



**İMİDAZOL HALKASI İÇEREN ALKİL VE ARİL
ETERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU,
ANTİKANSER VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİ,
KARBONİK ANHİDRAZ I-II İNHİBİSYON
ÖZELLİKLERİ VE İN SİLİKO ÇALIŞMALARI**

**2024
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

Mays Faris Abbas AL-RUBAYE

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hakan TAHTACI**

**İMİDAZOL HALKASI İÇEREN ALKİL VE ARİL ETERLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, ANTİKANSER VE ANTİOKSİDAN
AKTİVİTELERİ, KARBONİK ANHİDRAZ I-II İNHİBİSYON
ÖZELLİKLERİ VE İN SİLİKO ÇALIŞMALARI**

Mays Faris Abbas AL-RUBAYE

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hakan TAHTACI**

**T.C.
Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**KARABÜK
Ocak 2024**

Mays Faris Abbas AL-RUBAYE tarafından hazırlanan "İMİDAZOL HALKASI İÇEREN ALKİL VE ARİL ETERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, ANTİKANSER VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİ, KARBONİK ANHİDRAZ I-II İNHİBİSYON ÖZELLİKLERİ VE İN SİLİKO ÇALIŞMALARI" başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Hakan TAHTACI

.....

Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 25/01/2024

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan : Prof. Dr. Erdal KOCABAŞ (NEÜ)

.....

Üye : Prof. Dr. Şaban UYSAL (KBÜ)

.....

Üye : Prof. Dr. Hakan TAHTACI (KBÜ)

.....

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Doç. Dr. Zeynep ÖZCAN

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü



“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Mays Faris Abbas AL-RUBAYE

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İMİDAZOL HALKASI İÇEREN ALKİL VE ARİL ETERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, ANTİKANSER VE ANTIOKSİDAN AKTİVİTELERİ, KARBONİK ANHİDRAZ I-II İNHİBİSYON ÖZELLİKLERİ VE İN SİLİKO ÇALIŞMALARI

Mays Faris Abbas AL-RUBAYE

Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hakan TAHTACI

Ocak 2024, 119 sayfa

İmidazol türevleri farmasötik kimyada geniş bir uygulama alanına sahiptir ve tıbbi kimya için biyoaktif bileşikler olarak araştırılmaktadır. Bu çalışmada dokuzu bilinen, dokuzu orijinal olmak üzere toplam on sekiz bileşiğin sentez, karakterizasyon ve biyolojik aktivite çalışmaları yapılmıştır. Çalışmada incelenen bileşikler, ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, elementel analiz ve kütle spektroskopisi gibi çeşitli yöntemler kullanılarak karakterize edilen, sübstitüe fenil ve imidazol halkaları taşıyan bir dizi alkil (7-15) ve aril (16-24) eter türevleridir. Ek olarak bileşikler, DFT hesaplamaları, moleküler yerleştirme çalışmaları, ilaç benzerliği ve ADME analizleri gibi hesaplama araçlarının yardımıyla hesaplamalı olarak araştırıldı. Biyolojik aktivite çalışmalarında sentezlenen bileşikler üzerinde antikanser, antioksidan ve enzim inhibisyon aktivite testleri yapılmıştır. Sentezlenen bileşikler arasında, 17, 19-24 numaralı bileşikler, 4.13

nM ila 15.67 nM arasında değişen IC₅₀ değerlerine sahip yaygın sitozolik hCA I izozimine ve 5.65 nM ila 14.84 nM arasında değişen IC₅₀ değerlerine sahip sitozolik hCA II izozimine karşı genel olarak inhibisyon profilleri sergiledi. Kontrol sağlıklı hücre hattı olarak L929 (Fibroblast hücre hattı), hücre kültürü çalışmalarında ise kanser hücre hattı olarak MCF7 (meme kanseri), C6 (sıçan glioblastoma), HT-29 (kolon kanseri) hücreleri kullanıldı. Kanser hücreleri üzerinde yapılan çalışma öncesinde tüm bileşikler sağlıklı hücreler üzerinde incelenerek sitotoksiteleri belirlendi. Bu veriler sonucunda toksik olmadığı belirlenen 6 bileşikle çalışmalara devam edildi. Kanserli hücreler üzerinde ise **3a**, **3b**, **4a**, **4b**, **4c** ve **7** numaralı bileşiklerin hem kolon kanseri hem de beyin tümörü üzerinde sitotoksik etki gösterdiği belirlendi. Ancak aynı bileşiklerin meme kanseri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlendi. Glioblastoma ve kolon kanseri üzerinde en etkili yapılara yönelik akış sitometri çalışmaları yapılmış ve apoptoza yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca aynı aktif bileşiklerin hücre döngüsünü nerede durdurduğu akış sitometrisi ile belirlendi. Frap yöntemi kullanılarak ölçülen antioksidan etki sonucuna göre bileşiklerden hiçbirinin E vitamininden daha etkili indirgeme gücüne sahip olmadığı belirlendi.

Anahtar Kelimeler : İmidazol, eter, antikanser aktivite, karbonik anhidraz I-II, moleküler yerleştirme, DFT, ADME.

Bilim Kodu : 20114

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, ANTICANCER AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES, CARBONIC ANHYDRASE I-II INHIBITION PROPERTIES AND IN SILICO STUDIES OF ALKYL AND ARYL ETHERS CONTAINING IMIDAZOL RINGS

Mays Faris Abbas AL-RUBAYE

**Karabük University
Institute of Graduate Programs
Department of Chemistry**

Thesis Advisor:

Prof. Dr. Hakan TAHTACI

January 2024, 119 pages

Imidazole derivatives display an extensive application in pharmaceutical chemistry, and they have been investigated as bioactive compounds for medicinal chemistry. In this study, synthesis, characterization, and biological activity studies were conducted on a total of eighteen compounds, nine of which are known and the other nine are original. The compounds investigated in the study are a series of alkyl (7-15) and aryl (16-24) ether derivatives bearing substituted phenyl and imidazole rings, which were characterized using various methods including ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR, elemental analysis, and mass spectroscopy. Additionally, the compounds were investigated computationally with the assistance of computational tools such as DFT calculations, molecular docking studies, drug-likeness, and ADME analyses. In biological activity studies, anticancer, antioxidant and enzyme inhibition activity tests were performed on

the synthesized compounds. Among the synthesized compounds, compounds 17, 19-24 exhibited generally inhibition profiles against widespread cytosolic hCA I isozyme with IC_{50} values ranging from 4.13 nM to 15.67 nM and cytosolic hCA II isozyme with IC_{50} values ranging from 5.65 nM to 14.84 nM. L929 (Fibroblast cell line) used as control healthy cell line and MCF7 (breast cancer), C6 (rat glioblastoma), HT-29 (colon cancer) cells were used in cell culture studies as cancer cell lines. Before the study on cancer cells, all compounds were examined on healthy cells and their cytotoxicity was determined. As a result of these data, studies continued with 6 compounds that were determined to be non-toxic. On cancerous cells, it was determined that compounds 3a, 3b, 4a, 4b, 4c, and 7 had cytotoxic effects on both colon cancer and brain tumor. However, it was determined that the same compounds did not have a statistically significant effect on breast cancer. Flow cytometry studies were conducted for the structures most effective on glioblastoma and colon cancer and were shown to lead to apoptosis. In addition, where the same active compounds stop the cell cycle was determined by flow cytometry. According to the antioxidant power result measured using the Frap method, it was determined that no compound had a more effective reducing power than vitamin E.

Keywords : Imidazole, ether, anticancer, carbonic anhydrase I-II, molecular docking, DFT, ADME.

Science Code: 20114

TEŞEKKÜR

Öncelikle Türkiye'ye gelip yüksek lisans yapmamı sağlayan ve bu güzel deneyimi yaşamamı sağlayan Allah'a şükranlarımı sunuyorum. Karabük Üniversitesi'nde öğrenimim süresince bana yardımcı olan çalışanlara, öğrencilere ve değerli hocalarıma teşekkür ediyorum. Sizin nazik davranışınız nedeniyle kendimi hiçbir zaman başka bir ülkede yabancı gibi hissetmedim. Bana benzeyen insanlar arasındaydım ve onları tanıyordum. Güzel günlerdi ve bilgi dolu bir yolculuktu.

Bu tezin gerçekleşme süresi boyunca sabrını, anlayışını, bilgisini, değerli fikirlerini, tecrübelerini ve yardımlarını bir an olsun benden esirgemeyen, bana bu yolda durmaksızın destek olan, yanında çalışmaktan gurur ve onur duyduğum saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Hakan TAHTACI'YA sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim sırasında derslerimin bir kısmını kendisinden aldığım, bilgi ve tecrübelerinden yararlanırken hoşgörüsü, sabrı ve ilgisini benden esirgemeyen Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoteknoloji Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ahmet COŞKUN hocama sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışmanın antikanser ve antioksidan aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Dr. Öğr. Üyesi Hayrani Eren BOSTANCI'YA ve enzim inhibisyon aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Doç. Dr. Ümit Muhammet KOÇYİĞİT'E teşekkür ederim.

Bu çalışmanın teorik çalışmalarını yapan Kocaeli Üniversitesi Kocaeli Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü'nde görev yapmakta olan Doç. Dr. Taner ERDOĞAN'A teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarım sırasında ve tezin hazırlanmasında bana yardımcı olan aynı laboratuvarda birlikte çalışmaktan gurur duyduğum Doktora ğrencisi İbrahim ÖZCAN'A teşekkür ederim.

Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (Proje No: KBBAP-23-YL-019)'na desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Ve tabi ki çocukluğumdan bugüne kadar olan yolculuğumda maddi ve manevi desteğiyle yanımda olan ailem, sevgili annem, babam ve kardeşlerim, bana gösterdiğiniz sabır ve ilgiden dolayı hepinize teşekkür ediyorum.

Son olarak arkadaşım, Matematik Bölümü'nde Filistinli doktora ğrencisi Dr. Ahmed ISSA, bana yardım ettiğin, yanımda olduğun ve elinden gelen her şeyle beni desteklediğin için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
ÇİZELGELER DİZİNİ	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xx
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
BÖLÜM 2	3
GENEL BİLGİLER	3
2.1. HETEROHALKALI BİLEŞİKLER.....	3
2.1.1. İmidazol Yapısı ve Sentez Yöntemleri.....	3
2.1.2. İmidazol ile İlgili Literatür Araştırması.....	5
2.2. İMİDAZOLÜN ÖZELLİKLERİ VE ÇEŞİTLİ ELDE EDİLİŞ YÖNTEMLERİ	6
2.2.1. İmidazol Halkasının Bazlık ve Asitlik Özelliği.....	6
2.2.2. İmidazolün Fiziksel Özellikleri	7
2.2.3. İmidazollerin Sentezi	7
2.2.3.1. α -Dikarbonil Bileşiklerinden	7
2.2.3.2. Glioksal, Amonyak, Formaldehit Karışımının Isıtılmasından	8
2.2.3.3. α -Haloketonlardan	8
2.2.3.4. α -Aminoketonlardan	8
2.2.3.5. 1,2-Diaminlerin Karboksilik Asitlerle Reaksiyonundan.....	9
2.2.3.6. 1,2-Diaminlerin Aldehit ile Reaksiyonlarından.....	9
2.3. HETEROHALKALI BİLEŞİKLER VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ.....	9
2.3.1. Antikanser Aktivite.....	13

2.3.2. Antikanser Aktivite ile İlgili Literatür Çalışması	14
2.4. İMİDAZOL SENTEZİ İÇİN GELENEKSEL YÖNTEMLER.....	17
2.4.1. Van Leusen Sentezi	17
2.4.2. Wallach Sentezi	18
BÖLÜM 3	20
DENEYSEL ÇALIŞMALAR	20
3.1. KETON TÜREVLERİNİN SENTEZİ (3a-c)	20
3.1.1. 2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-1-feniletanon (3a)	21
3.1.2. 1-(4-Klorofenil)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etanon (3b).....	21
3.1.3. 2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-1-(4-metoksifenil)etanon (3c)	22
3.2. ALKOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ (4a-c)	22
3.2.1. 2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-1-feniletanol (4a)	23
3.2.2. 1-(4-Klorofenil)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etanol (4b)	23
3.2.3. 2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-1-(4-metoksifenil)etanol (4c)	23
3.3. ALKİL (7-15) VE ARİL (16-24) ETER TÜREVLERİNİN SENTEZİ.....	24
3.3.1. 1-(2-Etoksi-2-feniletıl)-1 <i>H</i> -imidazol (7)	25
3.3.2. 1-(2-fenil-2-propoksietıl)-1 <i>H</i> -imidazol (8).....	25
3.3.3. 1-(2-(Alliloksi)-2-feniletıl)-1 <i>H</i> -imidazol (9)	25
3.3.4. 1-(2-(4-Klorofenil)-2-etoksietıl)-1 <i>H</i> -imidazol (10).....	26
3.3.5. 1-(2-(4-Klorofenil)-2-propoksietıl)-1 <i>H</i> -imidazol (11)	26
3.3.6. 1-(2-(Alliloksi)-2-(4-klorofenil)etıl)-1 <i>H</i> -imidazol (12).....	26
3.3.7. 1-(2-Etoksi-2-(4-metoksifenil)etıl)-1 <i>H</i> -imidazol (13).....	27
3.3.8. 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-propoksietıl)-1 <i>H</i> -imidazol (14)	27
3.3.9. 1-(2-(Alliloksi)-2-(4-metoksifenil)etıl)-1 <i>H</i> -imidazol (15)	27
3.3.10. 1-(2-(Benziloksi)-2-feniletıl)-1 <i>H</i> -imidazol (16).....	28
3.3.11. 1-(2-((4-Klorobenzil)oksi)-2-feniletıl)-1 <i>H</i> -imidazol (17)	28
3.3.12. 1-(2-((4-Metoksibenzil)oksi)-2-feniletıl)-1 <i>H</i> -imidazol (18)	28
3.3.13. 1-(2-(Benziloksi)-2-(4-klorofenil)etıl)-1 <i>H</i> -imidazol (19)	29
3.3.14. 1-(2-((4-Klorobenzil)oksi)-2-(4-klorofenil)etıl)-1 <i>H</i> -imidazol (20).....	29
3.3.15. 1-(2-(4-Klorofenil)-2-((4-metilbenzil)oksi)etıl)-1 <i>H</i> -imidazol (21)	29
3.3.16. 1-(2-(Benziloksi)-2-(4-metoksifenil)etıl)-1 <i>H</i> -imidazol (22)	30
3.3.17. 1-(2-((4-Klorobenzil)oksi)-2-(4-metoksifenil)etıl)-1 <i>H</i> -imidazol (23)..	30

3.3.18. 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-((4-metilbenzil)oksi)etil)-1 <i>H</i> -imidazol (24) ..	30
3.4. ANTİKANSER AKTİVİTE	31
3.4.1. Hücre Kültürü	31
3.4.2. Hücre Canlılığı Testi	31
3.4.3. Anneksin V Boyaması	31
3.4.4. Hücre Döngüsü Analizi	32
3.4.5. Antioksidan Aktivite	32
3.4.6. Sentezlenen Bileşiklerin Karbonik Anhidraz (CA) İzoenzimleri Üzerinde Esteraz Aktivite Yöntemi Kullanılarak İncelenmesi	32
3.5. HESAPLAMALI ÇALIŞMALAR	33
3.5.1. DFT Hesaplamaları	33
3.5.2. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları	33
BÖLÜM 4	35
BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR	35
4.1. İMİDAZOL HALKASI İÇEREN ALKİL VE ARİL ETERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, İN VİTRO ANTİKANSER VE ANTİOKSIDAN AKTİVİTELERİ, KARBONİK ANHİDRAZ I-II İNHİBİSYON ÖZELLİKLERİ VE İN SİLİKO ÇALIŞMALARI	35
4.1.1. Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Analiz Sonuçları	35
4.2. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI	41
4.2.1. Antikanser Aktivite Sonuçları	41
4.2.2. Akış Sitometrisi	42
4.2.3. Antioksidan Aktivite Sonuçları	45
4.2.4. Karbonik Anhidraz I/II İnhibisyon Testi	45
4.3. HESAPLAMALI ÇALIŞMALARIN SONUÇLARI	48
4.3.1. DFT Hesaplamaları	48
4.3.2. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları	53
4.3.3. İlaça Benzerlik ve ADME Analizleri	55
KAYNAKLAR	57
EK AÇIKLAMALAR A. BİLEŞİKLERİN ¹ H NMR SPEKTRUMULARI	65
EK AÇIKLAMALAR B. BİLEŞİKLERİN ¹³ C NMR SPEKTRUMULARI	80

	<u>Sayfa</u>
EK AÇIKLAMALAR C. BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMULARI	93
EK AÇIKLAMALAR D. BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMULARI	106
ÖZGEÇMİŞ	119



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Bazı heterohalkalı bileşikler.....	3
Şekil 2.2. Pirazol ve imidazol bileşiklerinin yapıları.	4
Şekil 2.3. İmidazol halkasının rezonans yapıları.....	4
Şekil 2.4. α -Dikarbonil bileşiklerinden imidazol eldesi.	4
Şekil 2.5. Kloroasetaldehit dietilasetal, amonyak ve formamid'in ısıtılması ile imidazol eldesi.	5
Şekil 2.6. İmidazol içeren bazı ilaçların molekül yapıları.....	5
Şekil 2.7. Sankhe S.S. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.	6
Şekil 2.8. İmidazol halkasının protonlanması ve deprotone olması.....	7
Şekil 2.9. İmidazol halkasında hidrojen bağlarının oluşumu.	7
Şekil 2.10. α -Dikarbonil bileşiklerinden imidazol sentezi.	7
Şekil 2.11. Glioksalden imidazol eldesi.....	8
Şekil 2.12. α -haloketonlardan imidazol eldesi.....	8
Şekil 2.13. α -Aminoketonlardan imidazol eldesi.....	8
Şekil 2.14. 1,2 Diaminlerden imidazol eldesi.	9
Şekil 2.15. 1,2-Diaminlerin aldehit ile reaksiyonundan imidazol eldesi.	9
Şekil 2.16. Pazarlanan imidazol bazlı bazı ilaçlar.....	11
Şekil 2.17. Pürinlere ait örnekler.	12
Şekil 2.18. Antiviral etki gösteren imidazol türevi bir bileşik.	13
Şekil 2.19. Nagstatinin molekülünün yapısı.	13
Şekil 2.20. İmidazol içeren ve klinik amaçlı kullanılan bazı ilaç aktif maddeleri.	13
Şekil 2.21. Liu vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.....	14
Şekil 2.22. Morsy vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.....	15
Şekil 2.23. Thigulla vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.....	15
Şekil 2.24. Mantu vd. tarafından sentezlenen bileşik.....	15
Şekil 2.25. Yusuf Özkay vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.....	16
Şekil 2.26. Hanan M. Refaat vd. tarafından sentezlenen 1. seri bileşiklerden bazıları.	16
Şekil 2.27. Hanan M. Refaat vd. tarafından sentezlenen 2. seri bileşiklerden bazıları.	16

Şekil 2.28. Hanan M. Refaat vd. tarafından sentezlenen 3. seri bileşiklerden bazıları.	17
Şekil 2.29. Cenzo congiu vd. tarafından sentezlenen an aktif bileşik.	17
Şekil 2.30. Van Leusen sentezi için kullanılan sentez yöntemi.	18
Şekil 2.31. Wallach sentezi için kullanılan sentetik yol.	18
Şekil 2.32. Marckwald sentezi için kullanılan sentetik yol.	18
Şekil 2.33. Debus-Radziszewski sentezi için kullanılan sentetik yol.	19
Şekil 3.1. Keton türevlerinin sentezi için kullanılan sentetik yol.	20
Şekil 3.2. Alkol türevlerinin sentezi için kullanılan sentetik yol.	22
Şekil 3.3. Eter türevlerinin sentezi için kullanılan sentetik yol.	24
Şekil 4.1. Keton (3a-c), alkol (4a-c), alkil (7-15) ve aril (16-24) eter türevlerinin sentezi için kullanılan sentetik yollar.	36
Şekil 4.2. 3a-c bileşiklerinin (keton türevleri) oluşum mekanizması.	36
Şekil 4.3. 4a-c bileşiklerinin (alkol türevleri) oluşum mekanizması.	38
Şekil 4.4. Alkil (7-15) ve aril (16-24) eterlerin sentez mekanizması.	39
Şekil 4.5. 100 µM'de L929 hücre hattındaki tüm bileşiklerin hücre canlılığı.	41
Şekil 4.6. 100 µM'de kanser hücre hatları üzerinde 3a, 3b, 4a, 4b, 4c ve 7 numaralı bileşiklerin hücre canlılığı.	42
Şekil 4.7. IC ₅₀ dozu ile sağlıklı (L929) ve kanser hücresinde (C6) 3b bileşiğinin apoptotik ve hücre döngüsü sonuçları.	43
Şekil 4.8. IC ₅₀ dozu ile 3a bileşiğinin sağlıklı (L929) ve kanser hücresi (HT29) üzerindeki apoptotik ve hücre döngüsü sonuçları.	44
Şekil 4.9. % Aktivite-en iyi inhibe edici bileşiklerin inhibitör konsantrasyon grafikleri.	48
Şekil 4.10. Yeni bileşiklerin optimize edilmiş geometrik yapıları.	49
Şekil 4.11. Bilinen bileşiklerin optimize edilmiş geometrik yapıları.	50
Şekil 4.12. Yeni bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel haritaları.	51
Şekil 4.13. Bilinen bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel haritaları.	52
Şekil Ek A.1. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (3a).	66
Şekil Ek A.2. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (3b).	66
Şekil Ek A.3. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (3c).	67
Şekil Ek A.4. ¹ H NMR Spektrumu (DMSO-d ₆) (4a).	67
Şekil Ek A.5. ¹ H NMR Exchange Spektrumu (DMSO-d ₆) (4a).	68
Şekil Ek A.6. ¹ H NMR Spektrumu (DMSO-d ₆) (4b).	68
Şekil Ek A.7. ¹ H NMR Exchange Spektrumu (DMSO-d ₆) (4b).	69

