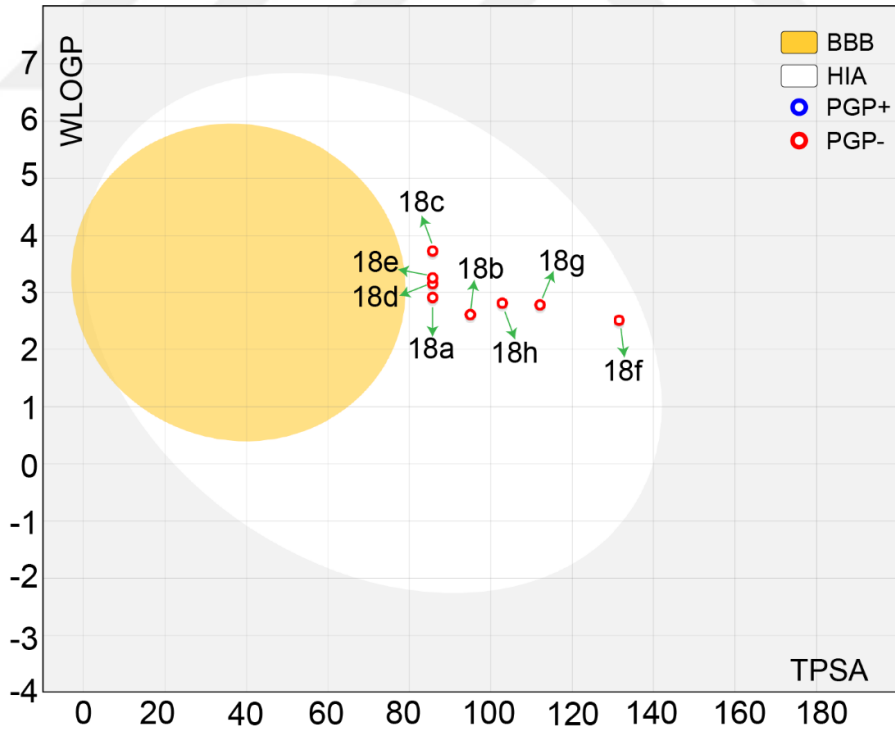
Şekil 4.35 Metil Fenol serisi bileşiklerin haşlanmış yumurta diyagramı.



Şekil 4.36 Metoksi Fenol serisi bileşiklerin haşlanmış yumurta diyagramı.



Şekil 4.37 Klor Fenol serisi bileşiklerin haşlanmış yumurta diyagramı.



Şekil 4.38 Nitro Fenol serisi bileşiklerin haşlanmış yumurta diyagramı.

Bileşiklerin ADME özelliklerine ek olarak, toksisite profilleri de in silico olarak araştırılmıştır. Bu bilgileri elde etmek için pkCSM web aracı kullanılmıştır [238]. Bu araç bileşiklerin öldürücü doz (LD50), AMES Toksisitesi, hERG-I ve hERG-II inhibitörü, insan maksimum tolere edilen dozu, LOAEL, cilt hassasiyeti, T. pyriformis toksisitesi, Hepatotoksisite ve Minnow toksisitesini tahmin edebilmektedir. Hidrokinon temelli bileşikler için analiz sonuçları **Çizelge 4.14**'te, fenol temelli bileşikler için analiz sonuçları ise **Çizelge 4.15**'te verilmiştir.

AMES testi, bir bileşiğin mutajenik potansiyelini belirlemek için bakteri bazlı bir yöntemdir. Pozitif bir test, maddenin mutajenik olduğunu ve kansere neden olabileceğini ortaya koymaktadır. AMES sonuçlarının iki bileşik dışında (**9f** ve **15f**) negatif olacağı tahmin edilmiştir. Tavsiye edilen maksimum tolere edilen doz (MRTD), kimyasalların insanlar için tehlikeli seviye eşiğini ölçer. Belirli bir madde için MRTD değerinin $\leq 0,477 \log(\text{mg/kg/gün})$ olması düşük, bu değer $> 0,477 \log(\text{mg/kg/gün})$ olması ise yüksek olarak kabul edilir. **12h, 5d, 12c, 5a, 5e, 5c, 12b, 6c, 12g, 5b, 6a, 6d, 6e,** ve **6b** dışındaki bileşikler için bu değer sınırın altında kalmıştır.

hERG I ve II İnhibitörleri, hERG (insan Ether-go-go-Related Gen) tarafından kodlanan potasyum kanallarının inhibisyonu, ölümcül ventriküler aritmiye yol açan uzun QT sendromunun gelişiminin ana nedenidir. hERG kanallarının inhibisyonu birçok bileşiğin ilaç pazarından çekilmesine neden olmuştur. Bu değerler, hERG I için incelenen tüm bileşiklerde hERG II içinse **18g, 12h, 5d, 12c, 5a, 5e, 5c, 12b, 6c, 12g, 5b, 6a, 6d, 6e** ve **6b** dışındaki bileşikler için negatif olarak tahmin edilmiştir.

Belirli bir bileşiğin tehlikeli potansiyeli, kullanımından önce test edilmeli ve analiz edilmelidir. Ölümcül doz değerleri (LD50), çeşitli maddelerin toksisitesini değerlendirmek için kullanılabilecek yaygın bir akut toksisite ölçüsüdür. LD50, aynı anda verildiğinde bir dizi test hayvanının %50'sini öldüren kimyasal miktardır. LD50 değerlerinin tüm bileşikler için 1.895- 3.071 mol/kg aralığında olduğu tahmin edilmiştir. Bileşiklerin LOAEL değerleri ise 0.24 – 1.801 log mg/kg_bw/gün olacağı tahmin edilmiştir. İlaç kaynaklı karaciğer hasarı, ilaç yıpranmasının önemli bir kaynağı ve ilaç geliştirme için kritik bir güvenlik endişesidir. Bir kimyasal, karaciğer fonksiyonunun azalmasıyla güçlü bir şekilde bağlantılı en az bir klinik veya fizyolojik karaciğer vakasına neden oluyorsa hepatotoksik olarak kategorize edilebilir. **15e, 15c, 15f, 15d, 15b, 15h, 9e, 15a, 9f, 9d, 9a** ve **9c** dışındaki bileşiklerin hepatotoksisite gösterebileceği tahmin edilmiştir. Dermal olarak uygulanan ürünler cilt hassasiyetine neden olma potansiyeline sahiptir.

Farmakolojik ilaç formunun vücuda dermal olarak girdiği göz önüne alındığında, tüm bileşiklerin cilt hassasiyetine neden olmayacağı beklenmektedir. Bununla birlikte, bu bileşiklerin hiçbiri 0,5 mM olması gereken çok düşük Minnow toksisitesine neden olmamıştır.

Çizelge 4.14 ve **Çizelge 4.15**'deki toksisite tahminleri genel anlamda yorumlandığında: **5a-e** ve **6a-e** bileşikleri yüksek hepatotoksisite potansiyeli (Hepatotoksisite sütununda Evet) ve *T. pyriiformis* için orta derecede toksisite (0,285-0,538 arasında değerler) göstermektedir. **9a, 9d, 9e, 9c, 9h** bileşikleri de çeşitli tahmin puanlarına göre düşük toksisite potansiyeli göstermektedir. **15a-h** bileşikleri genel olarak düşük toksisite tahminlerine sahiptir. **18a-h** bileşikleri sürekli olarak daha yüksek toksisite tahminlerine sahiptir. Tamamının AMES mutajenik, hepatotoksik olduğu ve daha güvenli bileşiklere kıyasla daha negatif minnow toksisite değerlerine sahip olduğu tahmin edilmektedir. Bileşik **6c** en yüksek tahmin edilen oral sıçan kronik toksisitesine sahiptir (en düşük LOAEL değeri 0,446). Bileşik **9f** ve **15f**, kendi gruplarında AMES mutajenik olduğu tahmin edilen tek bileşiklerdir.

Özet olarak, bu in silico tahminlerine dayanarak, **9a, 9c, 9d, 9e, 9h** ve **15a-h** bileşikleri bu setin en düşük toksisite potansiyeline sahip olduğu görülmektedir. **18a-h** ve **6c** bileşikleri tahmin edilen en yüksek toksisite skorlarını göstermektedir. Ancak bu hesaplama tahminlerini doğrulamak için in vitro/in vivo çalışmalara ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

Çizelge 4.14 Hidrokinon temelli bileşiklerin in siliko toksisite tahmin sonuçları.

Bileşik	AMES toxicity	Max. tolerated dose	hERG I inhibitor	hERG II inhibitor	Oral Rat Acute Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	Hepatotoxicity	Skin Sensitization	T.Pyriiformis toxicity	MinHayırw toxicity
5a	Hayır	0.541	Hayır	Evet	1.902	1.635	Evet	Hayır	0.538	-0.772
5b	Hayır	0.713	Hayır	Evet	2.058	1.635	Evet	Hayır	0.394	-0.918
5c	Hayır	0.613	Hayır	Evet	2.045	1.651	Evet	Hayır	0.53	-1.597
5d	Hayır	0.527	Hayır	Evet	1.942	1.463	Evet	Hayır	0.5	-0.656
5e	Hayır	0.546	Hayır	Evet	2.001	1.408	Evet	Hayır	0.525	-0.99
6a	Hayır	0.792	Hayır	Evet	2.794	0.694	Evet	Hayır	0.285	-2.144
6b	Hayır	0.824	Hayır	Evet	2.861	0.49	Evet	Hayır	0.285	-2.831
6c	Hayır	0.674	Hayır	Evet	3.071	0.446	Evet	Hayır	0.285	-4.512
6d	Hayır	0.8	Hayır	Evet	2.803	0.443	Evet	Hayır	0.285	-2.099
6e	Hayır	0.803	Hayır	Evet	2.767	0.24	Evet	Hayır	0.285	-2.579

Çizelge 4.15 Fenol temelli bileşiklerin in siliko toksisite tahmin sonuçları.

Bileşik	AMES toxicity	Max. tolerated dose	hERG I inhibitor	hERG II inhibitor	Oral Rat Acute Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	Hepatotoxicity	Skin Sensitization	T.Pyiformis toxicity	MinHayırw toxicity
9a	Hayır	0.107	Hayır	Hayır	1.895	1.696	Hayır	Hayır	0.728	-0.043
9b	Hayır	0.297	Hayır	Hayır	2.1	1.4	Evet	Hayır	0.563	-0.376
9c	Hayır	0.359	Hayır	Hayır	2.061	1.801	Hayır	Hayır	0.773	-1.377
9d	Hayır	0.289	Hayır	Hayır	2.056	1.356	Hayır	Hayır	0.556	-0.081
9e	Hayır	0.114	Hayır	Hayır	1.976	1.207	Hayır	Hayır	0.74	-0.26
9f	Evet	0.042	Hayır	Hayır	2.715	1.336	Hayır	Hayır	0.574	-0.924
9g	Hayır	0.311	Hayır	Hayır	2.142	1.346	Evet	Hayır	0.474	-0.183
9h	Hayır	0.191	Hayır	Hayır	2.036	1.418	Evet	Hayır	0.602	-0.265
12a	Hayır	0.455	Hayır	Hayır	2.001	1.592	Evet	Hayır	0.511	-0.389
12e	Hayır	0.46	Hayır	Hayır	2.094	1.365	Evet	Hayır	0.5	-0.607
12f	Evet	0.186	Hayır	Hayır	2.578	1.309	Evet	Hayır	0.396	-1.205
12g	Hayır	0.692	Hayır	Evet	2.268	1.601	Evet	Hayır	0.34	-0.768
12h	Hayır	0.515	Hayır	Evet	2.046	1.508	Evet	Hayır	0.413	-0.267
15a	Hayır	0.114	Hayır	Hayır	1.976	1.207	Hayır	Hayır	0.74	-0.26
15b	Hayır	0.307	Hayır	Hayır	2.19	1.174	Hayır	Hayır	0.555	-0.594
15c	Hayır	0.36	Hayır	Hayır	2.152	1.033	Hayır	Hayır	0.772	-1.594
15d	Hayır	0.298	Hayır	Hayır	2.144	1.129	Hayır	Hayır	0.548	-0.298
15e	Hayır	0.121	Hayır	Hayır	2.053	0.98	Hayır	Hayır	0.739	-0.478
15f	Evet	0.046	Hayır	Hayır	2.802	1.109	Hayır	Hayır	0.561	-1.142
15g	Hayır	0.323	Hayır	Hayır	2.229	1.119	Evet	Hayır	0.463	-0.4
15h	Hayır	0.201	Hayır	Hayır	2.123	1.191	Hayır	Hayır	0.597	-0.482
18a	Evet	0.247	Hayır	Hayır	2.678	1.558	Evet	Hayır	0.419	-1.875
18b	Evet	0.409	Hayır	Hayır	2.541	1.559	Evet	Hayır	0.333	-2.02
18c	Evet	0.222	Hayır	Hayır	2.733	1.569	Evet	Hayır	0.397	-2.7
18d	Evet	0.216	Hayır	Hayır	2.711	1.386	Evet	Hayır	0.399	-1.759
18e	Evet	0.247	Hayır	Hayır	2.751	1.331	Evet	Hayır	0.411	-2.093
18f	Evet	0.045	Hayır	Hayır	2.775	0.766	Evet	Hayır	0.43	-1.262
18g	Evet	0.428	Hayır	Evet	2.474	1.565	Evet	Hayır	0.313	-2.253
18h	Evet	0.228	Hayır	Hayır	2.756	1.484	Evet	Hayır	0.372	-1.567

4.8 Moleküler yerleştirme sonuçları

Moleküler yerleştirme yoluyla hesaplamalı modelleme, bağlanma afinitesini, en kararlı protein-ligand komplekslerini ve etkileşim modunu tahmin etmede çok önemlidir [261,262]. Ayrıca, moleküler yerleştirme, ilaçların ve ilaç adaylarının bağlanma mekanizmasına ilişkin bilgiler sağlayarak yeni ve etkili bileşiklerin tasarımına yardımcı olabilir [263–265]. Bileşiklerin moleküler yerleştirme çalışmalarında AChE PDB ID: 4EY7 ve BuChE (PDB ID: 4BDS) proteinleri kullanılmıştır.

4EY7'nin yapısında donepezil enzim ile kompleks halindedir (**Şekil 4.39**). AChE kristal yapısındaki iki ana bağlanma bölgesi aktif katalitik bölge (CAS) ve periferik anyonik bölgedir (PAS). Bu iki bölge arasındaki boşluk enzimin aktif bölge cebi olarak adlandırılır ve sentetik bileşikler için moleküler yerleştirme çalışmaları yapmak için kullanılabilir. Bu bölge bir kapı olarak düşünüldüğünde, aktif bölge (CAS) kapının tabanında yer alır ve (PAS) kapı girişinin yakınında, CAS'tan yaklaşık 15 Å uzaklıktadır [266–268]. CAS bölgesi TRP86, TYR133, GLU202, SER203, TYR337, PHE338 ve HIS447 amino asit kalıntılarından oluşurken; PAS'da tanımlanan kritik amino asit kalıntıları TYR72, ASP74, TYR124, TRP286, PHE295 ve TYR341'dir.

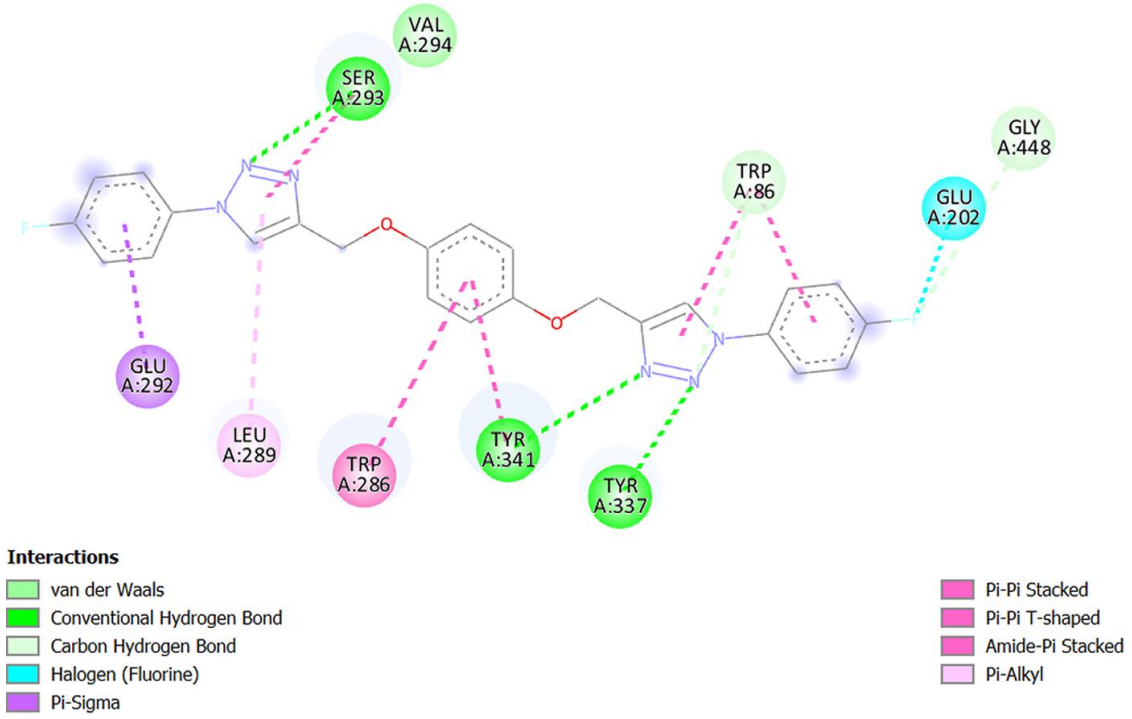
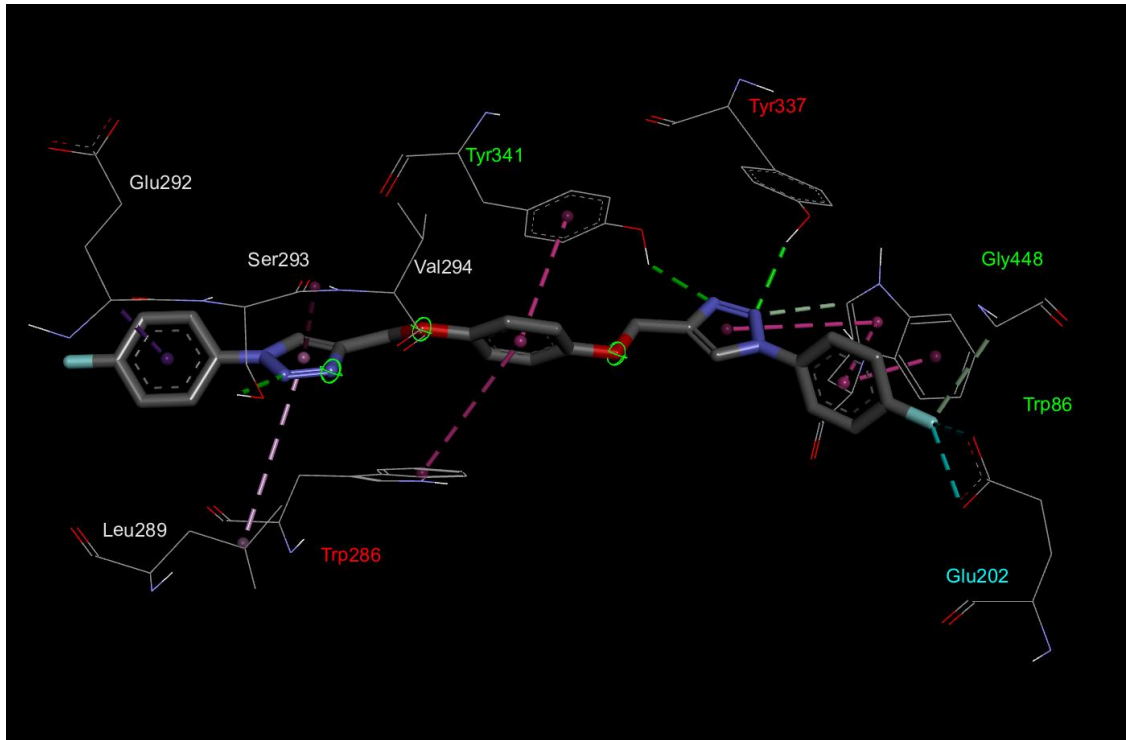
4BDS yapısında takrin enzim ile kompleks halindedir (**Şekil 4.40**). İnsan butirilkolinesteraz (hBuChE) ve insan asetilkolinesteraz (hAChE) CAS ve PAS bölgeleri benzerdir, ancak bazı temel farklılıklar vardır. hBuChE CAS bölgesi, hAChE CAS bölgesinden daha hidrofobiktir. Bunun nedeni, hBuChE CAS bölgesinde daha fazla aromatik amino asit bulunmasıdır. hBuChE PAS bölgesi de hAChE PAS bölgesinden daha hidrofiliktir. Bunun nedeni, hBuChE PAS bölgesinde daha fazla polar amino asit bulunmasıdır [269].

Çizelge 4.16 Bileşiklerin AChE (4EY7) enzimi için moleküler yerleştirme sonuçları.

Bileşik	Bağlanma Skoru (kcal/mol)	Bağ Türü	Etkileşime katılan amino asitler
5d	-10.1	C-HB, HB, HP	TRP86, TYR337, TYR341, TRP286, VAL294, PHE297
6d	-12.0	C-HB, HB, HP, HL	TRP86, TYR337, TYR341, TRP286, VAL294, GLU202, GLY448, SER293, GLU292, LEU289,
9g	-11.0	HB, HL, HP	TRP86, ARG296, TYR341, TRP286, PHE295
12a	-10.8	HP	TRP86, VAL294, TYR341, TRP286
15b	-10.7	C-HB, HB, HP, HL	TRP86, GLU202, TYR341, TRP286, VAL 294
18e	-10.9	HB, HP	TRP86, TYR133, TYR341, TRP286, PHE295, VAL 294
DP	-12.2	HB, HP	TRP286, SER293, TYR72, PHE295, TYR341, TYR337, PHE338, TRP86

Anahtar: HB:hydrogen bond; C-HB: Carbon-Hydrogen Bond, HP:Hydrophobic interaction, HL:Halogen DP:Donepezil

Moleküler yerleştirme sonuçlarına göre AChE için en yüksek bağlanma skorunu -12.0 kcal/mol ile **6d** bileşiği sergilemiştir. Referans bileşik Donepezil ise -12.2 kcal/mol bağlanma enerjisine sahiptir. Sonuçlar Donepezil'in AChE'nin aktif bölgesi ile üç ana bileşeni olan benzil, piperidinin azot dimetoksindanon kısımları üzerinden etkileşime girdiğini ortaya koymaktadır. PAS, CAS ve orta geçit bölgelerini çevreleyen amino asitler, oksianyonik delik, açıl cebi ve katalitik üçlü (serin, histidin ve glutamat) gibi çeşitli alt bölgeler içerir. Bu bölgelerdeki amino asitler substrat seçiciliğinden ve inhibitör bileşiğin aktif bölgeye kararlı bir şekilde bağlanmasından sorumludur [266,270]. Donepezilde olduğu gibi diğer bileşikler de kararlı bir şekilde bağlanma bölgesinde güçlü etkileşimler kurarak kararlı kompleks yapılar oluşturmuştur. Yerleştirme sonucu en yüksek çıkan **6d** bileşiğinin detaylı bağlanma analizine ait görsel 2D ve 3D olarak **Şekil 4.41**'de verilmiştir. **6d** bileşiğinin moleküler simülasyon etkileşimi incelendiğinde hidrofobik ve H-bağı etkileşimlerinin baskın olduğu görülecektir. Bu etkileşimde 4EY7 proteininin aktif bölgesinde sıkıca yerleşmiş bu bölgede yer alan kritik amino asitler SER293, TYR337, TYR341, TRP86, GLY 448 ile **6d** bileşiğinin yapısında bulunan triazol halkalarındaki N atomları arasında -H bağları oluşmuştur. Bununla birlikte moleküldeki aromatik halkalar ile TRP286, TRP86, GLU292, LEU289, VAL294, SER293 amino asitleri arasında π - π istiflenmesi, π - π T-istiflenmesi, alkil ve π alkil gibi hidrofobik etkileşimler meydana gelmiştir.



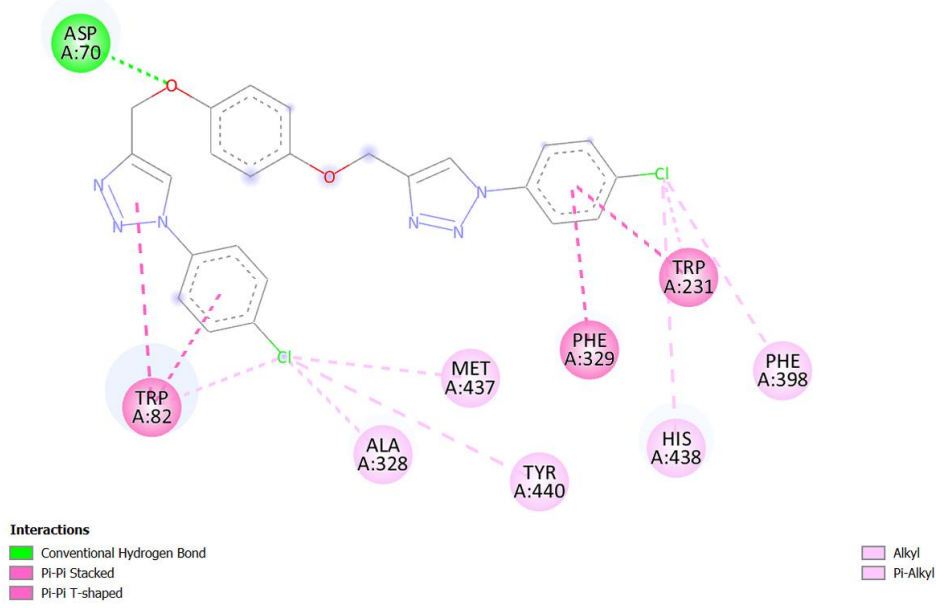
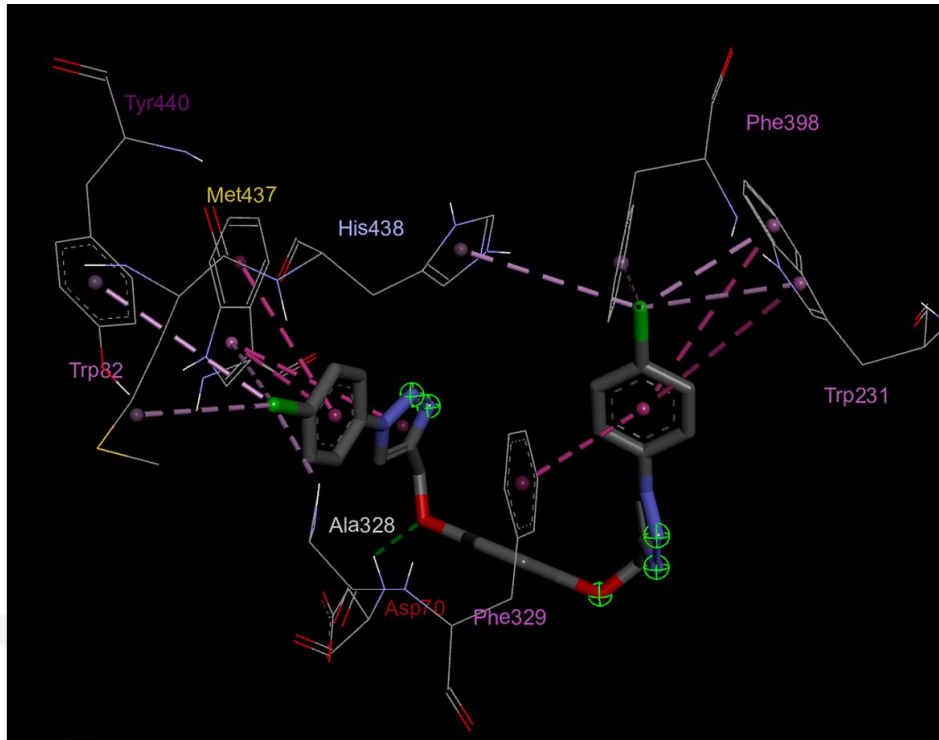
Şekil 4.41 6d bileşiğinin AChE'nin aktif bölgesindeki etkileşimleri.

Çizelge 4.17 BuChE (4BDS) enzimi için moleküler yerleştirme sonuçları.

Bileşik	Bağlanma Skoru (kcal/mol)	Bağ Türü	Etkileşime katılan amino asitler
5a	-8.7	HP	TRP82, HIS438, TYR332, PRO285
6e	-11.0	HB, HP	ASP70, TRP82, MET437, TYR440, PHE329, TRP231, HIS438, PHE398, ALA328, TRP82
9g	-8.8	C-HB, HP	TRP82, HIS438, TYR332, PRO285
12h	-8.6	HB, HP	TRP82, HIS438, TYR332, PHE329, ALA328,
15g	-8.6	HP	TRP82, TYR332, PRO285
18h	-8.9	C-HB, HP, hb	TRP82, HIS438, TYR332, PHE329, ALA328, SER198, TYR128
Takrin	-8.2	HP	TRP82, HIS438, ALA328

Anahtar: HB:hydrogen bond; C-HB: Carbon-Hydrogen Bond, HP:Hydrophobic interaction, HL:Halogen

BuChE (4BDS) ile yapılan moleküler yerleştirme işleminde tüm bileşikler referans bileşik olan Takrin'e kıyasla daha fazla bağlanma afinitesi sergilemiştir. Elde edilen sonuçlara göre en yüksek bağlanma afinitesi -11.0 kcal/mol ile **6e** bileşiği için gerçekleşmiş, detaylı bağlanma analizine ait görsel 2D ve 3D olarak **Şekil 4.42**'de verilmiştir. **6e** bileşiği ile BuChE arasında oluşan kompleks yapının bağlanma türleri incelendiğinde bileşiğin eterik metilen köprüsünde bulunan O atomu ile, enzimin bağlanma cebinin girişi olarak tanımlanabilecek kalıntılardan biri olan ASP70 amino asidi arasında -H bağı etkileşimi gerçekleşmiştir. Bunun yanında BuChE aktif bölgesinde bulunan kritik amino asitler TRP82, TRP231, PHE329 **6e** bileşindeki triazol halkası ve aromatik halkalarla π - π istiflenmesi ve π - π T-istiflenmesi gibi hidrofobik etkileşimler oluşturmuşlardır. Bileşiğin yapısının her iki ucunda bulunan Cl atomları ise MET437, ALA328, TYR440, HIS438, PHE398 ve TRP231 gibi amino asitlerle alkil ve π alkil etkileşimleri gerçekleştirmişlerdir. Moleküler yerleştirme çalışmaları için genel bir değerlendirme yapıldığında her iki enzim için bileşiklerin aktif bölgede kritik amino asitlerle güçlü bağlanma etkileşimleri sergilediğini söylemek mümkündür.



Şekil 4.42 6e bileşiğinin BuChE'nin aktif bölgesindeki etkileşimleri.

5 SONUÇ VE ÖNERİLER

Doktora tez çalışması kapsamında, hidrokinon ve fenol temelli toplam 39 farklı 1,2,3-triazol hibrit yapılar [(5a-e), (6a-e), (9a-h), (12a,12e-h), (15a-h) ve (18a-h)]

sentezlenmiştir. 1,2,3-triazol iskeleti içeren bu türevler, 4- pozisyonunda farklı fonksiyonel gruplar barındıran arilazid bileşikler (4a-h) ile oksialkin bileşiklerinin (2, 8, 11, 14, 17) “klik reaksiyonu” sonucunda sentezlenmiştir.

Triazol iskeletine sahip moleküllerin genel olarak çeşitli ve ilginç biyolojik aktiviteler göstermeleri nedeniyle sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin anti-alzheimer aktiviteleri ve antioksidan aktiviteleri incelenmiştir.

Hibrit iskelete bağlı fonksiyonel gruplara göre sınıflandırma yapıldığında altı farklı yapıya sahip olan yeni sentezlenen 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazoller, kendi içerisinde gruplandırılmıştır.

Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanım potansiyellerinin araştırılması amacıyla sentezlenen yeni ilaç aday molekülleri olan 1,2,3-triazol bileşiklerinin AChE ve BuChE enzimlerine karşı kolinesteraz inhibe edici aktiviteleri incelenmiştir. Standart bileşikler olarak piyasada hali hazırda mevcut olan Galantamin ve Donepezil kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin belirlenen enzim inhibisyon aktiviteleri sonucunda yapısında propargil grubu içeren 5a-e bileşikler arasında en yüksek AChE aktivitesine sahip olan bileşiğin *para* pozisyonunda -F bulunan 5d ($IC_{50}=1.71 \mu M$) bileşiği olduğu gözlenmiştir. Bu bileşik aynı zamanda standart olarak kullanılan Galantamin ve Donepezilden bile neredeyse 5 kat daha iyi aktivite sergilemiştir.

Süstitüe fenolden yola çıkılarak elde edilen konjugat türevleri arasından AChE'ye karşı standart bileşiklerden bile neredeyse 6 kat daha yüksek aktivite gösteren bileşik 4-nitro fenol temelli yapısında -Cl fonksiyonel grubu bulunan 18e ($IC_{50}=1.56 \mu M$) bileşiğidir. Yapısında -CH₃ grubu ihtiva eden 4-metil fenol temelli 9g bileşiği de standart ilaçlardan yine 6 kat daha yüksek aktivite sergilemiştir. Bu sırayı $IC_{50}=2.03 \mu M$ değeri ile AD tedavisinde hali hazırda kullanılmakta olan Galantamin ve Donepezil'den neredeyse 4 kat daha yüksek aktivite ile 4-klor fenol temelli 15b bileşiği takip etmektedir.

Elde edilen 1,2,3-triazol bileşiklerinin BuChE'ye karşı sergiledikleri inhibisyon değerlerine baktığımızda, yapısında keton grubu barındıran 4-nitro fenol temelli 18h bileşiği $IC_{50}=11.13 \mu M$ inhibisyon değeri ile tüm moleküller arasında en iyi aktiviteyi sergilemiştir. Yine $IC_{50}=11.4 \mu M$ değeri ile 12h bileşiği de önemli ölçüde inhibisyon göstermiştir. Bu inhibisyon değerlerini kontrol ilaçlar olan Galantamin ($IC_{50}=18.13 \mu M$) ve Donepezil

(IC₅₀=11.6 µM) ile kıyaslayacak olursak Galantaminden daha yüksek, Donepezil ile de eşdeğer ölçütte inhibisyon aktivitesi gösterdikleri belirlenmiştir.

Tez kapsamında elde edilen tüm bileşiklerin serbest radikal giderme çalışmaları, antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan DPPH• ve ABTS•⁺ radikal giderme yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Tüm bileşiklerin DPPH• ve ABTS•⁺ radikal giderme çalışmalarında referans bileşikler olarak **askorbik asit** ve **β-karoten** kullanılmıştır. Hidrokinon ve fenol temelli bileşiklerin DPPH• radikal giderme aktivite bulguları kendi aralarında kıyaslandığında, hidrokinon çekirdekli moleküller elektron sağlayıcı fonksiyonel grupları barındırmaktadır ve aralarında standart **askorbik asit**'ten sonra en yüksek süpürme aktivitesini simetrik triazol halkasına sahip **6b** bileşiği sergilemiştir. Fenol çekirdeğine sahip hibrit bileşikler arasında en yüksek süpürme etkisini gösteren bileşik ise 4-nitro fenol temelli **18f** bileşiğidir. **6b**, **6e**, **12e**, **18f** ve **18g** bileşiklerinin **β-kroten**'den daha yüksek aktivite göstermeleri, bu iskelete sahip bileşiklerin antioksidan ajanı olarak kullanılabilirlikleri ihtimallerini artırmaktadır.

Sentezlenen bileşiklerin detaylı olarak ADMET analizleri gerçekleştirilmiş ve genel olarak yüksek bir biyoyararlanım profiline sahip oldukları bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar moleküler yerleştirme çalışmalarıyla desteklenmiş ve yerleştirme çalışmalarından elde edilen sonuçlar, bileşiklerin yüksek bağlanma afinitelerine sahip olduğunu ve in vitro enzim aktivitesi deneylerinden elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Elde edilen bulgular, sentezlenen 1,2,3-triazol bileşiklerinden çoğunun standart ilaçlardan çok daha yüksek enzim inhibisyon aktivitesi sergilemelerinden dolayı Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere yeni inhibitörlerin geliştirilmesi için umut vadetmektedirler.

KAYNAKLAR

- [1] A.H. Bayat, Tıp tarihi, İstanbul, 2016.
- [2] akbulut 2014, (n.d.).
- [3] T. Fakültesi, T. Biyoloji, A. Dalı, H.N. Eğitim, A. Hastanesi, İ.: Solmaz, E. Kırıkkale, Ü. Tıp, F. Temel, T. Bilimleri, B. Kırıkkale, Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Kırıkkale Üniversitesi, 2009.
- [4] D. Peters, J. Donaldson, T. Chaussalet, S. Toffa, J. Whitehouse, D. Carroll, P. Barry, Time for a New Approach for Reporting Herbal Medicine Adverse Events?, 2003. www.naturaldatabase.com.
- [5] J.B. Calixto, Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents), 2000.
- [6] Mukhtyar.S. Saini, A. Kumar, J. Dwivedi, R. Singh, a Review : Biological Significances of Heterocyclic Compounds ., 2013.
- [7] P. Arora, V. Arora, H.S. Lamba, D. Wadhwa, IMPORTANCE OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY: A REVIEW, IJPSR. 3 (2012) 2947–2954. www.ijpsr.com (accessed October 4, 2023).
- [8] S. Siddiquee, Recent Advancements on the Role and Analysis of Volatile Compounds (VOCs) from Trichoderma, in: Biotechnology and Biology of Trichoderma, Elsevier B.V., 2014: pp. 139–175. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59576-8.00011-4>.
- [9] L. Wang, Y. Tang, Cycloisomerization of Pyridine-Substituted Propargylic Alcohols or Esters To Construct Indolizines and Indolizinones, European J Org Chem. 2017 (2017) 2207–2213. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201601530>.
- [10] A.W. Czarnik, Guest Editorial, Acc Chem Res. 29 (1996) 112–113. <https://doi.org/10.1021/ar950256n>.
- [11] A. Mermer, T. Keles, Y. Sirin, Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review, Bioorg Chem. 114 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105076>.
- [12] S. Wang, X.H. Yuan, S.Q. Wang, W. Zhao, X.B. Chen, B. Yu, FDA-approved pyrimidine-fused bicyclic heterocycles for cancer therapy: Synthesis and clinical application, Eur J Med Chem. 214 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113218>.

- [13] P. Bhutani, G. Joshi, N. Raja, N. Bachhav, P.K. Rajanna, H. Bhutani, A.T. Paul, R. Kumar, U.S. FDA Approved Drugs from 2015-June 2020: A Perspective, *J Med Chem.* 64 (2021) 2339–2381. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01786>.
- [14] A. Mermer, H. Bayrak, Y. Şirin, M. Emirik, N. Demirbaş, Synthesis of novel Azol- β -lactam derivatives starting from phenyl piperazine and investigation of their antiurease activity and antioxidant capacity comparing with their molecular docking studies, *J Mol Struct.* 1189 (2019) 279–287. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.039>.
- [15] P. Das, M.D. Delost, M.H. Qureshi, D.T. Smith, J.T. Njardarson, A Survey of the Structures of US FDA Approved Combination Drugs, *J Med Chem.* 62 (2019) 4265–4311. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01610>.
- [16] A. Mermer, O. Faiz, A. Demirbas, N. Demirbas, M. Alagumuthu, S. Arumugam, Piperazine-azole-fluoroquinolone hybrids: Conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity screening and molecular docking studies, *Bioorg Chem.* 85 (2019) 308–318. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.009>.
- [17] A. Mermer, N. Demirbas, A. Demirbas, N. Colak, F.A. Ayaz, M. Alagumuthu, S. Arumugam, Synthesis, biological activity and structure activity relationship studies of novel conazole analogues via conventional, microwave and ultrasound mediated techniques, *Bioorg Chem.* 81 (2018) 55–70. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.07.036>.
- [18] A. Mermer, N. Demirbaş, Y. Şirin, H. Uslu, Z. Özdemir, A. Demirbaş, Conventional and microwave prompted synthesis, antioxidant, anticholinesterase activity screening and molecular docking studies of new quinolone-triazole hybrids, *Bioorg Chem.* 78 (2018) 236–248. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.03.017>.
- [19] W. Jia-Jie, Y. Zhu, Z.P. Zhan, The Synthesis of Aromatic Heterocycles from Propargylic Compounds, *Asian J Org Chem.* 1 (2012) 108–129. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201200053>.
- [20] R.J. Detz, H. Hiemstra, J.H. Van Maarseveen, Catalyzed propargylic substitution, *European J Org Chem.* (2009) 6263–6276. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200900877>.
- [21] B. Ngameni, K. Cedric, A.T. Mbaveng, M. Erdoğan, I. Simo, V. Kuete, A. Daştan, Design, synthesis, characterization, and anticancer activity of a novel series of O-substituted chalcone derivatives, *Bioorg Med Chem Lett.* 35 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127827>.

- [22] D. V. Kuklev, A.J. Domb, V.M. Dembitsky, Bioactive acetylenic metabolites, *Phytomedicine*. 20 (2013) 1145–1159.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.06.009>.
- [23] A. Siddiq, V. Dembitsky, Acetylenic Anticancer Agents, *Anticancer Agents Med Chem*. 8 (2008) 132–170. <https://doi.org/10.2174/187152008783497073>.
- [24] S. Deng, Y. Wang, T. Inui, S.-N. Chen, N.R. Farnsworth, S. Cho, S.G. Franzblau, G.F. Pauli, Anti-TB polyynes from the roots of *Angelica sinensis*, *Phytotherapy Research*. 22 (2008) 878–882. <https://doi.org/10.1002/ptr.2303>.
- [25] I.A. Maretina, B.A. Trofimov, Eneidyne antibiotics and their models: new potential of acetylene chemistry, *Russian Chemical Reviews*. 75 (2006) 825–845.
<https://doi.org/10.1070/rc2006v075n09abeh002479>.
- [26] J.I. DeGraw, W.T. Colwell, J.R. Piper, F.M. Sirotnak, Synthesis and antitumor activity of 10-propargyl-10-deazaaminopterin, *J Med Chem*. 36 (1993) 2228–2231.
<https://doi.org/10.1021/jm00067a020>.
- [27] R. Roy, S. Saha, Scope and advances in the catalytic propargylic substitution reaction, *RSC Adv*. 8 (2018) 31129–31193. <https://doi.org/10.1039/C8RA04481C>.
- [28] D.A. Engel, G.B. Dudley, The Meyer-Schuster rearrangement for the synthesis of α,β -unsaturated carbonyl compounds, *Org Biomol Chem*. 7 (2009) 4149–4158.
<https://doi.org/10.1039/b912099h>.
- [29] R. Roy, S. Saha, Scope and advances in the catalytic propargylic substitution reaction, *RSC Adv*. 8 (2018) 31129–31193.
- [30] L. Hao, Z.-P. Zhan, The Construction of Five-Membered Heterocycles by Transition Metal-Catalyzed Cyclization of Propargylic Compounds, 2011.
<https://doi.org/10.2174/138527211795378100>.
- [31] L.N. Guo, X.H. Duan, Y.M. Liang, Palladium-catalyzed cyclization of propargylic compounds, *Acc Chem Res*. 44 (2011) 111–122.
<https://doi.org/10.1021/ar100109m>.
- [32] B.A. Arndtsen, Metal-catalyzed one-step synthesis: Towards direct alternatives to multistep heterocycle and amino acid derivative formation, *Chemistry - A European Journal*. 15 (2009) 302–313. <https://doi.org/10.1002/chem.200800767>.
- [33] N.T. Patil, Y. Yamamoto, Coinage metal-assisted synthesis of heterocycles, *Chem Rev*. 108 (2008) 3395–3442. <https://doi.org/10.1021/cr050041j>.
- [34] M. Meldal, C.W. Tomøe, Cu-catalyzed azide - Alkyne cycloaddition, *Chem Rev*. 108 (2008) 2952–3015. <https://doi.org/10.1021/cr0783479>.

- [35] J. Marco-Contelles, E. Soriano, Recent developments in the metal-catalyzed reactions of metallocarbenoids from propargylic esters, *Chemistry - A European Journal*. 13 (2007) 1350–1357. <https://doi.org/10.1002/chem.200601522>.
- [36] K.M. Nicholas, *Chemistry and Synthetic Utility of Cobalt-Complexed Propargyl Cations*, 1987. <https://doi.org/10.1021/ar00138a001>.
- [37] R.F. Lockwood, K.M. Nicholas, Transition metal-stabilized carbenium ions as synthetic intermediates. I. α -[(alkynyl)dicobalt hexacarbonyl] carbenium ions as propargylating agents, *Tetrahedron Lett.* 18 (1977) 4163–4165. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)83455-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)83455-9).
- [38] H.D. Hodes, K.M. Nicholas, Transition metal-stabilized carbenium ions as synthetic intermediates. II. Alkylation of β -dicarbonyl compounds with (propargyl)dicobalt hexacarbonyl cations, *Tetrahedron Lett.* 19 (1978) 4349–4352. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)95221-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)95221-9).
- [39] S. Dedola, D.L. Hughes, S.A. Nepogodiev, M. Rejzek, R.A. Field, Synthesis of α - and β -d-glucopyranosyl triazoles by CuAAC “click chemistry”: reactant tolerance, reaction rate, product structure and glucosidase inhibitory properties, *Carbohydr Res.* 345 (2010) 1123–1134. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2010.03.041>.
- [40] B. Khanetsky, D. Dallinger, C.O. Kappe, Combining biginelli multicomponent and click chemistry: Generation of 6-(1,2,3-triazol-1-yl)-dihydropyrimidone libraries, *J Comb Chem.* 6 (2004) 884–892. <https://doi.org/10.1021/cc0498938>.
- [41] K.T. Potts, The Chemistry of 1,2,4-Triazoles., *Chem Rev.* 61 (1961) 87–127. <https://doi.org/10.1021/cr60210a001>.
- [42] A. Lauria, R. Delisi, F. Mingoia, A. Terenzi, A. Martorana, G. Barone, A.M. Almerico, 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed With Biological Activity, Through 1,3-Dipolar Cycloadditions, *European J Org Chem.* 2014 (2014) 3289–3306. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201301695>.
- [43] J.K. Sahu, S. Ganguly, A. Kaushik, Triazoles: A valuable insight into recent developments and biological activities, *Chin J Nat Med.* 11 (2013) 456–465. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(13\)60084-9](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(13)60084-9).
- [44] H.H. Kinfe, Y.H. Belay, Synthesis and biological evaluation of novel thiosemicarbazone-triazole hybrid compounds as antimalarial agents, 2013.
- [45] D. Dixit, P.K. Verma, R.K. Marwaha, A review on ‘triazoles’: their chemistry, synthesis and pharmacological potentials, *Journal of the Iranian Chemical Society.* 18 (2021) 2535–2565. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02231-x>.

- [46] S.I. Kotelevskii, O. V. Prezhdo, Aromaticity indices revisited: Refinement and application to certain five-membered ring heterocycles, *Tetrahedron*. 57 (2001) 5715–5729.
- [47] S. Kumar, S.L. Khokra, A. Yadav, Triazole analogues as potential pharmacological agents: a brief review, *Futur J Pharm Sci*. 7 (2021). <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00241-3>.
- [48] S. Haider, M.S. Alam, H. Hamid, 1,2,3-Triazoles: Scaffold With Medicinal Significance, *Inflamm Cell Signal*. 1 (2014) 95. <https://doi.org/10.14800/ics.95>.
- [49] I.B. Obot, A. S. Johnson, Ab initio, DFT and TD-DFT electronic absorption spectra investigations on 3,5-diamino-1,2,4-triazole, (2012). https://www.researchgate.net/publication/261725304_Ab_initio_DFT_and_TD-DFT_electronic_absorption_spectra_investigations_on_35-diamino-124-triazole (accessed October 4, 2023).
- [50] H.F. Ashour, L.A. Abou-zeid, M.A.A. El-Sayed, K.B. Selim, 1,2,3-Triazole-Chalcone hybrids: Synthesis, in vitro cytotoxic activity and mechanistic investigation of apoptosis induction in multiple myeloma RPMI-8226, *Eur J Med Chem*. 189 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112062>.
- [51] H. Li, R. Aneja, I. Chaiken, Click chemistry in peptide-based drug design, *Molecules*. 18 (2013) 9797–9817. <https://doi.org/10.3390/molecules18089797>.
- [52] E. Bonandi, M.S. Christodoulou, G. Fumagalli, D. Perdicchia, G. Rastelli, D. Passarella, The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry, *Drug Discov Today*. 22 (2017) 1572–1581. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.05.014>.
- [53] D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments, *Bioorg Chem*. 71 (2017) 30–54. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.010>.
- [54] H.C. Kolb, K.B. Sharpless, The growing impact of click chemistry on drug discovery, *Drug Discov Today*. 8 (2003) 1128–1137. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02933-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02933-7).
- [55] V.D. Bock, D. Speijer, H. Hiemstra, J.H. Van Maarseveen, 1,2,3-Triazoles as peptide bond isosteres: Synthesis and biological evaluation of cyclotetrapeptide mimics, *Org Biomol Chem*. 5 (2007) 971–975. <https://doi.org/10.1039/b616751a>.
- [56] M. Whiting, J. Muldoon, Y.C. Lin, S.M. Silverman, W. Lindstrom, A.J. Olson, H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, J.H. Elder, V. V. Fokin, Inhibitors of HIV-1

- protease by using in situ click chemistry, *Angewandte Chemie - International Edition*. 45 (2006) 1435–1439. <https://doi.org/10.1002/anie.200502161>.
- [57] S. Ferreira, A.C.R. Sodero, M.F.C. Cardoso, E.S. Lima, C.R. Kaiser, F.P. Silva, V.F. Ferreira, Synthesis, Biological Activity, and Molecular Modeling Studies of 1H-1,2,3-Triazole Derivatives of Carbohydrates as α -Glucosidases Inhibitors, *J Med Chem*. 53 (2010) 2364–2375. <https://doi.org/10.1021/jm901265h>.
- [58] M. Breugst, H.U. Reissig, The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition, *Angewandte Chemie - International Edition*. 59 (2020) 12293–12307. <https://doi.org/10.1002/anie.202003115>.
- [59] Rolf Huisgen, Gunter Szeimies, Leander Mobius, Rolf Huisgen, Gunter Szeimies) und Leander Mobius 2) Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfach-bindungen, 1967.
- [60] A. Michael, Ueber die Einwirkung von Diazobenzolimid auf Herrn S t o e h r zur Erwidernng ;, 1893.
- [61] C.W. Tornøe, M. Meldal, Peptidotriazoles: Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions on Solid-Phase, in: *Peptides: The Wave of the Future*, Springer Netherlands, Dordrecht, 2001: pp. 263–264. https://doi.org/10.1007/978-94-010-0464-0_119.
- [62] O.I. Artyushin, E. V. Sharova, N.M. Vinogradova, G.K. Genkina, A.A. Moiseeva, Z.S. Klemenkova, I.R. Orshanskaya, A.A. Shtro, R.A. Kadyrova, V. V. Zarubaev, O.I. Yarovaya, N.F. Salakhutdinov, V.K. Brel, Synthesis of camphene derivatives using click chemistry methodology and study of their antiviral activity, *Bioorg Med Chem Lett*. 27 (2017) 2181–2184. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.051>.
- [63] C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-Triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides, *Journal of Organic Chemistry*. 67 (2002) 3057–3064. <https://doi.org/10.1021/jo011148j>.
- [64] V. V. Rostovtsev, L.G. Green, V. V. Fokin, K.B. Sharpless, A stepwise huisgen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes, *Kluwer Academic Publishers*, 2002. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4).
- [65] B.T. Worrell, J.A. Malik, V. V. Fokin, Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions, *Science* (1979). 340 (2013) 457–460. <https://doi.org/10.1126/science.1229506>.

- [66] S.G. Agalave, S.R. Maujan, V.S. Pore, Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores, *Chem Asian J.* 6 (2011) 2696–2718.
<https://doi.org/10.1002/asia.201100432>.
- [67] J. Totobenazara, A.J. Burke, New click-chemistry methods for 1,2,3-triazoles synthesis: Recent advances and applications, *Tetrahedron Lett.* 56 (2015) 2853–2859. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.03.136>.
- [68] D. Astruc, L. Liang, A. Rapakousiou, J. Ruiz, Click dendrimers and triazole-related aspects: Catalysts, mechanism, synthesis, and functions. A bridge between dendritic architectures and nanomaterials, *Acc Chem Res.* 45 (2012) 630–640.
<https://doi.org/10.1021/ar200235m>.
- [69] P.R. Clark, G.D. Williams, J.F. Hayes, N.C.O. Tomkinson, A Scalable Metal-, Azide-, and Halogen-Free Method for the Preparation of Triazoles, *Angewandte Chemie - International Edition.* 59 (2020) 6740–6744.
<https://doi.org/10.1002/anie.201915944>.
- [70] H. López-Ruiz, J.E. De La Cerda-Pedro, S. Rojas-Lima, I. Pérez-Pérez, B.V. Rodríguez-Sánchez, R. Santillan, O. Coreño, Cuprous oxide on charcoal-catalyzed ligand-free synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via click chemistry, 2013.
<https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0014.312>.
- [71] K. Wang, X. Bi, S. Xing, P. Liao, Z. Fang, X. Meng, Q. Zhang, Q. Liu, Y. Ji, Cu₂O acting as a robust catalyst in CuAAC reactions: Water is the required medium, *Green Chemistry.* 13 (2011) 562–565. <https://doi.org/10.1039/c0gc00848f>.
- [72] H. Hiroki, K. Ogata, S.I. Fukuzawa, 2-Ethynylpyridine-Promoted Rapid Copper(I) Chloride Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction in Water, *Synlett.* 24 (2013) 843–846. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1318488>.
- [73] C. Shao, X. Wang, Q. Zhang, S. Luo, J. Zhao, Y. Hu, Acid-base jointly promoted copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition, *Journal of Organic Chemistry.* 76 (2011) 6832–6836. <https://doi.org/10.1021/jo200869a>.
- [74] C. Shao, X. Wang, J. Xu, J. Zhao, Q. Zhang, Y. Hu, Carboxylic acid-promoted copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition, *Journal of Organic Chemistry.* 75 (2010) 7002–7005. <https://doi.org/10.1021/jo101495k>.
- [75] E. Jubeli, L. Moine, G. Barratt, Synthesis, Characterization, and Molecular Recognition of Sugar- Functionalized Nanoparticles Prepared by a Combination of ROP, ATRP, and Click Chemistry, *J Polym Sci A Polym Chem.* 48 (2010) 3178–3187.

- [76] T.L. Cook, J.A. Walker, J. Mack, Scratching the catalytic surface of mechanochemistry: A multi-component CuAAC reaction using a copper reaction vial, *Green Chemistry*. 15 (2013) 617–619. <https://doi.org/10.1039/c3gc36720g>.
- [77] J.A. Shin, Y.G. Lim, K.H. Lee, Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction in water using cyclodextrin as a phase transfer catalyst, *Journal of Organic Chemistry*. 77 (2012) 4117–4122. <https://doi.org/10.1021/jo3000095>.
- [78] J. McNulty, K. Keskar, Discovery of a robust and efficient homogeneous silver(I) catalyst for the cycloaddition of azides onto terminal alkynes, *European J Org Chem*. (2012) 5462–5470. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200930>.
- [79] J. McNulty, K. Keskar, R. Vemula, The first well-defined silver(I)-complex-catalyzed cycloaddition of azides onto terminal alkynes at room temperature, *Chemistry - A European Journal*. 17 (2011) 14727–14730. <https://doi.org/10.1002/chem.201103244>.
- [80] P.N. Liu, H.X. Siyang, L. Zhang, S.K.S. Tse, G. Jia, RuH₂(CO)(PPh₃)₃ catalyzed selective formation of 1,4-disubstituted triazoles from cycloaddition of alkynes and organic azides, *Journal of Organic Chemistry*. 77 (2012) 5844–5849. <https://doi.org/10.1021/jo3008572>.
- [81] P.N. Liu, J. Li, F.H. Su, K.D. Ju, L. Zhang, C. Shi, H.H.Y. Sung, I.D. Williams, V. V. Fokin, Z. Lin, G. Jia, Selective formation of 1,4-disubstituted triazoles from ruthenium-catalyzed cycloaddition of terminal alkynes and organic azides: Scope and reaction mechanism, *Organometallics*. 31 (2012) 4904–4915. <https://doi.org/10.1021/om300513w>.
- [82] S. Rej, K. Chanda, C.-Y. Chiu, M.H. Huang, Control of Regioselectivity over Gold Nanocrystals of Different Surfaces for the Synthesis of 1,4-Disubstituted Triazole through the Click Reaction, *Chemistry - A European Journal*. 20 (2014) 15991–15997. <https://doi.org/10.1002/chem.201403958>.
- [83] L. Gonnet, M. Baron, M. Baltas, Synthesis of biologically relevant 1,2,3-and 1,3,4-triazoles: From classical pathway to green chemistry, *Molecules*. 26 (2021). <https://doi.org/10.3390/molecules26185667>.
- [84] M.F. Debets, S.S. Van Berkel, J. Dommerholt, A.J. Dirks, F.P.J.T. Rutjes, F.L. Van Delft, Bioconjugation with strained alkenes and alkynes, *Acc Chem Res*. 44 (2011) 805–815. <https://doi.org/10.1021/ar200059z>.

- [85] J.A. Codelli, J.M. Baskin, N.J. Agard, C.R. Bertozzi, Second-generation difluorinated cyclooctynes for copper-free click chemistry, *J Am Chem Soc.* 130 (2008) 11486–11493. <https://doi.org/10.1021/ja803086r>.
- [86] N.J. Agard, J.A. Prescher, C.R. Bertozzi, A strain-promoted [3 + 2] azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems, *J Am Chem Soc.* 126 (2004) 15046–15047. <https://doi.org/10.1021/ja044996f>.
- [87] E.M. Sletten, C.R. Bertozzi, A hydrophilic azacyclooctyne for cu-free click chemistry, *Org Lett.* 10 (2008) 3097–3099. <https://doi.org/10.1021/ol801141k>.
- [88] A. Ali, A.G. Corrêa, D. Alves, J. Zukerman-Schpector, B. Westermann, M.A.B. Ferreira, M.W. Paixão, An efficient one-pot strategy for the highly regioselective metal-free synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles, *Chemical Communications.* 50 (2014) 11926–11929. <https://doi.org/10.1039/c4cc04678a>.
- [89] S.S. Vanberkel, S. Brauch, L. Gabriel, M. Henze, S. Stark, D. Vasilev, L.A. Wessjohann, M. Abbas, B. Westermann, Traceless tosylhydrazone-based triazole formation: A metal-free alternative to strain-promoted azide-alkyne cycloaddition, *Angewandte Chemie - International Edition.* 51 (2012) 5343–5346. <https://doi.org/10.1002/anie.201108850>.
- [90] B. Schulze, U.S. Schubert, Beyond click chemistry-supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles, *Chem Soc Rev.* 43 (2014) 2522–2571. <https://doi.org/10.1039/c3cs60386e>.
- [91] P. Ykman, G. L'abbé, G. Smets, Reactions of aryl azides with α -keto phosphorus ylides, 1971. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)92481-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)92481-0).
- [92] F. Kloss, U. Köhn, B.O. Jahn, M.D. Hager, H. Görls, U.S. Schubert, Metal-free 1,5-regioselective azide-alkyne [3+2]-cycloaddition, *Chem Asian J.* 6 (2011) 2816–2824. <https://doi.org/10.1002/asia.201100404>.
- [93] D.B. Ramachary, K. Ramakumar, V. V. Narayana, Amino acid-catalyzed cascade [3+2]-cycloaddition/hydrolysis reactions based on the push-pull dienamine platform: Synthesis of highly functionalized NH-1,2,3-triazoles, *Chemistry - A European Journal.* 14 (2008) 9143–9147. <https://doi.org/10.1002/chem.200801325>.
- [94] D.B. Ramachary, A.B. Shashank, S. Karthik, An organocatalytic azide-aldehyde [3+2] cycloaddition: High-yielding regioselective synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles, *Angewandte Chemie - International Edition.* 53 (2014) 10420–10424. <https://doi.org/10.1002/anie.201406721>.

- [95] M. Belkheira, D. El Abed, J.M. Pons, C. Bressy, Organocatalytic synthesis of 1,2,3-triazoles from unactivated ketones and arylazides, *Chemistry - A European Journal*. 17 (2011) 12917–12921. <https://doi.org/10.1002/chem.201102046>.
- [96] S.A. Khan, M.J. Akhtar, U. Gogoi, D.U. Meenakshi, A. Das, An Overview of 1,2,3-triazole-Containing Hybrids and Their Potential Anticholinesterase Activities, *Pharmaceuticals*. 16 (2023). <https://doi.org/10.3390/ph16020179>.
- [97] E. Chugunova, N. Akylbekov, A. Bulatova, N. Gavrilov, A. Voloshina, N. Kulik, V. Zobov, A. Dobrynin, V. Syakaev, A. Burilov, Synthesis and biological evaluation of novel structural hybrids of benzofuroxan derivatives and fluoroquinolones, *Eur J Med Chem*. 116 (2016) 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.086>.
- [98] N. Zidar, T. Tomašič, H. Macut, A. Sirc, M. Brvar, S. Montalvão, P. Tammela, J. Ilaš, D. Kikelj, New N-phenyl-4,5-dibromopyrrolamides and N-Phenylindolamides as ATPase inhibitors of DNA gyrase, *Eur J Med Chem*. 117 (2016) 197–211. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.079>.
- [99] S.S. Panda, S. Liaqat, A.S. Girgis, A. Samir, C.D. Hall, A.R. Katritzky, Novel antibacterial active quinolone-fluoroquinolone conjugates and 2D-QSAR studies, *Bioorg Med Chem Lett*. 25 (2015) 3816–3821. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.07.077>.
- [100] S. Basoglu, S. Ulker, S. Alpay-Karaoglu, N. Demirbas, Microwave-Assisted synthesis of some hybrid molecules containing penicillanic acid or cephalosporanic acid moieties and investigation of their biological activities, *Medicinal Chemistry Research*. 23 (2014) 3128–3143. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0898-4>.
- [101] S.B. Ozdemir, N. Demirbas, Y.U. Cebeci, H. Bayrak, A. Mermer, S. Ceylan, A. Demirbas, Synthesis and Antimicrobial Activities of Hybrid Heterocyclic Molecules Based on 1-(4-Fluorophenyl)piperazine Skeleton, *Lett Drug Des Discov*. 14 (2017). <https://doi.org/10.2174/1570180814666170113145023>.
- [102] A. Aziz Ali, 1,2,3-Triazoles: Synthesis and Biological Application, in: *Azoles - Synthesis, Properties, Applications and Perspectives*, IntechOpen, 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.92692>.
- [103] C.A.L. Prasanna, A. Sharma, Pharmacological Exploration of Triazole-based Therapeutics for Alzheimer's Disease: An Overview, *Curr Drug Targets*. 23 (2022) 933–953. <https://doi.org/10.2174/1389450123666220328153741>.
- [104] M. Xu, Y. Peng, L. Zhu, S. Wang, J. Ji, K.P. Rakesh, Triazole derivatives as inhibitors of Alzheimer's disease: Current developments and structure-activity

- relationships, *Eur J Med Chem.* 180 (2019) 656–672.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.07.059>.
- [105] T. Pal, S. Bhimaneni, A. Sharma, S.J.S. Flora, Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking study of novel pyridoxine-triazoles as anti-Alzheimer's agents, *RSC Adv.* 10 (2020) 26006–26021.
<https://doi.org/10.1039/d0ra04942e>.
- [106] A. Rastegari, H. Nadri, M. Mahdavi, A. Moradi, S.S. Mirfazli, N. Edraki, F.H. Moghadam, B. Larijani, T. Akbarzadeh, M. Saeedi, Design, synthesis and anti-Alzheimer's activity of novel 1,2,3-triazole-chromenone carboxamide derivatives, *Bioorg Chem.* 83 (2019) 391–401. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.065>.
- [107] G. Le-Nhat-Thuy, N. Nguyen Thi, H. Pham-The, T.A. Dang Thi, H. Nguyen Thi, T.H. Nguyen Thi, S. Nguyen Hoang, T. Van Nguyen, Synthesis and biological evaluation of novel quinazoline-triazole hybrid compounds with potential use in Alzheimer's disease, *Bioorg Med Chem Lett.* 30 (2020).
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127404>.
- [108] P. Silalai, S. Jaipae, J. Tocharus, A. Athipornchai, A. Suksamrarn, R. Saeeng, New 1,2,3-Triazole-genipin Analogues and Their Anti-Alzheimer's Activity, *ACS Omega.* 7 (2022) 24302–24316. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01593>.
- [109] D. Gupta, D.K. Jain, Synthesis, antifungal and antibacterial activity of novel 1,2,4-triazole derivatives, *J Adv Pharm Technol Res.* 6 (2015) 141–146.
<https://doi.org/10.4103/2231-4040.161515>.
- [110] M. Strzelecka, P. Świątek, 1,2,4-Triazoles As Important Antibacterial Agents, *Pharmaceuticals.* 14 (2021). <https://doi.org/10.3390/ph14030224>.
- [111] A.H. Malani, A.H. Makwana, H. Makwana, A brief review article: Various synthesis and therapeutic importance of 1, 2, 4-triazole and its derivatives., 2017.
<http://revues.imist.ma/?journal=morjchem&page=login>.
- [112] M. Aufort, J. Herscovici, P. Bouhours, N. Moreau, C. Girard, Synthesis and antibiotic activity of a small molecules library of 1,2,3-triazole derivatives, *Bioorg Med Chem Lett.* 18 (2008) 1195–1198. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.11.111>.
- [113] W. Tan, Q. Li, H. Wang, Y. Liu, J. Zhang, F. Dong, Z. Guo, Synthesis, characterization, and antibacterial property of novel starch derivatives with 1,2,3-triazole, *Carbohydr Polym.* 142 (2016) 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.01.007>.

