



GİRESUN
ÜNİVERSİTESİ



FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TRİAZOL GRUP TAŞIYAN YENİ METALSİZ VE METALLİ
FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU
VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

KİMYA
ANA BİLİM DALI

Yüksek Lisans Tezi

Muhammed Buğrahan CEYLAN
162106005

2019

GİRESUN

Yüksek Lisans Tezi

Muhammed Buğrahan CEYLAN 2019

**T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TRİAZOL GRUP TAŞIYAN YENİ METALSİZ VE METALLİ
FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU
VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Muhammed Buğrahan CEYLAN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Tayfun ARSLAN

Aralık 2019

T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TRİAZOL GRUP TAŞIYAN YENİ METALSİZ VE METALLİ
FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU
VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Muhammed Buğrahan CEYLAN

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Bu tez 16/12/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Deniz
EKİNCİ**

.....
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Tayfun ARSLAN

.....
Üye

**Dr. Öğr. Üyesi
Canan ALBAY**

.....
Üye

Doç. Dr. Bahadır KOZ

.....
Enstitü Müdürü

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Muhammed Buğrahan CEYLAN

16/12/2019

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, **TÜBİTAK (Proje No: 116R054)** tarafından desteklenmiş olup Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamı destekleyen bu iki kuruma teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Doç. Dr. Tayfun ARSLAN' a teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında laboratuvar çalışmalarını birlikte yürüttüğümüz çok değerli arkadaşım Sayın Nezaket ÇAKIR' a, laboratuvar çalışmalarında her türlü yardımı sağlayan NMR spektrumlarının alınmasında göstermiş oldukları özverili ve titiz çalışmalarından dolayı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Enis TAŞCI' ya ve Sayın Kimyager Rıdvan İLGÜN' e teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarım esnasında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
TABLolar LİSTESİ.....	VI
SUMMARY	VIII
BÖLÜM 1. GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	2
2.1. Klık Kimyası.....	2
2.2. Bakır Katalizli Azid-Alkin Siklokatılma Reaksiyonun Avantajları.....	4
2.3. Triazoller	4
2.4. Triazollerin Sentezi ve Biyolojik Önemi	5
2.5. Ftalosiyininler.....	7
2.6. Klık Reaksiyonu Yardımıyla Triazol Halkasına Sahip Ftalosiyininlerin Sentezi.....	8
BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	16
3.1. Materyal	16

3.1.1. Saflaştırma.....	16
3.1.2. Kromatografik Ayrımlar	16
3.1.2.1. Kolon ve İnce Tabaka Kromatografisi	16
3.1.3. Spektrumlar	16
3.1.4. Biyolojik Aktivitede Kullanılan Kimyasallar Ve Enzimler	17
3.2.Yöntem.....	17
3.2.1. 2-(2-Azido-Etoksi)- Etanol (1) Bileşiğinin Sentezi	17
3.2.2. 2-(2-(4-(Piridinil)-1H-1,2,3-Triazolil)Etoksi)Etanol (5) Bileşiğinin Sentezi ..	17
3.2.3. 4-(2-(2-(4-(Piridinil)-1H-1,2,3-Triazolil)Etoksi)Etoksi)Ftalonitril (9) Bileşiğinin Sentezi	18
3.2.4. Metalsiz Ftalosiyanin 9a Bileşiğinin Sentezi	18
3.2.5.Çinko (II) Ftalosiyanin (9b) Bileşiğinin Sentezi	18
3.2.6. Kobalt (II) Ftalosiyanin (9c) Bileşiğinin Sentezi	19
3.2.7.Asetilkolinesteraz (AChE) Enzim Aktivitesi Tayini.....	19
BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	21
2-(2-Azido-Etoksi)- Etanol (1) 'e ait veriler	23
2-(2-(4-(piridinil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etanol (5)'e ait veriler	23
4-(2-(2-(4-(piridinil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etoksi)ftalonitril (9) 'e ait veriler	24
9a Nolu Metalsiz Ftalosiyanin Bileşiğin e ait veriler	24
9b Nolu Çinko (II) ve 9c Nolu Kobalt (II) Ftalosiyanin Bileşiklerine ait veriler	25
BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ	27
KAYNAKLAR	34
EKLER.....	39
ÖZGEÇMİŞ	53

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

$\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$	: Pentametilsiklopentadienbis(trifenilfosfin)rutenyum(II) klorür
Cp_2Ni	: Bis(siklopentadien)nikel(II)
CuAAc	: Bakır katalizli azid-alkin siklo katılma reaksiyonu
RuAAc	: Rutenyum katalizli azid-alkin siklo katılma reaksiyonu
OLED	: Organik ışık yayan diyot
PDT	: Foto dinamik terapi
mw	: Mikrodalga
$\text{S}_\text{N}\text{Ar}$	: Nükleofilik aromatik yerdeğiştirme
IC_{50}	: Yarı-maksimum inhibisyon konsantrasyonu
AChE	: Asetilkolinesteraz
DTNB	: 5,5 ditiyobis(2-nitro benzoik asit)
TNB	: 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit
DBU	: 1.8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-ene

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ve mekanizması [3, 4].....	2
Şekil 2. Bakır katalizli 1,3-dipolar siklokatılma [4].....	3
Şekil 3. Rutenyum ve nikel katalizli azid-alkin siklokatılma reaksiyonu [6, 7]	4
Şekil 4. Triazol izomerlerinin yapıları [12].....	5
Şekil 5. Rutenyum katalizli azid-alkin siklokatılma reaksiyonu [13].....	5
Şekil 6. 1,2,4-triazol izomerlerinin çeşitli sentez yöntemleri [16-18].....	6
Şekil 8. Metalsiz (A) ve metalli (B) ftalosiyenin genel yapısı [27].....	8
Şekil 9. Farklı periferel süstitüentler içeren ftalosiyeninler [32]	9
Şekil 10. Triazol köprüsüyle bağılı mestranol-ftalosiyenin bileşigi [33].....	10
Şekil 11. CoPC-TEOS'nin sentezi [34]	10
Şekil 13. İkili klik reaksiyonuyla triazol halkasına sahip ftalosiyenin sentezi [36]...	12
Şekil 14. Triazol ve sikloheksil grup içeren ftalosiyenin sentezi [37].....	13
Şekil 15. 5, 9, 9a, 9b ve 9c nolu bileşiklerin genel sentez şeması.....	15
Şekil 16. 9a, 9b, 9c nolu ftalosiyeninlerin UV-Vis spektrumları.....	31
Şekil 17. AChE enziminin inhibisyonu için önerilen mekanizma [44, 45]	33

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Sentezlenen tüm bileşiklerin IC ₅₀ değerleri.....	32
---	----



Triazol Grup Taşıyan Yeni Metalsiz Ve Metalli Ftalosiyenin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Biyolojik Aktiviteleri

ÖZET

Bu çalışmada Alzheimer hastalığında kullanılabilmek potansiyeline sahip yeni periferik tetra sübstitüe metaller ve metalleriz ftalosiyenin bileşiklerinin ve öncüllerinin sentezleri, karakterizasyonları ve asetilkolinesteraz enzimi üzerine inhibisyon etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. İlk olarak 2-(2-azido-etoksi)-etanol (**1**) bileşiği literatüre göre sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşiğin 4-etinilpiridin hidroklorid ile bakır katalizli klik reaksiyonu ile 1,2,3-triazol halkası içeren **5** nolu bileşik elde edilmiştir. Sentezin üçüncü aşamasında **5** nolu bileşiğin 4-nitroftalonitrille S_NAr benzeri reaksiyonundan **9** nolu ftalonitril bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi. Son olarak ise ftalonitrilin (**9**) n-pentanol içerisinde DBU varlığında direkt siklotetramerizasyonu ile **9a**, **9b** ve **9c** nolu metaller ve metalleriz ftalosiyenin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Çalışmamızın uygulama basamağında ise tüm bileşiklerin asetilkolinesteraz enzimi üzerine inhibisyon etkileri incelendi.

Anahtar Kelimeler: Ftalosiyenin, Alzheimer, Klik reaksiyonu

Synthesis, Characterization And Biological Activities Of New Metal-free And Metallo Phthalocyanines Containing Triazole Group

SUMMARY

In this study, phthalocyanine precursors (**5** and **9**) and 1,2,3-triazole-substituted metal-free and metallophthalocyanines (**9a-c**) were synthesized for the first time. Firstly, 2-(2-azido-ethoxy)-ethanol (**1**) was synthesized according to the literature. Then, the copper catalyzed reaction of this compound with 4-ethynylpyridine hydrochloride gave compound **5** containing the 1,2,3-triazole ring. In the third step of the synthesis, the phthalonitrile compound **9** was synthesized from S_NAr like reaction of compound **5** with 4-nitrophthalonitrile. Finally, metal-free (**9a**) and metallo (**9b** and **9c**) phthalocyanines were synthesized by direct cyclotetramerization of phthalonitrile. The structures of all compounds were characterized via FT-IR, ¹H/¹³C NMR, UV-Vis, and MS. In the application step, the inhibition effects of these compounds on acetylcholinesterase enzyme were investigated.

Keywords: Phthalocyanine, Alzheimer, Click reaction

BÖLÜM 1. GİRİŞ

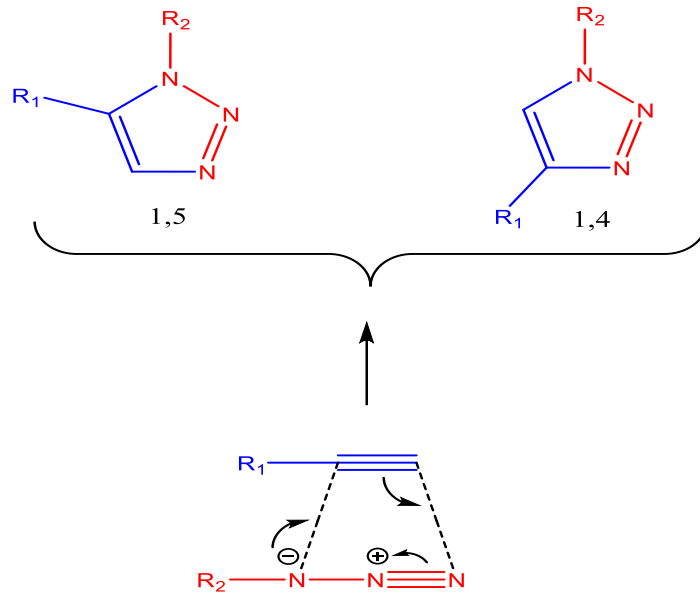
Ftalosiyeninler, peroksit yıkımı, oksijenin taşınması , indirgenmesi ve katalitik aerobik oksidasyondan sorumlu enzimlerin aktif bölgeleri tarafından kullanılan porfirin kompleksleriyle yapısal olarak benzeşmektedirler. Ftalosiyeninler sadece porfirinlere benzemelerinden dolayı değil kimyasal ve termal kararlılıkları, büyük miktarlarda üretim kolaylığı ve malzeme bilimi, kimya, tıp ve ileri teknolojiler gibi çok geniş bir kullanım yelpazesine sahip olmasından dolayı da oldukça popülerdir. Son yıllarda asetilkolinesteraz, bütiril kolinesteraz, topoizomeraz, karbonik anhidraz gibi çeşitli enzimlerin inhibitörü olarak da ön plana çıkmışlardır [1].

1800'lü yıllarda bilinmesine rağmen, 2000'li yıllarda popüler olan klik reaksiyonu, ürünlerdeki saflaştırma kolaylığı ve yüksek verimli olması nedeniyle organik kimya, medisinal kimya ve polimer kimyasının çeşitli sentez basamaklarında kullanılmaktadır. Klik reaksiyonunun avantajlarının yanı sıra elde edilen ürünlerdeki triazol halkası biyolojik açıdan oldukça önemlidir. 1,2,3- ve 1,2,4-triazoller genellikle çeşitli hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılırlar. Stagliptin, rizatriptan, rufinamid, letrozol, mubritinib, voriconazol, ribavirin, tazobaktam, cefatrizine bu ilaçlara örnek olarak verilebilir. Ayrıca 1,2,3-triazoller antibakteriyal, antifungal, antiviral, β -laktamaz, antiepileptik, antiplatelet, şizofrenia, anti-inflamatuar, anti-alerjik, antimikrobiyal, anti-viral, antikonvulsant, tripanosidal, antilehismanial, anhidraz and proteaz inhibitörleri, anti-Alzheimer, siklooksijenaz, NO ürün inhibitörleri, antikaspaz-3, antimikobakteriyal, Vibrio kolera, hemoliz, anti-HIV ve antiplasmodial gibi pek çok önemli biyolojik özellik göstermiştir [2]. Günümüzde birçok hastalığın var olması ve bir çoğunda hala kesin bir tedavi yönteminin olmaması, hastalıkların mevcut ilaçlara göstermiş oldukları dirençlerin artması ve yan etkilerinin çokluğu yeni ilaçların geliştirilmesini mecbur hale getirmiştir.

BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

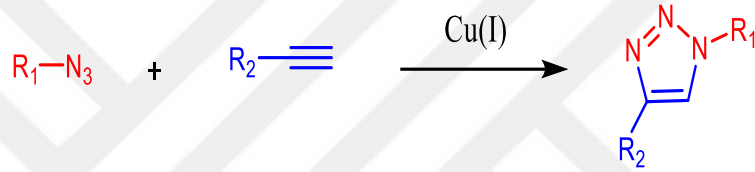
2.1. Klık Kimyası

Katalizör içermeyen azid ve alkin arasındaki katılma reaksiyonu 1893 yılından bu yana bilinmektedir. Bu reaksiyonda dietil asetilen dikarboksilat ve fenil azid kullanılarak 1,2,3-triazollerin ilk sentezi A. Michael tarafından gerçekleştirilmiştir. 20. yüzyılın ortalarında Huisgen tarafından 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları incelenmiştir. Organik azidler ve alkinlerin Huisgen reaksiyonu yüksek sıcaklıkta ve yavaş bir şekilde gerçekleşmesine ek olarak 1,4 ve 1,5-disüstitüe katılma ürünleri de eşit miktarlarda oluşmaktadır. Huisgen reaksiyonuna ait mekanizma Şekil 1’de verilmiştir [3, 4]. Bu reaksiyon gerçekleşmesi için yüksek sıcaklık gerektiğinden, ısının da etkisiyle reaksiyon başlangıcında azid grubu alkin grubunun her iki ucuna da atak yapmakta ve sonuçta 1,4-disüstitüe ve 1,5-disüstitüe 1,2,3-triazollerin rejioisomerleri 1:1 oranında oluşmaktadır.



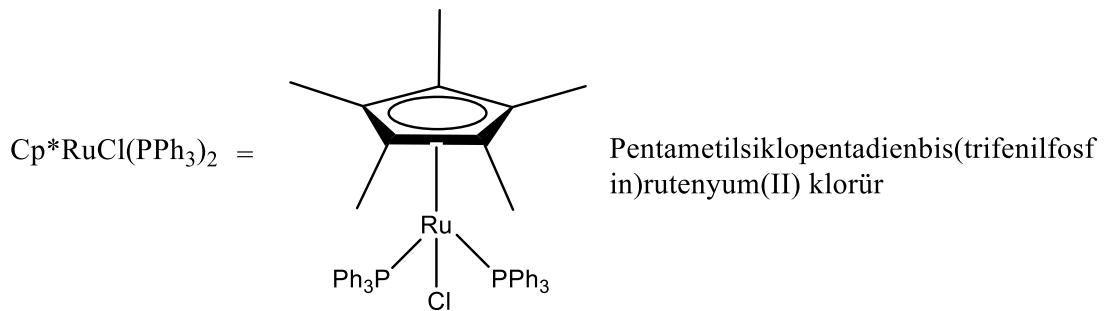
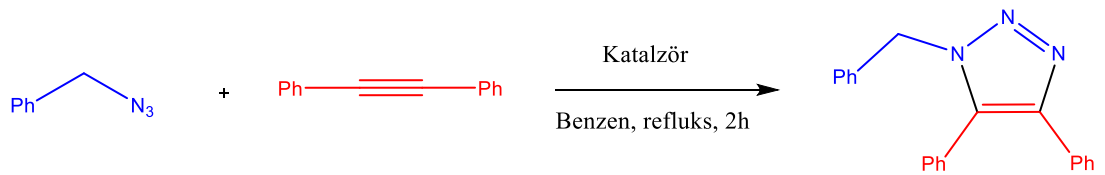
Şekil 1. Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ve mekanizması [3, 4]

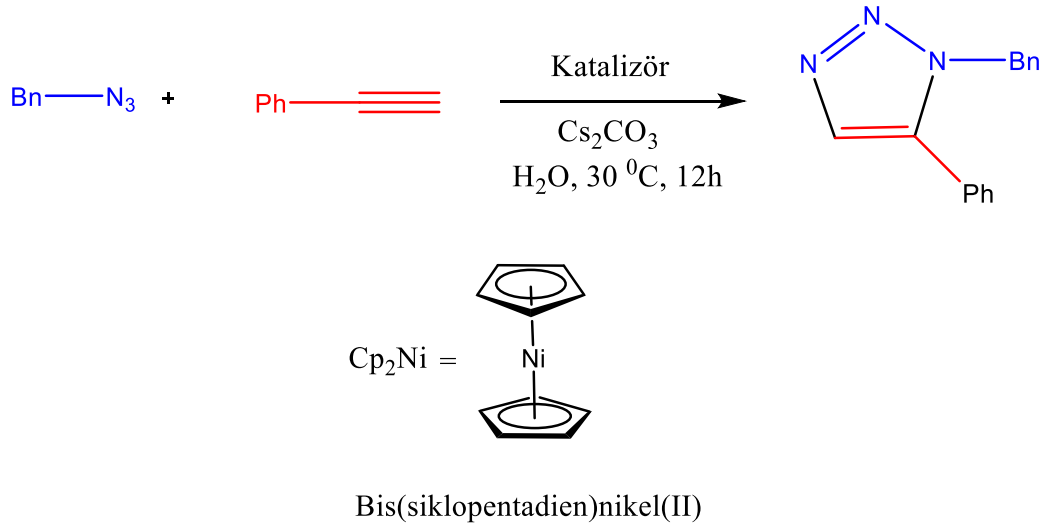
Sharpless ve grubu klik reaksiyonunu ilk kez 2001 yılındaki çalışmalarıyla rapor etmişlerdir. Bu reaksiyonu karakteristik olarak, ılıman şartlarda yüksek verimle gerçekleşen, seçici, çok az veya hiç yan ürün içermeyen, kromatografik yöntemler kullanmadan saflaştırılabilen ve uygulanabilirliği kolay olan bir reaksiyon türüdür. Literatürde Diels–Alder, Michael katılması, piridil sulfid reaksiyonu, oksim, tiyol-en ve Cu(I)-katalizli azid–alkin siklokatılması gibi çeşitli klik reaksiyonları rapor edilmiştir [4, 5]. Huisgen reaksiyonunun tersine Sharpless ve grubunun geliştirdiği bakır katalizli 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonunda sadece 1,4-disübstitüe katılma ürünü yüksek verimle elde edilmiştir (Şekil 2) [5].



Şekil 2. Bakır katalizli 1,3-dipolar siklokatılma [4]

2005 yılında rutenyum katalizli ve 2017 yılında nikel katalizli klik reaksiyonu yardımıyla 1,5—disübstitüe 1,2,3-triazollerin sentezleri literatüre kazandırılmıştır (Şekil 3) [6, 7].





Şekil 3. Rutenyum ve nikel katalizli azid-alkin siklokatılma reaksiyonu [6, 7]

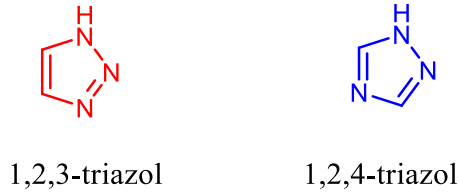
2.2. Bakır Katalizli Azid-Alkin Siklokatılma Reaksiyonun Avantajları

Şimdiye kadar bakır katalizli azid-alkin siklokatılma reaksiyonu (CuAAC) için bir çok yeni bakır içeren katalizörler geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Bu katalizörler arasında CuI veya CuBr formundaki Cu (I) en iyisidir, özellikle laboratuvarlarda kolayca hazırlanabildiği için CuI en çok tercih edilenidir. Bunun yanında Cu (II) katalizörleride sodyum askorbat gibi bir indirgeyici varlığında kullanılmaktadırlar. [8, 9]. Bu nedenle katalizörün kolay bulunabilirliği ve düşük maliyetle olması en önemli avantajlardan biridir. Dahası reaksiyon sonunda katalizör suyla veya seyreltilmiş HCl çözeltisi ile yıkanarak reaksiyon ortamından kolayca ayrılabilir [8]. Çoğu durumda alkil azidlerle alkin grupları diğer fonksiyonel gruplarla reaksiyon vermezler, ancak klik reaksiyonlarında kemoselektif bir şekilde katılırlar [10]. Diğer önemli bir avantajı ise reaksiyon için kompleks deney düzenekleri gerektirmez. FT-IR’de alkinler 2260-2100 cm^{-1} ’de ve azid gruplarında 2160-2120 cm^{-1} ’de sinyal verdiği için reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı kolaylıkla gözlemlenebilir [10].