Şekil Ek A.8. ¹ H NMR Spektrumu (DMSO-d ₆) (4c).....	69
Şekil Ek A.9. ¹ H NMR Exchange Spektrumu (DMSO-d ₆) (4c).....	70
Şekil Ek A.10. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (7).....	70
Şekil Ek A.11. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (8).....	71
Şekil Ek A.12. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (9).....	71
Şekil Ek A.13. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (10).....	72
Şekil Ek A.14. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (11).....	72
Şekil Ek A.16. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (13).....	73
Şekil Ek A.17. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (14).....	74
Şekil Ek A.18. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (15).....	74
Şekil Ek A.19. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (16).....	75
Şekil Ek A.20. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (17).....	75
Şekil Ek A.21. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (18).....	76
Şekil Ek A.22. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (19).....	76
Şekil Ek A.23. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (20).....	77
Şekil Ek A.24. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (21).....	77
Şekil Ek A.25. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (22).....	78
Şekil Ek A.26. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (23).....	78
Şekil Ek A.27. ¹ H NMR Spektrumu (CDCl ₃) (24).....	79
Şekil Ek B.1. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (3a).....	81
Şekil Ek B.2. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (3b).....	81
Şekil Ek B.3. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (3c).....	82
Şekil Ek B.4. ¹³ C NMR Spektrumu (DMSO-d ₆) (4a).....	82
Şekil Ek B.5. ¹³ C NMR Spektrumu (DMSO-d ₆) (4b).....	83
Şekil Ek B.6. ¹³ C NMR Spektrumu (DMSO-d ₆) (4c).....	83
Şekil Ek B.7. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (7).....	84
Şekil Ek B.8. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (8).....	84
Şekil Ek B.9. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (9).....	85
Şekil Ek B.10. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (10).....	85
Şekil Ek B.11. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (11).....	86
Şekil Ek B.12. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (12).....	86
Şekil Ek B.13. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (13).....	87
Şekil Ek B.14. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (14).....	87

Şekil Ek B.15. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (15).	88
Şekil Ek B.16. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (16).	88
Şekil Ek B.17. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (17).	89
Şekil Ek B.18. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (18).	89
Şekil Ek B.19. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (19).	90
Şekil Ek B.20. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (20).	90
Şekil Ek B.21. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (21).	91
Şekil Ek B.22. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (22).	91
Şekil Ek B.23. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (23).	92
Şekil Ek B.24. ¹³ C NMR Spektrumu (CDCl ₃) (24).	92
Şekil Ek C.1. FT-IR Spektrumu (3a).	94
Şekil Ek C.2. FT-IR Spektrumu (3b).	94
Şekil Ek C.4. FT-IR Spektrumu (4a).	95
Şekil Ek C.5. FT-IR Spektrumu (4b).	96
Şekil Ek C.6. FT-IR Spektrumu (4c).	96
Şekil Ek C.7. FT-IR Spektrumu (7).	97
Şekil Ek C.8. FT-IR Spektrumu (8).	97
Şekil Ek C.9. FT-IR Spektrumu (9).	98
Şekil Ek C.10. FT-IR Spektrumu (10).	98
Şekil Ek C.11. FT-IR Spektrumu (11).	99
Şekil Ek C.12. FT-IR Spektrumu (12).	99
Şekil Ek C.13. FT-IR Spektrumu (13).	100
Şekil Ek C.14. FT-IR Spektrumu (14).	100
Şekil Ek C.15. FT-IR Spektrumu (15).	101
Şekil Ek C.16. FT-IR Spektrumu (16).	101
Şekil Ek C.17. FT-IR Spektrumu (17).	102
Şekil Ek C.18. FT-IR Spektrumu (18).	102
Şekil Ek C.19. FT-IR Spektrumu (19).	103
Şekil Ek C.20. FT-IR Spektrumu (20).	103
Şekil Ek C.21. FT-IR Spektrumu (21).	104
Şekil Ek C.22. FT-IR Spektrumu (22).	104
Şekil Ek C.23. FT-IR Spektrumu (23).	105
Şekil Ek C.24. FT-IR Spektrumu (24).	105

	<u>Sayfa</u>
Şekil Ek D.1. Kütle Spektrumu (3a).....	107
Şekil Ek D.2. Kütle Spektrumu (3b).....	107
Şekil Ek D.3. Kütle Spektrumu (3c).....	108
Şekil Ek D.4. Kütle Spektrumu (4a).....	108
Şekil Ek D.5. Kütle Spektrumu (4b).....	109
Şekil Ek D.7. Kütle Spektrumu (7).....	110
Şekil Ek D.8. Kütle Spektrumu (8).....	110
Şekil Ek D.9. Kütle Spektrumu (9).....	111
Şekil Ek D.10. Kütle Spektrumu (10).....	111
Şekil Ek D.11. Kütle Spektrumu (11).....	112
Şekil Ek D.12. Kütle Spektrumu (12).....	112
Şekil Ek D.14. Kütle Spektrumu (14).....	113
Şekil Ek D.15. Kütle Spektrumu (15).....	114
Şekil Ek D.16. Kütle Spektrumu (16).....	114
Şekil Ek D.17. Kütle Spektrumu (17).....	115
Şekil Ek D.18. Kütle Spektrumu (18).....	115
Şekil Ek D.19. Kütle Spektrumu (19).....	116
Şekil Ek D.22. Kütle Spektrumu (22).....	117
Şekil Ek D.23. Kütle Spektrumu (23).....	118
Şekil Ek D.24. Kütle Spektrumu (24).....	118

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 4.1. Tüm hücre hatlarında 3a, 3b, 4a, 4b, 4c ve 7 numaralı bileşiklerin IC ₅₀ değerleri.	42
Çizelge 4.2. Tüm bileşiklerin FRAP (µmol trolox eq./g) değerleri.	45
Çizelge 4.3. hCA I ve II izoenzimlerini inhibe eden moleküllerin IC ₅₀ değerleri.	46
Çizelge 4.4. Sentezlenen bileşiklerin hCA I ve II izoenzim aktivitesi üzerindeki etkisi (+: aktif; -: etkisiz).	47
Çizelge 4.5. Moleküler yerleştirme hesaplamalarından elde edilen bağlanma skorları.	53
Çizelge 4.6. Araştırılan yeni bileşiklerin ilaç benzerliği ve ADME analizleri.	55

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

^1H NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
^{13}C NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
μM	: Mikromolar
ADME	: Emilim, dağılım, metabolizma, atılım
AED	: Anti epileptik ilaçlar
Ar	: Aromatik
CDCl_3	: Döterokloroform
D_2O	: Döteryum oksit
DMF	: Dimetil formamid
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksiriboz nükleik asit
EN	: Erime noktası
EtOH	: Etanol
FT-IR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
HCV	: Hepatit C virüsü
HIV	: Bağışıklık yetmezliği virüsü
IC_{50}	: Yarı maksimum inhibisyon konsantrasyonu
K_2CO_3	: Potasyum karbonat
KI	: Potasyum iyodür
MA	: Molekül ağırlığı
MeOH	: Metil alkol
MHz	: Mega hertz
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyonu
mL	: Mililitre
NaBH_4	: Sodyum bor hidrür
NaH	: Sodyum hidrür
nM	: Nanometre
ppm	: Milyonda bir

RNA : Ribonükleik asit
S_N2 : Nükleofilik bimoleküler yerdeğiştirme
TGF : Dönüştürücü büyüme faktörü
TLC : İnce tabaka kromatografisi
TMS : Tetrametilsilan



BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

2021 Yılı kanser araştırma rakamlarına göre dünyada kanser yaklaşık 6 kişiden birinin ölümüne neden olmaktadır ve diğer hastalıklara kıyasla dünya çapında ölüm oranı en yüksek hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir [1]. Piyasada çeşitli antikanser ilaç sınıfları mevcuttur. Ancak yüksek toksik yapısı, daha az etkili olması ve zayıf çözünürlük gibi dezavantajlar bu tür kemoterapötik ilaçların genel kullanımını azaltmıştır. Bu yüzden, bu hastalığı tedavi etmek için yeni ve gelecek vaat eden antikanser ilaçların geliştirme süreci hızlı ve yoğun bir şekilde devam etmektedir [2].

İmidazol halkası doğada çoğu yerde bulunan heterohalkalı bir bileşiktir. Bu bileşik ve türevlerinin işlevselliği çoğu hastalığın tedavisinde kritik bir rol oynar. İnsan vücudundaki pek çok yapıda, özellikle tiramin ve histamin olarak rol oynar. Ayrıca klinik olarak güçlü tıbbi potansiyele sahip ilaçlar imidazol içerir. İmidazol türevleri bu ilaçlara proteinlerle hidrojen bağı oluşturma yetenekleri dahil birçok biyofiziksel etkileşim sunar [3]. İmidazol ve türevlerinin; anti-enflamatuar [4], antibakteriyel [5] antiviral [6], antiparazitik [7], antikanser [8] ve antifungal aktiviteler [9] gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteler sergiledikleri bilinmektedir.

Bu çalışmada çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olacağını düşündüğümüz süstitü fenil ve imidazol gruplarını birlikte içeren yeni alkil (7-15) ve aril (6-24) eter türevlerini sentezlemek, çeşitli spektroskopik yöntemlerle karakterize etmek ve bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerini araştırmak amaçlanmıştır. Diğer bir amacımız ise sentezlenen bileşiklerin ilaç benzeri doğalarını değerlendirebilmek için hesaplamalı yöntemler yardımıyla ADME özelliklerinin tahmin edilmesi ve seçilen belirli hedef reseptörlerle ne ölçüde etkileşime gireceklerinin tahmin edilmesi amacıyla sentezlenen bileşikler üzerinde moleküler yerleştirme çalışmalarının gerçekleştirilerek söz konusu bileşiklerin birer ilaç adayı olabilme potansiyellerinin araştırılmasıdır. Bu amaçla,

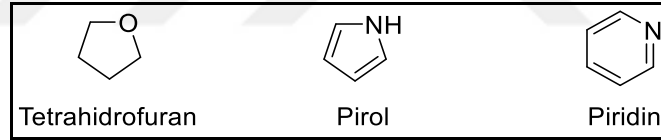
hedef bileşiklere ulaşılması için ilk olarak 2-bromo-1-(süstitüefenil)etanon (**1a-c**) ile imidazol bileşiği (**2**) aseton içerisinde trietil amin (TEA) varlığında reaksiyona sokularak keton türevleri olan 1-(4-süstitüefenil-2-(1H-imidazol-1-il)etanon (**3a-c**) bileşikleri sentezlendi. Ardından bu keton türevleri absöüt etil alkol içerisinde NaBH₄ ile indirgenerek sekonder alkol türevleri olan 1-(4-süstitüefenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol (**4a-c**) bileşikleri sentezlendi. Son olarak da elde edilen bu sekonder alkol türevleri (**4a-c**), DMF ortamında NaH varlığında çeşitli alkil halojenürler (**5a-c**) ve aril halojenürler (**6a-c**) ile reaksiyona sokularak fenil ve imidazol gruplarını birlikte içeren alkil eter (**7-15**) ve aril eter (**16-24**) yapıları sentezlendi. Ardından elde ettiğimiz tüm bileşiklerin moleküler yapıları; ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz gibi spektroskopik analizörler kullanılarak aydınlatıldı. Ardından sentezlenen tüm bileşiklere biyolojik aktivite testleri uygulandı. Son olarak da sentezlenen bileşiklerin ilaç benzeri doğalarını değerlendirebilmek için hesaplamalı yöntemler yardımıyla ADME özelliklerinin tahmin edilmiş ve seçilen belirli hedef reseptörlerle ne ölçüde etkileşime gireceklerinin tahmin edilmesi amacıyla sentezlenen bileşikler üzerinde moleküler yerleştirme çalışmaları gerçekleştirilerek söz konusu bileşiklerin birer ilaç adayı olabilme potansiyelleri araştırılmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. HETEROHALKALI BİLEŞİKLER

Heterohalkalı bileşikler, halka yapısına sahip olan ve karbon atomları dışında farklı atomlar içeren bileşiklerdir. Bu atomlar öncelikle azot, oksijen, kükürt ve çok az miktarda arsenik, bor, silisyum ve fosfordan oluşabilmektedir. Bu grubun örnekleri arasında 1,4-dioksan ve tetrahidrofuran gibi siklik eter yapısına sahip bileşikler yer alır. Diğer kategori ise heteroaromatik bileşikler olarak sınıflandırılan ve daha önemli olan doymamış bileşiklerdir. Piridin, pirol, furan gibi bileşikler bu gruba örnek olarak verilebilir. Bazı heterosiklik bileşiklerin yapıları Şekil 2.1'de gösterilmektedir [10].



Şekil 2.1. Bazı heterohalkalı bileşikler.

Heterohalkalı bileşikler, antimikrobiyal, antifungal vb. gibi birçok alanda biyolojik aktivite göstermektedir. İmidazol biyolojik aktiviteleri bakımından heterohalkalı bileşikler arasında büyük önem taşımaktadır [11,12].

2.1.1. İmidazol Yapısı ve Sentez Yöntemleri

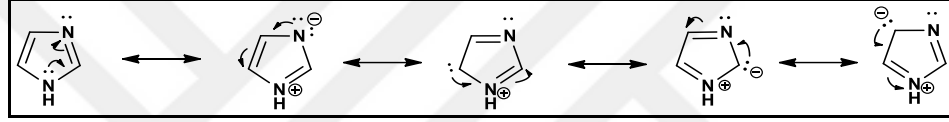
Diazoller yapılarında iki azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik bileşiklerdir. İki izomerik yapıya sahiptir. Bunlardan birincisine 1,2-diazol, ikincisine ise 1,3-diazol adı verilmektedir. Bu yapıların spesifik isimleri sırasıyla pirazol ve imidazoldür. İmidazol halkası, erime noktası 90 °C ve kaynama noktası 256 °C olan kararlı yapıya sahip bir bileşiktir. Pirazol ve imidazol halkalarının yapıları Şekil 2.2'de gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Pirazol ve imidazol bileşiklerinin yapıları.

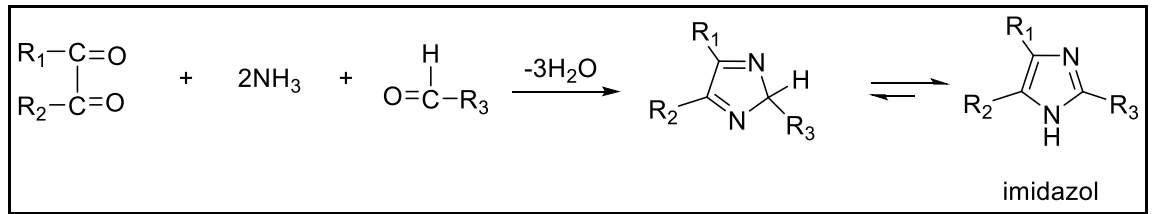
İmidazol halkası, $C_3H_4N_2$ kapalı formülüne sahip aromatik bir bileşiktir. 1 numaralı azot, üzerindeki yalın elektron çiftini halkaya vererek aromatiklik sağlamaktadır [13].

İmidazol halkası, elektron delokalizasyonu sonucunda çeşitli rezonans yapılarına sahiptir. Bu rezonans yapıları, halka kararlılığına önemli katkıda bulunmaktadır. İmidazol halkasının rezonans yapıları Şekil 2.3'te gösterilmiştir [14].



Şekil 2.3. İmidazol halkasının rezonans yapıları.

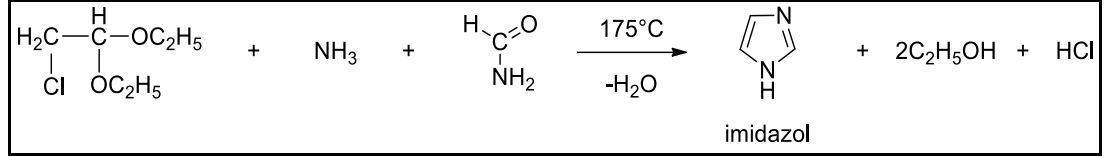
İmidazol halkasının ve bunun türevlerinin sentezi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu bileşiği elde etmenin en önemli yollarından biri α -dikarbonil bileşiklerinin kullanılmasıdır. Bu yöntemde α -dikarbonil bileşikleri, bir aldehit ve amonyakla muamele edilir ve ardından 3 mol suyun çıkmasıyla imidazol bileşiği oluşmaktadır. Bu oluşuma ait reaksiyon Şekil 2.4'te gösterilmektedir.



Şekil 2.4. α -Dikarbonil bileşiklerinden imidazol eldesi.

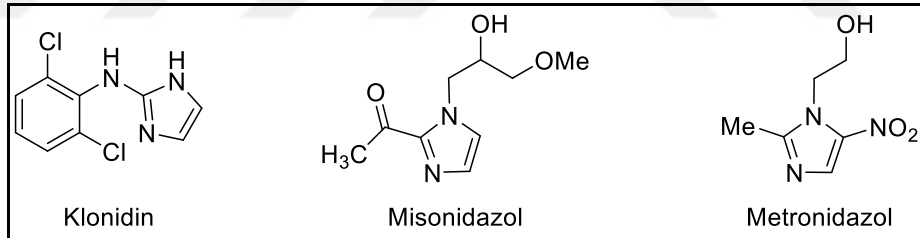
Bu yöntemde α -dikarbonil bileşiği olarak glioksal ($R=H$, $R_1=H$) ve aldehit olarak da formaldehit kullanılması durumunda sübstitüe olmayan imidazol halkası sentezlenebilmektedir.

Diğer önemli bir yöntem ise kloroasetaldehit dietilasetalin, amonyak ve formamid ile ısıtılmasıdır. Bu yöntem yüksek verimlerle gerçekleşmektedir. Reaksiyon Şekil 2.5'te verilmiştir [15].



Şekil 2.5. Kloroasetaldehit dietilasetal, amonyak ve formamid'in ısıtılması ile imidazol eldesi.

İmidazol halkaları içeren yapılar biyolojik aktivitelerinden dolayı kimya, tıp ve eczacılık alanlarında önem taşımaktadır. Antikonvülzan, antienflamatuar, analjezik, antibakteriyel, antikanser ve diğer birçok aktiviteleri nedeniyle uzun yıllardan beri çok sayıda araştırmacının odak noktası olmuştur. Bu özellikleri sayesinde günümüzde de kullanılan bazı ilaçların yapısında yer almaktadır. Ticari olarak kullanılan ve imidazol içeren bazı ilaçların yapıları Şekil 2.6'da gösterilmektedir.

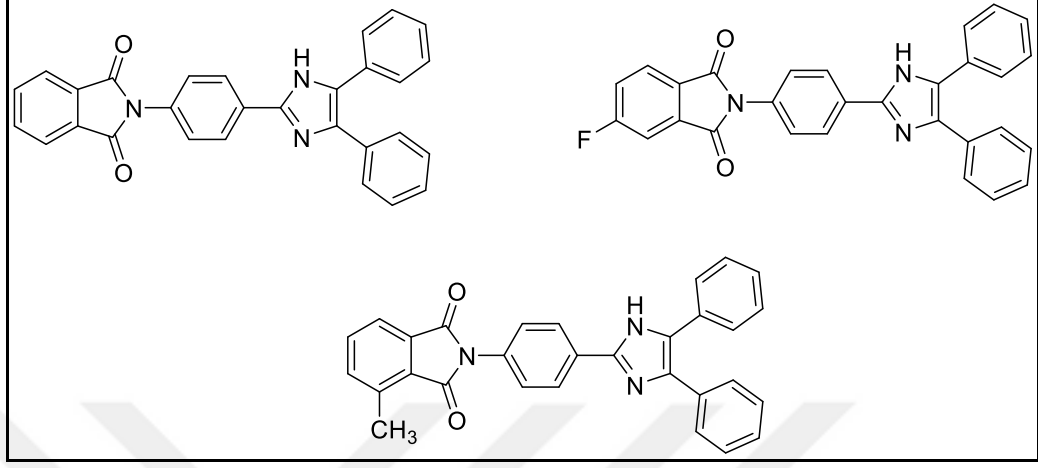


Şekil 2.6. İmidazol içeren bazı ilaçların molekül yapıları.

2.1.2. İmidazol ile İlgili Literatür Araştırması

Sanker vd. tarafından yapılan çalışmada çeşitli sübstitüe izoindolin türevlerini içeren birçok imidazol yapısı sentezlenerek bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri araştırılmıştır. Antibakteriyel aktivite, staphylococcus aureus ve streptococcus pyogenes (gram pozitif bakteriler), escherichia coli ve pseudomonas aeruginosa'ya (gram negatif bakteriler) karşı incelenmiştir. Antifungal aktivite ise candida albicans, aspergillus niger ve aspergillus clavularum mantar türlerine karşı incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden bazılarının E. coli ve staphylococcus aureusa karşı MİK değerlerinin standart ilaç olarak kullanılan amfisilinden daha düşük olması

nedeniyle daha etkili olduğu belirlenmiştir. Sentezlenen bazı bileşiklerin yapıları Şekil 2.7’de gösterilmektedir [16].



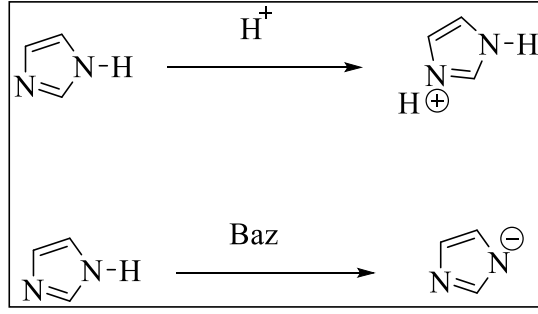
Şekil 2.7. Sankhe S.S. vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

2.2. İMİDAZOLÜN ÖZELLİKLERİ VE ÇEŞİTLİ ELDE EDİLİŞ YÖNTEMLERİ

Kimyasal reaksiyonlar, atomlar ve moleküller arasındaki kimyasal bağların birbirlerine dönüştürülmesi işlemleridir. Bu reaksiyonlar, yeni kimyasal bileşikler üretmek için kimyasal bağların kırılmasını ve yeni bağların oluşturulmasını içerir. Kimyasal reaksiyonlar sonucunda oluşan yeni bileşik, başlangıçtaki bileşiklerden farklı olan benzersiz özelliklere sahiptir.

2.2.1. İmidazol Halkasının Bazlık ve Asitlik Özelliği

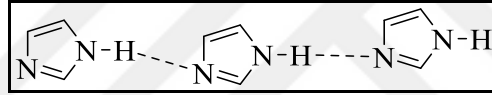
N-süstitüe olmamış imidazol türevleri amfoter özellik gösterir. Kuvvetli asitlerle azometin azotundan (N-3) protonlanır ve kuvvetli bazlarla da tepkimeye girerek (deprotone) anyonlarını verirler (Şekil 2.8) [17].



Şekil 2.8. İmidazol halkasının protonlanması ve deprotone olması.

2.2.2. İmidazolün Fiziksel Özellikleri

İmidazol halkasındaki N-H protonu gevşek olup moleküller arasında güçlü hidrojen bağları oluştururlar (Şekil 2.9). İmidazolün bu özelliğinden dolayı kaynama noktası yüksektir [17].