- [114] H.M. Faidallah, A.S. Girgis, A.D. Tiwari, H.H. Honkanadavar, S.J. Thomas, A. Samir, A. Kalmouch, K.A. Alamry, K.A. Khan, T.S. Ibrahim, A.M.M. AL-Mahmoudy, A.M. Asiri, S.S. Panda, Synthesis, antibacterial properties and 2D-QSAR studies of quinolone-triazole conjugates, *Eur J Med Chem.* 143 (2018) 1524–1534. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.042>.
- [115] A.S. Kritchenkov, A.R. Egorov, R.A. Abramovich, A. V. Kurliuk, T. V. Shakola, E.K. Kultyshkina, M.J. Ballesteros Meza, A. V. Pavlova, E.P. Suchkova, G. Le Nhat Thuy, N. Van Tuyen, V.N. Khrustalev, Water-soluble triazole chitin derivative and its based nanoparticles: Synthesis, characterization, catalytic and antibacterial properties, *Carbohydr Polym.* 257 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117593>.
- [116] N. Kuntala, J.R. Telu, V. Banothu, S.B. Nallapati, J.S. Anireddy, S. Pal, Novel benzoxepine-1,2,3-triazole hybrids: synthesis and pharmacological evaluation as potential antibacterial and anticancer agents, *Medchemcomm.* 6 (2015) 1612–1619. <https://doi.org/10.1039/C5MD00224A>.
- [117] Z. Fallah, M. Tajbakhsh, M. Alikhani, B. Larijani, M.A. Faramarzi, H. Hamedifar, M. Mohammadi-Khanaposhtani, M. Mahdavi, A review on synthesis, mechanism of action, and structure-activity relationships of 1,2,3-triazole-based α -glucosidase inhibitors as promising anti-diabetic agents, *J Mol Struct.* 1255 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132469>.
- [118] P.Z. Zimmet, D.J. Magliano, W.H. Herman, J.E. Shaw, Diabetes: A 21st century challenge, *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2 (2014) 56–64. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70112-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70112-8).
- [119] Y. Chinthala, S. Thakur, S. Tirunagari, S. Chinde, A.K. Domatti, N.K. Arigari, K.V.N.S. Srinivas, S. Alam, K.K. Jonnala, F. Khan, A. Tiwari, P. Grover, Synthesis, docking and ADMET studies of novel chalcone triazoles for anti-cancer and anti-diabetic activity, *Eur J Med Chem.* 93 (2015) 564–573. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.027>.
- [120] M. Saeedi, M. Mohammadi-Khanaposhtani, P. Pourrabia, N. Razzaghi, R. Ghadimi, S. Imanparast, M.A. Faramarzi, F. Bandarian, E.N. Esfahani, M. Safavi, H. Rastegar, B. Larijani, M. Mahdavi, T. Akbarzadeh, Design and synthesis of novel quinazolinone-1,2,3-triazole hybrids as new anti-diabetic agents: In vitro α -glucosidase inhibition, kinetic, and docking study, *Bioorg Chem.* 83 (2019) 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.023>.

- [121] S.K. Avula, A. Khan, N.U. Rehman, M.U. Anwar, Z. Al-Abri, A. Wadood, M. Riaz, R. Csuk, A. Al-Harrasi, Synthesis of 1H-1,2,3-triazole derivatives as new α -glucosidase inhibitors and their molecular docking studies, *Bioorg Chem.* 81 (2018) 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.08.008>.
- [122] M. Dhameja, H. Kumar, S. Kurella, A. Uma, P. Gupta, Flavone-1,2,3-triazole derivatives as potential α -glucosidase inhibitors: Synthesis, enzyme inhibition, kinetic analysis and molecular docking study, *Bioorg Chem.* 127 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106028>.
- [123] H.J. Zhang, X.Z. Wang, Q. Cao, G.H. Gong, Z.S. Quan, Design, synthesis, anti-inflammatory activity, and molecular docking studies of perimidine derivatives containing triazole, *Bioorg Med Chem Lett.* 27 (2017) 4409–4414. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.08.014>.
- [124] R. Paprocka, M. Wiese, A. Eljaszewicz, A. Helmin-Basa, A. Gzella, B. Modzelewska-Banachiewicz, J. Michalkiewicz, Synthesis and anti-inflammatory activity of new 1,2,4-triazole derivatives, *Bioorg Med Chem Lett.* 25 (2015) 2664–2667. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.04.079>.
- [125] G. Moussa, R. Alaaeddine, L.M. Alaeddine, R. Nassra, A.S.F. Belal, A. Ismail, A.F. El-Yazbi, Y.S. Abdel-Ghany, A. Hazzaa, Novel click modifiable thioquinazolinones as anti-inflammatory agents: Design, synthesis, biological evaluation and docking study, *Eur J Med Chem.* 144 (2018) 635–650. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.065>.
- [126] B. Rama Krishna, D. Thummuri, V.G.M. Naidu, S. Ramakrishna, U. Venkata Mallavadhani, Synthesis of some novel orcinol based coumarin triazole hybrids with capabilities to inhibit RANKL-induced osteoclastogenesis through NF- κ B signaling pathway, *Bioorg Chem.* 78 (2018) 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.03.005>.
- [127] J. Yu, A. Ciancetta, S. Dudas, S. Duca, J. Lottermoser, K.A. Jacobson, Structure-Guided Modification of Heterocyclic Antagonists of the P2Y₁₄ Receptor, *J Med Chem.* 61 (2018) 4860–4882. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00168>.
- [128] S.P.D.O. Assis, M.T. Da Silva, F.T. Da Silva, M.P. Sant’Anna, C.M.B. De Albuquerque Tenório, C.F. Brito Dos Santos, C.S.M. Da Fonseca, G. Seabra, V.L.M. Lima, R.N. De Oliveira, Design and Synthesis of Triazole-Phthalimide Hybrids with Anti-inflammatory Activity, 2019. <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00607>.

- [129] K. Shalini, N. Kumar, S. Drabu, P.K. Sharma, Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 7 (2011) 668–677. <https://doi.org/10.3762/bjoc.7.79>.
- [130] S. Mishra, M. Kaur, S. Chander, S. Murugesan, L. Nim, D.S. Arora, P. Singh, Rational modification of a lead molecule: Improving the antifungal activity of indole – triazole – amino acid conjugates, *Eur J Med Chem*. 155 (2018) 658–669. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.039>.
- [131] N.S. Vatmurge, B.G. Hazra, V.S. Pore, F. Shirazi, P.S. Chavan, M. V. Deshpande, Synthesis and antimicrobial activity of β -lactam-bile acid conjugates linked via triazole, *Bioorg Med Chem Lett*. 18 (2008) 2043–2047. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.01.102>.
- [132] C.P. Kaushik, R. Luxmi, M. Kumar, D. Singh, K. Kumar, A. Pahwa, One-pot facile synthesis, crystal structure and antifungal activity of 1,2,3-triazoles bridged with amine-amide functionalities, *Synth Commun*. 49 (2019) 118–128. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1544371>.
- [133] S. Yu, N. Wang, X. Chai, B. Wang, H. Cui, Q. Zhao, Y. Zou, Q. Sun, Q. Meng, Q. Wu, Synthesis and antifungal activity of the novel triazole derivatives containing 1,2,3-triazole fragment, *Arch Pharm Res*. 36 (2013) 1215–1222. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0063-0>.
- [134] Y. Laamari, A. Oubella, A. Bimoussa, A.E. El Mansouri, E.M. Ketatni, O. Mentre, M.Y. Ait Itto, H. Morjani, M. Khouili, A. Auhmani, Design, Hemisynthesis, crystal structure and anticancer activity of 1, 2, 3-triazoles derivatives of totarol, *Bioorg Chem*. 115 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105165>.
- [135] S. Nussbaumer, P. Bonnabry, J.L. Veuthey, S. Fleury-Souverain, Analysis of anticancer drugs: A review, *Talanta*. 85 (2011) 2265–2289. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.08.034>.
- [136] İ. Şahin, M. Çeşme, N. Yüce, F. Tümer, Discovery of new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles: in silico ADME profiling, molecular docking and biological evaluation studies, *J Biomol Struct Dyn*. 41 (2023) 1988–2001. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2025905>.
- [137] V. Janganati, J. Ponder, M. Balasubramaniam, P. Bhat-Nakshatri, E.E. Bar, H. Nakshatri, C.T. Jordan, P.A. Crooks, MMB triazole analogs are potent NF- κ B inhibitors and anti-cancer agents against both hematological and solid tumor cells,

- Eur J Med Chem. 157 (2018) 562–581.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.010>.
- [138] H. Yu, Z. Hou, Y. Tian, Y. Mou, C. Guo, Design, synthesis, cytotoxicity and mechanism of novel dihydroartemisinin-coumarin hybrids as potential anti-cancer agents, Eur J Med Chem. 151 (2018) 434–449.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.005>.
- [139] P.J. Boratyński, J. Gałęzowska, K. Turkowiak, A. Anisiewicz, R. Kowalczyk, J. Wietrzyk, Triazole Biheterocycles from Cinchona Alkaloids: Coordination and Antiproliferative Properties, ChemistrySelect. 3 (2018) 9368–9373.
<https://doi.org/10.1002/slct.201801810>.
- [140] N. Gupta, A. Qayum, A. Raina, R. Shankar, S. Gairola, S. Singh, P.L. Sangwan, Synthesis and biological evaluation of novel bavachinin analogs as anticancer agents, Eur J Med Chem. 145 (2018) 511–523.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.006>.
- [141] S. Ulloora, R. Shabaraya, A.V. Adhikari, Facile synthesis of new imidazo[1,2-a]pyridines carrying 1,2,3-triazoles via click chemistry and their antiepileptic studies, Bioorg Med Chem Lett. 23 (2013) 3368–3372.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.03.086>.
- [142] A. Rajasekaran, S. Murugesan, K. AnandaRajagopal, Antibacterial, antifungal and anticonvulsant evaluation of novel newly synthesized 1-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-1H-benzo[d][1,2,3]triazoles, 2006. <https://doi.org/10.1007/BF02969261>.
- [143] M.X. Song, X.Q. Deng, Recent developments on triazole nucleus in anticonvulsant compounds: a review, J Enzyme Inhib Med Chem. 33 (2018) 453–478.
<https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1423068>.
- [144] E. M. Nassar, F. M. Abdelrazek, R. R. Ayyad, A. F. El-Farargy, Synthesis and Some Reactions of 1-aryl-4-acetyl-5-methyl-1,2,3-triazole Derivatives with Anticonvulsant Activity, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 16 (2016) 926–936. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160118105505>.
- [145] S.M. Abdul Rahman, J.S. Bhatti, S. Thareja, V. Monga, Current development of 1,2,3-triazole derived potential antimalarial scaffolds: Structure- activity relationship (SAR) and bioactive compounds, Eur J Med Chem. 259 (2023).
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115699>.
- [146] G.C. Brandão, F.C. Rocha Missias, L.M. Arantes, L.F. Soares, K.K. Roy, R.J. Doerksen, A. Braga de Oliveira, G.R. Pereira, Antimalarial naphthoquinones.

- Synthesis via click chemistry, in vitro activity, docking to PfDHODH and SAR of lapachol-based compounds, *Eur J Med Chem.* 145 (2018) 191–205.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.051>.
- [147] R. Chopra, K. Chibale, K. Singh, Pyrimidine-chloroquinoline hybrids: Synthesis and antiplasmodial activity, *Eur J Med Chem.* 148 (2018) 39–53.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.021>.
- [148] N. Yadav, D. Agarwal, S. Kumar, A.K. Dixit, R.D. Gupta, S.K. Awasthi, In vitro antiplasmodial efficacy of synthetic coumarin-triazole analogs, *Eur J Med Chem.* 145 (2018) 735–745. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.017>.
- [149] R.K. Thakur, P. Joshi, P. Baranwal, G. Sharma, S.K. Shukla, R. Tripathi, R.P. Tripathi, Synthesis and antiplasmodial activity of glyco-conjugate hybrids of phenylhydrazono-indolinones and glycosylated 1,2,3-triazolyl-methyl-indoline-2,3-diones, *Eur J Med Chem.* 155 (2018) 764–771.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.042>.
- [150] D. Pereira, F. Durães, N. Szemerédi, J. Freitas-da-Silva, E. Pinto, P. Martins-da-Costa, M. Pinto, M. Correia-da-Silva, G. Spengler, E. Sousa, H. Cidade, New Chalcone–Triazole Hybrids with Promising Antimicrobial Activity in Multidrug Resistance Strains, *Int J Mol Sci.* 23 (2022). <https://doi.org/10.3390/ijms232214291>.
- [151] T. El Malah, H.F. Nour, A.A.E. Satti, B.A. Hemdan, W.A. El-Sayed, Design, synthesis, and antimicrobial activities of 1,2,3-triazole glycoside clickamers, *Molecules.* 25 (2020). <https://doi.org/10.3390/molecules25040790>.
- [152] H.A. El-Sayed, A.M. Abdel Hamid, S.M. Mohammed, A.H. Moustafa, Design, synthesis, and antimicrobial activity of fluorophore 1,2,3-triazoles linked nicotinonitrile derivatives, *Synth Commun.* (2019).
<https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1616760>.
- [153] K. Bozorov, J. Zhao, H.A. Aisa, 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview, *Bioorg Med Chem.* 27 (2019) 3511–3531.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.005>.
- [154] S.K. Maddili, R. Katla, V.K. Kannekanti, N.K. Bejjanki, B. Tuniki, C.H. Zhou, H. Gandham, Molecular interaction of novel benzothiazolyl triazolium analogues with calf thymus DNA and HSA-their biological investigation as potent antimicrobial agents, *Eur J Med Chem.* 150 (2018) 228–247.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.056>.

- [155] S.K. Gandham, A.A. Kudale, T. Rao Allaka, A. Jha, Design and Synthesis of Benzoxepine-Based 1,2,3-Triazoles: Molecular Docking and in vitro Antimicrobial Activity Evaluation, *ChemistrySelect*. 7 (2022).
<https://doi.org/10.1002/slct.202200683>.
- [156] H. Singh, J. Sindhu, J.M. Khurana, C. Sharma, K.R. Aneja, Ultrasound promoted one pot synthesis of novel fluorescent triazolyl spirocyclic oxindoles using DBU based task specific ionic liquids and their antimicrobial activity, *Eur J Med Chem*. 77 (2014) 145–154. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.016>.
- [157] O. Moussaoui, R. Bhadane, R. Sghyar, J. Ilaš, E.M. El Hadrami, S. Chakroune, O.M.H. Salo-Ahen, Design, Synthesis, in vitro and in silico Characterization of 2-Quinolone-L-alaninate-1,2,3-triazoles as Antimicrobial Agents, *ChemMedChem*. 17 (2022). <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100714>.
- [158] C.P. Kaushik, J. Sangwan, R. Luxmi, D. Kumar, D. Kumar, A. Das, A. Kumar, D. Singh, Design, synthesis, anticancer and antioxidant activities of amide linked 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles, *J Mol Struct*. 1226 (2021).
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129255>.
- [159] M. Chahal, C.P. Kaushik, R. Luxmi, D. Kumar, A. Kumar, Synthesis, antimicrobial, and antioxidant activities of disubstituted 1,2,3-triazoles with amide-hydroxyl functionality, *Medicinal Chemistry Research*. 32 (2023) 85–98.
<https://doi.org/10.1007/s00044-022-02993-w>.
- [160] S. Narsimha, K.S. Battula, V.R. Nagavelli, One-pot synthesis of novel 1,2,3-triazole-pyrimido[4,5-c]isoquinoline hybrids and evaluation of their antioxidant activity, *Synth Commun*. 48 (2018) 1220–1226.
<https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1440315>.
- [161] C.Y. Cheng, A. Haque, M.F. Hsieh, S.I. Hassan, M.S.H. Faizi, N. Dege, M.S. Khan, 1,4-disubstituted 1h-1,2,3-triazoles for renal diseases: Studies of viability, anti-inflammatory, and antioxidant activities, *Int J Mol Sci*. 21 (2020).
<https://doi.org/10.3390/ijms21113823>.
- [162] İ. Şahin, F.B. Özgeriş, M. Köse, E. Bakan, F. Tümer, Synthesis, Characterization, and Antioxidant and Anticancer Activity of 1,4-Disubstituted 1,2,3-triazoles, *J Mol Struct*. 1232 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130042>.
- [163] J.I. Sarmiento-Sánchez, J. Montes-Ávila, F. Delgado-Vargas, I.A. Rivero, S.P. Díaz-Camacho, M. Uribe-Beltrán, Antioxidant activity and antimicrobial evaluation of 1-

- benzyl-1,2,3-triazole, *Acta Univ.* 26 (2016) 63–67.
<https://doi.org/10.15174/au.2016.937>.
- [164] A. Garg, D. Borah, P. Trivedi, D. Gogoi, A.K. Chaliha, A.A. Ali, D. Chetia, V. Chaturvedi, D. Sarma, A simple work-up-free, solvent-free approach to novel amino acid linked 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles as potent antituberculosis agents, *ACS Omega*. 5 (2020) 29830–29837. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03862>.
- [165] P. Shanmugavelan, S. Nagarajan, M. Sathishkumar, A. Ponnuswamy, P. Yogeewari, D. Sriram, Efficient synthesis and in vitro antitubercular activity of 1,2,3-triazoles as inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*, *Bioorg Med Chem Lett*. 21 (2011) 7273–7276. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.10.048>.
- [166] S. Srivastava, D. Bimal, K. Bohra, B. Singh, P. Ponnann, R. Jain, M. Varma-Basil, J. Maity, M. Thirumal, A.K. Prasad, Synthesis and antimycobacterial activity of 1-(β -D-Ribofuranosyl)-4-coumarinyloxymethyl- / -coumarinyl-1,2,3-triazole, *Eur J Med Chem*. 150 (2018) 268–281. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.067>.
- [167] D. Ashok, P. Chiranjeevi, A.V. Kumar, M. Sarasija, V.S. Krishna, D. Sriram, S. Balasubramanian, 1,2,3-Triazole-fused spirochromenes as potential anti-tubercular agents: synthesis and biological evaluation, *RSC Adv*. 8 (2018) 16997–17007. <https://doi.org/10.1039/c8ra03197e>.
- [168] A.B. Danne, A.S. Choudhari, S. Chakraborty, D. Sarkar, V.M. Khedkar, B.B. Shingate, Triazole-diindolylmethane conjugates as new antitubercular agents: synthesis, bioevaluation, and molecular docking, *Medchemcomm*. 9 (2018) 1114–1130. <https://doi.org/10.1039/c8md00055g>.
- [169] X. Yan, Z. Lv, J. Wen, S. Zhao, Z. Xu, Synthesis and in vitro evaluation of novel substituted isatin-propylene-1H-1,2,3-triazole-4-methylene-moxifloxacin hybrids for their anti-mycobacterial activities, *Eur J Med Chem*. 143 (2018) 899–904. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.090>.
- [170] I.E. Głowacka, J. Balzarini, G. Andrei, R. Snoeck, D. Schols, D.G. Piotrowska, Design, synthesis, antiviral and cytostatic activity of ω -(1H-1,2,3-triazol-1-yl)(polyhydroxy)alkylphosphonates as acyclic nucleotide analogues, *Bioorg Med Chem*. 22 (2014) 3629–3641. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.05.020>.
- [171] H. Kaoukabi, Y. Kabri, C. Curti, M. Taourirte, J.C. Rodriguez-Ubis, R. Snoeck, G. Andrei, P. Vanelle, H.B. Lazrek, Dihydropyrimidinone/1,2,3-triazole hybrid molecules: Synthesis and anti-varicella-zoster virus (VZV) evaluation, *Eur J Med Chem*. 155 (2018) 772–781. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.028>.

- [172] G. Wu, W.A. Zalloum, M.E. Meuser, L. Jing, D. Kang, C.H. Chen, Y. Tian, F. Zhang, S. Cocklin, K.H. Lee, X. Liu, P. Zhan, Discovery of phenylalanine derivatives as potent HIV-1 capsid inhibitors from click chemistry-based compound library, *Eur J Med Chem.* 158 (2018) 478–492.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.029>.
- [173] M. De Lourdes G. Ferreira, L.C.S. Pinheiro, O.A. Santos-Filho, M.D.S. Peçanha, C.Q. Sacramento, V. Machado, V.F. Ferreira, T.M.L. Souza, N. Boechat, Design, synthesis, and antiviral activity of new 1H-1,2,3-triazole nucleoside ribavirin analogs, *Medicinal Chemistry Research.* 23 (2014) 1501–1511.
<https://doi.org/10.1007/s00044-013-0762-6>.
- [174] A. Adali, A. Yirün, B. Koçer Gümüşel, P. Erkekoğlu, The possible effects of biological agents on the development of Alzheimer's disease, *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi.* 44 (2020) 167–187.
<https://doi.org/10.33483/jfpau.523804>.
- [175] M. Vaz, S. Silvestre, Alzheimer's disease: Recent treatment strategies, *Eur J Pharmacol.* 887 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173554>.
- [176] T.P.C. Chierrito, S.P. Mantoani, C. Roca, C. Requena, V. Sebastian-Perez, W.O. Castillo, N.C.S. Moreira, C. Pérez, E.T. Sakamoto-Hojo, C.S. Takahashi, J. Jiménez-Barbero, F.J. Cañada, N.E. Campillo, A. Martinez, I. Carvalho, From dual binding site acetylcholinesterase inhibitors to allosteric modulators: A new avenue for disease-modifying drugs in Alzheimer's disease, *Eur J Med Chem.* 139 (2017) 773–791. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.08.051>.
- [177] Z. Breijyeh, R. Karaman, Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment, *Molecules.* 25 (2020).
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES25245789>.
- [178] H.-J. Möller, M.B. Graeber, The case described by Alois Alzheimer in 1911, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 248 (1998) 111–122.
<https://doi.org/10.1007/s004060050027>.
- [179] F. Rahim, H. Ullah, M. Taha, R. Hussain, M. Sarfraz, R. Iqbal, N. Iqbal, S. Khan, S.A. Ali Shah, M.A. Albalawi, M.A. Abdelaziz, F.S. Alatawi, A. Alasmari, M.I. Sakran, N. Zidan, I. Jafri, K.M. Khan, Synthesis of New Triazole-Based Thiosemicarbazone Derivatives as Anti-Alzheimer's Disease Candidates: Evidence-Based In Vitro Study, *Molecules.* 28 (2023).
<https://doi.org/10.3390/molecules28010021>.

- [180] P. Scheltens, B. De Strooper, M. Kivipelto, H. Holstege, G. Ch  telat, C.E. Teunissen, J. Cummings, W.M. van der Flier, Alzheimer's disease, *The Lancet*. 397 (2021) 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4).
- [181] F.G. Ko  anci, B. Aslim, *Structure and Functions of Acetylcholinesterase and Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Plants*, 2016.
- [182] J. Wang, B.J. Gu, C.L. Masters, Y.J. Wang, A systemic view of Alzheimer disease - Insights from amyloid-   metabolism beyond the brain, *Nat Rev Neurol*. 13 (2017) 612–623. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.111>.
- [183] H.A.  . T  ba G  l YAZICI, Alzheimer Hastal  ı, *Klinik Geli  im*. 23 (2010) 48–52.
- [184] M. Jantzi, Use of Medications for Management of Alzheimer's Disease in Ontario's Home Care Population, (2010). <https://uwspace.uwaterloo.ca/handle/10012/5056> (accessed October 4, 2023).
- [185] J.A. Soria Lopez, H.M. Gonz  lez, G.C. L  ger, Alzheimer's disease, in: *Handb Clin Neurol*, Elsevier B.V., 2019: pp. 231–255. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>.
- [186] L.G. de Souza, M.N. Renn  , J.D. Figueroa-Villar, Coumarins as cholinesterase inhibitors: A review, *Chem Biol Interact*. 254 (2016) 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.05.001>.
- [187] P.T. Francis, A.M. Palmer, M. Snape, G.K. Wilcock, The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: A review of progress, 1999. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.2.137>.
- [188] K. Spilovska, J. Korabecny, J. Kral, A. Horova, K. Musilek, O. Soukup, L. Drtinova, Z. Gazova, K. Siposova, K. Kuca, 7-methoxytacrine-adamantylamine heterodimers as cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease treatment - Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies, *Molecules*. 18 (2013) 2397–2418. <https://doi.org/10.3390/molecules18022397>.
- [189] 2020 Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's & Dementia*. 16 (2020) 391–460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>.
- [190] B.J. Hanseeuw, R.A. Betensky, H.I.L. Jacobs, A.P. Schultz, J. Sepulcre, J.A. Becker, D.M.O. Cosio, M. Farrell, Y.T. Quiroz, E.C. Mormino, R.F. Buckley, K. V. Papp, R.A. Amariglio, I. Dewachter, A. Ivanoiu, W. Huijbers, T. Hedden, G.A. Marshall, J.P. Chhatwal, D.M. Rentz, R.A. Sperling, K. Johnson, Association of Amyloid and Tau with Cognition in Preclinical Alzheimer Disease: A Longitudinal

- Study, *JAMA Neurol.* 76 (2019) 915–924.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1424>.
- [191] C. Sato, N.R. Barthélemy, K.G. Mawuenyega, B.W. Patterson, B.A. Gordon, J. Jockel-Balsarotti, M. Sullivan, M.J. Crisp, T. Kasten, K.M. Kirmess, N.M. Kanaan, K.E. Yarasheski, A. Baker-Nigh, T.L.S. Benzinger, T.M. Miller, C.M. Karch, R.J. Bateman, Tau Kinetics in Neurons and the Human Central Nervous System, *Neuron.* 97 (2018) 1284–1298.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.015>.
- [192] M. Panpalli Ates, Y. Karaman, S. Guntekin, M.A. Ergun, Analysis of genetics and risk factors of Alzheimer’s Disease, *Neuroscience.* 325 (2016) 124–131.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.051>.
- [193] S.M. Laws, E. Hone, S. Gandy, R.N. Martins, Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer’s disease: Possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription, *J Neurochem.* 84 (2003) 1215–1236. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01615.x>.
- [194] S. Dan, D. Sharma, K. Rastogi, Shaloo, H. Ojha, M. Pathak, R. Singhal, Therapeutic and diagnostic applications of nanocomposites in the treatment Alzheimer’s disease studies, *Biointerface Res Appl Chem.* 12 (2022) 940–960.
<https://doi.org/10.33263/BRIAC121.940960>.
- [195] Ümide Demir Özkay, Yusuf Öztürk, özgür Devrim Can, YAŞLANAN DÜNYANIN HASTALIĞI: ALZHEİMER HASTALIĞI, *SDU Medical Faculty Journal.* 18 (2011) 35–42. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sdutfd/issue/21003/225712> (accessed October 5, 2023).
- [196] C. Wattmo, L. Minthon, Å.K. Wallin, Mild versus moderate stages of Alzheimer’s disease: Three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy, *Alzheimers Res Ther.* 8 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0174-1>.
- [197] S. Srivastava, R. Ahmad, S.K. Khare, Alzheimer’s disease and its treatment by different approaches: A review, *Eur J Med Chem.* 216 (2021).
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113320>.
- [198] J.H. Xu, Y.L. Fan, J. Zhou, Quinolone–Triazole Hybrids and their Biological Activities, *J Heterocycl Chem.* 55 (2018) 1854–1862.
<https://doi.org/10.1002/jhet.3234>.
- [199] N.G. Aher, V.S. Pore, N.N. Mishra, A. Kumar, P.K. Shukla, A. Sharma, M.K. Bhat, Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues,

- Bioorg Med Chem Lett. 19 (2009) 759–763.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.026>.
- [200] S.M. Hashemi, H. Badali, M.A. Faramarzi, N. Samadi, M.H. Afsarian, H. Irannejad, S. Emami, Novel triazole alcohol antifungals derived from fluconazole: design, synthesis, and biological activity, *Mol Divers.* 19 (2015) 15–27.
<https://doi.org/10.1007/s11030-014-9548-0>.
- [201] Z. Huang, J. Tong, S. Zhou, L. Xiong, H. Wang, Y. Zhao, Synthesis, Crystal Structure, and Biological Activity of Novel Anthranilic Diamide Insecticide Containing Propargyl Ether Group, *J Heterocycl Chem.* 53 (2016) 1036–1045.
<https://doi.org/10.1002/jhet.2434>.
- [202] D. Ch, ra Sekhar, D.V. Rao, L.K. Uppalla, A. Jha, Synthesis, Molecular Modeling and Anticancer Activity of Novel 1,2,3-Triazole Hybrids-a Click Chemistry Approach, *J Chem Pharm Res.* 2017 (2017) 1–10.
<https://www.jocpr.com/abstract/synthesis-molecular-modeling-and-anticancer-activity-of-novel-123triazole-hybridsa-click-chemistry-approach-8982.html>
 (accessed July 19, 2023).
- [203] H. Sadeghpour, S. Khabnadideh, K. Zomorodian, K. Pakshir, K. Hoseinpour, N. Javid, E. Faghih-Mirzaei, Z. Rezaei, Design, synthesis, & biological activity of new triazole & nitro-triazole derivatives as antifungal agents, *Molecules.* 22 (2017).
<https://doi.org/10.3390/molecules22071150>.
- [204] E. Bębenek, M. Kadela-Tomanek, E. Chrobak, M. Latocha, S. Boryczka, Novel triazoles of 3-acetylbetulin and betulone as anticancer agents, *Medicinal Chemistry Research.* 27 (2018) 2051–2061. <https://doi.org/10.1007/s00044-018-2213-x>.
- [205] A. Venkatesham, S.R. Pillalamarri, F. De Wit, E. Lescrinier, Z. Debyser, A. Van Aerschot, Propargylated purine deoxynucleosides: New tools for fluorescence imaging strategies, *Molecules.* 24 (2019).
<https://doi.org/10.3390/molecules24030468>.
- [206] A. Rastegari, H. Nadri, M. Mahdavi, A. Moradi, S.S. Mirfazli, N. Edraki, F.H. Moghadam, B. Larijani, T. Akbarzadeh, M. Saeedi, Design, synthesis and anti-Alzheimer's activity of novel 1,2,3-triazole-chromenone carboxamide derivatives, *Bioorg Chem.* 83 (2019) 391–401. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.065>.
- [207] M. Yazdani, N. Edraki, R. Badri, M. Khoshneviszadeh, A. Iraj, O. Firuzi, 5,6-Diphenyl triazine-thio methyl triazole hybrid as a new Alzheimer's disease

- modifying agents, *Mol Divers.* 24 (2020) 641–654. <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09970-3>.
- [208] A.A. Kaur, S. Mann, A.A. Kaur, N. Priyadarshi, B. Goyal, N.K. Singhal, D. Goyal, Multi-target-directed triazole derivatives as promising agents for the treatment of Alzheimer's disease, *Bioorg Chem.* 87 (2019) 572–584. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.03.058>.
- [209] S.R. Dasari, S. Tondepu, L.R. Vadali, N. Seelam, Design, Synthesis and Molecular Modeling of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Tagged Substituted 1,2,3-Triazole Derivatives and Evaluation of Their Biological Activities, *J Heterocycl Chem.* 56 (2019) 1318–1329. <https://doi.org/10.1002/jhet.3503>.
- [210] S.A. Güngör, M. Tümer, M. Köse, S. Erkan, Benzaldehyde derivatives with functional propargyl groups as α -glucosidase inhibitors, *J Mol Struct.* 1206 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127780>.
- [211] T. Pal, S. Bhimaneni, A. Sharma, S.J.S. Flora, Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking study of novel pyridoxine-triazoles as anti-Alzheimer's agents, *RSC Adv.* 10 (2020) 26006–26021. <https://doi.org/10.1039/d0ra04942e>.
- [212] S. Yahya Alraqa, M. Alsayed Soliman, A. Aljuhani, N. Rezki, M. Reda Aouad, I. Ali, Synthesis, Characterization, DNA Binding, Docking, and Anticancer Studies of Novel Bis-1,2,3-triazoles Phthalonitrile, *ChemistrySelect.* 5 (2020) 11347–11353. <https://doi.org/10.1002/slct.202003296>.
- [213] M.S. Asgari, M. Mohammadi-Khanaposhtani, Z. Sharafi, M.A. Faramarzi, H. Rastegar, E. Nasli Esfahani, F. Bandarian, P. Ranjbar Rashidi, R. Rahimi, M. Biglar, M. Mahdavi, B. Larijani, Design and synthesis of 4,5-diphenyl-imidazol-1,2,3-triazole hybrids as new anti-diabetic agents: in vitro α -glucosidase inhibition, kinetic and docking studies, *Mol Divers.* 25 (2021) 877–888. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10072-8>.
- [214] G.P. Costa, R.S.M. Baldinotti, M.G. Fronza, J.E.R. Nascimento, Í.F.C. Dias, M.S. Sonogo, F.K. Seixas, T. Collares, G. Perin, R.G. Jacob, L. Savegnago, D. Alves, Synthesis, Molecular Docking, and Preliminary Evaluation of 2-(1,2,3-Triazolyl)benzaldehydes As Multifunctional Agents for the Treatment of Alzheimer's Disease, *ChemMedChem.* 15 (2020) 610–622. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201900622>.

- [215] L. Radhakrishna, H.S. Kunchur, P.K. Namdeo, R.J. Butcher, M.S. Balakrishna, New 1,2,3-triazole based bis- And trisphosphine ligands: Synthesis, transition metal chemistry and catalytic studies, *Dalton Transactions*. 49 (2020) 3434–3449. <https://doi.org/10.1039/c9dt04302k>.
- [216] İ. Şahin, F.B. Özgeriş, M. Köse, E. Bakan, F. Tümer, Synthesis, Characterization, and Antioxidant and Anticancer Activity of 1,4-Disubstituted 1,2,3-triazoles, *J Mol Struct*. 1232 (2021) 130042. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130042>.
- [217] T. Dalvi, B. Dewangan, G. Agarwal, D. Shinde Suchita, A. Jain, A. Srivastava, B. Sahu, Design, synthesis and in-vitro evaluation of fluorinated triazoles as multi-target directed ligands for Alzheimer disease, *Bioorg Med Chem Lett*. 42 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127999>.
- [218] K. Suryanarayana, A.R. Robert, N. Kerru, T. Pooventhiran, R. Thomas, S. Maddila, S.B. Jonnalagadda, Design, synthesis, anticancer activity and molecular docking analysis of novel dinitrophenylpyrazole bearing 1,2,3-triazoles, *J Mol Struct*. 1243 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130865>.
- [219] Y. Laamari, A. Oubella, A. Bimoussa, A.E. El Mansouri, E.M. Ketatni, O. Mentre, M.Y. Ait Itto, H. Morjani, M. Khouili, A. Auhmani, Design, Hemisynthesis, crystal structure and anticancer activity of 1, 2, 3-triazoles derivatives of totarol, *Bioorg Chem*. 115 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105165>.
- [220] M. Ashram, A.Y. Habashneh, S. Bardaweel, M.O. Taha, A Click Synthesis, Molecular Docking and Biological Evaluation of 1,2,3-triazoles-benzoxazepine hybrid as potential anticancer agents, *Medicinal Chemistry Research*. 32 (2023) 271–287. <https://doi.org/10.1007/s00044-022-03001-x>.
- [221] G. Akyüz, M. Emirik, B.B. Sökmen, E. Menteşe, Synthesis and Docking Studies of Novel Benzimidazole Derivatives Containing Thiophene and Triazole Rings as Potential Urease Inhibitors, *Russ J Bioorg Chem*. 48 (2022) S87–S95. <https://doi.org/10.1134/S106816202301003X>.
- [222] İ. Şahin, M. Çeşme, F.B. Özgeriş, Ö. Güngör, F. Tümer, Design and synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles: Biological evaluation, in silico molecular docking and ADME screening, *J Mol Struct*. 1247 (2022) 131344. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131344>.
- [223] V. Selvarani, M.A. Neelakantan, V. Silambarasan, D. Velmurugan, 2-Hydroxy-4-(prop-2-ynyloxy)benzaldehyde, *Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online*. 69 (2013). <https://doi.org/10.1107/S1600536812049598>.

- [224] S. Zhou, H. Liao, M. Liu, G. Feng, B. Fu, R. Li, M. Cheng, Y. Zhao, P. Gong, Discovery and biological evaluation of novel 6,7-disubstituted-4-(2-fluorophenoxy)quinoline derivatives possessing 1,2,3-triazole-4-carboxamide moiety as c-Met kinase inhibitors, *Bioorg Med Chem.* 22 (2014) 6438–6452. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.09.037>.
- [225] R. Kumar, J. Arora, A.K. Prasad, N. Islam, A.K. Verma, Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidine chalcones, *Medicinal Chemistry Research.* 22 (2013) 5624–5631. <https://doi.org/10.1007/S00044-013-0555-Y/TABLES/1>.
- [226] A. Çot, M. Çeşme, S. Onur, E. Aksakal, İ. Şahin, F. Tümer, Rational design of 1,2,3-triazole hybrid structures as novel anticancer agents: synthesis, biological evaluation and molecular docking studies, *J Biomol Struct Dyn.* 41 (2023) 6857–6865. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2112620>.
- [227] O. V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann, OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program, *J Appl Crystallogr.* 42 (2009) 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.
- [228] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr C Struct Chem.* 71 (2015) 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- [229] G.M. Sheldrick, SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Crystallogr A.* 71 (2015) 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>.
- [230] G.L. Ellman, K.D. Courtney, V. Andres, R.M. Featherstone, A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochem Pharmacol.* 7 (1961) 88–95. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9).
- [231] N.A.E. El-Sayed, A.E.S. Farag, M.A.F. Ezzat, H. Akincioglu, İ. Gülçin, S.M. Abou-Seri, Design, synthesis, in vitro and in vivo evaluation of novel pyrrolizine-based compounds with potential activity as cholinesterase inhibitors and anti-Alzheimer's agents, *Bioorg Chem.* 93 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103312>.
- [232] P. Bar-On, C.B. Millard, M. Harel, H. Dvir, A. Enz, J.L. Sussman, I. Silman, Kinetic and structural studies on the interaction of cholinesterases with the anti-Alzheimer drug rivastigmine, *Biochemistry.* 41 (2002) 3555–3564. <https://doi.org/10.1021/bi020016x>.
- [233] R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. Rice-Evans, Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay, 1999. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00315-3).

- [234] I. Gülçin, Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid), *Toxicology*. 217 (2006) 213–220.
- [235] I. Gülçin, V. Mshvildadze, A. Gepdiremen, R. Elias, Screening of antiradical and antioxidant activity of monodesmosides and crude extract from *Leontice smirnowii* tuber, *Phytomedicine*. 13 (2006) 343–351.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2005.03.009>.
- [236] K. Aksu, B. Özgeriş, P. Taslimi, A. Naderi, İ. Gülçin, S. Göksu, Antioxidant Activity, Acetylcholinesterase, and Carbonic Anhydrase Inhibitory Properties of Novel Ureas Derived from Phenethylamines, *Arch Pharm (Weinheim)*. 349 (2016) 944–954. <https://doi.org/10.1002/ardp.201600183>.
- [237] A. Daina, O. Michielin, V. Zoete, SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules, *Sci Rep*. 7 (2017). <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
- [238] D.E.V. Pires, T.L. Blundell, D.B. Ascher, pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures, *J Med Chem*. 58 (2015) 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>.
- [239] A. Cuzzolin, M. Sturlese, I. Malvacio, A. Ciancetta, S. Moro, DockBench: An integrated informatic platform bridging the gap between the robust validation of docking protocols and virtual screening simulations, *Molecules*. 20 (2015) 9977–9993. <https://doi.org/10.3390/molecules20069977>.
- [240] X. Creary, A. Anderson, C. Brophy, F. Crowell, Z. Funk, Method for assigning structure of 1,2,3-triazoles, *Journal of Organic Chemistry*. 77 (2012) 8756–8761. <https://doi.org/10.1021/jo301265t>.
- [241] M.M. Rammah, W. Gati, H. Mtiraoui, M.E.B. Rammah, K. Ciamala, M. Knorr, Y. Rousselin, M.M. Kubicki, Synthesis of isoxazole and 1,2,3-triazole isoindole derivatives via silver- and copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reactions, *Molecules*. 21 (2016). <https://doi.org/10.3390/molecules21030307>.
- [242] A.C. Cunha, A.K. Jordão, M.C.B.V. de Souza, V.F. Ferreira, M.C.B. de Almeida, J.L. Wardell, E.R.T. Tiekink, 1-Anilino-5-methyl-1 H -1,2,3-triazole-4-carbaldehyde , *IUCrdata*. 1 (2016). <https://doi.org/10.1107/s2414314616000389>.
- [243] D. Gonzaga, F.C. Da Silva, V.F. Ferreira, J.L. Wardell, S.M.S.V. Wardell, Crystal structures of 2-Phenyl-2H-1,2,3-Triazol-4-carbaldehyde, an active α -glycosidase inhibition agent, and (1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl benzoate and (2-(4-

- Fluorophenyl)-2H-1,2,3-triazole-4-yl)methanol, two moderately active compounds, *J Chem Crystallogr.* 46 (2016) 67–76. <https://doi.org/10.1007/s10870-015-0629-4>.
- [244] U. Kořak, B. Brus, D. Knez, R. řink, S. řakelj, J. Trontelj, A. Piřlar, J. řlenc, M. Gobec, M. řivin, L. Tratnjek, M. Perře, K. Sařat, A. Podkowa, B. Filipek, F. Nachon, X. Brazzolotto, A. Więckowska, B. Malawska, J. Stojan, I.M. Rařčan, J. Kos, N. Coquelle, J.P. Colletier, S. Gobec, Development of an in-vivo active reversible butyrylcholinesterase inhibitor, *Sci Rep.* 6 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep39495>.
- [245] N. Toda, T. Kaneko, H. Kogen, Development of an efficient therapeutic agent for alzheimer’s disease: Design and synthesis of dual inhibitors of acetylcholinesterase and serotonin transporter, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 58 (2010) 273–287. <https://doi.org/10.1248/cpb.58.273>.
- [246] R.W. Schneider, Effects of Nonpathogenic Strains of *Fusarium oxysporum* on Celery Root Infection by *F. oxysporum* f. sp. *apii* and a Novel Use of the Lineweaver-Burk Double Reciprocal Plot Technique , *Phytopathology*. 74 (1984) 646. <https://doi.org/10.1094/phyto-74-646>.
- [247] H. Cavdar, M. Senturk, M. Guney, S. Durdagi, G. Kayik, C.T. Supuran, D. Ekinici, Inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase with uracil derivatives: kinetic and computational studies, *J Enzyme Inhib Med Chem*. 34 (2019) 429–437. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1543288>.
- [248] T. Kolaç, P. Gürbüz, G. Yetiş İletişim, T. Kolaç İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, G. Yetiş, DOğAL ÜRÜNLERİN FENOLİK İÇERİğİ VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİ Phenolic Content And Antioxidant Characteristics Of Natural Products, Perihan Gürbüz, 2017.
- [249] S. Albayrak, O. Sağdiç, A. Aksoy, A. Kelimeler, Bitkisel ürünlerin ve gıdaların antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 26 (2010) 401–409.
- [250] M. Özyürek, K. Güçlü, E. Tütem, K.S. Bakan, E. Erçağ, S. Esin Çelik, S. Baki, L. Yıldiz, ř. Karaman, R. Apak, A comprehensive review of CUPRAC methodology, *Analytical Methods*. 3 (2011) 2439–2453.
- [251] H. Wan, What ADME tests should be conducted for preclinical studies?, *ADMET DMPK*. 1 (2013) 19–28. <https://doi.org/10.5599/admet.1.3.9>.
- [252] D. Isika, M. Çeşme, F.J. Osonga, O.A. Sadik, Novel quercetin and apigenin-acetamide derivatives: Design, synthesis, characterization, biological evaluation and

- molecular docking studies, *RSC Adv.* 10 (2020) 25046–25058.
<https://doi.org/10.1039/d0ra04559d>.
- [253] L. Guan, H. Yang, Y. Cai, L. Sun, P. Di, W. Li, G. Liu, Y. Tang, ADMET-score-a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness, *Medchemcomm.* 10 (2019) 148–157. <https://doi.org/10.1039/C8MD00472B>.
- [254] İ. Şahin, M. Çeşme, N. Yüce, F. Tümer, Discovery of new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles: in silico ADME profiling, molecular docking and biological evaluation studies, *J Biomol Struct Dyn.* 41 (2023) 1988–2001.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2025905>.
- [255] İ. Şahin, M. Çeşme, F.B. Özgeriş, F. Tümer, Triazole based novel molecules as potential therapeutic agents: Synthesis, characterization, biological evaluation, in-silico ADME profiling and molecular docking studies, *Chem Biol Interact.* 370 (2023) 110312. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110312>.
- [256] C.A. Lipinski, Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution, *Drug Discov Today Technol.* 1 (2004) 337–341.
<https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>.
- [257] S. Kar, J. Leszczynski, Open access in silico tools to predict the ADMET profiling of drug candidates, *Expert Opin Drug Discov.* 15 (2020) 1473–1487.
<https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1798926>.
- [258] P.K. Ojha, S. Kar, J.G. Krishna, K. Roy, J. Leszczynski, *Therapeutics for COVID-19: from computation to practices—where we are, where we are heading to*, Springer International Publishing, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10134-x>.
- [259] A. Daina, V. Zoete, A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules, *ChemMedChem.* (2016) 1117–1121.
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>.
- [260] A. Daina, O. Michielin, V. Zoete, SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules, *Nucleic Acids Res.* 47 (2019) W357–W3664. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>.
- [261] M. Çeşme, 2-Aminophenol-based ligands and Cu(II) complexes: Synthesis, characterization, X-ray structure, thermal and electrochemical properties, and in vitro biological evaluation, ADMET study and molecular docking simulation, *J Mol Struct.* 1271 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134073>.

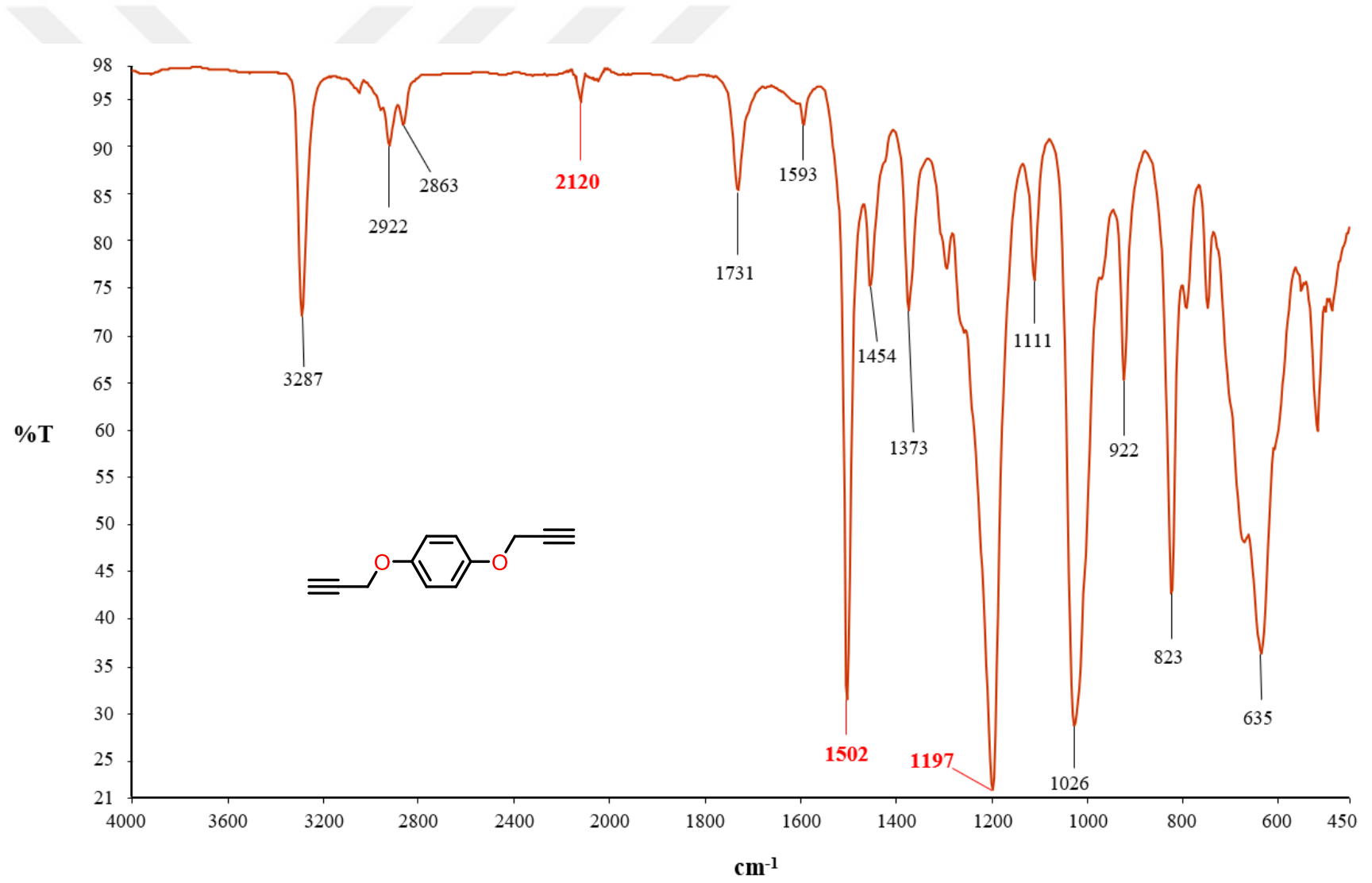
- [262] M. Çeşme, A. Özaltay, DNA-Binding Studies of Ofloxacin Using a Series of Spectroscopic, Electrochemical Techniques and in Silico Approaches, *ChemistrySelect*. 7 (2022). <https://doi.org/10.1002/slct.202202278>.
- [263] D.K. Isika, F.N. Özkömeç, M. Çeşme, O.A. Sadik, Synthesis, biological and computational studies of flavonoid acetamide derivatives, *RSC Adv*. 12 (2022) 10037–10050. <https://doi.org/10.1039/d2ra01375d>.
- [264] T. Yeşilkaynak, F.N. Özkömeç, M. Çeşme, R.E. Demirdöğen, E. Kutlu, H.M. Kutlu, F.M. Emen, Synthesis of new thiourea derivatives and metal complexes: Thermal behavior, biological evaluation, in silico ADMET profiling and molecular docking studies, *J Mol Struct*. 1269 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133758>.
- [265] D. Isika, M. Çeşme, F.J. Osonga, O.A. Sadik, Novel quercetin and apigenin-acetamide derivatives: Design, synthesis, characterization, biological evaluation and molecular docking studies, *RSC Adv*. 10 (2020) 25046–25058. <https://doi.org/10.1039/d0ra04559d>.
- [266] B.A. Akhoon, S. Choudhary, H. Tiwari, A. Kumar, M.R. Barik, L. Rathor, R. Pandey, A. Nargotra, Discovery of a new donepezil-like acetylcholinesterase inhibitor for targeting Alzheimer's disease: Computational studies with biological validation, *J Chem Inf Model*. 60 (2020) 4717–4729. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00496>.
- [267] D. Kılıçaslan, A.H. Kurt, M. Köse, M. Çeşme, Ö. Güngör, C.K. Oztabag, A. Doganer, A Novel Donepezil–Caffeic Acid Hybrid: Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Studies, *Biochemistry (Moscow)*. 88 (2023) 50–63. <https://doi.org/10.1134/S0006297923010054>.
- [268] P. Honorio, S. Hannongbua, P. Sapparakorn, Roles of hybrid donepezil scaffolds as potent human acetylcholinesterase inhibitors using in silico interaction analysis, drug-likeness, and pharmacokinetics prediction, *Chem Biol Interact*. 368 (2022) 110227. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110227>.
- [269] Y. Xu, S. Cheng, J.L. Sussman, I. Silman, H. Jiang, Computational studies on acetylcholinesterases, *Molecules*. 22 (2017). <https://doi.org/10.3390/molecules22081324>.
- [270] B.N. Sağlık, D. Osmaniye, U.A. Çevik, S. Levent, B.K. Çavuşoğlu, Y. Özkay, Z.A. Kaplancıklı, B.N. Sağlık, D. Osmaniye, U. Acar Çevik, S. Levent, B. Kaya Çavuşoğlu, Y. Özkay, Z.A. Kaplancıklı, Design, Synthesis, and Structure–Activity

Relationships of Thiazole Analogs as Anticholinesterase Agents for Alzheimer's Disease, *Molecules*. 25 (2020) 4312. <https://doi.org/10.3390/molecules25184312>.

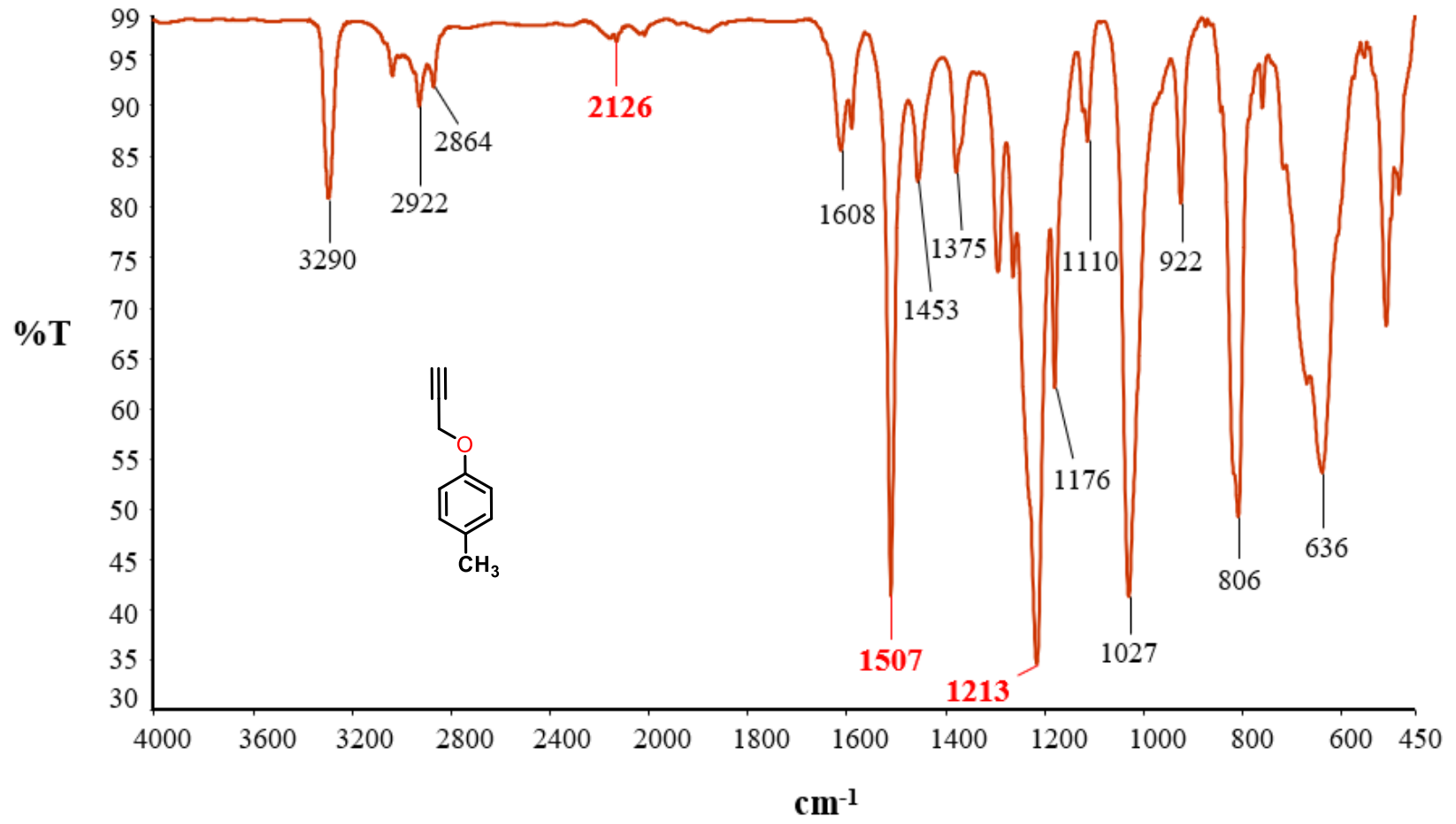


EKLER

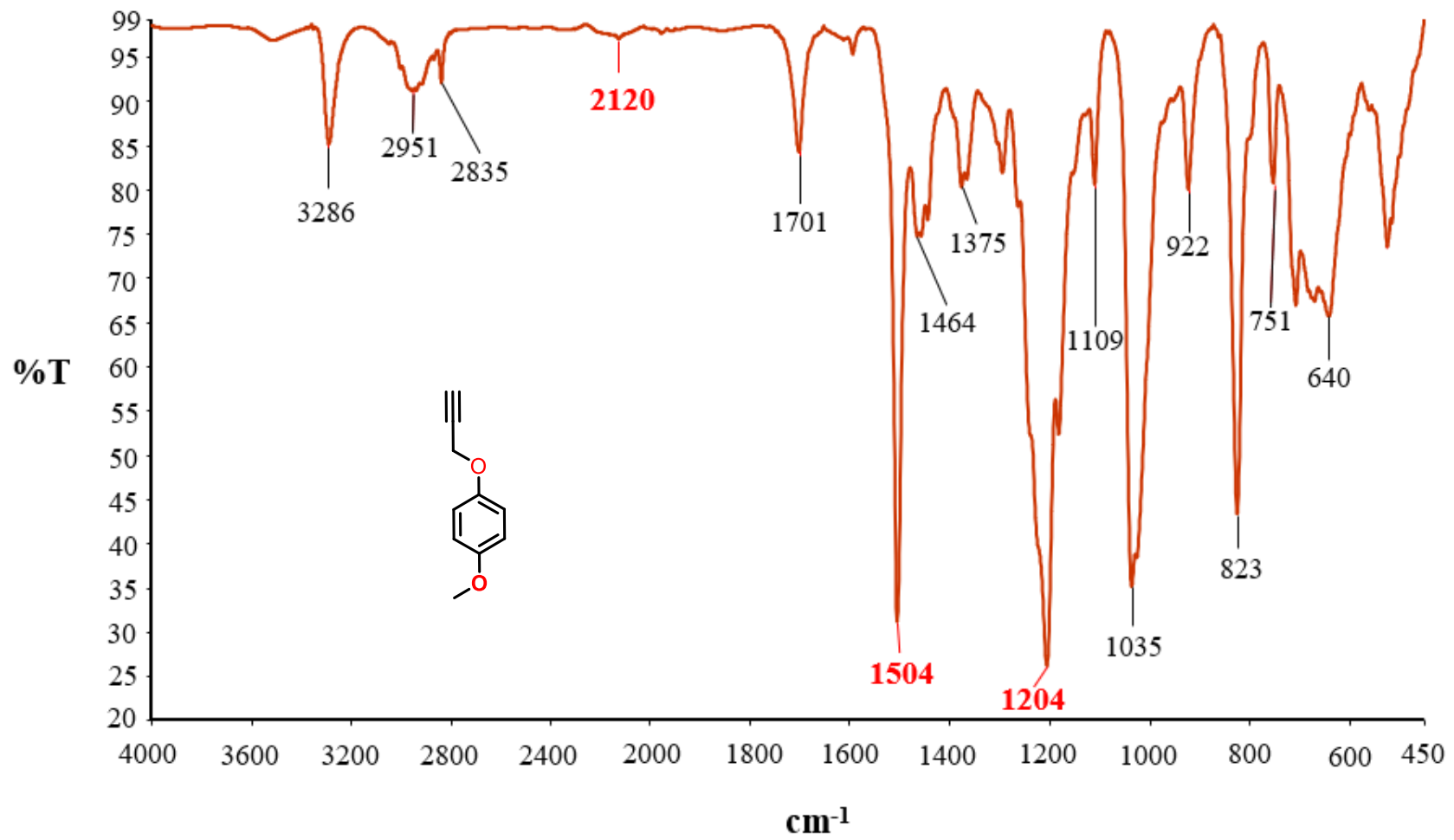




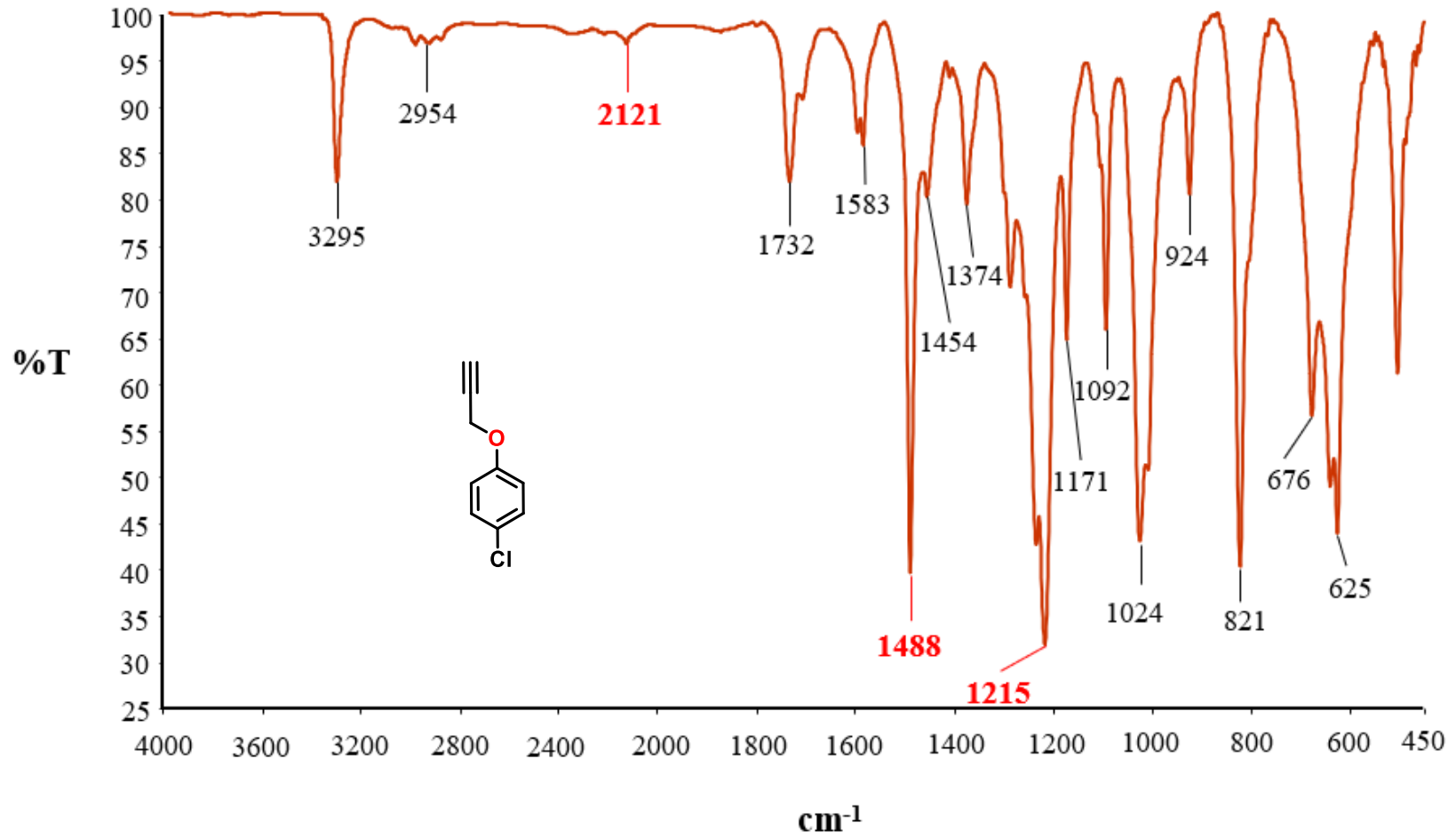
Ek Şekil 1 2 bileşğine ait FTIR spektrumu.