2.3. Triazoller

Azoller sınıfının bir üyesi olan triazoller, üç tane azot atomu içeren beş halkalı, $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_3$ kapalı formülüne sahip heterosiklik bileşiklerin en çok bilinenlerindendir. Birbiri ile izomer olan 1,2,3- ve 1,2,4- olmak üzere iki tane triazol halkası vardır [12].

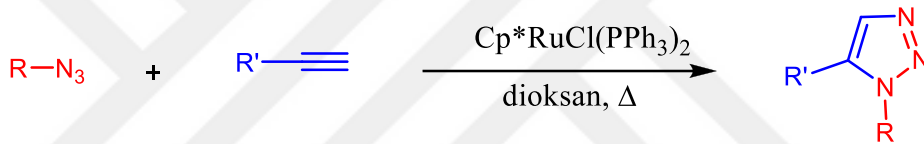
Bu bileşiklerin sentezleri için çok çeşitli yöntemler geliştirilmiş ve sentezlenen triazollerin farklı biyolojik aktiviteleri incelenmiştir [13].



Şekil 4. Triazol izomerlerinin yapıları [12]

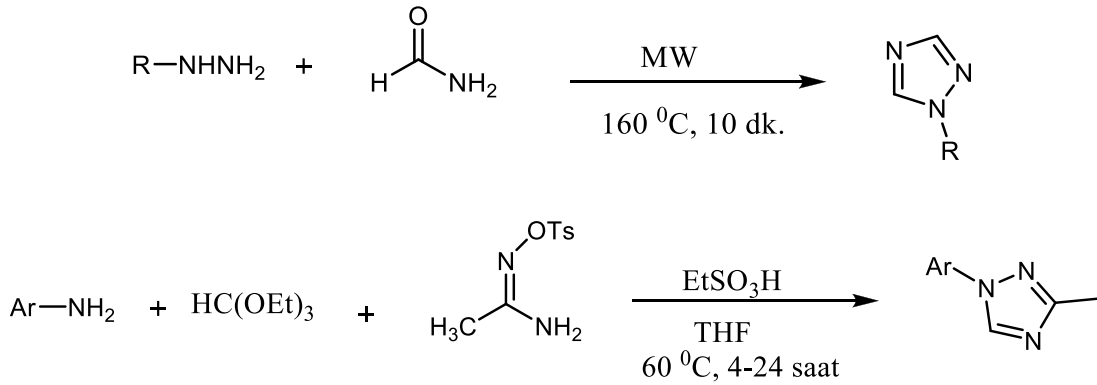
2.4. Triazollerin Sentezi ve Biyolojik Önemi

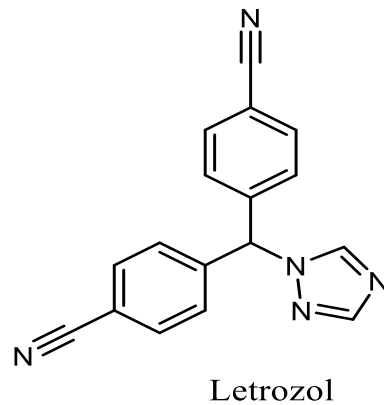
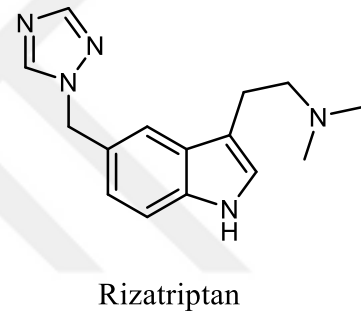
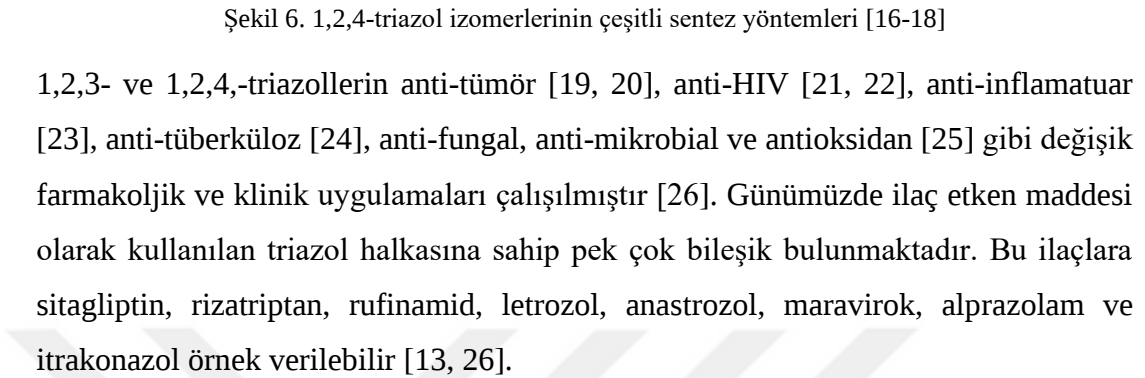
1,2,3-triazol izomerinin sentezi için Huisgen azid-alkin yöntemi, bakır (CuAAC) ya da rutenyum (RuAAC) katalizli azid-alkin siklokatılma reaksiyonları kullanılmaktadır [14, 15].

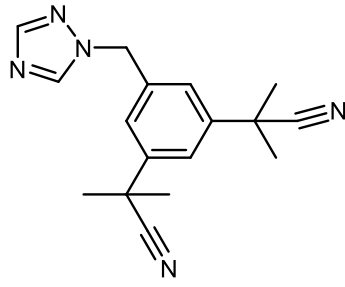


Şekil 5. Rutenyum katalizli azid-alkin siklokatılma reaksiyonu [13]

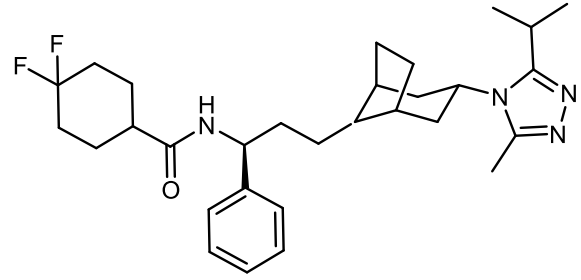
1,2,4-triazol izomerlerini sentezlemek için çok çeşitli yöntemler mevcuttur. Hidrazin ve formamidlerin mikrodalga (mw) reaksiyonuyla, anilinler, aminopiridinler ve pirimidinlerin multikomponent reaksiyonuyla, amidinler ile trialkilaminlerin reaksiyonu gibi farklı yöntemlerle 1,2,4-triazollerin sentezleri rapor edilmiştir (Şekil 6) [16-18].



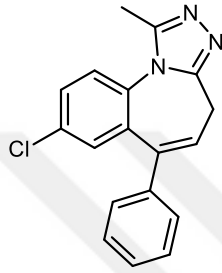




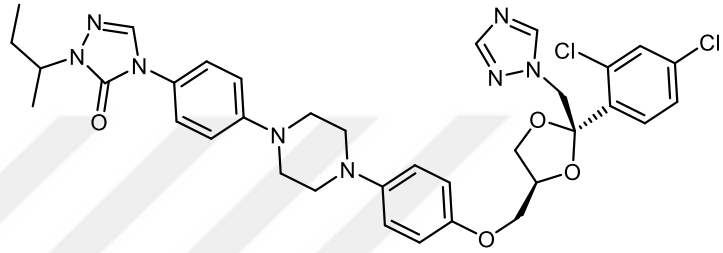
Anastrozol



Maravirok



Alprazolam

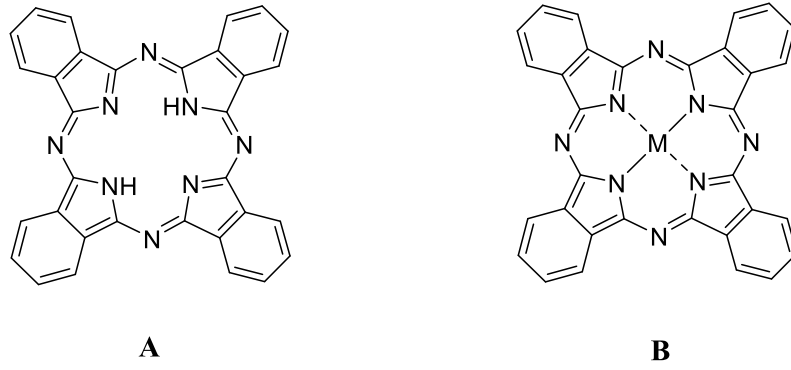


Itrakonazol

Şekil 7. Triazol halkası içeren ticari ilaçlar [13, 26]

2.5. Ftalosiyeninler

Ftalosiyeninler, katalitik aerobik oksidasyon, indirgenme, oksijenin taşınması ve peroksidazların yıkımından sorumlu olan enzimlerin aktif kısımlarında bulunan porfirinlerle yapısal olarak benzemelerine rağmen doğada bulunmayıp sentetik yollarla elde edilmektedirler [27].Ftalosiyeninler genellikle metalsiz ve metalli olmak üzere iki çeşittir. Metalsiz ftalosiyeninler H_2Pc (**A**), metalli ftalosiyeninler ise MPC (**B**) olarak kısaca ifade edilebilirler. Ftalosiyeninler onaltı üyeli (8 karbon/8 Azot) kare düzlemsel bir makro halkadan oluşmaktadırlar.

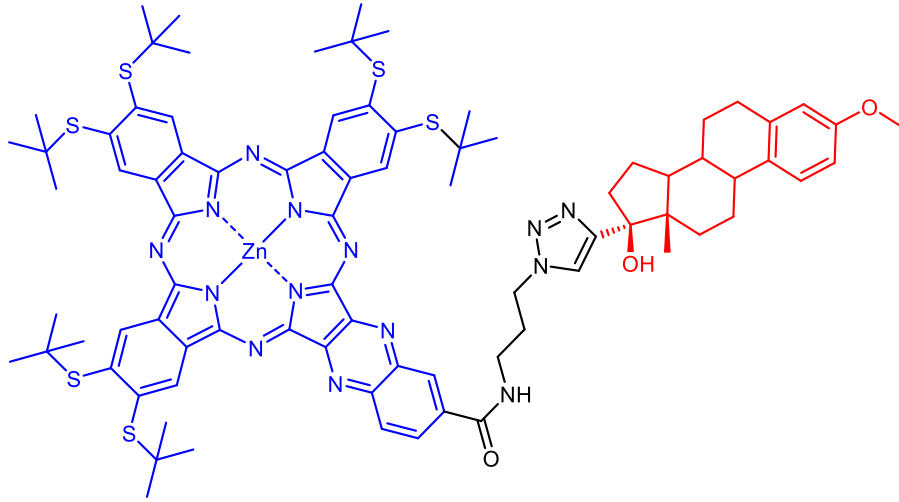


Şekil 8. Metalsız (A) ve metalli (B) ftalosiyeninlerin genel yapısı [27]

Çok yüksek konjugasyonlu 18 π elektron sistemine sahip olmalarından dolayı OLED’lerde, PDT’de, endüstride organik boyar madde olarak, bazı organik reaksiyonlarda katalizör olarak, katalitik aktivite, eletrokromik ve elektrokimyasal özellik gibi farklı alanlarda kullanılması, metalsız ve metalli ftalosiyeninlerin uygulama yelpazesini genişletmiştir. [27-32]. Ftalosiyeninler yaygın olarak en çok tanınan organik supramoleküler boyalardır. Ftalosiyeninlerin ilk elde edilmelerinden bu yana, çok çeşitli türevleri sentezlenmiş ve birçok uygulaması gerçekleştirilmiştir.

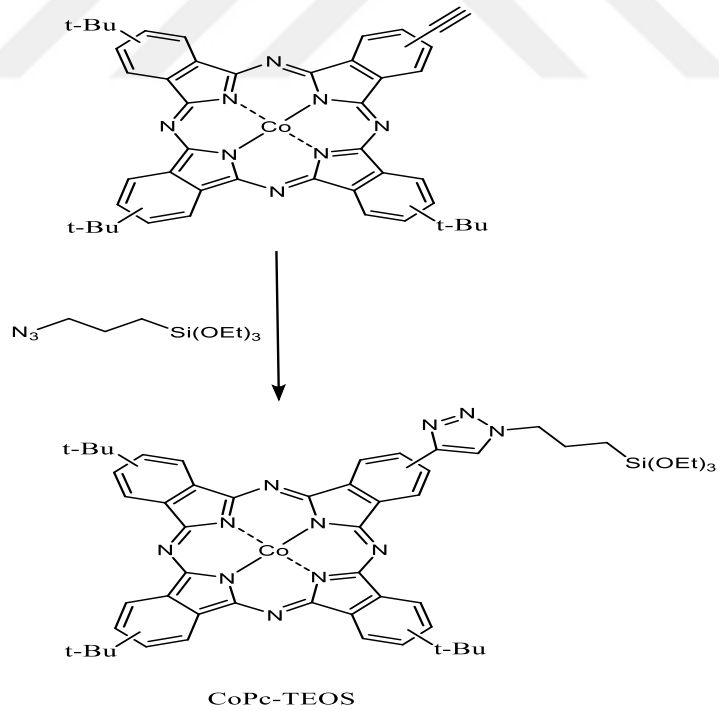
2.6. Klık Reaksiyonu Yardımıyla Triazol Halkasına Sahip Ftalosiyeninleri Sentezi

McGrath ve arkadaşları [33] oktaalkinil sübstitüe bakır ftalosiyaninden yola çıkarak 1,2,3- triazol halkasına sahip farklı gruplarla modifiye edilmiş yeni ftalosiyenin türevlerini CuBr katalizörlüğünde sentezlemişlerdir.



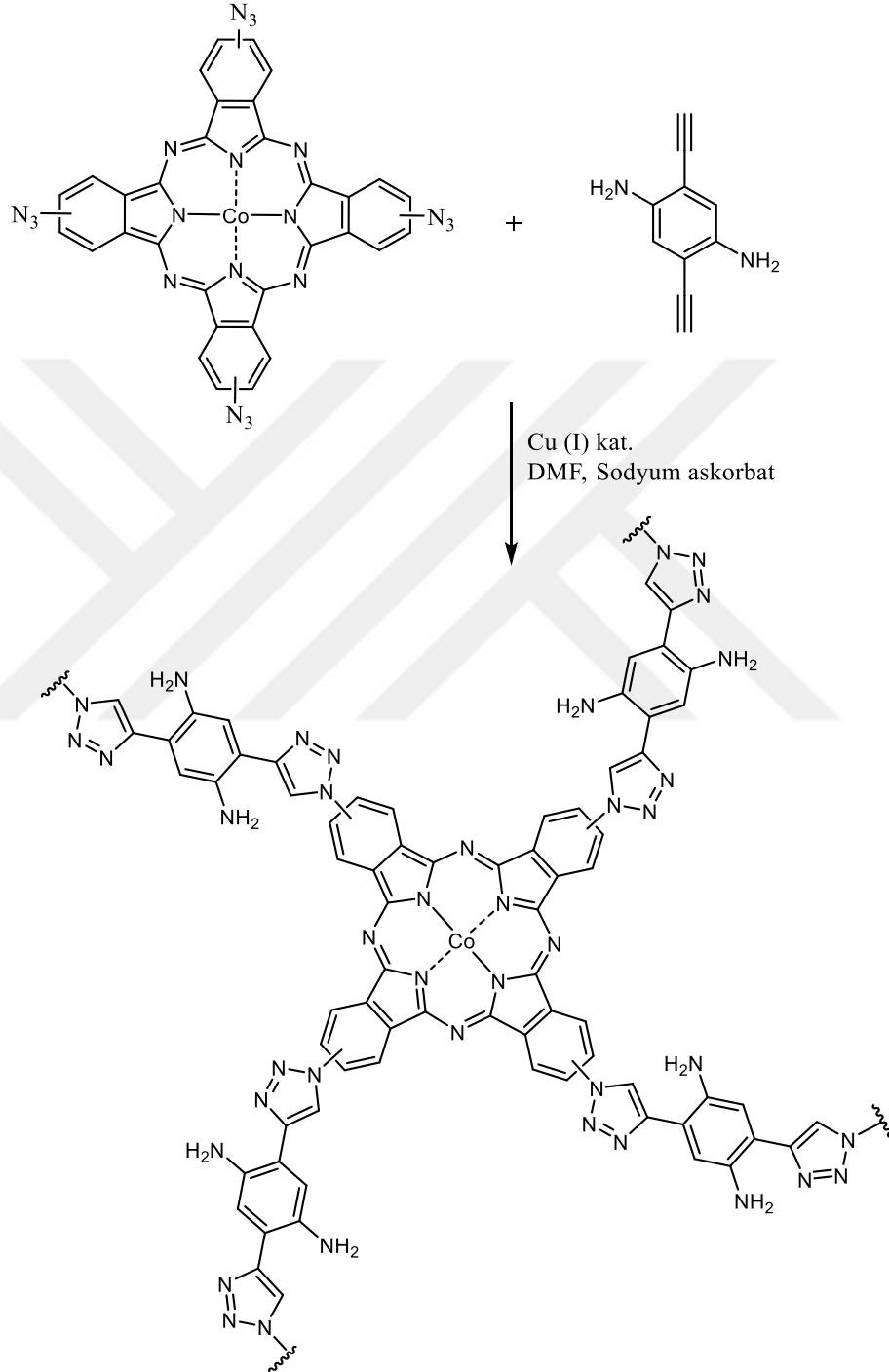
Şekil 10. Triazol köprüstiyle bağlı mestranol-ftalosiyenin bileşiği [34]

2018 yılında yapılan çalışmada ise 4-tert-butylftalonitril ve 4-iyodoftalonitrilin direk siklotetramerizasyonu ile başlayan bir dizi reaksiyon sonucu alkinil kobalt ftalosiyenin sentezlenmiş ve bunda 3-azidopropiltrietoksilan ile klik reaksiyonundan hedef bileşik CoPC-TEOS elde edilmiştir [35].



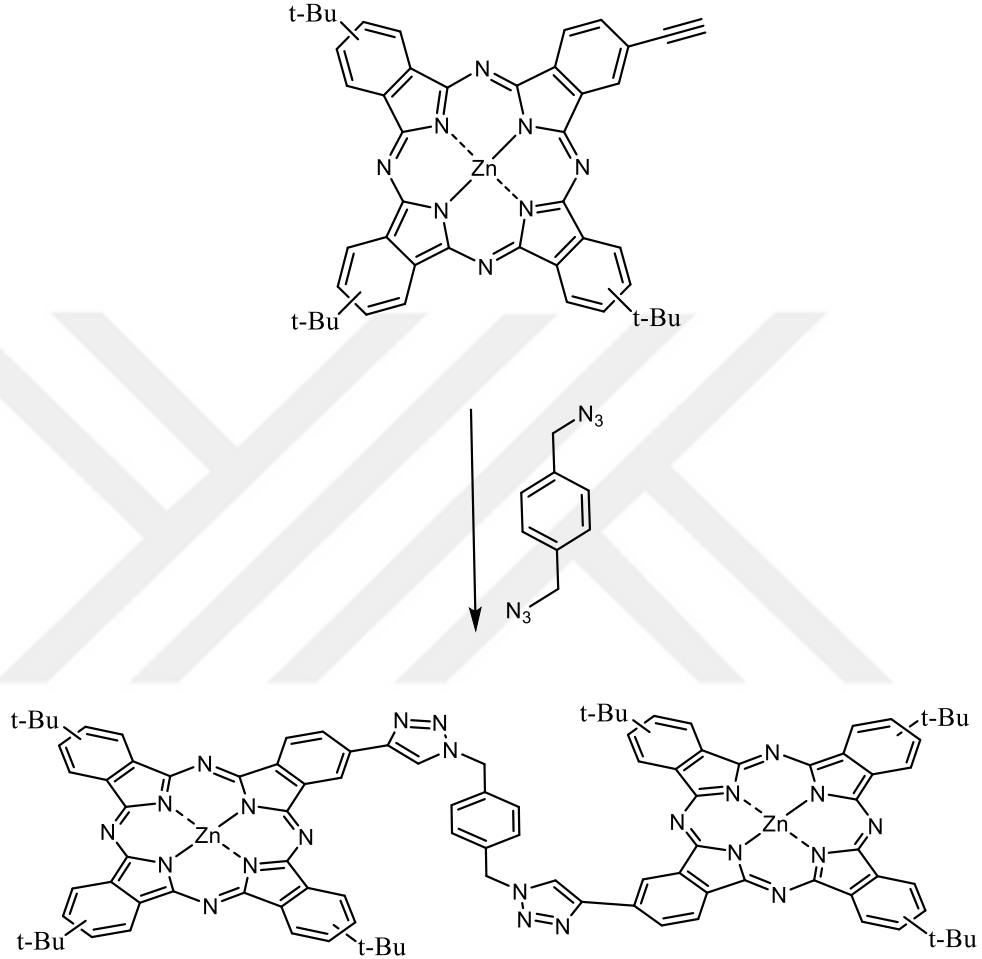
Şekil 11. CoPC-TEOS'nin sentezi [35]

Tetraazido süstitüe kobalt ftalosiyinin , Cu (I) katalizörlüğünde DMF içerisinde yapılan klik reaksiyonuyla yeni triazol halkası içeren ftalosiyaninler sentezlenmiş ve CO₂ adsorpsiyon özelliği incelenmiştir [35].