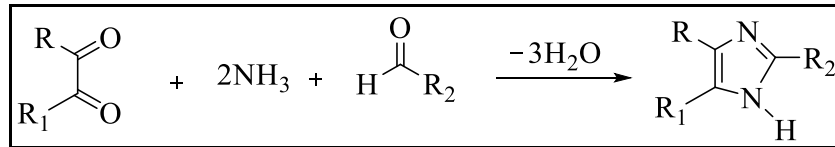


Şekil 2.9. İmidazol halkasında hidrojen bağlarının oluşumu.

2.2.3. İmidazollerin Sentezi

2.2.3.1. α -Dikarbonil Bileşiklerinden

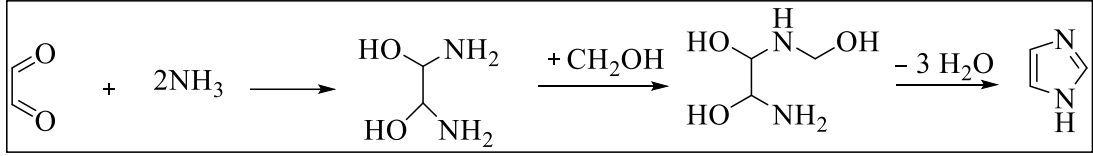
α -Dikarbonil bileşiklerinin bir aldehit ve NH_3 ile reaksiyonundan imidazoller oluşur (Şekil 2.10) [17].



Şekil 2.10. α -Dikarbonil bileşiklerinden imidazol sentezi.

2.2.3.2. Glioksal, Amonyak, Formaldehit Karışımının Isıtılmasından

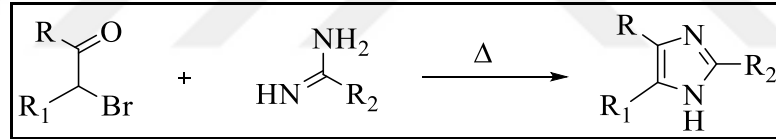
İmidazol bileşiği glioksal, amonyak ve formaldehit karışımının ısıtılmasıyla da elde edilebilir. Reaksiyon mekanizmasında iki amonyak molekülü aldehit gruplarına katılır, sonra -NH₂ gruplarından birine formaldehit eklenir ve oluşan bileşikten üç mol su ayrılarak imidazol elde edilir (Şekil 2.11) [17].



Şekil 2.11. Glioksalden imidazol eldesi.

2.2.3.3. α -Haloketonlardan

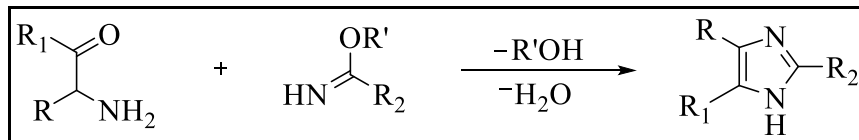
α -Haloketonların amidler ile ısıtılması sonucu imidazoller elde edilir (Şekil 2.12) [17].



Şekil 2.12. α -haloketonlardan imidazol eldesi.

2.2.3.4. α -Aminoketonlardan

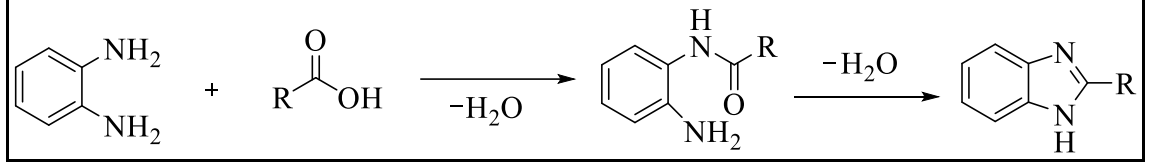
α -Aminoketonların iminoesterler ile reaksiyonu imidazol oluşumu ile sonuçlanır (Şekil 2.13) [17].



Şekil 2.13. α -Aminoketonlardan imidazol eldesi.

2.2.3.5. 1,2-Diaminlerin Karboksilik Asitlerle Reaksiyonundan

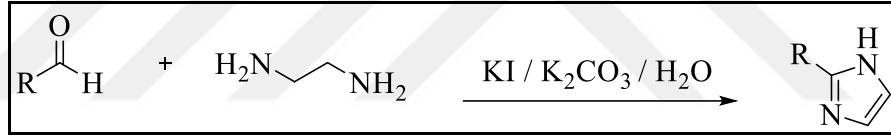
1,2-Diaminlerin karboksilik asitlerle reaksiyonu ve ardından peş peşe birer mol su çıkması imidazol oluşumu ile sonuçlanır (Şekil 2.14) [17].



Şekil 2.14. 1,2 Diaminlerden imidazol eldesi [17].

2.2.3.6. 1,2-Diaminlerin Aldehit ile Reaksiyonlarından

Bazık ortamda KI varlığında 1,2-diaminlerin aldehitlerle reaksiyonu ve ardından hidrolizi sonucu da süstitüe imidazol türevleri elde edilir (Şekil 2.15) [17].



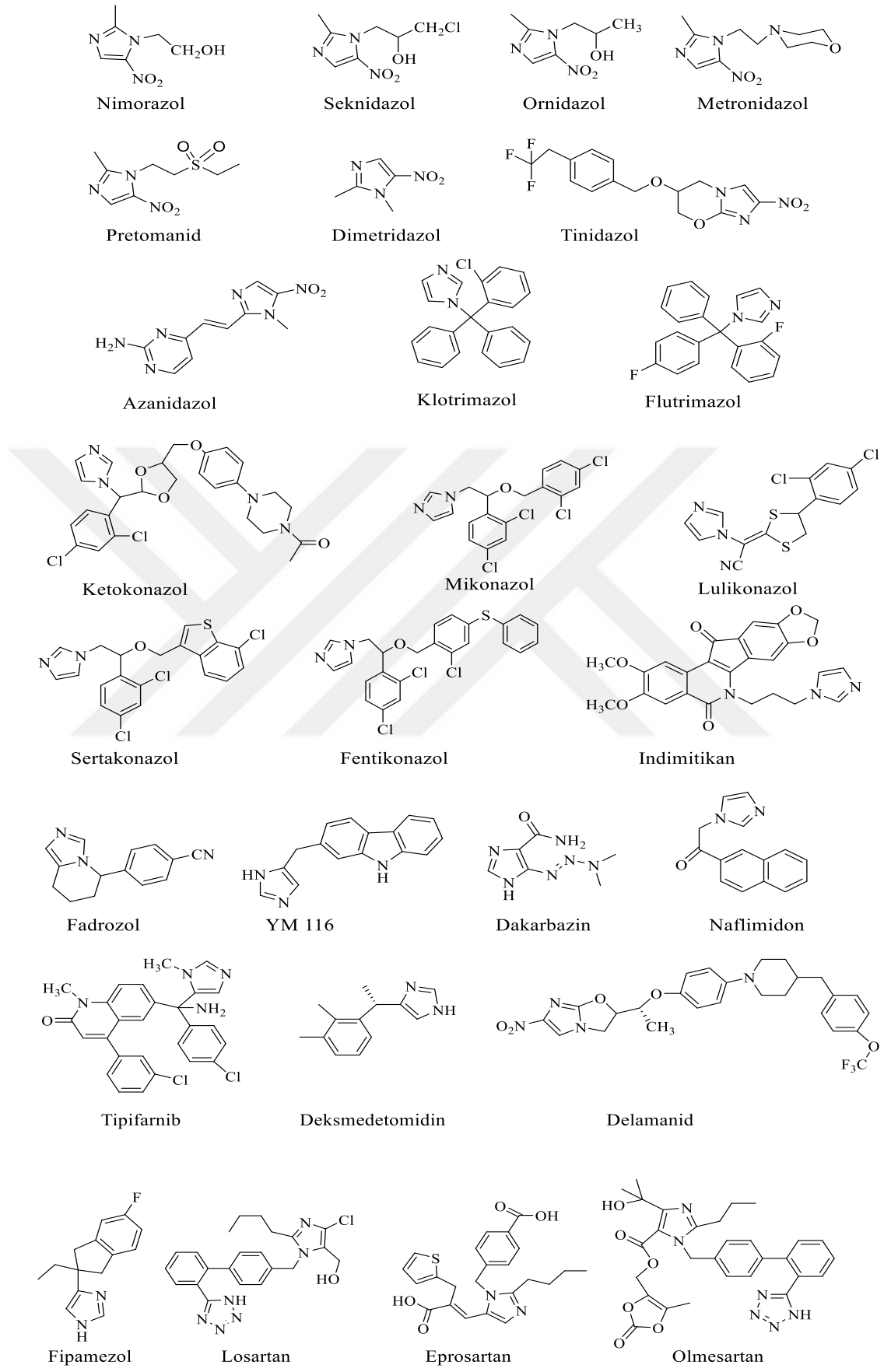
Şekil 2.15. 1,2-Diaminlerin aldehit ile reaksiyonundan imidazol eldesi.

2.3. HETEROHALKALI BİLEŞİKLER VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Heterohalkalı bileşik içeren yapılar çok çeşitli biyolojik etkinlikleri nedeniyle birçok hastalıkta kullanılan bileşikler olarak bilinir. DNA ve RNA gibi biyolojik moleküller, klorofil, hemoglobin, vitaminler ve daha pek çok şeyin ana iskeleti heterosiklik halkalar içerir. Antimikrobiyal, herbisit, antiseptik ve antiinflamatuvar özellikler gibi birçok yaygın hastalıkta uygulaması olan triazin ve türevleri de yine heterosiklik bileşikler sınıfına girmektedir. Yine benzer olarak benzimidazol ve türevlerinin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antelmintik vb. gibi çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu rapor edilmiştir [18-20]. İmidazol halkası geniş çapta biyolojik aktivitelere sahip olmasından dolayı çokça araştırmaya konu olmuş ve mevcut tıbbi kimyada en önemli heterosikliklerden biri olarak ortaya çıkmıştır.

İmidazoller ve özellikle bunların tuzlarının mükemmel biyoyararlanım ve iyi doku penetrasyonu gibi olumlu özellikleri ile nispeten düşük yan etki insidansı ve düşük toksisite profili gibi özellikleri ile de birleştğinde antibakteriyel, antifungal, anti-alzaymır, antitüberküloz, anti-oksidan, anti-ülser, antitiroid, anti-HCV, anti-HIV ve antikanser aktivitelere kadar değişen benzersiz biyolojik profilleri bulunmasına neden olmaktadır [21-23].

Ticari olarak kullanılan birçok imidazol bazlı ilaç yapısı mevcuttur. Bunlar klinik olarak farklı protozoal türlerinin tedavisinde kullanılır. Bunlardan bazıları; metronidazol, tinidazol, ornidazol, nimorazol, seknidazol, dimetridazol, azanidazol, nitroimidazol protozoal olarak bilinir ve bakteriyel enfeksiyonlarla savaşmak için kullanılan ilaçlardır. Yine pretomanid imidazol bazlı antitüberküloz bir ilaçtır (Şekil 2.16).

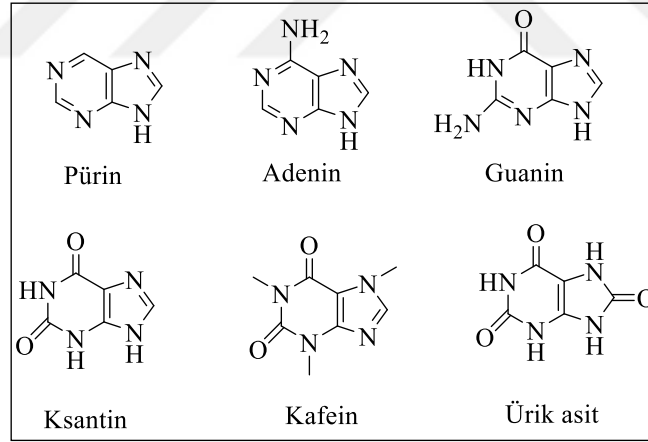


Şekil 2.16. Pazarlanan imidazol bazlı bazı ilaçlar.

Klotrimazol, flutrimazol, ketokonazol, mikonazol, fentikonazol, sertakonazol ve lolikonazol, antifungal ajan olarak kullanılan ilaçlardan bazılarıdır. İndimitekan, fadrozol, YM116, tipifarnib ve dakarbazin bazı imidazol bazlı antikanser ajanlardır.

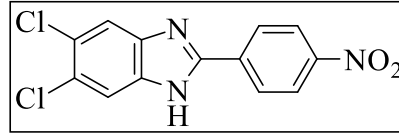
Modern kimyada yeni ve etkili ilaçların geliştirilmesinde bitki ve hayvan dokularından, mikroorganizmalardan ve bunların fermantasyon ürünlerinden alınan aktif maddelerin saflaştırılması dünya çapındaki araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Tıbbi kimya, kimyanın klasik dallarına, özellikle de organik kimyaya dayanmaktadır [24].

Azot atomu içeren 5 ya da 6 üyeli heterosiklik aromatik bileşiklerle imidazol bileşikleri kaynaşmış bisiklo yapılar oluşturabilir. Bu yapılara pürin örnek olarak verilebilir. Bu gibi yapılar DNA'nın yapısında da bulunan adenin ve guaninin yapısını oluşturduğu gibi çok farklı biyolojik olayda da önemli görevi bulunmaktadır. Bu tür yapılara ait çeşitli örnekler Şekil 2.17'de verilmiştir.



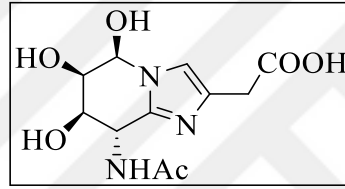
Şekil 2.17. Pürinlere ait örnekler.

Yine benzer şekilde yapısında süstitüe benzimidazol grubu içeren 2-fenilbenzimidazol türevlerinin RNA ve DNA'ya zarar veren virüslere karşı iyi derecede antiviral etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu yapılara ait örnek şekil 2.18'de gösterilmiştir.



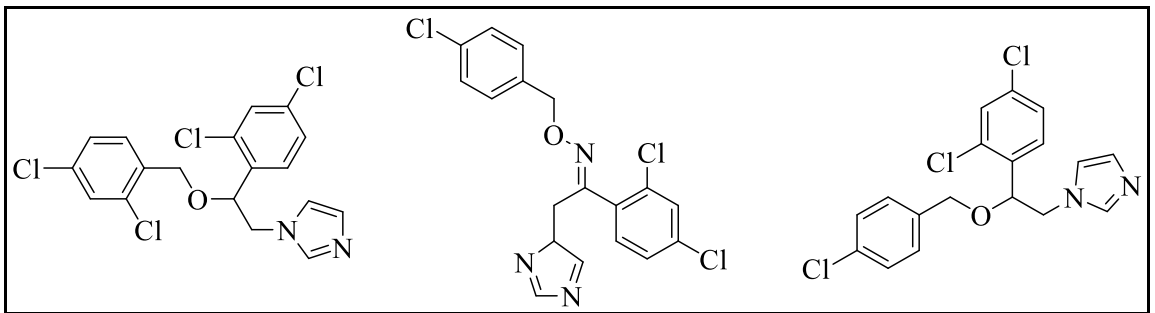
Şekil 2.18. Antiviral etki gösteren imidazol türevi bir bileşik.

N-Asetil-β-glikozaminidaz (NAG-az) adlı enzim, insan vücudunun birçok dokusunda bulunan bir enzimdir. Diyabet, kan kanseri (lösemi), çeşitli karaciğer rahatsızlıkları ve bağışıklık sistemindeki bozukluklar gibi çeşitli hastalıklarda kan serumundaki NAG-az enzim seviyesi artmaktadır. Bu enzimi inhibe eden ajan nagstatin (Şekil 2.19) inhibitörüdür. Bu inhibisyon sayesinde bu tarz zorlu hastalıkların tedavisi mümkün olabilmektedir.



Şekil 2.19. Nagstatinin molekülünün yapısı.

İlaç etken maddeleri olarak kullanılan ve imidazol grubu içeren bazı bileşiklere ait yapılar Şekil 2.20’de gösterilmektedir [24].



Şekil 2.20. İmidazol içeren ve klinik amaçlı kullanılan bazı ilaç aktif maddeleri.

2.3.1. Antikanser Aktivite

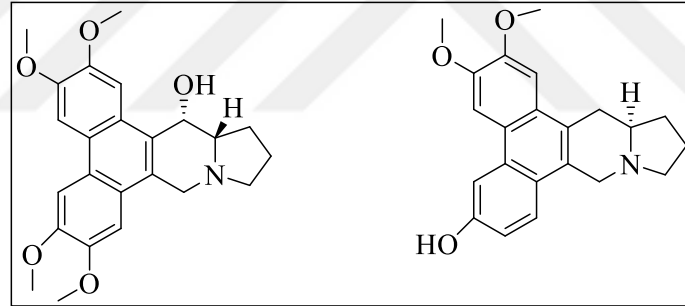
Kanser, vücuttaki hücrelerin anormal büyümesiyle beliren bir grup hastalıktır. Kanserli tümörler, hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğaldığında ve çevre dokuların normal

sınırlarını aştığında oluşur. Bu tümörlerin büyümesi, vücudun diğer bölgelerine yayılabilen kötü huylu tümörlerin oluşmasına yol açabilir ki buna metastaz denir.

Kanseri tedavi etmenin birkaç yolu vardır. Bunlardan birisi de ilaç tedavisidir. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan birçok ilaç bulunmaktadır. Kanser hücrelerini öldürerek veya büyümelerini değiştirmek amacıyla kullanılan en son sentetik bileşikler tez çalışmasının ilerleyen kısımlarında inceleyeceğiz.

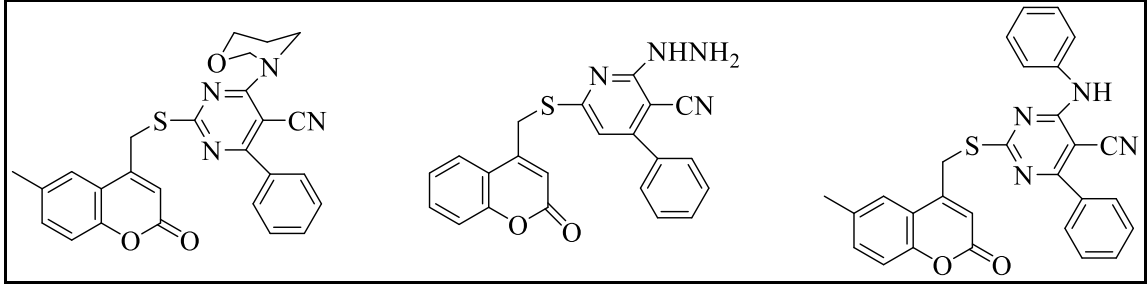
2.3.2. Antikanser Aktivite ile İlgili Literatür Çalışması

Liu vd., güçlü bir antikanser aktivite sergileyen 6-OH-fenantrokinolizidin alkaloidi ve türevlerini sentezlemiştir. Bu bileşiklerin antikanser tedavide hücrenin S fazının ilerlemesini geciktirdiği rapor edilmiştir. Sentezlenen bazı bileşikler Şekil 2.21’de verilmiştir [25].



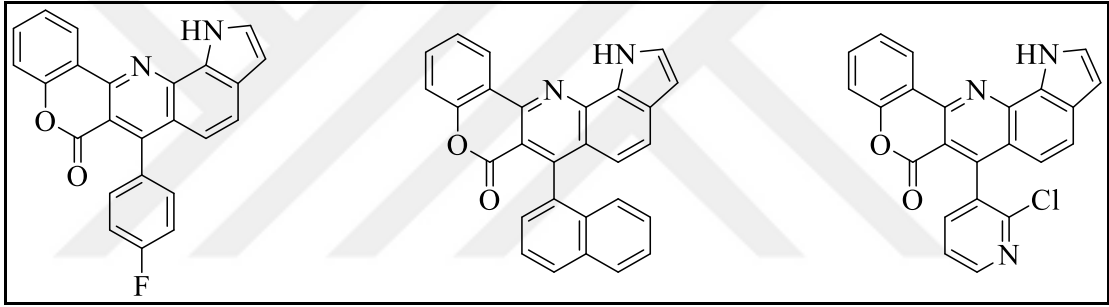
Şekil 2.21. Liu vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

Morsy vd., antikanser aktivite gösteren ve kumarin içeren yeni bileşiklerin türevlerini sentezlemiştir. Biyolojik olarak iki insan tümör hücre dizisi (meme karsinomu MCF-7 ve hepatoselüler karsinoma karşı HepG-2) ve standart ilaç olarak da 5-florourasil kullanılmıştır. Sentezlenen bazı bileşiklerin yapıları Şekil 2.22’de verilmiştir [26].



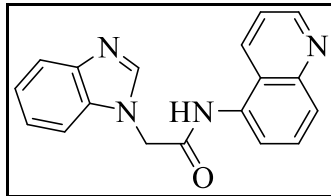
Şekil 2.22. Morsy vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

Thigulla vd., kaynaşmış kromeno[4,3-b]pirolo[3,2-h]kinolin-7(1*H*)-on'u sentezlemiş ve sentezlenen bileşiğin antikanser aktivitelerini test etmişlerdir. Sentezlenen bazı bileşikler Şekil 2.23'te verilmiştir. Bu bileşiklerin iyi derecede antikanser aktivite sergiledikleri rapor edilmiştir [27].



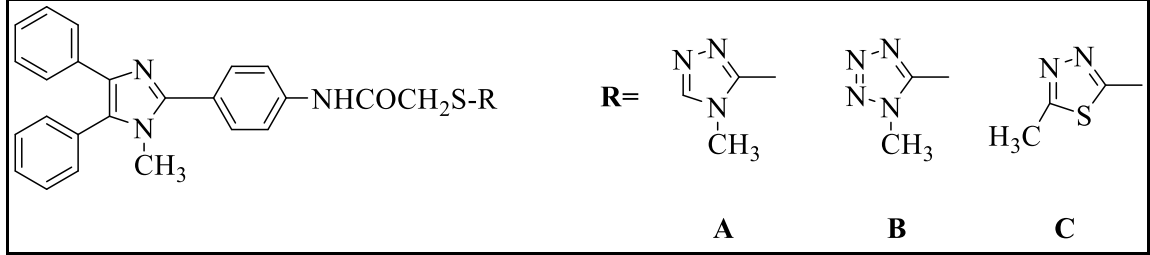
Şekil 2.23. Thigulla vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

Mantu vd., imidazol (benzimidazol)/piridin (kinolin) hibrit bileşiklerini sentezlemiş ve bu bileşikleri antikanser (böbrek A498, göğüs, lösemi, melanom, böbrek ve yumurtalık kanser türleri) ve antimikobakteriyel aktivite açısından değerlendirmiştir. Aşağıda yapısı verilen bileşik en iyi antikanser aktivite sergileyen bileşik olarak belirlenmiştir (Şekil 2.24) [28].