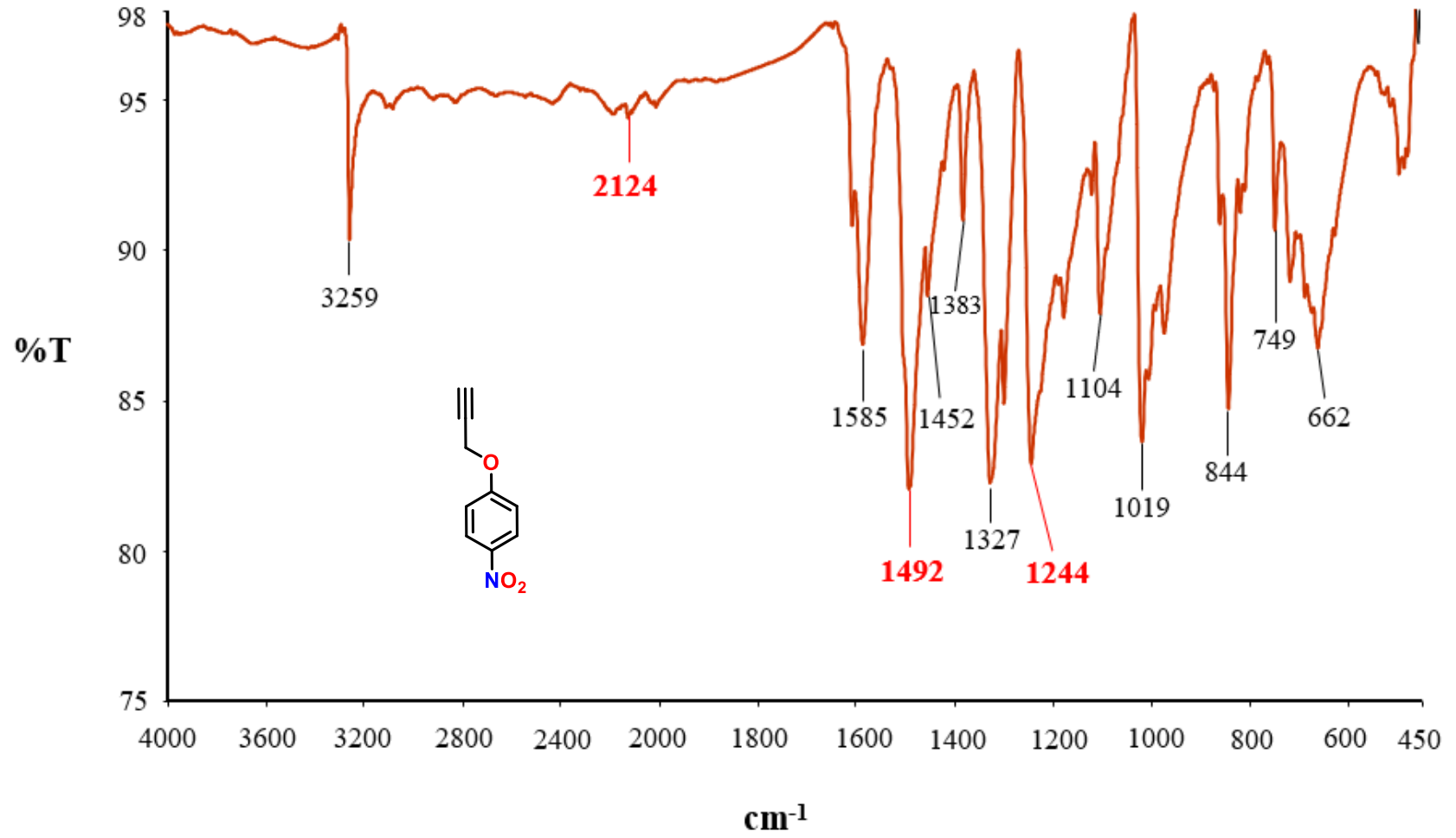
Ek Şekil 2 8 bileşiğıne ait FTIR spektrumu.



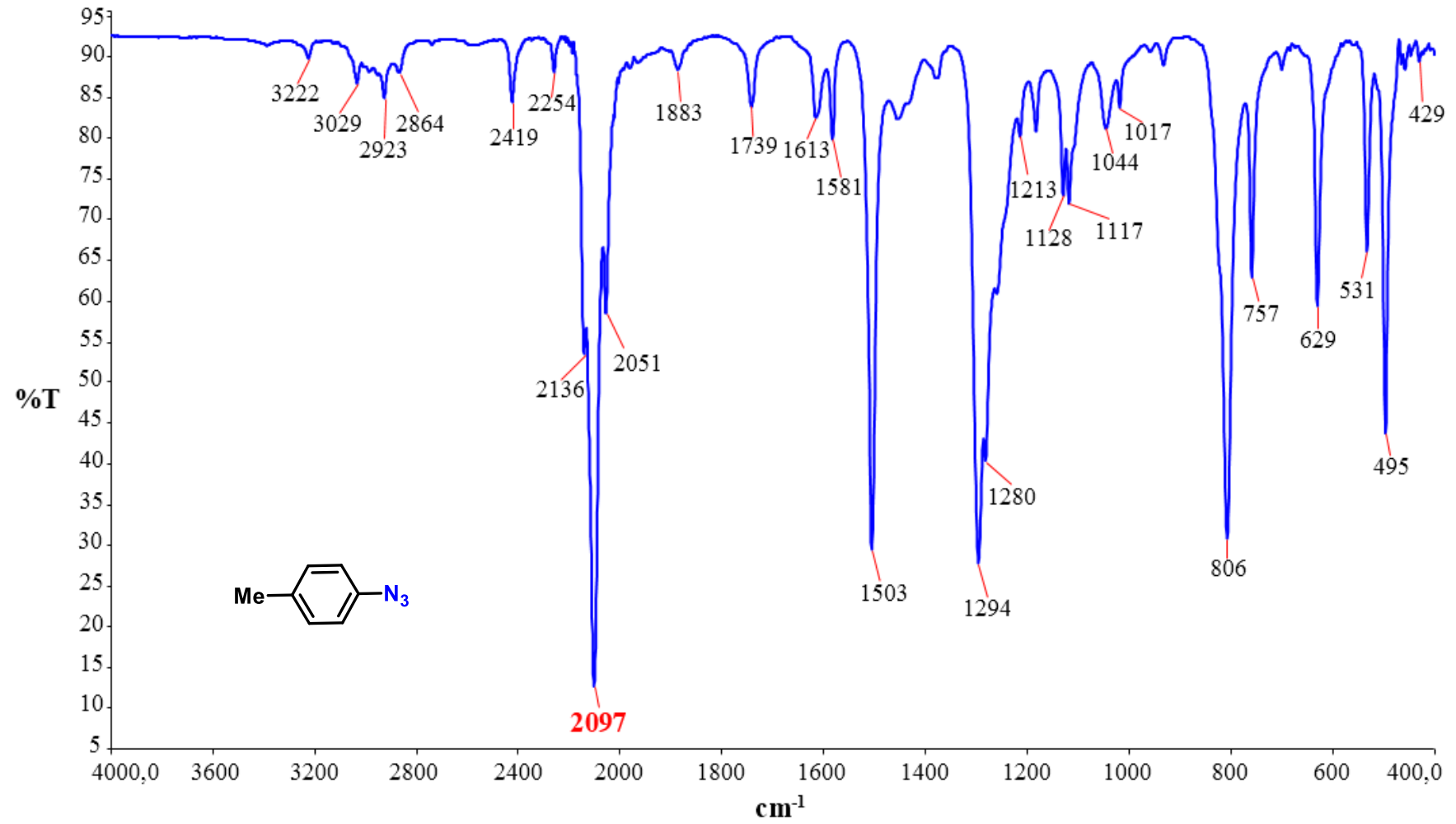
Ek Şekil 3 11 bileşiğine ait FTIR spektrumu.



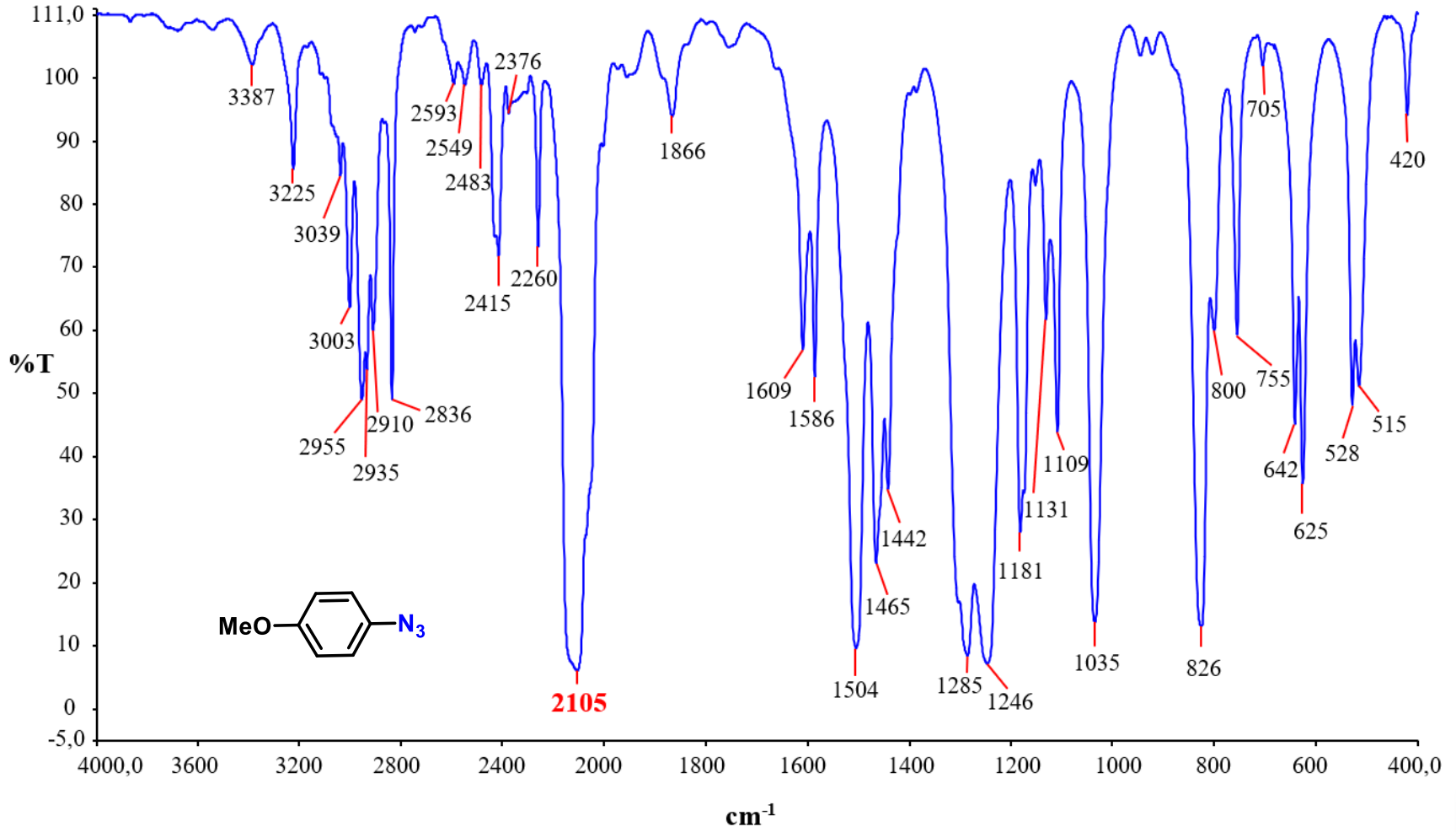
Ek Şekil 4 14 bileşiğine ait FTIR spektrumu.



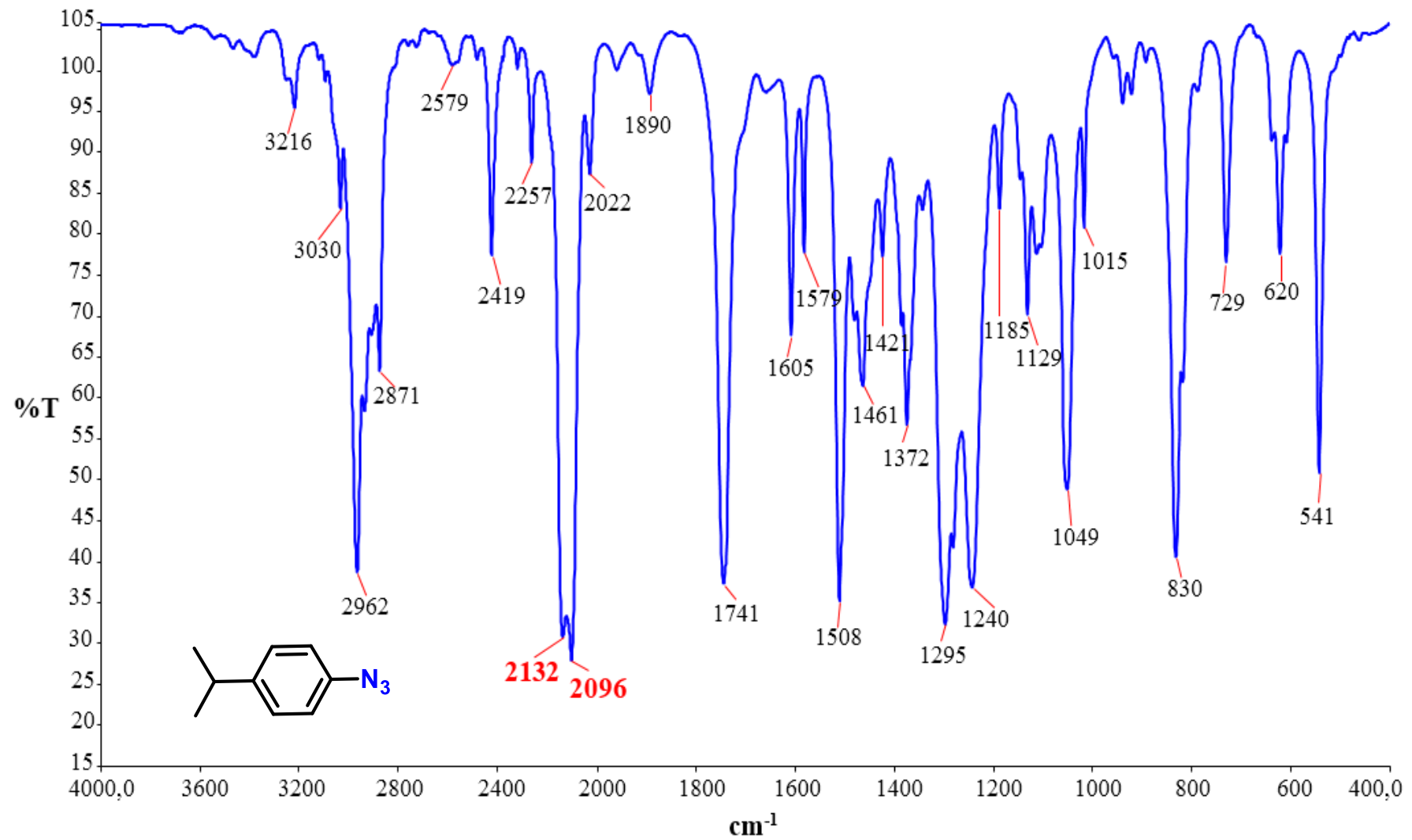
Ek Şekil 5 17 bileşiğine ait FTIR spektrumu.



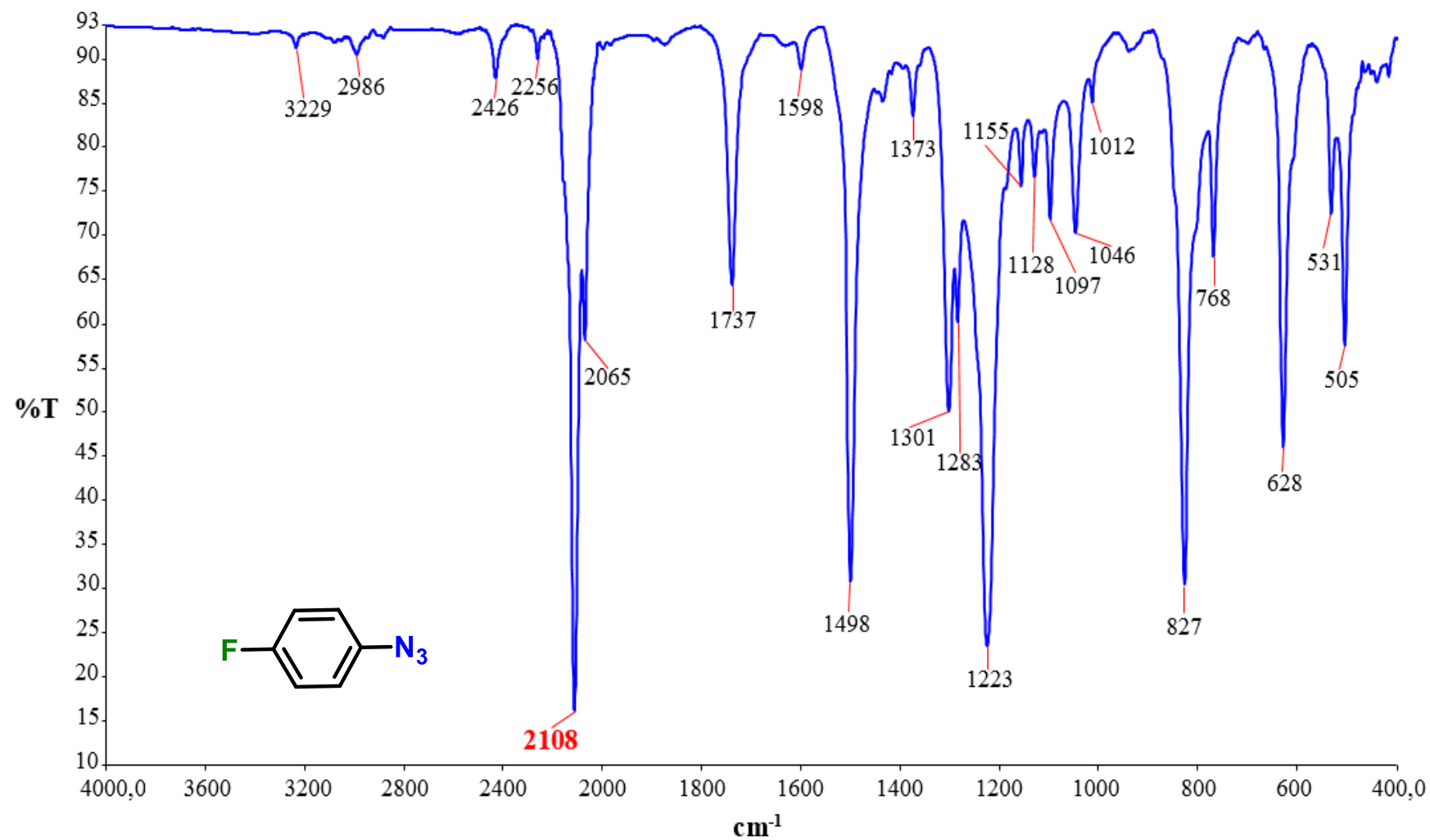
Ek Şekil 6 4a bileşiğine ait FTIR spektrumu.



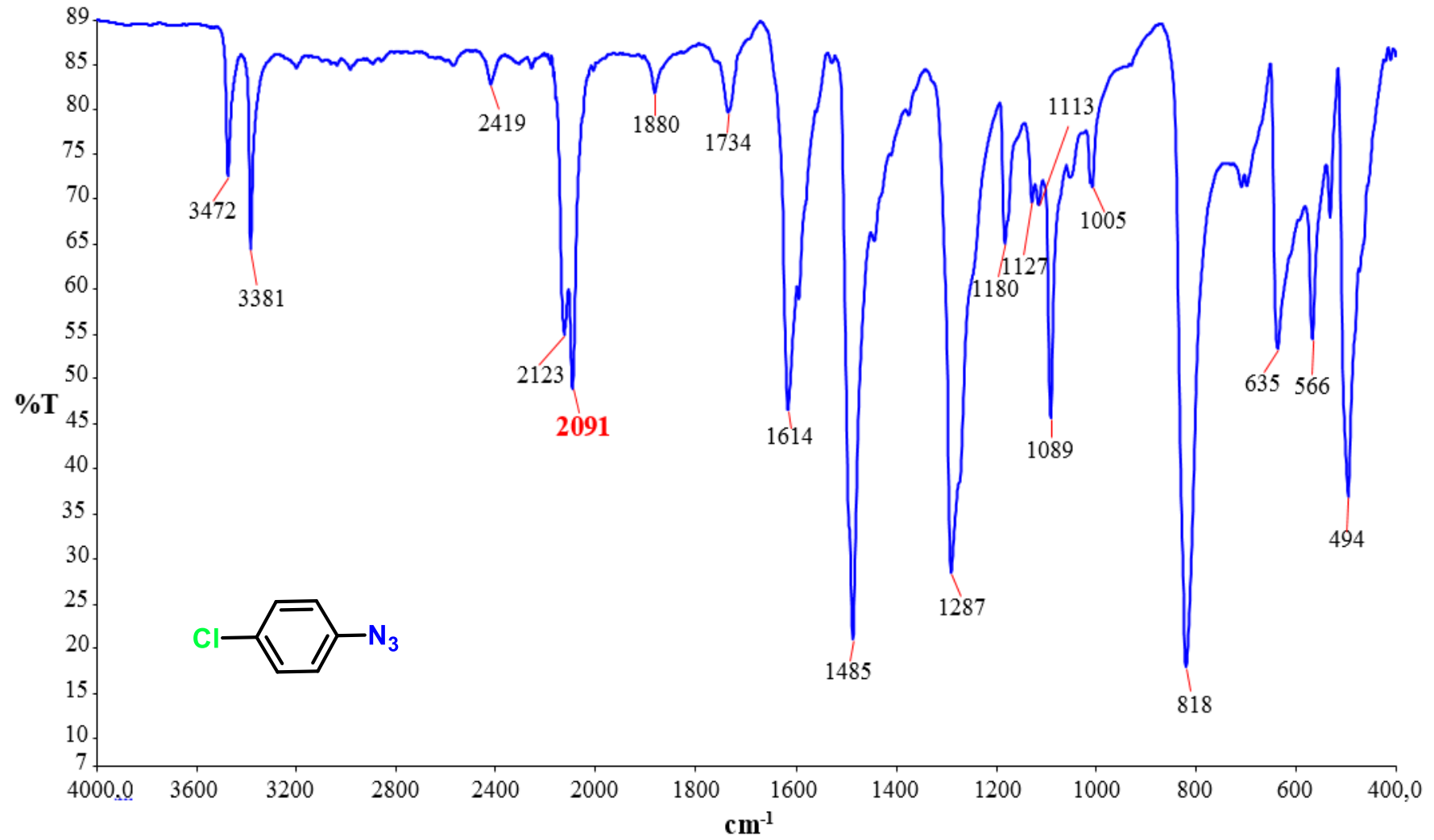
Ek Şekil 7 4b bileşiğine ait FTIR spektrumu.



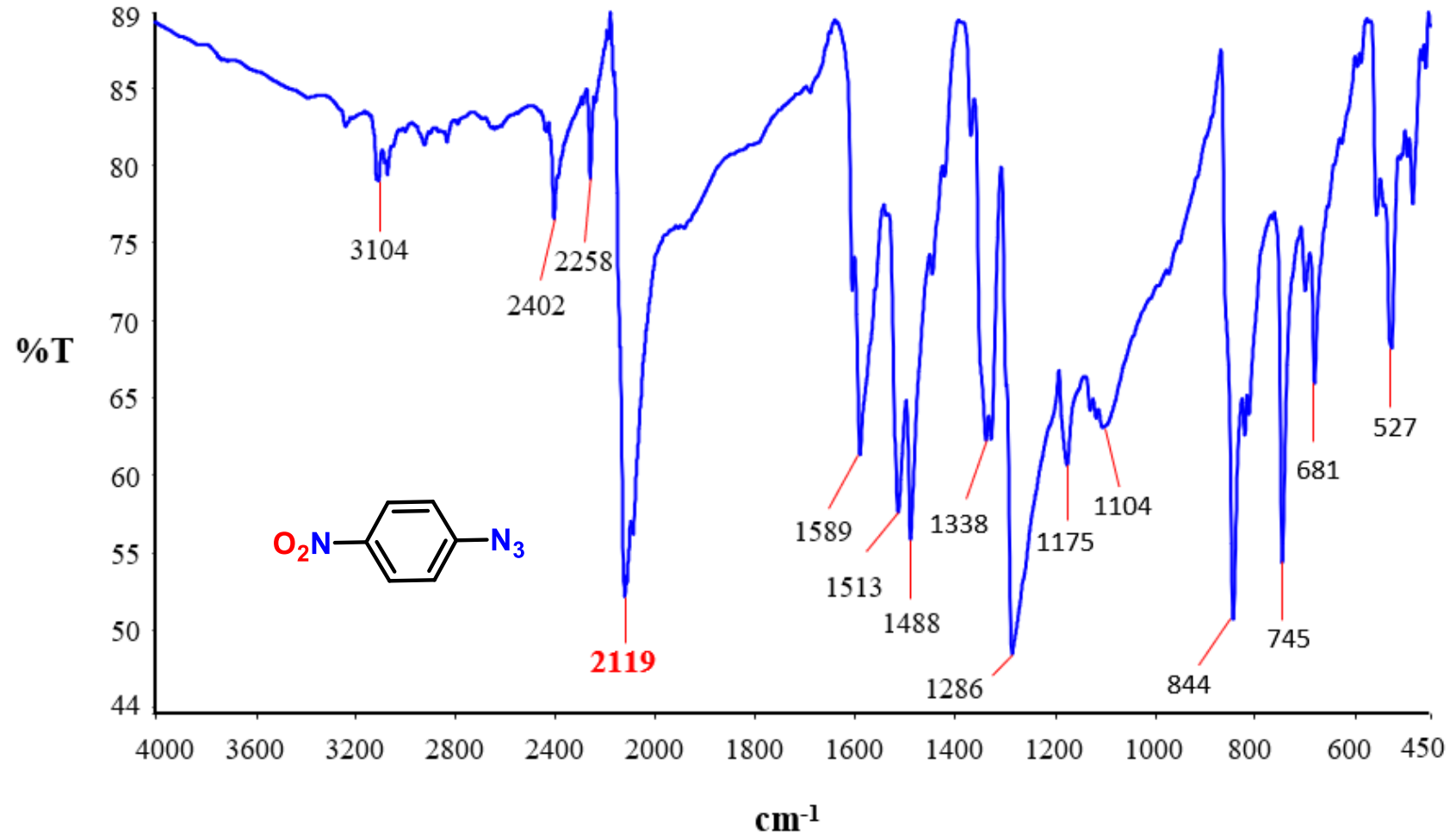
Ek Şekil 8 4c bileşiğine ait FTIR spektrumu.



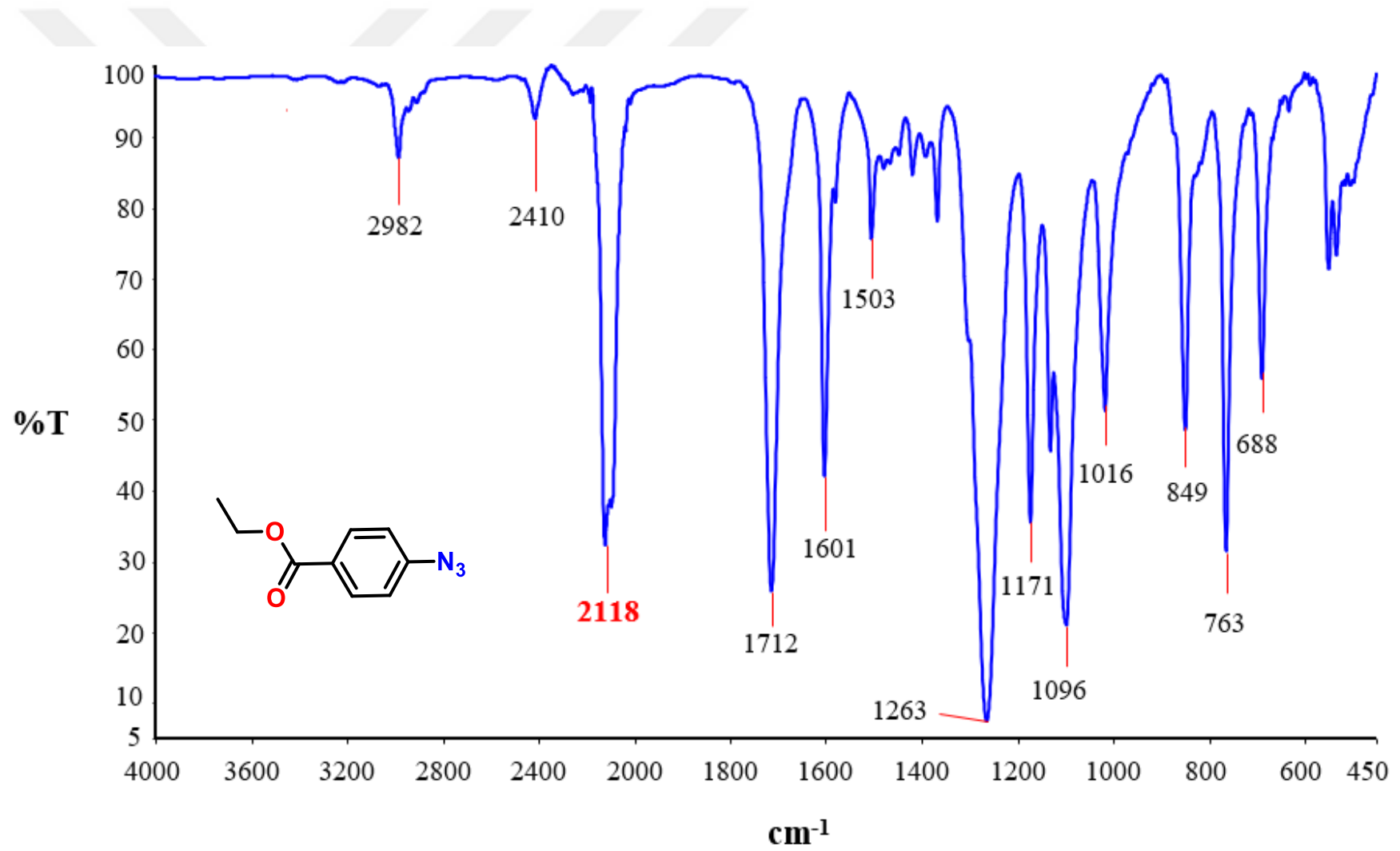
Ek Şekil 9 4d bileşiğine ait FTIR spektrumu.



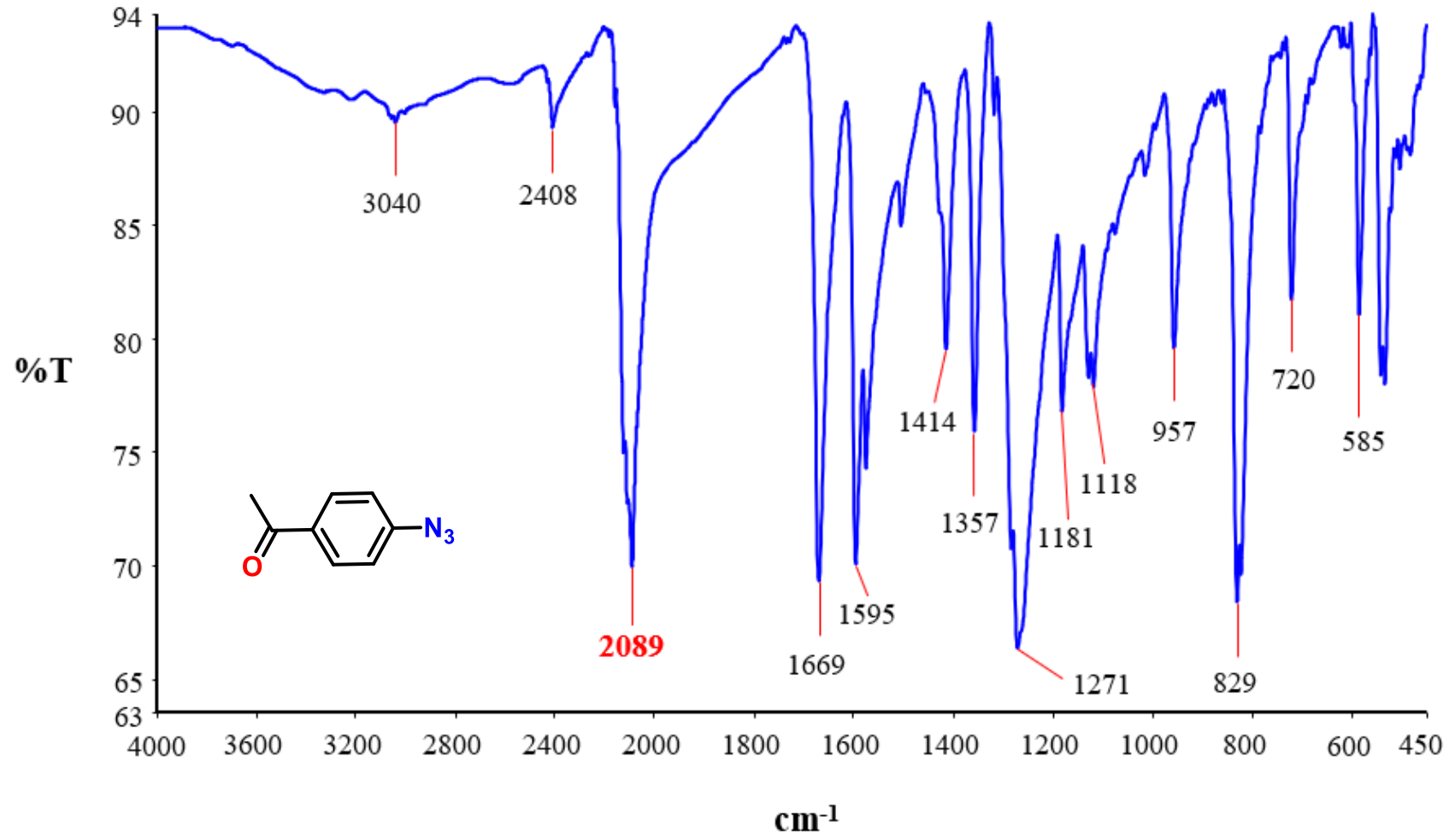
Ek Şekil 10 4e bileşiğine ait FTIR spektrumu.



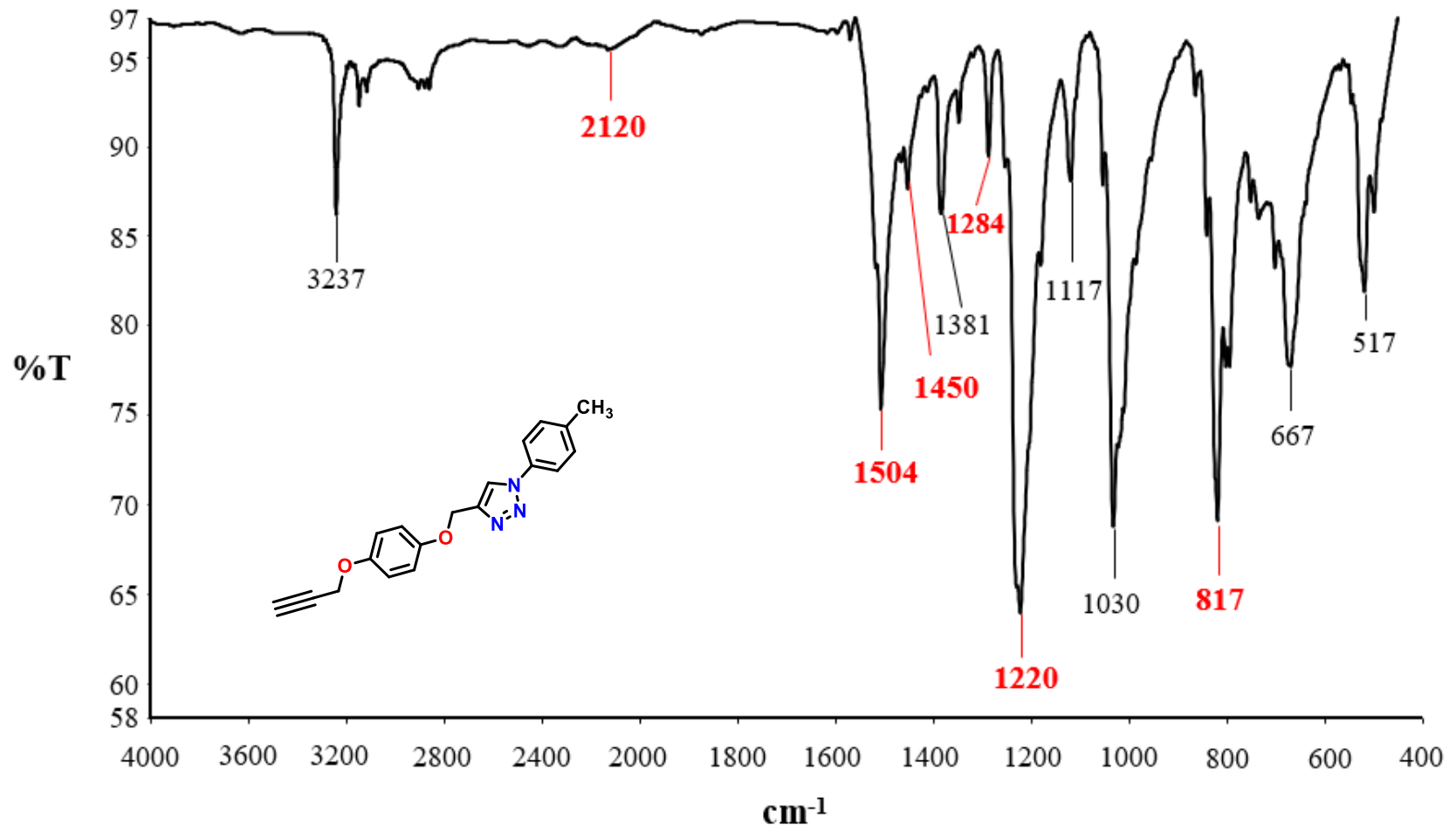
Ek Şekil 11 4f bileşiğine ait FTIR spektrumu.



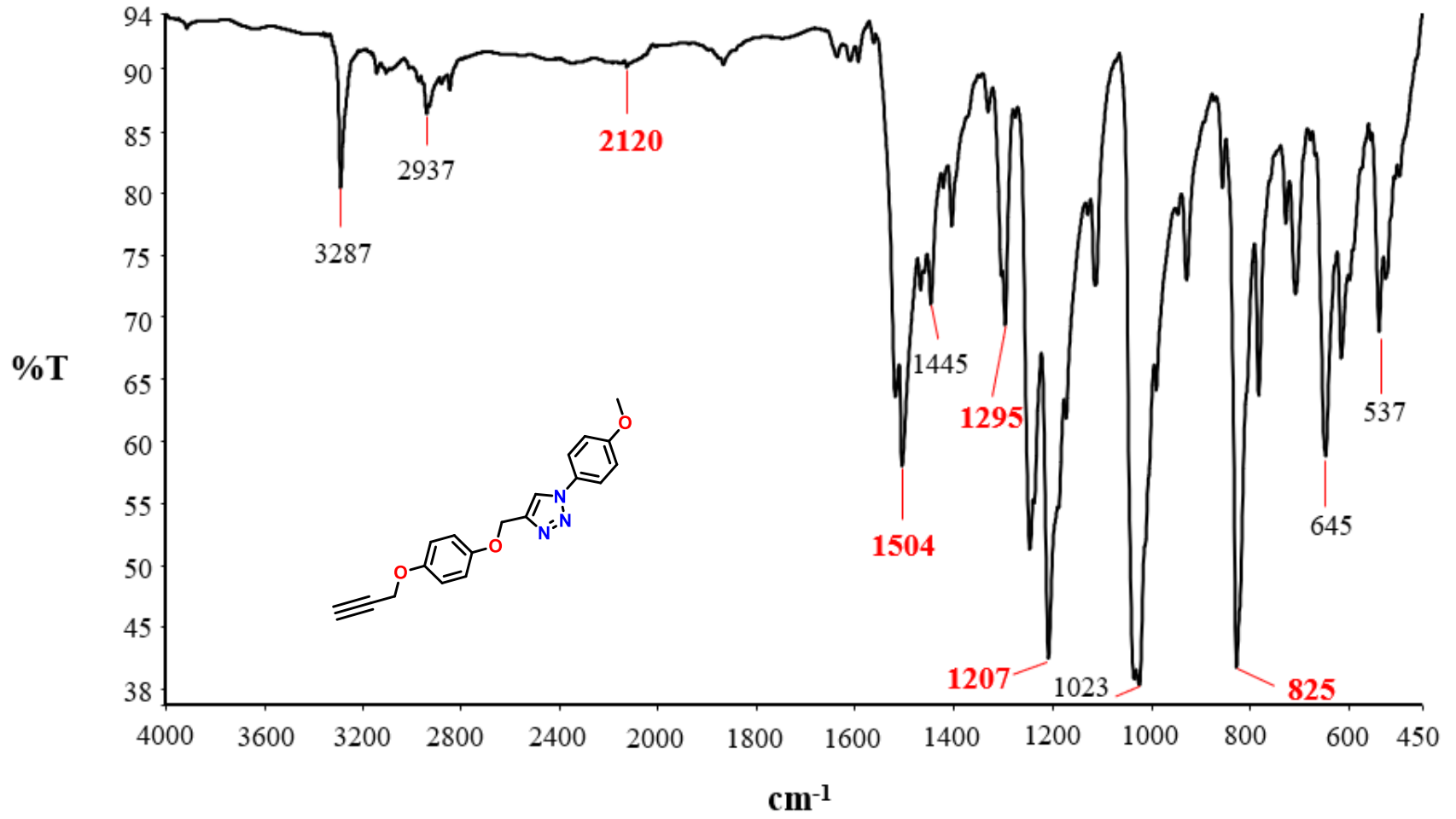
Ek Şekil 12 4g bileşiğine ait FTIR spektrumu.



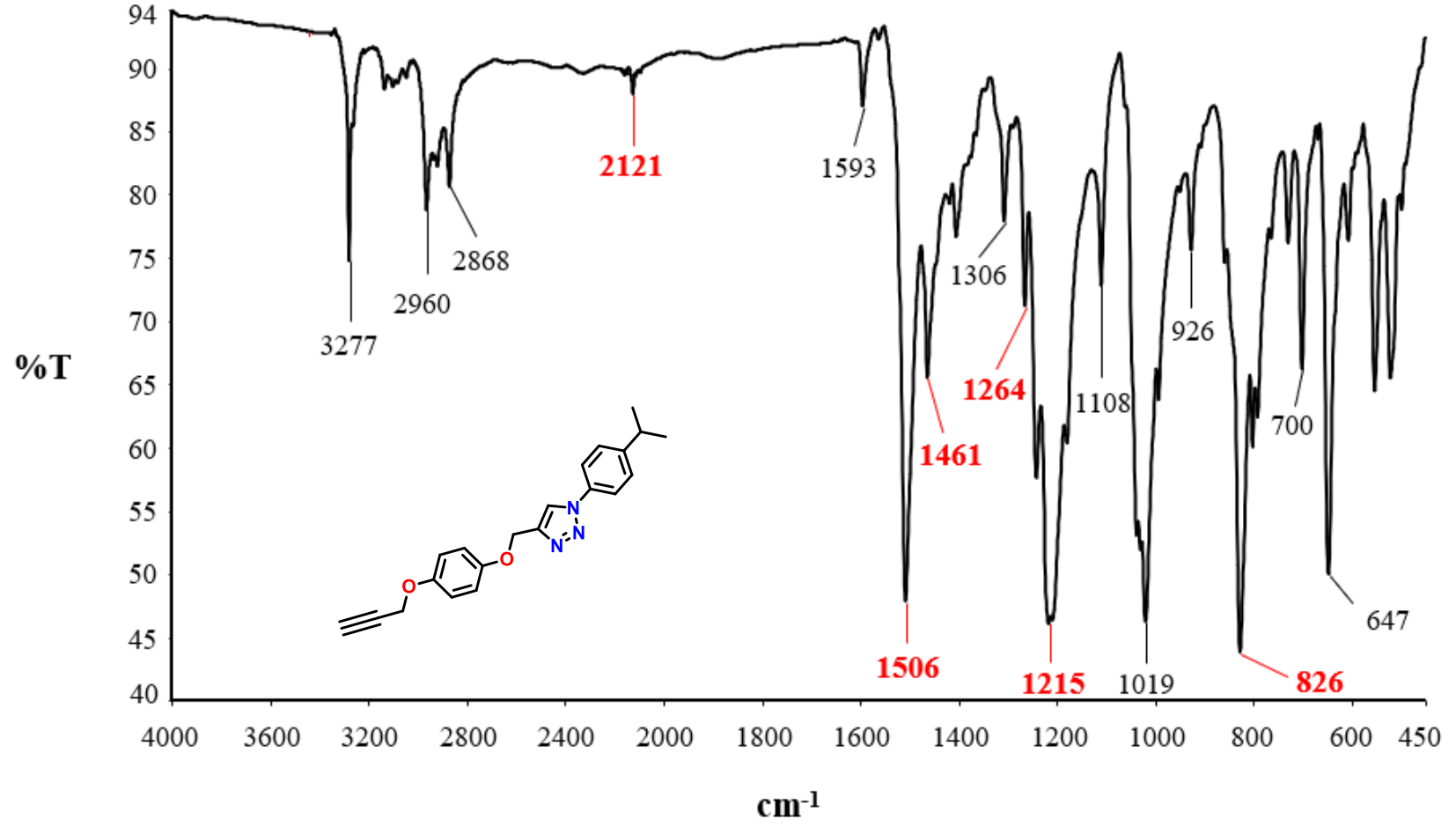
Ek Şekil 13 4h bileşiğine ait FTIR spektrumu.



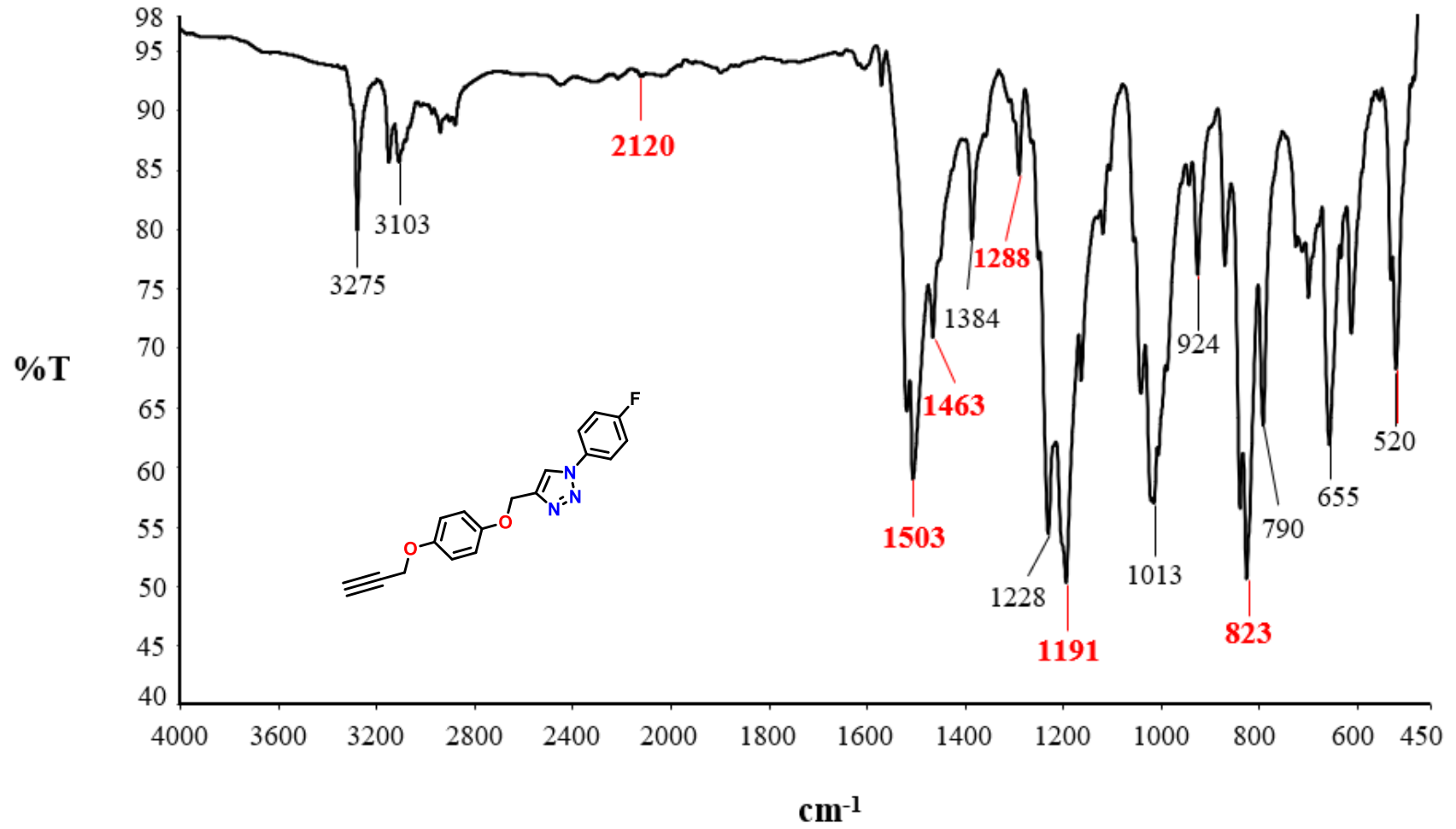
Ek Şekil 14 5a bileşiğine ait FTIR spektrumu.



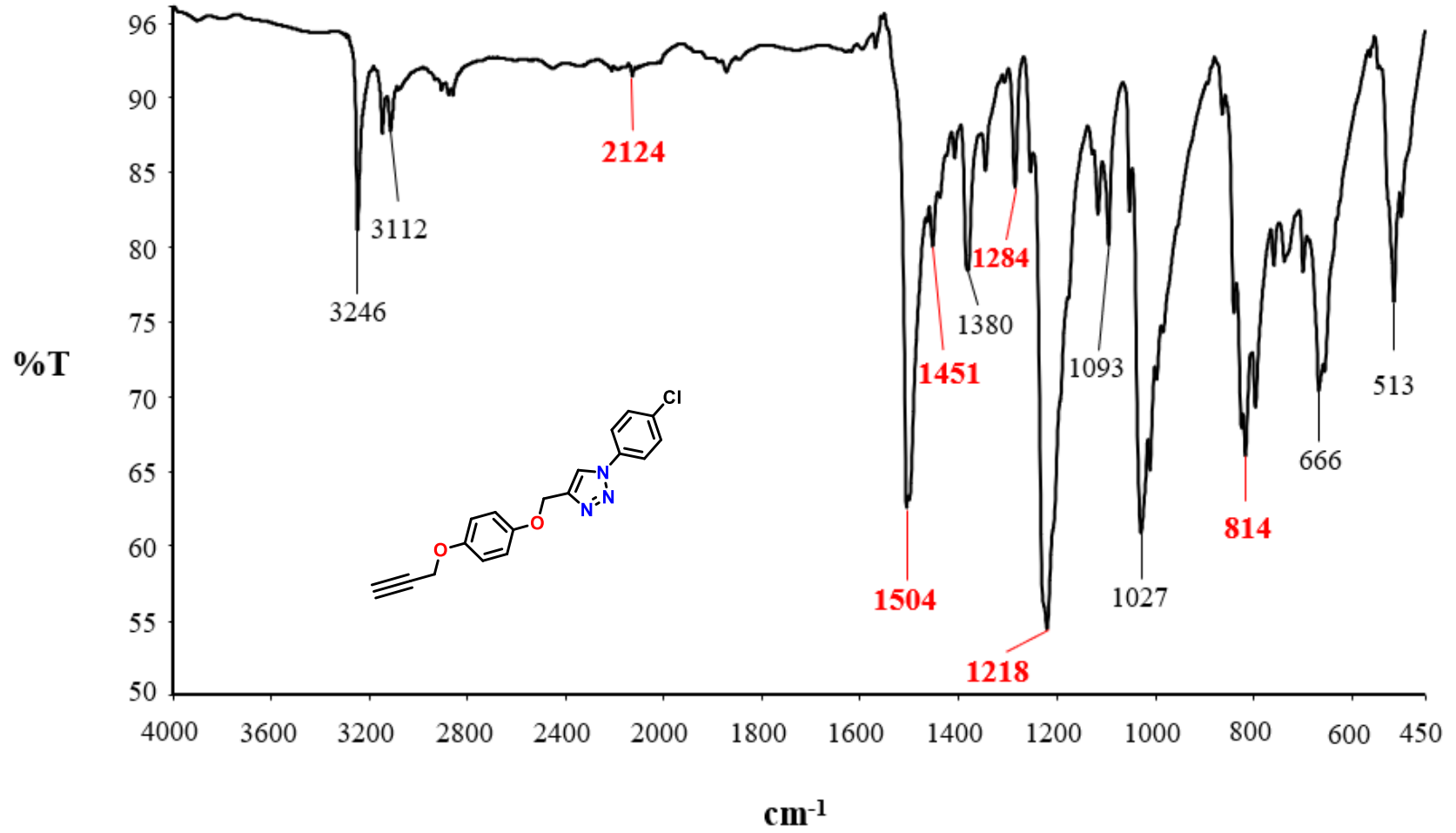
Ek Şekil 15 5b bileşiğine ait FTIR spektrumu.



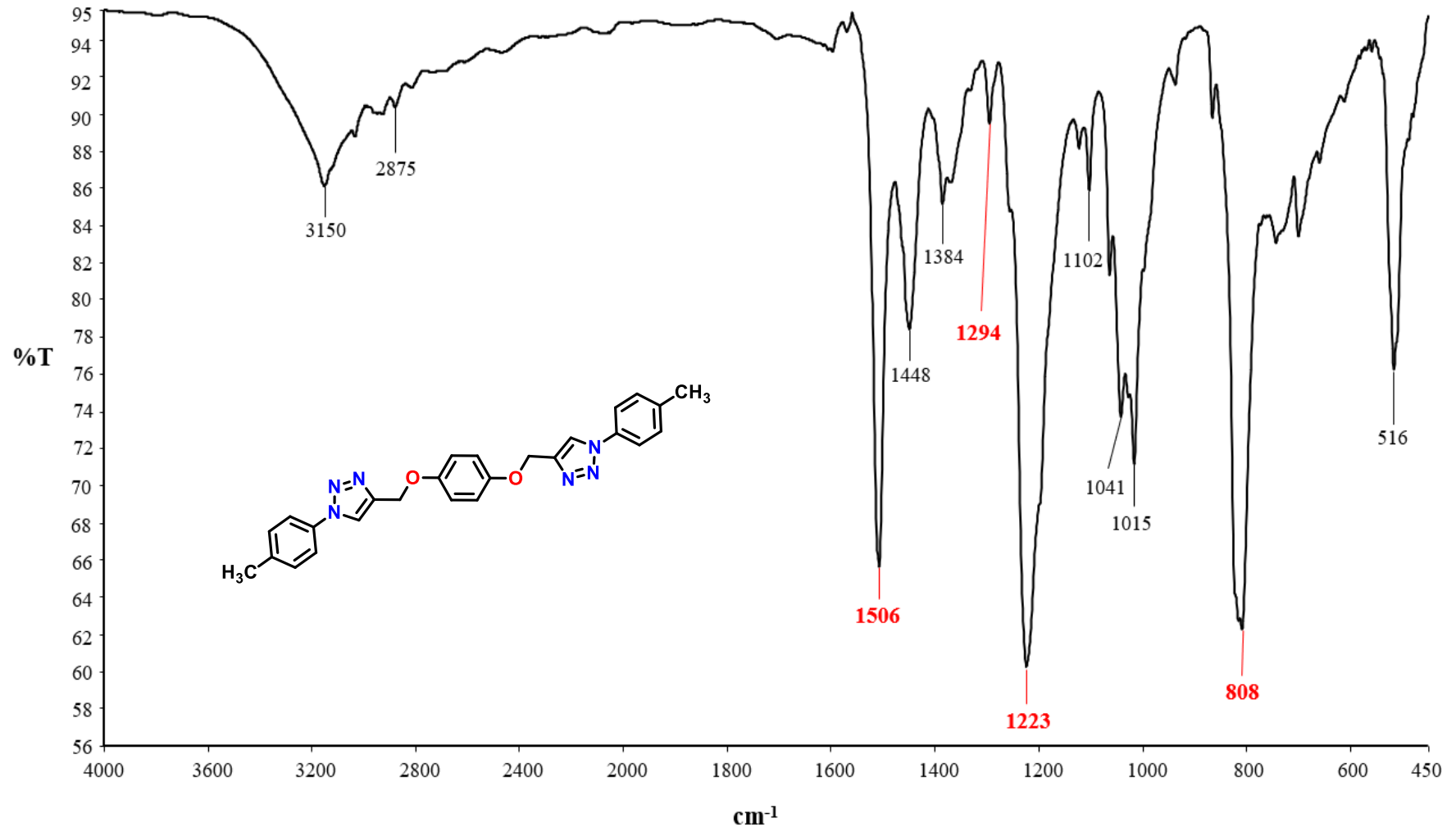
Ek Şekil 16 5c bileşiğine ait FTIR spektrumu.



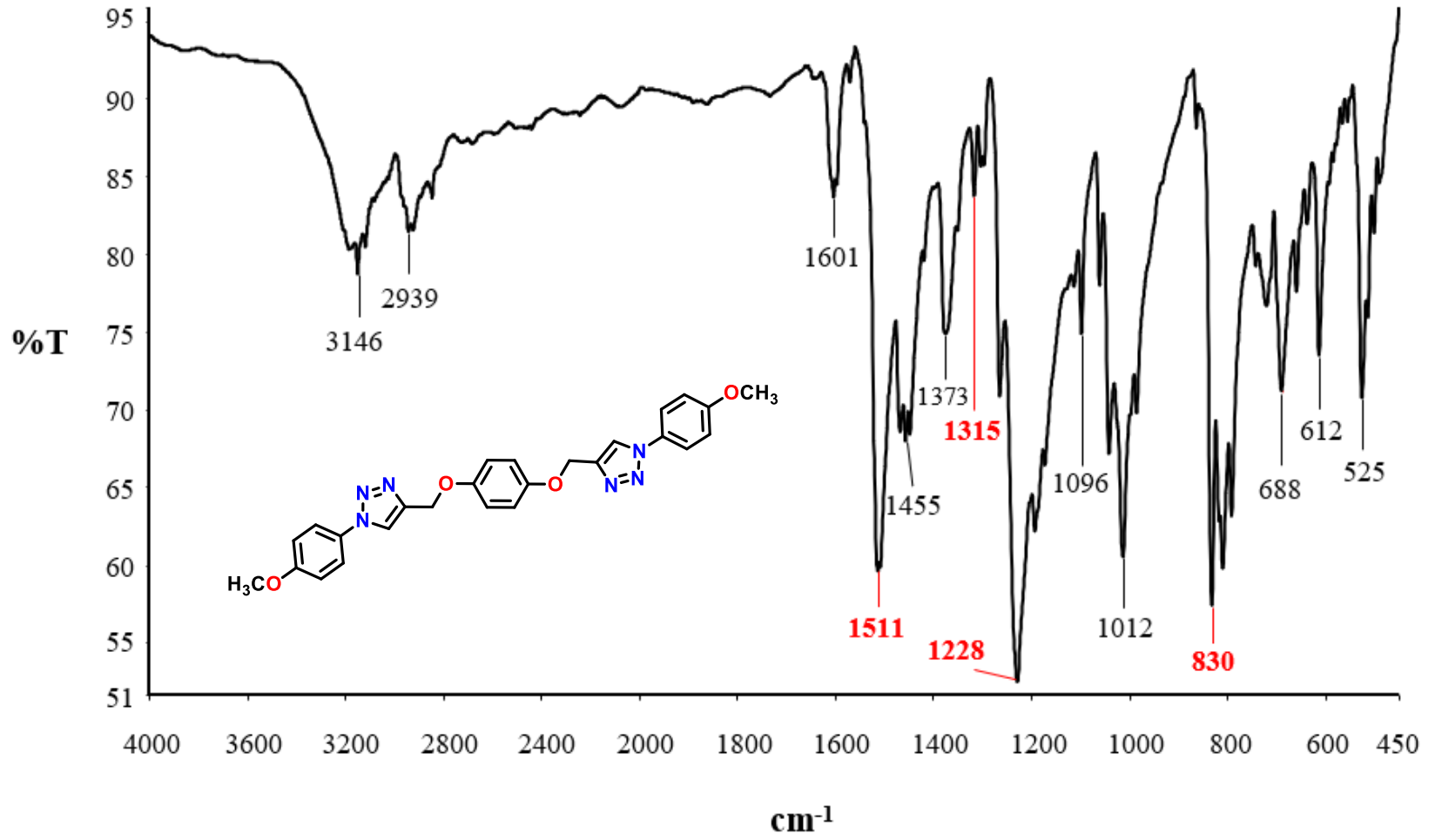
Ek Şekil 17 5d bileşiğine ait FTIR spektrumu.