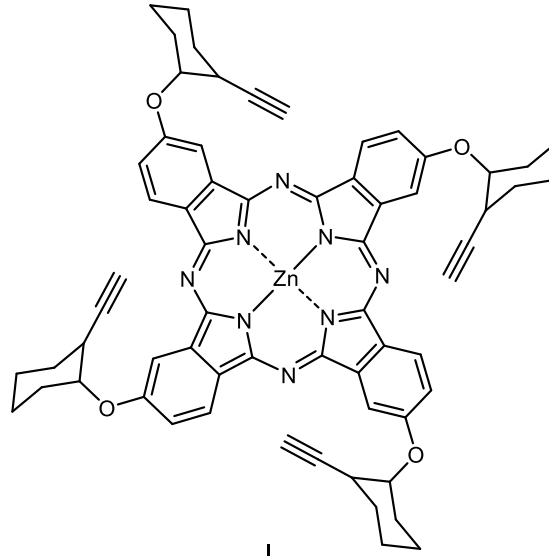
Şekil 12. Kobalt (II) ftalosiyanın içeren polimerik yapının sentezi [36]

Shibata ve çalışma grubu da etinil sübtitütie tert-bütil çinko(II) ftalosiyanın ile 1,4-bis(azidometil)benzen arasındaki ikili klik reaksiyonuyla 1,4-Bis(1-(tri-tert-butilftalosiyanat çinko(II))-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)benzen bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşiğin fotofiziksel, elektrokimyasal ve agregasyon özellikleri incelenmiştir [37].

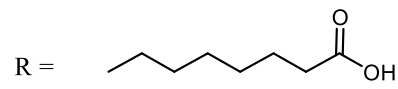
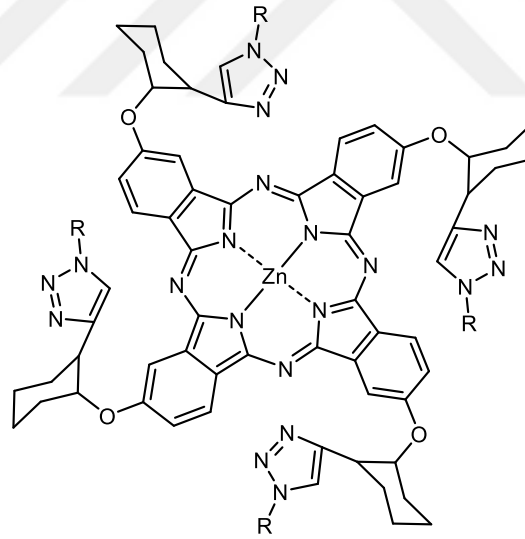


Şekil 13. İkili klik reaksiyonuyla triazol halkasına sahip ftalosiyanın sentezi [37]

2013 yılında yapılan bir başka çalışmada ise tetra-sikloheksilalkiniloksi sübtitue çinko (II) ftalosiyanınin, 6-azido-hekzanoikasıit ile THF:H₂O çözücüsünde bakır katalizörlüğünde klik reaksiyonuyla triazol halkası içeren yeni ftalosiyanın bileşiği sentezlenerek, farklı konsantrasyonlarda agregasyon özellikleri incelenmiştir [38].



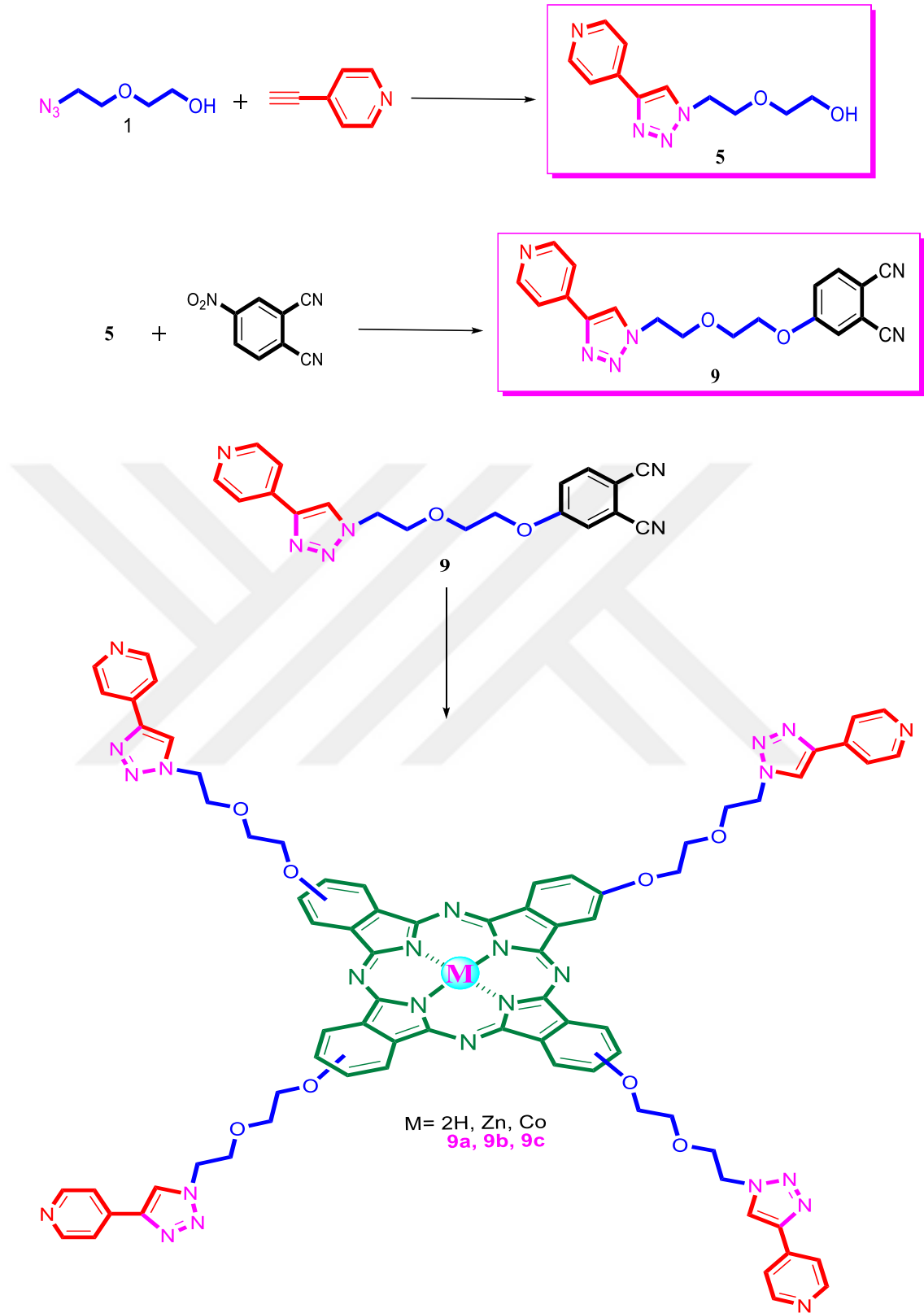
6-azidoheksanoik asit
 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
 sodyum askorbat
 $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (3:1)



Şekil 14. Triazol ve sikloheksil grup içeren ftalosiyanınin sentezi [38]

2.7. Çalışmanın Amacı

Çok farklı endüstriyel uygulama alanlarına sahip olan ve son yıllarda gösterdikleri biyolojik aktivitelerle de öne çıkan ftalosiyaninler oldukça önemli supramoleküler bileşikler arasında olduğunu bir kez daha ispatlamıştır. Ftalosiyaninlerin türevlendirilmesi üzerine yoğun çalışmalar artarak devam etmektedir. Yapmış olduğumuz literatür taramaları sonrasında hedeflediğimiz ftalosiyanin türevlerinin sentezi ile ilgili bir çalışmanın olmadığı ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda 1,2,3-triazol grubuna sahip yeni ftalosiyaninlerin sentezi ve Ftalosiyaninlerin Alzheimer hastalığıyla yakından ilişkili olan asetilkolinesteraz (AChE) enzimi üzerine inhibisyon etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu tez çalışmasının sentetik ayağı dört aşamalıdır. Sentetik basamağın ilk aşamasında literatüre uygun bir şekilde 2-(2-kloro-etoksi)-ethanol bileşiğinden 2-(2-azido-etoksi)-ethanol (**1**) bileşiği sentezlendi [39]. İkinci aşamada, piridinil alkin türeviyle 2-(2-azido-etoksi)-ethanol (**1**) bileşiğinin klik reaksiyonundan 1,2,3-triazol grubu içeren ftalosiyanin öncüsü, 5 nolu bileşik sentezlendi. Üçüncü basamakta, 5 nolu bileşik ile 4-nitroftalonitrilin S_NAr tipi yer değiştirme reaksiyonundan ftalonitril türevi **9** nolu bileşiğin sentezi ve son basamakta ise direkt siklotetramerizasyonla metalsiz **9a** ve metalli **9b**, **9c** ftalosiyanin bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirildi. Sentez şeması Şekil 15’de verilmiştir. Çalışmamızın uygulama basamağında ise sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin AChE enzimi üzerine inhibisyon etkileri belirlendi.



Şekil 15. 5, 9, 9a, 9b ve 9c nolu bileşiklerin genel sentez şeması

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı [40].

3.1.2. Kromatografik Ayrımlar

3.1.2.1. Kolon ve İnce Tabaka Kromatografisinde

Silikajel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

Alüminyum oksit 90 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

Florosil Mesh:60-100/pr (Sigma)

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

3.1.3. Spektrumlar

¹H-NMR Brüker 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Brüker 100 MHz Spektrometre

Perkin Elmer 1600 FT-IR (ATR) Spektrometre

Agilent 1260 Infinity Series Q-TOF LC/MS

Bruker microflex LT MALDI-TOF MS

3.1.4. Biyolojik Aktivitede Kullanılan Kimyasallar Ve Enzimler

Deneylerde kullanılan AChE (electric eel), asetiltiyokilin iyodat, ditiyonitrobenzoik asit Sigma-Aldrich'ten temin edildi. NaOH, Tris, NaCl, NaCH₃COO, HCl, glisin, H₃PO₄, NaN₃, gliserol, KH₂PO₄, KHPO₄, CH₃COOK, KI, EtOH, E. Merck AG'den temin edilmiştir. 2-(2-azido-etoksi)-etanol (1) bileşiği literatüre göre sentezlenmiştir [39].

3.2. Yöntem

3.2.1. 2-(2-Azido-Etoksi)- Etanol (1) Bileşiğinin Sentezi

3 g. (1 mol) 2-(2-kloro-etoksi)-etanol bileşiği ve 3.13 g. (2 mol) sodyum azid, 15 mL. su içerisinde oda sıcaklığında 5 dakika karıştırılarak çözüldü. Karışım 60 °C yağ banyosunda 16 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve (3x20 mL) diklorometan ile ekstraksiyona tabi tutuldu. Organik fazlar tek bir erlende birleştirildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve renksiz yağimsı sıvı olarak 2-(2-azido-etoksi)- etanol (1), 2.9 g, % 91 verimle elde edildi.

3.2.2. 2-(2-(4-(Piridinil)-1H-1,2,3-Triazolil)Etoksi)Etanol (5) Bileşiğinin Sentezi

2-(2-Azido-etoksi)- etanol (1) (500 mg., 3.81 mmol) ve 4-etinilpiridin (393 mg., 3.81 mmol), t-BuOH:H₂O (10:10 mL) karışımında çözüldü. Üzerine CuSO₄.5H₂O (0.76 mmol) ve sodyum askorbat (1.5 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon gidişatı ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Daha sonra karışımın üzerine 25 mL su ilave edildi ve CH₂Cl₂ (3x20 mL) ve doygun Na₂CO₃ ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar tek bir erlende birleştirildi ve susuz Na₂SO₄ yardımıyla kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücü uçuruldu. Elde edilen yağimsı maddeler, kolon kromatografisi ile (CH₂Cl₂:MeOH, 97:3) saflaştırıldı. (663 mg, % 74).

3.2.3. 4-(2-(2-(4-(Piridinil)-1H-1,2,3-Triazolil)Etoksi)Etoksi)Ftalonitril (9) Bileşiminin Sentezi

Üç boyunlu 200 mL'lik bir balona azot atmosferinde ftalonitril öncüsü 2-(2-(4-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etoksi)etanol (5) (1 g, 4.27 mmol), 4-nitroftalonitril (0.739 g, 4.27 mmol) ve 15 mL kuru DMF konularak 60 °C'de 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra ortama susuz K₂CO₃ (1.77 g, 12.81 mmol) 2 saatte 8 eşit kısım halinde ilave edildi. Reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi kontrolü yapılarak, azot gazı atmosferinde 60 °C'de 96 saat karıştırmaya devam edildi. Bu süre sonunda karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve buzun üzerine döküldü. Buz tamamen eriyene kadar oda sıcaklığında yaklaşık 2 saat karıştırıldı ve ham ürün elde edildi. Ürünü su fazından ayırmak için sulu çözelti 100 mL kloroform ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve susuz sodyum sülfat yardımıyla kurutuldu. Çözücü evapore edildi. Sonunda elde edilen ham ürün alüminyum oksit dolgulu kolondan kloroform yardımı ile saflaştırıldı. Verim: 0,821 g (% 53).

3.2.4. Metalsiz Ftalosiyanın 9a Bileşiminin Sentezi

Bir Schlenk tüpüne, 4-{2-[2-(4-(piridinil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi]etoksi} ftalonitril 9 (150 mg, 0.41 mmol), üzerine 2.5 mL n-pentanol ve 3 damla DBU eklendi ve reaksiyon ortamına azot gazı verilerek çözünmüş oksijen tamamıyla reaksiyon ortamından uzaklaştırıldı. Daha sonra karışım inert ortamda 160 °C' de 1 gün karıştırıldı. Sonra oda sıcaklığına soğutulan yeşil renkteki ham ürüne etanol eklenmek suretiyle çöktürüldü, ham ürün süzüldü ve vakum altında kurutuldu. Ham ürün alüminyum oksit yüklü kolondan CHCl₃:CH₃OH (100:5) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. Verim: 22 mg (% 15).

3.2.5.Çinko (II) Ftalosiyanın (9b) Bileşiminin Sentezi

Bir Schlenk tüpüne, 4-{2-[2-(4-(piridinil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi]etoksi} ftalonitril 9 (100 mg, 0.28 mmol), Zn(CH₃COO)₂ (25 mg, 0.14 mmol), üzerine 2 mL n-pentanol ve DBU eklendi ve reaksiyon ortamına azot gazı verilerek çözünmüş oksijen tamamıyla reaksiyon ortamından uzaklaştırıldı. Daha sonra karışım inert ortamda 160 °C' de 1 gün karıştırıldı. Sonra oda sıcaklığına soğutulan yeşil renkteki ham ürüne etanol eklenmek suretiyle çöktürüldü, ham ürün süzüldü ve vakum altında

kurutuldu. Ham ürün alüminyum oksit yüklü kolondan $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (100:5) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. Verim: 28 mg (% 27).

3.2.6. Kobalt (II) Ftalosiyanın (9c) Bileşiğinin Sentezi

Bir Schlenk tüpüne, 4-{2-[2-(4-(piridinil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi]etoksi}ftalonitril **9** (100 mg, 0.28 mmol), CoCl_2 (18 mg, 0.14 mmol), üzerine 2 mL n-pentanol ve DBU eklendi ve reaksiyon ortamına azot gazı verilerek çözünmüş oksijen tamamıyla reaksiyon ortamından uzaklaştırıldı. Daha sonra karışım inert ortamda 160 °C' de 1 gün karıştırıldı. Sonra oda sıcaklığına soğutulan yeşil renkteki ham ürüne etanol eklenmek suretiyle çöktürüldü, ham ürün süzüldü ve vakum altında kurutuldu. Ham ürün alüminyum oksit yüklü kolondan $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (100:5) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. Verim: 18 mg (% 17).

3.2.7. Asetilkolinesteraz (AChE) Enzim Aktivitesi Tayini

Asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi spektrofotometrik olarak modifiye Ellman yöntemi kullanılarak belirlendi [41]. Bu metoda göre substrat olarak kullanılan asetiltiyokolin, asetilkolinesteraz tarafından hidrolizlenir ve hidroliz sonucu açığa çıkan tiyokolin Ellman reaktifi olan 5,5'-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) ile reaksiyona girerek sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asitin (TNB) meydana gelir. Bu bileşiğin oluşum hızı (rengin şiddeti), 405 nm. dalga boyunda absorbans ölçümü yapılarak belirlendi. Bu bileşiğin sarı renginin şiddeti, AChE aktivitesi ile doğru orantılıdır. İnhibisyon çalışmalarında, sentezlenen bileşiklerin tümü uygun çözücülerinde (suda çözünürler suda, çözünmeyenler DMSO'da) içinde çözülecek ve tampon çözelti (50 mM Tris-HCl, pH 8.0) ile gerekli konsantrasyonlara seyreltildi. 96-kuyucuklu plakalarda; 116 µL, 1.5 mM DTNB, 40 µL *EeAChE* (50 mM Tris-HCl, pH = 8.0, 0.1% (w/v) BSA içinde, son konsantrasyon 0,22 U/mL olacak şekilde), tüm bileşiklerin çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan örnek çözeltilerinin 20 µL' si ile 25 °C'da 15 dakika inkübe edildi. Süre sonunda kuyucuklara 24 µL, 15 mM asetiltiyokolin iyodür (substrat) çözeltisi eklenecek (son konsantrasyon 1,8 mM) ve 405 nm dalga boyunda, üç dakika boyunca 30 s aralıklarla absorbans ölçümü yapıldı. Negatif kontrol olarak deneme 20 µL kullanılan bileşiğin örnek çözeltisi yerine 20 µL tampon çözeltisi (50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 0.1 M NaCl ve 0.02 M $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ içeren) eklenerek absorbans ölçümü yapıldı. Pozitif kontrol olarak 20

μL galantamin çözeltisi (50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 0.1 M NaCl ve 0.02 M $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ içeren) ile absorbans ölçümü yapıldı. Enzimatik olmayan reaksiyonların varlığını tayin etmek üzere deneme 40 μL *EeAChE* (50 mM Tris-HCl, pH = 8.0, 0.1% (w/v) BSA içinde, son konsantrasyon 0,22 U/ml olacak şekilde) yerine 40 μL tampon çözelti (50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 0.1% (w/v) BSA içeren) kullanılarak tekrarlandı [42, 43].

Enzim inhibisyonu ise aşağıdaki denkleme göre hesaplandı;

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(\Delta A_{405} \text{ kontrol} - \Delta A_{405} \text{ örnek}) \Delta A_{405} \text{ kontrol}] \times 100$$

Bu denklemde belirtilen;

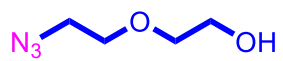
ΔA_{405} kontrol: Kontrol çözeltisinin 405 nm’de okunan absorbans değerini,

ΔA_{405} örnek: Örnek çözeltisinin 405 nm’de okunan absorbans değerini ifade etmektedir.

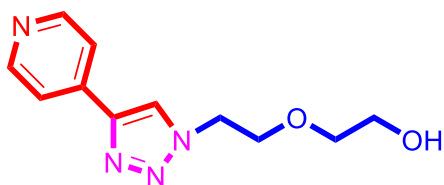
BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu tez çalışmasında öncelikle 2-(2-kloro-etoksi)-ethanol (**1**) bileşiğinin 4-etinil piridin ile *t*-BuOH:H₂O çözücüsü ortamında, CuSO₄.5H₂O katalizörlüğünde klik reaksiyonu ile **5** nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bu bileşiğin 4-nitroftalonitril ile reaksiyonundan **9** nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Son olarak ftalonitril bileşiğinin *n*-pentanol çözücüsünde, DBU varlığında siklotetramerizasyonu ile ftalosiyanın bileşikler sentezlenmiştir. Literatür araştırması sonucunda **5**, **9**, **9a-c** bileşiklerinin sentezleriyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında ¹H ve ¹³C NMR, FT-IR, MS ve elemental analiz verileri kullanılmıştır.