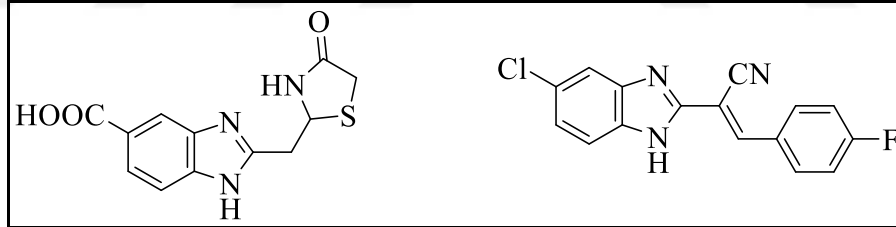
Şekil 2.24. Mantu vd. tarafından sentezlenen bileşik.

Yusuf Özkay vd., birçok yeni imidazol-(benz)azol ve imidazol epiperazin türevlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. Antikanser aktivite test sonuçları Şekil 2.25’de verilen bileşiklerin en aktif bileşikler olduğunu ortaya çıkarmıştır. Referans ilaç olarak bu çalışmada sisplatin kullanılmıştır [29].



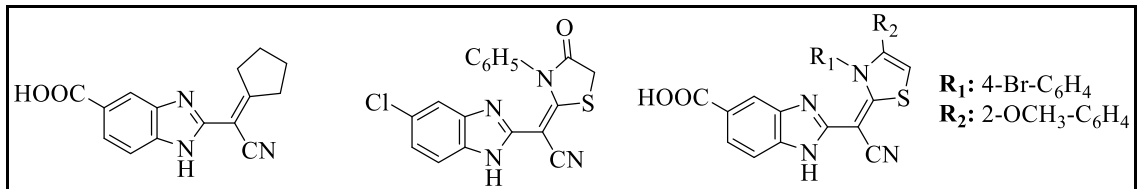
Şekil 2.25. Yusuf Özkay vd. tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

Hanan M. Refaat vd., çeşitli 2-sübstitüe benzimidazol serilerini sentezlemiştir. Sentezlenen bileşikler antikanser aktivite testlerine tabi tutulmuş ve bütün bileşiklerin insan hepatoselüler karsinomasına ve göğüs kanserine karşı antitümör aktivite sergilediği rapor edilmiştir [30]. Bu bileşiklerden bazıları Şekil 2.26’da verilmiştir.



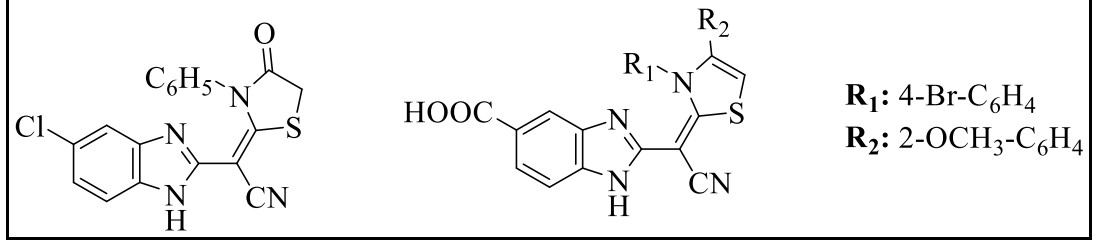
Şekil 2.26. Hanan M. Refaat vd. tarafından sentezlenen 1. seri bileşiklerden bazıları.

Yine bu çalışmada aşağıda açık yapısı verilen bileşikler (Şekil 2.27) insan meme adenokarsinomuna karşı en aktif bileşikler olarak belirlenmiştir.



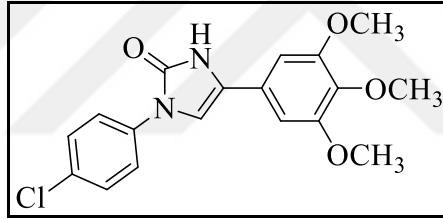
Şekil 2.27. Hanan M. Refaat vd. tarafından sentezlenen 2. seri bileşiklerden bazıları.

Aynı şekilde bu çalışmada aşağıdaki bileşikler (Şekil 2.28) insan kolon karsinomuna karşı orta derecede etkili olarak belirlenmiştir.



Şekil 2.28. Hanan M. Refaat vd. tarafından sentezlenen 3. seri bileşiklerden bazıları.

Cenzo congiu vd., bir dizi 1,4-diarilimidazol-2(3H)-on türevlerini ve 2-tiyon analoglarını sentezleyerek bunların ve antitümör aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Şekil 2.30). Aşağıda açık yapısı verilen bileşik en güçlü antitümör aktivite göstermiştir [31].



Şekil 2.29. Cenzo congiu vd. tarafından sentezlenen an aktif bileşik.

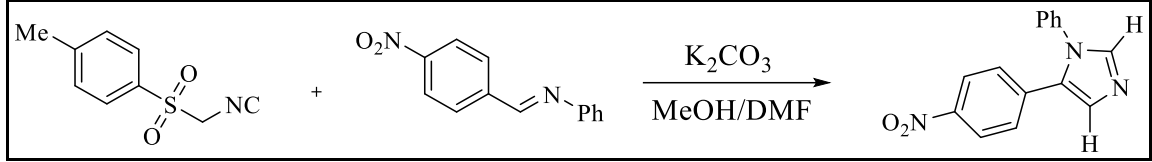
2.4. İMİDAZOL SENTEZİ İÇİN GELENEKSEL YÖNTEMLER

Yaptığımız literatür araştırmalarına göre imidazol sentezi için dört geleneksel yöntem mevcuttur. Bu yöntemler; Van Leusen sentezi, Wallach sentezi, Marck wald sentezi ve Debus-Radziszewski sentezidir. Bu sentetik yöntemler ayrıntıları ile aşağıda verilmiştir.

2.4.1. Van Leusen Sentezi

Van Leusen vd., bazik bir ortamda (K₂CO₃) tosil metil izosiyanyür ve aldiminlerin reaksiyonlarından 1,5-disübstitüe imidazol türevlerini % 80-85 arası değişen

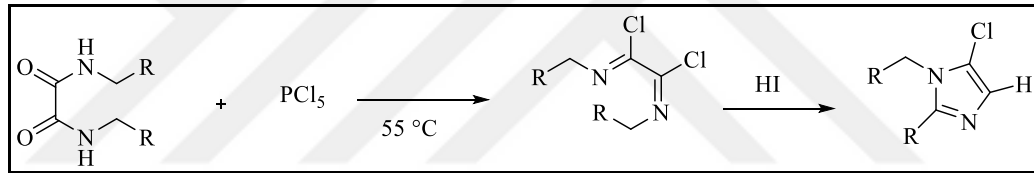
verimlerle sentezlediler [32]. Reaksiyonda çözücü sistemi olarak MeOH/DMF karışımı kullanıldı. Van Leusen sentezinin bir örneği Şekil 2.30'da gösterilmektedir.



Şekil 2.30. Van Leusen sentezi için kullanılan sentez yöntemi.

2.4.2. Wallach Sentezi

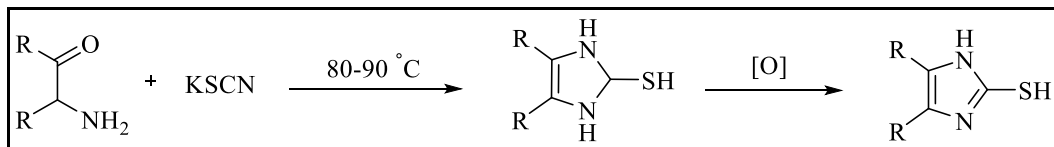
Benincori vd., dialkiloksamidlerin fosfor pentaklorür ile reaksiyonundan hidrojen iyodür (HI) ortamında imidazol türevlerinin sentezi için yeni bir sentetik metodoloji geliştirdiler [33]. Wallach sentezi için bir örnek Şekil 2.31'de gösterilmektedir.



Şekil 2.31. Wallach sentezi için kullanılan sentetik yol.

2.4.3. Marckwald Sentezi

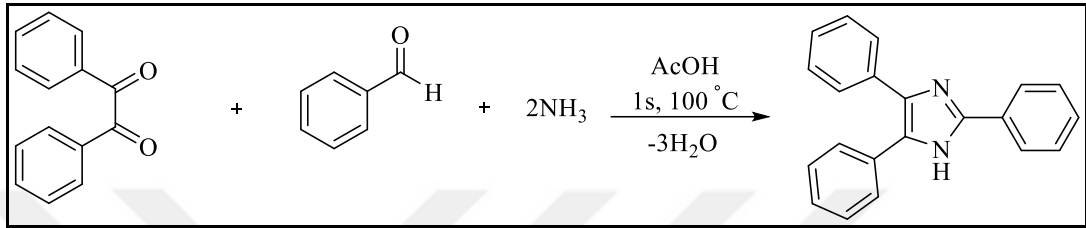
Marckwald sentetik yöntemi, α -amino ketonlardan veya aldehitten potasyum tiyosiyanat (KSCN) ile 2-merkaptimidazoller ve 2-tiyol sübtitüe imidazolleri sentezlemek için kullanılan bir yöntemdir. Bu sentezlerde hedeflenen ürünler % 80-90 gibi yüksek verimlerle sentezlenebilmektedir [34]. Marckwald yöntemiyle imidazol türevlerinin sentezi için kullanılan sentetik yöntem Şekil 2.32'de verilmiştir.



Şekil 2.32. Marckwald sentezi için kullanılan sentetik yol.

2.4.4. Debus-Radziszewski Sentezi

İmidazollerin Debus-Radziszewski sentezinde; α -dikarbonil bileşiklerinin aldehitler ve amonyakla reaksiyonlarından 2,3,5-trisüstitüe imidazol türevleri % 90-98 arası değışen verimlerle sentezlenmektedir [35]. Debus-Radziszewski sentezi için kullanılan reaksiyon Şekil 2.33'te gösterilmektedir.



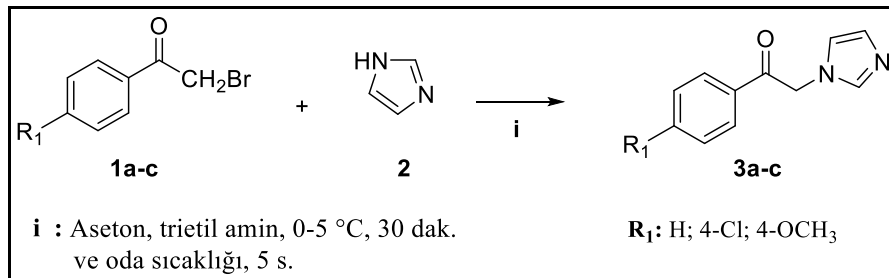
Şekil 2.33. Debus-Radziszewski sentezi için kullanılan sentetik yol.

BÖLÜM 3

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bileşiklerin FT-IR spektrumları Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Araştırma Laboratuvarında bulunan Thermo Scientific ID7 ATR'de alındı. Bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları, R.T.E Üniversitesi Merkezi araştırma laboratuvarı uygulama ve araştırma merkezinde referans olarak tetrametilsilan (TMS) ile CDCl_3 ve DMSO içerisinde sırasıyla 400 MHz ve 100 MHz'de Agilent Annual Refill (400 MHz) spektrometresi ile kaydedildi. Bileşiklerin kütle spektrumları R.T.E Üniversitesi Merkezi araştırma laboratuvarı uygulama ve araştırma merkezinde bulunan Thermo TSQ Quantum Access cihazı ile ve ESI(+) yöntemi kullanılarak belirlendi. Element analizi LECO 932 CHNS (Leco-932, St. Joseph, MI, ABD) cihazında yapıldı ve teorik değerlerin \pm % 0.4'ü içerisinde belirlendi. Erime noktaları Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Araştırma Laboratuvarında bulunan bir Thermo Scientific IA9000 cihazında kaydedildi. İnce tabaka kromatografisi (TLC), silika jel 60 F254 alüminyum TLC plakaları ile gerçekleştirildi ve spotlar 254 nm UV ışığında gözlemlendi. Bileşiklerin saflaştırılması için kolon kromatografisi, silika jel 70-230 üzerinden gerçekleştirildi ve solvent sistemi olarak kloroform veya kloroform-metanol kullanıldı.

3.1. KETON TÜREVLERİNİN SENTEZİ (3a-c)



Şekil 3.1. Keton türevlerinin sentezi için kullanılan sentetik yol.

250 mL'lik iki boyunlu, yuvarlak dipli bir reaksiyon balonunda, asetofenon türevleri (**1a-c**) (0.02512 mol) aseton içerisinde çözüldü. Bu çözeltiye imidazol (**2**) (2.7363 g; 0.04019 mol) ilave edildi. Daha sonra çözelti bir tuz-buz banyosuyla 0°C'ye soğutuldu. Sıcaklık 0°C olduğunda bu karışıma damla damla trietilamin (3.482 mL; 0.02512 mol) ilave edildi (yaklaşık 30 dakikada). Reaksiyon karışımı daha sonra oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile izlendi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra karışım, trietilamin hidrobromür tuzu çökeltilerini uzaklaştırmak için süzülde, çökelti asetonla yıkandı ve süzuntünün tamamı rotary evaporatörde buharlaştırıldı. Ham kalıntı tuzlu suda süspansiyon edildi ve kloroformla ekstrakte edildi. Organik faz susuz sodyum sülfatla kurutuldu, süzülde ve daha sonra buharlaştırıldı. Elde edilen ham katı madde benzen-petrol eter-2-propanolden kristallendirildi. Saf madde fosfor pentoksit ile vakum etüvünde kurutuldu.

3.1.1. 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon (**3a**)

Sarımsı katı, verim: 2.39 g (% 51), e.n.:118-120 °C (benzen/petrol eteri/2-propanol). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3129 (Ar-CH), 2933 (Alif. CH), 1692 (C=O), 1596 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.35 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.59 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=7.2 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 52.49, 120.37, 120.92, 129.05, 129.32, 134.10, 134.32, 138.14, 191.86. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C₁₁H₁₀N₂O (MA: 186.21) C: 70.95/70.71; H: 5.41/5.35; N: 15.04/14.96. MS (ESI-*m/z*): 186.90 (M⁺, 100).

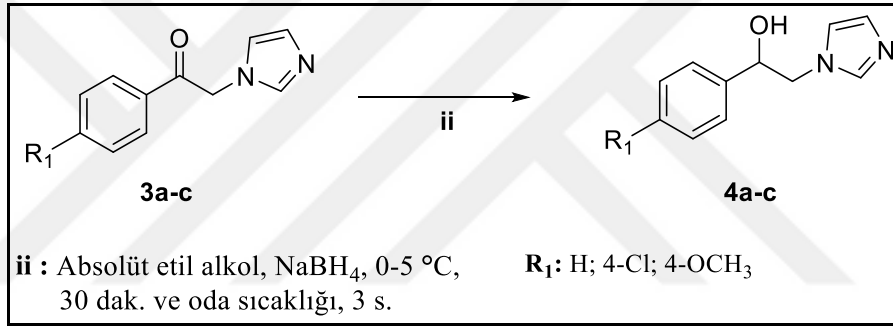
3.1.2. 1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon (**3b**)

Beyaz katı, verim: 3.43 g (% 62), e.n.:161-163 °C (benzen/petrol eteri/2-propanol). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3131 (Ar-CH), 2933 (Alif. CH), 1689 (C=O), 1589 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.35 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=8.8 Hz, 3H), 7.87 (d, *J*=6.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 52.40, 120.27, 129.34, 129.48, 129.58, 132.42, 138.09, 140.91, 190.66. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C₁₁H₉ClN₂O (MA: 220.65) C: 59.88/59.76; H: 4.11/4.02; N: 12.70/12.79. MS (ESI-*m/z*): 220.80 (M⁺, 100).

3.1.3. 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-metoksifenil)etanon (3c)

Sarımsı katı, verim: 3.15 g (58 %), e.n.:137-138 °C (benzen/petrol eteri/2-propanol). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3120 (Ar-CH), 2963 (Alif. CH), 1680 (C=O), 1604 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.82 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.91 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=8.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 52.09, 55.59, 114.22, 120.37, 127.07, 129.28, 130.29, 138.15, 164.34, 190.18. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C₁₂H₁₂N₂O₂ (MA: 216.24) C: 66.65/66.54; H: 5.59/5.67; N: 12.96/12.86. MS (ESI-*m/z*): 216.81 (M⁺, 100).

3.2. ALKOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ (4a-c)



Şekil 3.2. Alkol türevlerinin sentezi için kullanılan sentetik yol.

250 mL'lik iki boyunlu bir reaksiyon balonunda keton (0.0107 mol), mutlak etanol içerisinde çözüldü ve çözelti bir buz banyosunda 0-5 °C'ye soğutuldu. Daha sonra başka bir beherde mutlak etanol içerisinde NaBH₄ (0.0214 mol) çözüldü ve ilk karışıma damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0-5 °C'de yaklaşık 30 dakika karıştırıldı. Ardından karışım oda sıcaklığında 3 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandığında çözücü rotary evaporatör ile buharlaştırıldı. Ham kalıntı tuzlu suda süspanse edildi ve kloroformla ekstrakte edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat ile kurutuldu, süzüldü ve daha sonra buharlaştırıldı. Katı madde benzen/petrol eterinden (4:1) kristallendirildi. Saf madde vakum etüvünde fosfor pentoksit ile kurutuldu.

3.2.1. 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanol (4a)

Beyaz katı, verim: 1.51 g (% 75), e.n.:149-151 °C (benzen/petrol eteri, 4:1). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3119 (OH), 3055 (Ar-CH), 2894 (Alif. CH), 1595 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.00-4.14 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 5.61 (bs, 1H, OH), 6.83 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 5H), 7.51 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 54.04, 72.49, 120.54, 126.45, 127.77, 127.94, 128.51, 138.10, 143.05. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C₁₁H₁₂N₂O (MA: 188.23) C: 70.19/70.03; H: 6.43/6.33; N: 14.88/14.74. MS (ESI-*m/z*): 188.87 (M⁺, 60), 190.83 (M+2, 100).

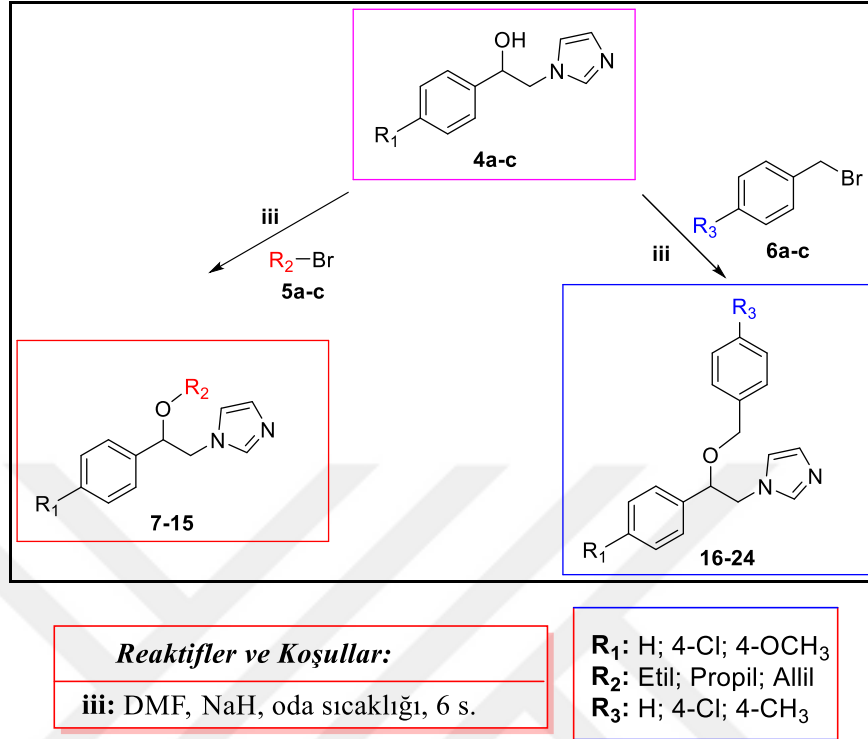
3.2.2. 1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol (4b)

Beyaz katı, verim: 1.91 g (% 80), e.n.:179-180 °C (benzen/petrol eteri, 4:1). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3115 (OH), 3061 (Ar-CH), 2853 (Alif. CH), 1594 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.00-4.13 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 5.82 (bs, 1H, OH), 6.81 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=5.2 Hz, 4H), 7.47 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 53.76, 71.72, 120.53, 128.07, 128.32, 128.45, 132.24, 138.12, 142.02. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C₁₁H₁₁ClN₂O (MA: 222.67) C: 59.33/58.14; H: 4.98/5.02; N: 12.58/12.47. MS (ESI-*m/z*): 222.83 (M⁺, 100).

3.2.3. 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-metoksifenil)etanol (4c)

Beyaz katı, verim: 1.98 g (% 85), e.n.:104-105 °C (benzen/petrol eteri, 4:1). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3123 (OH), 3062 (Ar-CH), 2969 (Alif. CH), 1609 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.72 (s, 3H), 3.97-4.10 (m, 2H), 4.75 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 5.68 (bs, 1H, OH), 6.81 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.24 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 54.07, 55.46, 72.11, 113.89, 120.46, 127.63, 128.13, 135.07, 138.12, 158.97. Anal. (% hesaplanan/bulunan) C₁₂H₁₄N₂O₂ (MA: 218.25) C: 66.04/66.17; H: 6.47/6.33; N: 12.84/12.74. MS (ESI-*m/z*): 218.84 (M⁺, 100).

3.3. ALKİL (7-15) VE ARİL (16-24) ETER TÜREVLERİNİN SENTEZİ



Şekil 3.3. Eter türevlerinin sentezi için kullanılan sentetik yol.

100 mL'lik yuvarlak dipli bir reaksiyon balonunda alkol türevleri (**4a-c**) (2.12 mmol), DMF (yaklaşık 6 mL) içerisinde çözüldü. Bu çözeltiye küçük parçalar halinde NaH (3.19 mmol) ilave edildi. Başka bir yerde alkil (**5a-c**) veya aril (**6a-c**) halojenürler (2.12 mmol), DMF içerisinde (yaklaşık 4 mL) çözüldü ve ilk çözeltiye damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi uygun zaman aralıklarında TLC ile izlendi. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra fazla sodyum hidrür, metil alkol ile bozuldu, daha sonra çözücü buharlaştırıldı. Ham katı, tuzlu-su içerisinde süspansiyon edildi ve diklorometan ile ekstrakte edildi. Organik faz susuz sodyum sülfat ile kurutuldu, süzüldü ve daha sonra çözücüsü buharlaştırıldı. Ham kalıntı hedef bileşiklerin eldesi için hareketli faz olarak kloroform veya kloroform-metanol karışımı ve sabit faz olarak silika jel kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Saf madde vakum etüvünde fosfor pentoksit ile kurutuldu. Hedef bileşiklerin fiziksel özellikleri ve spektral verileri aşağıda listelenmiştir.