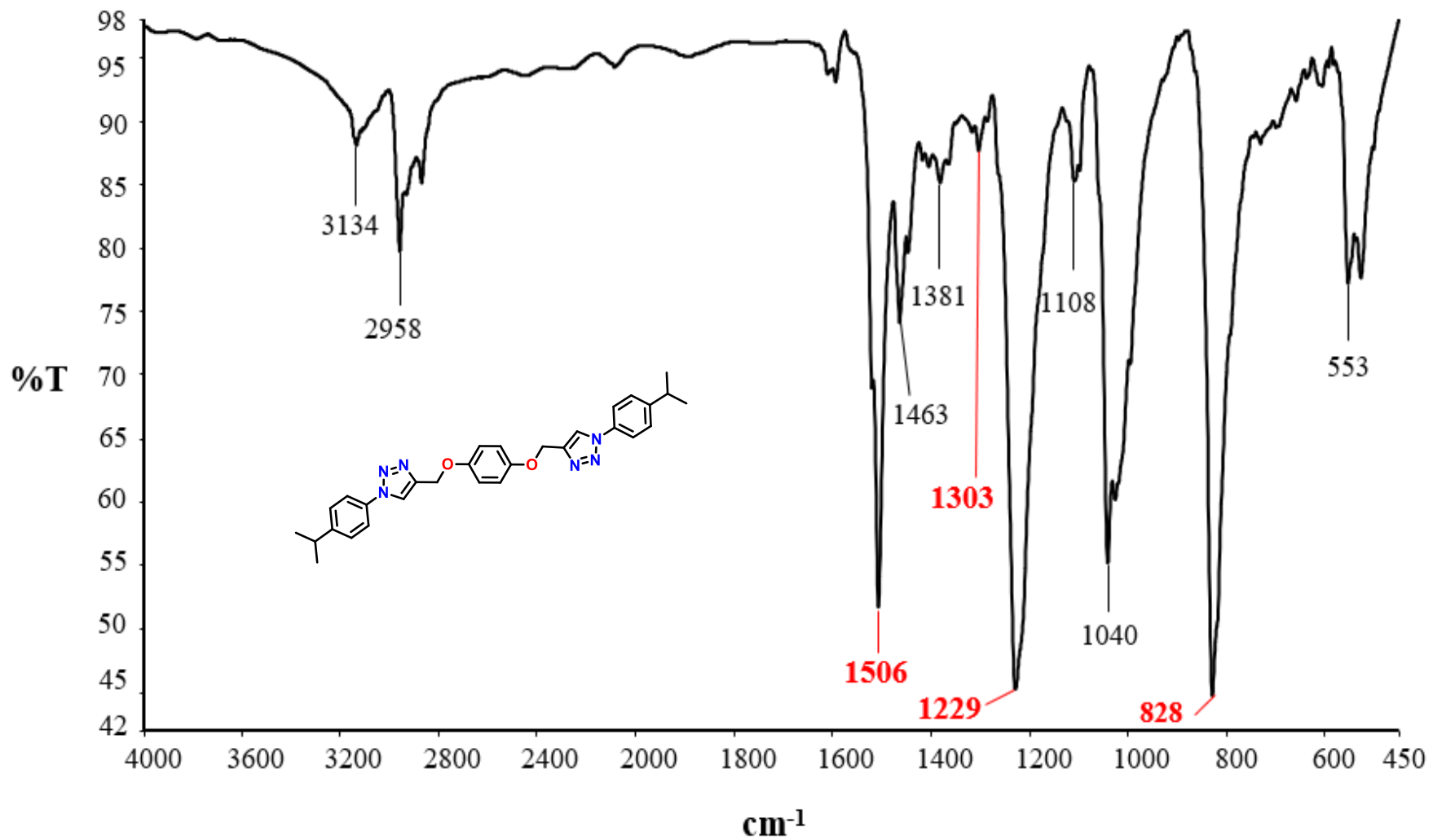
Ek Şekil 18 5e bileşiğine ait FTIR spektrumu.



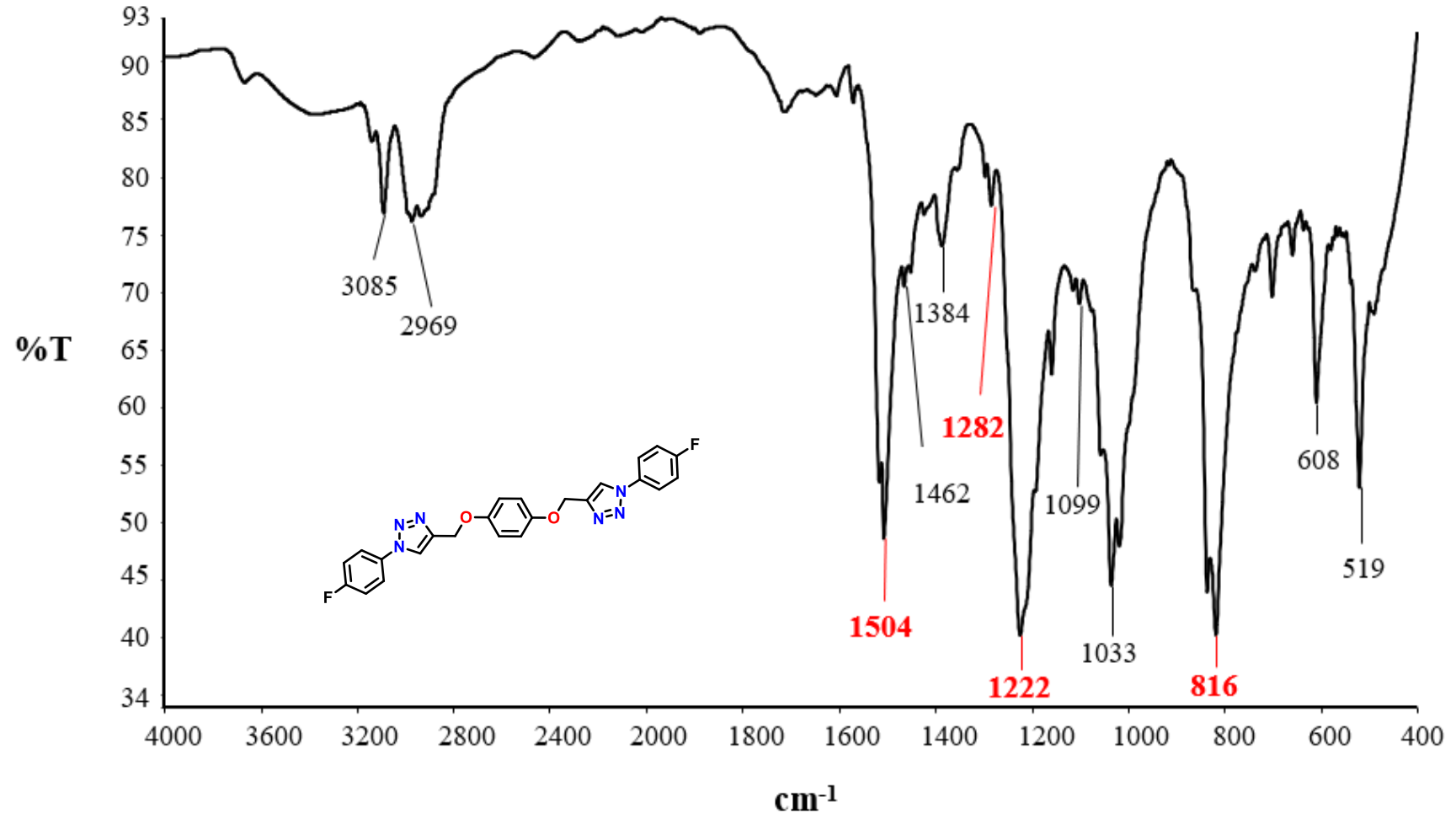
Ek Şekil 19 6a bileşiğine ait FTIR spektrumu.



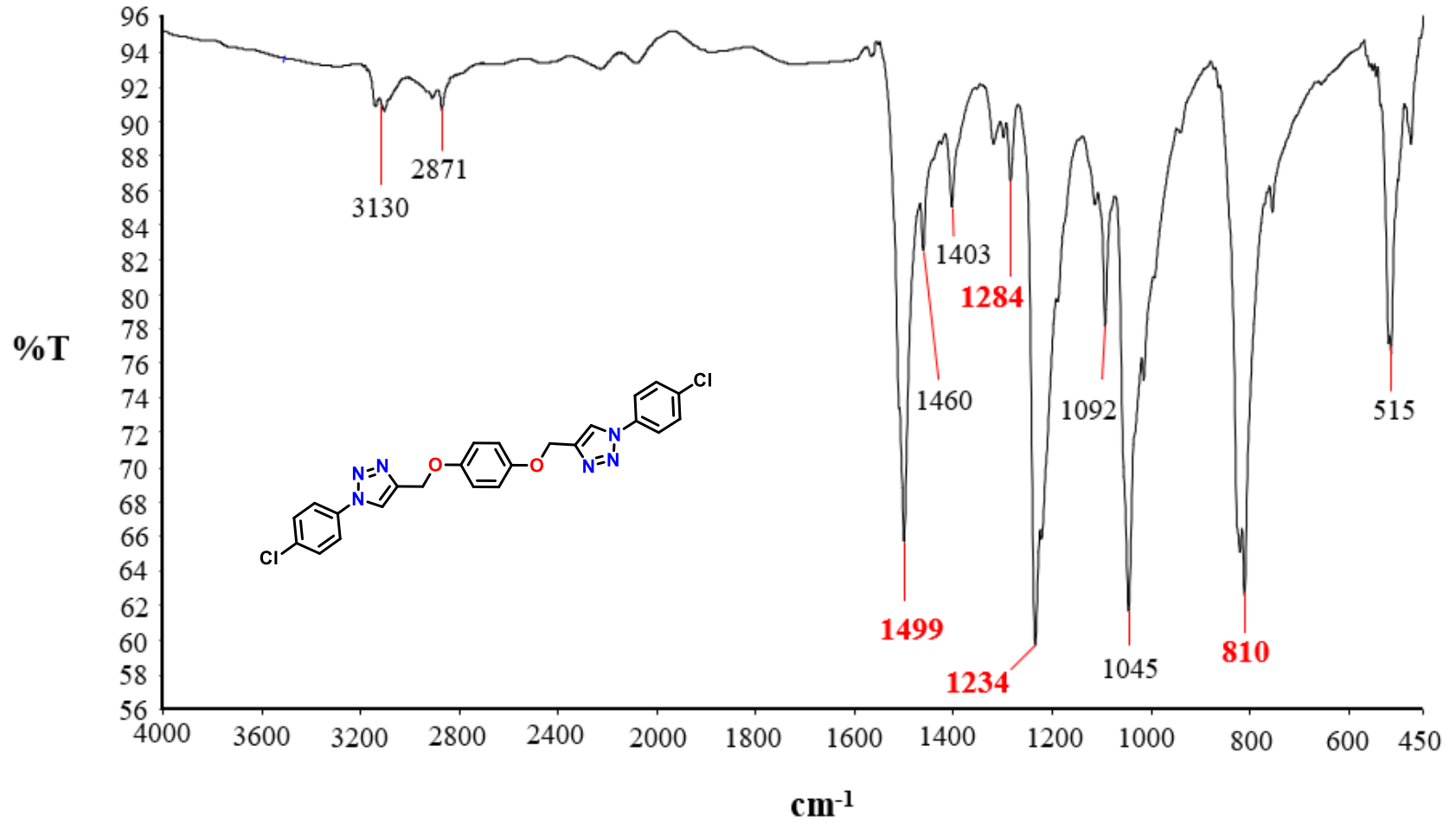
Ek Şekil 20 6b bileşiğine ait FTIR spektrumu.



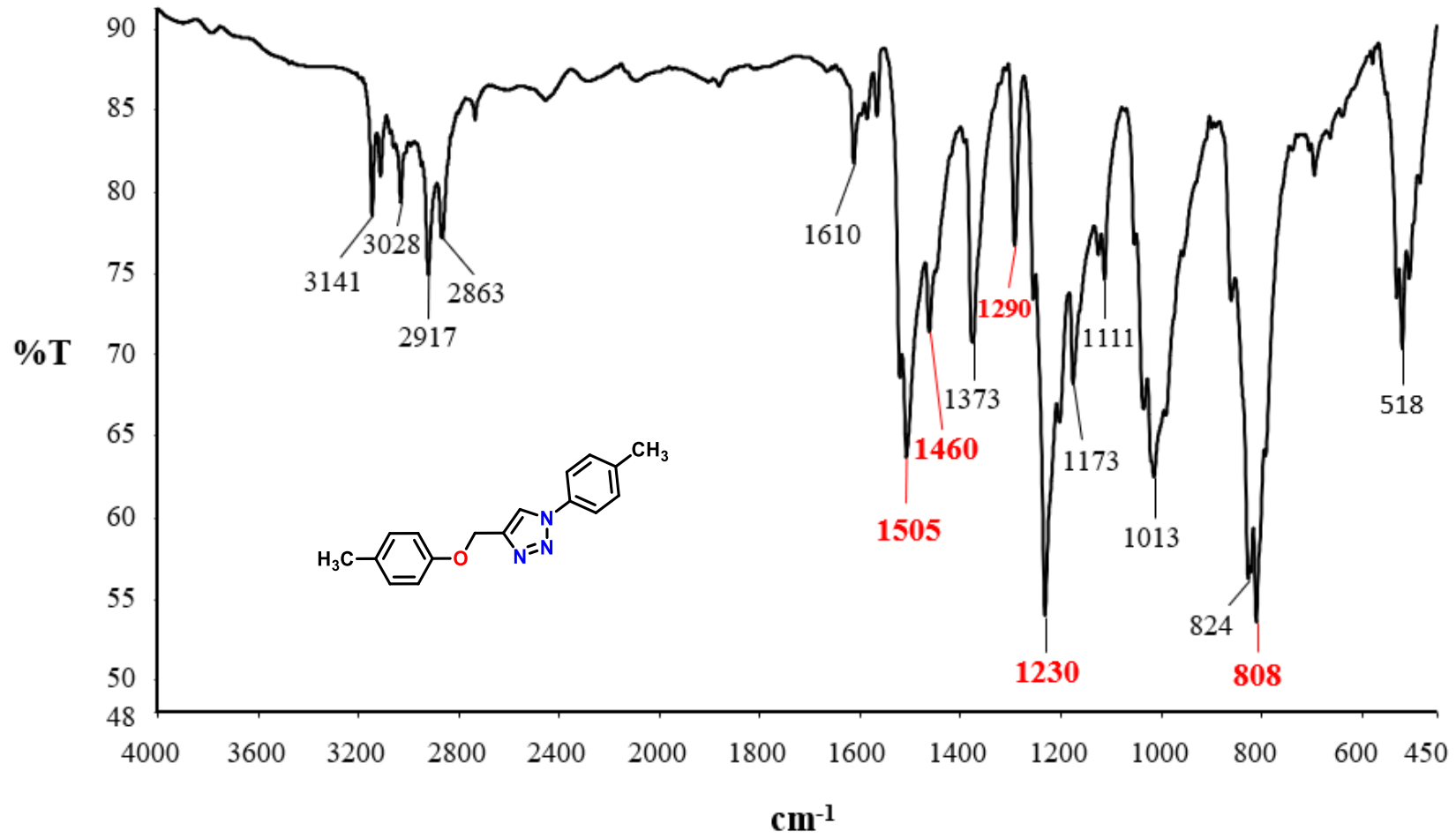
Ek Şekil 21 6c bileşiğine ait FTIR spektrumu.



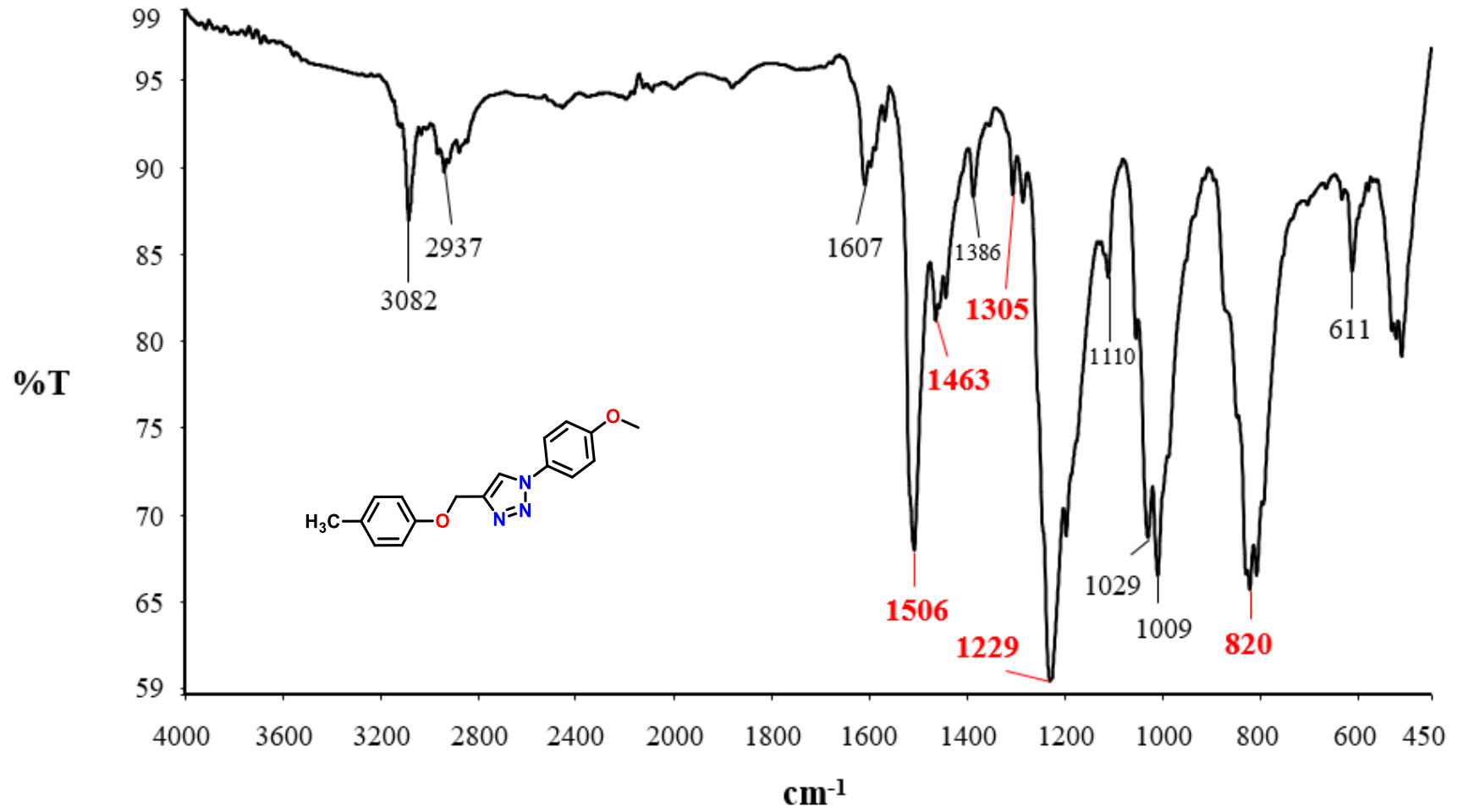
Ek Şekil 22 6d bileşiğine ait FTIR spektrumu.



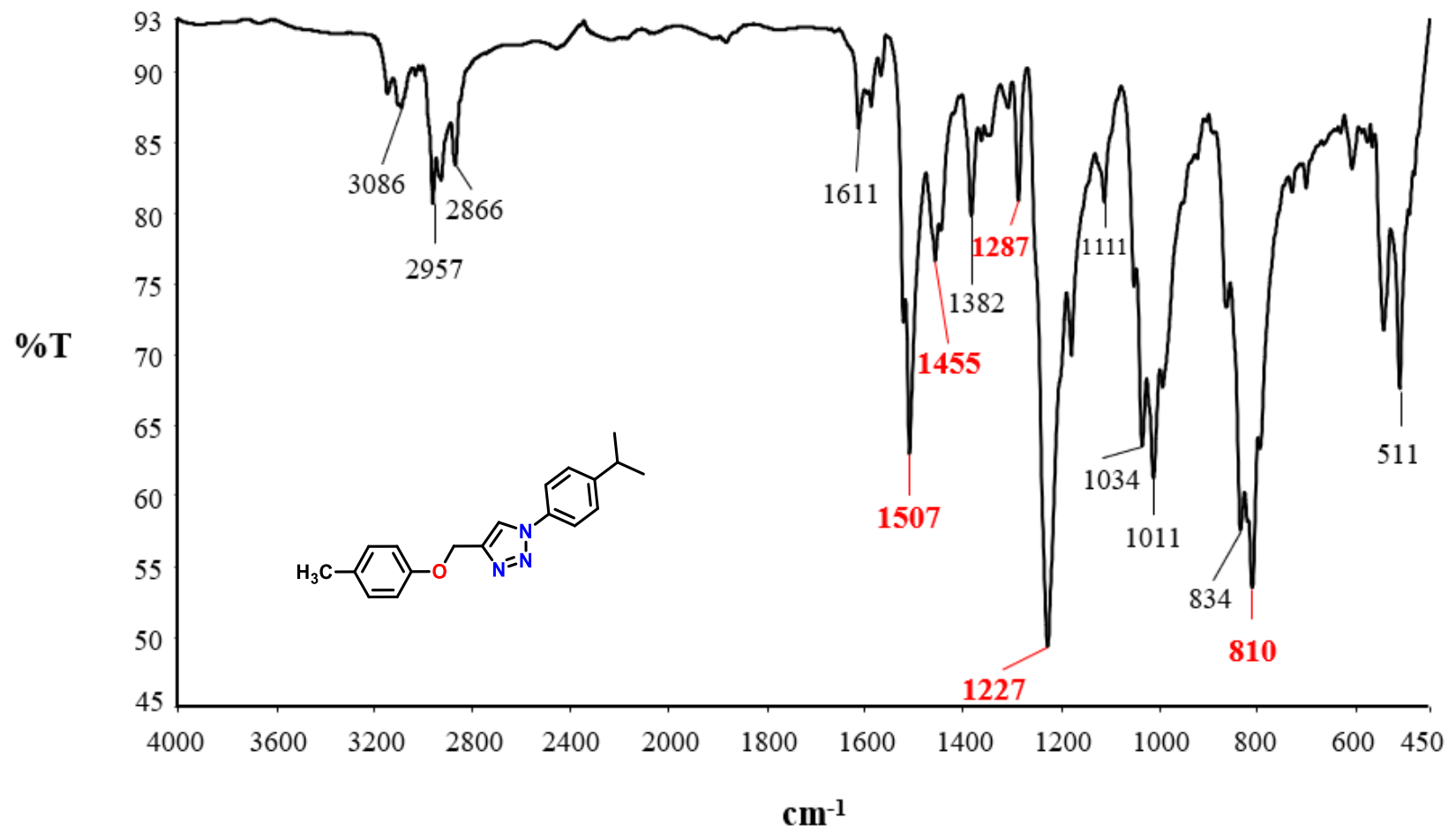
Ek Şekil 23 6e bileşiğine ait FTIR spektrumu.



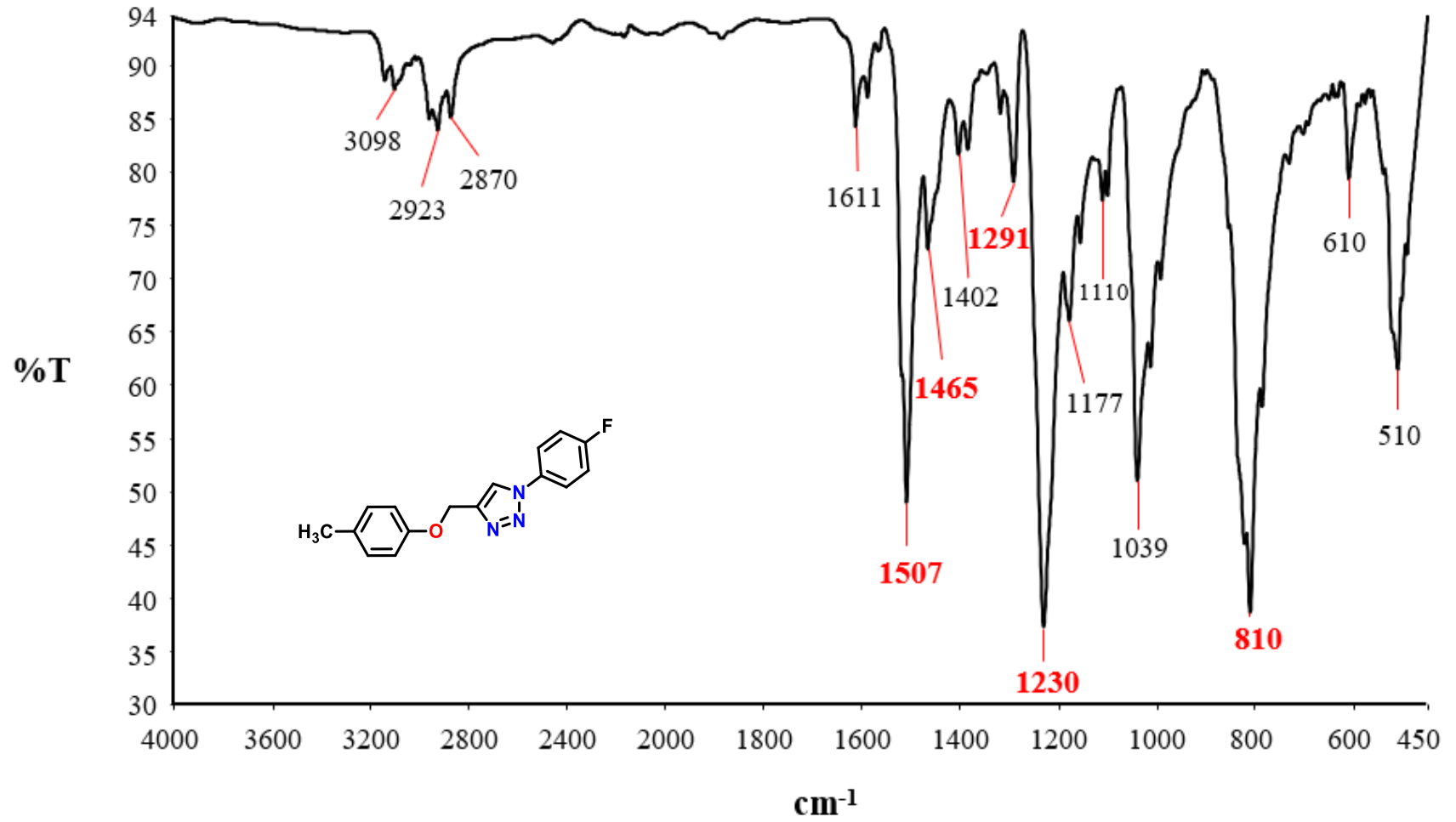
Ek Şekil 24 9a bileşiğine ait FTIR spektrumu.



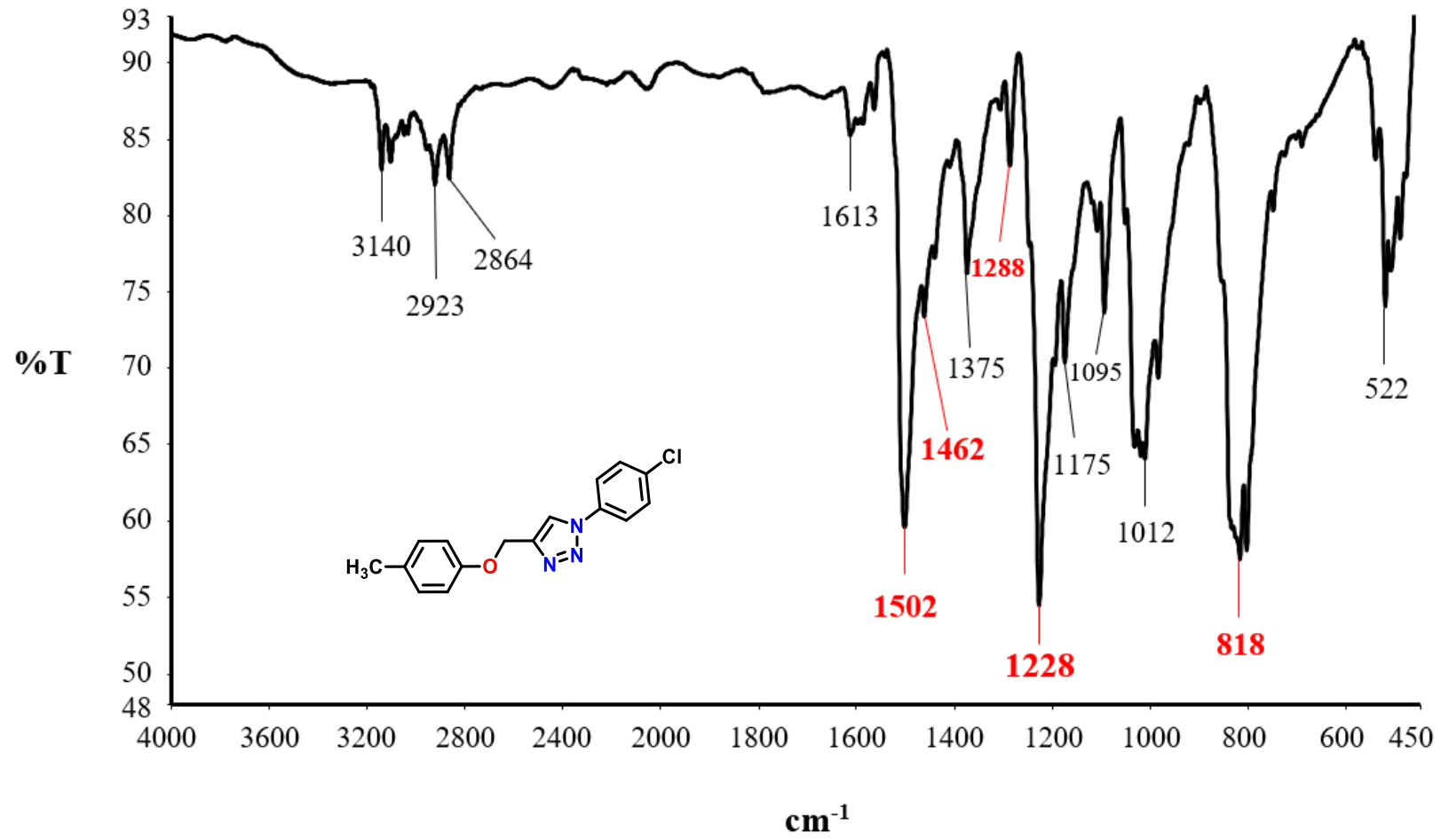
Ek Şekil 25 **9b** bileşiğine ait FTIR spektrumu.



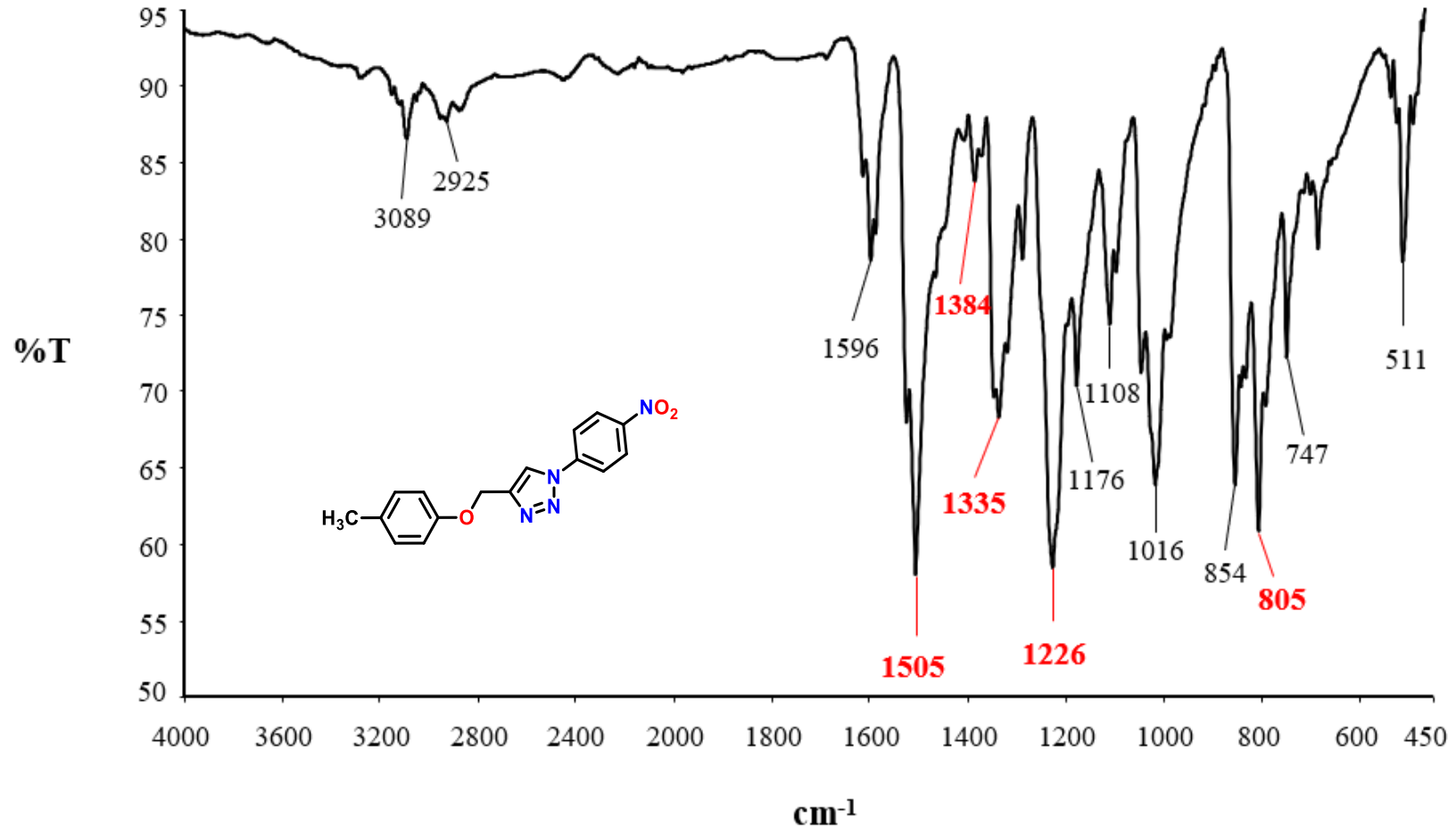
Ek Şekil 26 9c bileşiğine ait FTIR spektrumu.



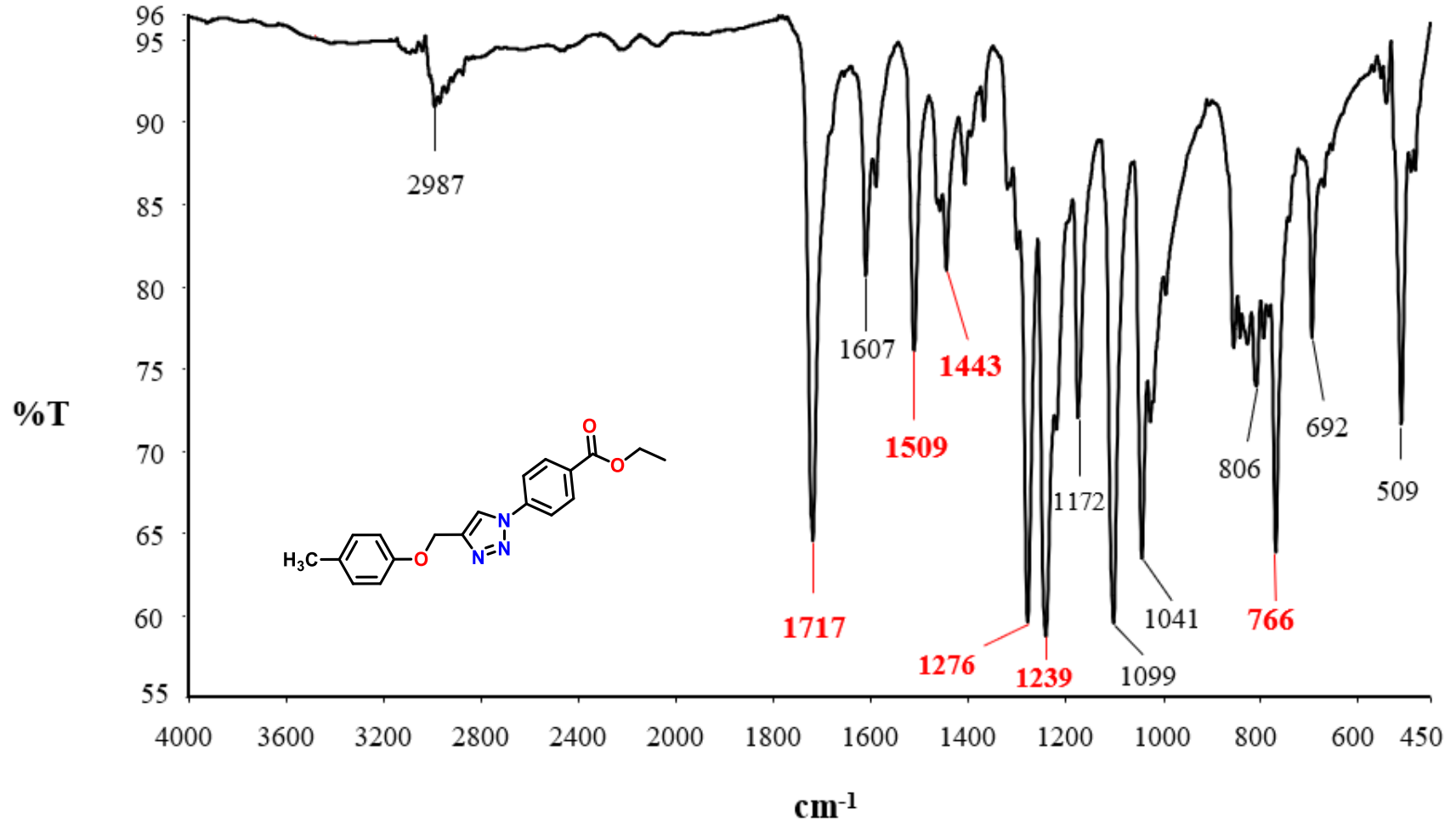
Ek Şekil 27 9d bileşiğine ait FTIR spektrumu.



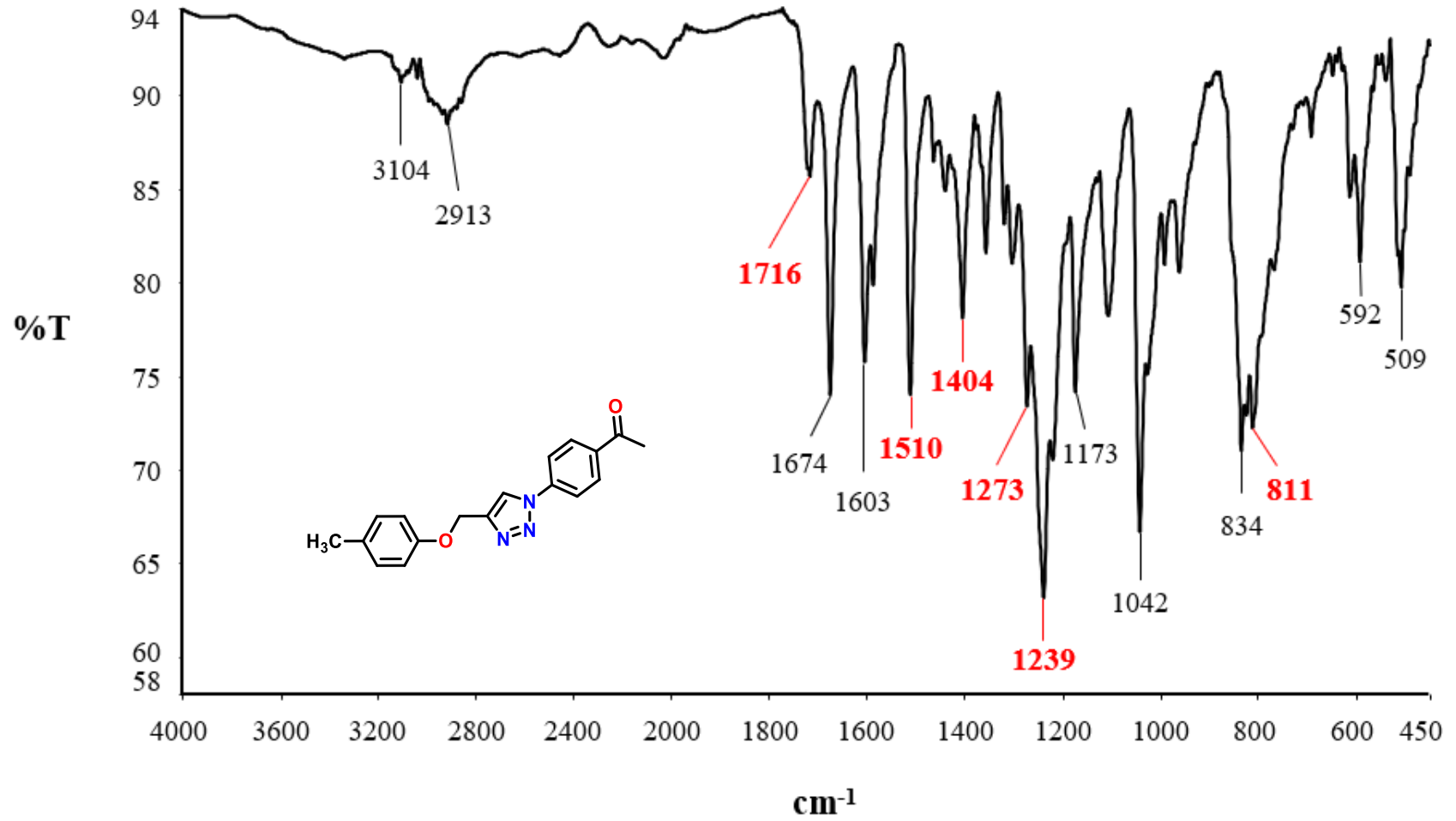
Ek Şekil 28 9e bileşiğine ait FTIR spektrumu.



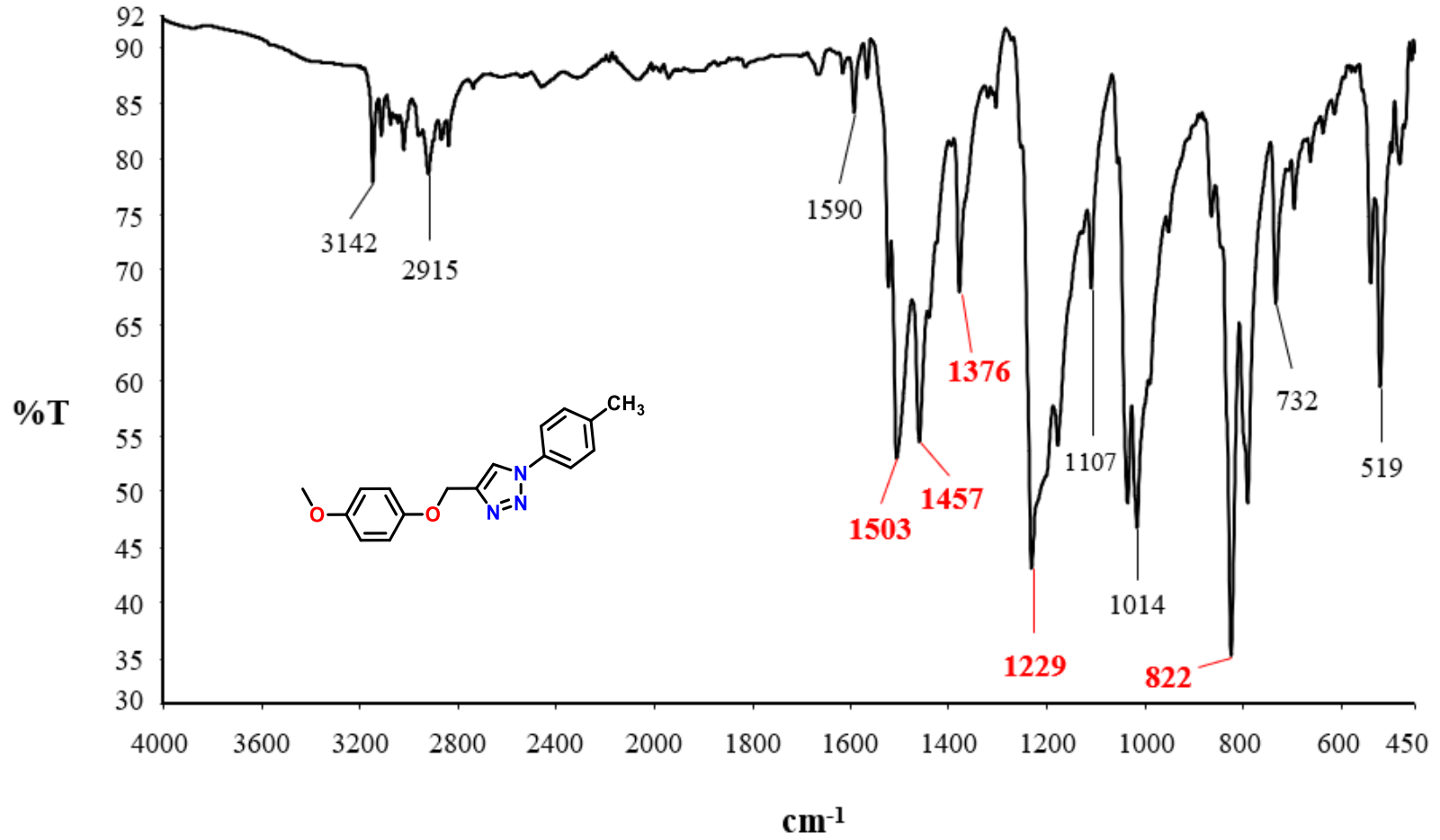
Ek Şekil 29 9f bileşiğine ait FTIR spektrumu.



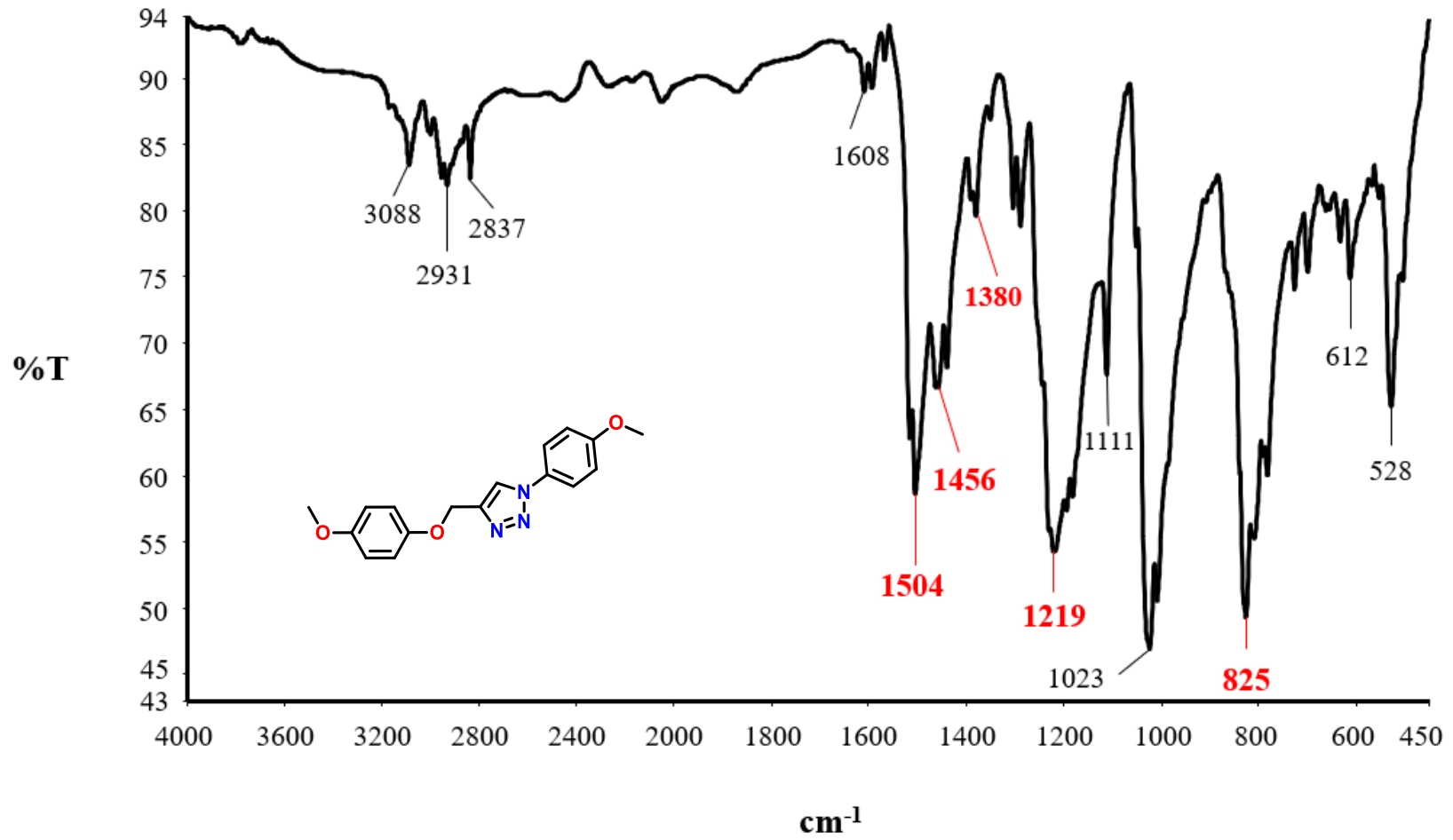
Ek Şekil 30 9g bileşiğine ait FTIR spektrumu.



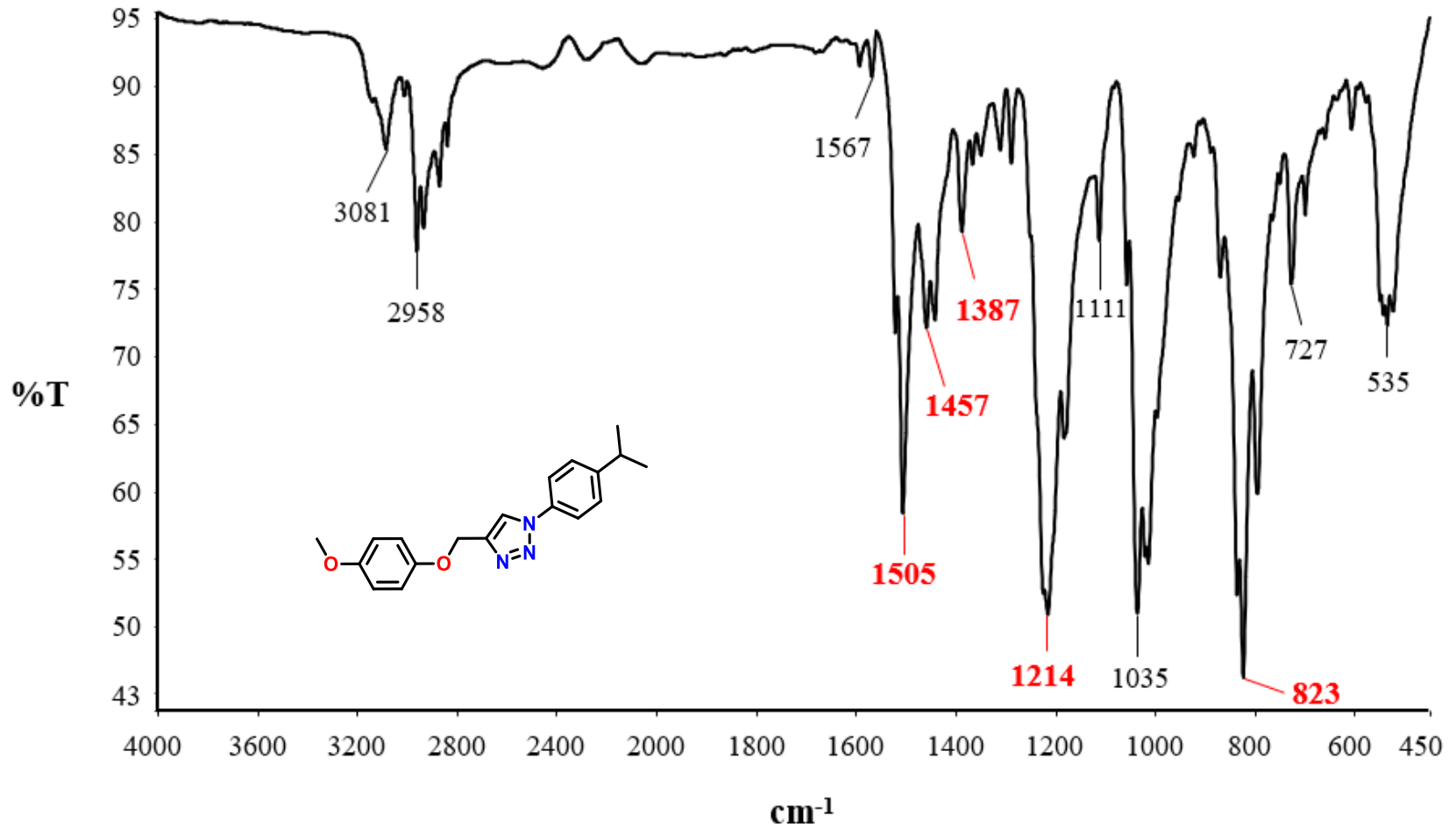
Ek Şekil 31 9h bileşiğine ait FTIR spektrumu.



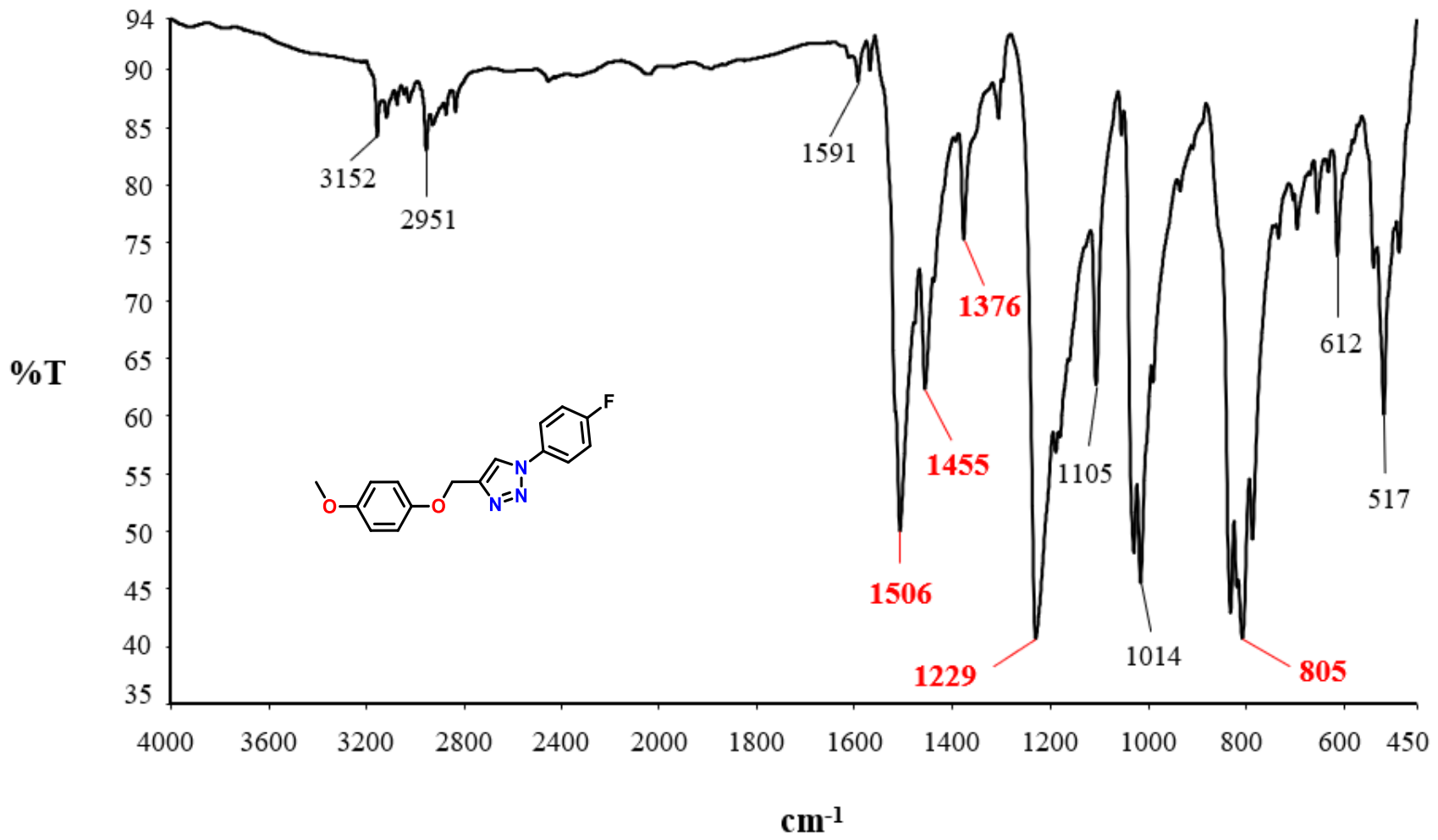
Ek Şekil 32 12a bileşiğine ait FTIR spektrumu.



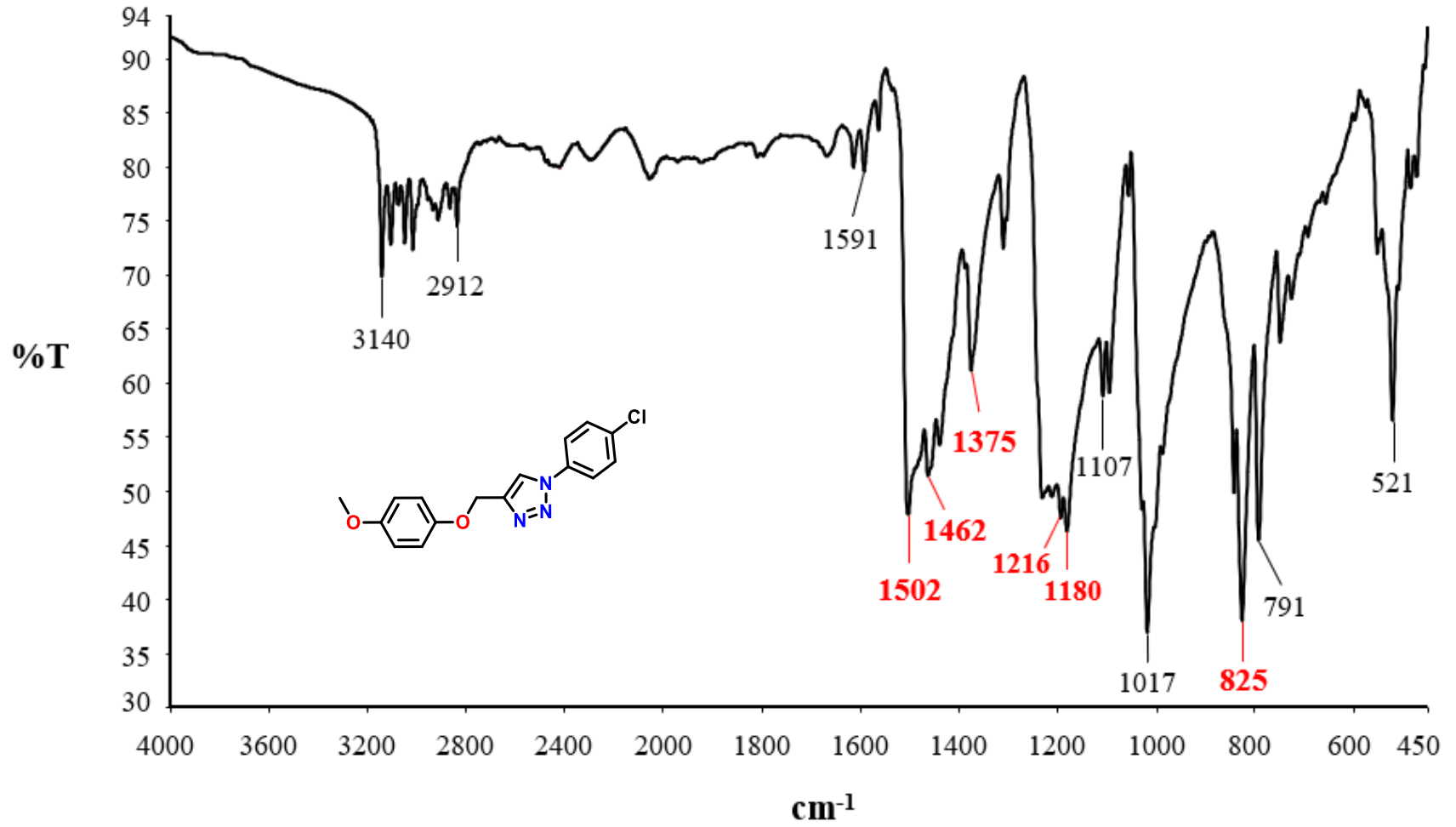
Ek Şekil 33 12b bileşiğine ait FTIR spektrumu.



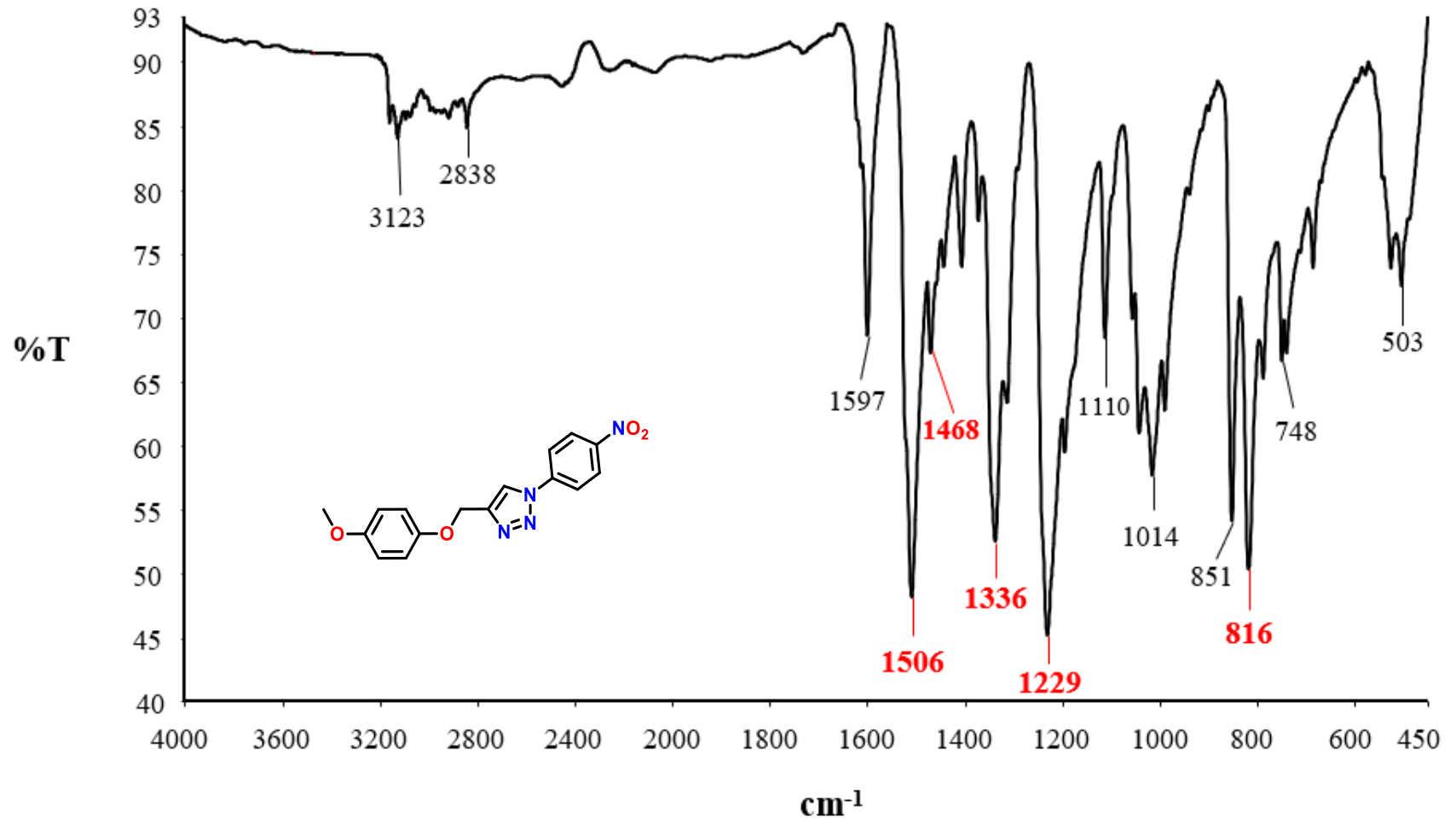
Ek Şekil 34 12c bileşiğine ait FTIR spektrumu.