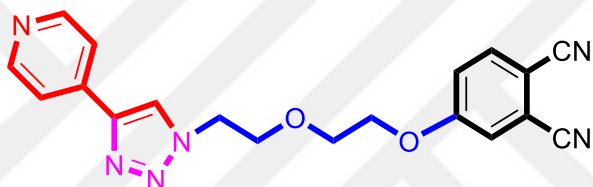
Çalışmada sentezlenen bileşikler;



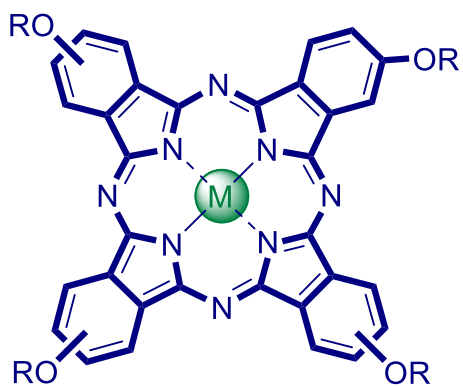
2-(2-azidoetoksi)etanol (1)



2-(2-(4-(piridinil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etanol (5)



4-(2-(2-(4-(piridinil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etoksi)ftalonitril (9)



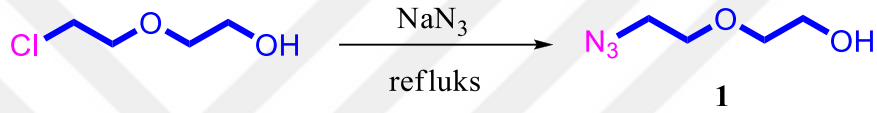
R=



M= 2H, Zn, Co
9a, 9b, 9c

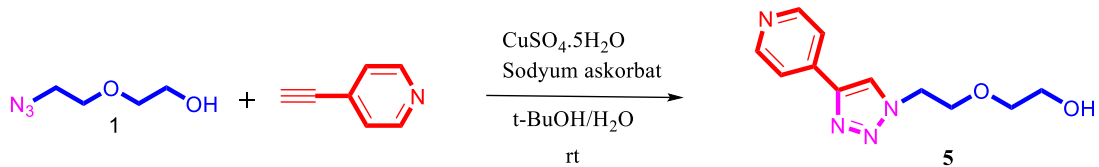
2-(2-Azido-Etoksi)- Etanol (**1**) 'e ait veriler

2-(2-kloro-etoksi)-etanol bileşiğinin su içerisinde 60 °C yağ banyosunda sodyum azid ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Reaksiyon sonucu oluşan safsızlıklar ekstraksiyon işlemiyle giderilmiştir. Sonuç olarak, renksiz yağimsı sıvı 2-(2-azido-etoksi)- etanol (**1**), 2.9 g, % 91 verimle elde edildi. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.76 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.70 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H, CH₂O), 3.61 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH₂O), 3.41 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH₂N₃), 2.01 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 72.5 (CH₂O), 70.2 (CH₂O), 61.9 (CH₂O), 50.8 (CH₂N₃).



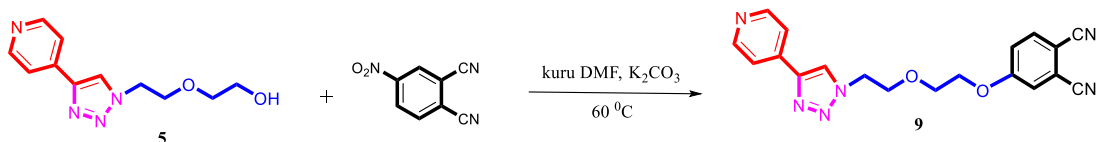
2-(2-(4-(piridinil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etanol (**5**)'e ait veriler

t-BuOH:H₂O çözücüsü ortamında, CuSO₄.5H₂O ve sodyum askorbat varlığında, 4-etinilpiridin.HCl ve 2-(2-azido-etoksi)-etanol (**1**) bileşikleri arasındaki oda sıcaklığındaki siklokatalizma reaksiyonu sonucu saflaştırma işlemlerinden sonra %74 verimle hedef bileşik 2-(2-(4-(piridinil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etanol (**5**) elde edilmiştir (Şekil 16). Reaksiyon esnasında ortamın renginin koyu yeşilen siyaha doğru değiştiği gözlemlendi. Molekülün yapısı FT-IR, NMR ve HRMS spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.61 (d, *J*=4 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=4 Hz, 2H), 4.64 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 4 Hz, 2H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.23, 145.18, 138.19, 122.53, 119.98, 72.66, 69.18, 61.54, 50.50. HRMS: (ESI, *m/z*) [M+H]⁺: 235.1005, [M+Na]⁺: 257.0805



4-(2-(2-(4-(piridinil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etoksi)ftalonitril (**9**) 'e ait veriler

2-(2-(4-(piridinil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etanol (**5**) ile 4-nitroftalonitrilin S_NAr tipi yer değiştirme reaksiyonundan ftalosiyanine geişimizi kolaylaştıracak olan ftalonitril türevi 9 nolu bileşiğin sentezi de kuru DMF ortamında, K_2CO_3 varlığında 60 °C de 96 saatte gerçekleştirildi. Ham ürün alümina kolondan kloroform ile elüe edilerek, %53 verimle saflaştırıldı (şekil 17). Saf ürünün yapısı FT-IR, NMR ve HRMS spektroskopisi ile belirlendi. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63 (br, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (br, 2H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 4 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 4 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 4 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 4 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 4 Hz, 2H). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.63, 150.31, 145.10, 138.01, 135.20, 122.38, 120.02, 119.48, 117.42, 115.50, 115.15, 107.66, 69.60, 69.19, 68.30, 50.50. HRMS: (ESI, m/z) $[M+H]^+$: 361.1621, $[M+Na]^+$: 383.1453



9a Nolu Metalsiz Ftalosiyanın Bileşiğinin e ait veriler

Tez çalışmasının bu basamağında periferel pozisyonlarda farklı gruplar içeren dört tane yeni metalsiz ftalosiyanınler sentezlenmiştir. Metalsiz ftalosiyanın bileşiklerinin sentezi için öncelikle Schlenk tüpü içerisine ftalonitril türevi **9** konulur, daha sonra DBU ve çözücü olarak n-pentanol içerisinde 160 °C de azot atmosferinde geri soğutucu altında bir gün kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi kağıt kromatografisi ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup yeşil renkli ham ürün karışımı alüminyum oksit yüklü kolondan $CHCl_3:CH_3OH$

karışımıyla elüe edilerek saflaştırıldı (Şekil 18). Ürünün yapısı FT-IR, NMR ve HRMS spektroskopisi ile karakterize edildi. Verim: 22 mg (% 15), E. N > 300 °C. IR (ATR), ν/cm^{-1} : 3286 (N-H), 3077 (Ar-H), 2918-2849 (Alif. C-H), 1608, 1562, 1473, 1456, 1426, 1343, 1323, 1280, 1238, 1112, 1095, 1014, 947, 818, 742, 715. ^1H -NMR (CDCl_3), (δ :ppm): 8.53 (bs, 8H, Ar-H), 8.33 (s, 4H, =C-H), 7.29-7.17 (m, 12H, Ar-H), 7.29 (bs, 4H, Ar-H), 7.17 (m, 4H, Ar-H), 4.78 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.15 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.06 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.75 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-O}$). ^{13}C -NMR (CDCl_3), (δ :ppm): 150.38, 150.31, 150.27, 145.40, 145.19, 139.29, 130.32, 124.12, 122.90, 120.01, 119.97, 116.03, 114.07, 69.87, 69.65, 62.66, 50.56. UV-Vis (DMF), $\lambda_{\text{maks}}(\log\epsilon)\text{nm}$: 703 (4.94), 670 (4.93), 644 (4.64), 611 (4.50), 341 (5.01). MALDI-TOF-MS m/z : 1443 $[\text{M}]^+$.

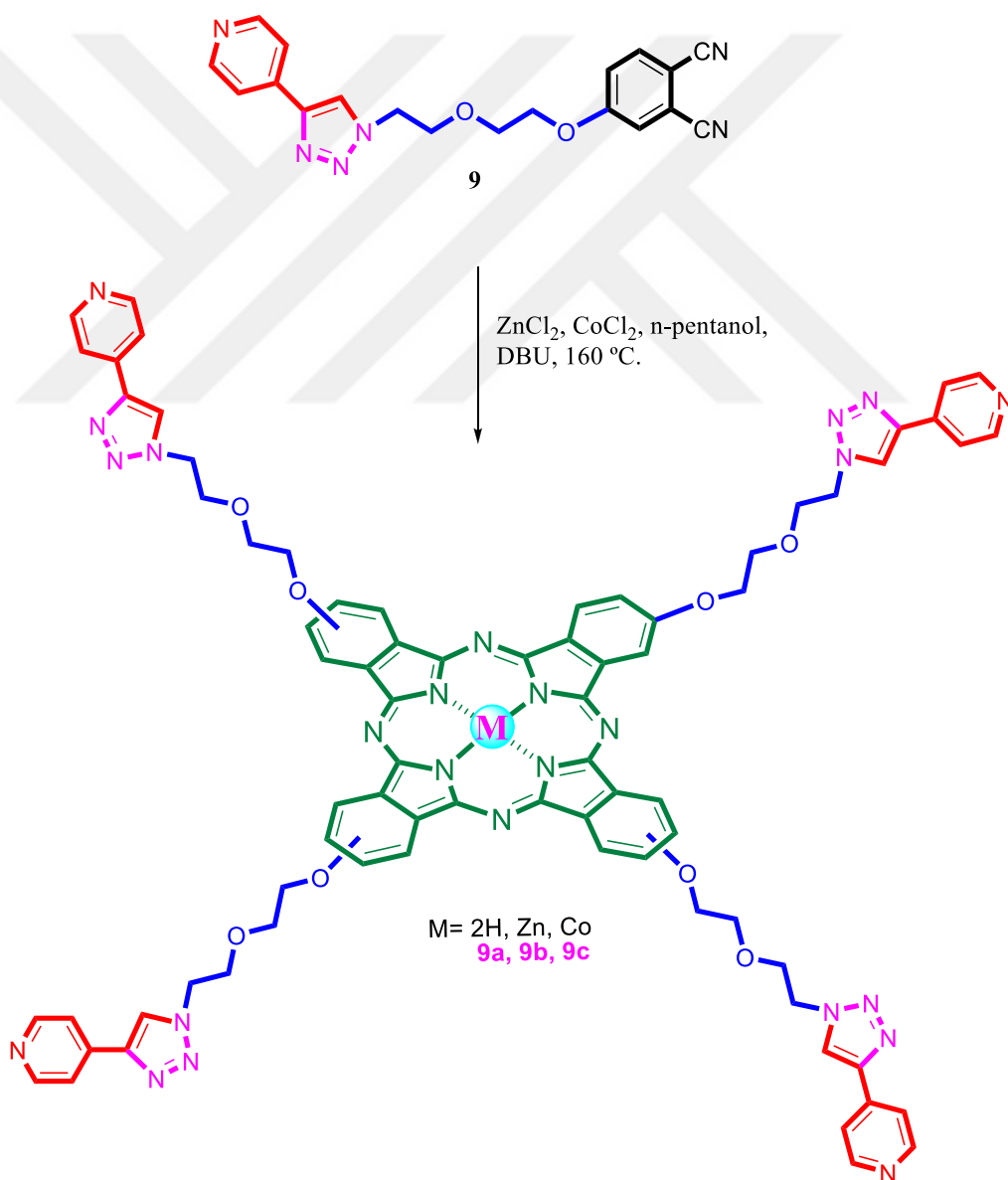
9b Nolu Çinko (II) ve **9c** Nolu Kobalt (II) Ftalosiyanın Bileşiklerine ait veriler

Çinko ve kobalt ftalosiyanın komplekslerinin sentezi, metalsiz ftalosiyanınlerde olduğu gibi **9** nolu ftalonitril türevlerinden yola çıkılarak aynı şartlar altında gerçekleştirildi. Tek fark ise reaksiyon ortamında çinko (II) ftalosiyanın kompleksinin sentezi için kuru $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, kobalt (II) ftalosiyanın kompleksinin sentezi için kuru CoCl_2 metal tuzları kullanıldı. Reaksiyonların ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Ham ürün karışımları alümina kolondan $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ çözücü sistemi vasıtasıyla saflaştırıldı. Saflaştırma işlemlerinden sonra çinko ftalosiyanın **9b**: %27, kobalt ftalosiyanın **9c**: %17 verimle elde edildi (Şekil 18). **9b** nolu Çinko (II) ftalosiyanın yapısı FT-IR, NMR ve HRMS ile **9c** Nolu kobalt (II) ftalosiyanın yapısı ise paramanyetik olduklarından dolayı FT-IR, HRMS ve UV-vis teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.

9b Nolu Çinko (II) Ftalosiyanın için; Verim: 28 mg (% 27), E. N > 300 °C. IR (ATR), ν/cm^{-1} : 3108 (Ar-H), 2954-2869 (Alif. C-H), 1607, 1561, 1486, 1452, 1393, 1364, 1336, 1279, 1218, 1116, 1089, 1056, 954, 815, 745. ^1H -NMR (DMSO-d_6), (δ :ppm): 8.93 (bs, 8H, Ar-H), 8.56 (bs, 12H, Ar-H), 7.80 (bs, 8H, Ar-H), 7.58 (bs, 4H, =C-H), 4.80 (bs, 8H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.61 (bs, 8H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.16 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{-O}$). ^{13}C -NMR (DMSO-d_6), (δ :ppm): 160.61, 152.99, 150.62, 144.48, 140.20, 138.44, 131.58, 131.48, 124.31, 123.76, 119.95, 118.12, 106.19, 69.53, 69.34, 68.37, 50.44. UV-Vis

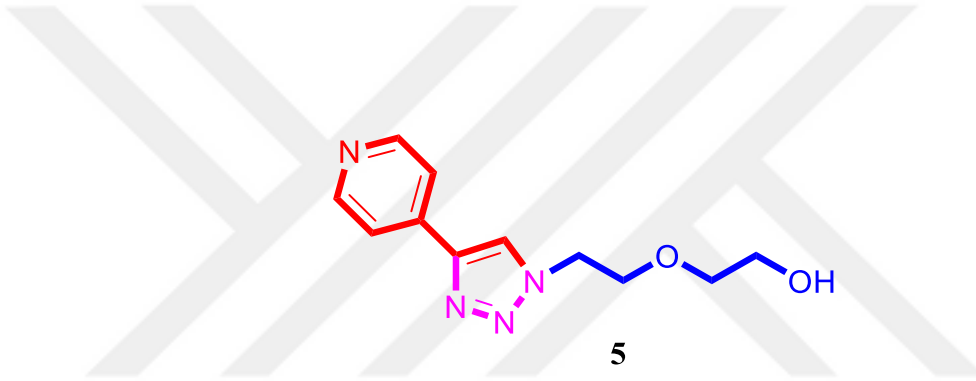
(DMF), $\lambda_{\text{maks}}(\log \epsilon)_{\text{nm}}$: 680 (4.97), 612 (4.34), 353 (4.70). MALDI-TOF-MS m/z : 1506 $[M]^+$.

9c Nolu Kobalt (II) Ftalosiyenin için; Verim: 18 mg (% 17), E. N > 300 °C. IR (ATR), ν/cm^{-1} : 3018 (Ar-H), 2918-2849 (Alif. C-H), 1608, 1562, 1519, 1480, 1455, 1409, 1337, 1281, 1228, 1118, 1093, 1063, 960, 817, 717. UV-Vis (DMF), $\lambda_{\text{maks}}(\log \epsilon)_{\text{nm}}$: 669 (5.04), 607 (4.60), 318 (5.30). MALDI-TOF-MS m/z : 1500 $[M]^+$.



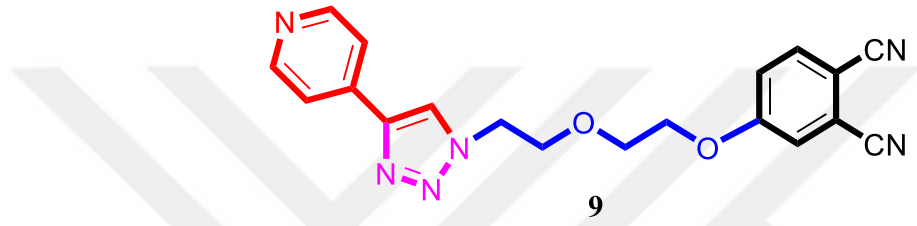
BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez kapsamında, ilk olarak çıkış bileşiği olan 2-(2-azido-etoksi)-etanol (**1**) bileşiğinin sentezi ilgili literatüre göre yapılmış ve elde edilen spektroskopik veriler literatürle uyum içerisinde [39]. **1** nolu bileşiğin, 4-etinilpiridin hidroklorid ile klik reaksiyonu incelenmiş ve literatürde bilinmeyen yeni 1,2,3-triazol halkasına sahip **5** nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.



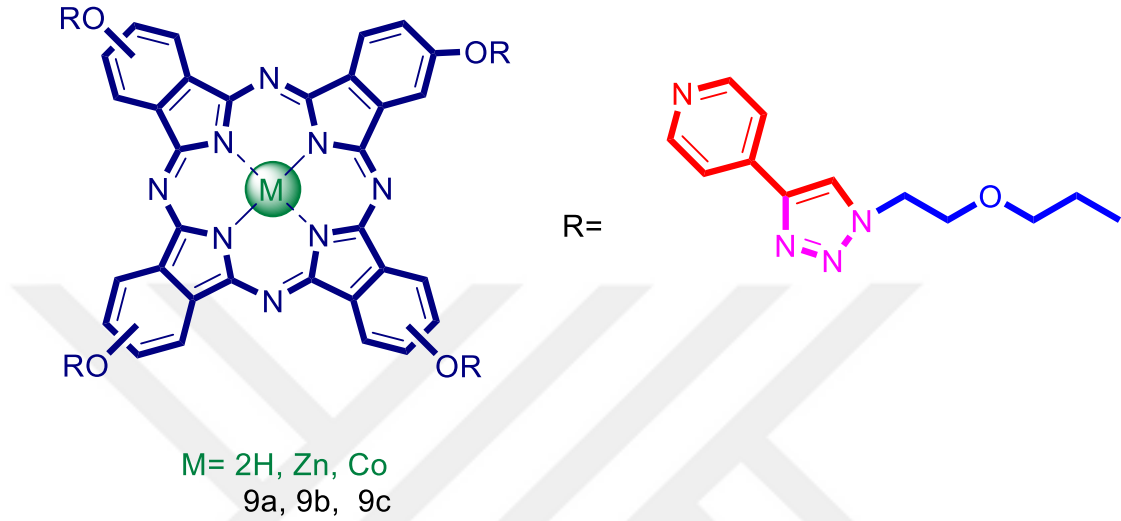
2-(2-(4-(piridinil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etanol (**5**) bileşiği, 2-(2-azido-etoksi)-etanol (**1**) ile 4-etinilpiridin hidroklorid arasındaki klik reaksiyonuyla literatürde bilinmeyen yeni 1,2,3-triazol halkasına sahip **5** nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiğin FT-IR spektrumunda da başlangıç bileşiğindeki azid grubu ortadan kayboldu. 1611 cm^{-1} deki sinyalin varlığı triazol halkasına ait $\text{N}=\text{N}$ çiftli bağı işaret etmektedir. Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda 8.18 ppm (1H) deki geniş singlet triazol halkasının varlığını göstermektedir. Piridin halkasına ait aromatik protonlar ise 8.61 (d, $J = 4\text{ Hz}$, 2H) ve 7.71 (d, $J = 4\text{ Hz}$, 2H) ppm'de rezonans oldukları görülmektedir. 4.64 ppm'deki triplet $-\text{CH}_2-\text{N}-$ protonuna, 3.95 ve 3.63 ppm'deki tripletler $-\text{CH}_2-\text{O}-$ protonlarına, 3.78 ppm'deki triplet ise $-\text{CH}_2-\text{OH}-$ protonuna ait sinyallerdir. ^{13}C -NMR (CDCl_3) spektrumunda aromatik halkaya ait 12 nolu kuaterner karbon atomları 122.5 ppm'de, 14/16 ve 13/17 nolu piridin halkasına ait aromatik karbonlar sırasıyla 150.2 ve 119.9 ppm'de rezonans olmuşlardır. Triazol halkasının kuaterner karbon atomuna ait sinyal

145.1 ppm'de, aromatik karbonu ise 138.1 ppm'de rezonans olmuştur. 72.6 ve 69.1 ppm'de (CH₂O) eterik karbon atomları görülmektedir. 61.5 ppm'deki sinyal CH₂OH karbon atomuna ait sinyaldir. Triazol halkasına komşu 6 nolu CH₂N karbonu ise 50.5 ppm'de rezonans olmuştur. Ayrıca, bu bileşiğin kütle spektrumunda [M+H]⁺: 235.1005, [M+Na]⁺: 257.0805 sinyallerinin varlığı önerilen yapıyı desteklemektedir. 2-(2-(4-(piridinil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etanol (5) bileşiğine ait FT-IR, ¹H / ¹³C-NMR ve HRMS spektrumları Ek 1.1-1.4'de verilmiştir.