3.3.1. 1-(2-Etoksi-2-feniletil)-1H-imidazol (7)

Sarı yağ, verim: 0.28 g (% 61), $R_f = 0.59$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3111 (Ar-CH), 2974 (Alif. CH), 1601 (C=N), 1099 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.12 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 2H), 4.40-4.43 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.20 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.39 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 15.11, 53.41, 64.69, 81.34, 119.83, 126.41, 128.39, 128.70, 137.76, 138.78. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (MA: 216.28) C: 72.19/72.05; H: 7.46/7.33; N: 12.95/12.88. MS (ESI- m/z): 217.13 (M+1, 100).

3.3.2. 1-(2-fenil-2-propoksietil)-1H-imidazol (8)

Sarı yağ, verim: 0.33 g (% 68), $R_f = 0.64$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3110 (Ar-CH), 2962 (Alif. CH), 1597 (C=N), 1099 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.85 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.48-1.57 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 1H), 4.01-4.12 (m, 2H), 4.40-4.43 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.21 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.40 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 10.58, 22.91, 53.46, 70.95, 81.49, 119.85, 126.44, 128.38, 128.70, 137.78, 138.81. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (MA: 230.31) C: 73.01/73.16; H: 7.88/7.71; N: 12.16/12.10. MS (ESI- m/z): 231.06 (M+1, 100).

3.3.3. 1-(2-(Aliloksi)-2-feniletil)-1H-imidazol (9)

Sarı yağ, verim: 0.36 g (% 75), $R_f = 0.52$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3110 (Ar-CH), 2978 (Alif. CH), 1604 (C=N), 1092 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.68-3.74 (m, 1H), 3.91-3.95 (m, 1H), 4.04-4.17 (m, 2H), 4.51 (q, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.11-5.16 (m, 2H), 5.71-5.81 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.21 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.39 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 53.32, 69.74, 80.53, 117.16, 119.85, 126.56, 128.56, 128.79, 128.85, 134.01, 137.79, 138.26. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (MA: 228.29) C: 73.66/73.54; H: 7.06/7.00; N: 12.27/12.38. MS (ESI- m/z): 229.03 (M+1, 100).

3.3.4. 1-(2-(4-Klorofenil)-2-etoksietil)-1H-imidazol (10)

Sarı yağ, verim: 0.27 g (% 51), $R_f = 0.58$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3111 (Ar-CH), 2974 (Alif. CH), 1596 (C=N), 1087 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.12 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.40 (q, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 15.10, 53.20, 64.85, 80.64, 119.81, 127.77, 128.85, 128.93, 134.17, 137.30, 137.74. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ (MA: 250.72) C: 62.28/62.12; H: 6.03/5.95; N: 11.17/11.10. MS (ESI- m/z): 250.94 (M^+ , 100).

3.3.5. 1-(2-(4-Klorofenil)-2-propoksietil)-1H-imidazol (11)

Sarı yağ, verim: 0.36 g (% 64), $R_f = 0.55$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3111 (Ar-CH), 2962 (Alif. CH), 1596 (C=N), 1087 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.84 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.47-1.56 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.39 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 10.56, 22.88, 53.22, 71.09, 80.78, 119.84, 127.81, 128.88, 128.92, 134.16, 137.31, 137.77. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ (MA: 264.75) C: 63.51/63.33; H: 6.47/6.41; N: 10.58/10.49. MS (ESI- m/z): 265.08 ($\text{M}+1$, 100).

3.3.6. 1-(2-(Aliloksi)-2-(4-klorofenil)etil)-1H-imidazol (12)

Sarı yağ, verim: 0.47 g (% 85), $R_f = 0.46$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3111 (Ar-CH), 2980 (Alif. CH), 1597 (C=N), 1075 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.67-3.73 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.02-4.13 (m, 2H), 4.49 (q, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.70-5.79 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 53.08, 69.84, 79.75, 117.41, 119.84, 127.91, 128.96, 129.01, 133.76, 134.35, 136.76, 137.77. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ (MA: 262.73) C: 64.00/63.86; H: 5.75/5.65; N: 10.66/10.58. MS (ESI- m/z): 262.98 (M^+ , 100).

3.3.7. 1-(2-Etoksi-2-(4-metoksifenil)etil)-1H-imidazol (13)

Sarı yağ, verim: 0.31 g (% 59), $R_f = 0.40$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3111 (Ar-CH), 2973 (Alif. CH), 1610 (C=N), 1093 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.12 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.98-4.12 (m, 2H), 4.38 (q, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 15.13, 53.47, 55.25, 64.44, 80.87, 114.08, 119.84, 127.65, 128.70, 130.73, 137.79, 159.63. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (MA: 246.30) C: 68.27/68.12; H: 7.37/7.33; N: 11.37/11.28. MS (ESI- m/z): 247.02 (M+1, 100).

3.3.8. 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-propoksietil)-1H-imidazol (14)

Sarı yağ, verim: 0.36 g (% 65), $R_f = 0.50$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3111 (Ar-CH), 2960 (Alif. CH), 1610 (C=N), 1093 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.82 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.47-1.52 (m, 2H), 3.09-3.14 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.97-4.10 (m, 2H), 4.35 (q, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J=6.4$ Hz, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 10.58, 22.89, 53.47, 55.22, 70.68, 80.96, 114.05, 119.87, 127.67, 128.62, 130.72, 137.77, 159.59. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (MA: 260.33) C: 69.20/69.33; H: 7.74/7.61; N: 10.76/10.69. MS (ESI- m/z): 261.16 (M+1, 100).

3.3.9. 1-(2-(Aliloksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1H-imidazol (15)

Sarı yağ, verim: 0.47 g (% 85), $R_f = 0.53$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3111 (Ar-CH), 2935 (Alif. CH), 1611 (C=N), 1075 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.66-3.70 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.99-4.13 (m, 2H), 4.44 (q, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.08-5.13 (m, 2H), 5.71-5.75 (m, 1H), 6.85 (d, $J=9.2$ Hz, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 53.31, 55.23, 69.45, 80.01, 114.13, 117.04, 119.87, 127.81, 128.72, 130.12, 134.11, 137.77, 159.71. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (MA: 258.32) C: 69.74/69.56; H: 7.02/6.89; N: 10.84/10.78. MS (ESI- m/z): 259.06 (M+1, 100).

3.3.10. 1-(2-(Benziloksi)-2-feniletil)-1H-imidazol (16)

Sarı yağ, verim: 0.31 g (% 52), $R_f = 0.62$ (CHCl_3 - CH_3OH , 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3110 (Ar-CH), 2941 (Alif. CH), 1609 (C=N), 1095 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.05-4.10 (m, 1H), 4.14-4.24 (m, 2H), 4.47-4.55 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.15 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.28-7.32 (m, 5H), 7.35-7.42 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 53.35, 70.72, 80.46, 119.90, 126.71, 127.65, 127.77, 128.46, 128.69, 128.84, 128.90, 137.48, 137.84, 138.12. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (MA: 278.35) C: 77.67/77.57; H: 6.52/6.34; N: 10.06/10.12. MS (ESI- m/z): 279.01 (M+1, 100).

3.3.11. 1-(2-((4-Klorobenzil)oksi)-2-feniletil)-1H-imidazol (17)

Sarı yağ, verim: 0.58 g (% 88), $R_f = 0.61$ (CHCl_3 - CH_3OH , 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3108 (Ar-CH), 2963 (Alif. CH), 1598 (C=N), 1087 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.04-4.09 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 4.40-4.51 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.02 (t, $J=7.8$ Hz, 3H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 7.34-7.41 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 53.25, 69.88, 80.58, 119.83, 126.67, 128.58, 128.79, 128.91, 128.94, 133.47, 135.98, 137.83. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ (MA: 312.79) C: 69.12/69.01; H: 5.48/5.35; N: 8.96/8.84. MS (ESI- m/z): 313.10 (M+1, 100).

3.3.12. 1-(2-((4-Metoksibenzil)oksi)-2-feniletil)-1H-imidazol (18)

Sarı yağ, verim: 0.34 g (% 55), $R_f = 0.55$ (CHCl_3 - CH_3OH , 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3109 (Ar-CH), 2921 (Alif. CH), 1608 (C=N), 1092 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.33 (s, 3H), 4.03-4.08 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 2H), 4.33-4.54 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 7.12 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.34-7.41 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 21.17, 53.34, 70.58, 80.25, 119.93, 126.73, 127.80, 128.63, 128.79, 128.88, 129.14, 134.43, 137.49, 137.83, 138.23. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (MA: 292.37) C: 78.05/78.00; H: 6.89/6.73; N: 9.58/9.45. MS (ESI- m/z): 293.01 (M+1, 100).

3.3.13. 1-(2-(Benziloksi)-2-(4-klorofenil)etil)-1H-imidazol (19)

Sarı yağ, verim: 0.59 g (% 89), $R_f = 0.58$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3110 (Ar-CH), 2931 (Alif. CH), 1597 (C=N), 1087 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.03-4.15 (m, 2H), 4.20 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.43-4.52 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.12 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.27-7.34 (m, 5H), 7.38 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 53.09, 70.83, 79.65, 119.87, 127.64, 127.88, 128.07, 128.49, 128.96, 129.10, 134.44, 136.62, 137.15, 137.80. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$ (MA: 312.79) C: 69.12/69.02; H: 5.48/5.34; N: 8.96/8.78. MS (ESI- m/z): 313.10 ($\text{M}+1$, 100).

3.3.14. 1-(2-((4-Klorobenzil)oksi)-2-(4-klorofenil)etil)-1H-imidazol (20)

Sarı yağ, verim: 0.65 g (% 89), $R_f = 0.62$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3110 (Ar-CH), 2931 (Alif. CH), 1597 (C=N), 1085 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.03-4.17 (m, 3H), 4.38-4.49 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.01 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 53.03, 70.00, 79.79, 119.80, 128.03, 128.64, 128.91, 129.07, 129.17, 133.62, 134.59, 135.65, 136.35, 137.80. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (MA: 347.24) C: 62.26/62.12; H: 4.64/4.51; N: 8.07/7.98. MS (ESI- m/z): 347.05 (M^+ , 100).

3.3.15. 1-(2-(4-Klorofenil)-2-((4-metilbenzil)oksi)etil)-1H-imidazol (21)

Sarı yağ, verim: 0.47 g (% 68), $R_f = 0.61$ ($\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH}$, 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3110 (Ar-CH), 2923 (Alif. CH), 1597 (C=N), 1086 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 4.02-4.18 (m, 3H), 4.40-4.51 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.01 (t, $J=6.0$ Hz, 3H), 7.11 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 21.15, 53.11, 70.70, 79.45, 119.89, 127.79, 128.08, 128.94, 129.08, 129.18, 134.08, 134.40, 136.73, 137.66, 137.80. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$ (MA: 326.82) C: 69.83/69.71; H: 5.86/5.73; N: 8.57/8.48. MS (ESI- m/z): 327.10 ($\text{M}+1$, 100).

3.3.16. 1-(2-(Benziloksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1*H*-imidazol (22)

Sarı yağ, verim: 0.53 g (% 81), $R_f = 0.63$ (CHCl_3 - CH_3OH , 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3110 (Ar-CH), 2934 (Alif. CH), 1610 (C=N), 1092 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.80 (s, 3H), 4.01-4.06 (m, 1H), 4.11-4.21 (m, 2H), 4.45 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 6.89 (t, $J=8.4$ Hz, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.14 (q, $J=7.8$ Hz, 4H), 7.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 7.39 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 53.33, 55.27, 70.42, 79.94, 114.24, 119.91, 127.63, 127.71, 127.99, 128.42, 128.80, 129.98, 137.59, 137.83, 159.83. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (MA: 308.37) C: 74.00/74.12; H: 6.54/6.43; N: 9.08/9.00. MS (ESI- m/z): 309.11 (M+1, 100).

3.3.17. 1-(2-((4-Klorobenzil)oksi)-2-(4-metoksifenil)etil)-1*H*-imidazol (23)

Beyaz katı, verim: 0.51 g (% 71), $R_f = 0.45$ (CHCl_3 - CH_3OH , 10:1), e.n.:104-105 °C (CHCl_3). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3120 (Ar-CH), 2940 (Alif. CH), 1608 (C=N), 1090 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.82 (s, 3H), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.12-4.17 (m, 2H), 4.38-4.45 (m, 2H), 6.86-6.92 (m, 3H), 7.00-7.05 (m, 3H), 7.16 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=4.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 53.29, 55.30, 69.62, 80.08, 114.30, 119.83, 127.96, 128.57, 128.92, 129.70, 133.44, 136.08, 137.84, 159.91. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (MA: 342.82) C: 66.57/66.42; H: 5.59/5.46; N: 8.17/8.08. MS (ESI- m/z): 343.06 (M+1, 100).

3.3.18. 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-((4-metilbenzil)oksi)etil)-1*H*-imidazol (24)

Sarı yağ, verim: 0.51 g (% 75), $R_f = 0.50$ (CHCl_3 - CH_3OH , 10:1). FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3110 (Ar-CH), 2933 (Alif. CH), 1611 (C=N), 1089 (ROR). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.00-4.04 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 2H), 4.39-4.47 (m, 2H), 6.88 (t, $J=8.0$ Hz, 3H), 7.01 (t, $J=7.8$ Hz, 3H), 7.10 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 21.15, 53.35, 55.26, 70.28, 79.73, 114.21, 119.93, 127.78, 127.99, 128.73, 129.10, 130.08, 134.50, 137.44, 137.81, 159.78. Anal. (% hesaplanan/bulunan) $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (MA: 322.40) C: 74.51/74.41; H: 6.88/6.73; N: 8.69/8.54. MS (ESI- m/z): 323.18 (M+1, 100).

3.4. ANTİKANSER AKTİVİTE

3.4.1. Hücre Kültürü

İnsan meme adenokarsinomu hücre dizisi (MCF7), sıçan glial tümörü (C6), sağlıklı fare fibroblast hücre dizisi (L929) ve kolon kanseri (HT29) hücre çizgileri ATCC'den (Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu) satın alındı ve incelendi. Hücreler % 89 DMEM (Dulbecco'nun değiştirilmiş Eagle ortamı; Gibco, Thermo Fisher Scientific), %10 FBS (Fetal Sığır Serum; Sigma Aldrich) ve %1 penisilin (Sigma Aldrich) çözeltileri ile karıştırıldı. Besiyerinin eklendiği hücreler, % 95 nem ve % 5 CO₂ içeren ortamda 37°C'de inkübe edilerek büyümesi sağlandı.

3.4.2. Hücre Canlılığı Testi

Tüm bileşiklerin L929, HT29, MCF7 ve C6 hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri MTT analizi ile araştırıldı. Hücrelerin tohumlanması için 96 kuyucuklu plakalar kullanıldı. Her kuyucuğa yaklaşık 1×10^4 hücre ekildi. Hücrelerin 24 saat boyunca yapışmasına izin verildi ve daha sonra bileşikler farklı konsantrasyonlarda uygulandı. Tüm bileşikler 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi. Maksimum 100 mikromolar bileşik içeren kuyucuklar 24 saat süreyle inkübe edildi. Bileşik içermeyen tüm kuyucuklar pozitif kontroller olarak, sispalin ise negatif kontrol olarak kullanıldı. İnkübasyondan sonra kuyucuklar, metabolik olarak aktif hücreleri belirlemek için MTT solüsyonuyla muamele edildi ve 37 °C'de 3 saat inkübe edildi. MTT etkileşimi sonrasında kuyucuklar boşaltılarak içlerine DMSO solüsyonu yerleştirildi. Oluşan formazan kristalleri bu solüsyonla çözüldü ve her bir kuyucuktaki canlı hücre sayısı renk değişimiyle belirlendi. Absorbans değerleri mikro plaka yardımıyla 540 nm'de okundu ve bulunan değerler ortalama \pm standart sapma (\pm SD) olarak gösterildi.

3.4.3. Anneksin V Boyaması

Her kanser hücresinin yaklaşık 5×10^5 tohumu 6 kuyucuklu plakalara ekildi ve gece boyunca yapışması sağlandı. Ertesi gün, sırasıyla C6 ve HT-29 kanser hücreleri için en etkili olduğu belirlenen maddeler (**3a** ve **3b**), IC₅₀ dozlarında 24 saat daha inkübe

edildi. Tripsinizasyondan sonra toplanan hücreler en az %1 FBS içeren PBS içerisinde süspansiyon edildi. Daha sonra üreticinin talimatları takip edildi ve Annexin V ve hücre reaktif hücrelerle karıştırıldı. Daha sonra Muse Cell analyzer (Millipore) cihazı kullanılarak ölü, canlı, erken ve geç apoptik hücrelerin yüzdesi belirlendi.

3.4.4. Hücre Döngüsü Analizi

DNA içeriği (hücre döngüsü) analizleri MUSE akış sitometri cihazı ile yapıldı. Elde edilen IC₅₀ sonuçları değerlendirildiğinde **3a** ve **3b** bileşiklerinin, L929'a kıyasla sırasıyla HT29 ve C6 kanser hücre hatlarında seçici toksisiteye neden oldu. Bu nedenle MUSE (hücre döngüsü) kiti ile **3a** ve **3b** bileşiklerinin hücresel döngüdeki durdurma noktaları belirlendi.

3.4.5. Antioksidan Aktivite

Antioksidan gücü belirlemek için Frap yöntemi kullanıldı. Demir (III)'ün indirgeme kapasitesinin antioksidanlar tarafından belirlendiği bu yöntem Benzei ve Strain [36] tarafından geliştirilmiştir. Fe(III)'ün tripiridiltriazin (TPTZ) ile reaksiyonu sonucu Fe(III)-TPTZ kompleksi oluşur ve bu kompleks ortamdaki antioksidan ile Fe(II)-TPTZ kompleksine indirgenir. Bu kompleksin rengi koyu mavidir ve 593 nm'de maksimum absorptans verir [36]. Reaksiyonun tamamlanması ve doğru absorptans değerlerinin okunması için 30 dakikaya kadar inkübasyon gerçekleştirilir. Örneklerin FRAP değerleri, metanol-trolox standart çözeltileri (0; 0.2; 0.4; 0.6; 0.8 ve 1.0 µmol/mL) kullanılarak elde edilen standart eğri yardımıyla “µmol trolox eşdeğeri / g örnek” olarak hesaplandı [37].

3.4.6. Sentezlenen Bileşiklerin Karbonik Anhidraz (CA) İzoenzimleri Üzerinde Esteraz Aktivite Yöntemi Kullanılarak İncelenmesi

Elde edilen bileşiklerin in vitro antiepileptik, antiglokoma ve antidiüretik etkilerini spektrofotometrik olarak tespit etmek için kullanılan yöntem esteraz aktivite yöntemidir. Bu yöntem, *p*-nitrofenol veya *p*-nitrofenolatı içeren reaksiyon mekanizmasının bir parçası olan, bir substrat olarak *p*-nitrofenil asetatın hidrolizi için

karbonik anhidrazın esteraz aktivitesine dayanır. Hem *p*-nitrofenol hem de *p*-nitrofenolat, 348 nm'de aynı absorbans sergiler [38,39]. Bu yöntemde öncelikle küvet içerikleri hazırlandı. Daha sonra öncelikle 348 nm spektrofotometre cihazını küvet içeriği köre uygun olarak hazırlanarak sıfırlandı. Daha sonra içeriğinde kör küvetten farklı olarak enzim bulunan küvet içeriği hazırlanarak spektrofotometre cihazına konuldu. Sıfırncı dakikada ve 3. dakikada 348 nm absorbans ölçüldü. Aradaki absorbans farkı enzimin aktivitesini yani kontrol aktivitesini vermiş oldu. Sonra farklı konsantrasyonlarda maddeler eklenerek yine 0. ve 3. dakikadaki absorbanslar ölçülerek, farkları alındı. Kontrol aktivitesine göre maddelerin farklı konsantrasyonundan elde edilen absorbans farkları kıyas edildi. Eğer maddeler kontrole göre daha yüksek absorbans verdiler ise enzim aktivitesini artırmış yahut daha düşük absorbans farkı vermiş iseler enzim aktivitesini düşürmüş anlamına gelmektedir. Bunun daha iyi anlaşılması için elde edilen enzim aktivitesi değerleri % aktiviteye dönüştürülüp maddelerin farklı konsantrasyonuna göre excelde grafikleri çizilerek IC₅₀ değeri yani enzim aktivitesini yarıya düşüren madde konsantrasyonu bulundu.

3.5. HESAPLAMALI ÇALIŞMALAR

3.5.1. DFT Hesaplamaları

DFT hesaplamaları, B3LYP (Becke'nin Lee, Yang, Parr korelasyon fonksiyoneliyle birleştirilmiş üç parametrelili değişim fonksiyoneli) yöntemi, 6-31+G(d,p) temel seti ve IEFPCM çözme modeli kullanılarak yapıldı. Hesaplamalarda Gaussian 09 Rev. D01 [40] ve GaussView 5 [41] paket programları kullanılmıştır. Sonuçların görselleştirilmesinde Discovery Studio Visualizer [42] kullanılmıştır.

3.5.2. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

Moleküler yerleştirme çalışmalarında AutoDock Tools [43] ve AutoDock Vina [44] kullanıldı. Sonuçların görselleştirilmesinde Discovery Studio Visualizer kullanıldı. EGFR, VEGFR2, FGFR1, HSP90, hCA I ve hCA II'nin yapıları RCSB Protein Data Bank'dan elde edildi (PDB ID Numarası: 2j6m, 4ag8, 4v04, 1ytet, 1czm ve 3hs4) [45-

51]. İncelenen bileşiklerin 3 boyutlu yapıları DFT hesaplamalarından elde edildi. Moleküler kenetlenmeden önce su ve bağlı ligandlar çıkarıldı, hidrojenler eklendi ve polar olmayan hidrojenler birleştirildi ve Gasteiger yükleri eklendi. Moleküler yerleştirme, reseptörün aktif bölgesini kaplayan 24x24x24 Å³'lük bir ızgara kutusunda (grid box) gerçekleştirildi.