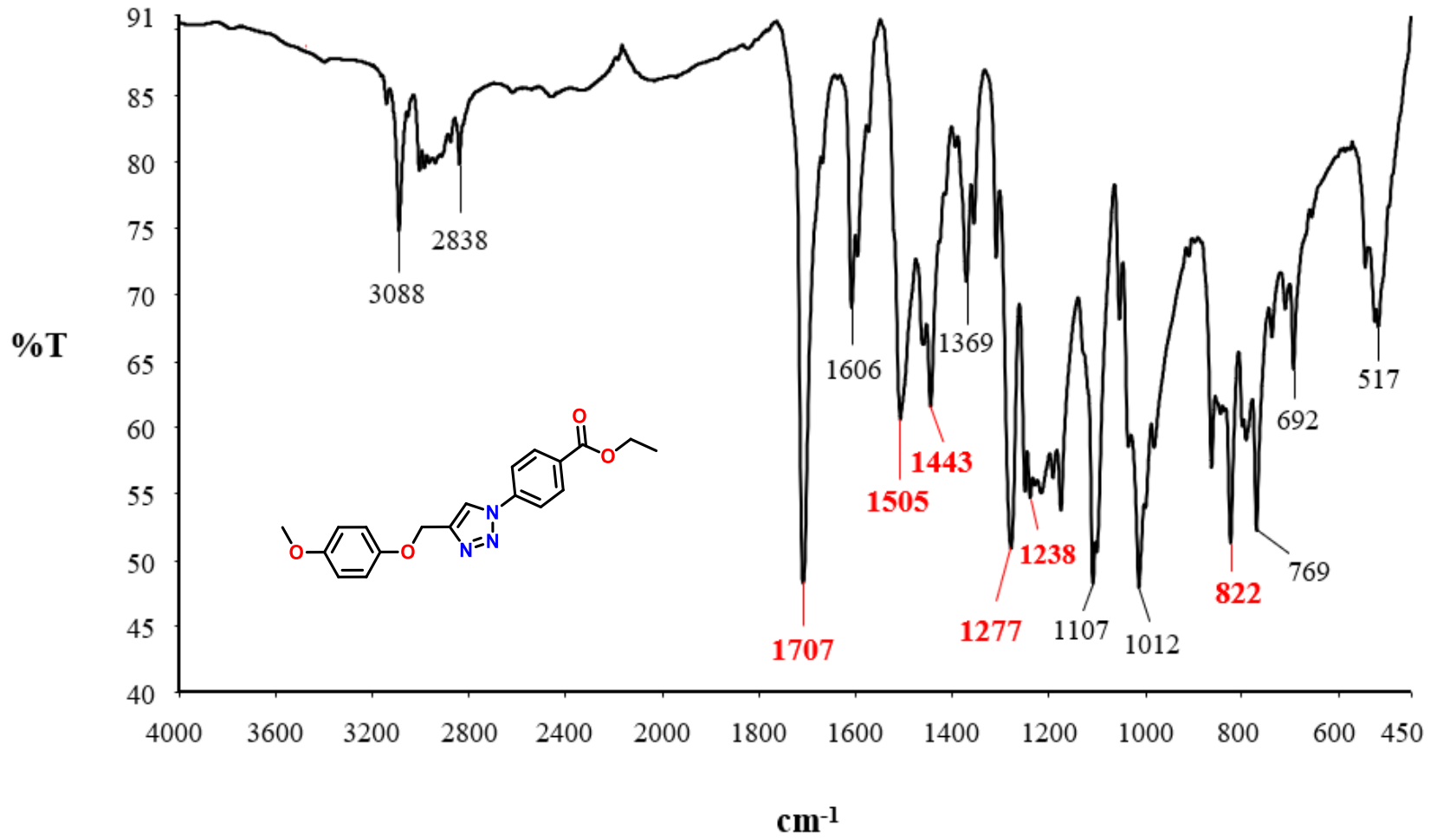
Ek Şekil 35 12d bileşiğine ait FTIR spektrumu.



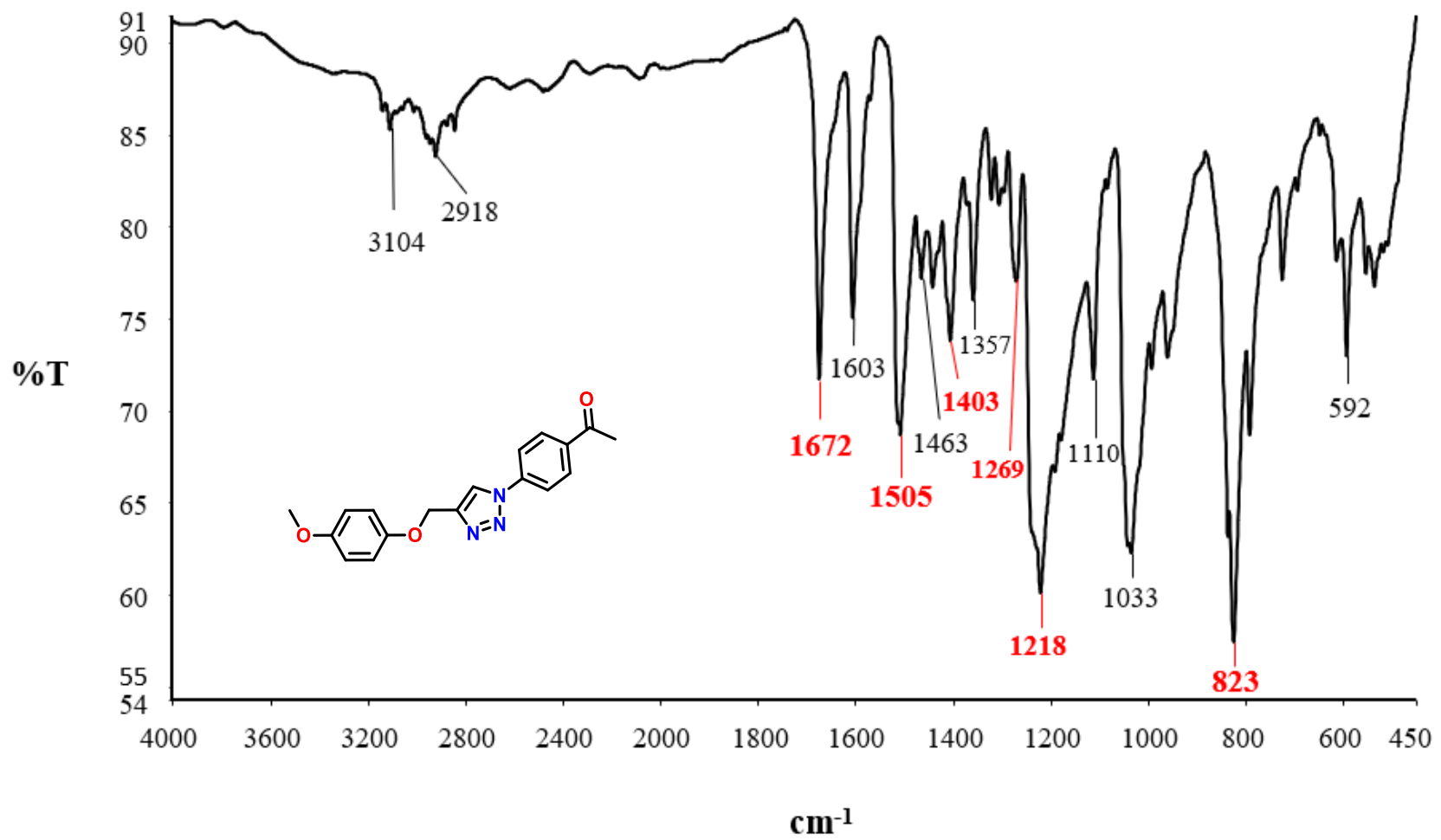
Ek Şekil 36 12e bileşiğine ait FTIR spektrumu.



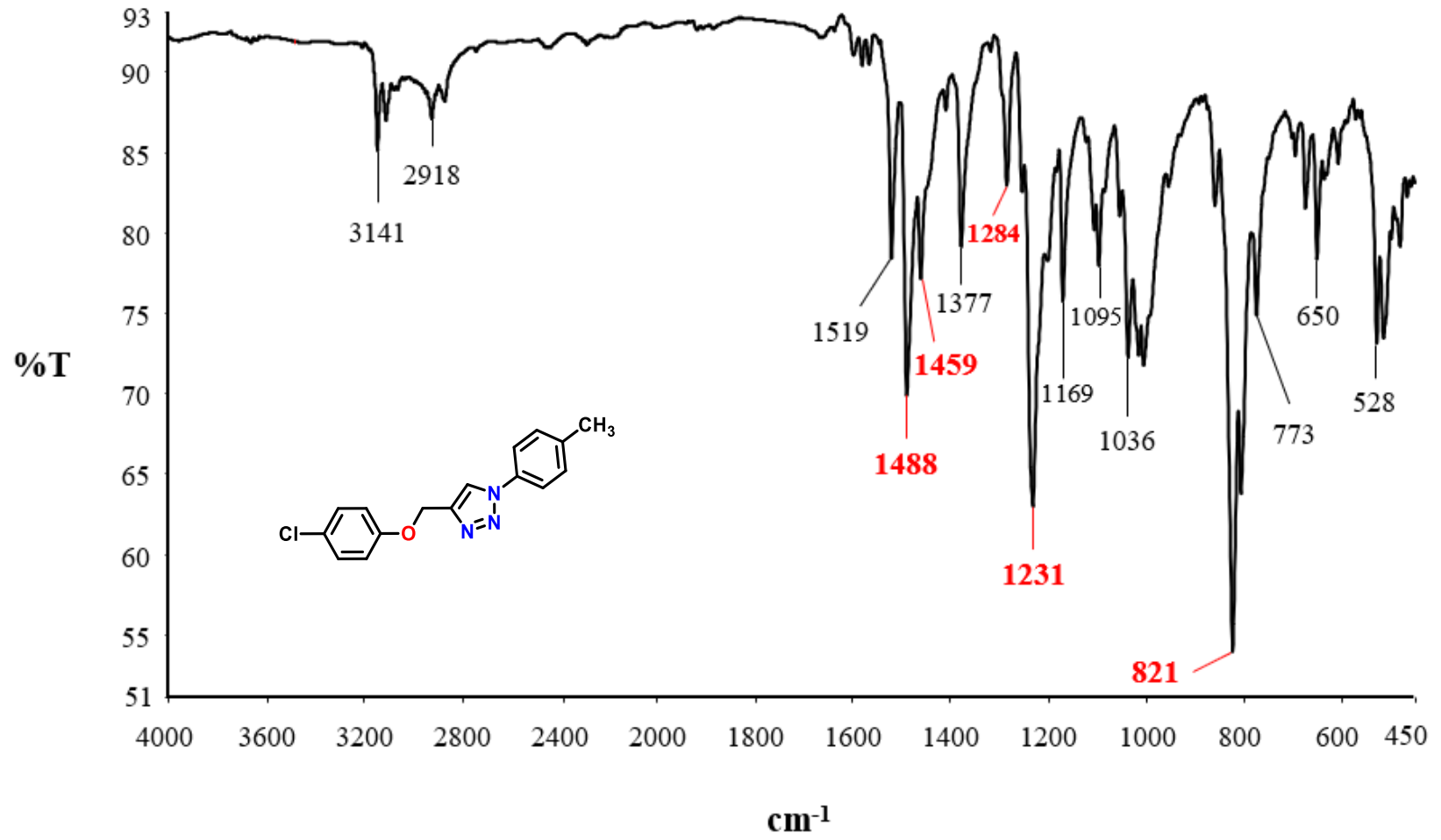
Ek Şekil 37 12f bileşiğine ait FTIR spektrumu.



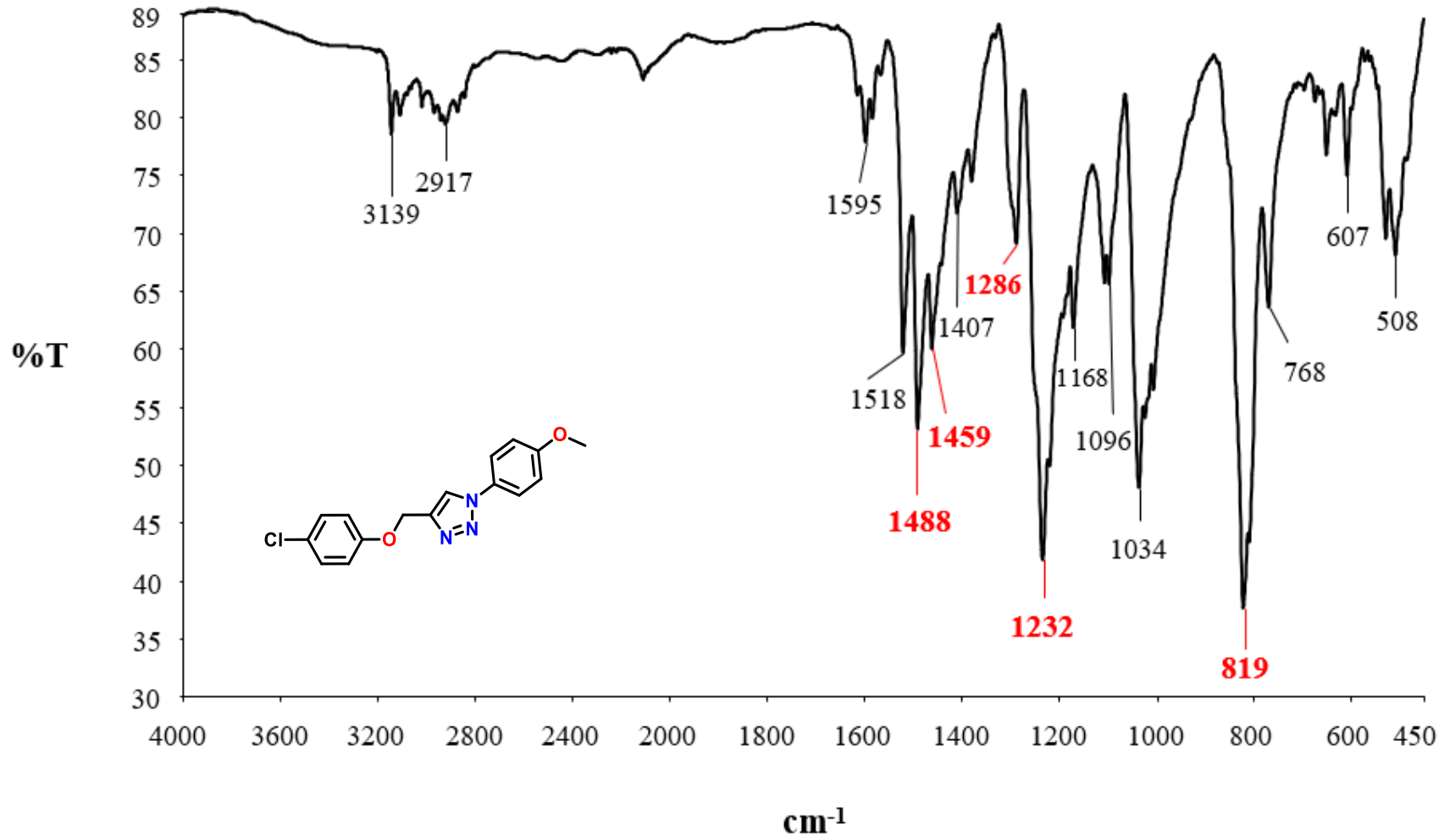
Ek Şekil 38 12g bileşiğine ait FTIR spektrumu.



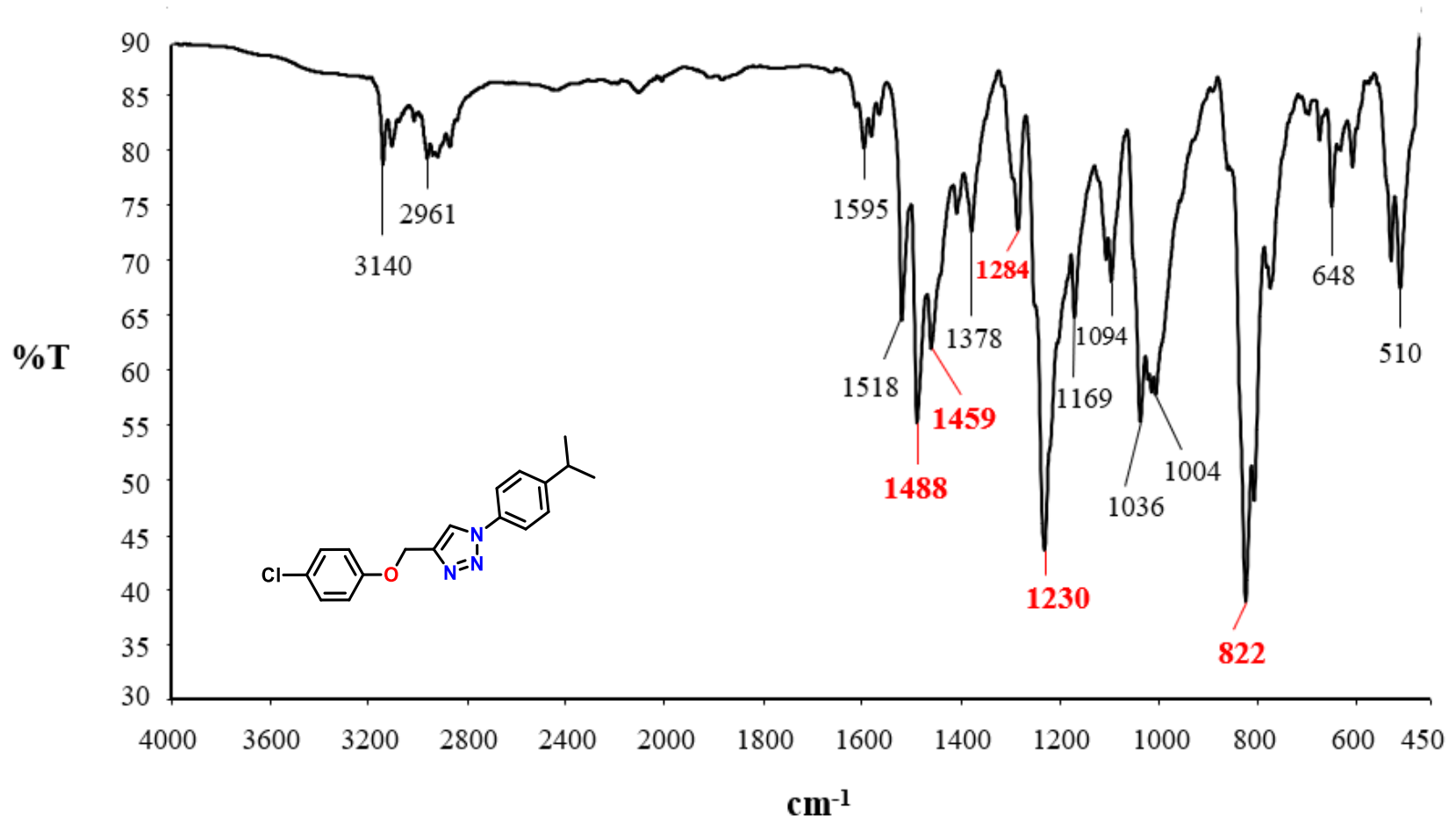
Ek Şekil 39 12h bileşiğine ait FTIR spektrumu.



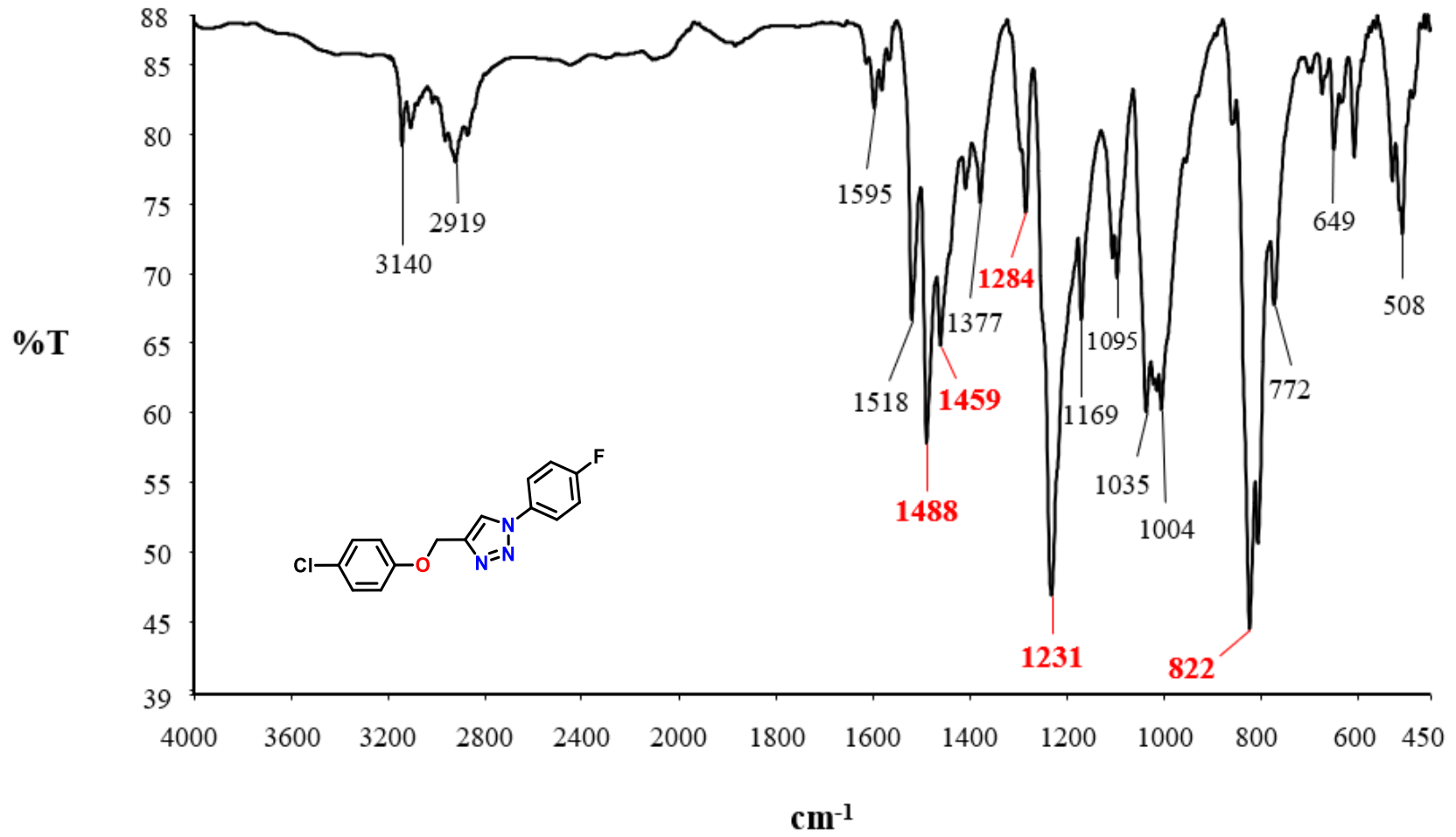
Ek Şekil 40 15a bileşiğine ait FTIR spektrumu.



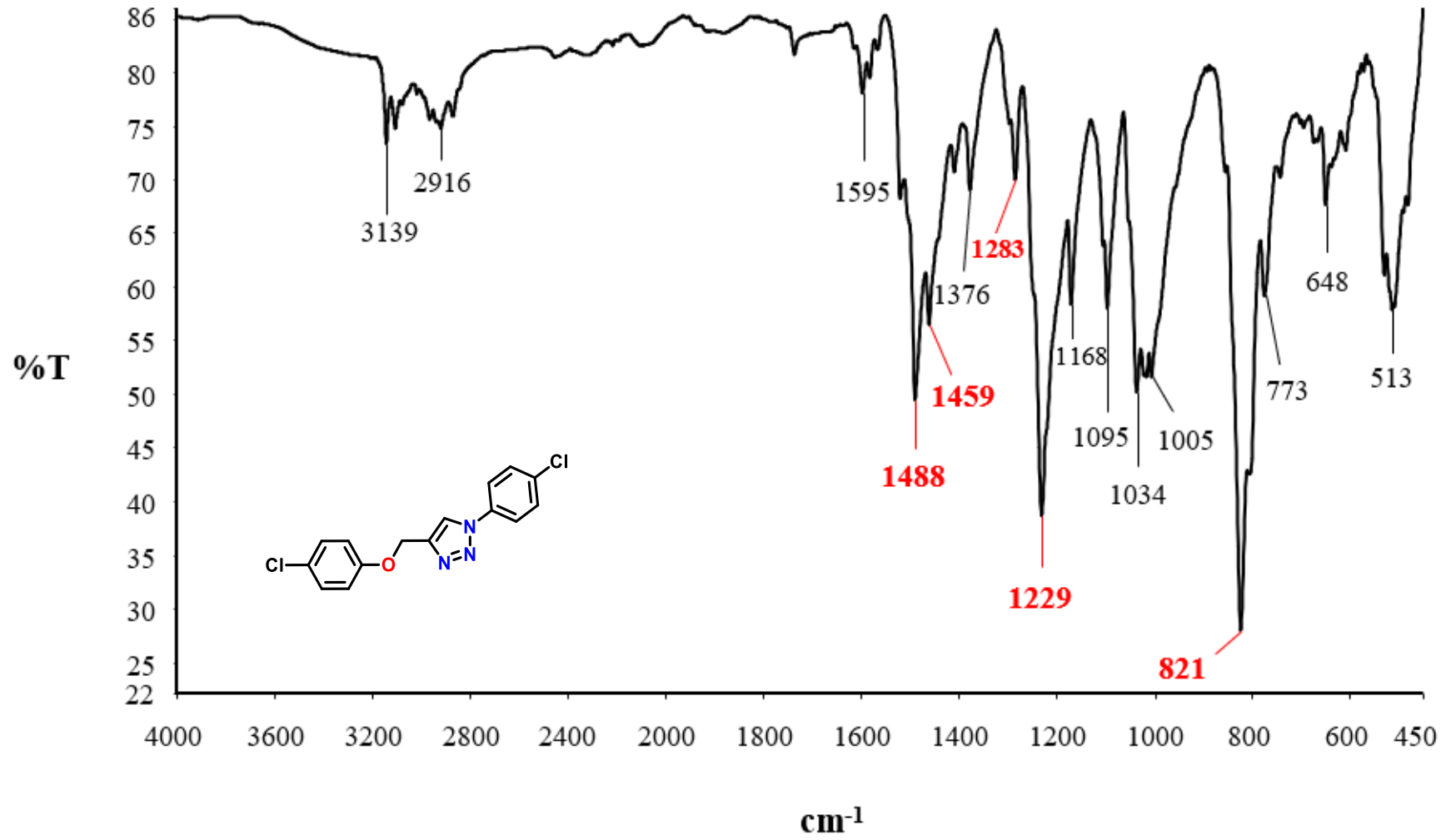
Ek Şekil 41 15b bileşiğine ait FTIR spektrumu.



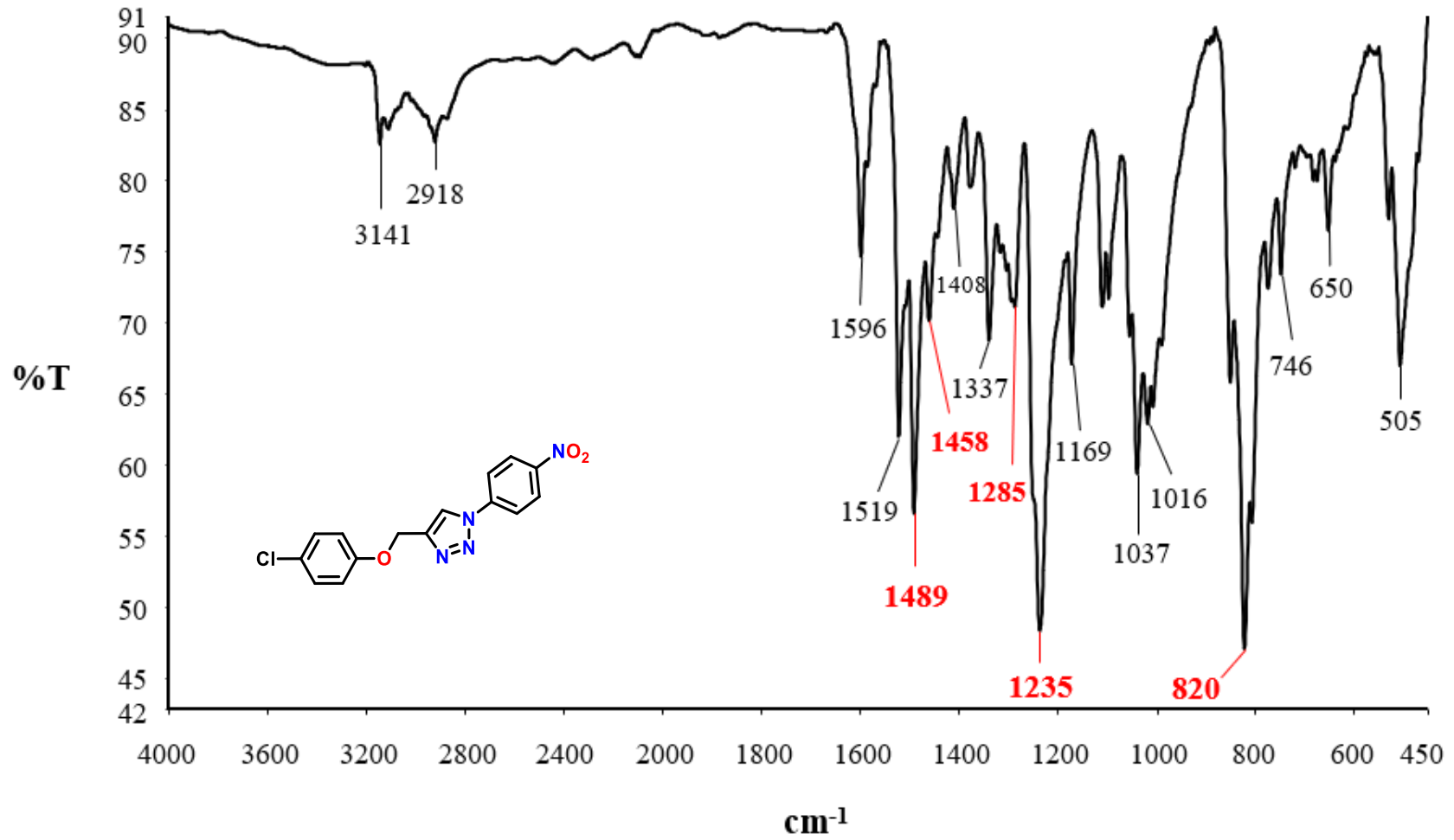
Ek Şekil 42 15c bileşiğine ait FTIR spektrumu.



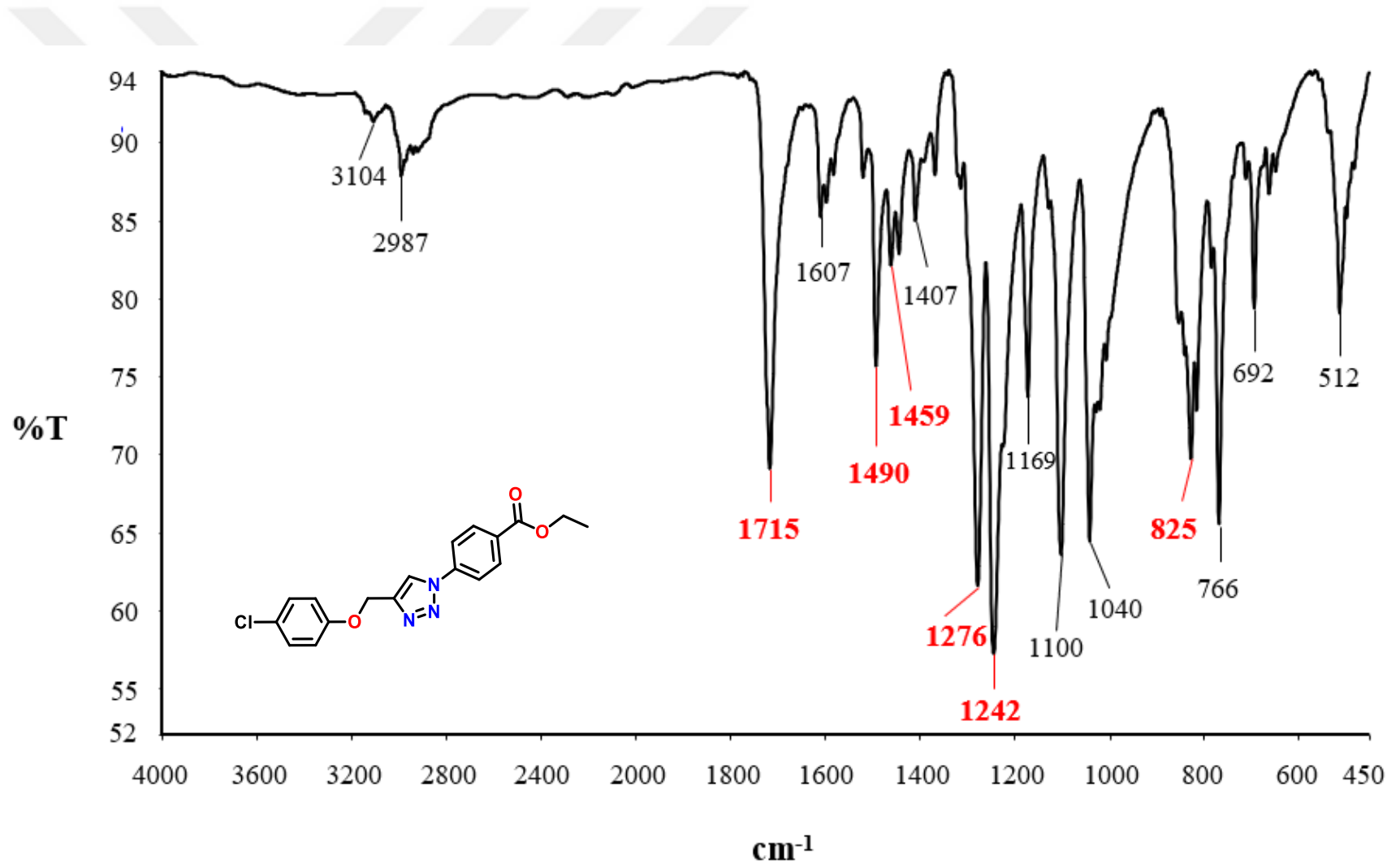
Ek Şekil 43 15d bileşiğine ait FTIR spektrumu.



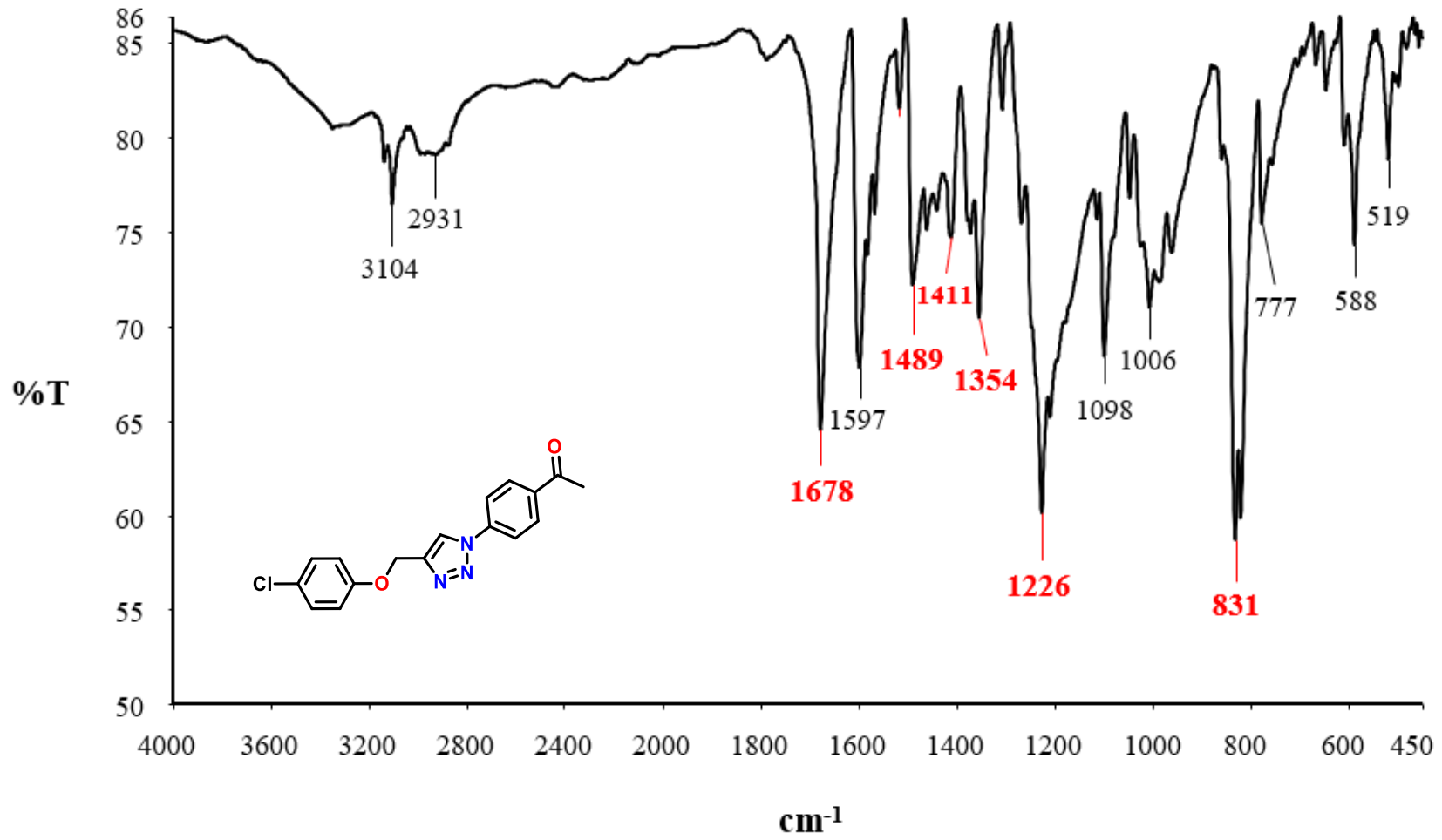
Ek Şekil 44 15e bileşiğine ait FTIR spektrumu.



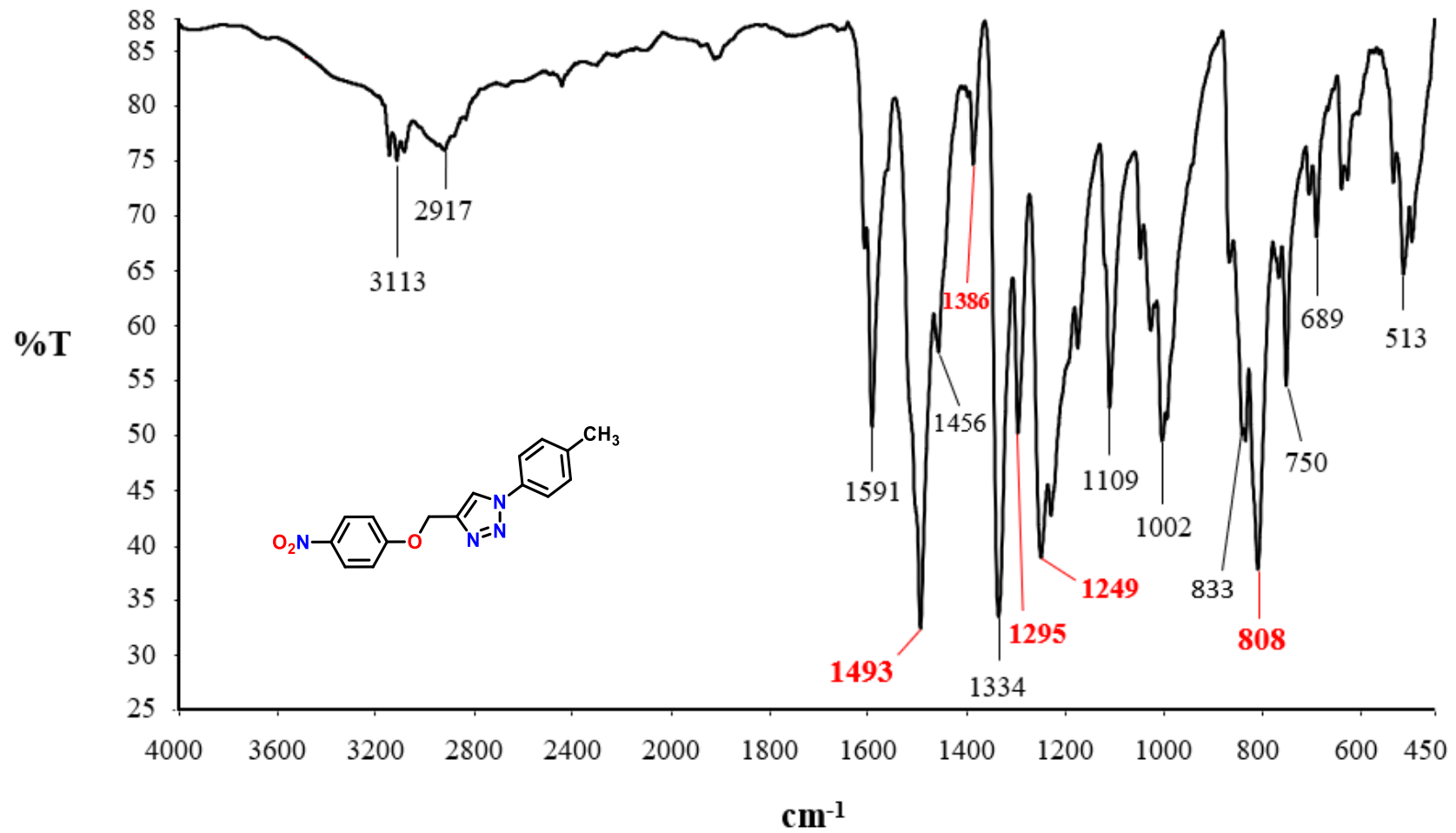
Ek Şekil 45 15f bileşiğine ait FTIR spektrumu.



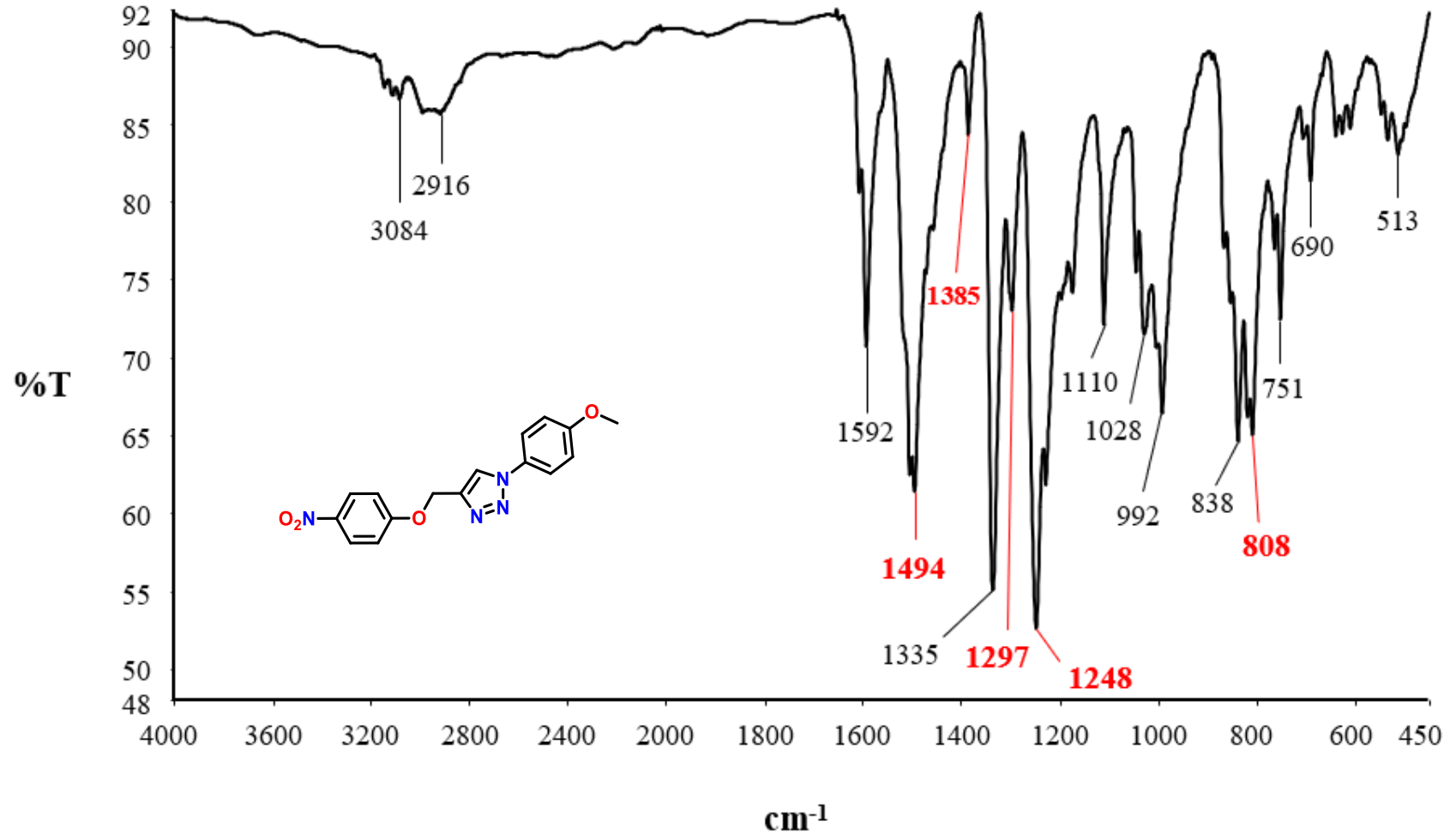
Ek Şekil 46 15g bileşiğine ait FTIR spektrumu.



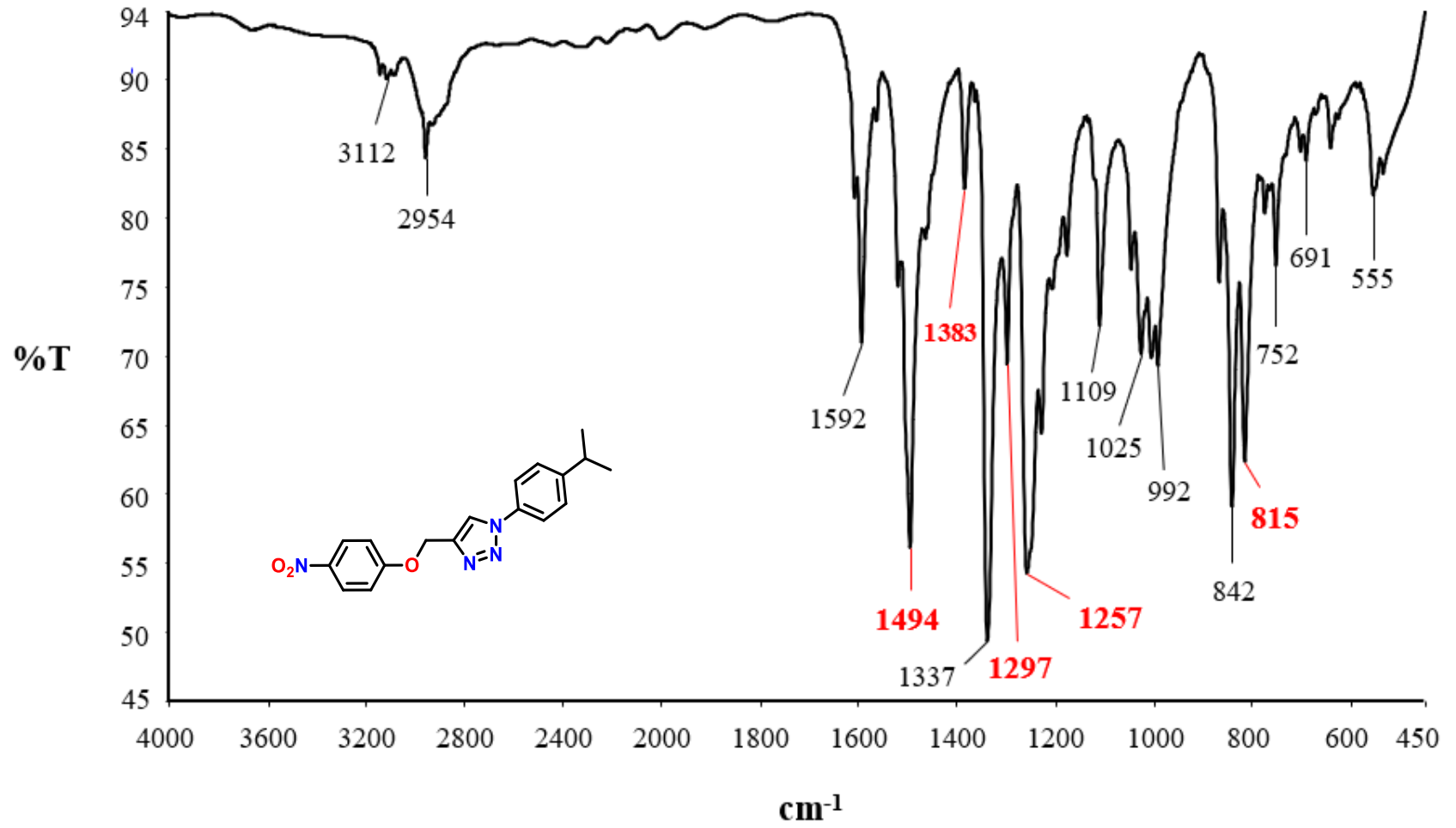
Ek Şekil 47 15h bileşiğine ait FTIR spektrumu.



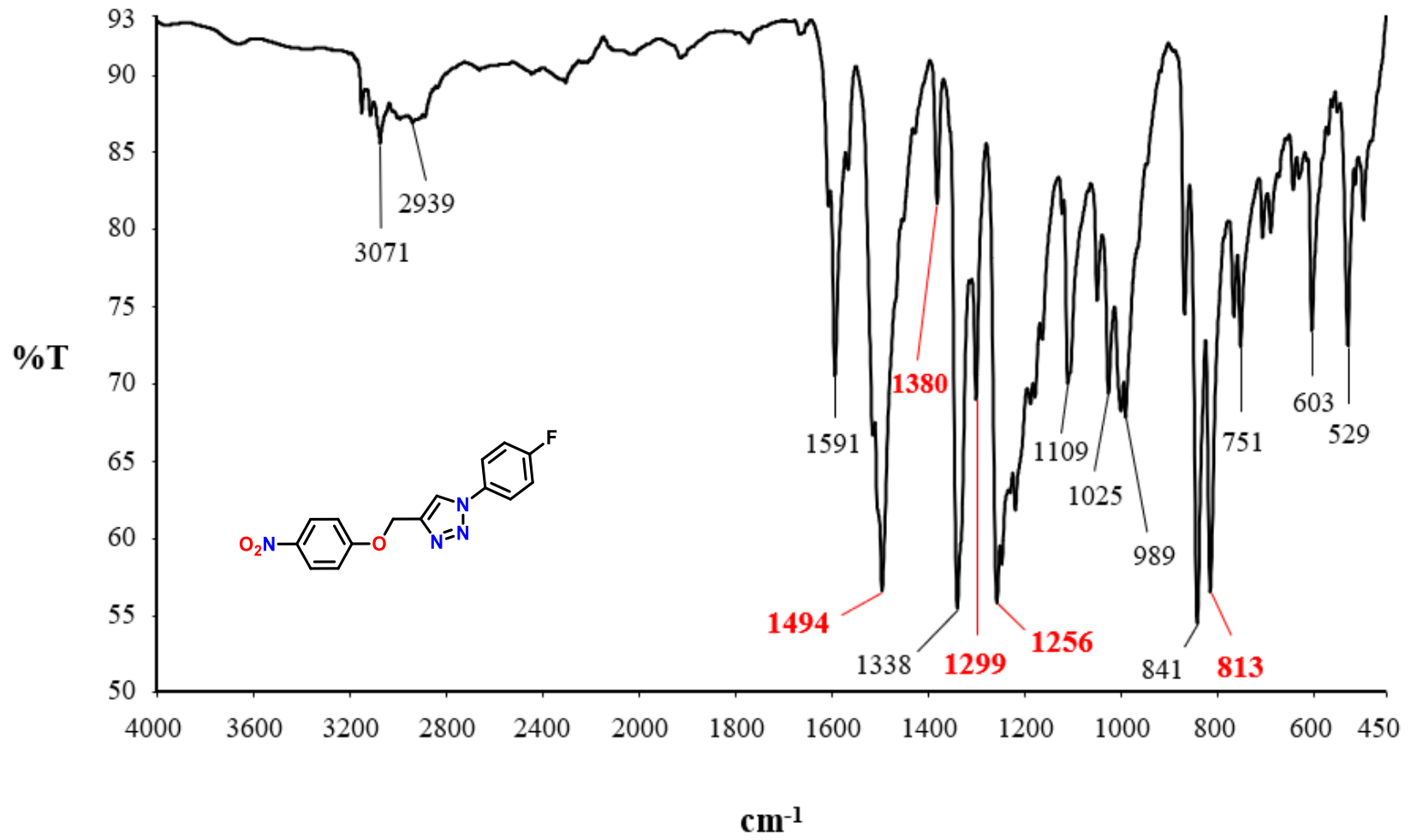
Ek Şekil 48 18a bileşiğine ait FTIR spektrumu.



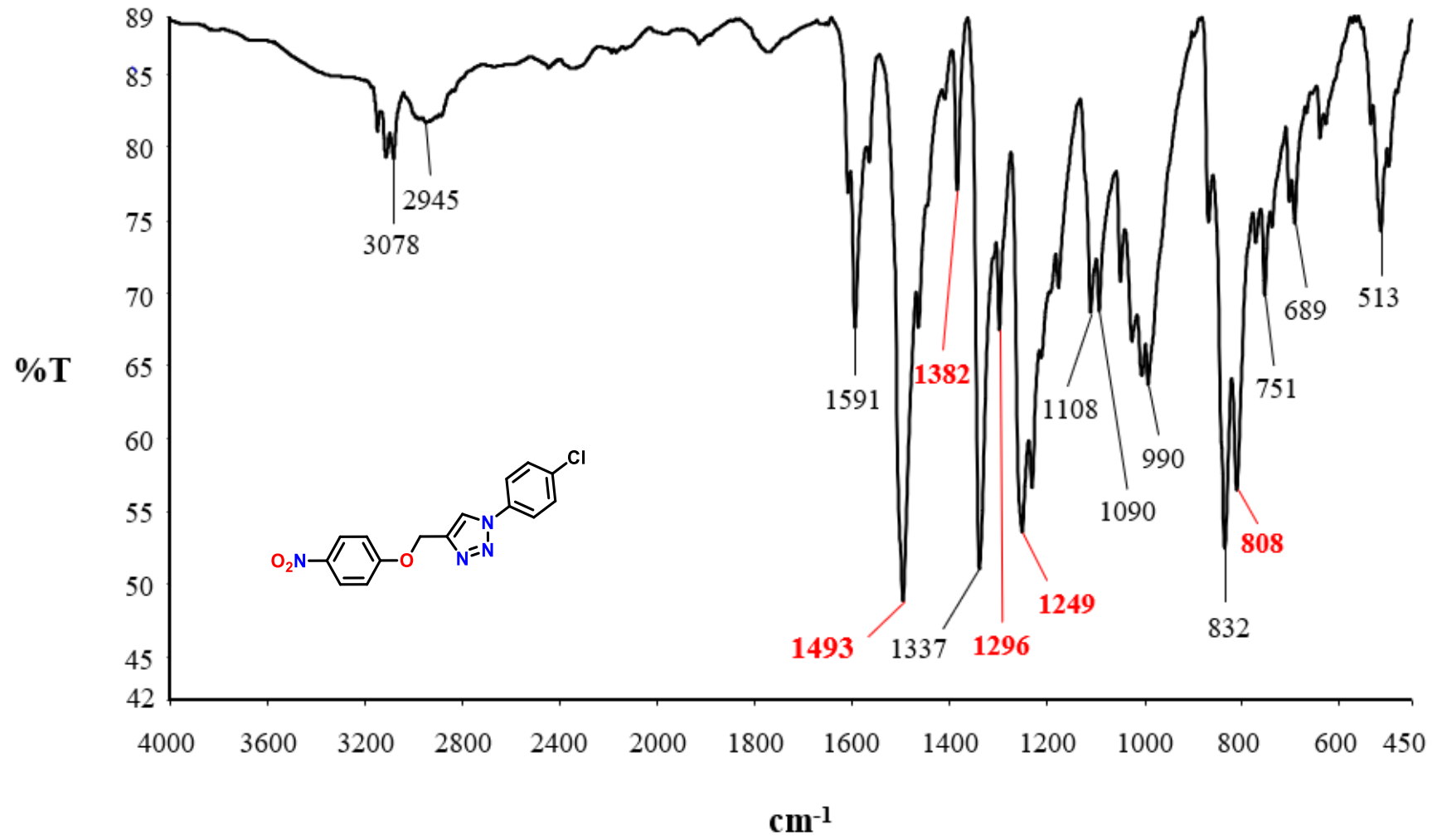
Ek Şekil 49 18b bileşiğine ait FTIR spektrumu.



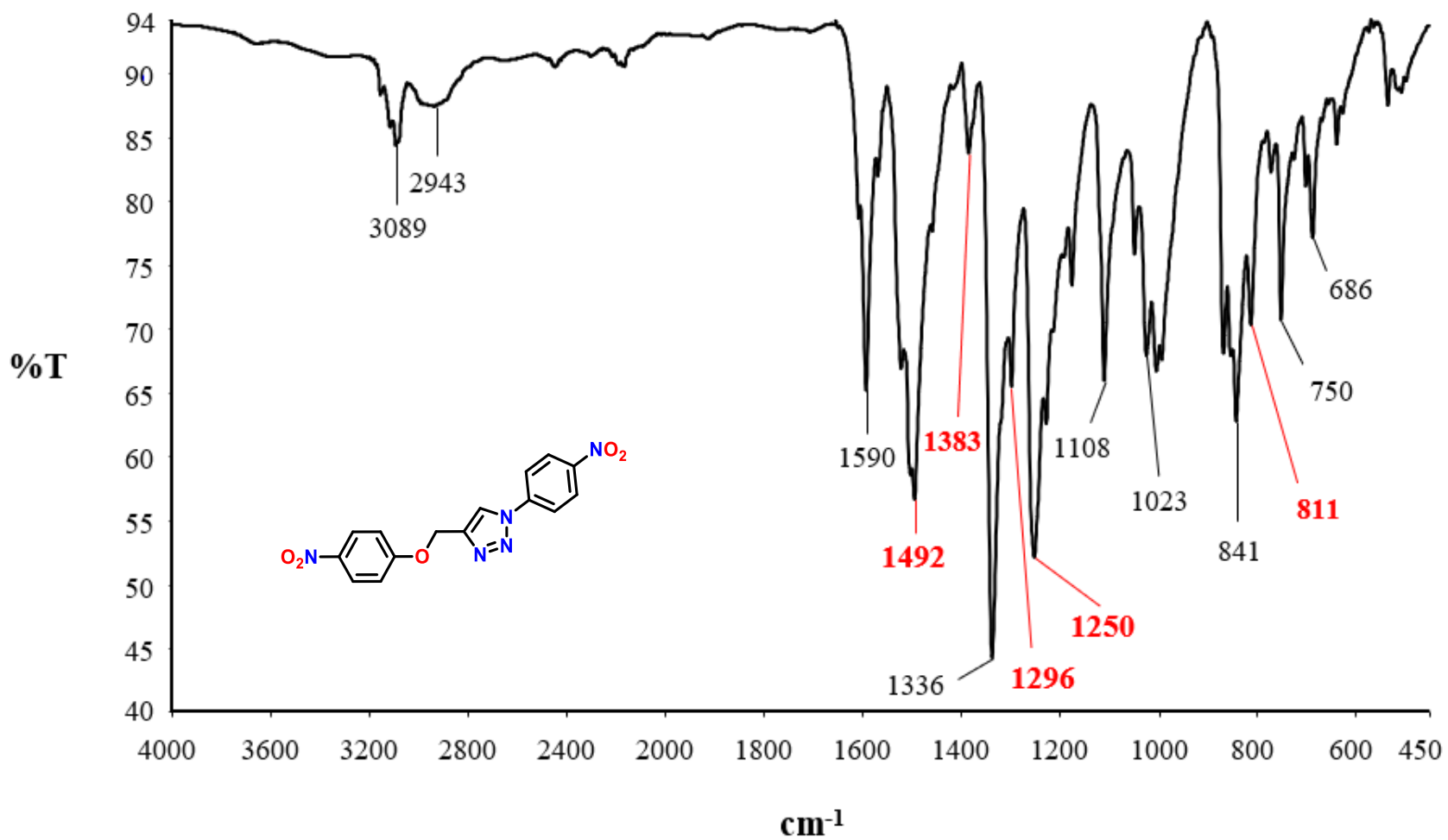
Ek Şekil 50 18c bileşiğine ait FTIR spektrumu.



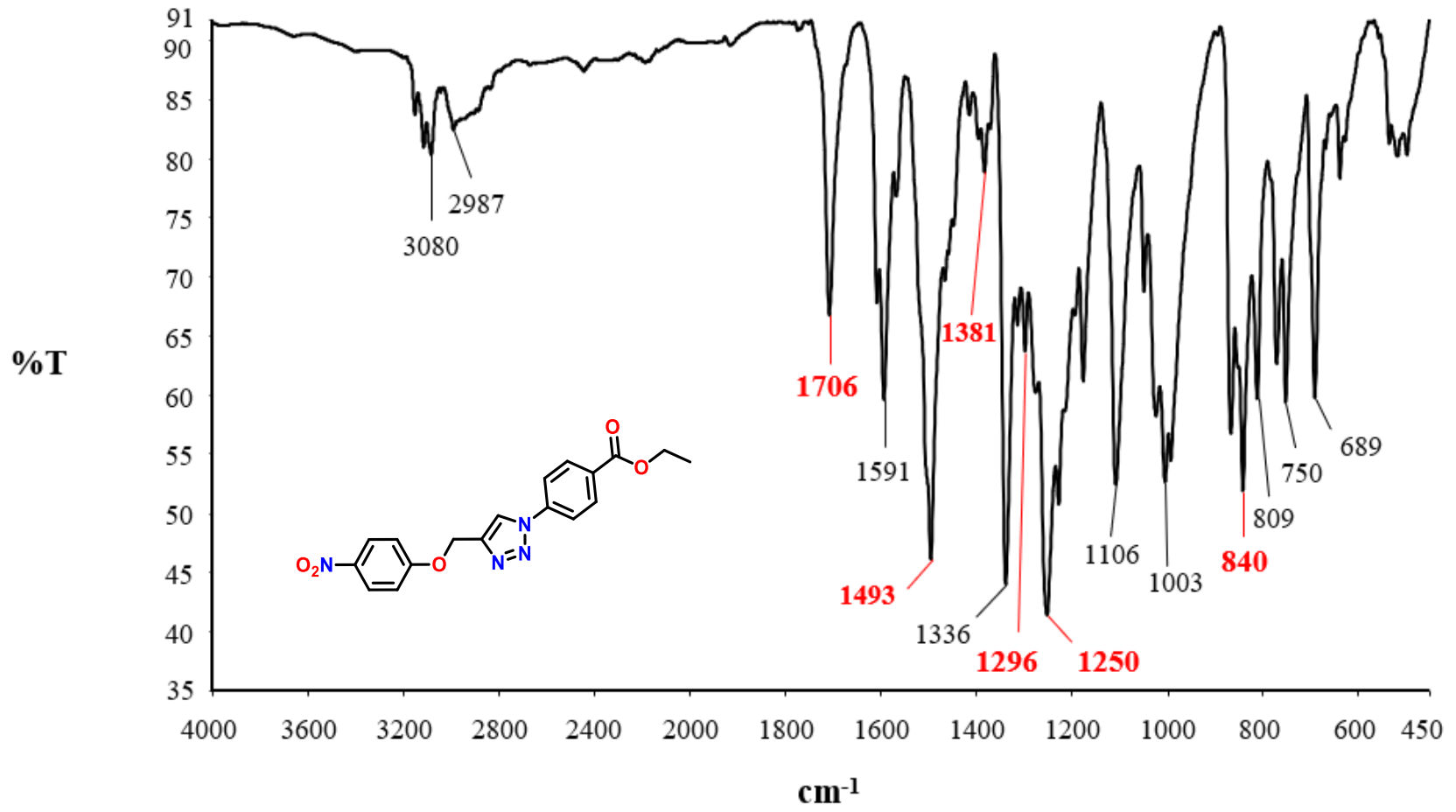
Ek Şekil 51 18d bileşiğine ait FTIR spektrumu.