9 nolu ftalonitril türevli bileşik, **5** nolu hidroksil grubu içeren bileşiklerin 4-nitroftalonitril ile S_NAr tipi yer değiştirme reaksiyonu ile hazırlanmıştır. Önce başlangıç bileşiği kuru DMF içerisinde çözüldü, daha sonra inert ortamda kuru K₂CO₃'ün eşit miktarlarda ortama ilavesi ile 60 °C de 4 gün karıştırılması sonucu sırası ile % 70, 88, 76, 53 verimlerle elde edilmiştir. Sentezleri gerçekleştirilen **9** nolu ftalonitril türevi bileşiğin FT-IR spektrumunda başlangıç bileşiğinde var olan -OH ve -NO₂ grubu gerilim titreşimlerinin kaybolması ve bunun yerine yapıda 2232.21 cm⁻¹ de -C≡N'e ait gerilim titreşiminin ortaya çıkması, sentezi gerçekleştirilen bileşiği IR spektrumu yönünden desteklemektedir. **9** nolu bileşiklerin ¹H-NMR spektrumunda başlangıç maddesi olan **5** nolu bileşiğe kıyasla aromatik bölgedeki sinyallerinin arttığı gözlenmiştir. **9** nolu bileşiğin aromatik bölgesinde başlangıç bileşiği **5**'e kıyasla üçer tane fazladan sinyaller gözlenmiştir. Bu sinyaller 7.22 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 4 Hz, 1H) ve bir ptoronda 7.62-7.66 multiple sinyal içerisinde. Yapıda aromatik protonlara ait sinyallerin artması sentezlenen ftalonitril türevi bileşiğin yapısını ¹H-NMR spektrumu verisiyle desteklenmiştir. **9** nolu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda 115.15 ve 115.50 ppm' de C≡N grubunun karbon atomlarına ait piklerinin çıkması yapıları ¹³C-NMR spektrumu açısından desteklemektedir. Ayrıca **9** nolu bileşik için Q-TOF LC/MS (ES⁺) tekniğiyle alınan kütle spektrumunda

361.1621 $[M+H]^+$ da moleküler iyon pikinin gözlenmiş olması önerilen yeni bileşiğin yapısını kütle spektrumu yönünden desteklemektedir. Bileşiğe ait FT-IR, 1H / ^{13}C -NMR ve HRMS spektrumları Ek’de verilmiştir.



9a nolu periferel tetra süstitüe metalsiz ftalosiyenin, **9** nolu dinitril türevi bileşiğin direk siklotetramerizasyonu ile hazırlanmıştır. **9** Nolu dinitril türevi bileşik n-pentanol içerisinde, azot atmosferinde ve DBU kullanılarak 160 °C de 1 gün karıştırılması ile periferel tetra süstitüe metalsiz ftalosiyenin bileşiği **9a** sentezlenmiştir. Metalsiz ftalosiyenin bileşiğinin FT-IR spektrumunda **9** nolu ftalonitril türevi bileşiğe ait 2232 cm^{-1} deki $C\equiv N$ gerilim titreşiminin kaybolması ve **9a** nolu ftalosiyenin halkasında 3286 cm^{-1} ’de N-H gerilme titreşiminin görülmesi tetramerizasyon reaksiyonu ile sentezlenen metalsiz ftalosiyenin bileşiğinin oluştuğunun bir kanıtıdır. **9a** bileşiği ile ftalonitril bileşiği **9**’un 1H -NMR spektrumları arasında çok fazla fark gözlenmemekte olup değerler şöyledir. Aromatik protonlar; $\delta = 8.53$ (bs, 8H, Ar-H), 8.33 (s, 4H, $=C-H$), $7.29-7.17$ (m, 12H, Ar-H), 7.29 (bs, 4H, Ar-H), 7.17 (m, 4H, Ar-H), alifatik protonlar; $\delta = 4.78$ (m, 8H, CH_2-N), 4.15 (m, 8H, CH_2-O), 4.06 (m, 8H, CH_2-O), 3.75 (m, 8H, CH_2-O). Metalsiz ftalosiyenin bileşiği **9a** için 1HNMR spektrumunda ftalosiyenin çekirdeğindeki karakteristik –NH protonlarının gözlenmemesi agregasyon sebebiyle olabilir [44]. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda, **9** nolu bileşiğin $C\equiv N$ grubuna ait 115.15 ve 115.50 ppm ’ deki karbon atomlarına ait sinyallerin kaybolması ve diğer karbon

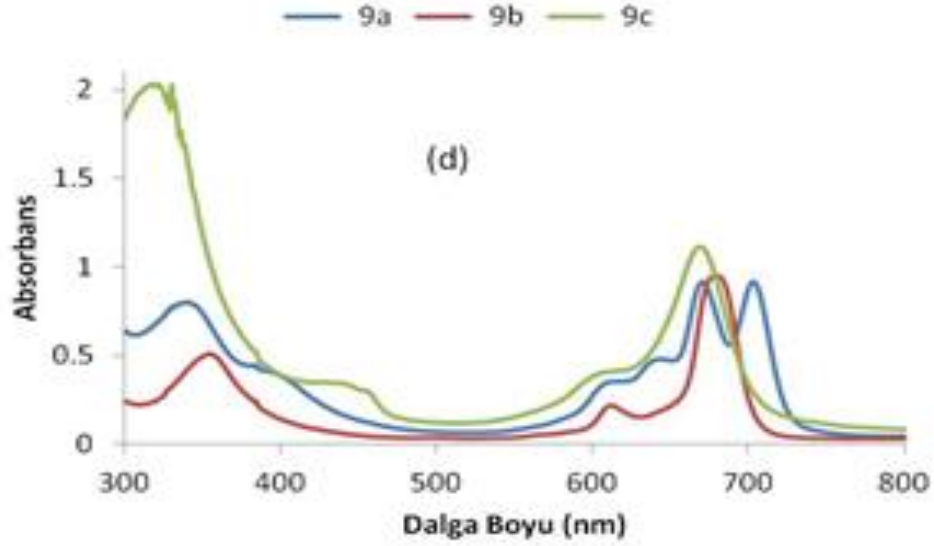
atomlarına ait rezonansların $\delta = 150.38, 150.31, 150.27, 145.40, 145.19, 139.29, 130.32, 124.12, 122.90, 120.01, 119.97, 116.03, 114.07, 69.87, 69.65, 62.66, 50.56$ ppm'de ortaya çıkması sentezlenen bileşiğin yapısını desteklemektedir. **9a**'nın kütle spektrumu MALDI-TOF tekniği ile alınmıştır ve $1443 [M]^+$ 'de moleküler iyon piki gözlemlenmiştir. Bu değer önerilen yapıyı kütle spektroskopisi yönünden desteklemektedir. Bileşiğe ait FT-IR, $^1H / ^{13}C$ -NMR ve HRMS spektrumları Ek'de verilmiştir.

Periferal tetra sübstitüe çinko ftalosiyanın **9b**, dinitril türevi **9** nolu bileşikğin n-pentanol içerisinde, azot atmosferinde kuru $Zn(CH_3COO)_2$ ve DBU varlığında direk siklotetramerizasyonu sonucu $160\text{ }^\circ C$ de sentezlenmişlerdir. Bu bileşiğin FT-IR spektrumunda **9** nolu ftalonitril türevi bileşiğe ait 2232 cm^{-1} deki $C\equiv N$ gerilim titreşiminin FT-IR spektrumunda görülmemesi, tetramerizasyon sonucu hedef bileşik **9b**'nin oluştuğunu göstermektedir. Çinko kompleksinin 1H -NMR spektrumu ile ftalonitril başlangıç bileşiğinin 1H -NMR spektrumu ile ftalonitril başlangıç bileşiğinin 1H -NMR spektrumları arasında fazla fark yoktur. Bu bileşiklerin aromatik protonlarına ait pikler $9.0\text{-}7.5$ ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumunda başlangıç bileşiğindeki $C\equiv N$ grubuna ait karbon rezonanslarının kaybolması önerilen yapıyı desteklemektedir. **9** nolu dinitril türevleri üzerinden sentezlenen periferal tetrasübstitüe çinko ftalosiyanın kütle spektrumu MALDI-TOF tekniği ile alınmıştır. **9b** nolu çinko ftalosiyanın bileşiğinin kütle spektrumunda $1506 [M]^+$ moleküler iyon piki gözlemlenmiştir. Bu değer önerilen yeni bileşiğin yapısını MS yönünden desteklemektedir. Bileşiğe ait FT-IR, $^1H / ^{13}C$ -NMR ve HRMS spektrumları Ek'de verilmiştir.

9c nolu kobalt kompleksinin paramanyetik özelliğinden dolayı NMR spektrumu alınamamıştır [44]. Bu bileşiğin MALDI-TOF ile alınmış kütle spektrumunda $1500 [M]^+$ moleküler iyon piki gözlemlenmiştir. Bu değer önerilen yeni bileşiğin yapısını MS yönünden desteklemektedir. Bileşiğe ait FT-IR, ve HRMS spektrumları Ek de verilmiştir.

Sentezleri gerçekleştirilen **9a, 9b, 9c** nolu ftalosiyanınların UV-Vis spektrumları oda sıcaklığında DMF içerisinde alınmıştır (Şekil 36). **9a, 9b, 9c** nolu ftalosiyanınların

UV-Vis spektrumlarında Q bantları **9a** için dublet olarak 703 ve 670 nm’de, **9b** ve **9c** için singlet olarak sırası ile 680 ve 669 nm’de ortaya çıkmıştır. Ayrıca **9a**, **9b**, **9c** nolu ftalosiyanınların UV-Vis spektrumlarındaki B bantları ise sırası ile 341, 353, 318 nm’de gözlemlenmiştir.



Şekil 16. **9a**, **9b**, **9c** nolu ftalosiyanınların UV-Vis spektrumları

Bu tez çalışmasının uygulama basamağında sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi üzerine inhibisyon etkileri incelenmiştir. AChE aktivitesi spektrofotometrik olarak modifiye Ellman yöntemi kullanılarak belirlendi [41]. Bu amaçla enzim aktiviteleri üzerine inhibisyon etkisi gösteren maddeler için IC_{50} değerleri tespit edilmiştir. İncelemede günümüzde de Alzheimer ilacı olarak kullanılan takrin, rivastigmin ve neostigmin referans olarak kullanıldı. Sonuç grafikleri IC_{50} değerleri için Ek te verilmiştir. Sentezlenen tüm öncül bileşikler ve ftalosiyanınlar için AChE enzimini 11.9-132.9 nM aralığında olup düşük nanomolar düzeydeki IC_{50} değerlerine sahip olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlara göre en zayıf inhibitör **5** nolu bileşik iken en güçlü inhibitör **9c** bileşiğidir. Her üç pozitif AChE inhibitörü bu enzimi sırasıyla 190, 3030 ve 136 nM gibi IC_{50} değerleri ile inhibe etmektedir (Tablo 1).

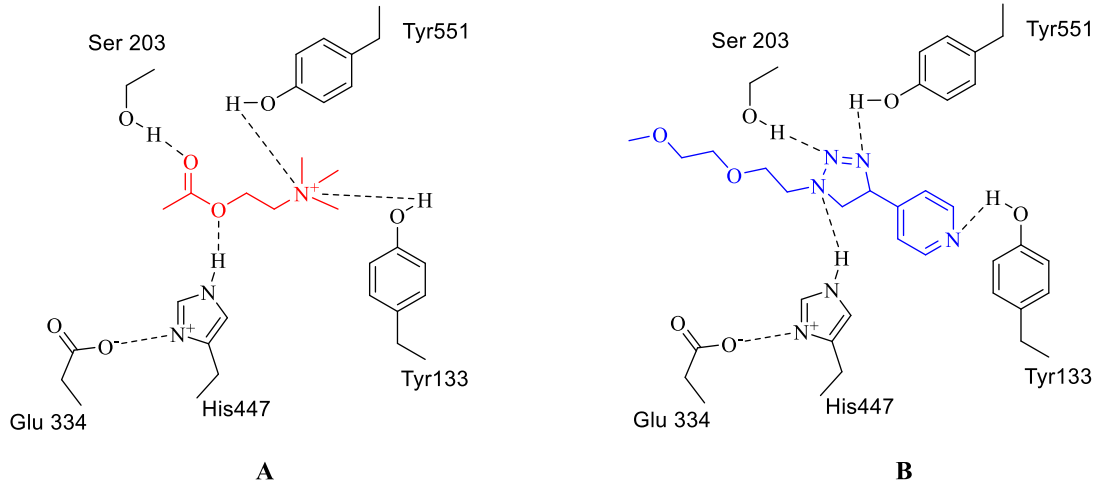
Tablo 1. Sentezlenen tüm bileşiklerin IC₅₀ değerleri

Bileşik No	IC ₅₀ değeri (nM) ^{a,b}
5	132.9 ± 1.15
9	101.8 ± 1.02
9a	13.3 ± 0.08
9b	13.8 ± 0.08
9c	11.9 ± 0.06
Takrin ⁴⁶	190
Rivastigmin ⁴⁶	3030
Neostigmin ⁴⁵	136

a : AChE için 50% inhibitör konsantrasyonu, üç denemenin ortalaması

b : Üç farklı denemeye göre hata oranı 2-5 %.

Takrin, rivastigmin ve neostigmin ile kıyaslandığında, bu bileşikler AChE enzimini çok iyi derecede inhibe etmişlerdir. AChE enzimi katalitik aktif bölge (CAS) ve periferik anyonik bölge (PAS) olmak üzere iki aktif uç kısma sahiptir. Kolinesterazlar için referans olarak kullanılan ilaçların yapısı göz önüne alındığında, yeni bileşiklerdeki fonksiyonel gruplarla oldukça benzerdir. Sentezlenmiş bileşiklerde bulunan piridin ve triazol halkasının azot atomları ile AChE enziminin aktif bölgesi arasında hidrojen bağları oluşumuyla enzimin inhibe edildiği düşünülmektedir. Enzimin inhibisyonu için önerilen mekanizma Şekil 17’de verilmiştir [45,47].



A: AChE enziminin aktif bölgesiyle, asetilkolinin bağlanma modeli.
 B: Ftalosiyanın türevlerinin AChE enzime tahmini bağlanma modeli.

Şekil 17. AChE enziminin inhibisyonu için önerilen mekanizma [45-47]

Sonuç olarak tüm bileşikler nanomolar seviyede AChE enzimini inhibe etmişlerdir. Fakat bu bileşikler arasında en iyi inhibisyonu **9c** nolu bileşik göstermiştir. Bu değerler dikkate alınarak sentezlemiş olduğumuz bileşikler Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejenaratif hastalıkların tedavisinde kullanılabılme potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR

- [1] Sorokin, A. B., (2013), Phthalocyanine Metal Complexes in Catalysis, *Chemical Reviews*, 113, 8152-8191.
- [2] Carvalho da Silva, F., Carmo Cardoso, F. M, Ferreira, P. G., Ferreira, V. F., (2014), Biological Properties of 1H-1,2,3- and 2H-1,2,3-Triazoles, *Chemistry of 1,2,3-triazoles*, 117-165.
- [3] Haldón, E., Nicasio, M. C., & Pérez, P. J. (2015). Copper-catalysed azide-alkyne cycloadditions (CuAAC): an update. *Organic and Biomolecular Chemistry* , 13 (37), 9528-9550.
- [4] Halay, E. 2014. 1,4-Disubstitüe-1,2,3-Triazol Halkası İçeren Pürin ve Pirimidin Esaslı Yeni Nükleozitlerin Klik Reaksiyonu Yoluyla Sentezi. Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik, ABD, Doktora Tezi.
- [5] Jliaia, I., Meganem, F., Herscovici, J., & Girard, C. (2009). “Flash” Solvent-free Synthesis of Triazoles Using a Supported Catalyst. 14 (1), 528-539.
- [6] Tang, W., & Becker, M. L. (2014). “Click” reactions: a versatile toolbox for the synthesis of peptide-conjugates. *Chemical Society Reviews* (20), 7013-7039.
- [7] Kim, W. G., Kang, M. E., Lee, J. B., Jeon, M. H., Lee, S., Lee, J., et al. (2017). Nickel-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition To Access 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles in Air and Water. *Journal of the American Chemical Society* , 139 (35), 12121-12124.
- [8] Zhang, L., Chen, X., Xue, P., Sun, H. H., Williams, I. D., Sharpless, K. B., et al. (2005). Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *Journal of the American Chemical Society* , 127 (46), 15998-15999.
- [9] Ziarani, G. M., Hassanzadeh, Z., Gholamzadeh, P., Asadi, S., & Badiei, A. (2016). Advances in Click Chemistry for the Silica based Material Construction. *RSC Advances* , 6 (26), 21979-22006.
- [10] Liang, L., & Astruc, D. (2011). The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) “click” reaction and its applications. An overview. *Coordination Chemistry Reviews* (255), 20933-2945.

- [11] Devaraj, N. K., & Collman, J. P. (2007). Copper Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions on Solid Surfaces: Applications and Future Directions. *QSAR & Combinatorial Science*, 26 (11-12), 1253-1260.
- [12] Griffiths, P. R., & De Haseth, J. A. (2007). *Fourier transform infrared spectrometry*. John Wiley & Sons.
- [13] Maddila, S., Pagadala, R., & Jonnalagadda, S. B. (2013). 1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic approaches and the biological activity. *Letters in Organic Chemistry*, 22, 693-714.
- [14] Baumann, M., Baxendale, I. R., Ley, S. V., & Nikbin, N. (2011). An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 7, 442-495.
- [15] Boren, B. C., Narayan, S., Rasmussen, L. K., Zhang, L., Zhao, H., Lin, Z., et al. (2008). Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, 130 (28), 8923-8930.
- [16] Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L., Sharpless, K. B., et al. (2005). Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, 127 (1), 210-216.
- [17] Shelke, G., Rao, K., Jha, M., Cameron, T. S., & Kumar, A. (2015). Microwave-Assisted Catalyst-Free Synthesis of Substituted 1,2,4-Triazoles. *Synlett*, 26 (3), 404-407.
- [18] Tam, A., Armstrong, I. S., & Cruz, T. E. (2013). Multicomponent Synthesis of 1-Aryl 1,2,4-Triazoles. *Organic Letters*, 15 (14), 3586-3589.
- [19] Huang, H., Guo, W., Wu, W., Li, C.-J., & Jiang, H. (2015). Copper-Catalyzed Oxidative C(sp³)-H Functionalization for Facile Synthesis of 1,2,4-Triazoles and 1,3,5-Triazines from Amidines. *Organic Letters*, 17, 2894-2897.
- [20] Alvarez, R., Velázquez, S., San-Félix, A., Aquaro, S., Clercq, E. D., Pemo, C.-F., et al. (1994). 1,2,3-Triazole-[2,5,-Bis-0-(tert-butyl dimethylsilyl)-/?-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5'-(4"-amino-1",2"-oxathiole 2",2"-dioxide) (TSAO) Analogues: Synthesis and Anti-HIV-1 Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37 (24), 4185-4194.
- [21] Ibrahim, D. A. (2009). Synthesis and biological evaluation of 3,6-disubstituted [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as a novel class of potential anti-tumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (7), 2776-2781.
- [22] Ouahrouch, A., Taourirte, M., Schols, D., Snoeck, R., Andrei, G., Engels, J. W., et al. (2016). Design, Synthesis, and Antiviral Activity of Novel Ribonucleosides of 1,2,3-Triazolylbenzyl-aminophosphonates. *Archiv der Pharmazie*, 349 (1), 30-41.