3.5.3. İlaça Benzerlik ve ADME Analizleri

İlaç benzerliği ve ADME analizleri SwissADME web sunucusunun yardımıyla gerçekleştirilmiştir [52]. Çalışmanın bu bölümünde fizikokimyasal özellikler, lipofiliklik, suda çözünürlük, farmakokinetik, ilaç benzerliği ve ilaç kimyası ile ilgili özellikler tahmin edilmiştir.

BÖLÜM 4

BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR

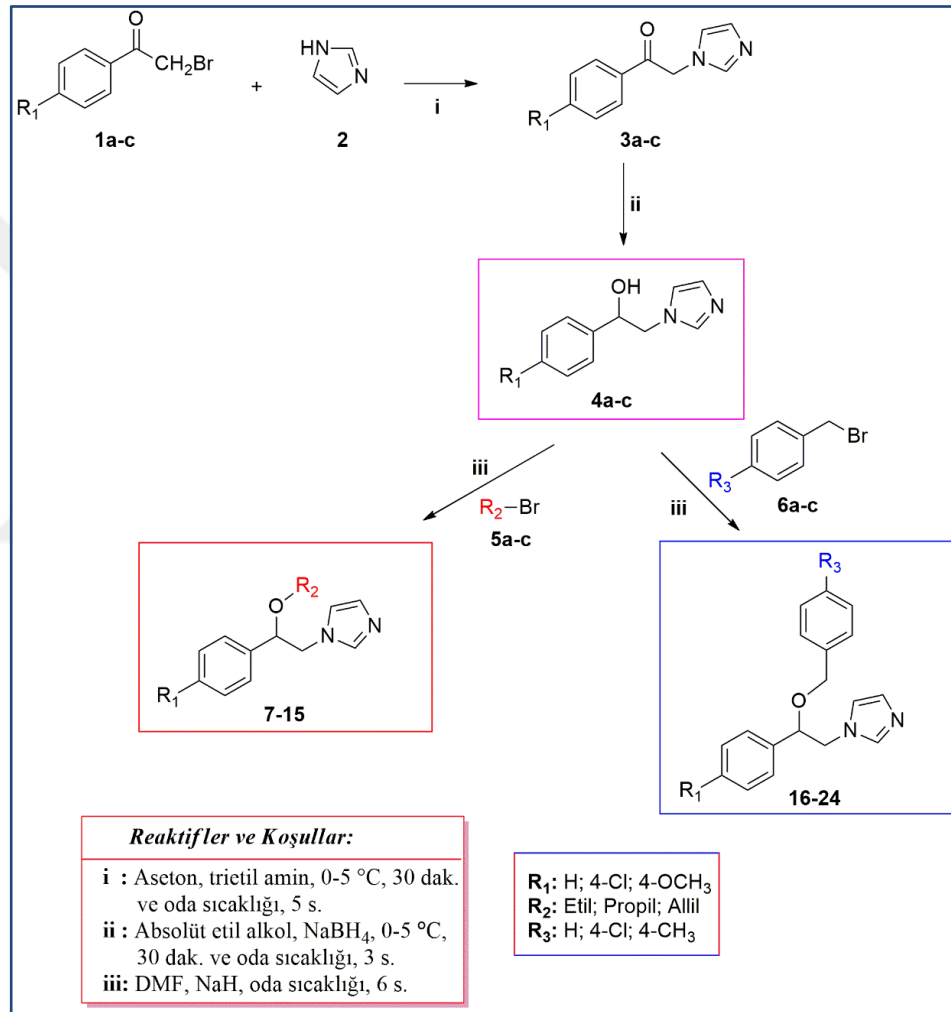
4.1. İMİDAZOL HALKASI İÇEREN ALKİL VE ARİL ETERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, İN VİTRO ANTİKANSER VE ANTIOKSİDAN AKTİVİTELERİ, KARBONİK ANHİDRAZ I-II İNHİBİSYON ÖZELLİKLERİ VE İN SİLİKO ÇALIŞMALARI

Bu çalışmada sübstitüe fenil ve imidazol gruplarını birlikte içeren 3 keton (**3a-c**), 3 alkol (**4a-c**), 9 alkil eter türevleri (**7-15**) ve 9 aril eter türevleri (**16-24**) Şekil 4.1’de gösterilen sentetik yollar üzerinden sentezlenmiş ve bu bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, elementel analiz ve kütle spektroskopisi teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Bu bileşiklerden elde edilen spektral analiz dataları Bölüm 3’te deneysel kısımda ve bileşiklere ait tüm spektrumlar da Ek Açıklamalar kısmında detaylı olarak verilmiştir. Ardından sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antikanser ve antioksidan aktiviteleri, karbonik anhidraz I-II inhibisyon özellikleri araştırılmıştır. Son olarak da deneysel sonuçları desteklemek amacıyla bazı teorik hesaplamalar yapılmıştır.

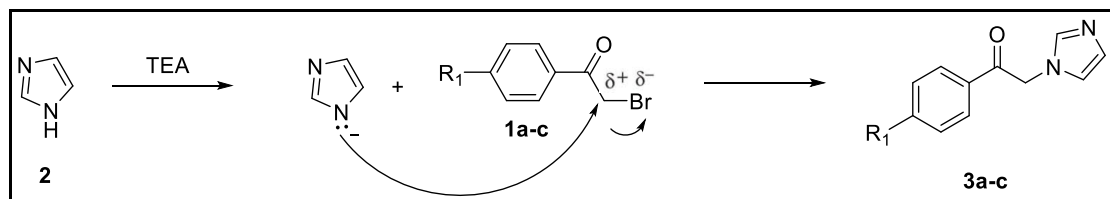
4.1.1. Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Analiz Sonuçları

Hedef bileşikler olan sübstitüe fenil ve imidazol gruplarını birlikte içeren 9 alkil eter türevleri (**7-15**) ve 9 aril eter türevleri (**16-24**)’ne ulaşmak için üç basamaklı bir reaksiyon dizisi izlenmiştir. Bu sentez dizisinin ilk basamağında imidazol (**2**)’ün 2-bromo-1-feniletan-1-on (**1a**), 2-bromo-1-(4-klorofenil)etan-1-on (**1b**) bileşiklerinin, 2-bromo-1-(4-metoksifenil)etan-1-on (**1c**) bileşikleri ile ayrı ayrı reaksiyonlarından başlangıç bileşikleri olan 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletan-1-on (**3a**), 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etan-1-on (**3b**) ve 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-metoksifenil)etan-1-on (**3c**) bileşikleri (keton yapıları) sırasıyla % 51, % 62 ve % 58 verimlerle ve

literatürde belirtilen şekilde sentezlenmiştir [53,54]. Bu reaksiyon aseton ortamında gerçekleştirilmiş ve baz olarak da sekonder bir amin olan trietilamin kullanılmıştır. Bu reaksiyonda imidazol'ün protonu trietilamin ile koparılır. Ardından azot atomu üzerinde oluşan nükleofilik merkez kısmi pozitif olan karbon atomuna arkadan saldırarak S_N2 tipi nükleofilik yer değiştirme tepkimesi gerçekleşir. Bu bileşiklerin oluşumu için gerçekleşen reaksiyon mekanizması Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Keton (3a-c), alkol (4a-c), alkil (7-15) ve aril (16-24) eter türevlerinin sentezi için kullanılan sentetik yollar.



Şekil 4.2. 3a-c bileşiklerinin (keton türevleri) oluşum mekanizması.

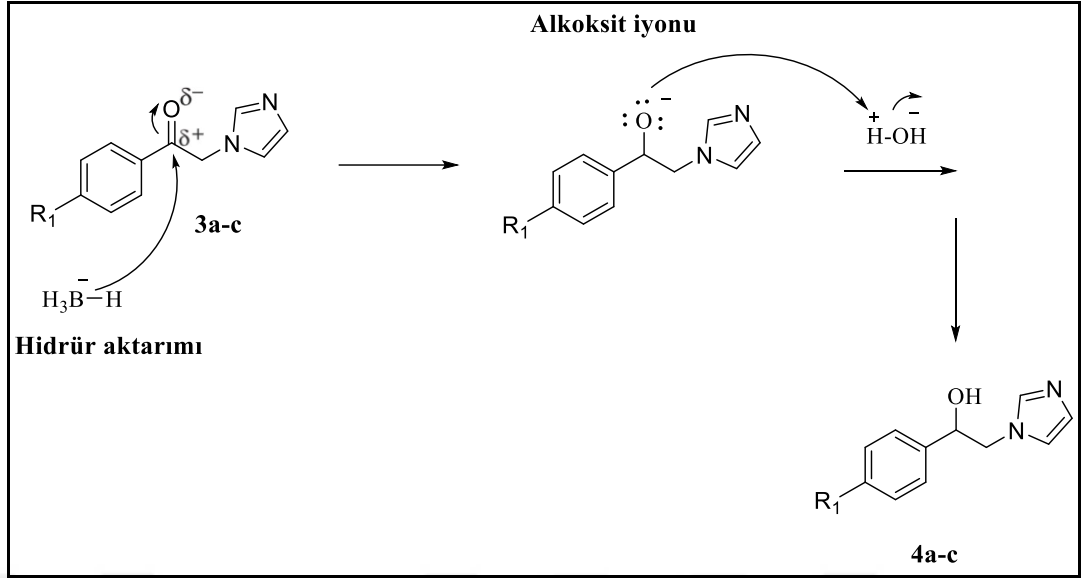
Bu bileşiklerin (3a-c) FT-IR spektrumlarında bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıt 1692-1680 cm^{-1} aralığında karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) absorpsiyon bantlarının gözlenmesidir. Ayrıca bunun yanında 3131-3120 cm^{-1} aralığında aromatik -CH gerilme titreşimleri, 2963-2933 cm^{-1} aralığında alifatik -CH gerilme titreşimleri ve 1604-1589 cm^{-1} aralığında imidazol halkasındaki azometin grubu ($-\text{C}=\text{N}$) gerilme bantlarının gözlenmesi yapıları tam olarak desteklemektedir.

Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında 5.35-5.28 ppm aralığında 2 protona karşılık gelen ve singlet olarak gözlenen metilen ($-\text{CH}_2$) grubu pikleri gözlenmiştir. Bu durum $\text{S}_{\text{N}}2$ tipi nükleofilik yer değiştirme gerçeğini desteklemektedir. Ayrıca bu bileşiklerde imidazol halkasında bulunan protonlara ait pikler 6.89-6.87 ppm, 7.08-6.91 ppm ve 7.90-7.87 ppm aralığında gözlenmiştir. Bunun yanında fenil grubuna ait pikler 7.59-7.03 ppm aralığında gözlenmiştir. Literatür verileri ile uyumlu olan bu değerler yapıları doğrulamaktadır [53,54].

Sentezlenen bu bileşiklerin (3a-c) ^{13}C NMR spektrumlarında 191.86-190.18 ppm aralığında gözlenen karbonil karbonuna ($\text{C}=\text{O}$) ait olan karakteristik pikler, 140.91-114.22 ppm aralığında gözlenen aromatik gruplara ait pikler ve 52.49-52.09 ppm aralığında gözlenen metilen ($-\text{CH}_2$) grubu pikleri önerdiğimiz yapıları desteklemektedir [53,54].

Son olarak da kütle spektrumunda 186.90, 220.80 ve 216.81'de gözlenen ve sırasıyla 3a, 3b ve 3c bileşiklerine ait moleküler iyon pikleri yapıları tamamıyla doğrulamıştır.

Sentez çalışmasının ikinci basamağında, ilk basamakta elde edilen keton türevlerinin (3a-c) absöüt etanol içerisinde sodyum borhidrür (NaBH_4) ile indirgenmesi sonucunda sekonder alkol türevleri olan bileşikler (4a-c) sırasıyla % 75, % 80 ve % 85 verimlerle elde edildi. Bu basamakta metal hidrürde bulunan hidrür iyonu karbonil grubuna atak yaparak indirgenmenin gerçekleşmesini sağlar. Ardından su ile gerçekleşen proton aktarımı sonucu sekonder alkol türevleri (4a-c) elde edilir. Bu bileşiklerin oluşumu için gerçekleşen reaksiyon mekanizması Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. **4a-c** bileşiklerinin (alkol türevleri) oluşum mekanizması.

Bu bileşiklerin (**4a-c**) FT-IR spektrumlarında, sekonder alkol türevlerinin oluştuğuna dair en önemli kanıt $1692\text{-}1680\text{ cm}^{-1}$ aralığında karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$) absorpsiyon bantlarının kaybolup bunların yerine $3123\text{-}3115\text{ cm}^{-1}$ aralığında geniş $-\text{OH}$ gerilme bantlarının görülmesidir. FT-IR spektrumlarındaki bu durum karbonil grubunun sekonder alkole indirgendiğini göstermektedir. **4a-c** bileşiklerinin FT-IR spektrumlarında gözlenen geniş $-\text{OH}$ gerilme bantlarının haricinde **3a-c** bileşiklerine benzer olarak gözlenmesi yapının diğer kısımlarında herhangi bir farklılık olmadığından kaynaklanmaktadır.

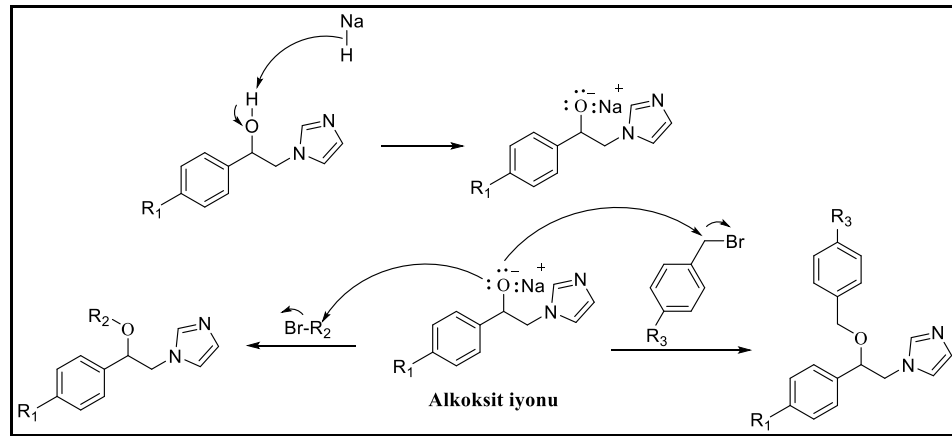
Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında sekonder alkollerin oluştuğuna dair 2 önemli gösterge bulunmaktadır. Bunlardan ilki $5.82\text{-}5.61\text{ ppm}$ aralığında 1 protona karşılık gelen ve geniş singlet olarak gözlenen $-\text{OH}$ proton pikleridir. Diğeri ise $4.83\text{-}4.75\text{ ppm}$ aralığında gözlenen $-\text{OH}$ grubunun bağlı olduğu ve 1 protona karşılık gelen $-\text{CH}$ protonuna ait piklerdir. Yapılan proton-döteryum değişimi ile $5.82\text{-}5.61\text{ ppm}$ aralığında gözlenen piklerin kaybolması, bu piklerin $-\text{OH}$ grubuna ait olduğunu göstermektedir. Yine FT-IR spektrumlarında olduğu gibi **4a-c** bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında bu iki göstergenin haricinde **3a-c** bileşiklerine benzer olarak gözlenmesi yapının diğer kısımlarında herhangi bir farklılık olmadığından kaynaklanmaktadır.

Bu bileşiklerin (**4a-c**) ^{13}C NMR spektrumlarında, 191.86-190.18 ppm aralığında gözlenen ve karbonil karbonuna ($\text{C}=\text{O}$) ait olan karakteristik pikler kaybolmuş, bunun yerine 72.49-71.72 ppm aralığında -OH grubunun bağlı olduğu karbona ait olan yeni pikler gözlenmiştir. ^{13}C NMR spektrumlarında gözlenen bu değişim karbonil grubunun sekonder alkole indirgendiğini gösteren en önemli göstergedir [55]. Bunun dışında aromatik bölgelerde bir değişiklik olmadığı için diğer karbon pikleri keton bileşiklerine yakın değerlerde gözlenmiştir.

Ayrıca kütle spektrumlarında 190.83, 222.83 ve 218.84'te ve sırasıyla **4a**, **4b** ve **4c** bileşiklerine ait moleküler iyon pikleri yapıları tamamıyla doğrulamıştır.

Bu sentez dizisinin üçüncü yani son basamağında, ikinci basamakta elde edilen alkol bileşiklerinin (**4a-c**) aprotik ve polar bir çözücü olan DMF içerisinde sodyum hidrür (NaH) eşliğinde çeşitli alkil (**5a-c**) ve aril (**6a-c**) halojenürler ile reaksiyonlarından hedef bileşikler olan alkil (**7-15**) ve aril eter türevleri (**16-24**) % 51 ile 89 arası değişen verimlerle elde edildi.

Bu basamakta öncelikle aprotik ve aynı zamanda polar bir çözücü olan DMF içerisinde, ikincil alkolün (**4a-c**) güçlü bir nükleofil olan alkoksit iyonuna dönüştürülmesinde yine güçlü bir baz olan NaH kullanılmıştır. Bu asit-baz reaksiyonu sonucunda elde edilen alkoksit iyonu alkil ve aril halojenürlerde bulunan kısmi pozitif olan karbon atomuna saldırarak $\text{S}_{\text{N}}2$ tipi yer değiştirme reaksiyonu gerçekleşmesini sağlar. Bu basamak için gerçekleşen reaksiyon mekanizması Şekil 4.4'te verilmiştir.



Şekil 4.4. Alkil (**7-15**) ve aril (**16-24**) eterlerin sentez mekanizması.

Hedef bileşiklerin (**7-15**, **16-24**) FT-IR spektrumlarında, 3123-3115 cm⁻¹ aralığındaki geniş -OH gerilme bantlarının kaybolması ve bunun yerine 1099-1075 cm⁻¹ aralığında gözlenen ve eter türevlerine ait olan karakteristik -ROR gerilme bantlarının gözlenmesi FT-IR spektrumlarında bu bileşiklerin oluşumunu destekleyen önemli bir veridir. Ayrıca **7-15** nolu hedef bileşiklerin içerdiği alkil gruplarının varlığı ve **16-24** nolu hedef bileşiklerin içerdiği aromatik grupların varlığı alifatik ve aromatik bölgedeki -CH piklerinin yoğunluğunun artmasına neden olmuştur.

Bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarında önerilen bileşiklerin oluştuğunu gösteren en önemli kanıt 5.82-5.61 ppm aralığında yayvan singlet olarak gözlenen -OH proton piklerinin kaybolup, **7-15** nolu bileşikler için alifatik bölgede (1-5 ppm aralığında), **16-24** nolu bileşikler için de aromatik bölgedeki (6.5-8.00 ppm) pik yoğunluğunun artmasıdır. Elde edilen bu veriler literatürdeki benzer çalışmalarla büyük bir uyum içerisindedir [56-58].

Hedef bileşiklerin ¹³C NMR spektrumlarında eklenen grupların **7-15** nolu bileşikler için alifatik bölgede (60-10 ppm aralığı) ve **16-24** nolu bileşikler için de aromatik bölgede (140-115 ppm aralığı) gözlenen karbon pikleri, önerilen yapıların karbon sayıları ile örtüşmektedir. Yine elde edilen bu ¹³C NMR dataları literatürdeki benzer çalışmalarla büyük bir uyum içerisindedir [56-58].

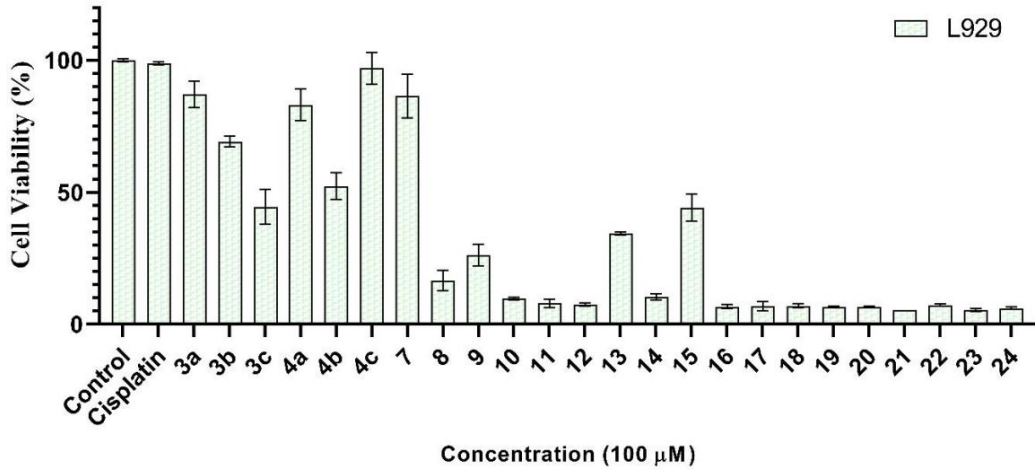
Son olarak da hedef bileşiklerin kütle spektrumlarında temel pikler ve moleküler iyon pikleri beklendiği şekilde gözlemlendi ve yapılar kullanılan tüm spektroskopik yöntemlerle doğrulandı.

Sentezlenen tüm bileşiklerin ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR, elementel analiz ve kütle spektrum verileri deneysel kısımda (Bölüm 3) ve bu bileşiklere ait ilgili spektrumlar da ek açıklamalar kısmında detaylı bir şekilde verilmiştir.

4.2. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

4.2.1. Antikanser Aktivite Sonuçları

Bileşikler ilk olarak L929 fibroblast hücrelerine 100 µM dozunda üç tekrarlı olacak şekilde uygulandı ve hücre canlılığı MTT yöntemiyle ölçüldü. Elde edilen sonuçlarla hangi bileşiklerin toksik, hangilerinin toksik olmadığı belirlendi. L929 sağlıklı hücre hattında **3a**, **3b**, **4a**, **4b**, **4c** ve **7** numaralı bileşiklerin toksik olmadığı gözlemlendi ve bu bileşikler üzerinde antikanser aktivite çalışmaları yapılmaya devam edildi. Sağlıklı hücre hattı üzerinde yapılan çalışma ile maksimum doz (100µM) verildikten sonra oluşan hücre canlılığı grafiği Şekil 4.5'te gösterilmektedir.