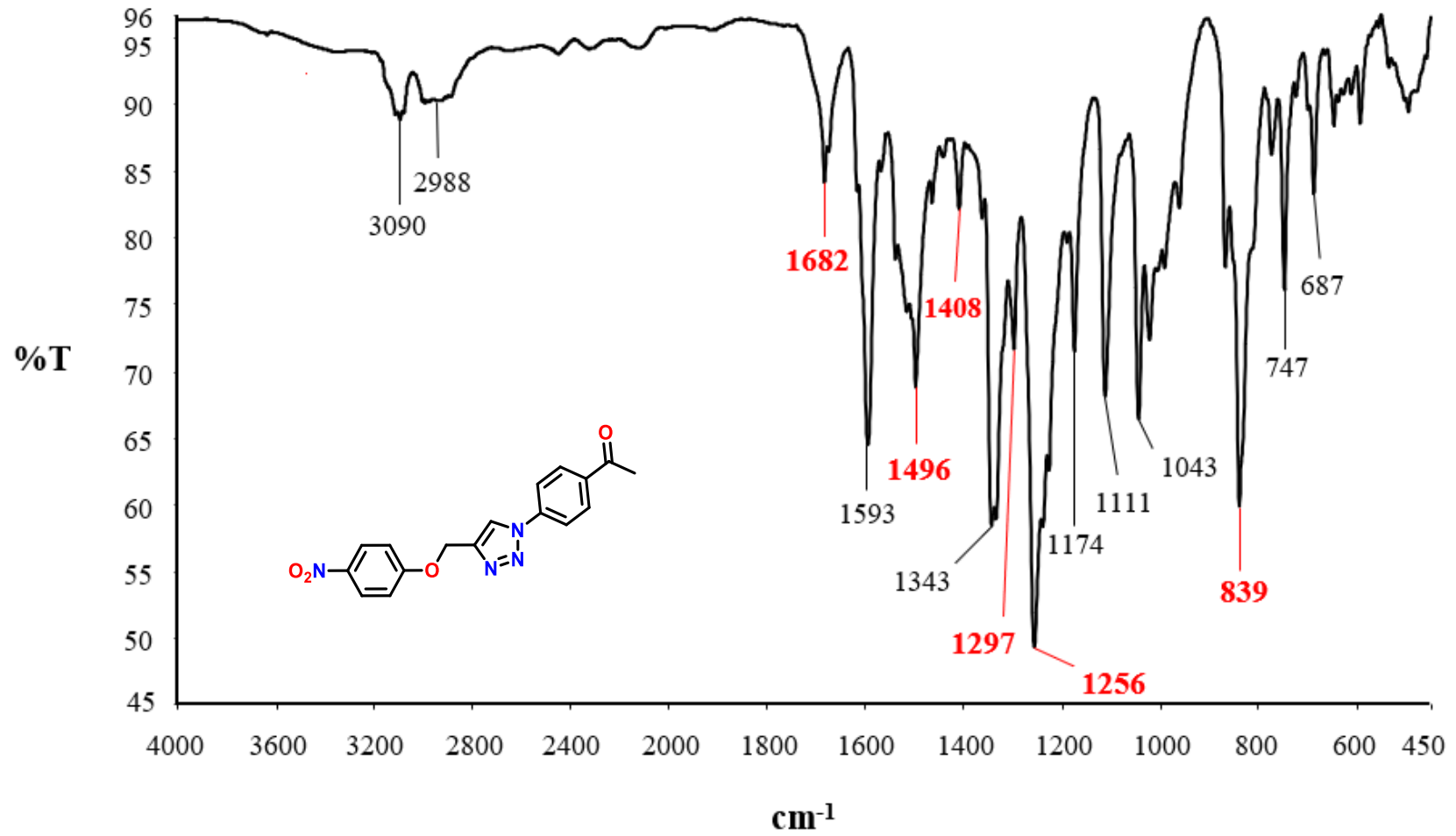
Ek Şekil 52 18e bileşiğine ait FTIR spektrumu.



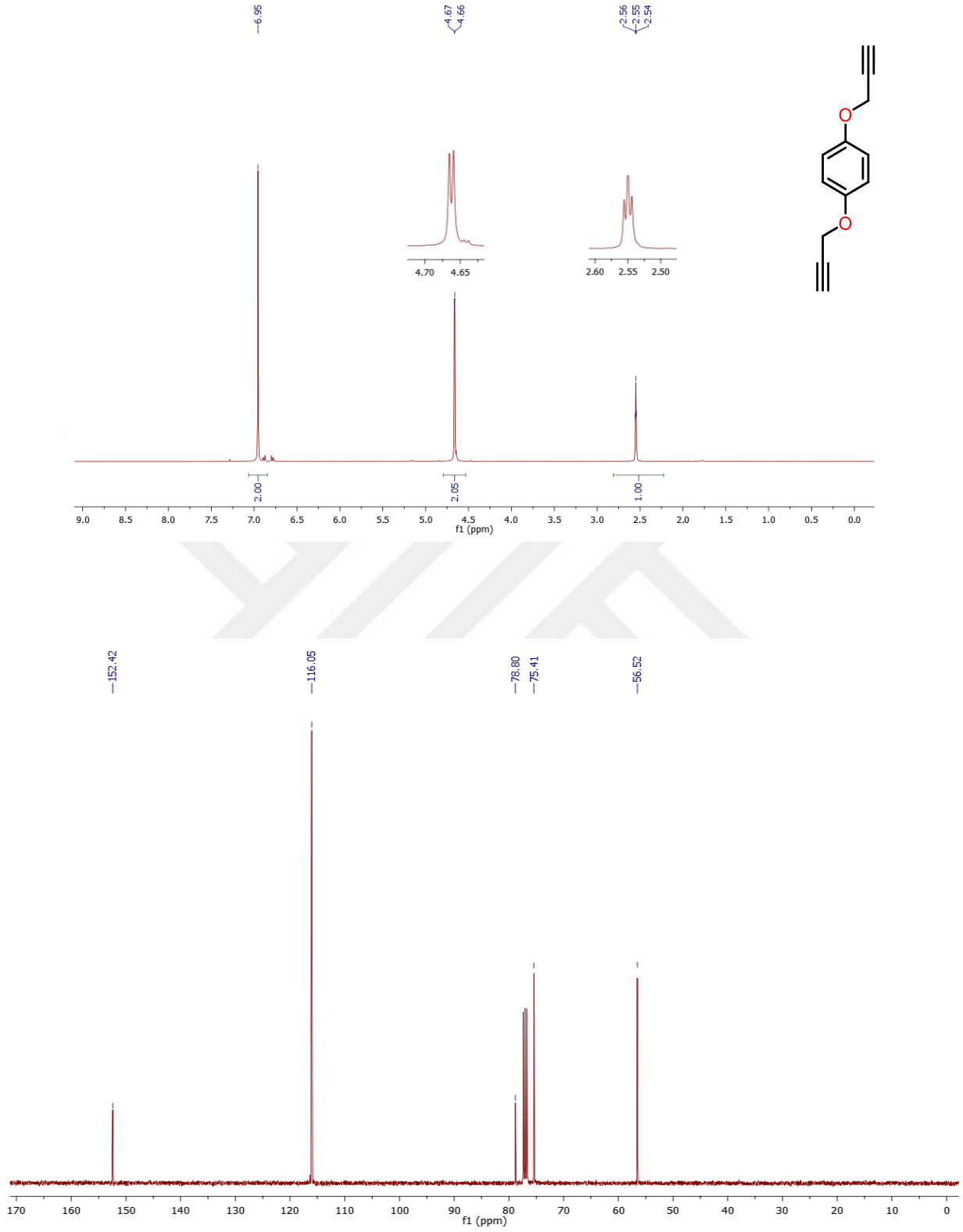
Ek Şekil 53 18f bileşiğine ait FTIR spektrumu.



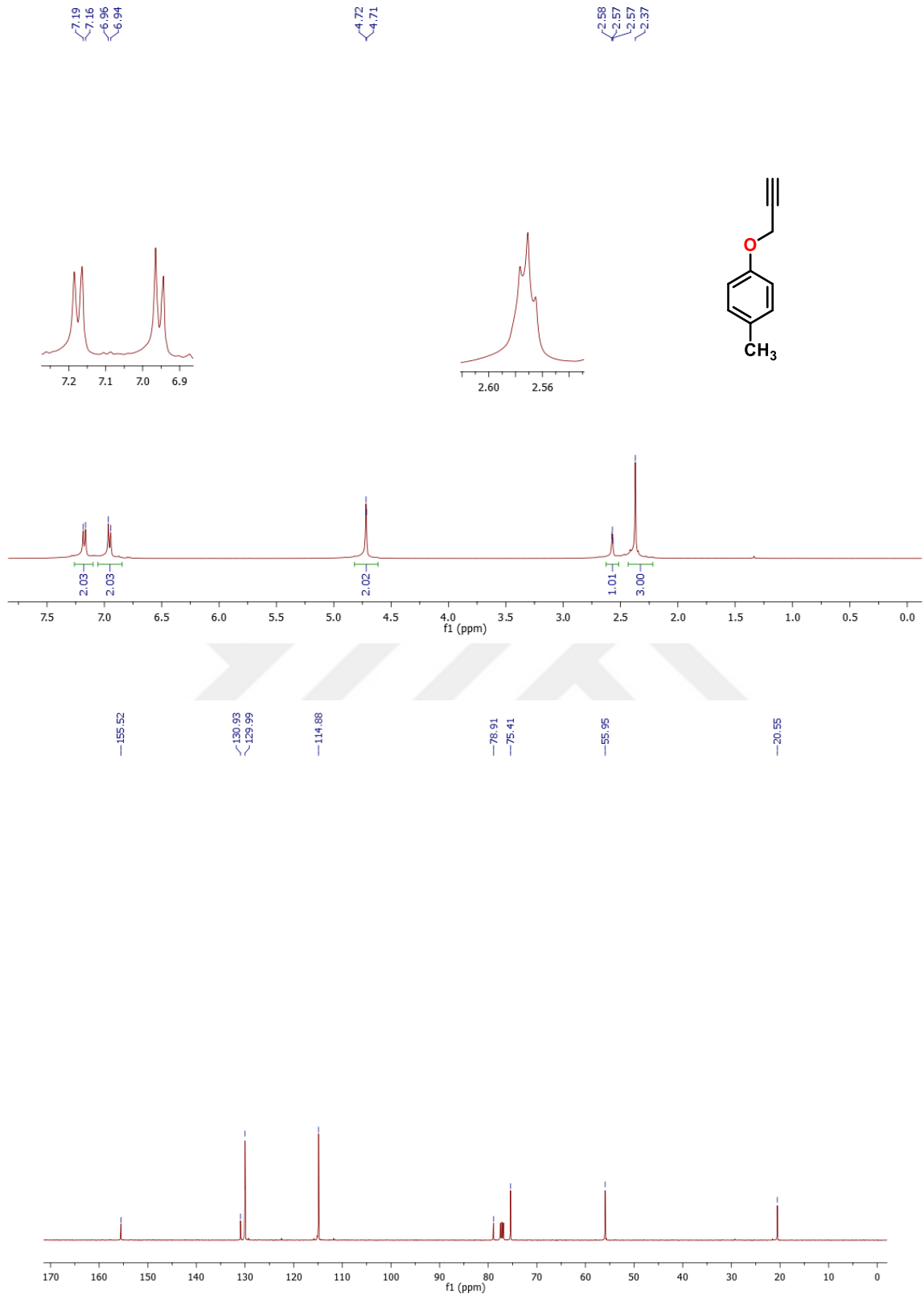
Ek Şekil 54 18g bileşiğine ait FTIR spektrumu.



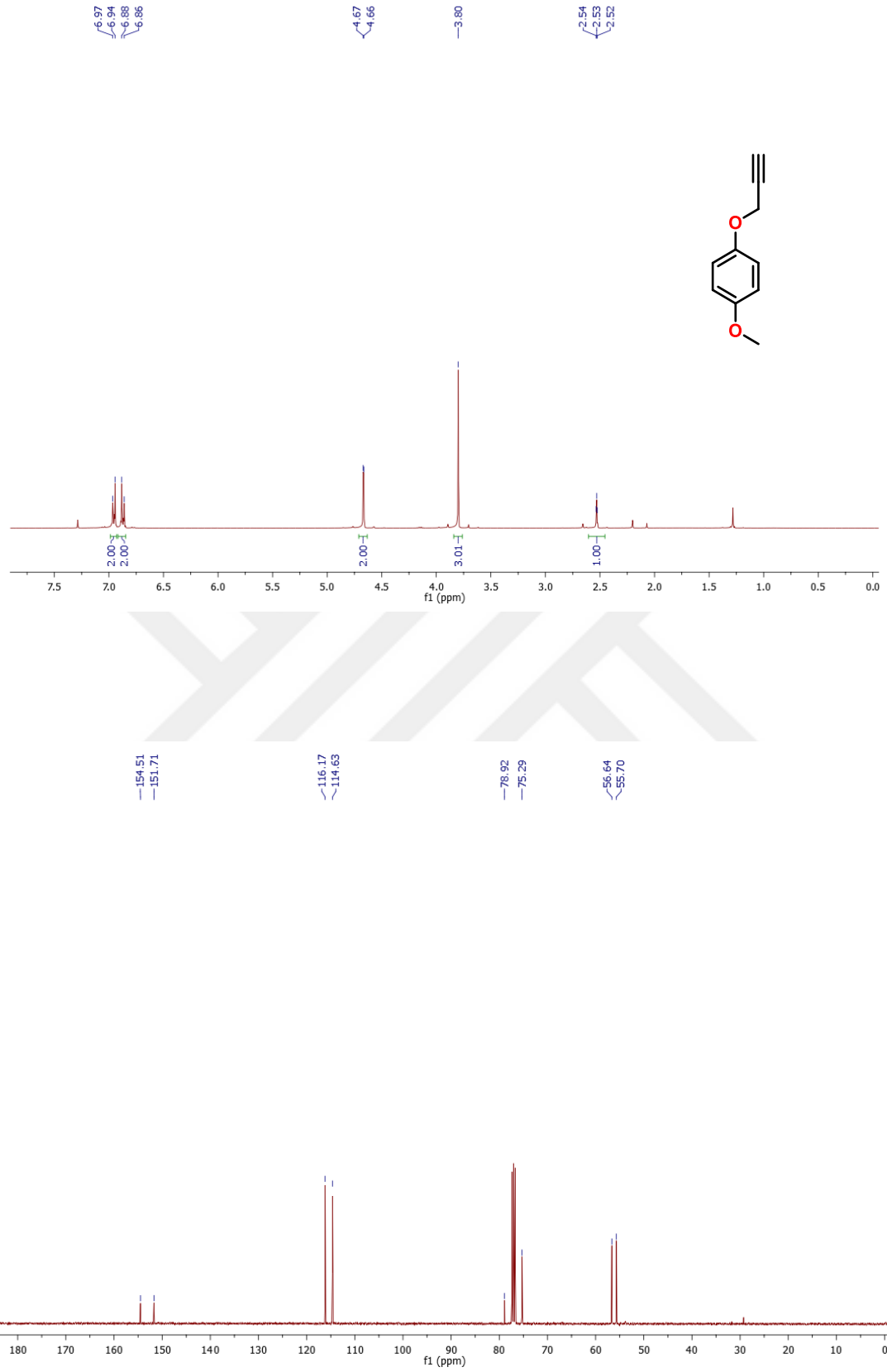
Ek Şekil 55 18h bileşiğine ait FTIR spektrumu.



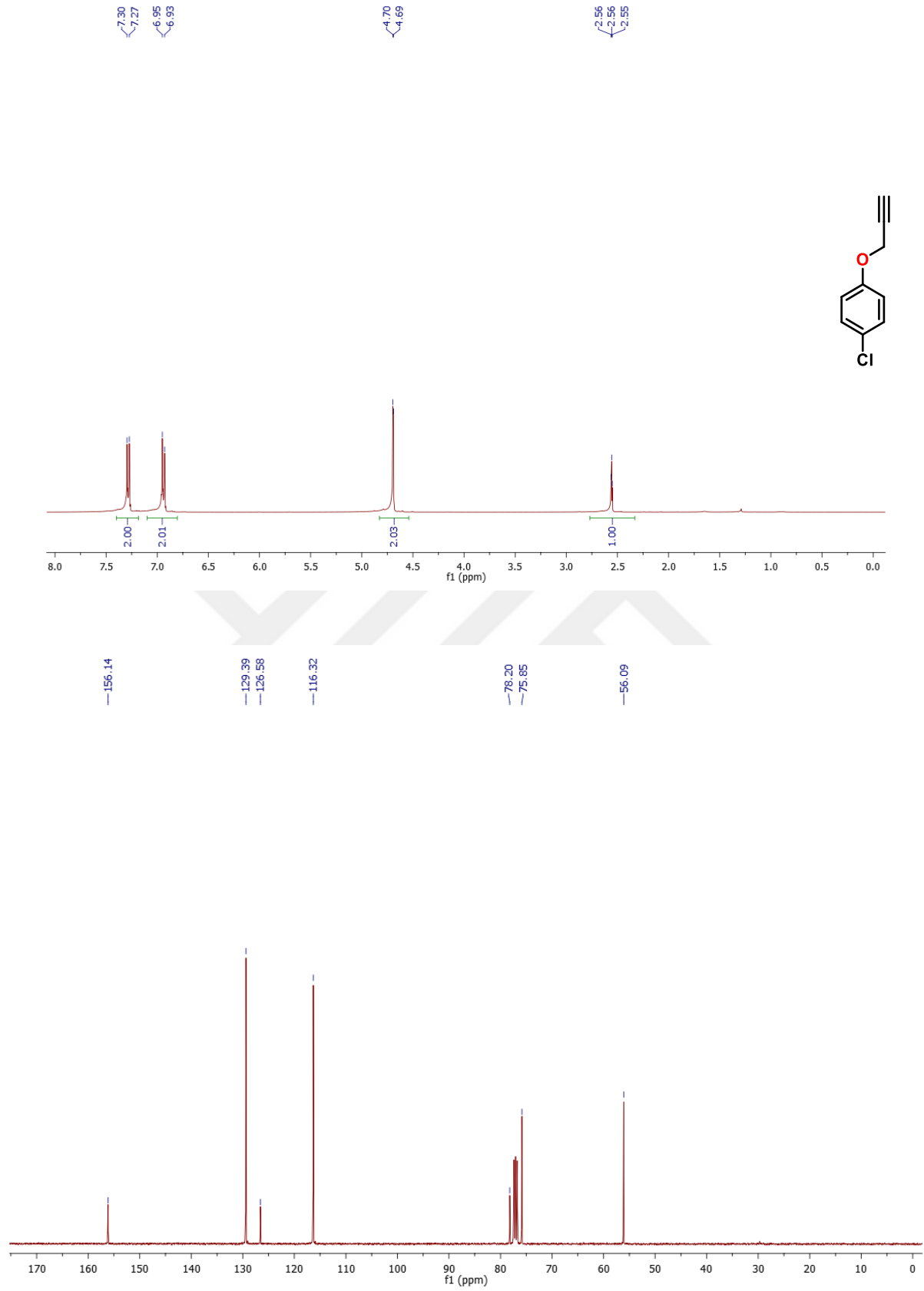
Ek Şekil 56 2 bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.



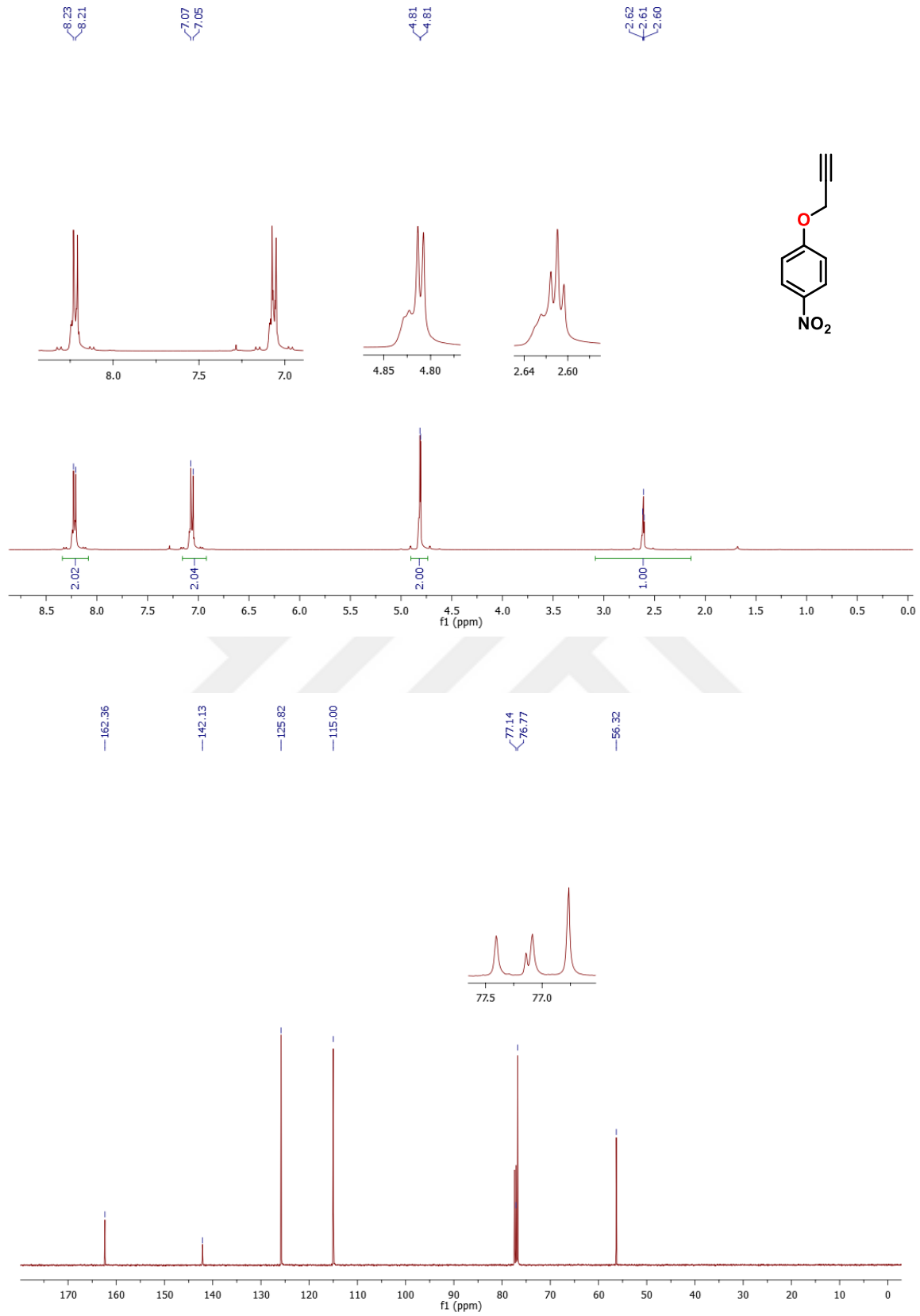
Ek Şekil 57 8 bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.



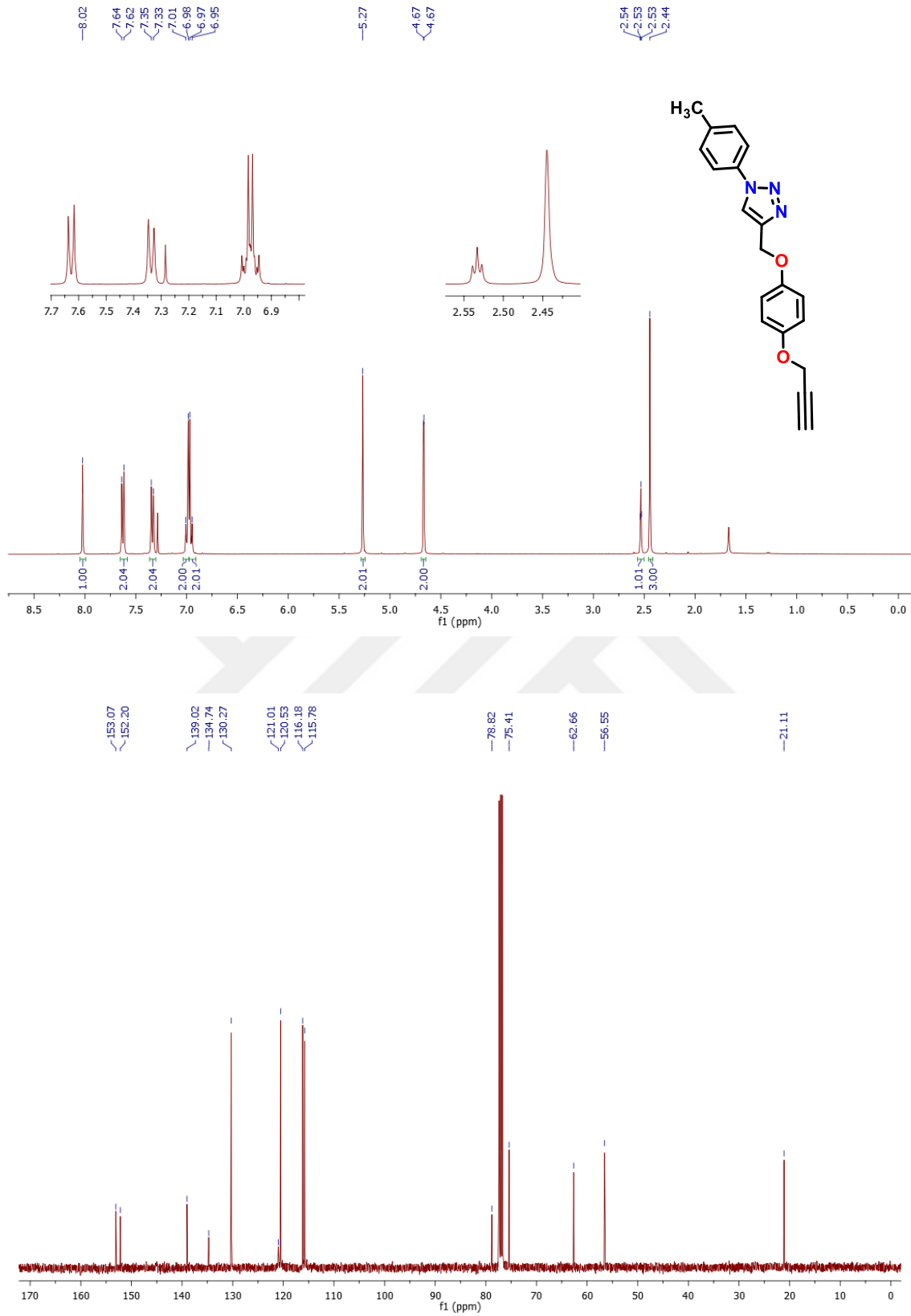
Ek Şekil 58 11 bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



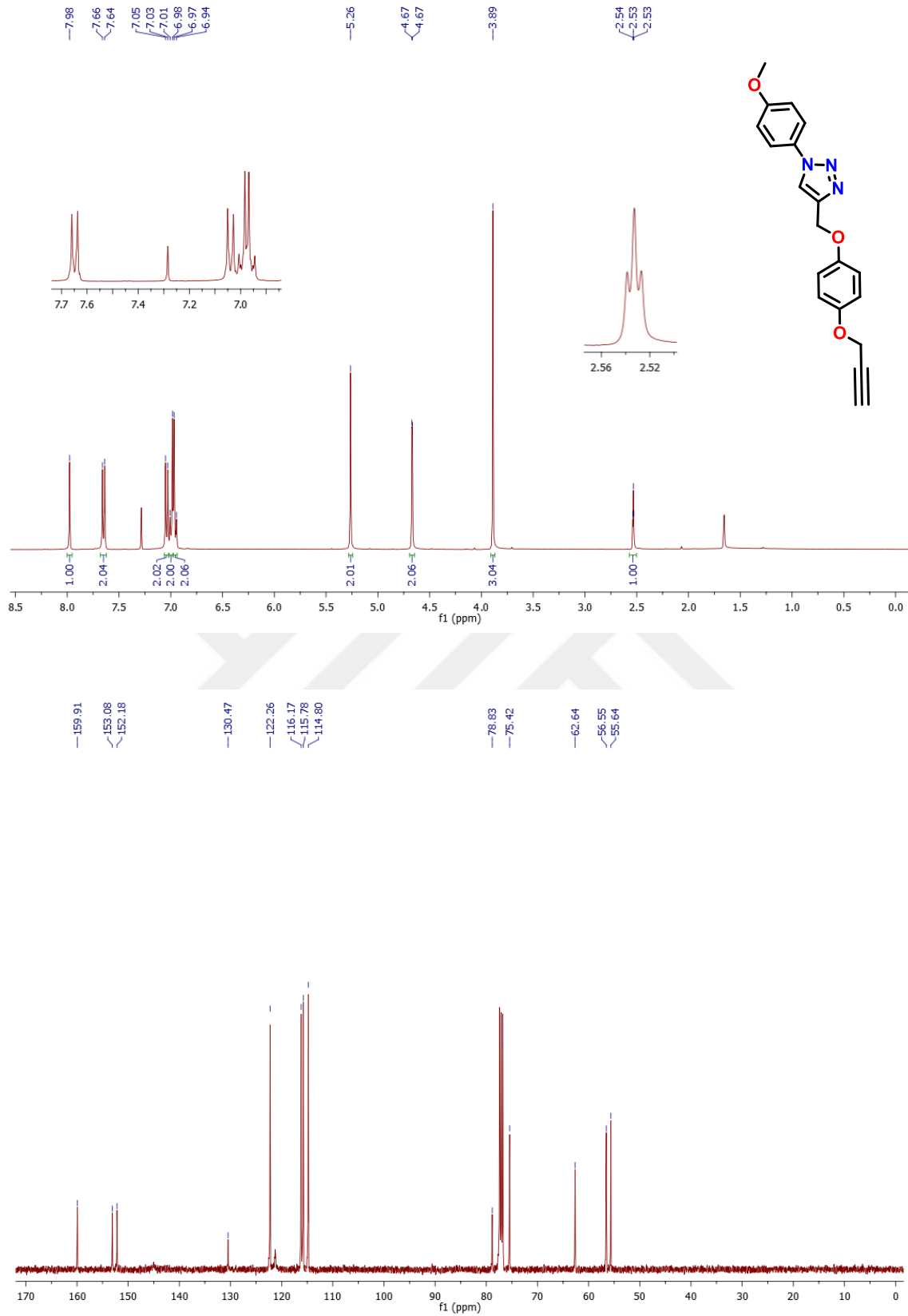
Ek Şekil 59 14 bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



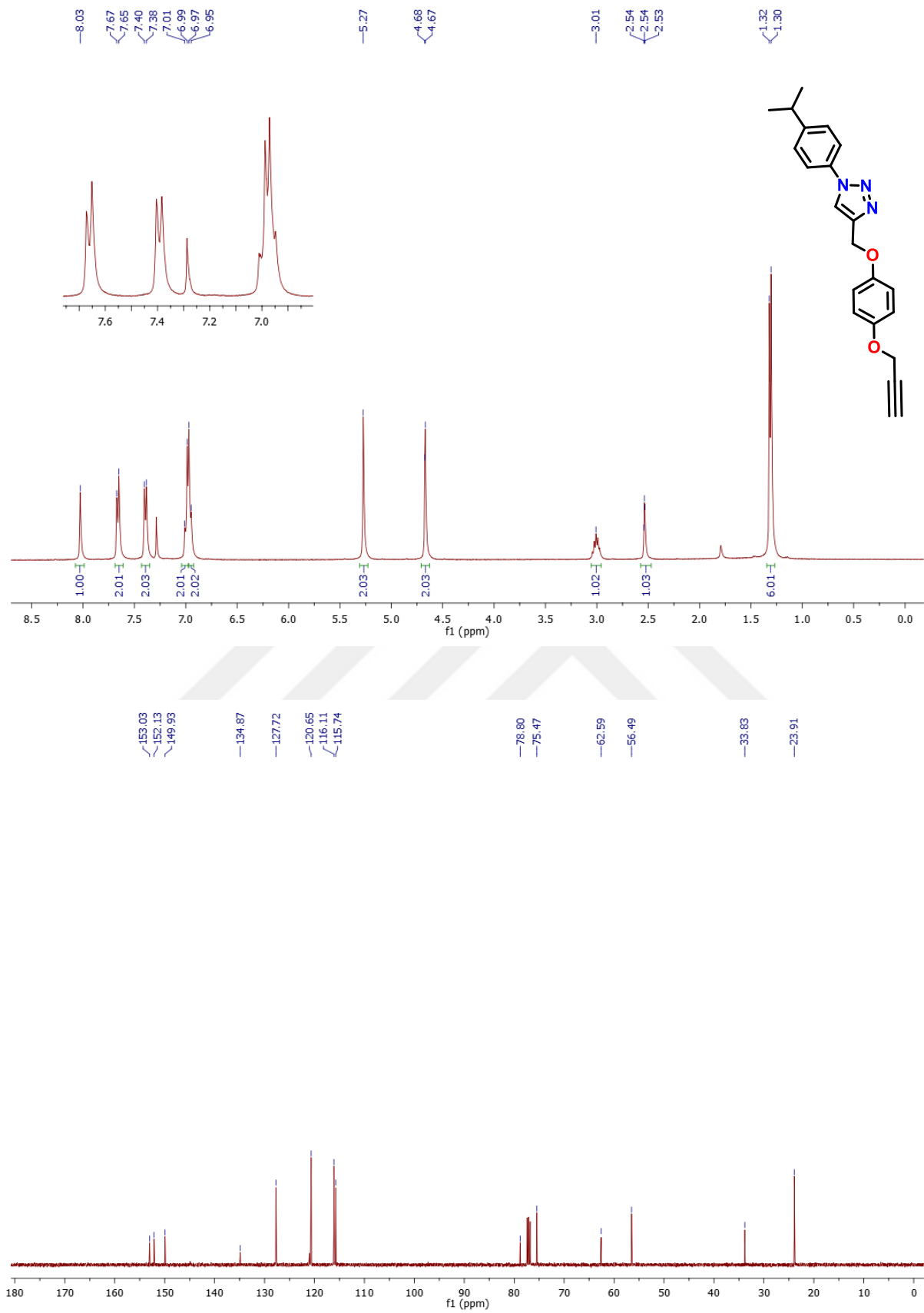
Ek Şekil 60 17 bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



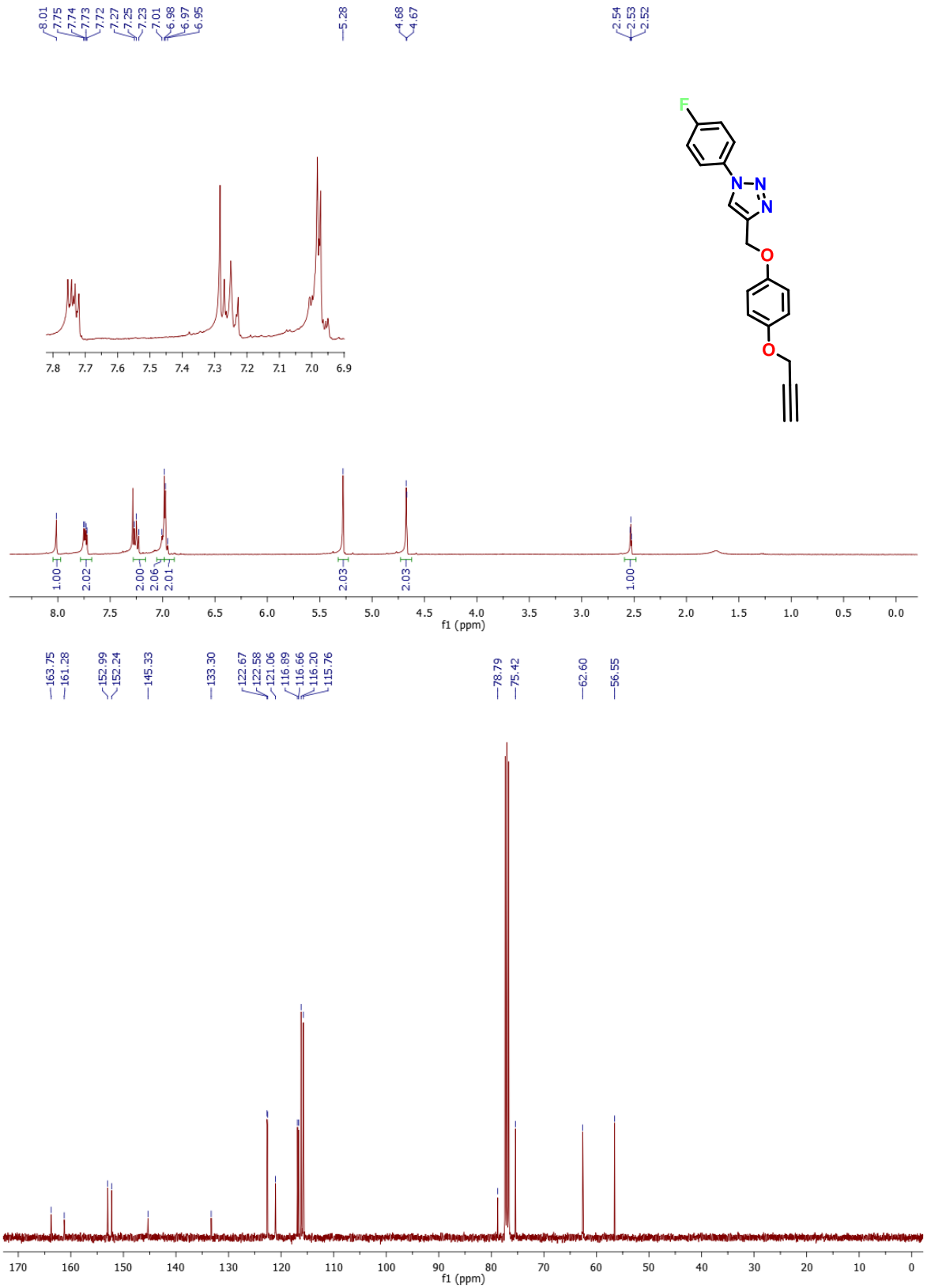
Ek Şekil 61 5a bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



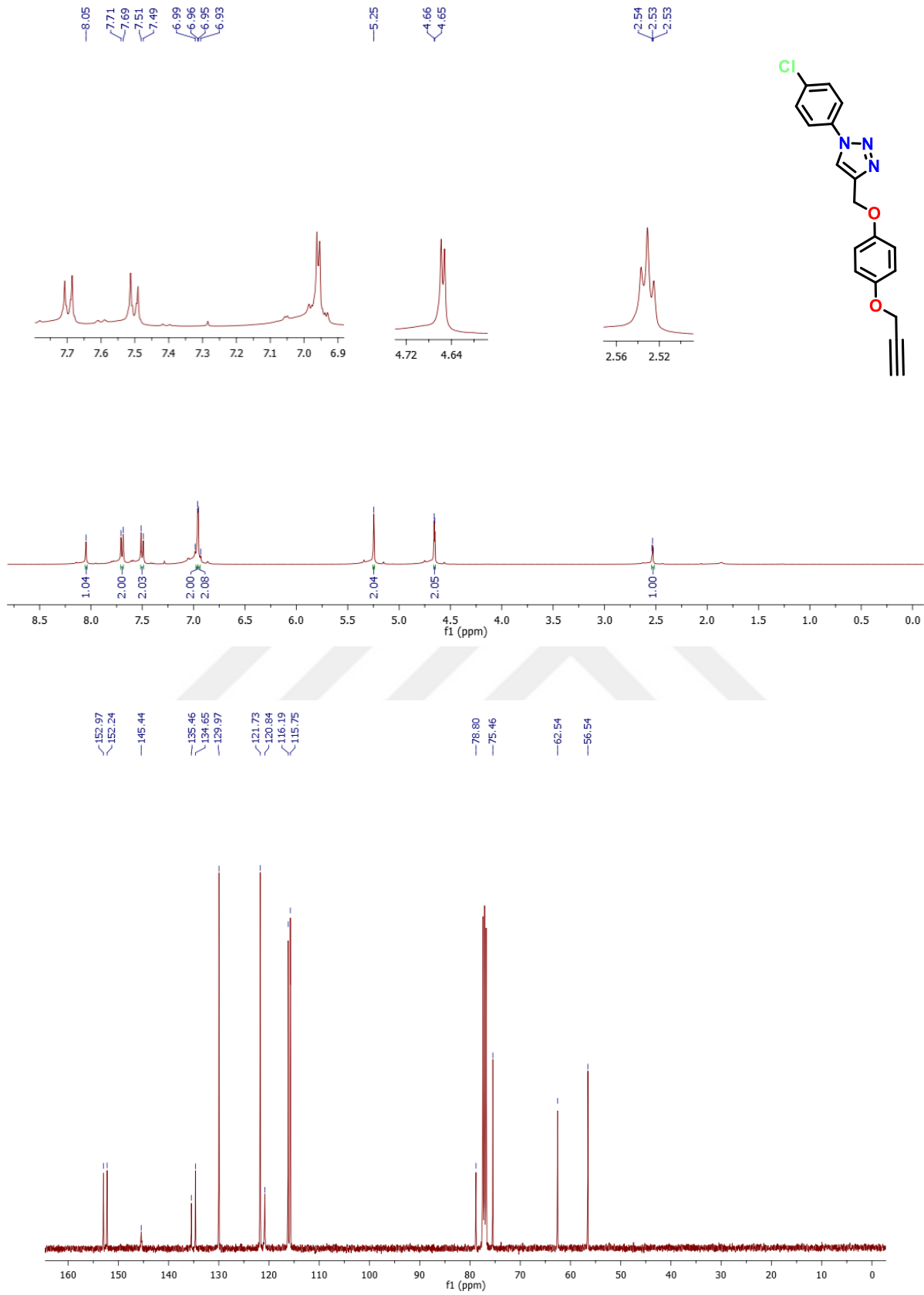
Ek Şekil 62 5b bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



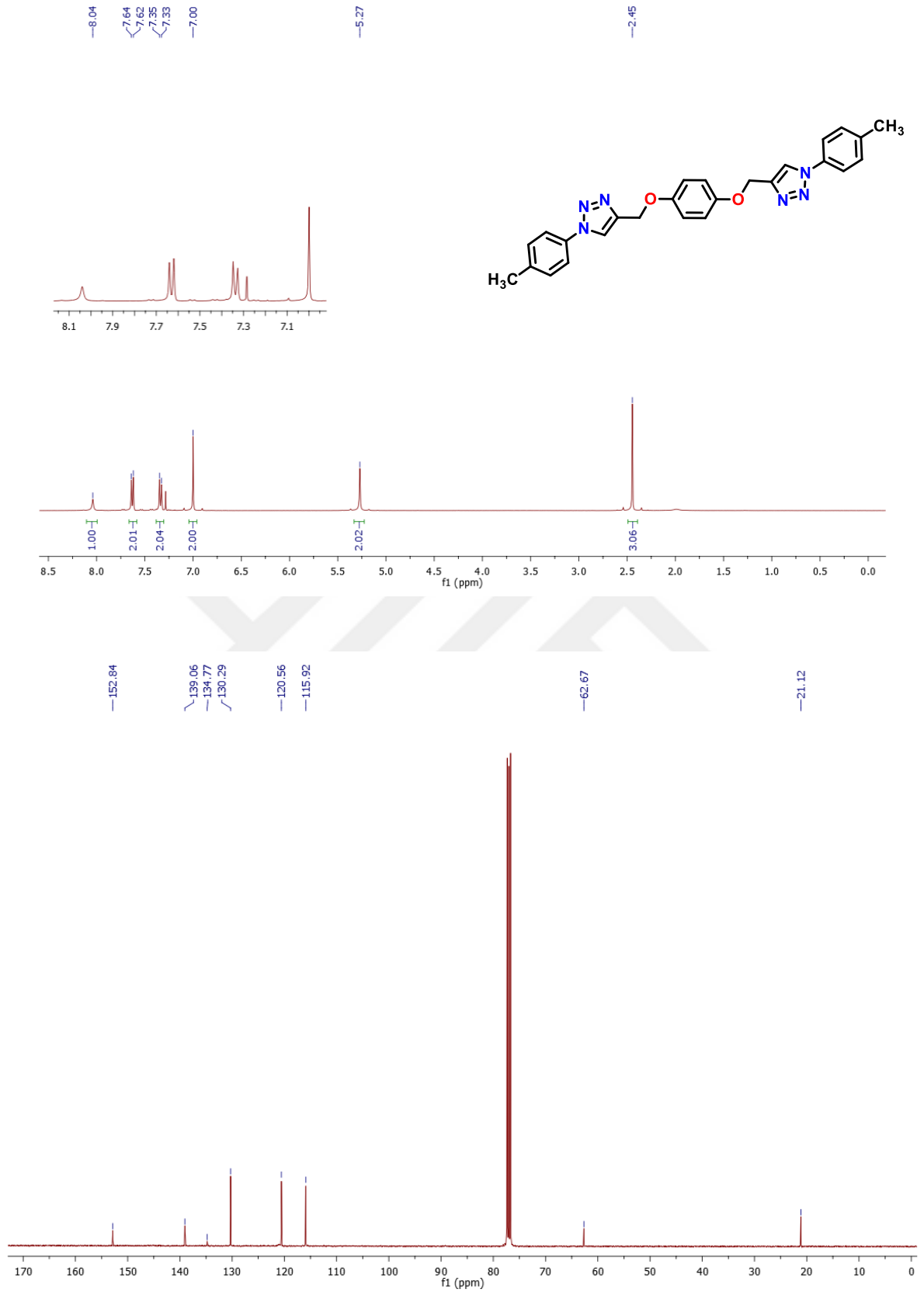
Ek Şekil 63 5c bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



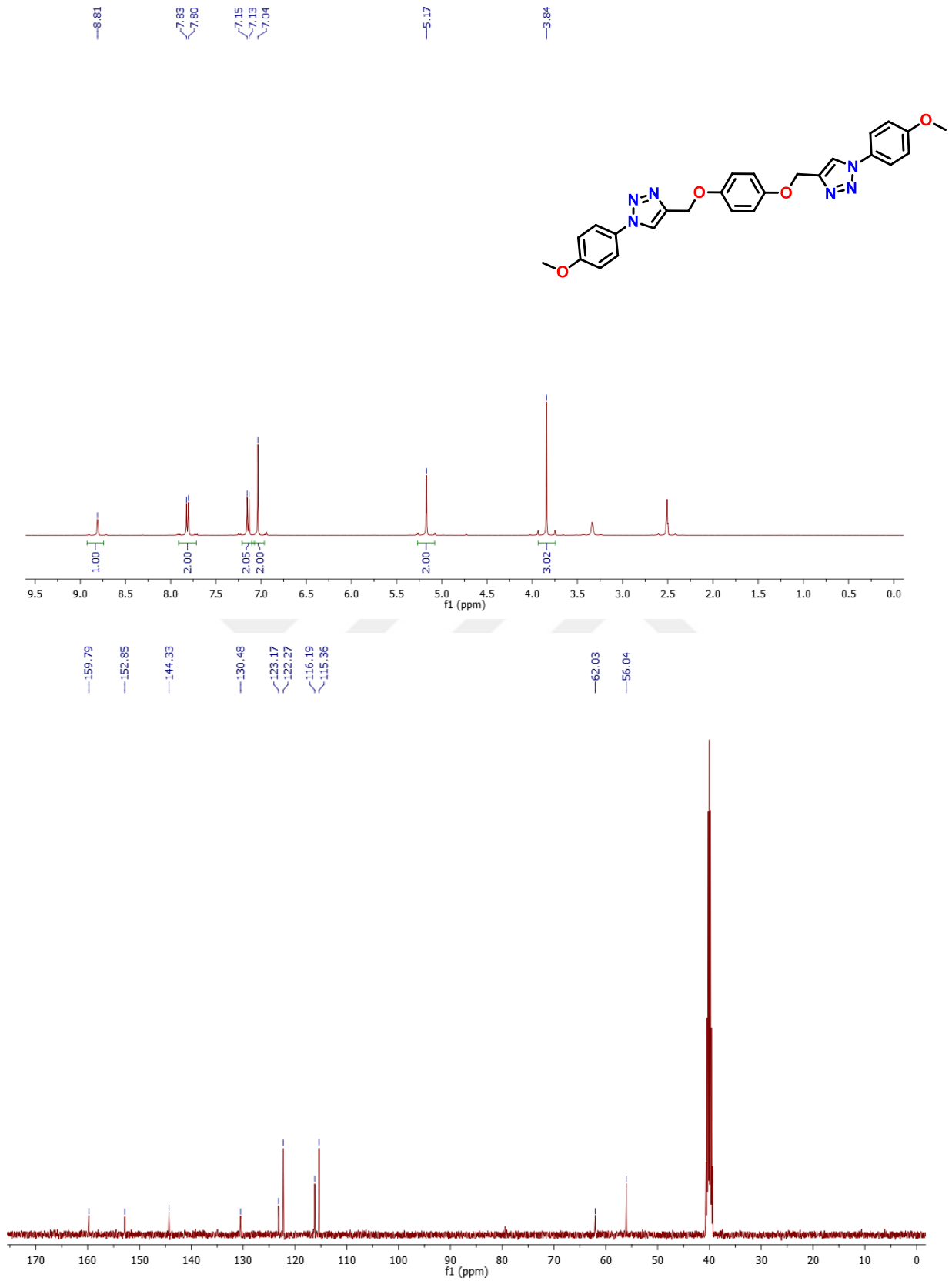
Ek Şekil 64 5d bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



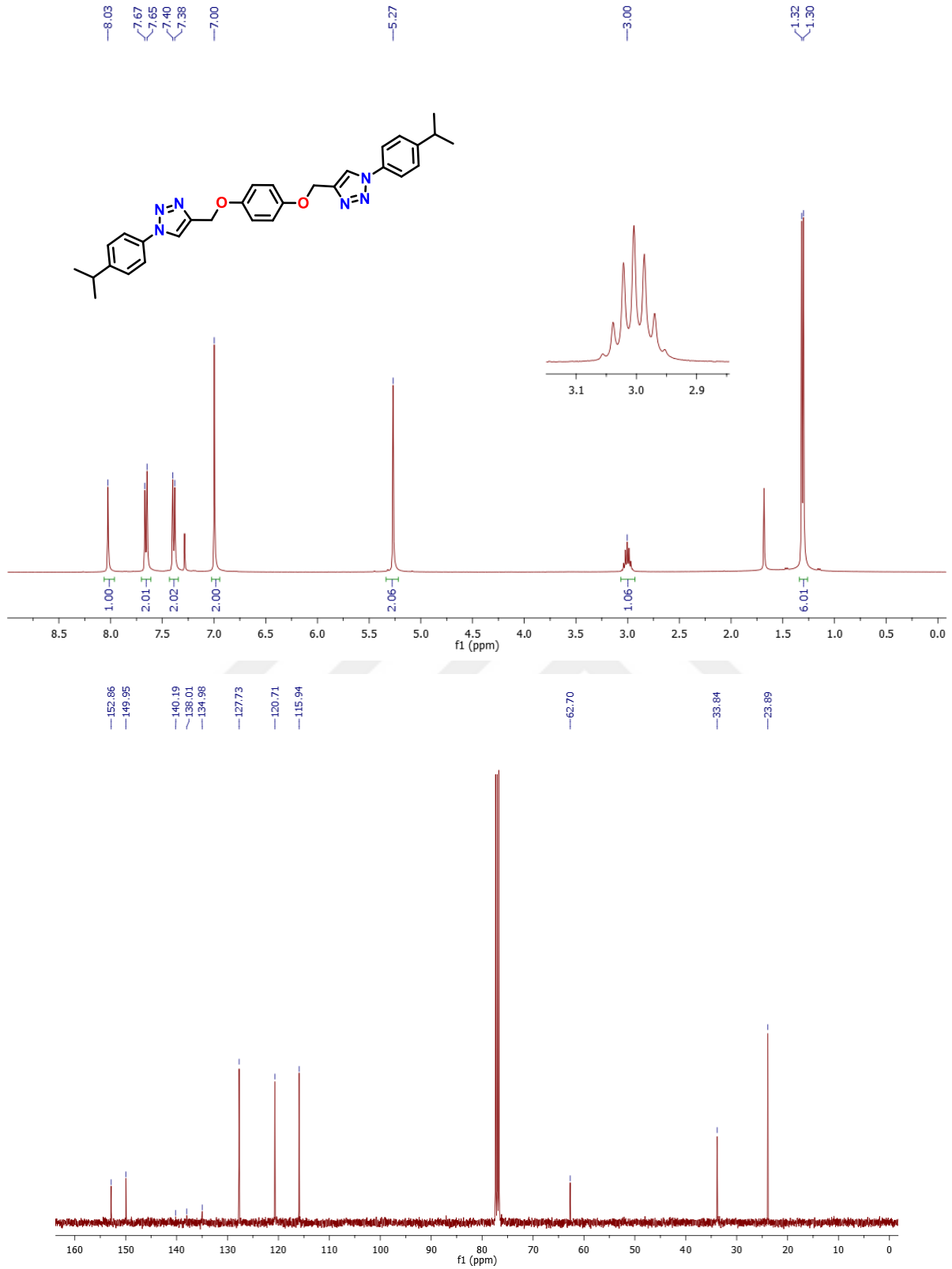
Ek Şekil 65 5e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.