- [23] Boz, E., & Tüzün, N. Ş. (2013). Reaction mechanism of ruthenium-catalyzed azidealkyne cycloaddition reaction: A DFT study. *Journal of Organometallic Chemistry* , 724, 167-176.
- [24] Sarigol, D., Uzgoren-Baran, A., Tel, B. C., Somuncuoglu, E. I., Kazkayasi, I., Ozadali-Sari, K., et al. (2015). Novel thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles derived from naproxen with analgesic/anti-inflammatory properties: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* , 23, 2518-2528.
- [25] Shaikh, M. H., Subhedar, D. D., Nawale, L., Sarkar, D., Khan, F. A., Sangshetti, J. N., et al. (2015). 1,2,3-Triazole derivatives as antitubercular agents: synthesis, biological evaluation and molecular docking study. *MedChemComm* , 6, 1104-1116.
- [26] Mady, M. F., Awad, G. E., & Jørgensen, K. B. (2014). Ultrasound-assisted synthesis of novel 1,2,3-triazoles coupled diaryl sulfone moieties by the CuAAC reaction, and biological evaluation of them as antioxidant and antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* , 84, 433-443.
- [27] Dheer, D., Singh, V., & Shankar, R. (2017). Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chemistry* (71), 30-54.
- [28] Sorokin, A. B. (2013). Phthalocyanine Metal Complexes in Catalysis. *Chemical Reviews* , 113 (10), 8152-8191.
- [29] Biyiklioglu, Z., Ozturk, I., Arslan, T., Tunçel, A., Ocakoglu, K., Hosgor-Limoncu, M., et al. (2019). Synthesis and antimicrobial photodynamic activities of axially {4-[(1E)-3-oxo-3-(2-thienyl)prop-1-en-1-yl]phenoxy} groups substituted silicon phthalocyanine, subphthalocyanine on Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Dyes and Pigments* , 166, 149-158.
- [30] Biyiklioglu, Z., Arslan, T., Alawainati, F. A., Manaa, H., Jaffar, A., & Henari, F. Z. (2019). Comparative nonlinear optics and optical limiting properties of metallophthalocyanines. *Inorganica Chimica Acta* (486), 345-351.
- [31] Arslan, T., Biyiklioglu, Z., & Şentürk, M. (2018). The synthesis of axially disubstituted silicon phthalocyanines, their quaternized derivatives and first inhibitory effect on human cytosolic carbonic anhydrase isozymes hCA I and II. *RSC Advances* , 8 (19), 10172-10178.
- [32] Çakır, D., Arslan, T., & Biyiklioglu, Z. (2015). Effect of substituent position and metal type on the electropolymerization properties of chalcone substituted metallophthalocyanines. *Dalton Transactions* , 44 (48), 20859-20866.

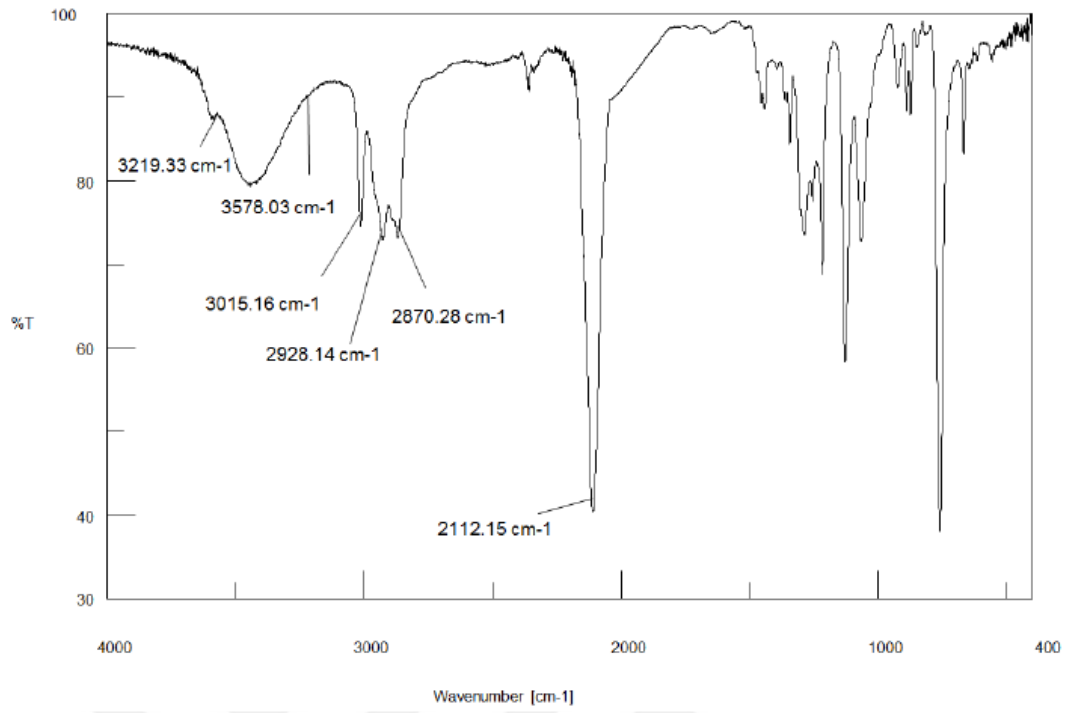
- [33] Chen, X., Thomas, J., Gangopadhyay, P., Norwood, R. A., Peyghambarian, N., & McGrath, D. V. (2009). Modification of Symmetrically Substituted Phthalocyanines Using Click Chemistry: Phthalocyanine Nanostructures by Nanoimprint Lithography. *Journal of the American Chemical Society* (131), 13840-13843.
- [34] Novakova, V., Zimcik, P., Miletin, M., Kopecky, K., & Ivinová, J. (2010). A phthalocyanine–mestranol conjugate for photodynamic therapy prepared via click chemistry. *Tetrahedron Letters*, 51 (7), 1016-1018.
- [35] Hong, S.-M., Son, H., & Park, J. S. (2018). Preparation and electrochemical properties of cobalt-phthalocyanine-decorated Fe₃O₄ nanoparticles. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 22 (7), 611-618.
- [36] Venkata, P. K., Jun, W., Shuguang, D., & Luis, E. (2015). High and selective CO₂ adsorption by a phthalocyanine nanoporous polymer. *Journal of Materials Chemistry A* (3), 10284-10288.
- [37] Yoshiyama, H., Shibata, N., Sato, T., Nakamura, S., & Toru, T. (2008). Synthesis of covalently linked binuclear clamshell phthalocyanine by double-click reaction. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 6 (24), 4498-5001.
- [38] Mert Sevim, A., Özçeşmeci, İ., & Gül, A. (2013). Synthesis and photophysical properties of a novel ethynyl zinc(II) phthalocyanine and its functionalized derivative with click chemistry. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* (17), 540-547.
- [39] Aucagne, V., Valverde, I. E., Marceau, P., Galibert, M., Dendane, N., Delmas, A. F., (2014) “Towards the Simplification of Protein Synthesis: Iterative Solid-Supported Ligations with Concomitant Purifications”, *Angewandte Chemie International Edition*, 51, 11320-11324.
- [40] Armarego, W.L.F., Perrin, D.D., *Purification of Laboratory Chemicals*, 1996.
- [41] Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., Featherstone, R. M. 1961. “A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity”, *Biochemical Pharmacology*. 7, 88-95.
- [42] Zilbeyaz K, Stellenboom N, Guney M, Oztekin A, Senturk M. (2018) Effects of aryl methanesulfonate derivatives on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 32, 22210-22213.
- [43] Cavdar, H., Senturk, M., Guney, M., Durdagi, S., Kayik, G., Supuran, C.T., Ekinci, D. (2019) “Inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase with uracil derivatives: kinetic and computational studies”, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34 (1), 429-437.

- [44] Bayrak, R., Akçay, H.T., Bıyıklıoğlu, Z., Degirmencioglu, I. (2016) "Substituted phthalocyanines and their electropolymerization properties", *Synthetic Metals*, **220**, 643–652.
- [45] Arslan, T. Cakir, N. Keles, T. Biyiklioglu, Z. Senturk, M. (2019) "Triazole substituted metal-free, metallo-phthalocyanines and their water soluble derivatives as potential cholinesterases inhibitors: Design, synthesis and in vitro inhibition study". *Bioorg. Chem.* **90**, 103100.
- [46] Arslan, T. Ceylan, M. B. Baş, H. Biyiklioglu, Z. Senturk, M. (2019) "Design, Synthesis, Characterization of Peripherally Tetra Pyridine-Triazole Substituted Phthalocyanines and Their Inhibitor Effects on Cholinesterases (AChE/BChE) and Carbonic Anhydrases (hCA I, II and IX)", *Dalton Transaction*, doi.org/10.1039/C9DT03897C.
- [47] Rosenberry, T.L. Brazzolotto, X. Macdonald, I.R. Wandhammer, M. Trovaslet-Leroy, M. Darvesh, S. Nachon, F. (2017) "Comparison of the Binding of Reversible Inhibitors to Human Butyrylcholinesterase and Acetylcholinesterase: A Crystallographic, Kinetic and Calorimetric Study"., *Molecules*, **22**, 2098–2119.

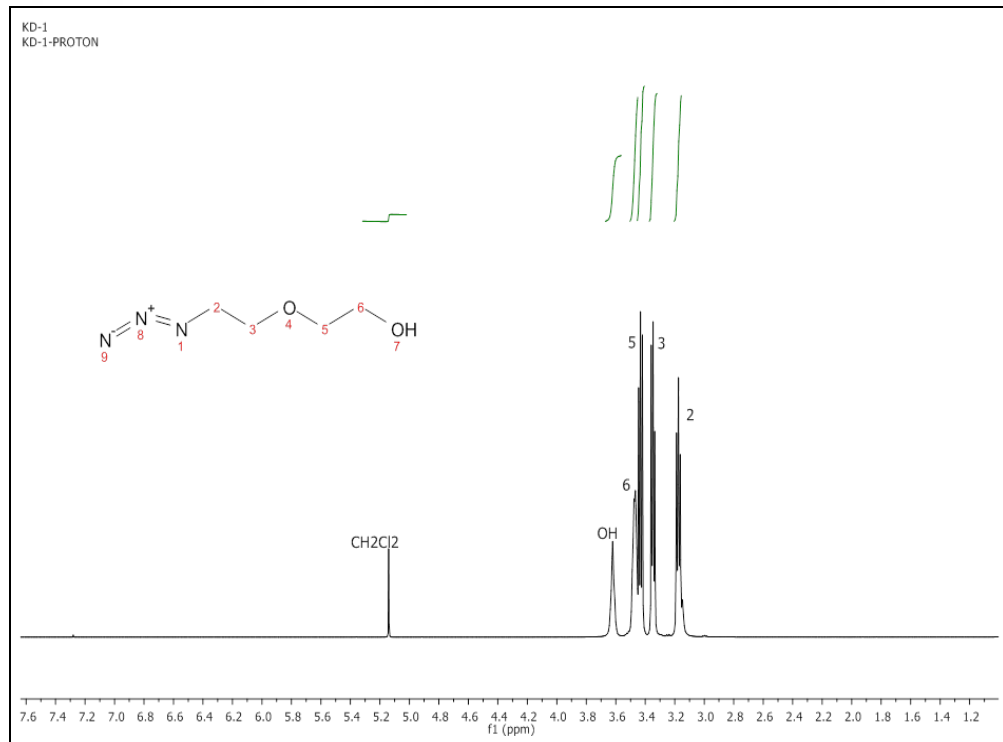
EKLER

FT-IR, ^1H / ^{13}C NMR, MS

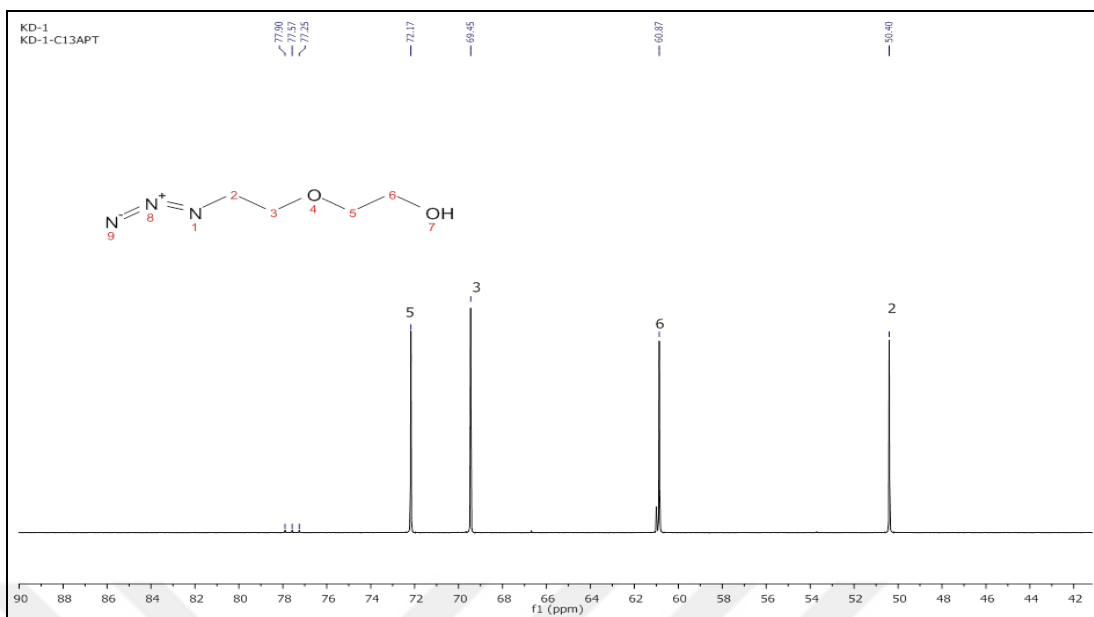




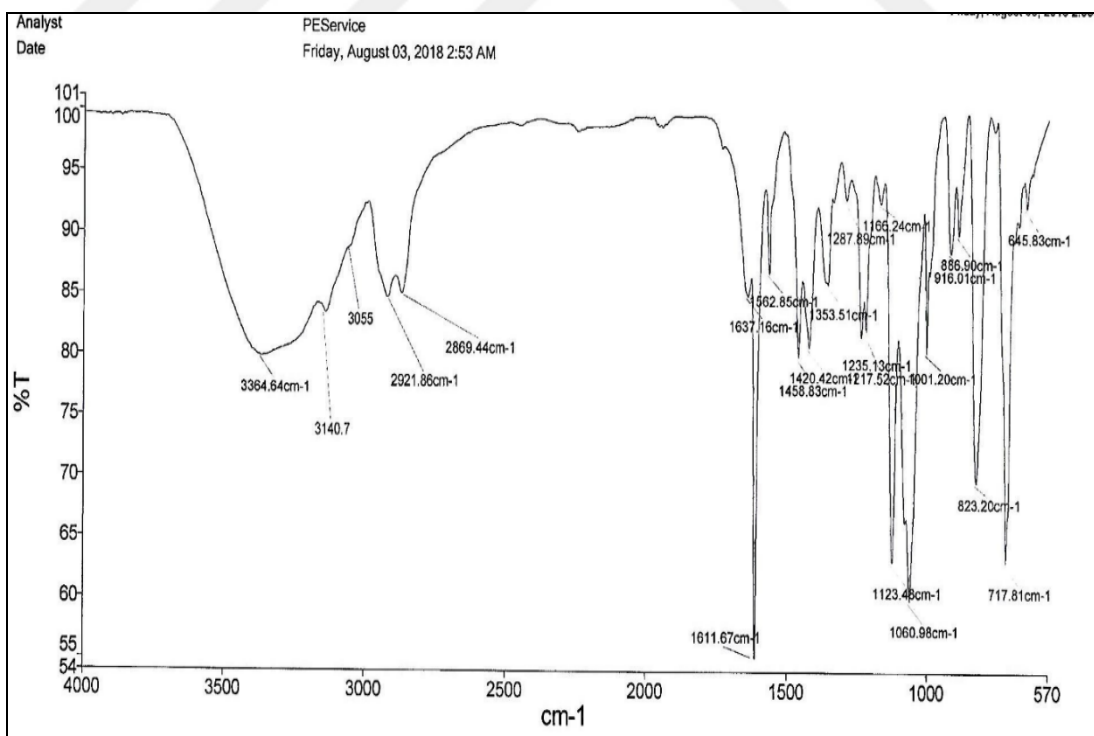
1 nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



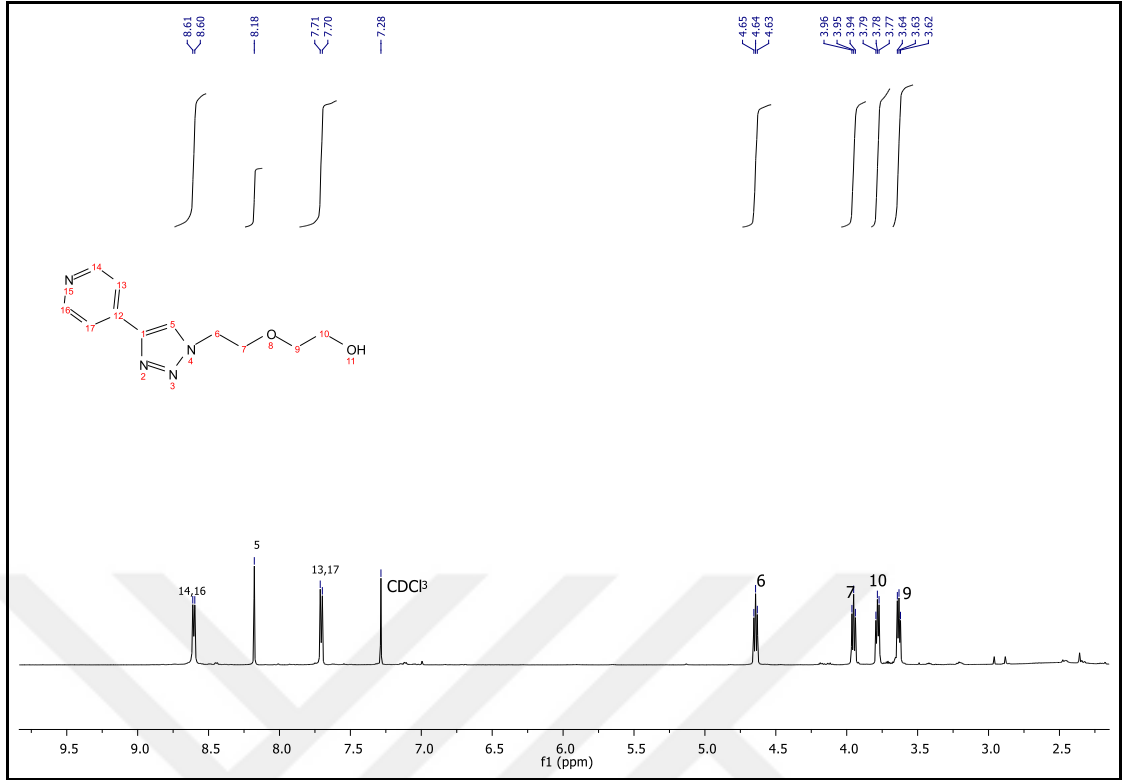
1 nolu bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



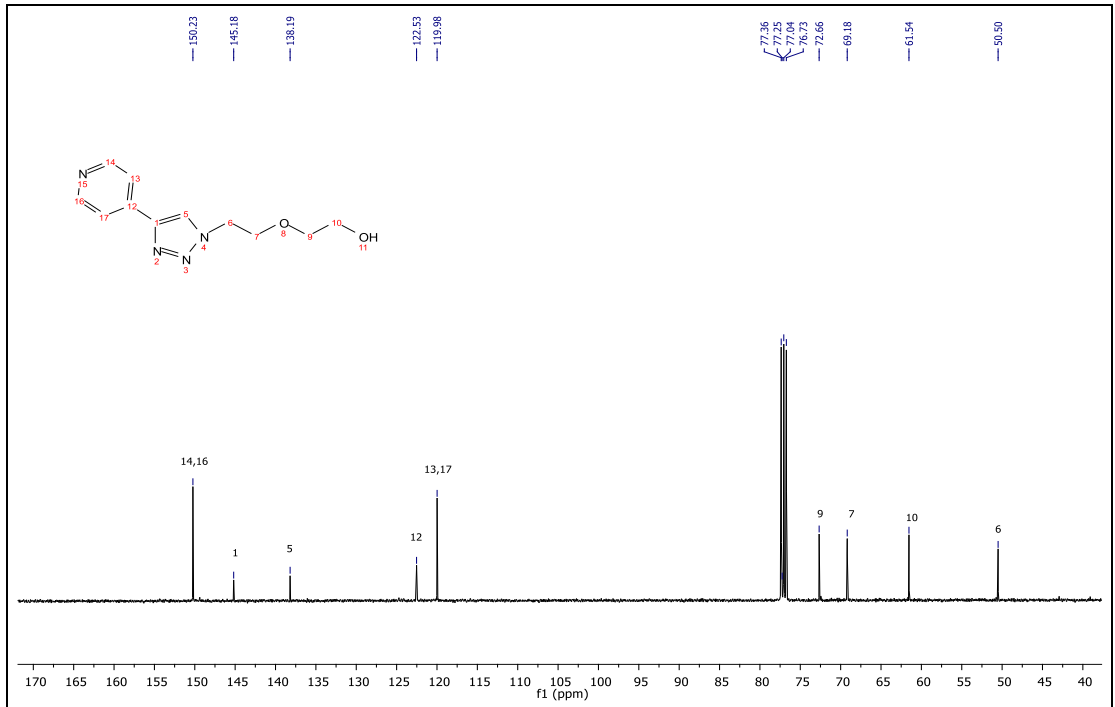
1 nolu bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu