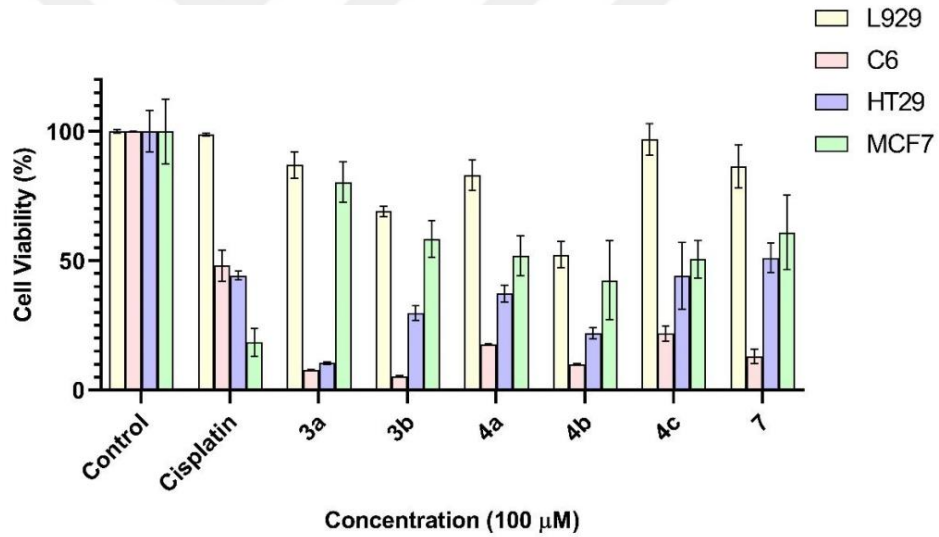
Şekil 4.5. 100 µM'de L929 hücre hattındaki tüm bileşiklerin hücre canlılığı.

MCF7, C6 ve HT29 hücre hatları üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda bazı yapıların günümüzde kanser tedavisinde kullanılan cisplatin ilacından daha etkili sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir. İncelenen 6 bileşiğin tümü, C6 hücre hattı üzerinde cisplatininden daha etkili olarak belirlendi. **3b** numaralı bileşiğin $10.721 \pm 0.38 \mu\text{M}$ IC₅₀ değeriyle en etkili olduğu bulundu. C6 hücre hattı için cisplatinin IC₅₀ değeri $88.24 \pm 8.12 \mu\text{M}$ olarak hesaplandı. Kolon kanserinde **3a**, **3b**, **4a** ve **4b** numaralı bileşiklerin cisplatininden daha toksik olduğu belirlendi. **3a** numaralı bileşiğin $20.88 \pm 1.02 \mu\text{M}$ IC₅₀ değeriyle kolon kanseri üzerinde en etkili bileşik olduğu belirlendi. Cisplatinin kolon kanseri üzerindeki IC₅₀ değeri $68.23 \pm 3.4 \mu\text{M}$ olarak hesaplandı. Seçilen altı bileşiğin IC₅₀ değerleri Çizelge 4.1'de gösterilmektedir. Meme kanseri üzerinde yapılan

sitotoksik çalışmalarda sisplatinden daha toksik bir bileşik bulunamamıştır. Kanser hücreleri üzerinde belirlenen altı bileşiğin maksimum dozu (100 μ M) sonucu belirlenen hücre canlılıkları Şekil 4.6'da gösterilmektedir.

Çizelge 4.1. Tüm hücre hatlarında **3a**, **3b**, **4a**, **4b**, **4c** ve **7** numaralı bileşiklerin IC₅₀ değerleri.

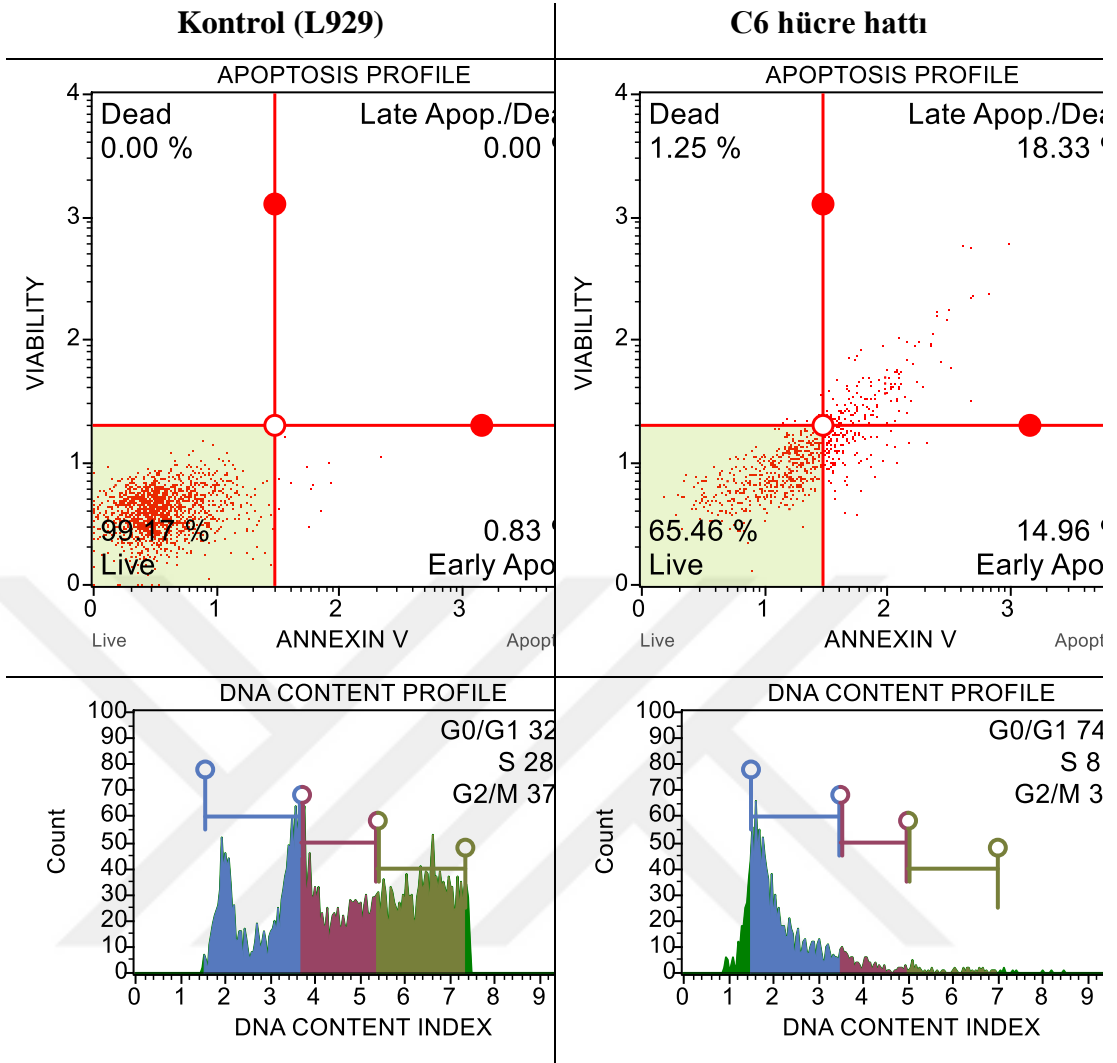
Bileşik	L929	C6	HT29	MCF7
Sisplatin	277.70 \pm 1.09	88.24 \pm 12.13	68.23 \pm 3.39	26.81 \pm 10.95
3a	174.05 \pm 10.11	15.76 \pm 0.08	20.88 \pm 1.02	160.90 \pm 15.51
3b	138.26 \pm 4.06	10.72 \pm 0.38	59.63 \pm 5.73	116.81 \pm 14.45
4a	166.26 \pm 11.91	35.22 \pm 0.55	74.62 \pm 6.67	103.83 \pm 15.35
4b	104.77 \pm 10.10	20.09 \pm 0.32	44.12 \pm 4.27	84.91 \pm 21.54
4c	193.89 \pm 12.19	43.78 \pm 5.83	88.40 \pm 15.7	101.33 \pm 14.54
7	172.92 \pm 16.56	26.08 \pm 5.70	102.33 \pm 11.52	121.81 \pm 28.82



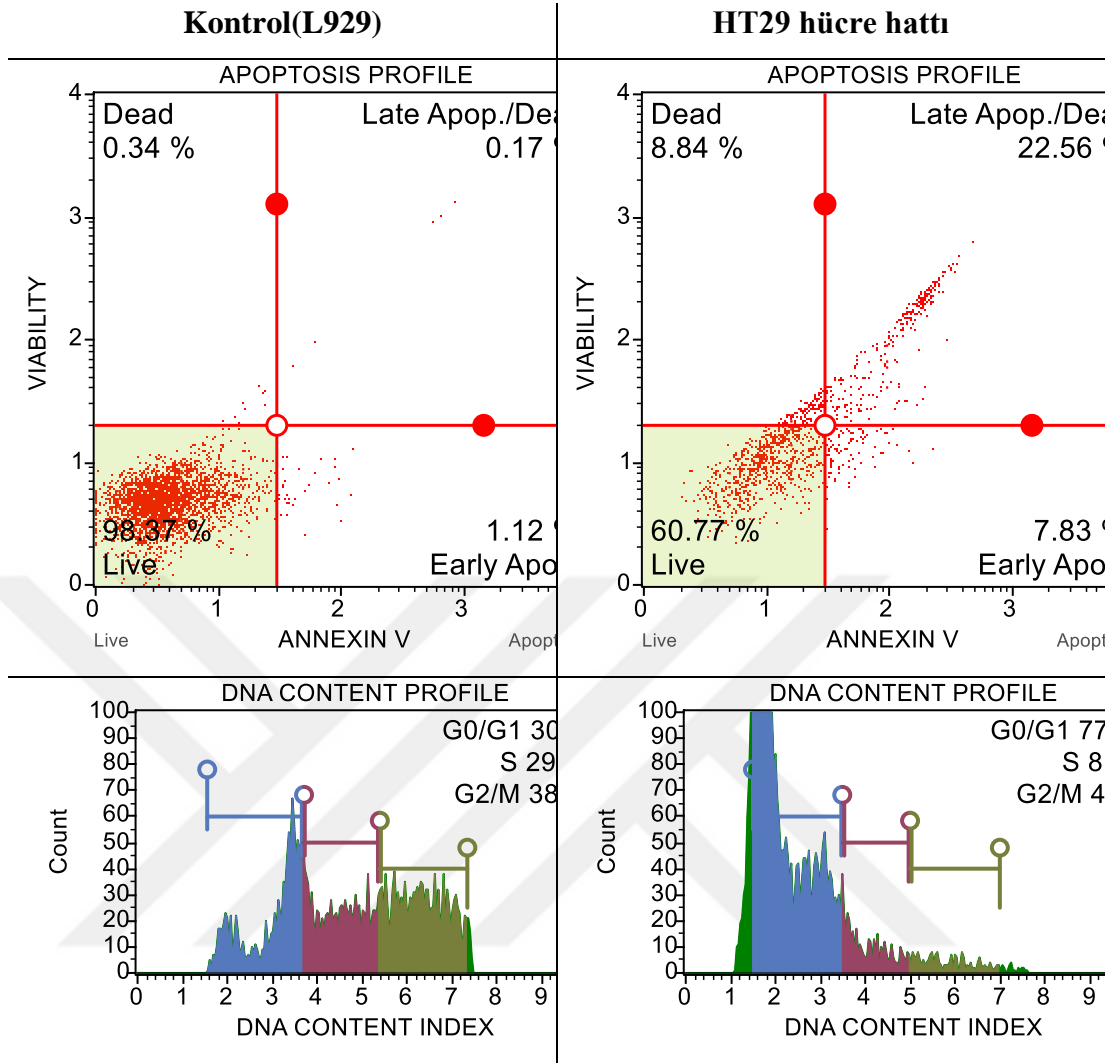
Şekil 4.6. 100 μ M'de kanser hücre hatları üzerinde **3a**, **3b**, **4a**, **4b**, **4c** ve **7** numaralı bileşiklerin hücre canlılığı.

4.2.2. Akış Sitometrisi

Daha önce anlatılan [59] akış sitometrisi çalışmaları ile kanser hücreleri üzerinde en aktif olan iki bileşik (**3a** ve **3b**), Annexin V boyası ile apoptoza nasıl yönlendirildikleri ve gerekli kit ile hücre döngüsünün nerede durdurulduğu listelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'de gösterilmektedir.



Şekil 4.7. IC₅₀ dozu ile sağlıklı (L929) ve kanser hücrelerinde (C6) **3b** bileşiğinin apoptotik ve hücre döngüsü sonuçları.



Şekil 4.8. IC₅₀ dozu ile **3a** bileşiğinin sağlıklı (L929) ve kanser hücresi (HT29) üzerindeki apoptotik ve hücre döngüsü sonuçları.

Glioblastoma hücre hattı için **3b** bileşiğinin IC₅₀ dozu sağlıklı ve kanserli hücelere uygulandığında sağlıklı hücredeki canlılık yüzdesi % 99.17'de kalırken, kanserli hücredeki canlılık yüzdesi % 65.46 olarak tespit edildi. Ayrıca % 18.33'ünün geç apoptoza, % 14.96'sının ise erken apoptoza ilerlediği belirlendi. Bununla birlikte hücre döngüsü çalışmalarında ilaç uygulamasından sonra hücrelerin G0/G1 fazında durduğu belirlendi. Kolon kanseri hücre hattı için **3a** bileşiğinin IC₅₀ dozu sağlıklı ve kanserli hücelere uygulandığında sağlıklı hücrede canlılık yüzdesi % 98.37'de kalırken, kanserli hücrede canlılık yüzdesi % 60.77 olarak tespit edildi. Ayrıca % 22.56'sının geç apoptoza, % 7.83'ünün ise erken apoptoza ilerlediği belirlendi. Bununla birlikte hücre döngüsü çalışmalarında ilaç uygulamasından sonra hücrelerin G0/G1 fazında durduğu belirlendi.

4.2.3. Antioksidan Aktivite Sonuçları

Bazı indirgeyici maddeler gibi antioksidanlar da Fe^{+3} ferrisiyanür kompleksinin Fe^{+2} 'ye indirgenmesine neden olur. Bu yöntemde test çözeltisinin rengi, test edilen numunenin indirgeme gücüne bağlı olarak sarıdan yeşile doğru değişir. Bu yeşil renk 700 nm'de maksimum absorbans sağlar ve absorbansın artması, indirgeme kuvvetinin arttığını gösterir. Bu yöntemde göre standart antioksidan bileşik olarak trolox kullanılmış ve ölçümler Benzie ve Strain [36] tarafından belirlenen prosedüre göre yapılmıştır. Bulunan sonuçlar Çizelge 4.2'de gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre hiçbir bileşiğin E vitamini kadar aktif bir antioksidan güce sahip olmadığı belirlenmiştir.

Çizelge 4.2. Tüm bileşiklerin FRAP (μ mol trolox eq./g) değerleri.

Bileşikler	μ mol trolox eşdeğer/g	Bileşikler	μ mol trolox eşdeğer/g
3a	0.182 \pm 0.073	13	0.155 \pm 0.061
3b	0.202 \pm 0.041	14	0.286 \pm 0.013
3c	0.219 \pm 0.033	15	0.319 \pm 0.033
4a	0.318 \pm 0.012	16	0.412 \pm 0.039
4b	0.255 \pm 0.028	17	0.357 \pm 0.071
4c	0.291 \pm 0.057	18	0.308 \pm 0.046
7	0.109 \pm 0.087	19	0.270 \pm 0.019
8	0.199 \pm 0.028	20	0.319 \pm 0.062
9	0.127 \pm 0.012	21	0.255 \pm 0.017
10	0.207 \pm 0.034	22	0.409 \pm 0.051
11	0.311 \pm 0.071	23	0.455 \pm 0.043
12	0.286 \pm 0.044	24	0.467 \pm 0.069

4.2.4. Karbonik Anhidraz I/II İnhibisyon Testi

Aktif bölgesinde Zn^{2+} katyonu bulunan karbonik anhidraz (hCA), solunum sonucu oluşan karbondioksitin hidrasyonunu bikarbonat ve protona dönüştüren, asit-baz dengesi, oksidatif süreç, iyon değişimi ve kardiyovasküler sistemin düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik olayda hayati rol oynayan çok önemli bir enzimdir [60]. İnsan vücudundaki 12 hCA izoformu arasında özellikle hCA I ve hCA II, epilepsi tedavisinde olduğu kadar solunum, pH dengesi, elektrolit salgılanması, patofizyoloji ve diyabette görme kaybının ilerlemesi ve glokom hastaları gibi diğer fizyolojik açıdan hayati süreçlerde de rol oynar. Epilepsi, öngörülemez nöbetlerin periyodik olarak meydana

geldiği nörolojik bir hastalıktır. Epilepsi tedavisi uzun süreli bir tedavi olmasına rağmen bazen ömür boyu ilaç kullanımını gerektirebilmektedir. Günümüzde epilepsi tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar nöbet sıklığını azaltsa da bu ilaçların bilinen birçok yan etkisi bulunmaktadır. Mevcut antiepileptik ilaçların çoğu sülfonamid bazlıdır ve sülfonamid bazlı bileşiklere alerjisi olan ve sülfonamidlerle tedavi edilemeyen bir grup insan vardır. Genel popülasyonun yaklaşık % 3-6'sının sülfonamidlere alerjisi olduğuna inanılmaktadır. Epilepsi tedavisi gören kişilerde kükürt bileşikleri içeren antiepileptik ilaçlara (AED'ler) karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir ve bu durum deri döküntüsü, ateş, lenfadenopati (lenf düğümlerinin büyümesi) ve sistemik semptomlara yol açabilir. Bu reaksiyonlar hafiften şiddetliye kadar değişebilir. Ayrıca karaciğer toksisitesi de AED'lerin potansiyel bir yan etkisi olarak bilinmektedir. Karbamazepin ve valproik asit de dahil olmak üzere kükürt bileşikleri içeren bazı AED'ler, karaciğer enzimlerinde yükselme, hepatit veya nadiren karaciğer yetmezliği olarak ortaya çıkabilen hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Bu amaçla sentezlediğimiz bileşiklerin bu enzimler üzerindeki etkileri araştırılmış ve elde edilen değerler Çizelge 4.3'te verilmiştir.

Çizelge 4.3. hCA I ve II izoenzimlerini inhibe eden moleküllerin IC₅₀ değerleri.

Bileşikler	IC ₅₀ (nM)			
	hCA I	r ²	hCA II	r ²
17	13.22	0.852	14.84	0.894
19	15.67	0.820	11.74	0.894
20	4.13	0.875	10.91	0.950
21	9.83	0.897	7.90	0.977
23	7.49	0.942	5.65	0.932
24	4.77	0.979	9.66	0.883
AAZ	15.58	0.990	8.37	0.980

AAZ: Standart madde olarak Asetazolamid

Sentezlenen bileşiklerinin karbonik anhidraz I ve II izoenzimlerine karşı etkileri spektrofotometrik olarak incelenmiştir. Buna göre **3a-c** ve **4a-c** numaralı bileşikler aktivite üzerinde anlamlı bir etki göstermezken, **7-18** numaralı bileşiklerinin enzim aktivitelerini arttırdığı gözlemlendi (Çizelge 4.4). Geriye kalan moleküllerin enzim aktivitesini azalttığı ve potansiyel inhibitör potansiyele sahip olduğu bulundu.

Çizelge 4.4. Sentezlenen bileşiklerin hCA I ve II izoenzim aktivitesi üzerindeki etkisi (+: aktif; -: etkisiz).

Bileşikler	hCA I	hCA II
3a	-	-
3b	-	-
3c	-	-
4a	+	+
4b	+	+
4c	+	+
7	+	+
8	+	+
9	+	+
10	+	+
11	+	+
12	+	+
13	+	+
14	+	+
15	+	+
16	+	+
18	+	+

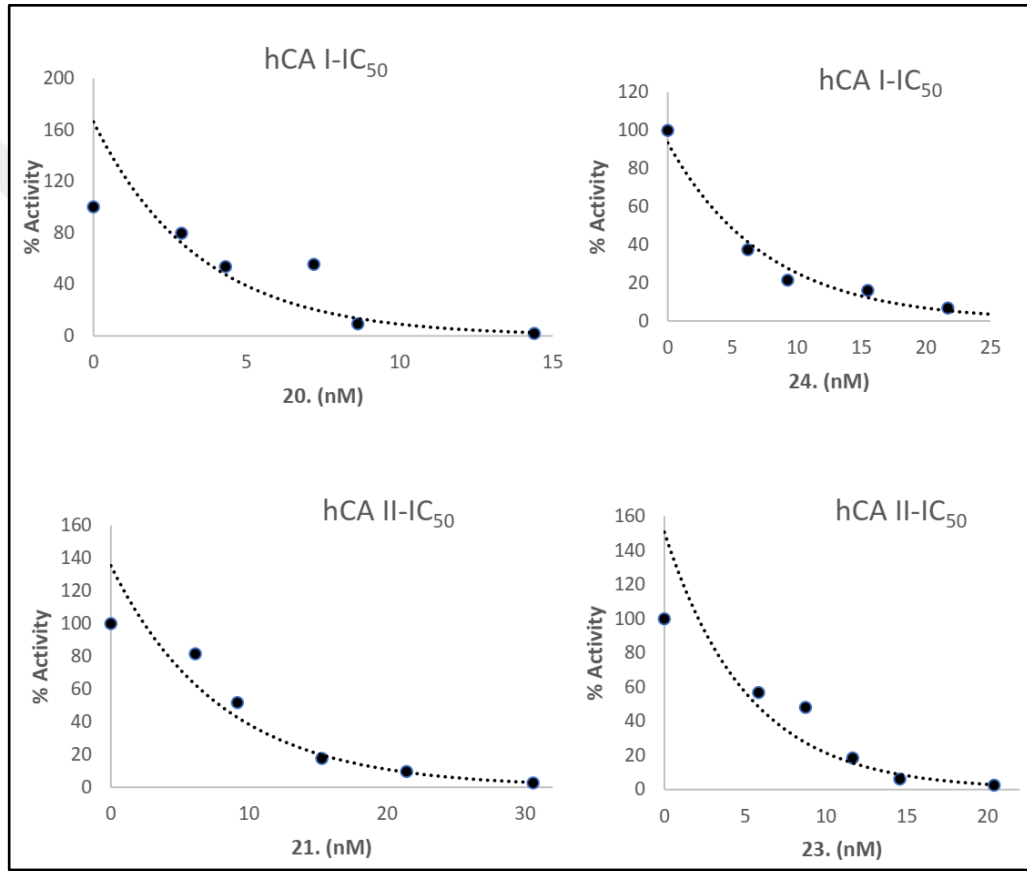
Sentezlenen bileşiklerden **17**, **19-24** numaralı bileşiklerin, 4.13 nM ile 15.67 nM arasında değişen IC₅₀ değerlerine sahip yaygın sitozolik hCA I izozimine ve 5.65 nM ile 14.84 nM arasında değişen IC₅₀ değerlerine sahip sitozolik hCA II izozimine karşı genel olarak inhibisyon profilleri sergiledi. En iyi inhibitör moleküllerin % aktivite-inhibitör konsantrasyon grafikleri Şekil 4.9'da verilmiştir. Bu moleküllerin inhibisyon potansiyelleri standart AAZ maddesinden daha iyi olarak belirlendi.