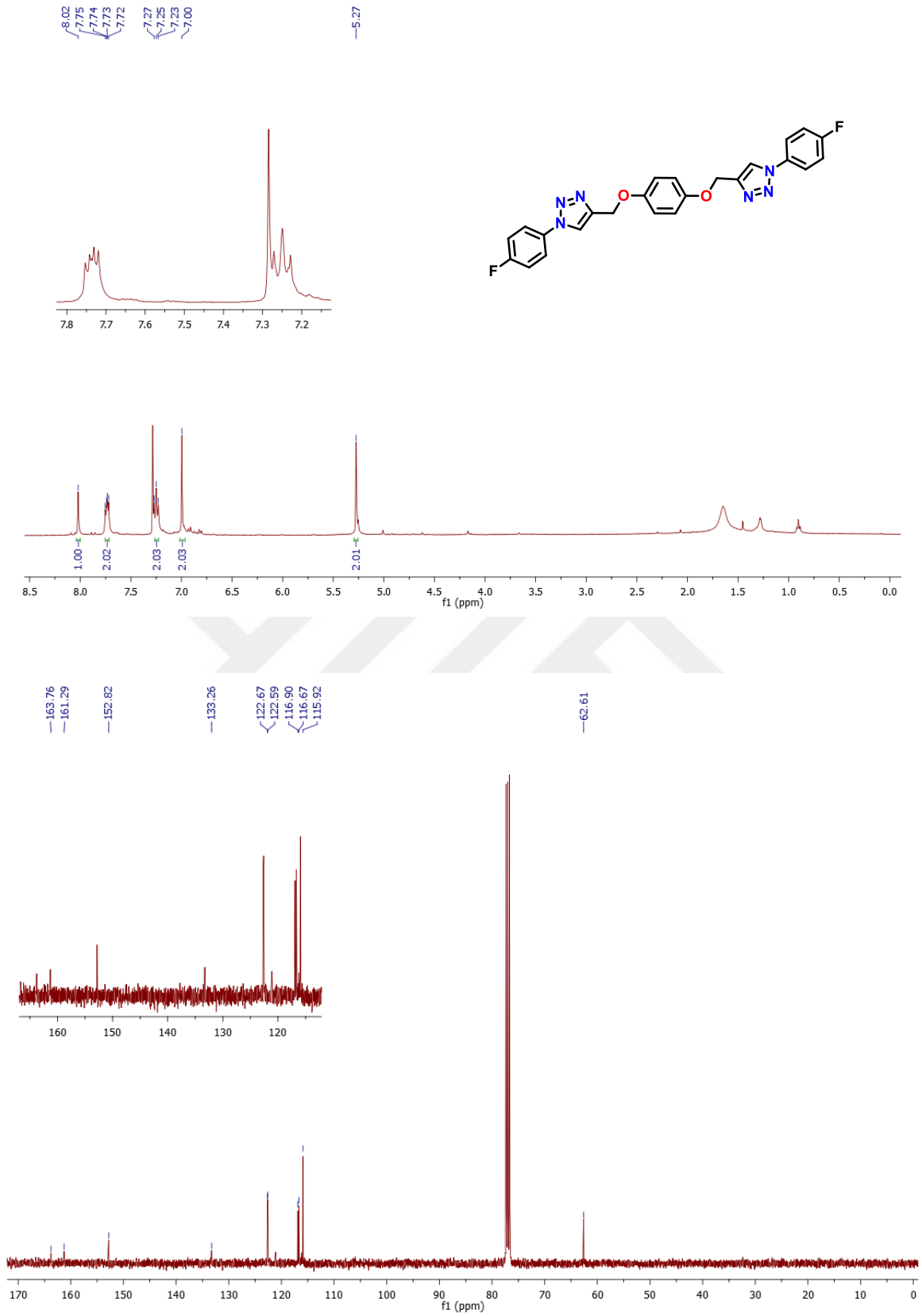
Ek Şekil 66 6a bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



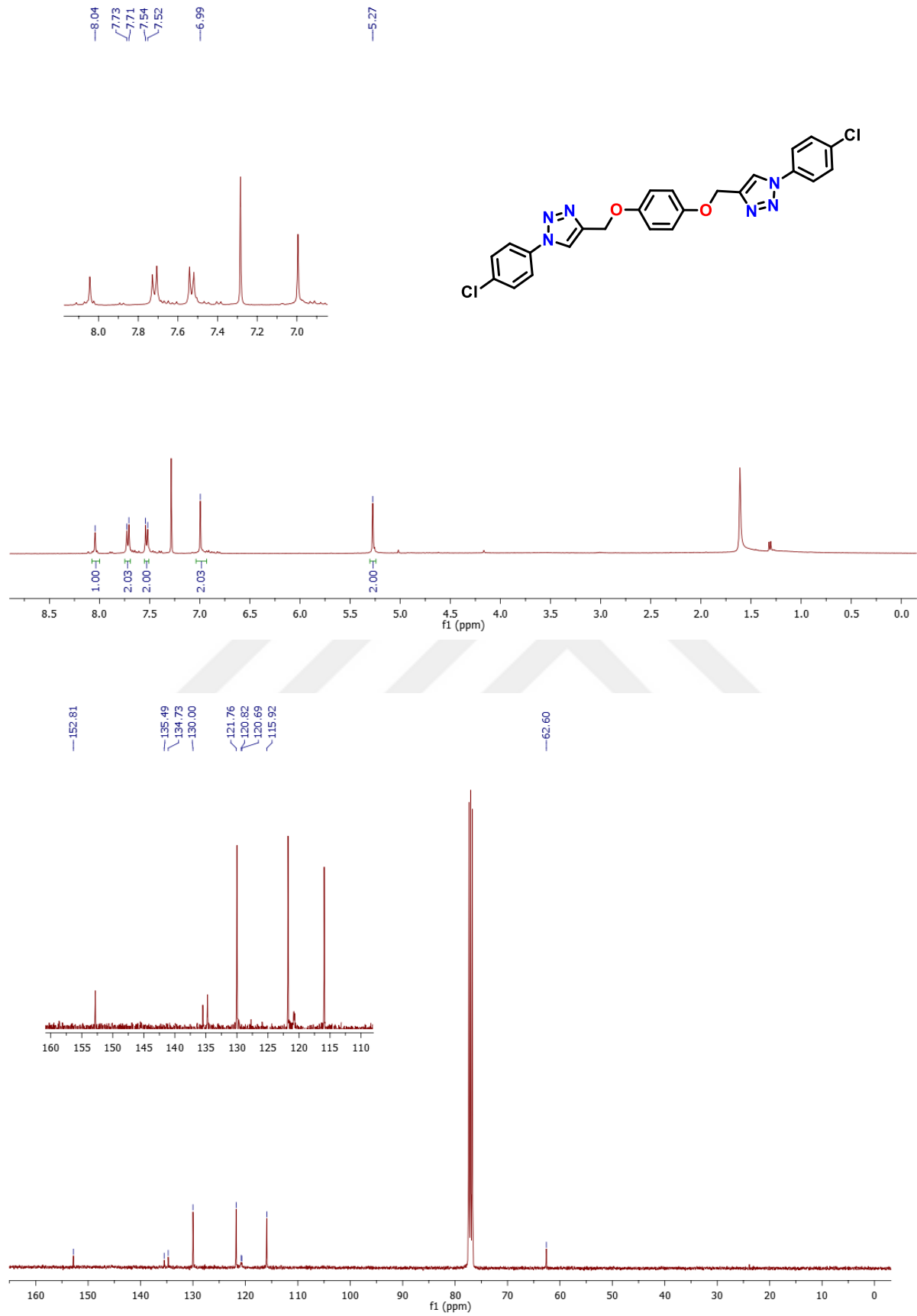
Ek Şekil 67 **6b** bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



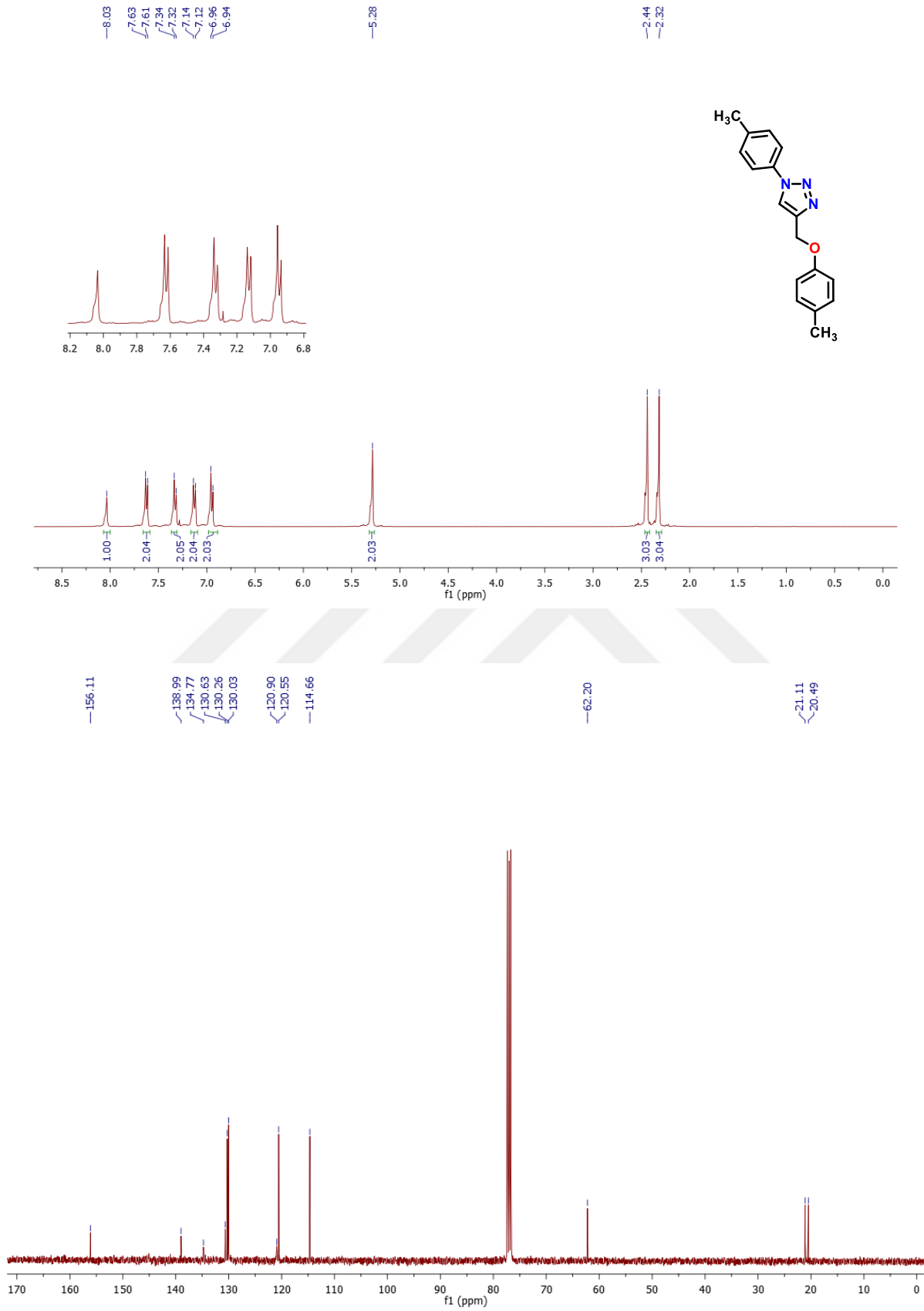
Ek Şekil 68 6c bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



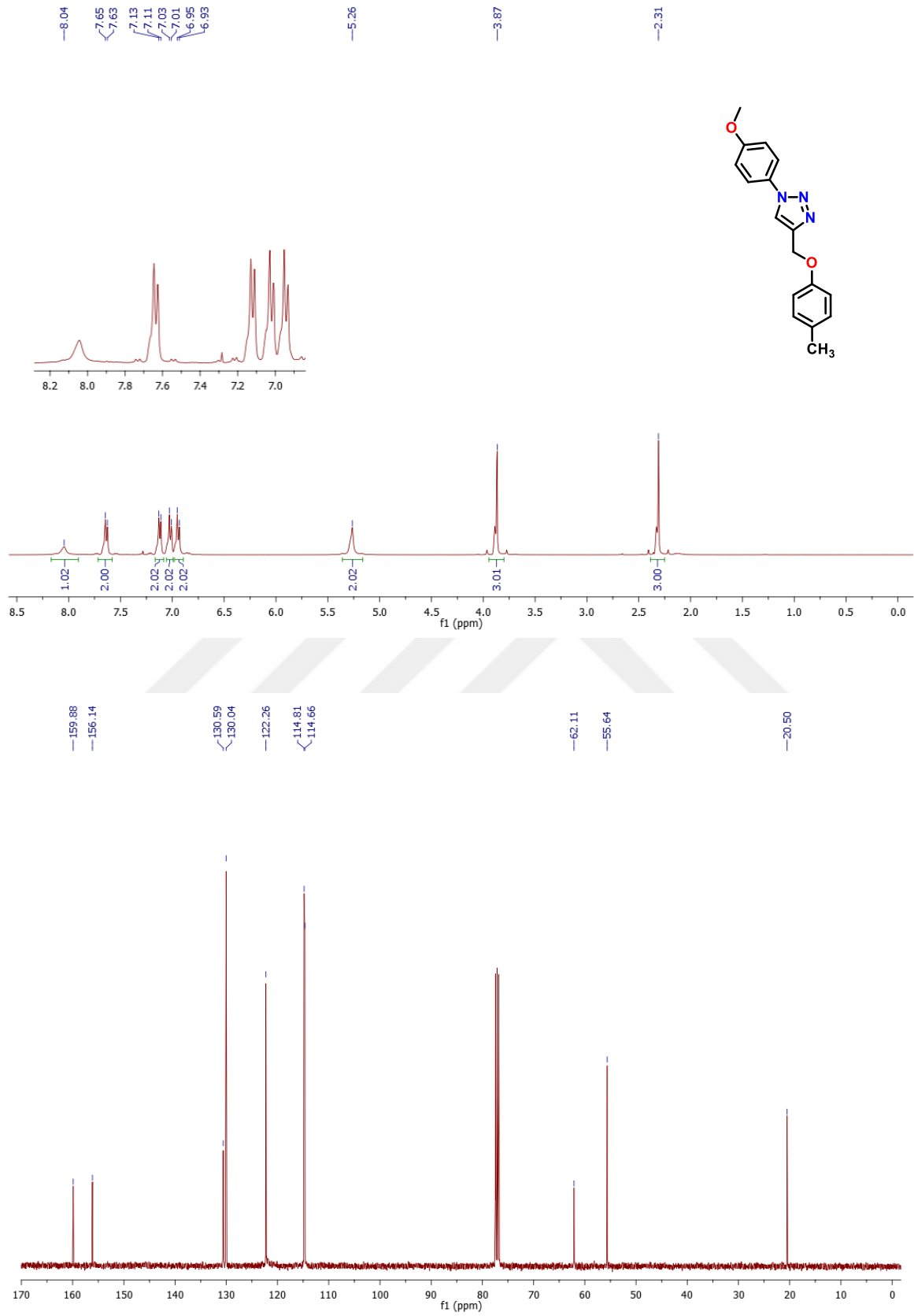
Ek Şekil 69 6d bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



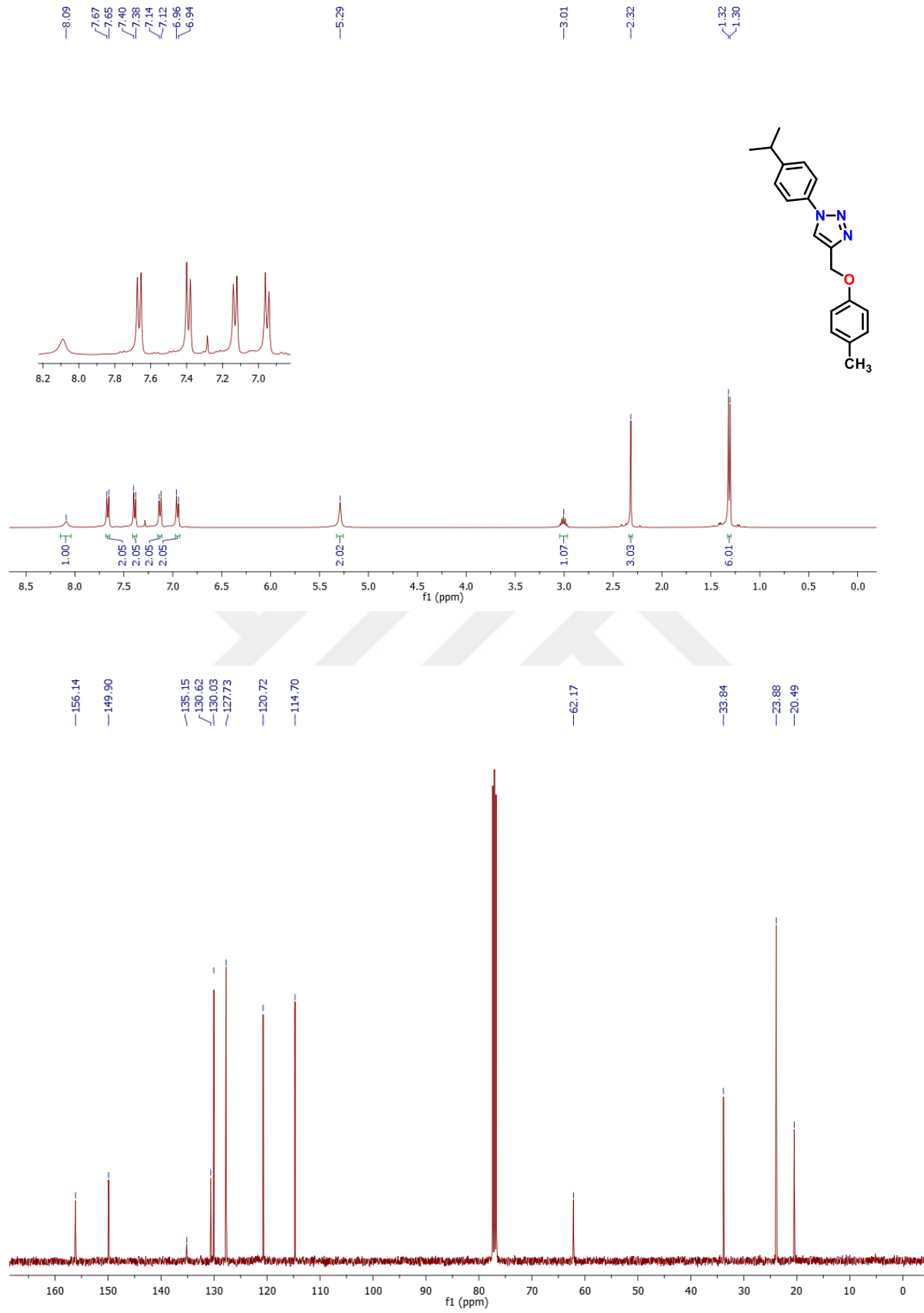
Ek Şekil 70 **6e** bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.



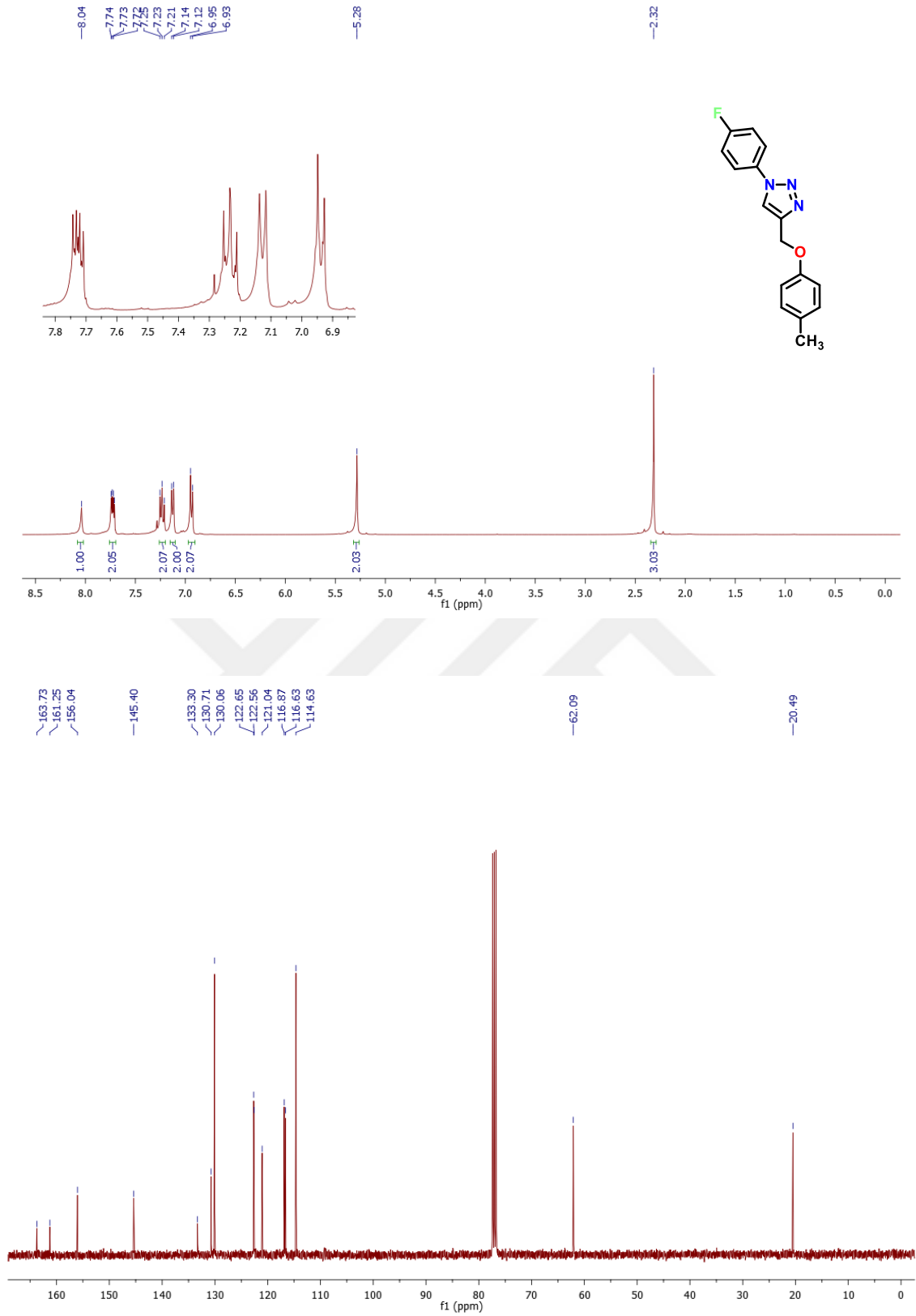
Ek Şekil 71 9a bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



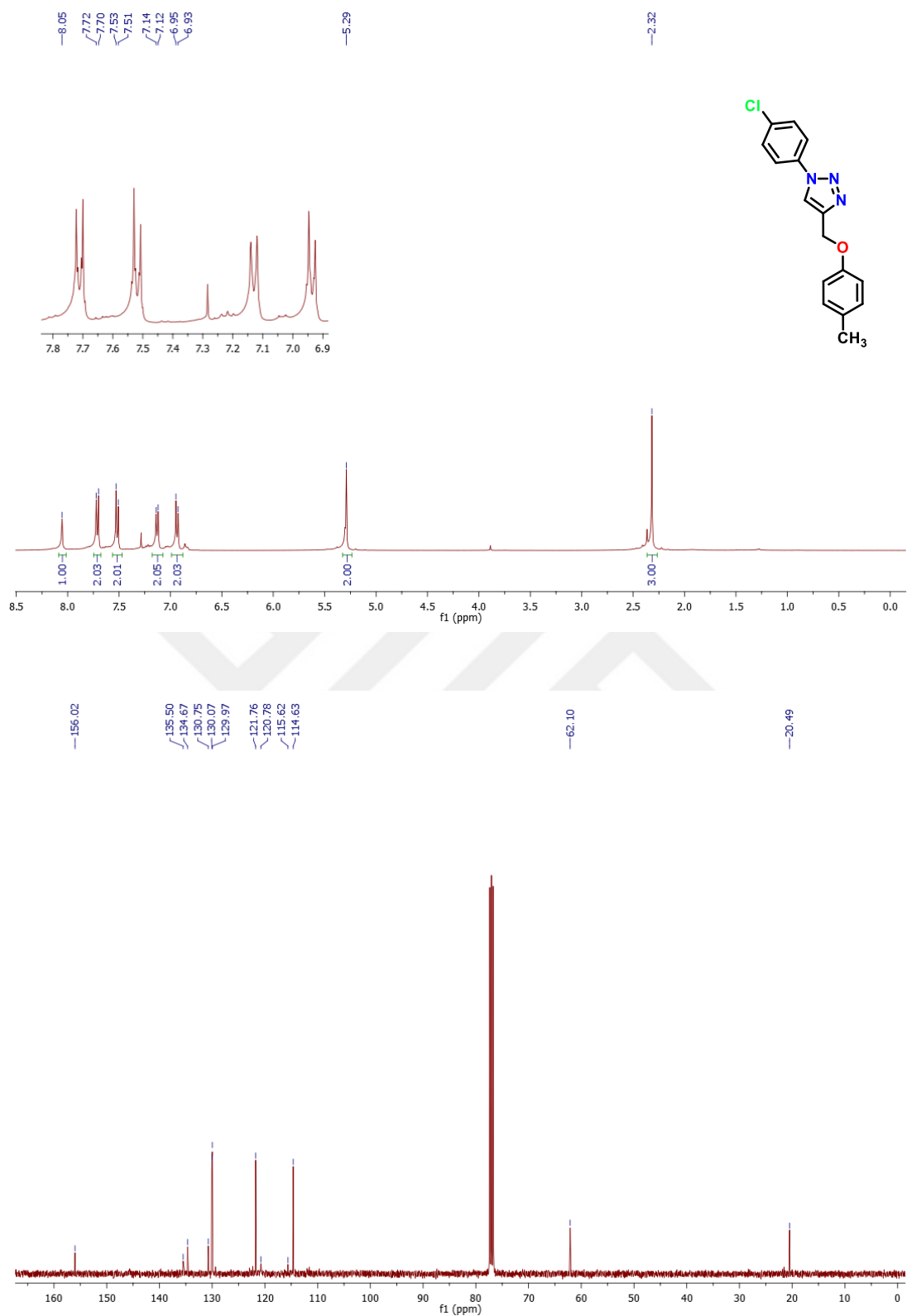
Ek Şekil 72 **9b** bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.



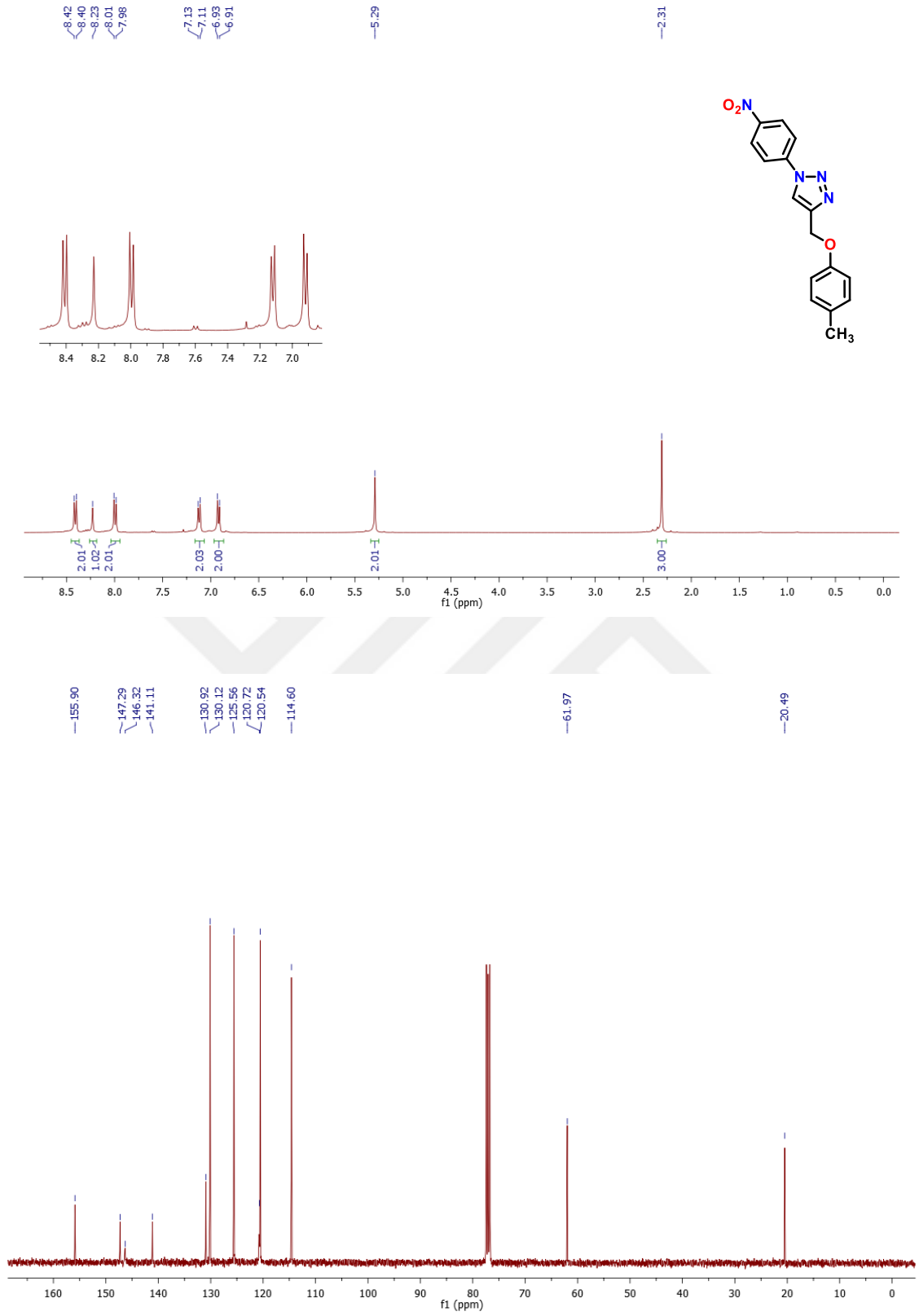
Ek Şekil 73 9c bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



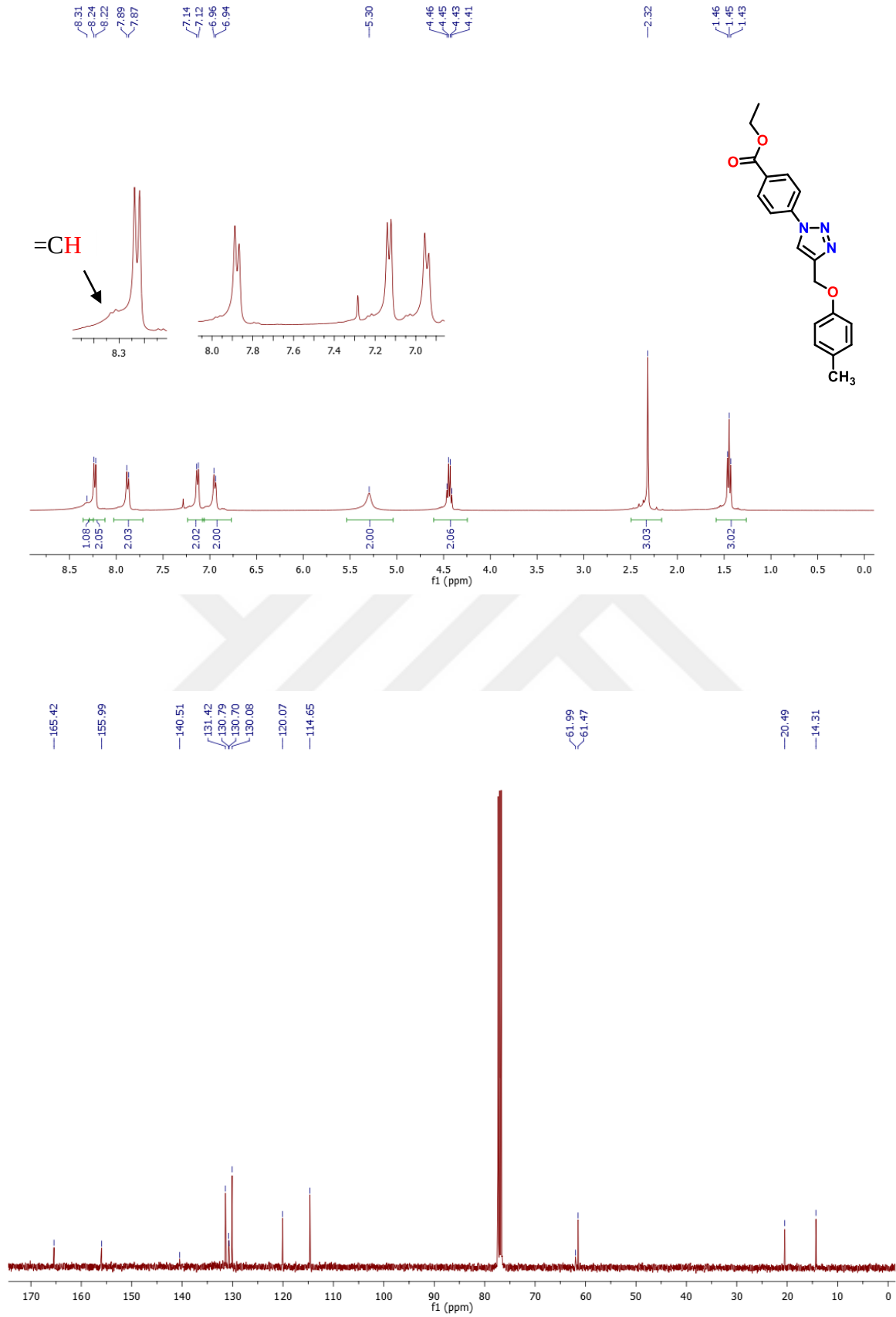
Ek Şekil 74 9d bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



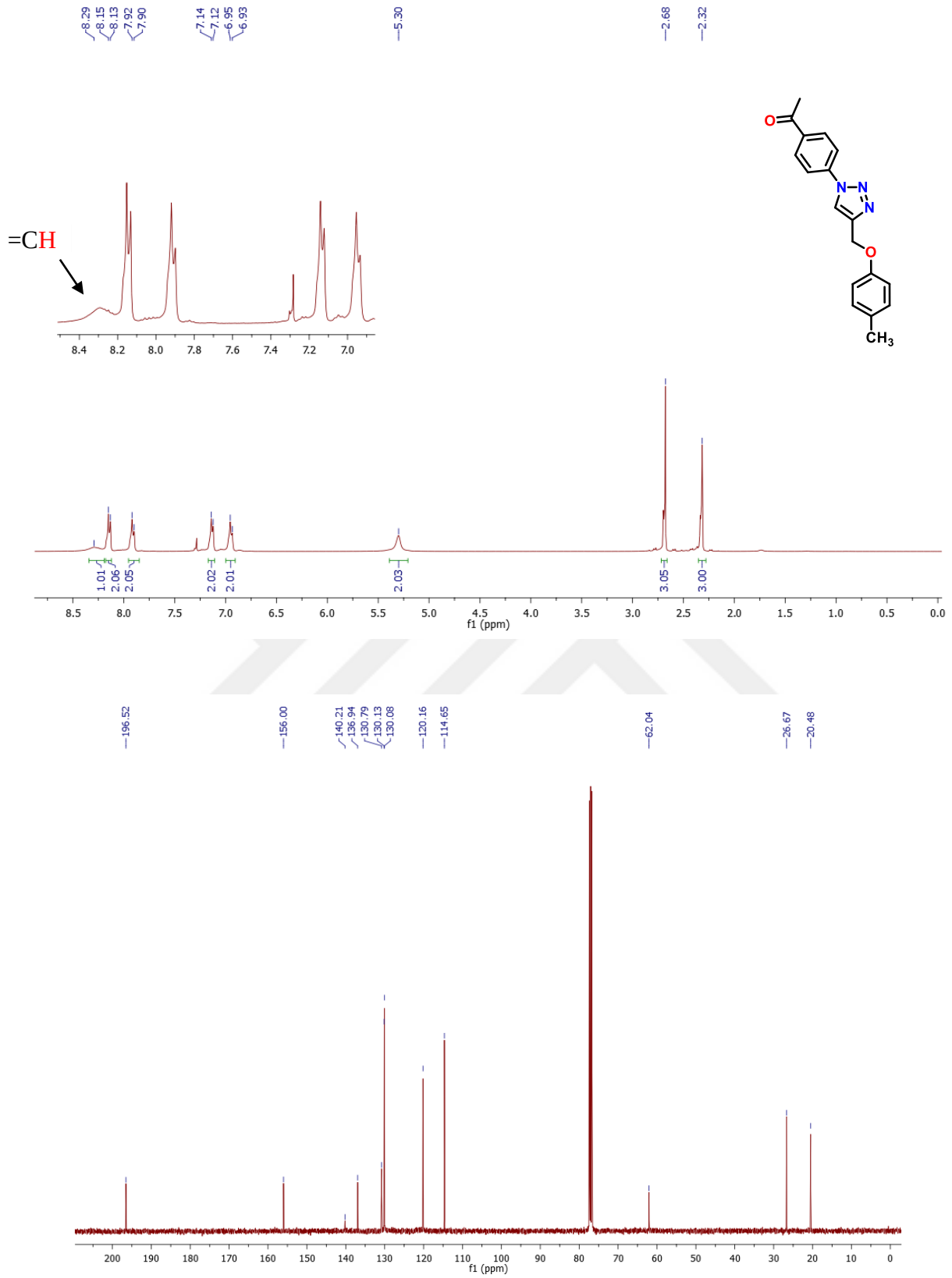
Ek Şekil 75 9e bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



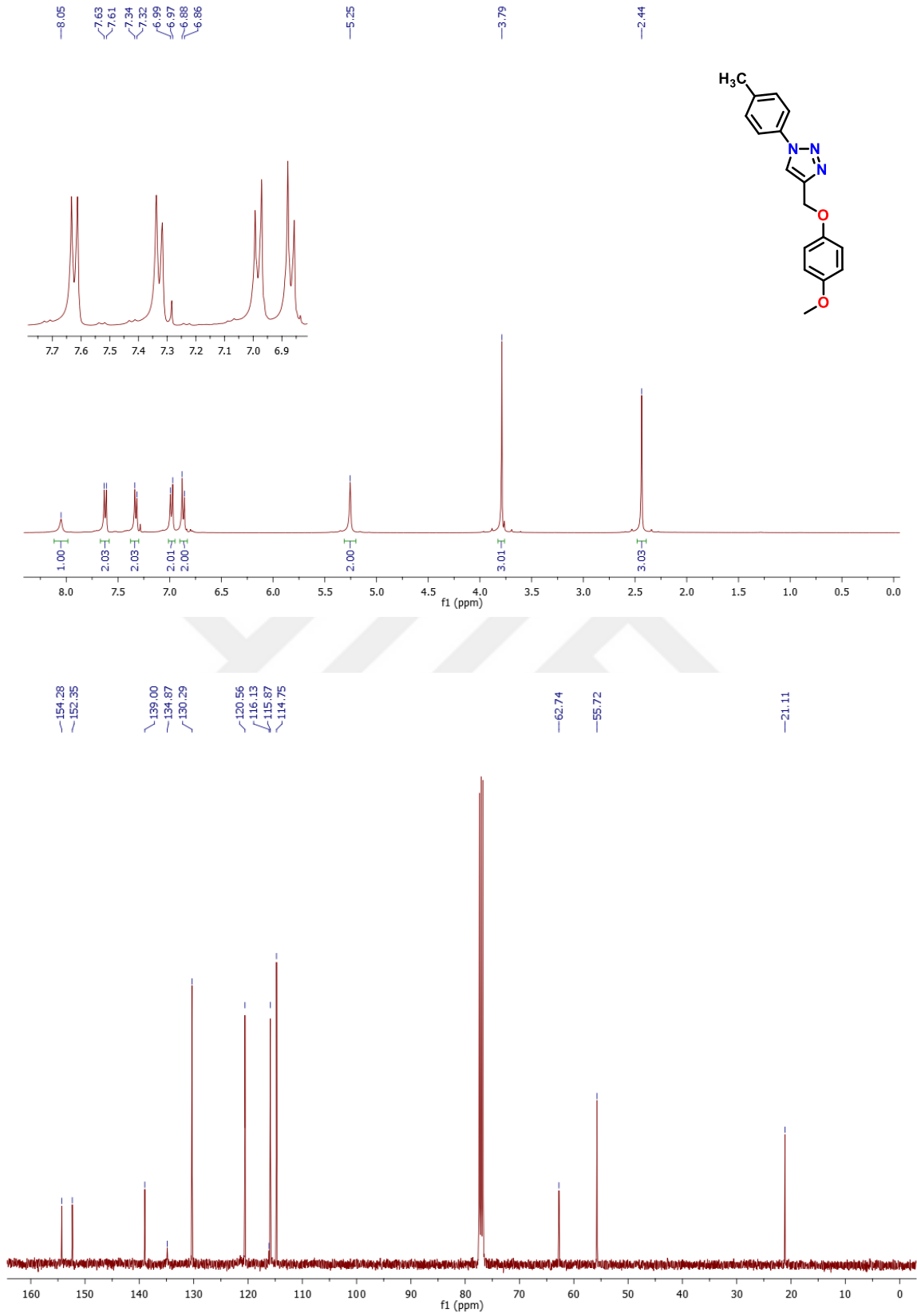
Ek Şekil 76 9f bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.



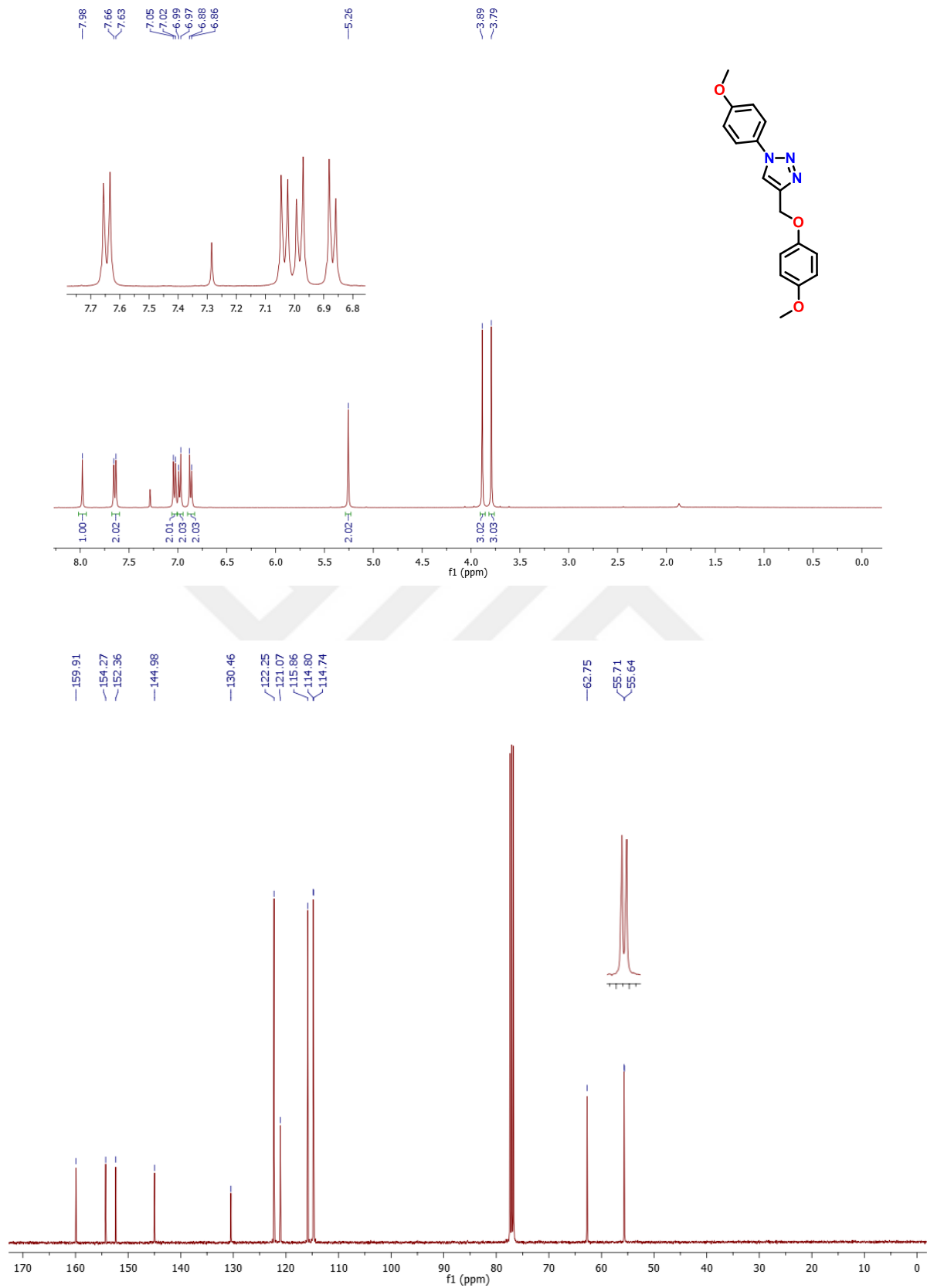
Ek Şekil 77 9g bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



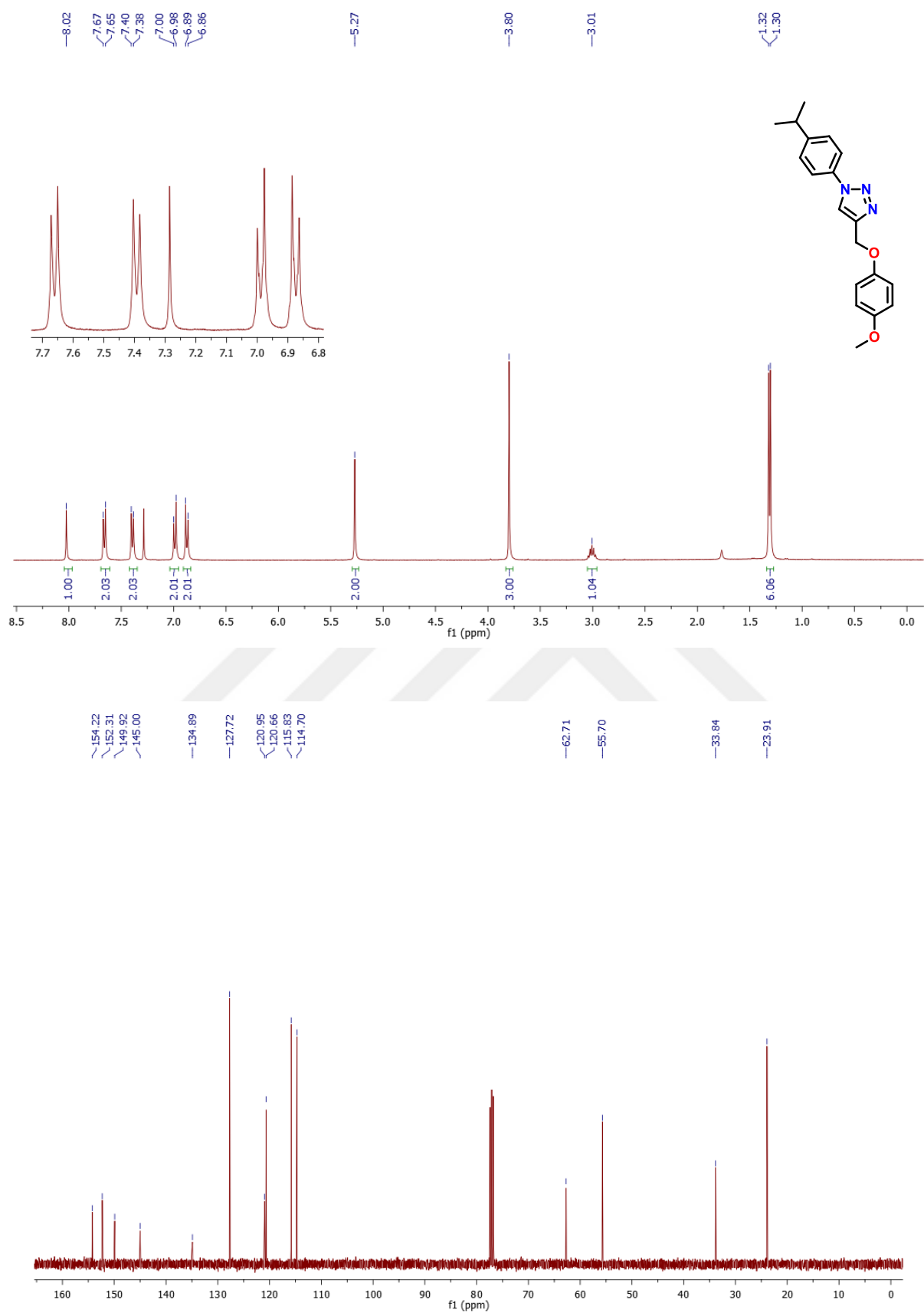
Ek Şekil 78 9h bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



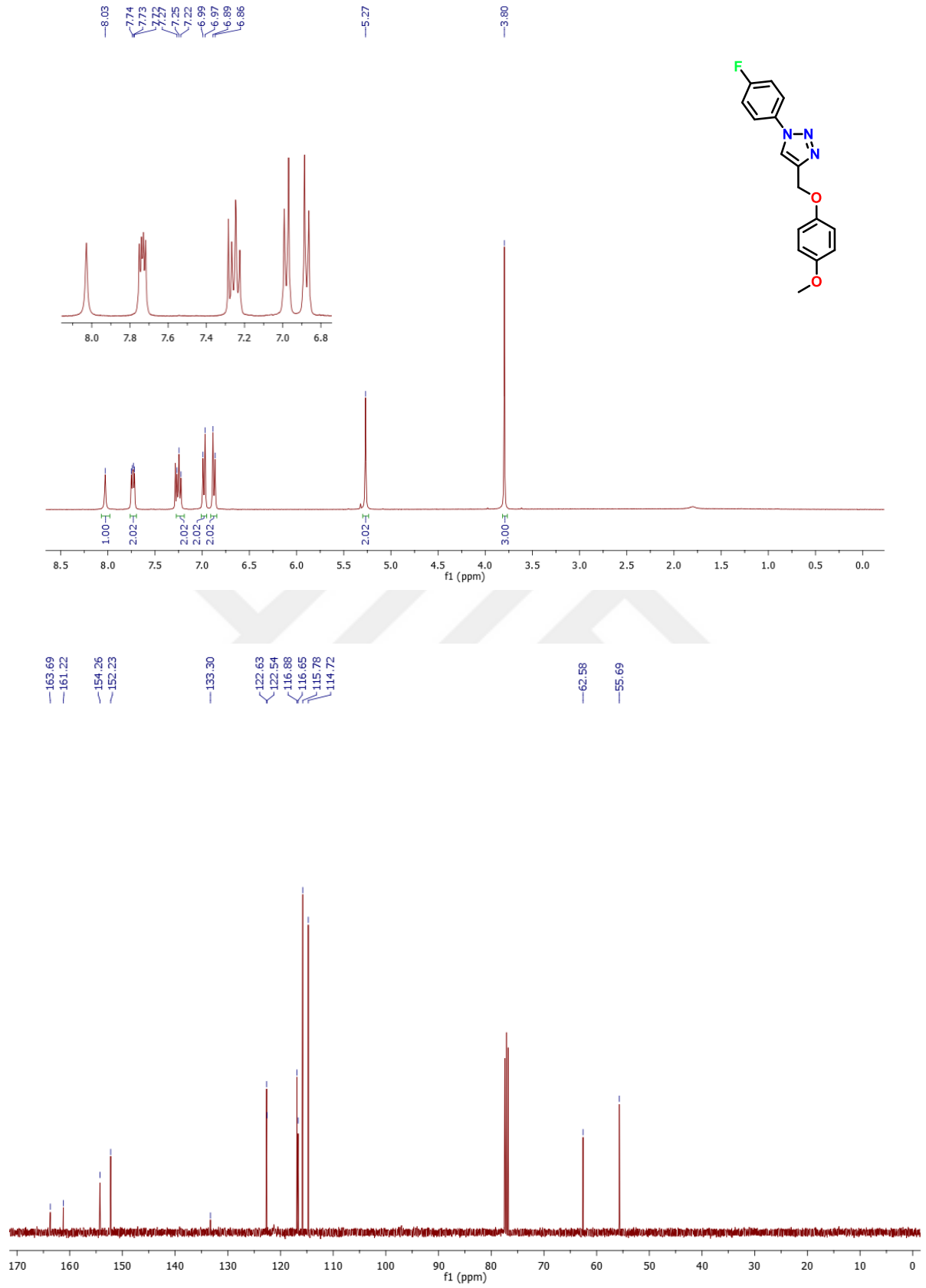
Ek Şekil 79 12a bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



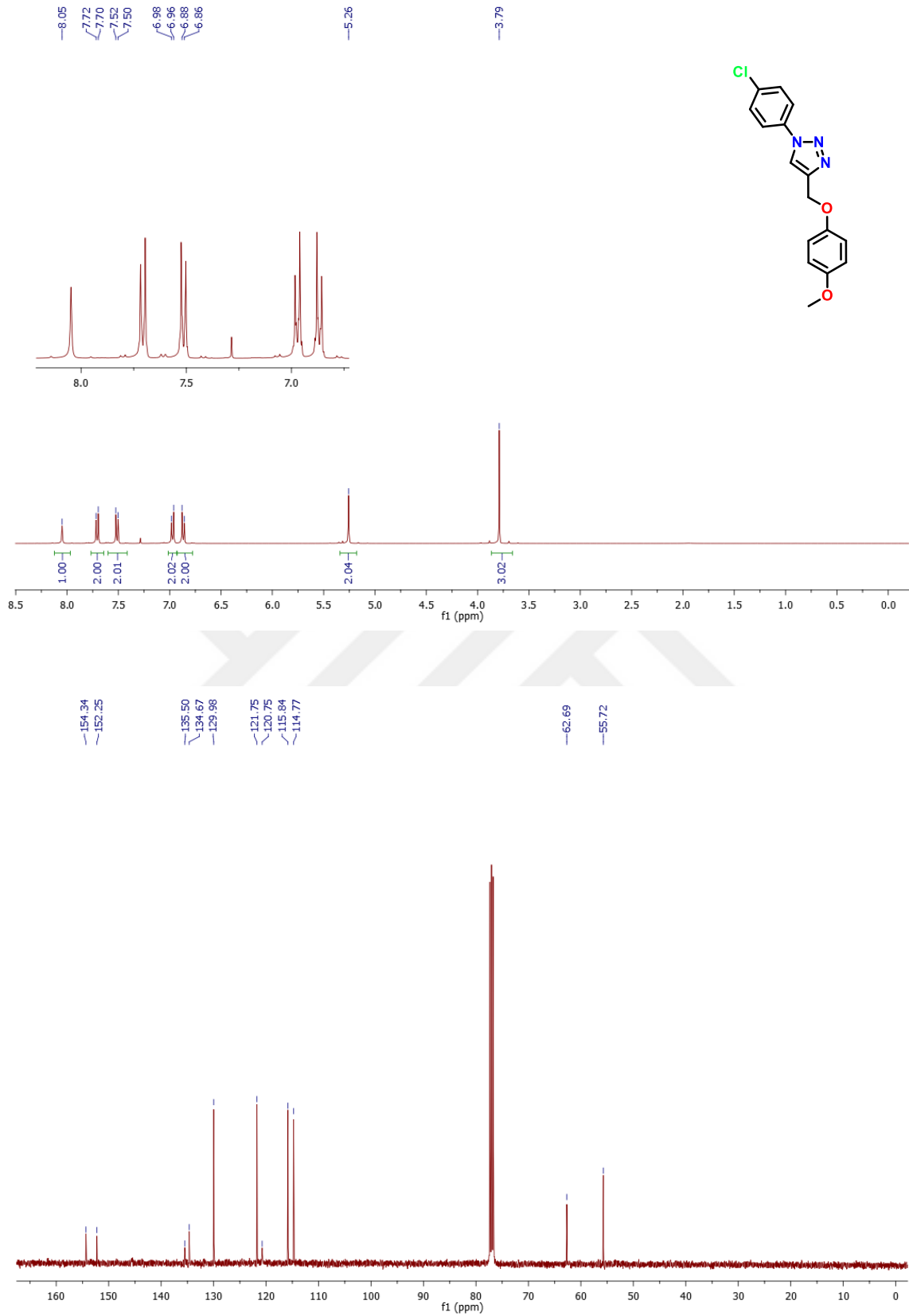
Ek Şekil 80 12b bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



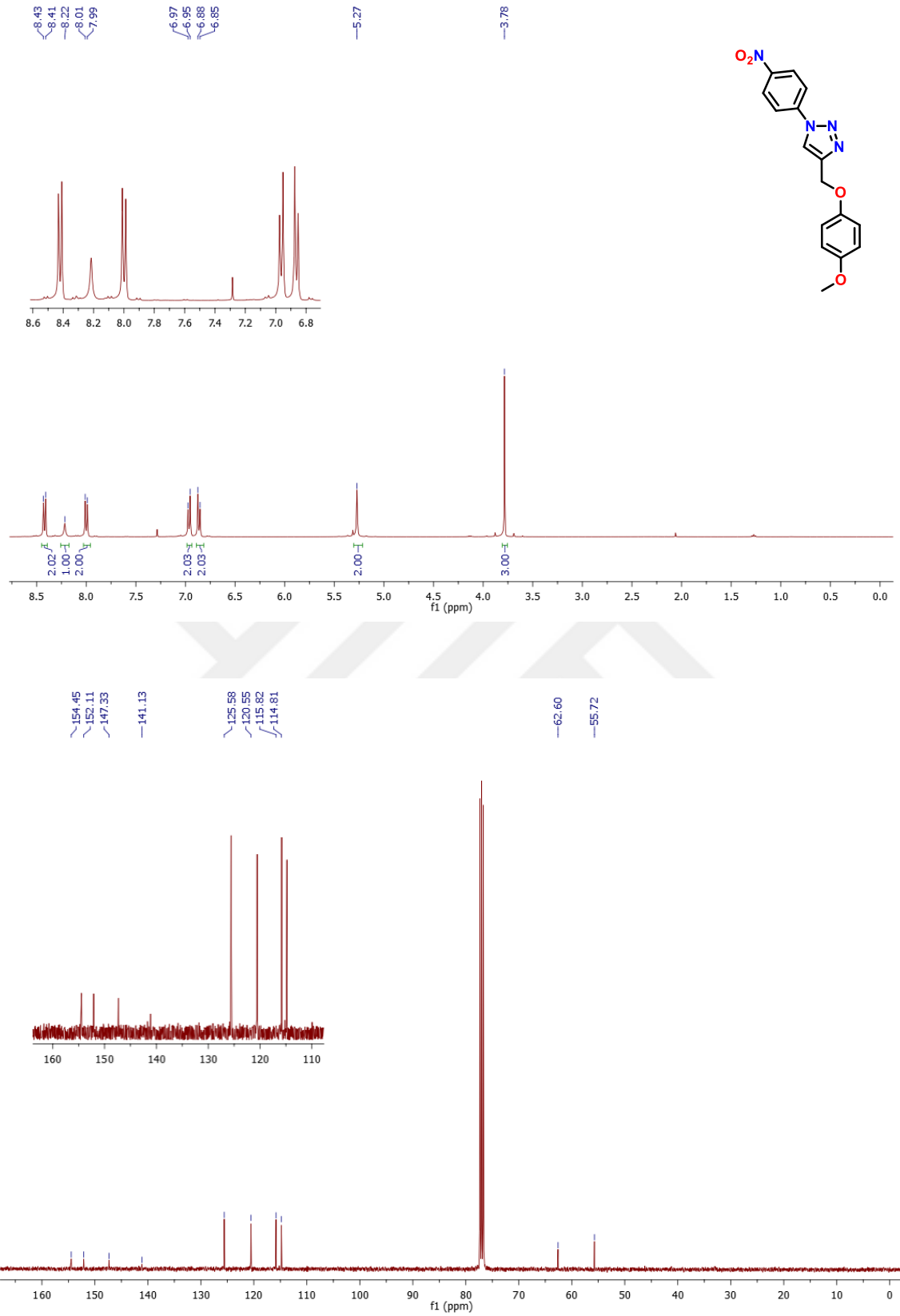
Ek Şekil 81 12c bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



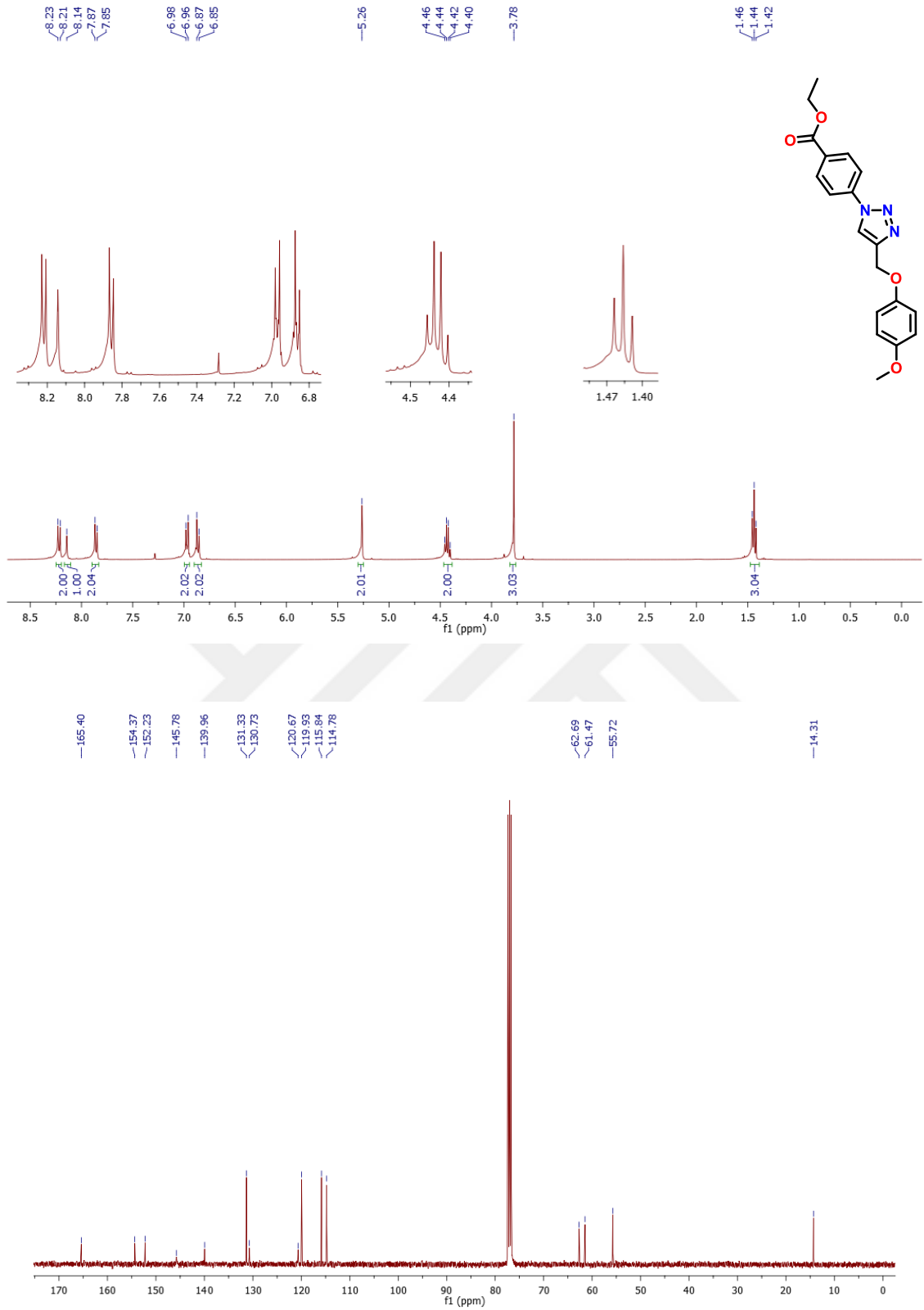
Ek Şekil 82 12d bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



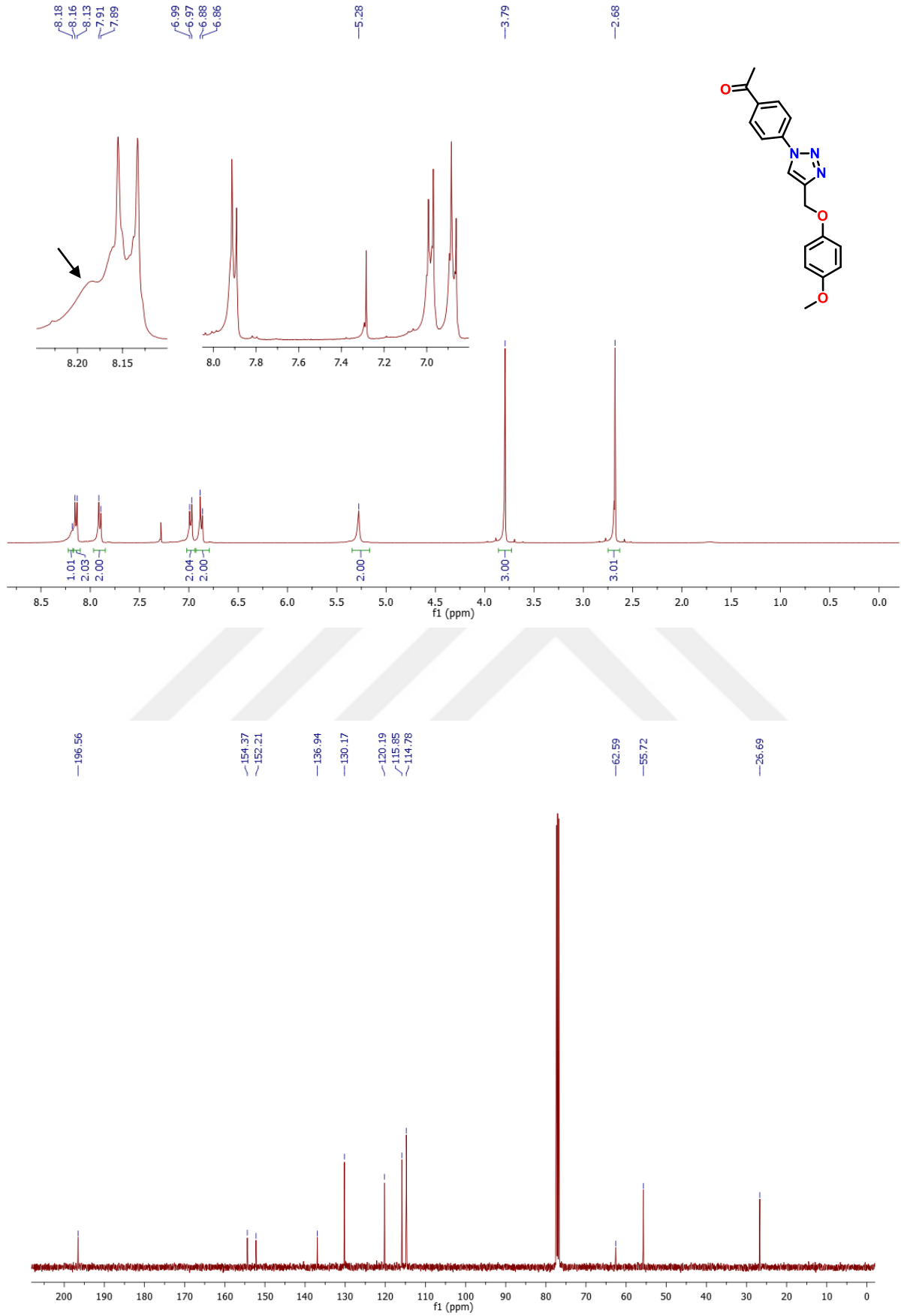
Ek Şekil 83 12e bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



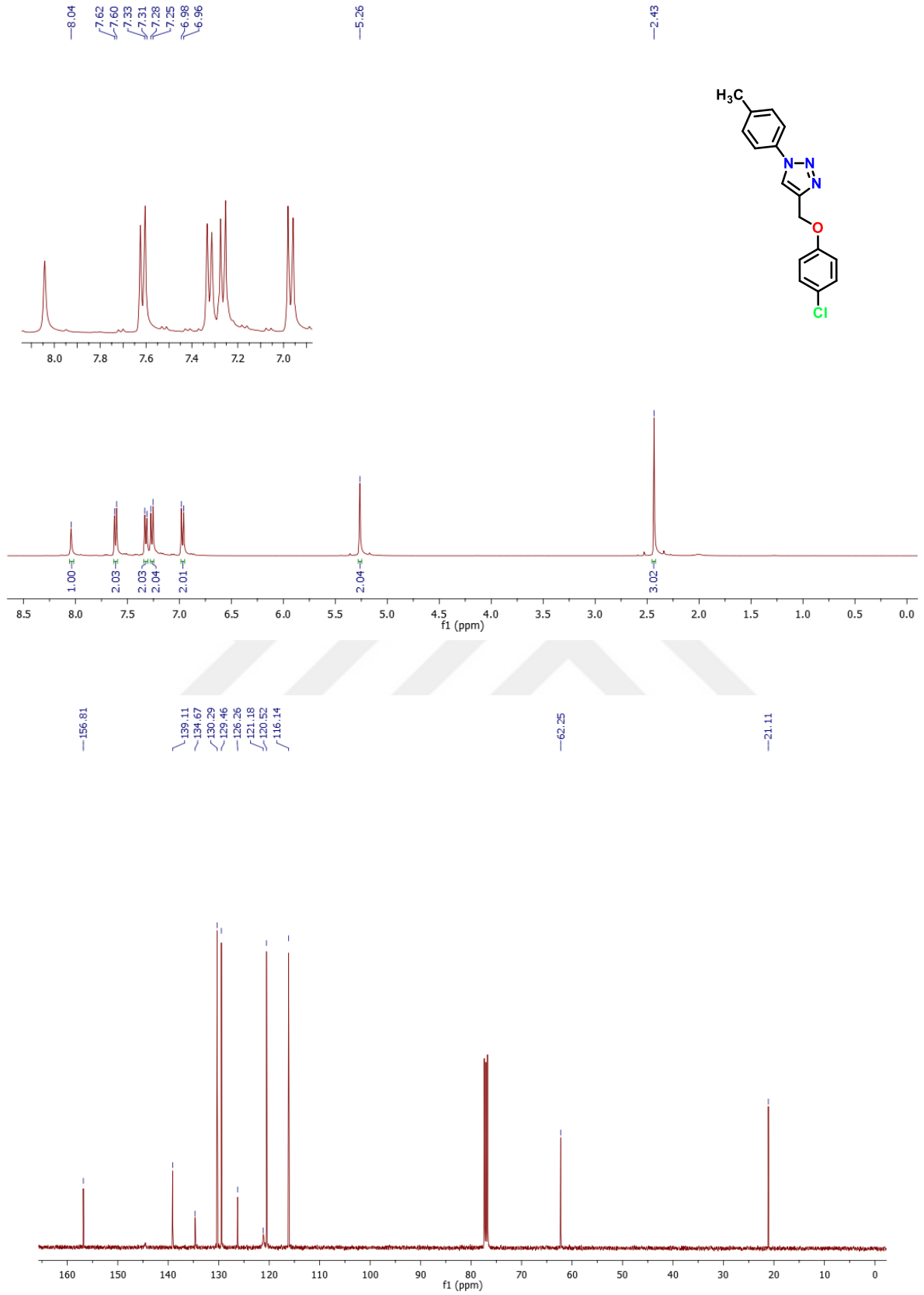
Ek Şekil 84 12f bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