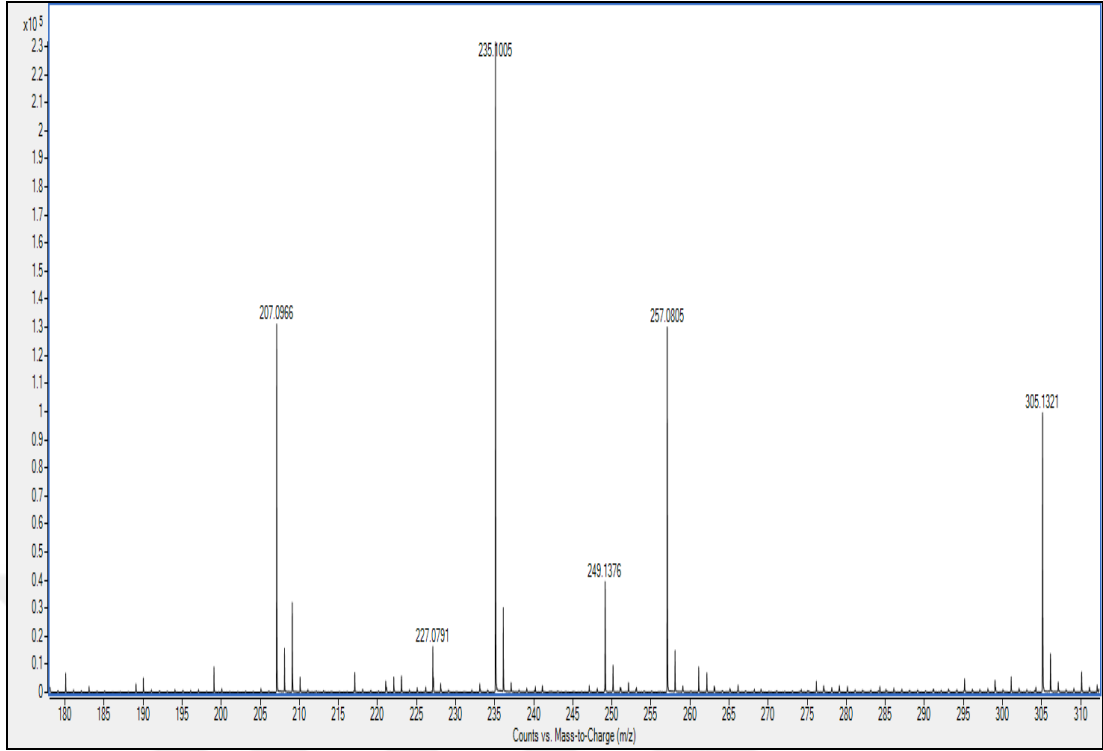
5 nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



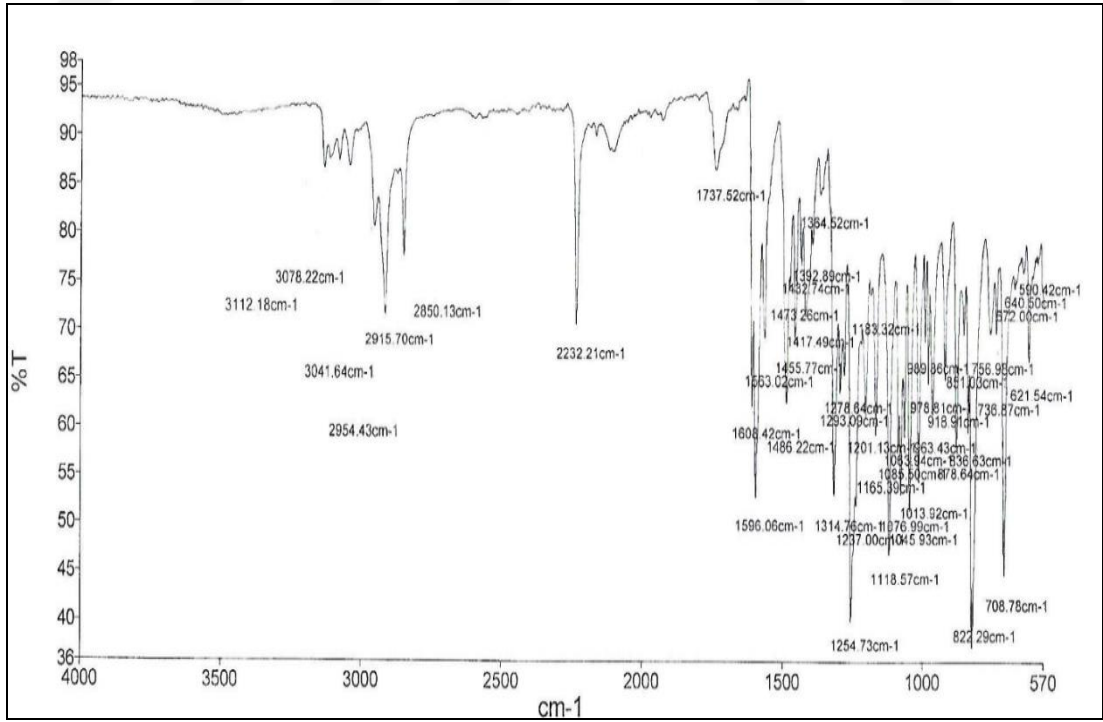
5 nolu bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



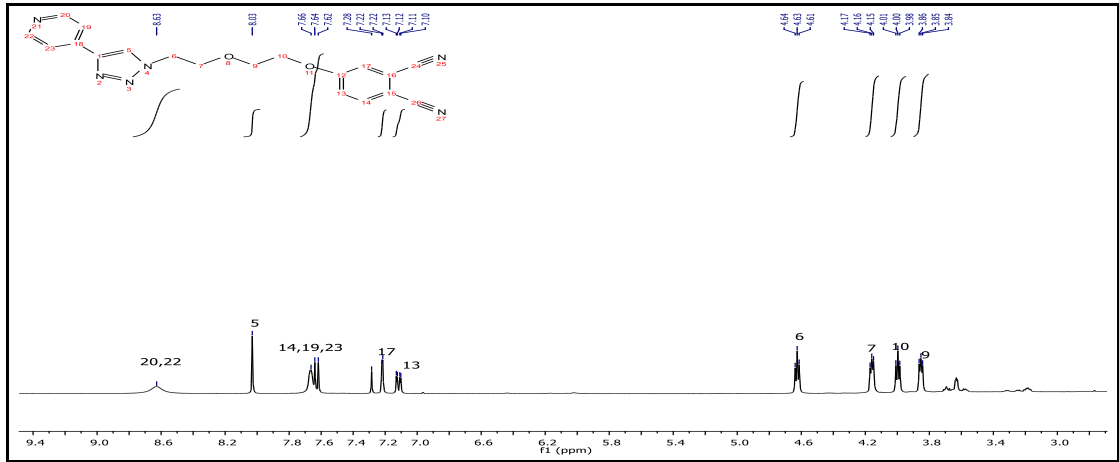
5 nolu bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu



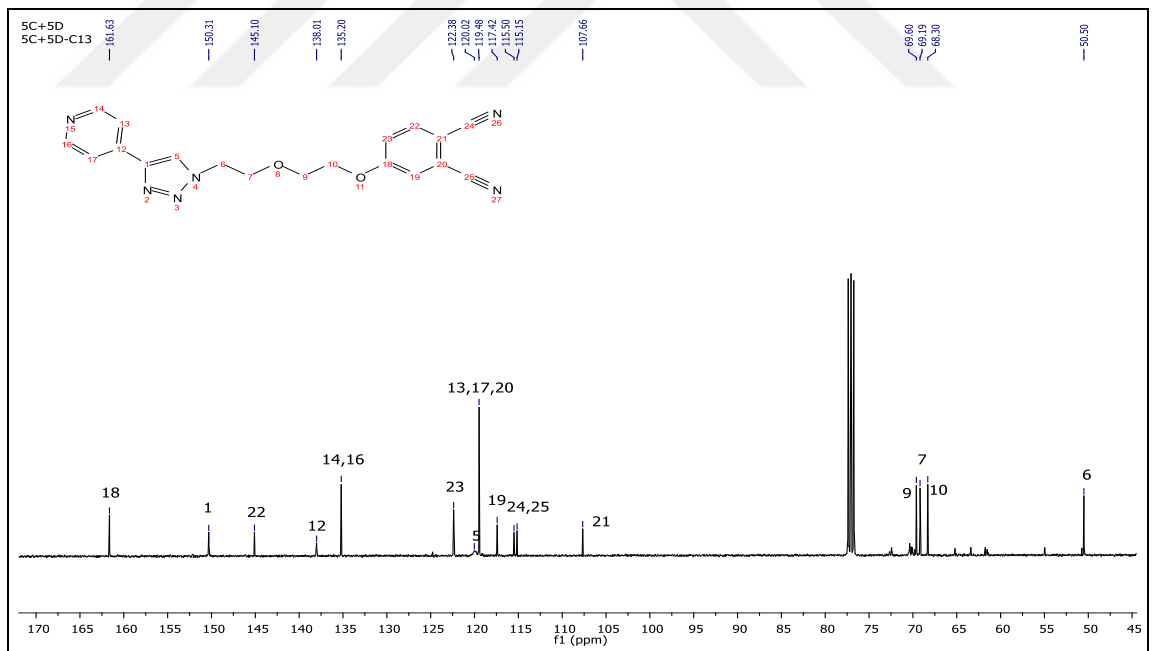
5 nolu bileşiğe ait LC-QTOF spektrumu



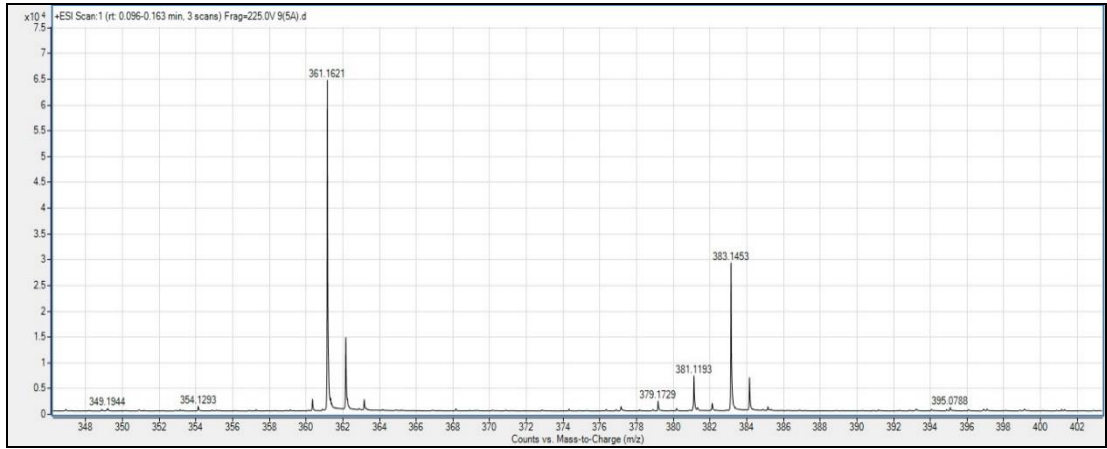
9 nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



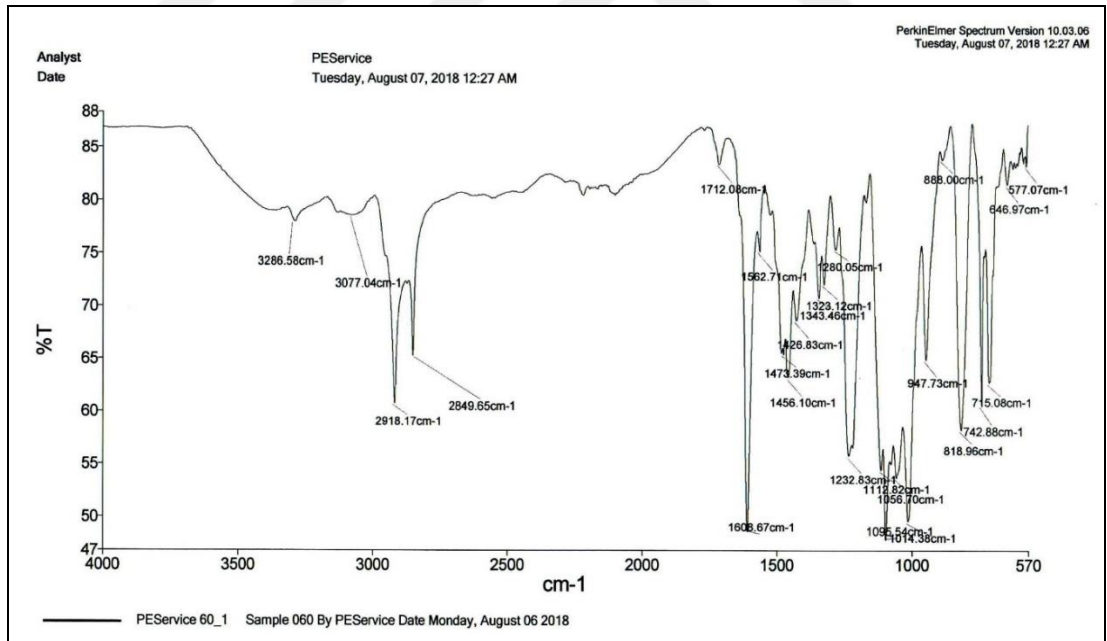
9 nolu bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



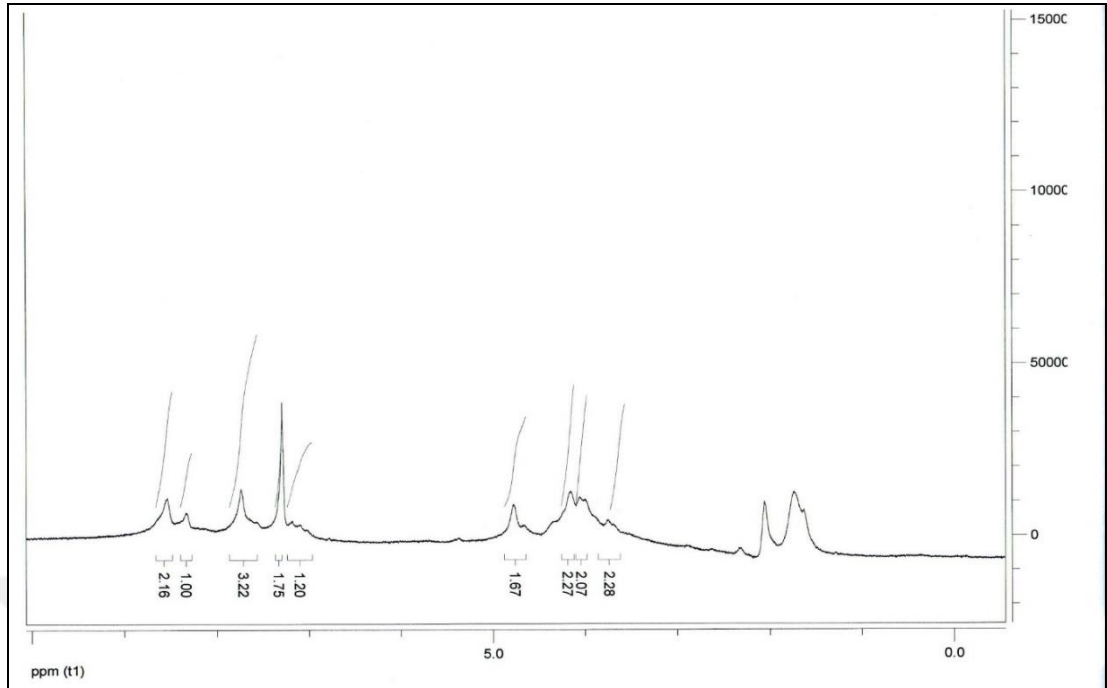
9 nolu bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu



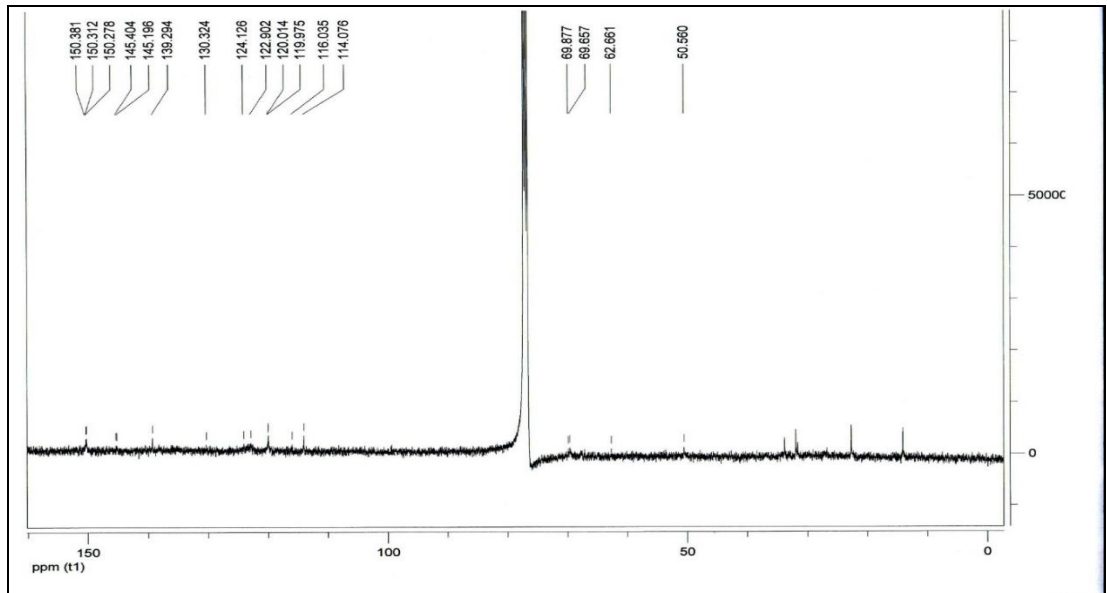
9 nolu bileşiğe ait LC-QTOF spektrumu



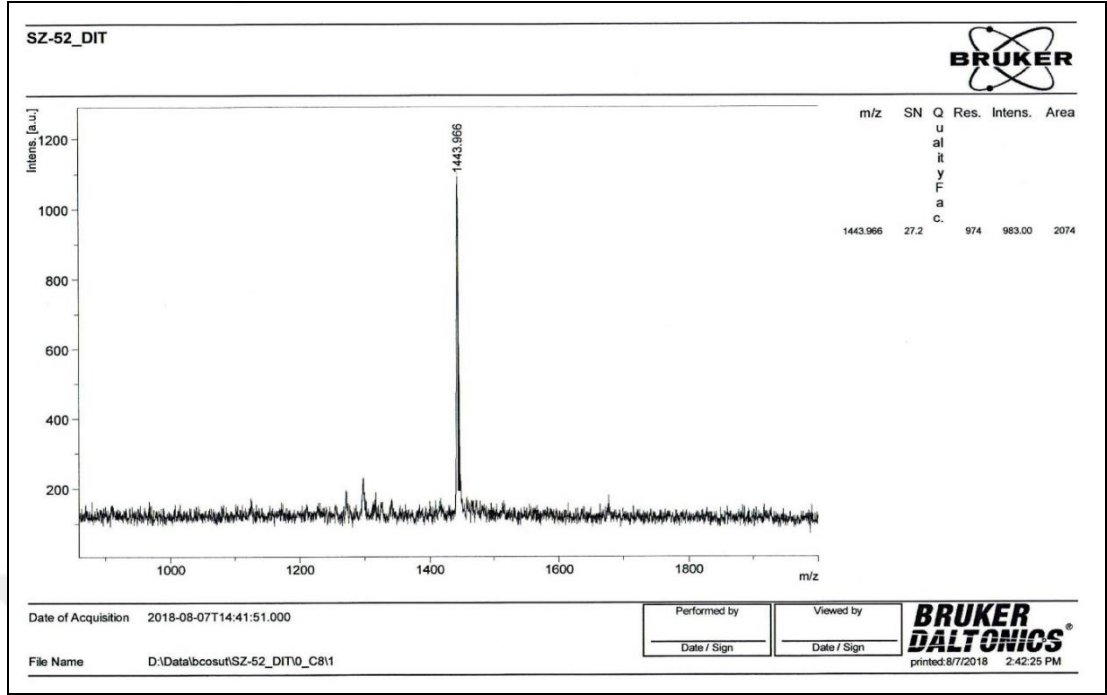
9a nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