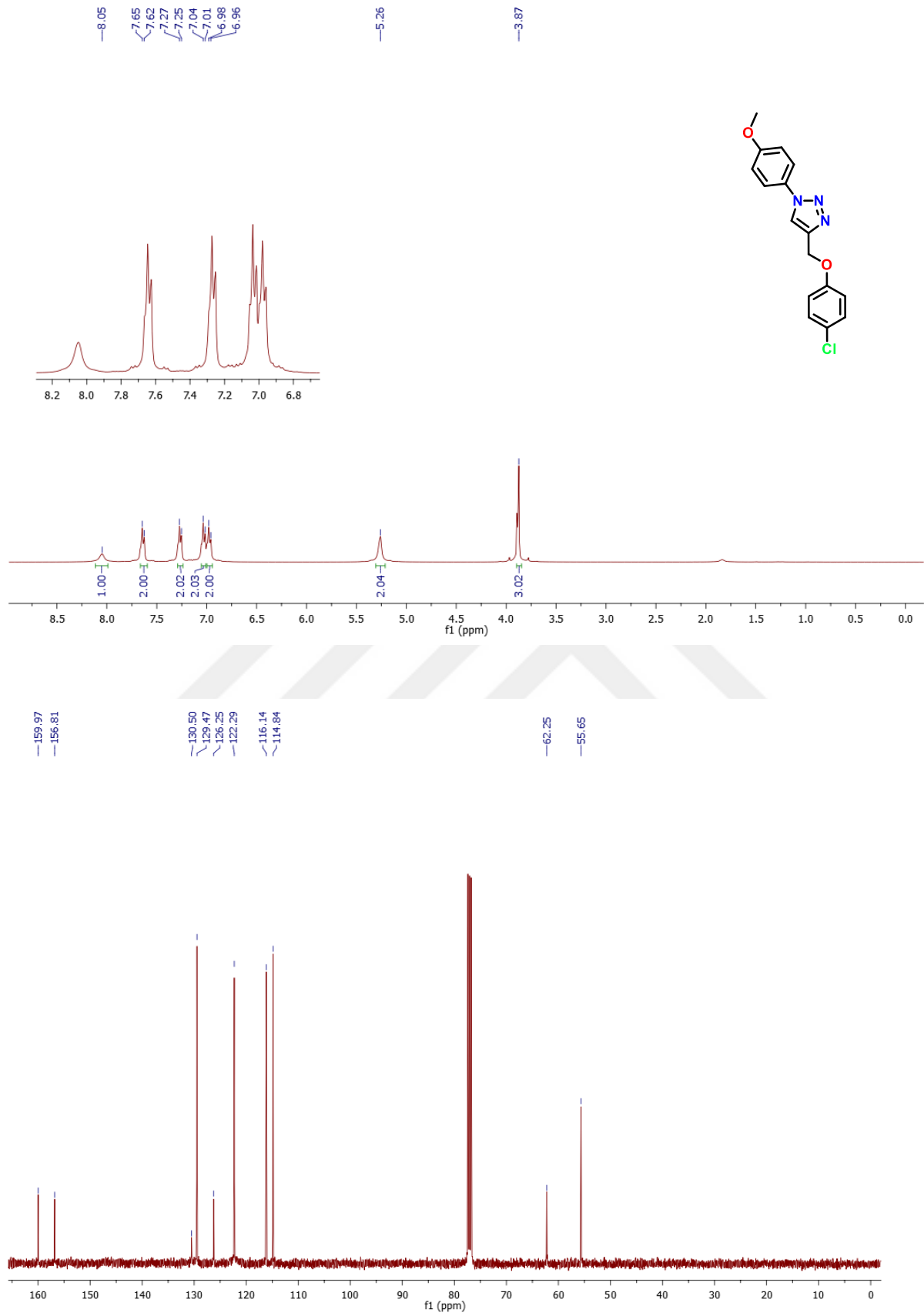
Ek Şekil 85 12g bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



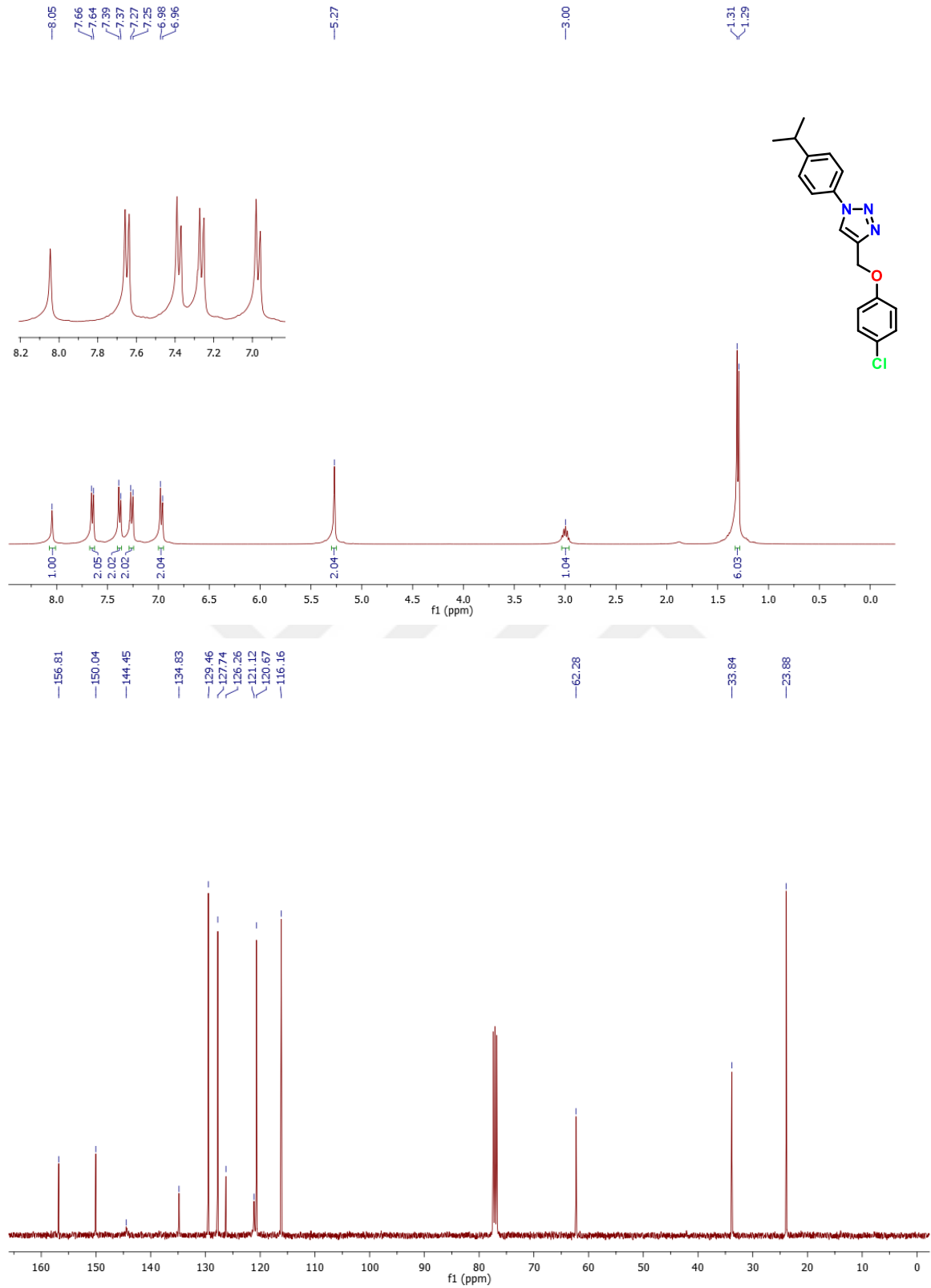
Ek Şekil 86 12h bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



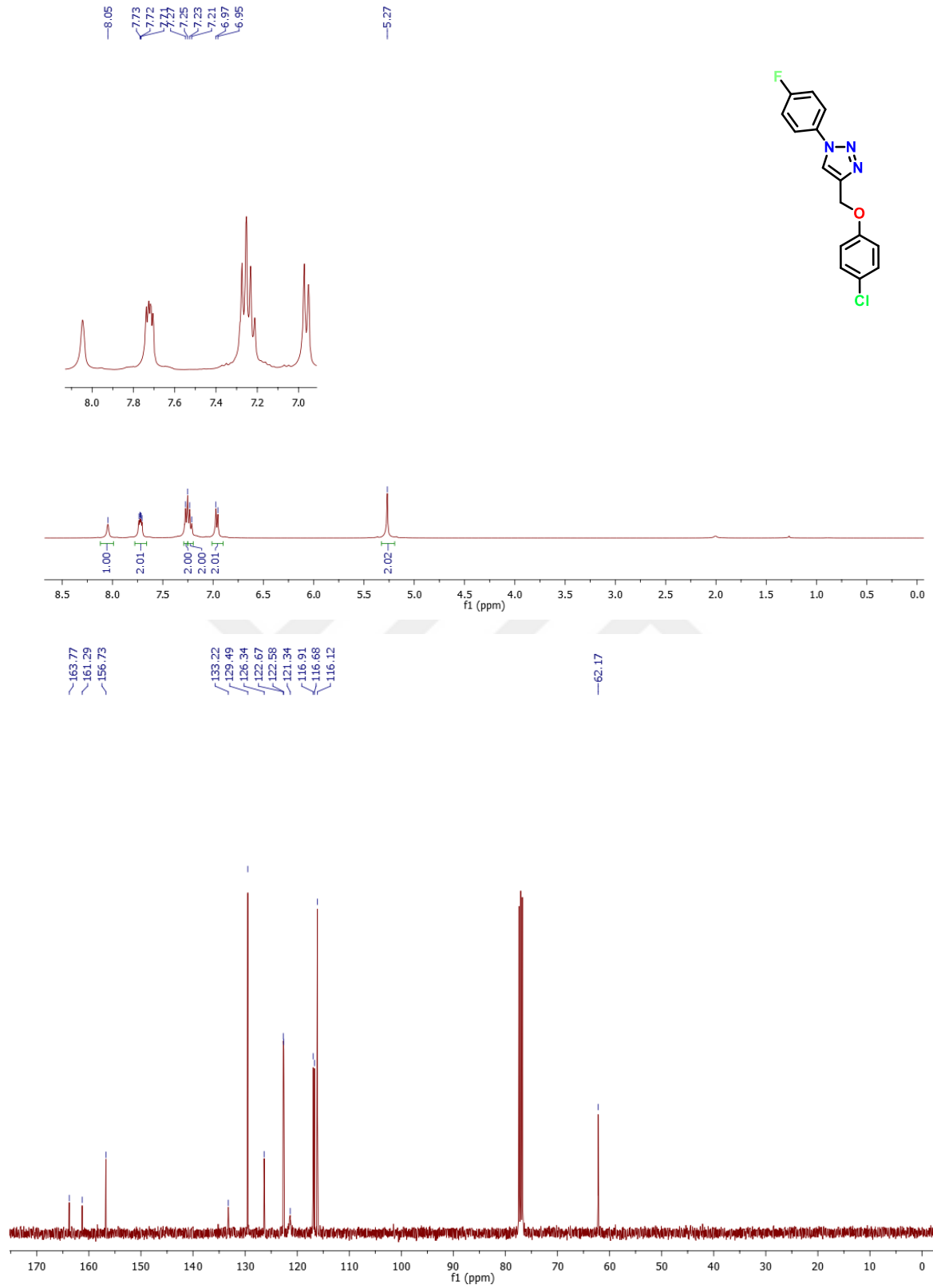
Ek Şekil 87 15a bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



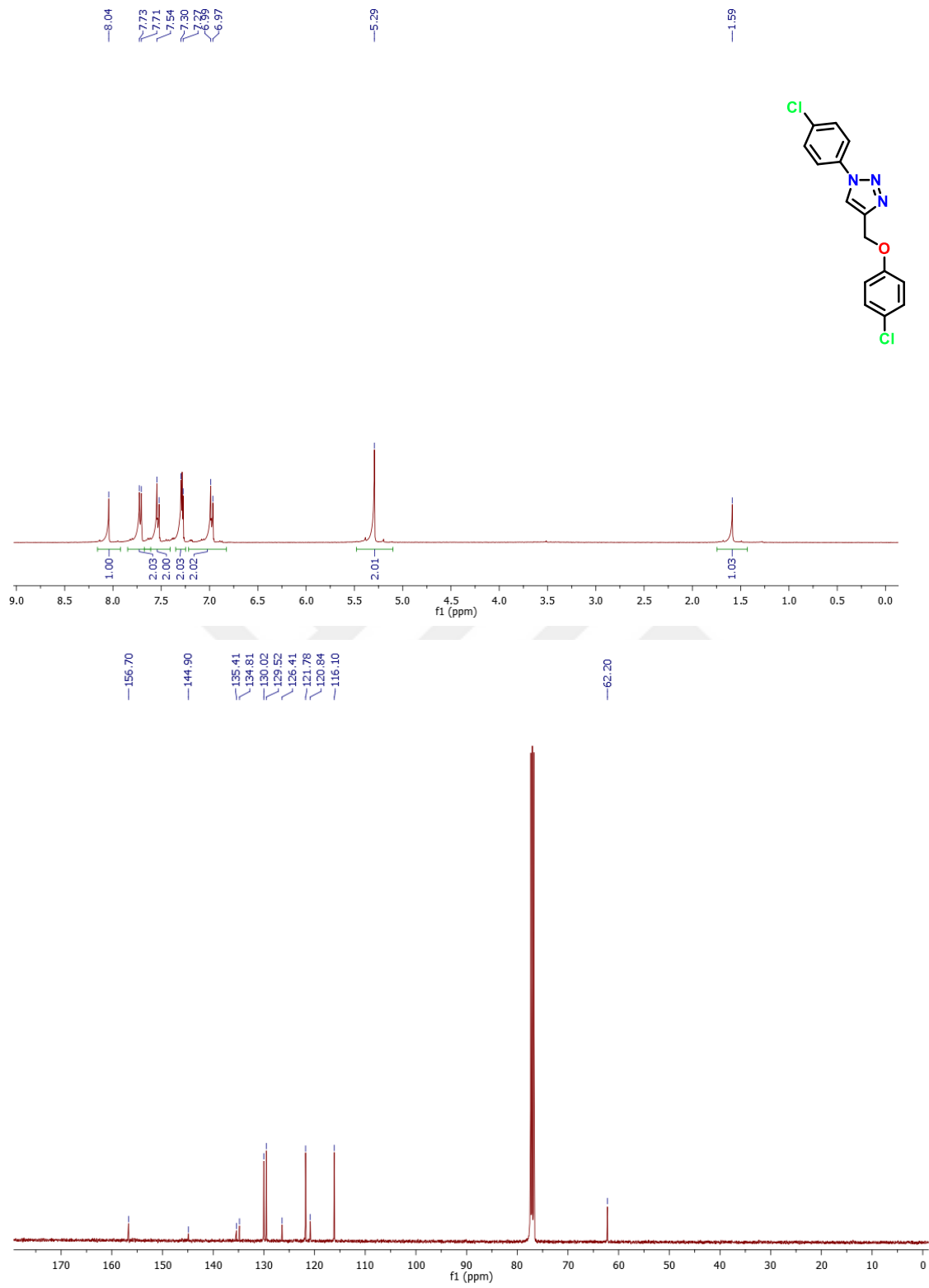
Ek Şekil 88 15b bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



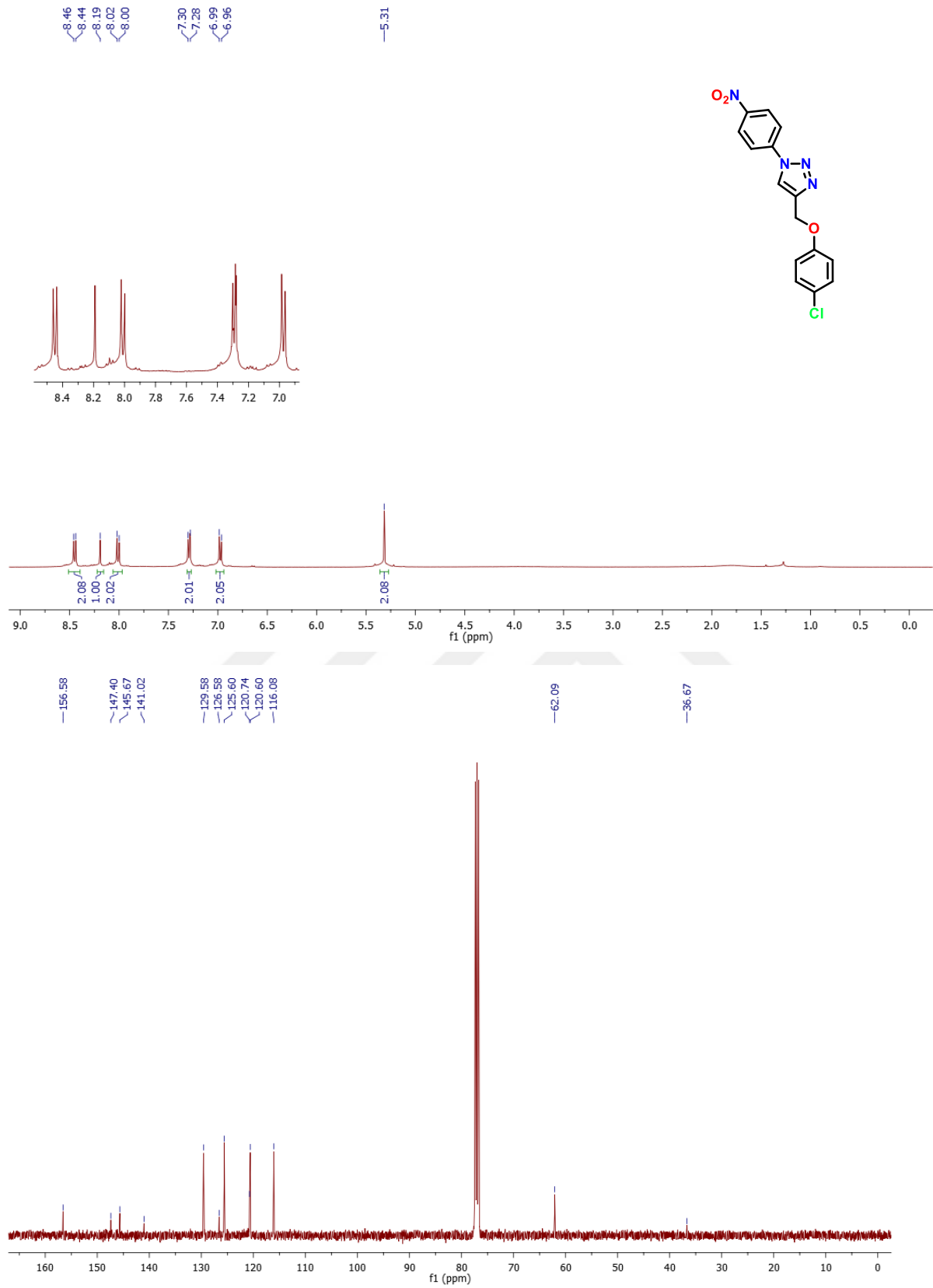
Ek Şekil 89 15c bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



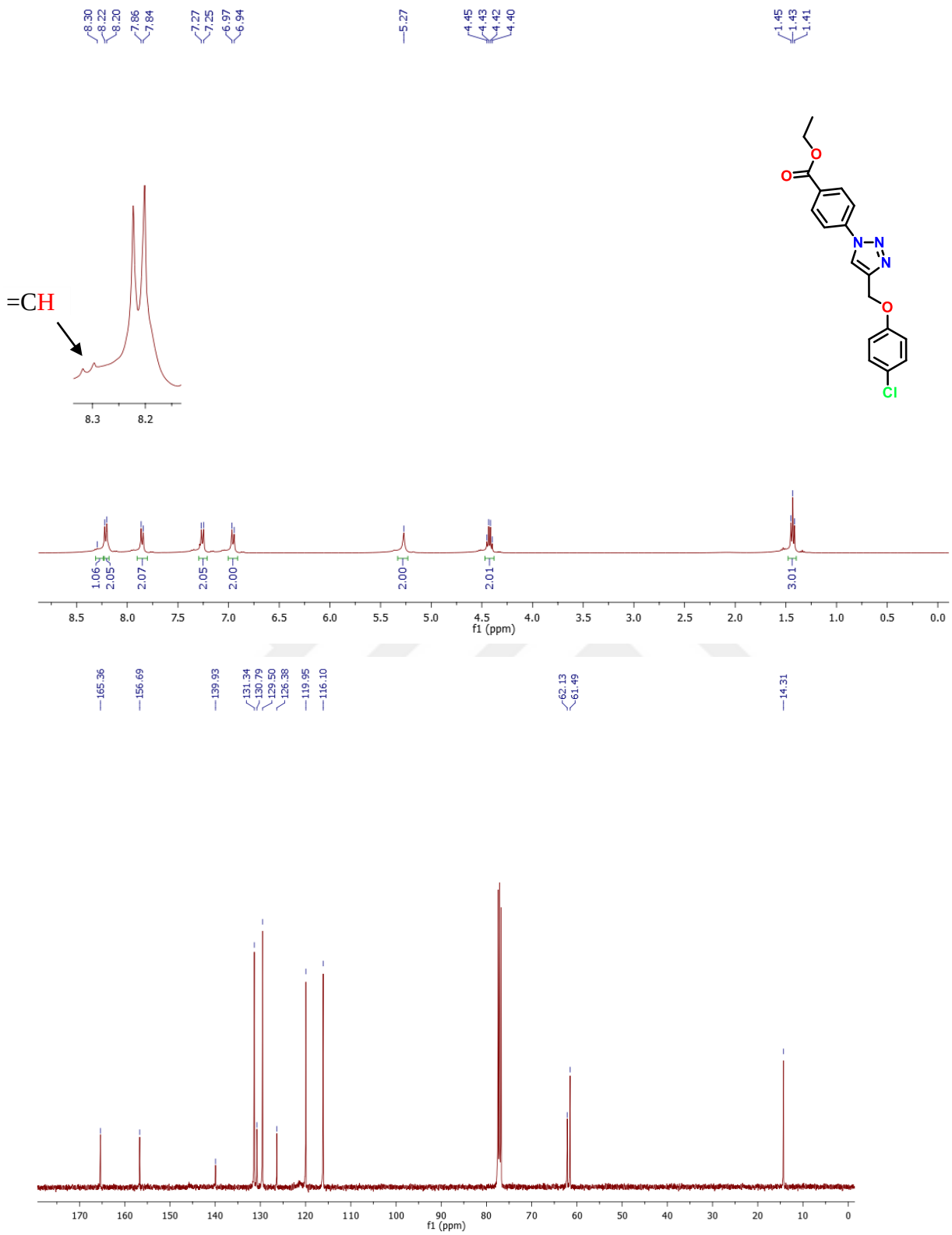
Ek Şekil 90 15d bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



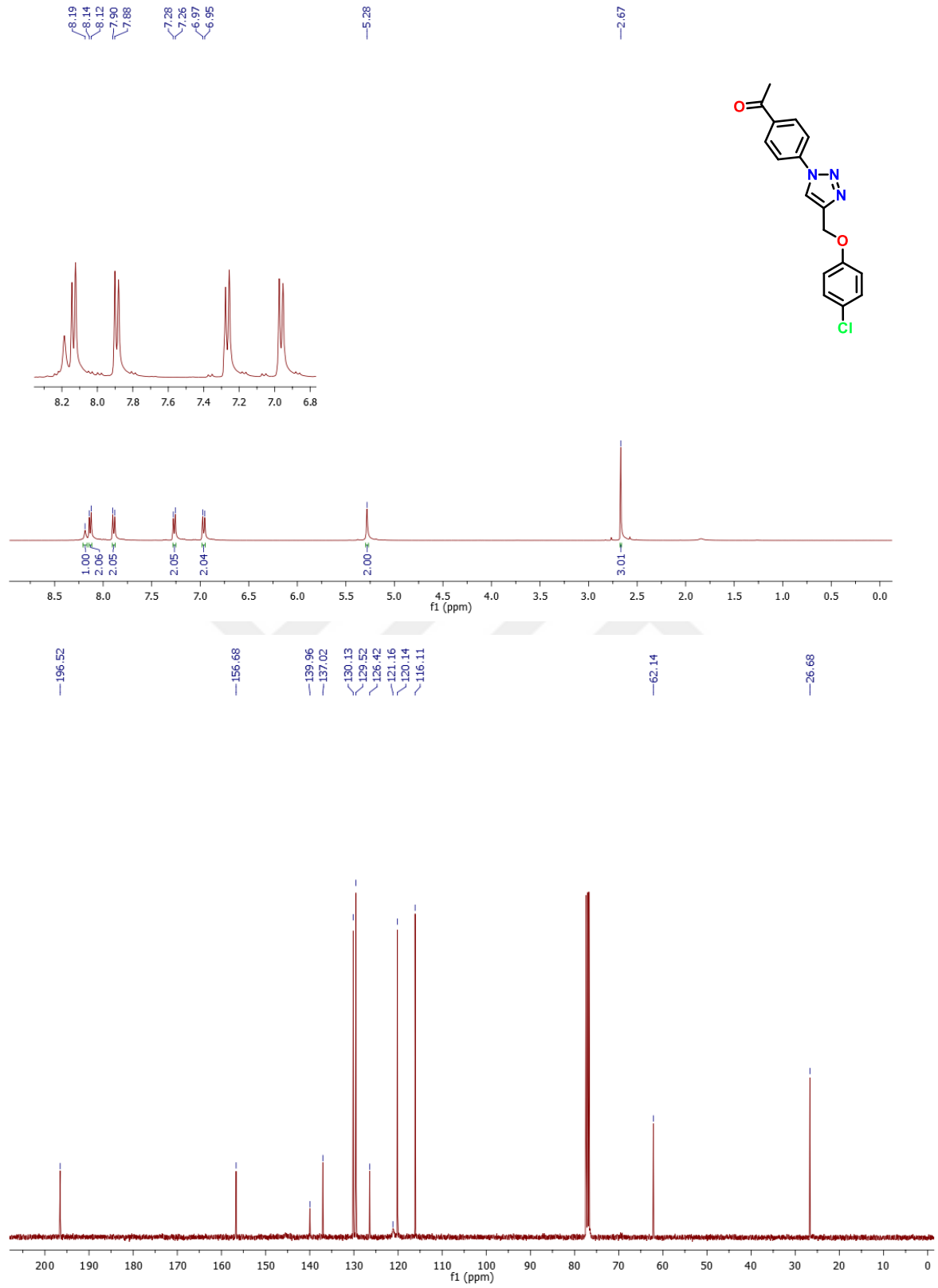
Ek Şekil 91 15e bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



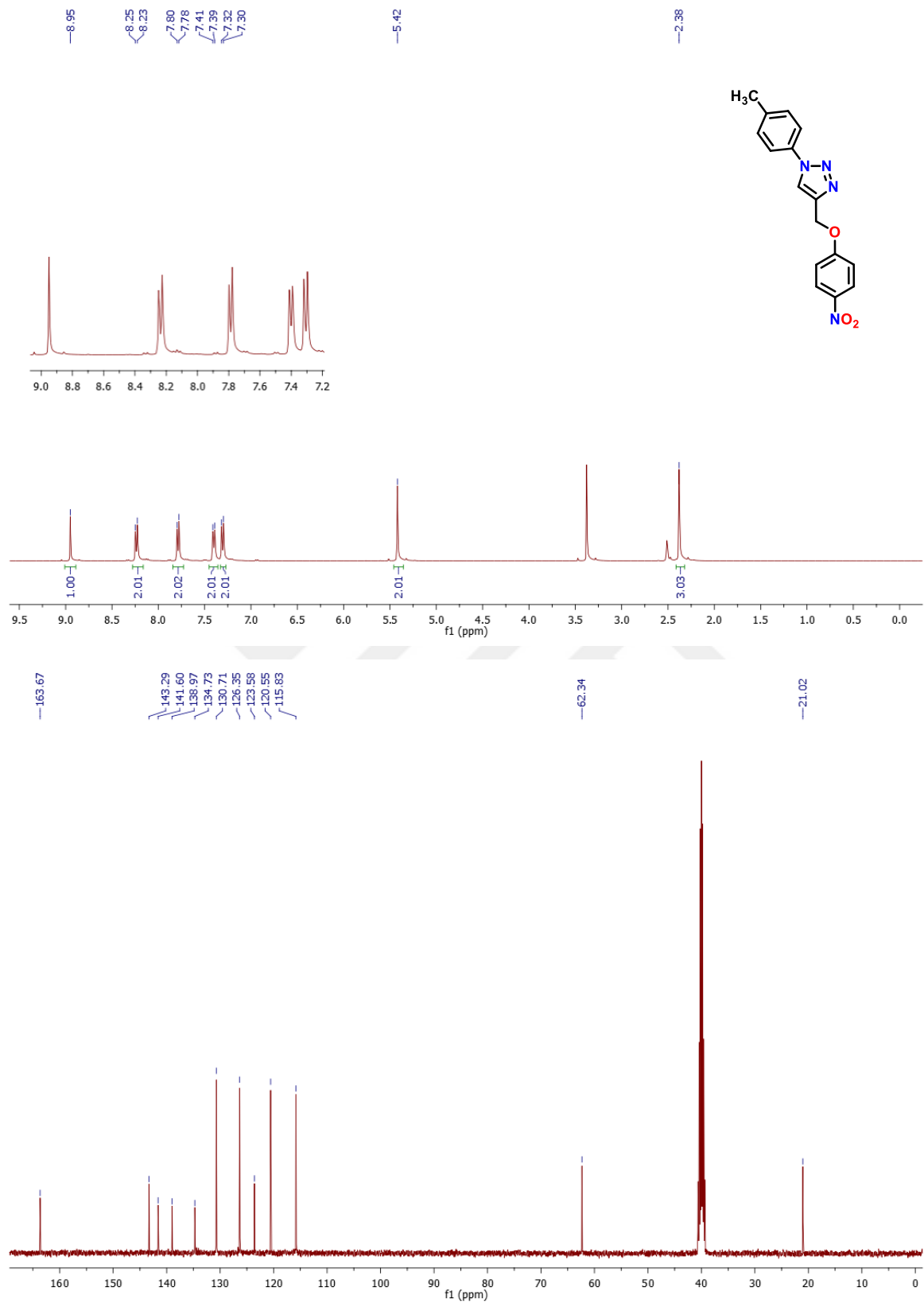
Ek Şekil 92 15f bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



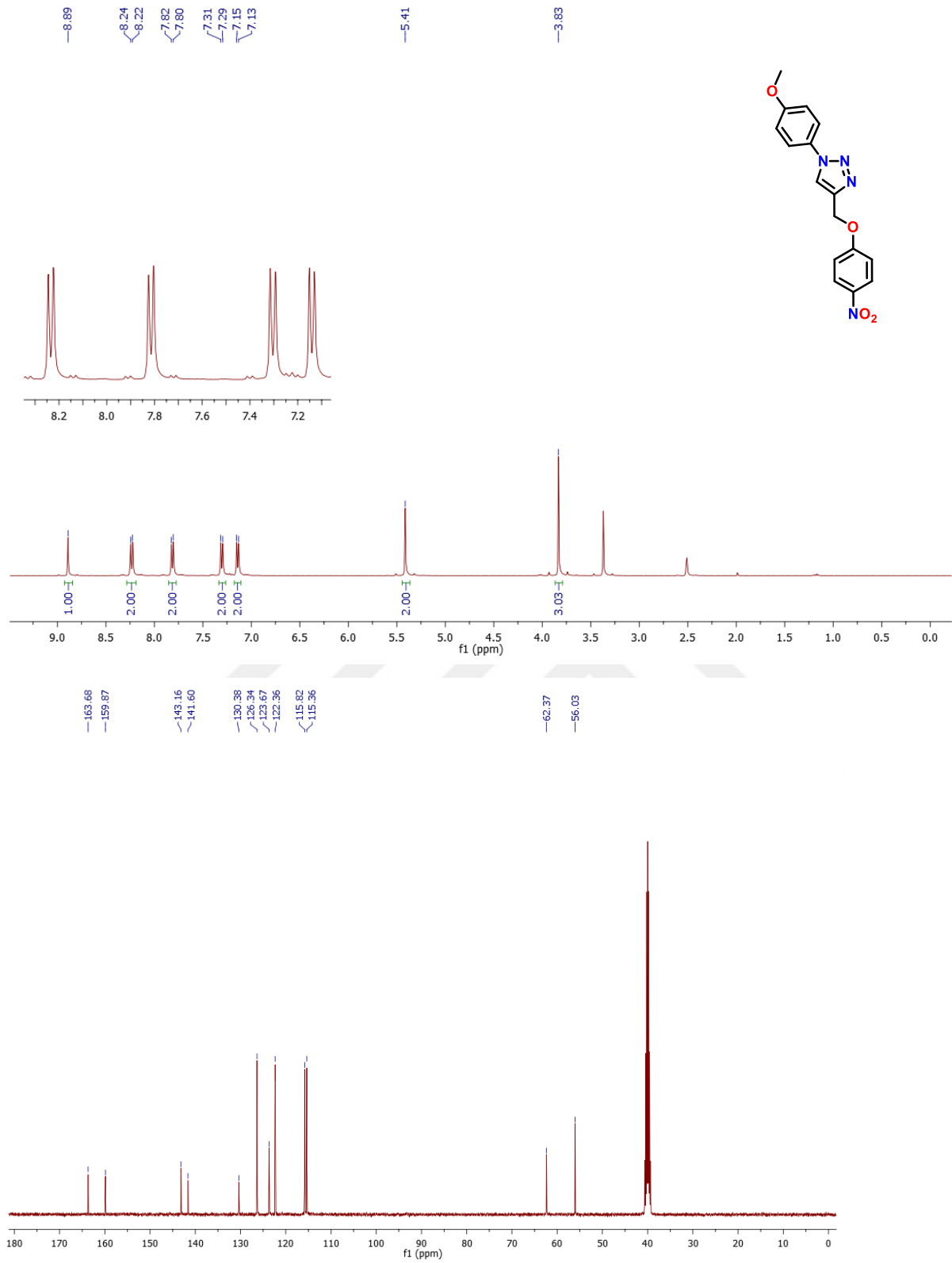
Ek Şekil 93 15g bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



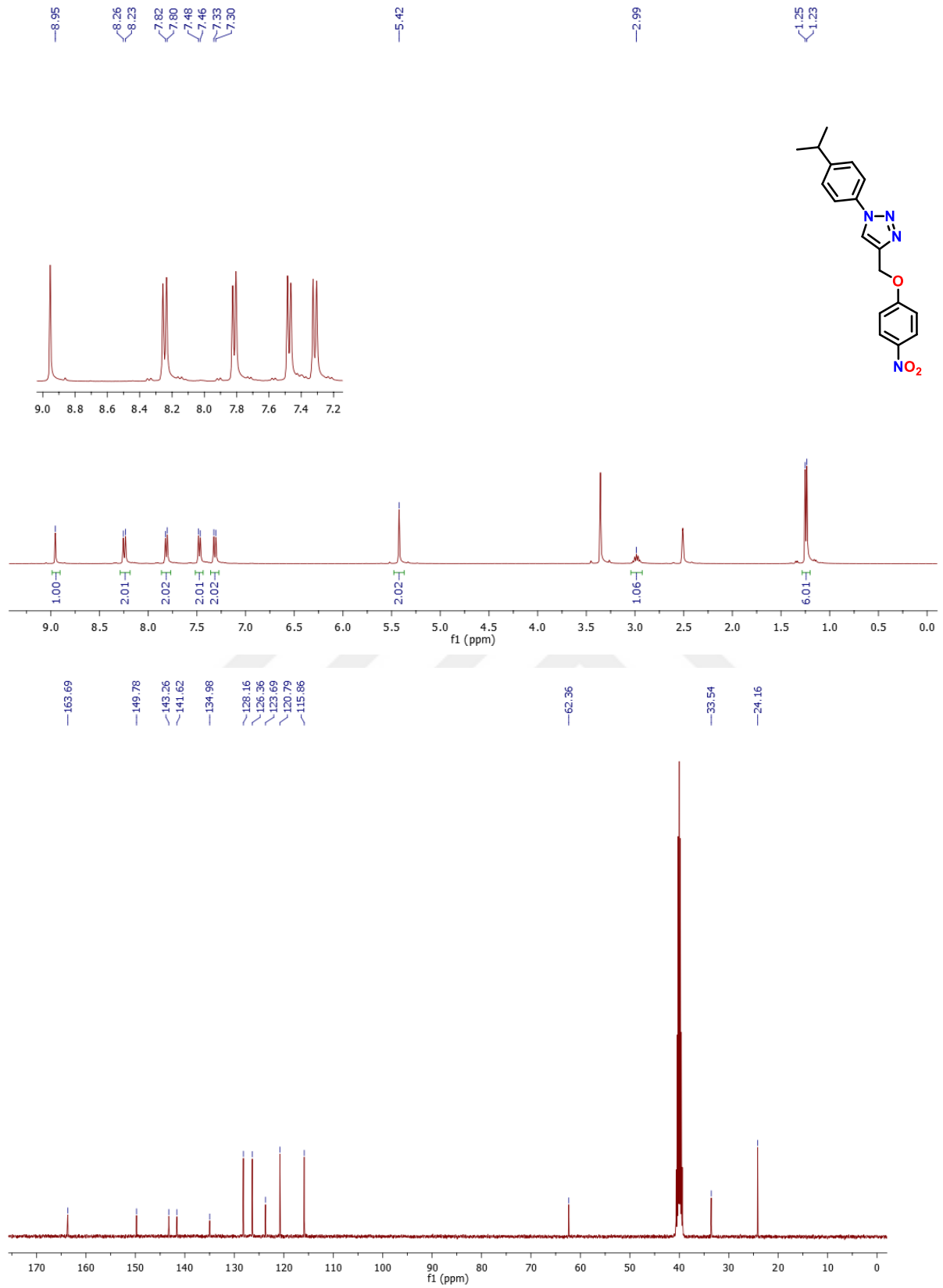
Ek Şekil 94 15h bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



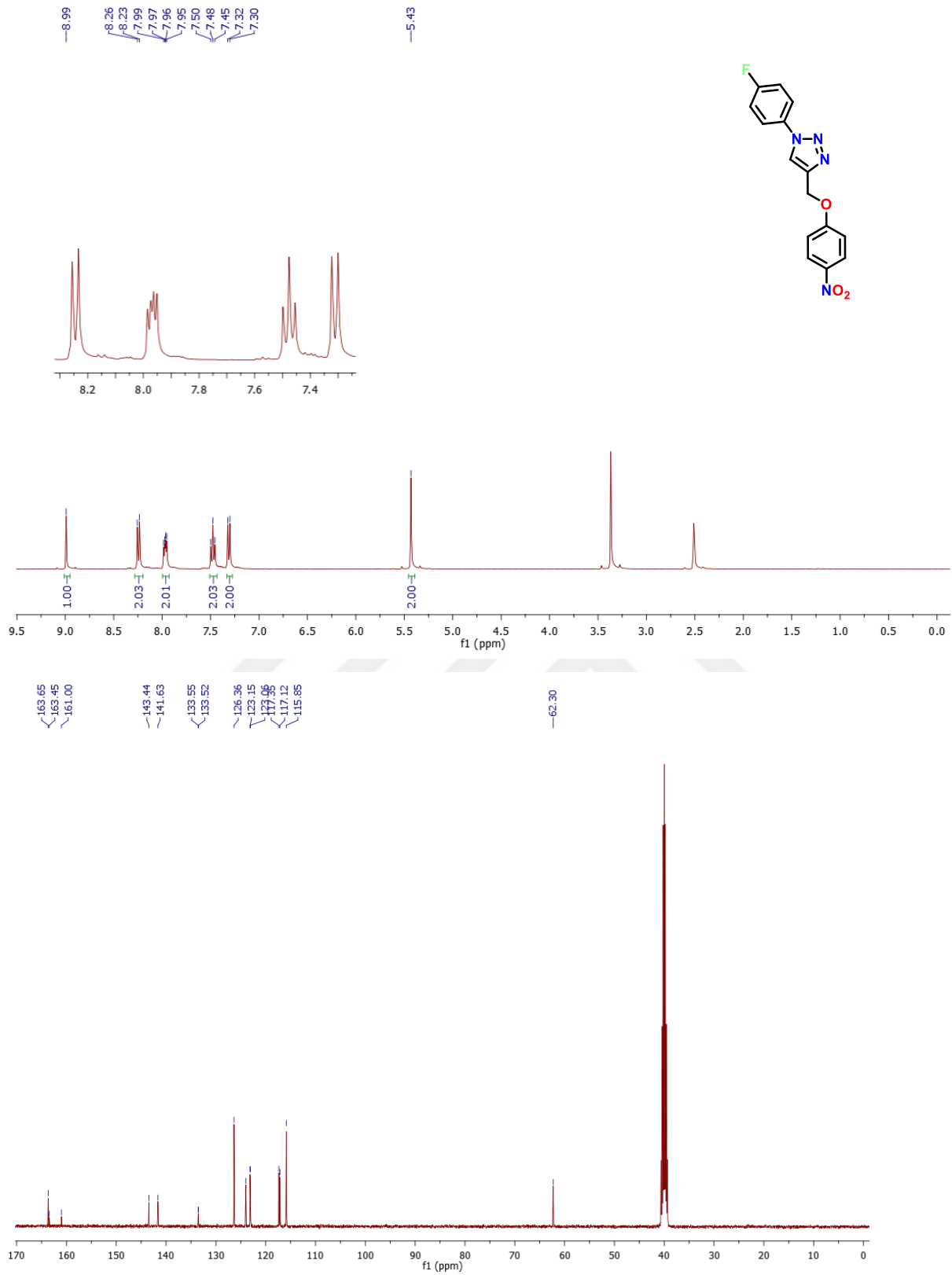
Ek Şekil 95 18a bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



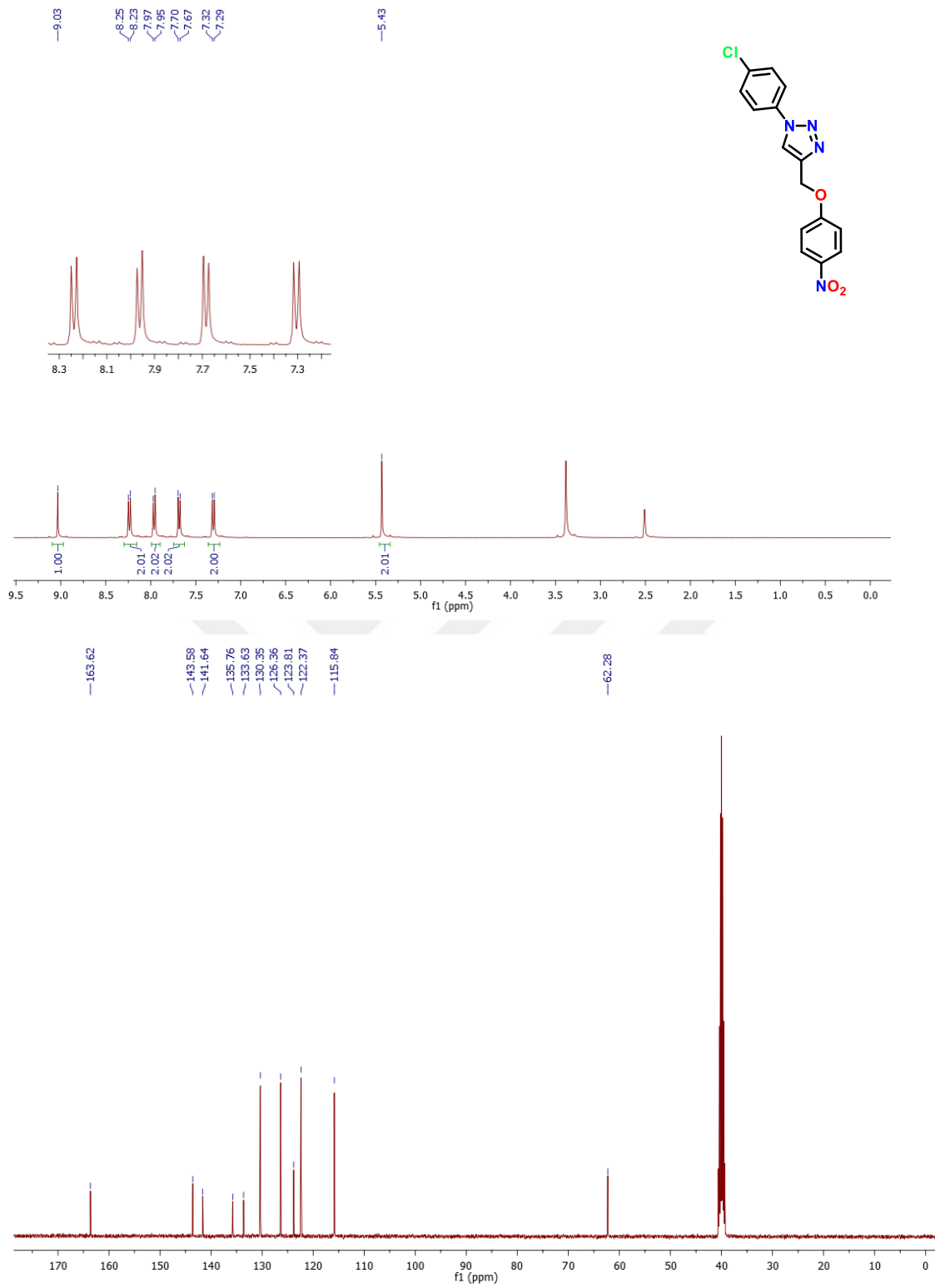
Ek Şekil 96 18b bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



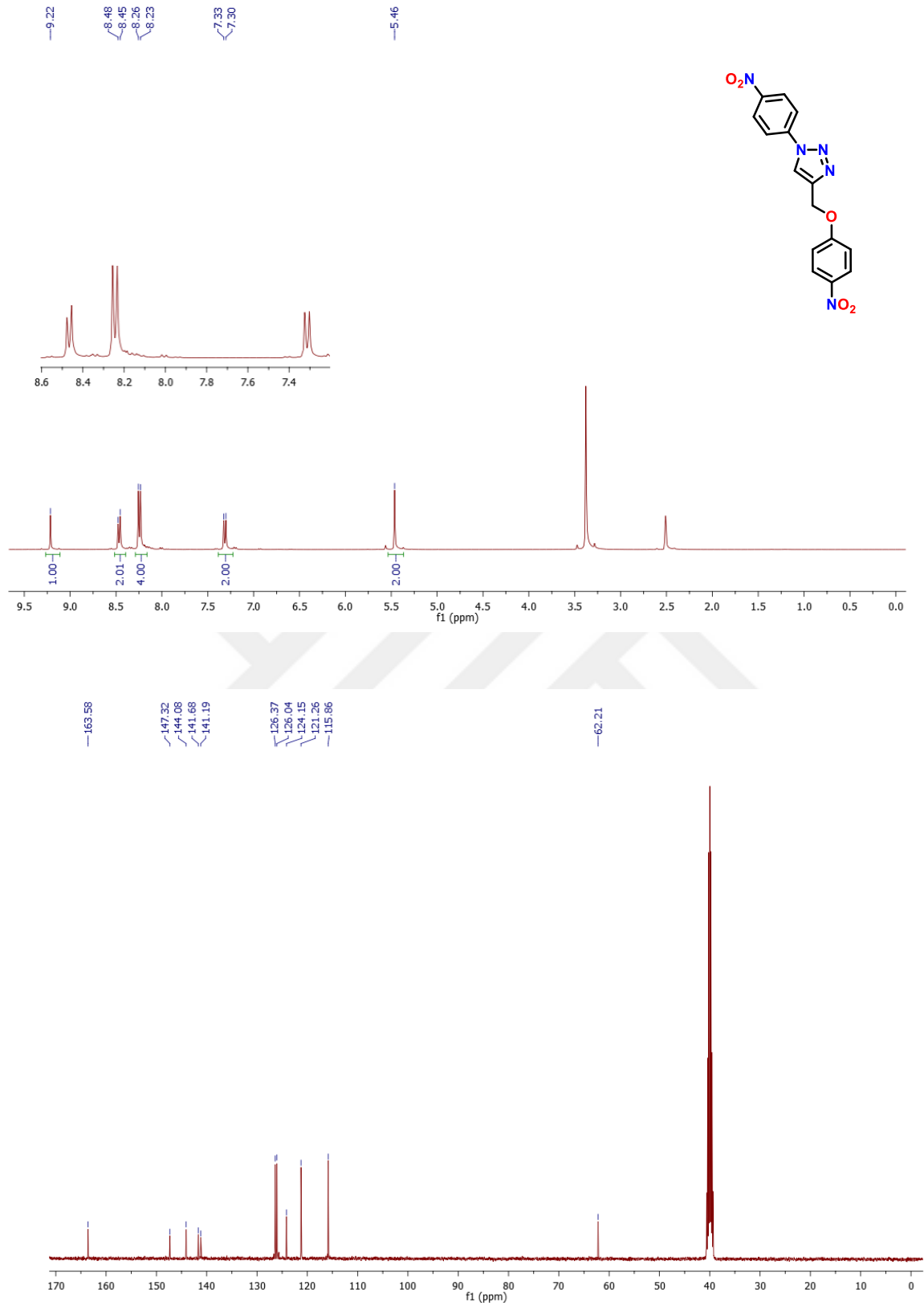
Ek Şekil 97 18c bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



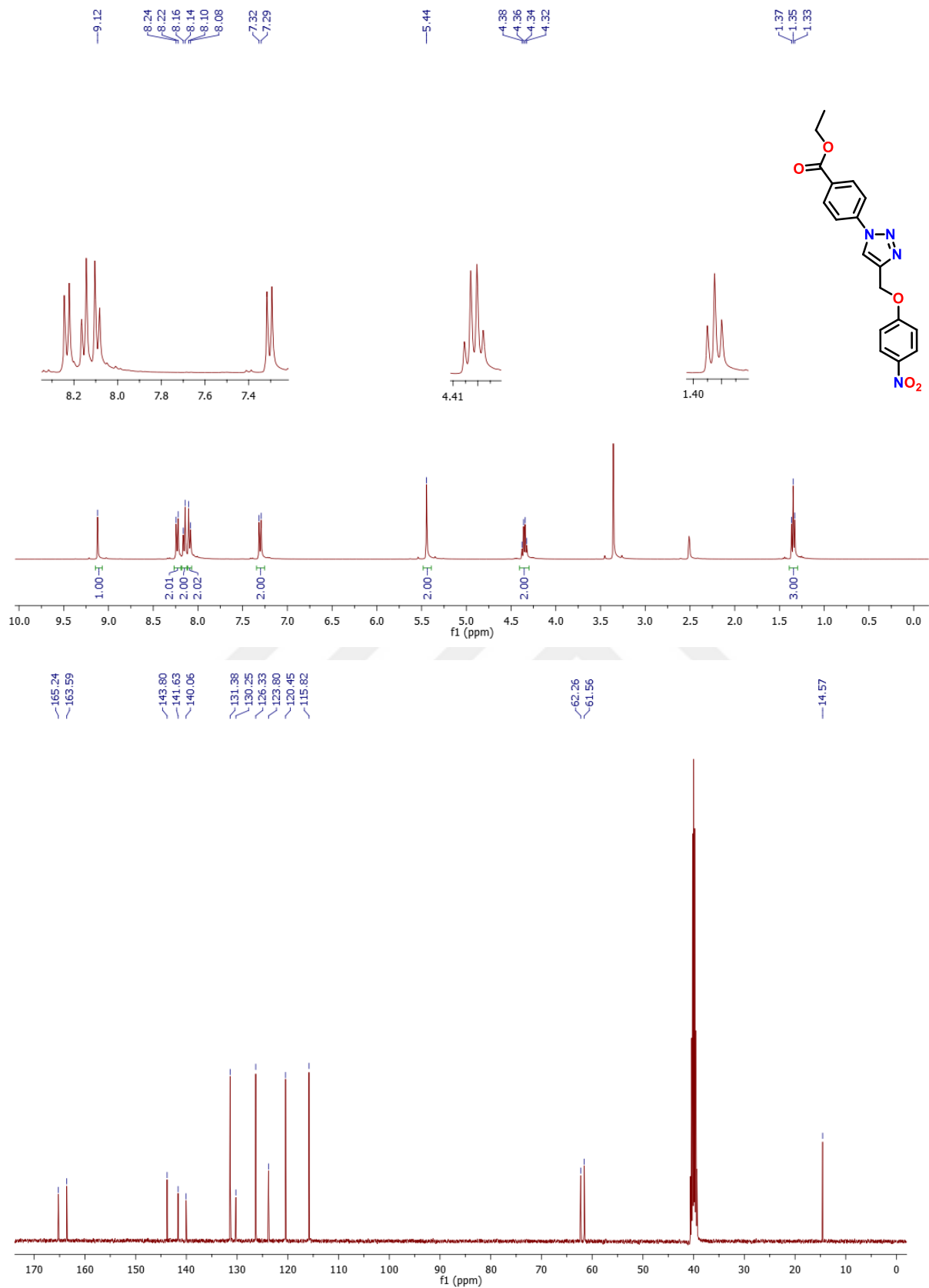
Ek Şekil 98 18d bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



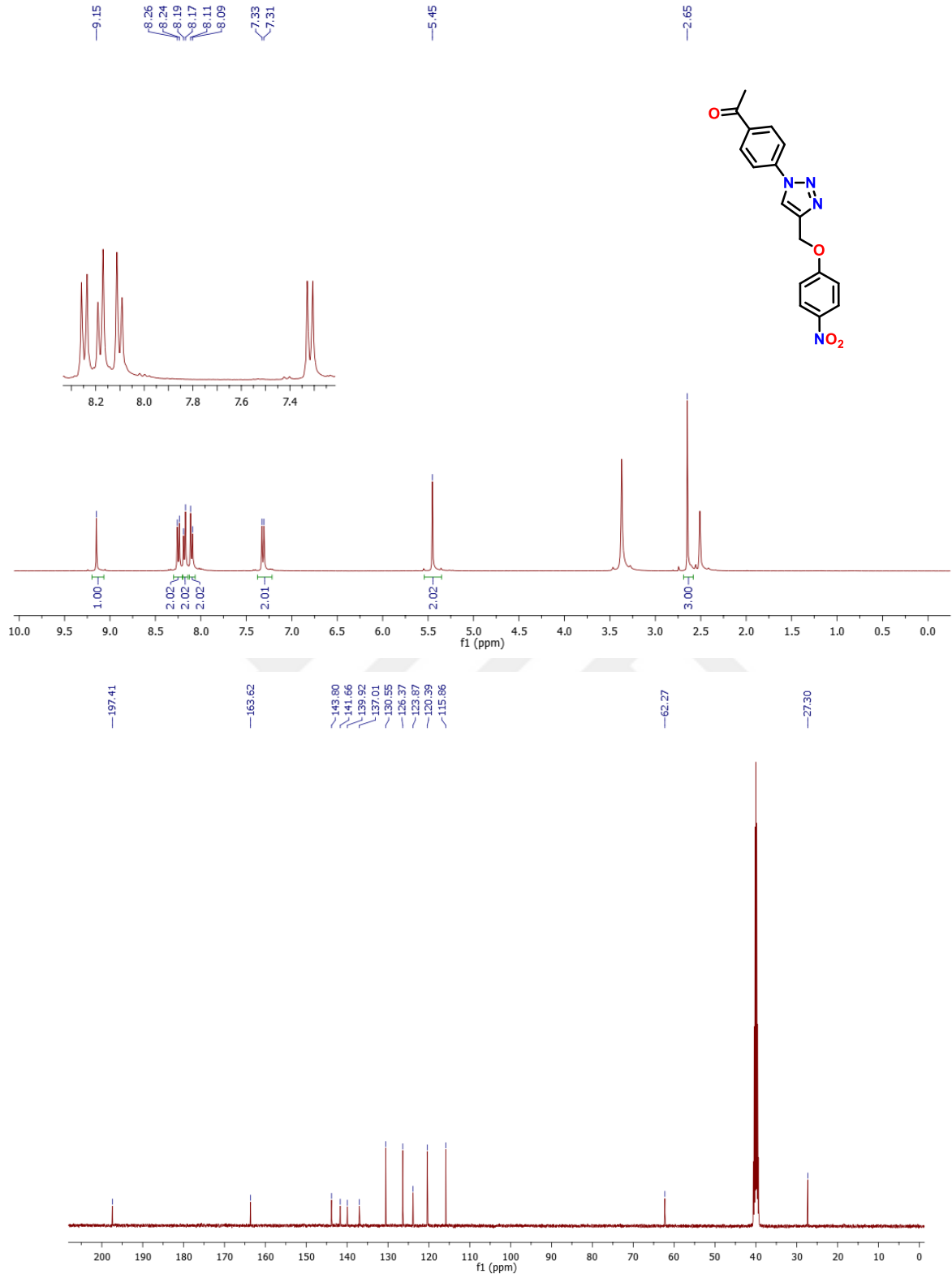
Ek Şekil 99 18e bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



Ek Şekil 100 18f bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



Ek Şekil 101 18g bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.



Ek Şekil 102 18h bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu.

ESERLER

ULUSLARARASI HAKEMLİ DERGİLERDE (SCI) YAYINLANAN MAKALELER

1. Mehmet Tümer, Ferhan Tümer, Muhammet Köse, Seyit Ali Güngör, **Sultan Akar**, İbrahim Demirtaş, Gökhan Ceyhan “Structural characterizations, photophysical and biological properties of Disperse black 9 dye and π -extended imine derivatives” *Dyes and Pigments*, 154 (2018) 62-74.
2. Ferhan Tümer, Muhammet Köse, **Sultan Akar**, Seyit Ali Güngör, Mehmet Tümer “Structural characterization of disperse black 9 based Cu (II) complex and investigation of its some properties” *Applied Organometallic Chemistry*, 33 (2019) e4764.
3. **Sultan Onur**, Seyit Ali Güngör, Ferhan Tümer, Mehmet Tümer “The color, photophysical and electrochemical properties of azo-imine ligands and their copper (II) and platinumium (II) complexes” *Journal of Molecular Structure*, 1200 (2020) 127135.
4. **Sultan Onur**, Muhammet Köse, Ferudun Koçer, Ferhan Tümer “Synthesis, characterization and antibacterial effect of diarylmethylamine-based imines” *Journal of Molecular Structure*, 1214 (2020) 128150.
5. İrfan Şahin, Zeynebe Bingöl, **Sultan Onur**, Seyit Ali Güngör, Muhammet Köse, İlhami Gülçin, F Tümer “Enzyme Inhibition Properties and Molecular Docking Studies of 4-Sulfonate Containing Aryl α -Hydroxyphosphonates Based Hybrid Molecules” *Chemistry & Biodiversity*, 19 (2022) e202100787.
6. Aynur Çot, Mustafa Çeşme, **Sultan Onur**, Elif Aksakal, İrfan Şahin, Ferhan Tümer “Rational design of 1, 2, 3-triazole hybrid structures as novel anticancer agents: synthesis, biological evaluation and molecular docking studies” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41 (2022) 6857-6865.
7. **Sultan Onur**, Mustafa Çeşme, Muhammet Köse, Ferhan Tümer “New imino-methoxy derivatives: design, synthesis, characterization, antimicrobial activity, DNA interaction and molecular docking studies” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40 (2022) 11082-11094.
8. Aynur Çot, Fatma Betül Özgeriş, İrfan Şahin, Mustafa Çeşme, **Sultan Onur**, Ferhan Tümer “Synthesis, characterization, antioxidant and anticancer activity of new hybrid structures based on diarylmethanol and 1,2,3-triazole” *Journal of Molecular Structure*, 1269 (2022) 133763.

ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN SÖZLÜ SUNUM VE TAM METNİ BASILAN BİLDİRİLER (PROCEEDINGS)

1. **Sultan Akar**, Ferhan Tümer, Muhammet Köse “Yeni İmin Türevleri ve Metal Komplekslerinin Sentezi, Yapısal Karakterizasyonlarının İncelenmesi” *7th Drug Chemistry Conference: Design, Synthesis, Production and Standardization of Drug Active Substances*, Gebze Teknik Üniversitesi, Antalya, 2019.
2. **Sultan Akar**, Seyit Ali Güngör, Ferhan Tümer, Mehmet Tümer “The Color and Luminescence Properties of Azo-Imine Ligands: Investigation of Their Microbiological Properties” *7th Drug Chemistry Conference: Design, Synthesis, Production and Standardization of Drug Active Substances*, Gebze Teknik Üniversitesi, Antalya, 2019.
3. **Sultan Akar**, Seyit Ali Güngör, Ferhan Tümer, Mehmet Tümer “The Color, Photophysical and Electrochemical Properties of Azo-Imine Ligands and Their Copper(II) and Platinum(II)” *VII. Ulusal (Uluslararası Katılımlı) Anorganik Kimya Kongresi*, Çorum, 2019.
4. **Sultan Akar**, Ferhan Tümer, Muhammet Köse, Feridun Koçer “Diarilmetilamin Esaslı Yeni İmin Bileşiklerinin Mikrobiyolojik Özelliklerinin İncelenmesi” *International Symposium on Advanced Engineering Technologies (ISADET 2019)*, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş, **2019** 834-839.

ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTAPLARINDA BASILAN BİLDİRİLER

1. **S. Akar** and F. Tümer “Bifonctionnal imine compounds for hybrid material preparing” *2nd International Conference on Organic Electronic Material Technologies (OEMT2016)* May 17-19, Çanakkale, 2016.
2. **S. Akar** and M. Tümer “ Bioactive material design for the biological studies ” *2nd International Conference on Organic Electronic Material Technologies (OEMT2016)* May 17-19, Çanakkale, 2016.
3. **Sultan Akar**, Seyit Ali Güngör, Ferhan Tümer, Muhammet Köse, Mehmet Tümer “Antimicrobial activity studies of the functional materials based on polyoxometalates” *3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi (İVEK2017)* 26-29 Nisan, İstanbul, 2017.
4. **Sultan Akar**, Seyit Ali Güngör, Ferhan Tümer, Mehmet Tümer, İbrahim Demirtaş “Synthesis and in vitro antiproliferative activity of new Keggin type polyoxometalate

- complexes” 3. *Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi* (İVEK2017) 26-29 Nisan, İstanbul, 2017.
5. Seyit Ali Güngör, **Sultan Akar**, Muhammet Köse, Mehmet Tümer, İbrahim Demirtaş “Anticancer Activity Studies of the Coordination Complexes Containing Polyoxometalate” 3. *Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi* (İVEK2017) 26-29 Nisan, İstanbul, 2017.
6. Seyit Ali Güngör, **Sultan Akar**, Mehmet Tümer, Muhammet Köse “Biological evaluation of Anderson type polyoxometalates “ 3. *Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi* (İVEK2017) 26-29 Nisan, İstanbul, 2017.
7. **Sultan Akar**, Seyit Ali Güngör, Ferhan Tümer, Muhammet Köse, Mehmet Tümer “Antimicrobial activity studies of the functional materials based on polyoxometalates” *IVEK 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies* (İVEK2017), İstanbul, 2017.
8. Ferhan Tümer, **Sultan Akar**, Mehmet Tümer, Seyit Ali Güngör “Spectroscopic and electrochemical properties of the hybrid materials based on Anderson polyoxometalate” *5th International Bahçeşehir University (BAU) Drug Design Congress*, İstanbul, 2017.
9. Mehmet Tümer, Seyit Ali Güngör, Ferhan Tümer and **Sultan Akar** “Synthesis, characterization and biological evaluation of the organic-inorganic hybrid materials based on Keggin polyoxometalate” *2 nd International Mediterranean Science and Engineering Congress* (IMSEC 2017), Adana, 2017.
10. Mehmet Tümer, Ferhan Tümer, Muhammet Köse, Seyit Ali Güngör, **Sultan Akar**, İbrahim Demirtaş “Structural Characterizations, Photophysical and Biological Properties of Disperse Black9 Dye and II-Extended Imine Derivatives” *1st International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences* (EurasianBioChem 2018), Ankara, 2018.
11. Mehmet Tümer, Seyit Ali Güngör, **Sultan Akar**, Muhammet Köse, Ferhan Tümer “The copper complex of the novel azo imine ligand with brilliant orange color” *1st International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences* (EurasianBioChem 2018), Ankara, 2018.
12. Mehmet Tümer, **Sultan Akar**, Seyit Ali Güngör, İrfan Şahin “Yeni Asimetrik Porfirin Bileşiklerinin Nitroaromatik Bileşiklere Karşı Sensör Özelliklerinin İncelenmesi” **Kısa Sözlü Sunum** *Uluslararası Katılımlı 6. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi*, Antalya, 2018.

EĞİTİM VE SERTİFİKALAR

1- Pedagojik Formasyon Sertifikası

- 1. Deney ve Kalibrasyon Laboratuvarlarının Yeterliliği (ISO/IEC 17025:2005)**
- 2. GMP- İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practise)**
- 3. GLP- İyi Laboratuvar Uygulamaları (Good Laboratory Practise)**

KULLANDIĞI ENSTRÜMENTAL CİHAZLAR

- 1. UV-Visible Spektrofotometresi**
- 2. FT-IR Spektroskopisi**
- 3. Polarimetre**
- 4. Gaz Kromatografisi (GC)**
- 5. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)**