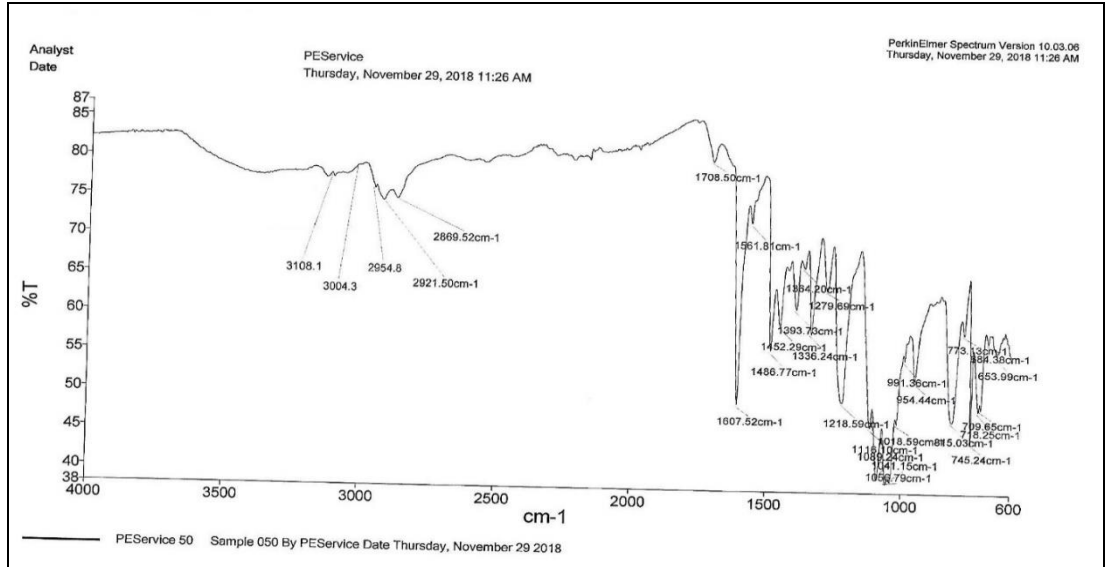
9a nolu bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu



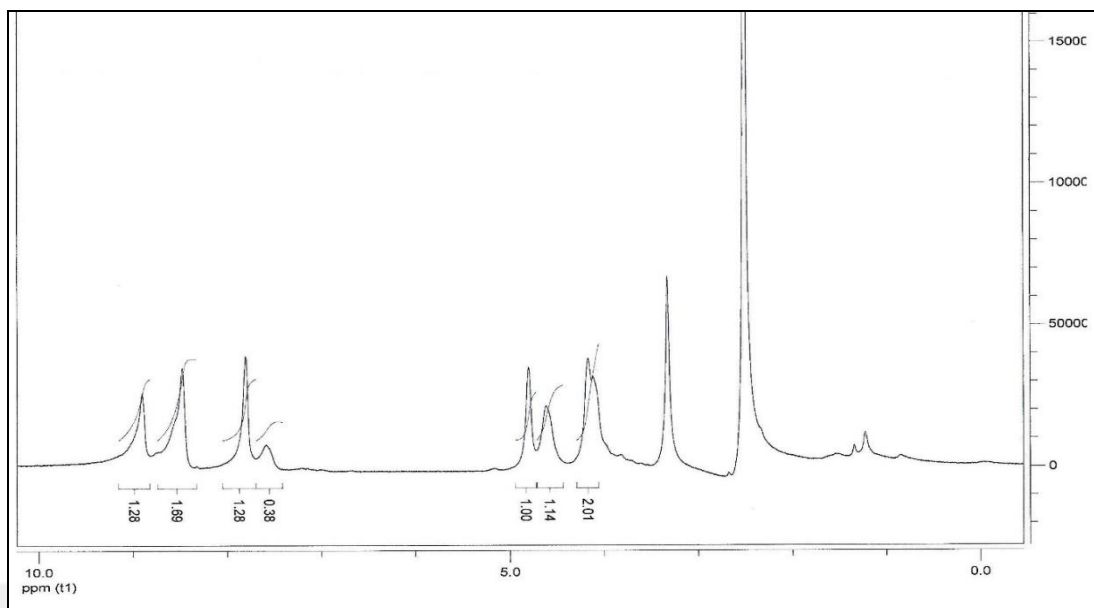
9a nolu bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu



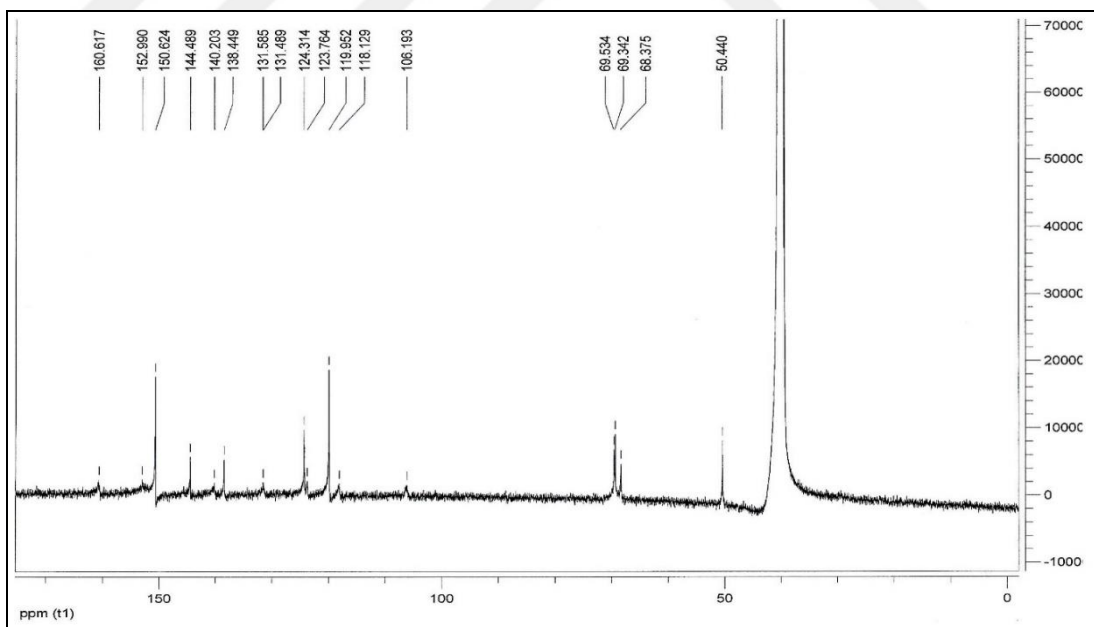
9a nolu bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu



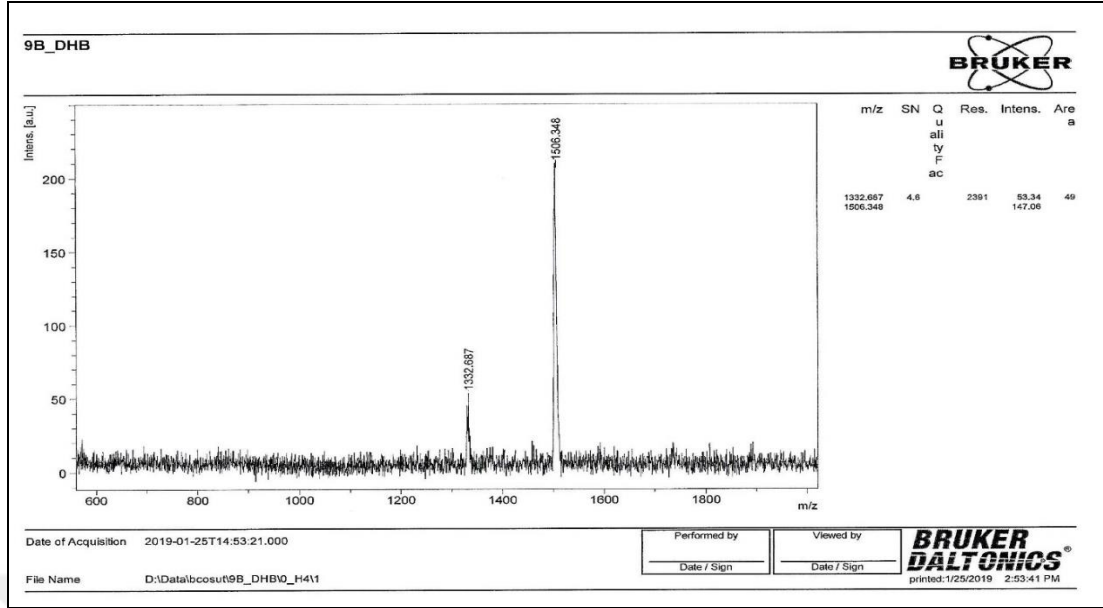
9b nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



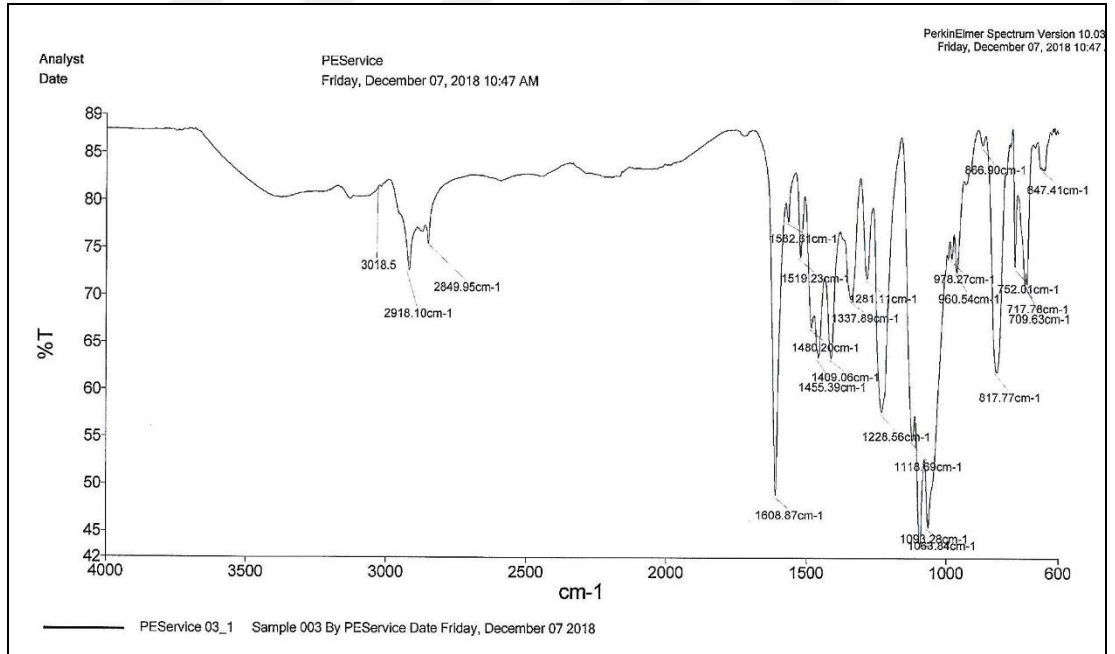
9b nolu bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



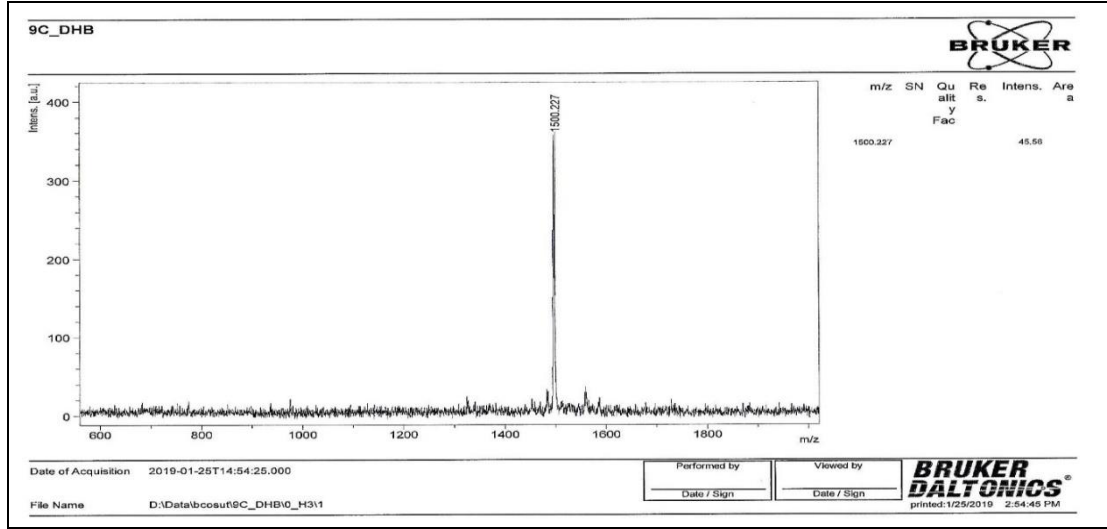
9b nolu bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu



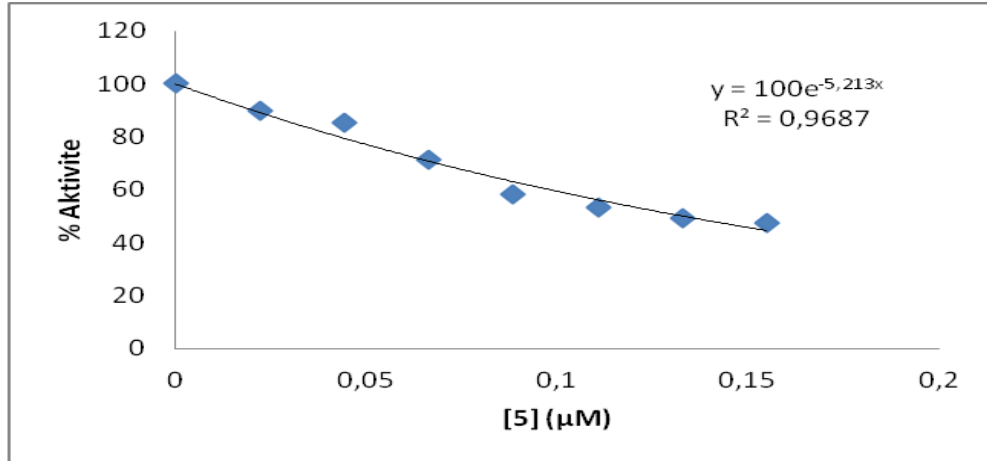
9b nolu bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu



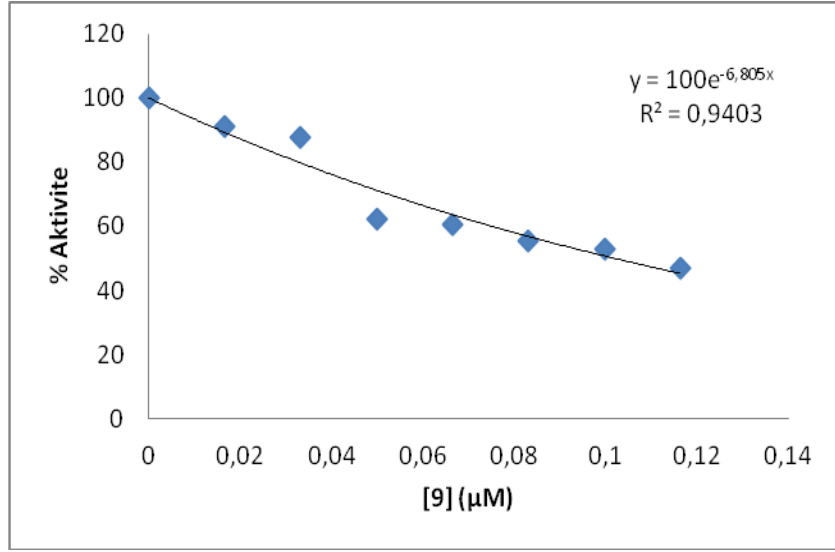
9c nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



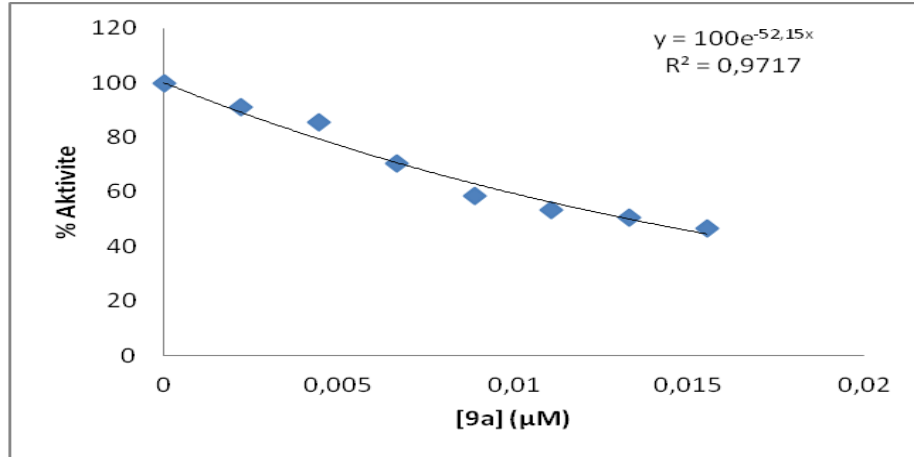
9c nolu bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu



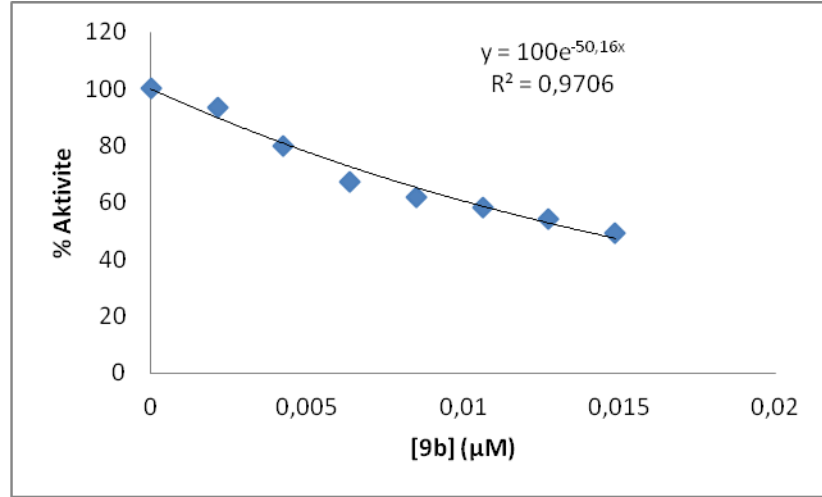
5 nolu bileşiğin AChE enzimi için IC₅₀ grafiği



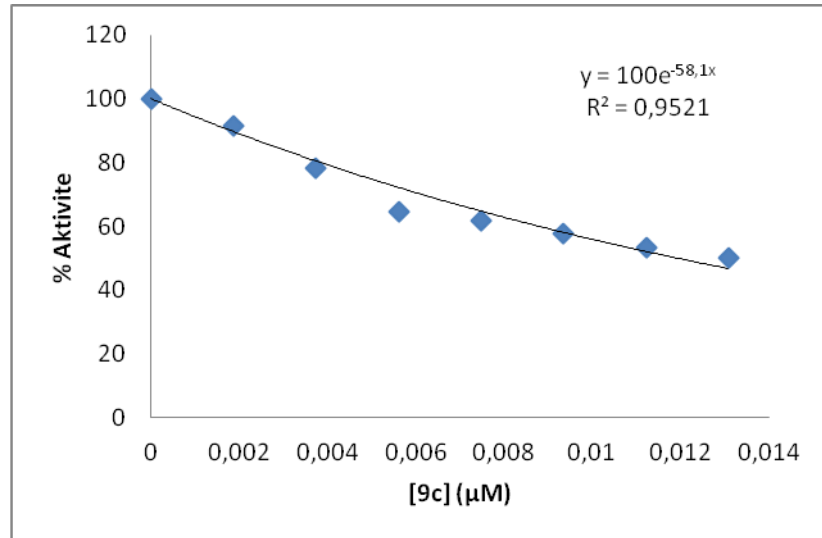
9 nolu bileşiğin AChE enzimi için IC₅₀ grafiği



9a nolu bileşiğin AChE enzimi için IC₅₀ grafiği



9b nolu bileşiğin AChE enzimi için IC₅₀ grafiği



9c nolu bileşiğin AChE enzimi için IC₅₀ grafiği

ÖZGEÇMİŞ

23.04.1990 yılında Giresun'da doğdu. İlköğrenimini ve orta öğrenimini Giresun'da tamamladı. 2010 yılında girdiği Giresun Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2014 yılında mezun oldu. 2016 Giresun Üniversitesi Kimya Bölümünü Organik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı.