En aktif bileşik **20**, hCA I üzerinde 4.13 nM'lik IC₅₀ değerleri gösterdi (Şekil 4.7). hCA I için pozitif kontrol olarak asetazolamidin (AAZ) ve **17**, **19-24** numaralı bileşiklerin IC₅₀ değerleri bu çalışmada şu sırayla belirlenmiştir: bileşik **20** (4.13 nM, r²: 0.875) < bileşik **24** (4.77 nM, r²: 0.979) < bileşik **23** (7.494 nM, r²: 0.942) < bileşik **21** (9.83 nM, r²: 0.897) < AAZ (15.58 nM, r²: 0.990) < bileşik **17** (15.67 nM, r²: 0.852) < bileşik **19** (15.67 nM, r²: 0.820).

En aktif bileşik **23**, hCA II'de 5.65 nM'lik IC₅₀ değerleri gösterdi (Şekil 4.7). hCA II için, pozitif kontrol olarak asetazolamidin (AAZ) ve **17**, **19-24** numaralı bileşiklerin IC₅₀ değerleri bu çalışmada aşağıdaki sırayla belirlenmiştir: bileşik **23** (5.65 nM, r²: 0.932) < bileşik **21** (7.90 nM), r²: 0.977) < AAZ (8.37 nM, r²: 0.980) < bileşik **24** (9.66

nM, $r^2: 0.883$) < bileşik **20** (10.91 nM, $r^2: 0.950$) < bileşik **19** (11.74 nM, $r^2: 0.894$) < bileşik **17** (14.84 nM, $r^2: 0.894$).

Bu elde edilen enzim inhibisyon aktivite sonuçlarına göre; bileşikler yapısal olarak incelendiğinde enzimlerin aktivitelerini arttıran **7-15** numaralı bileşiklerin etil, propil ve allil gruplarına sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca sentezlenen inhibitör potansiyele sahip bileşiklerde süstitüe aril gruplarının varlığı da gözlenmektedir.



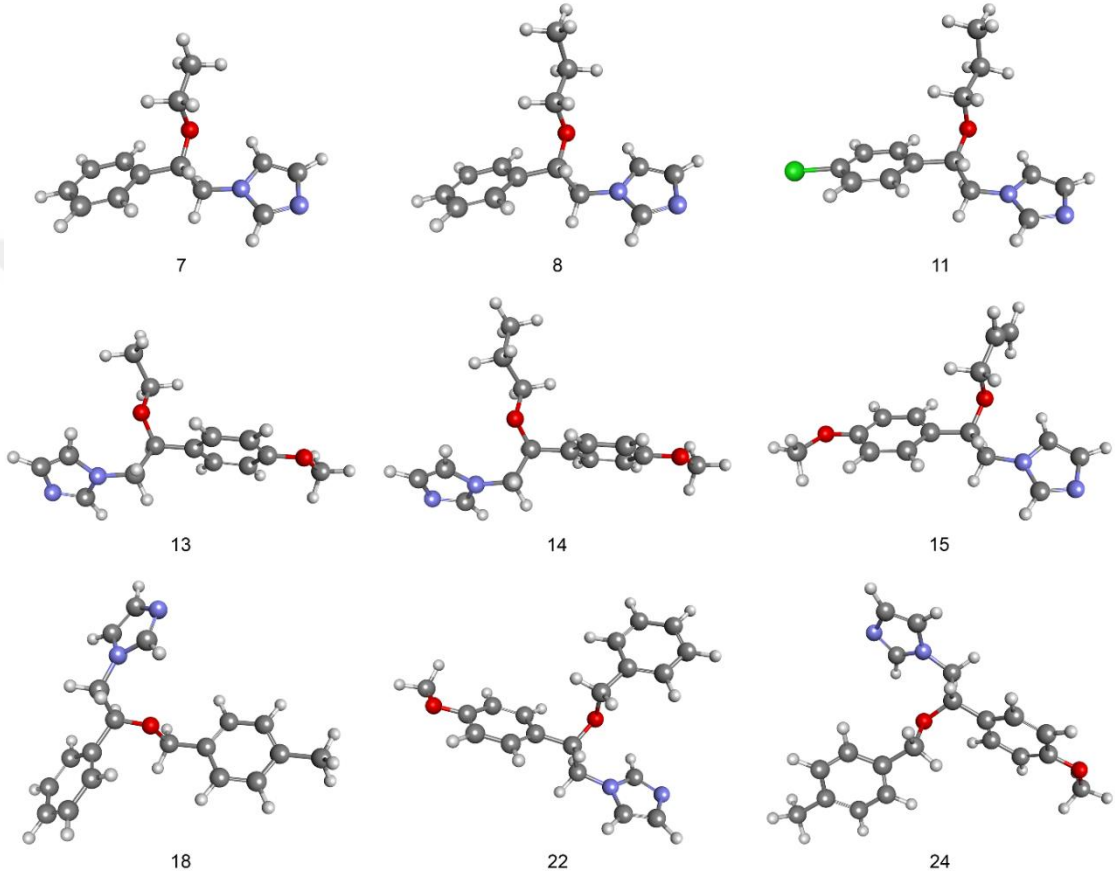
Şekil 4.9. % Aktivite-en iyi inhibe edici bileşiklerin inhibitör konsantrasyon grafikleri.

4.3. HESAPLAMALI ÇALIŞMALARIN SONUÇLARI

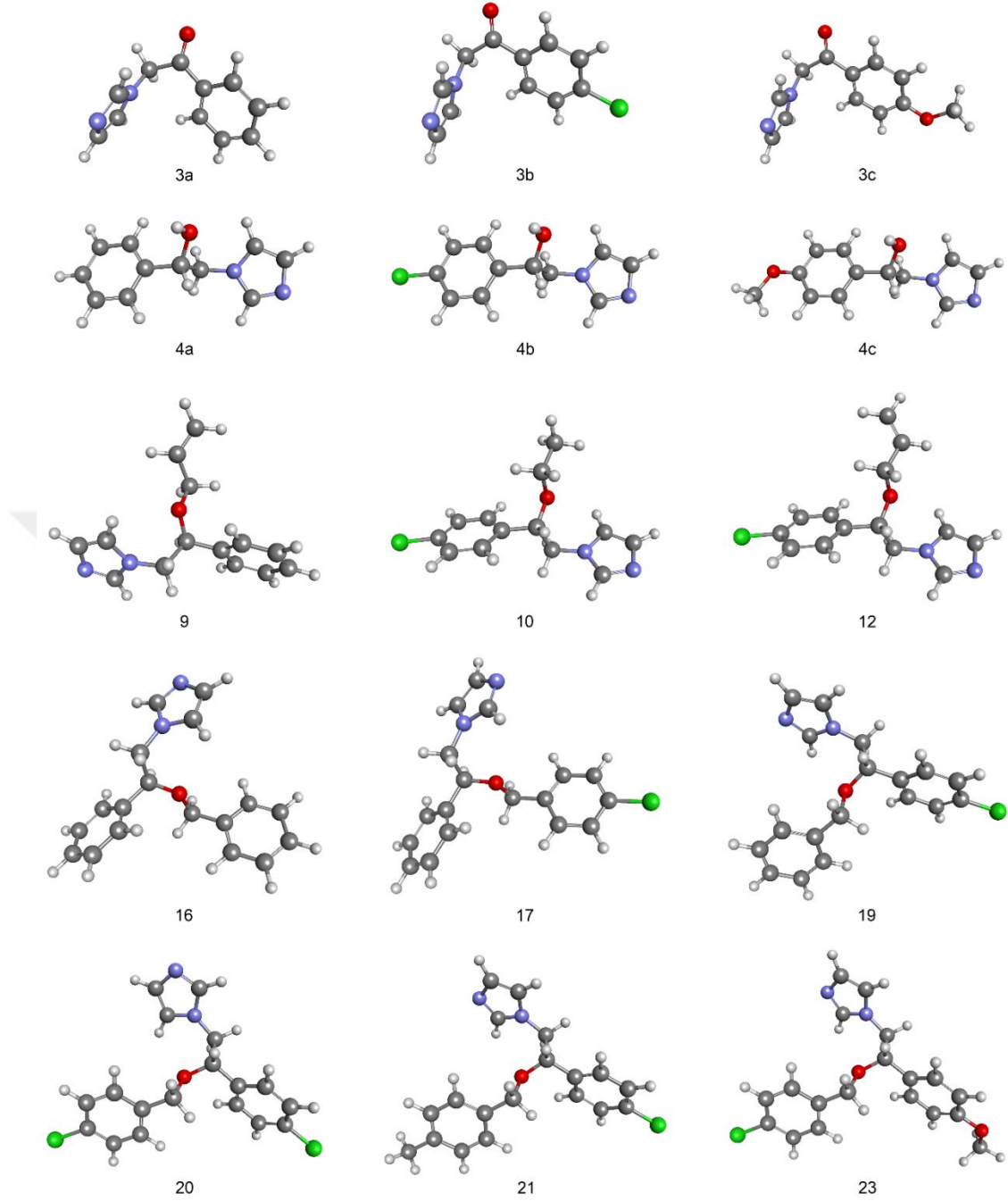
4.3.1. DFT Hesaplamaları

DFT hesaplamalarında, B3LYP yöntemi, 6-31+G(d,p) temel seti ve çözücü olarak suyun seçildiği IEFPCM modeli kullanılarak bilinen bileşiklerin ve yeni bileşiklerin optimize edilmiş geometrik yapıları elde edilmiştir. Yeni bileşiklerin ve bilinen

bileşiklerin optimize edilmiş geometrileri sırasıyla Şekil 4.10 ve Şekil 4.11'de verilmiştir. Optimize edilmiş geometrik yapıların bir minimuma karşılık geldiğini doğrulamak için bu bölümde frekans analizleri de yapılmıştır. Analizlerde sanal frekansların bulunmaması her bir yapının bir minimuma karşılık geldiğini göstermektedir.

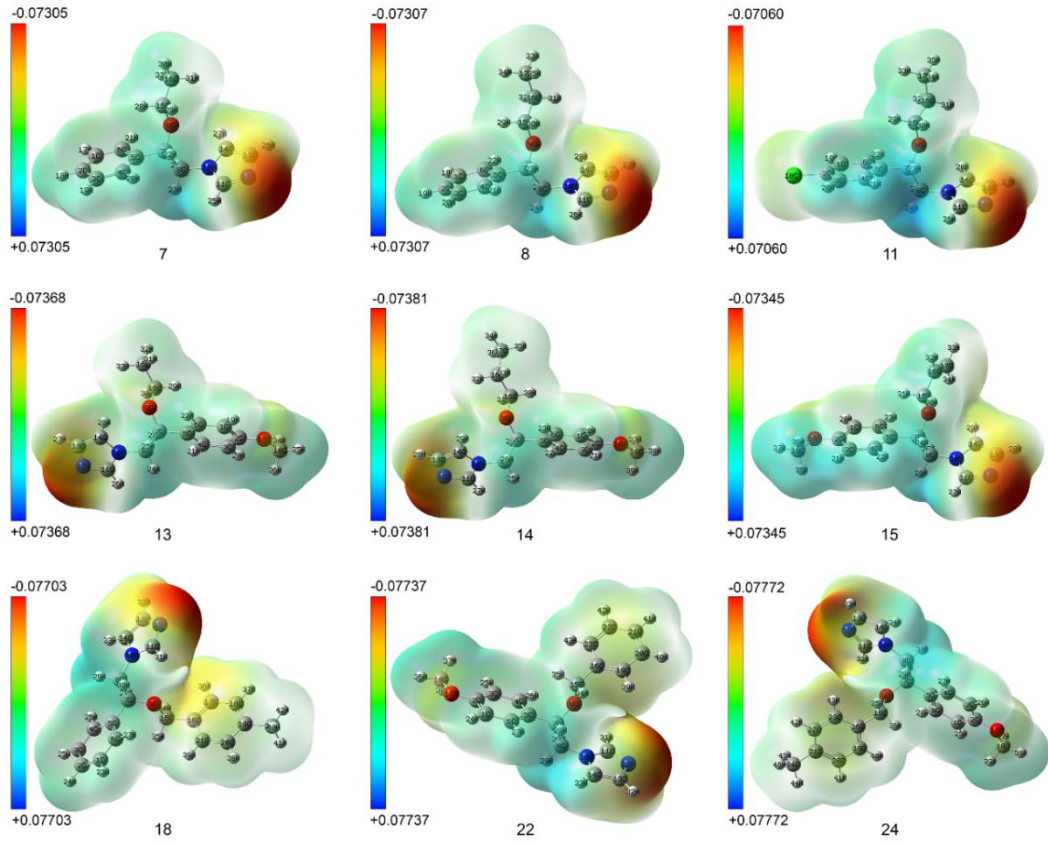


Şekil 4.10. Yeni bileşiklerin optimize edilmiş geometrik yapıları.

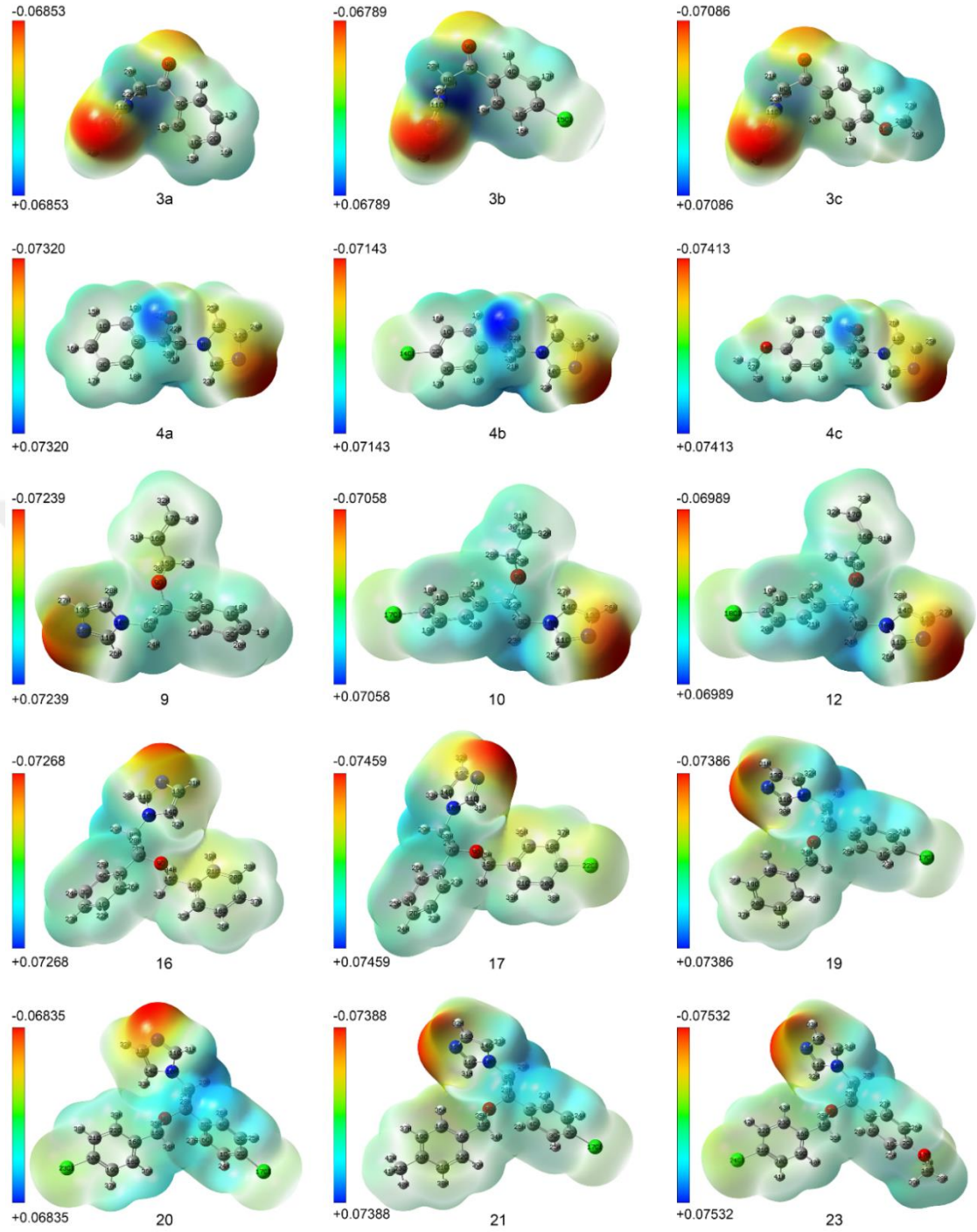


Şekil 4.11. Bilinen bileşiklerin optimize edilmiş geometrik yapıları.

Çalışmanın bu bölümünde incelenen bileşiklerin elektronca zengin ve elektronca fakir bölgelerinin belirlenmesi amacıyla bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel haritaları da hesaplanmıştır. Yeni bileşikler ve bilinen bileşikler için hesaplanan moleküler elektrostatik potansiyel haritaları sırasıyla Şekil 4.12 ve Şekil 4.13'de verilmiştir.



Şekil 4.12. Yeni bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel haritaları.



Şekil 4.13. Bilinen bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel haritaları.

Sonuçlar, negatif yükün ağırlıklı olarak elektronegatif oksijen ve nitrojen atomları üzerinde bulunduğunu ve bu negatif merkezlerin, moleküler kenetlenme çalışmalarında ligand-reseptör etkileşimlerinde hidrojen bağı alıcısı olarak görev yaptığını göstermiştir.

4.3.2. Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

Moleküler yerleştirme çalışmalarında araştırılan bileşikler, EGFR, VEGFR2, FGFR1, HSP90, hCA I ve hCA II ile potansiyel etkileşimleri açısından incelenmiştir. Araştırma, bu bileşiklerin verilen hedeflerle etkileşime girip giremeyeceğini belirlemeyi ve eğer öyleyse, bu tür etkileşimlerin kapsamını ve şeklini keşfetmeye yöneliktir. Elde edilen bağlanma skorları Çizelge 4.5'te verilmiştir.

Çizelge 4.5. Moleküler yerleştirme hesaplamalarından elde edilen bağlanma skorları.

Bağlanma Skorları (kcal/mol)						
Bileşikler	hCA I	hCA II	FGFR1	VEGFR2	EGFR	HSP90
3a	-6.1	-6.5	-6.9	-7.2	-6.0	-5.8
3b	-6.4	-6.0	-7.0	-7.5	-6.1	-5.8
3c	-6.1	-6.1	-7.2	-7.3	-5.9	-5.7
4a	-6.2	-6.4	-6.6	-6.8	-5.9	-5.8
4b	-6.4	-6.2	-7.1	-7.1	-5.7	-5.8
4c	-6.4	-6.4	-7.2	-7.0	-5.8	-5.8
7	-6.0	-6.6	-6.4	-6.5	-6.1	-5.9
8	-5.9	-6.7	-6.5	-6.4	-6.1	-5.9
9	-5.8	-6.7	-6.0	-6.4	-6.2	-6.0
10	-5.8	-6.1	-7.1	-6.8	-5.9	-5.8
11	-5.8	-6.2	-6.5	-6.7	-5.9	-5.9
12	-5.8	-6.2	-6.9	-6.7	-6.0	-5.9
13	-5.7	-5.9	-6.9	-6.8	-5.9	-5.6
14	-5.7	-6.0	-6.7	-6.7	-6.0	-5.8
15	-5.7	-6.1	-6.8	-6.7	-6.0	-5.9
16	-7.1	-7.5	-7.8	-8.1	-7.3	-7.2
17	-7.1	-7.6	-7.9	-8.4	-7.3	-7.3
18	-7.2	-7.8	-8.0	-8.6	-7.4	-7.5
19	-7.2	-7.5	-7.9	-7.9	-7.4	-7.0
20	-7.2	-7.3	-8.0	-8.1	-7.3	-7.3
21	-7.3	-7.4	-8.2	-8.4	-7.4	-7.3
22	-6.5	-7.1	-7.9	-7.7	-7.1	-6.9
23	-7.1	-7.6	-7.9	-8.1	-7.1	-7.1
24	-7.1	-7.6	-8.2	-8.2	-7.1	-7.1
Asetozolamid	-6.2	-6.7	-	-	-	-
Ponatinib	-	-	-11.7	-	-	-
Aksitinib	-	-	-	-9.7	-	-
Gefitinib	-	-	-	-	-8.1	-
Geldanamisin	-	-	-	-	-	-10.5

Moleküler yerleştirme sonuçları, aril eter türevlerinin (16-24) hCA II'ye bağlanma afinitelerinin, referans ilaç asetazolamidden daha yüksek olduğunu göstermektedir. hCA I için de benzer sonuçlar elde edildi. Aril eter türevlerine (16-24) ek olarak, 3b ve 4a-c, referans ilaç asetazolamidden daha yüksek bağlanma afinitelerine sahiptir. Ancak ne yazık ki bileşiklerin hiçbiri referans ilaçlarla karşılaştırıldığında EGFR, VEGFR2, FGFR1 ve HSP90'a referans ilaçlardan daha yüksek bağlanma afinitesi göstermemektedir. Gefitinib ve Geldanamisin'in moleküler yerleştirme hesaplamalarının sonuçları önceki çalışmalarımızda aynı parametre ve prosedürler kullanılarak gerçekleştirilen moleküler yerleştirme çalışmalarından elde edilmiştir [61,62].

Moleküler yerleştirme sonuçları, hCA I'e en yüksek bağlanma afinitesine sahip olan 21 numaralı bileşiğin (-7.3 kcal/mol), hCA I'in PHE91, HIS119, LEU131, ALA135, LEU198, THR199 ve HIS200 kalıntıları ile etkileşime girdiğini gösterdi. Sonuçlar ayrıca bağlanma skoru -6.2 kcal/mol olan referans ilaç asetazolamidin hCA I ile etkileşiminde bu kalıntıların pi-kükürt etkileşimi gerçekleştiren HIS94, HIS96 ve TRP209 kalıntılarının da rol almakta olduğunu göstermektedir.

hCA II - 18 etkileşimine ait moleküler yerleştirme sonuçları, hCA II'ye en yüksek bağlanma afinitesine sahip 18 numaralı bileşiğin (-7.8 kcal/mol), hCA II'nin ALA65, ILE91, GLN92, HIS94, PHE131, LEU198, THR199 ve THR200 kalıntıları ile hidrojen bağları, pi-sigma, pi-pi T-şekilli, pi-pi yığılmış, alkil ve pi-alkil etkileşimleri yoluyla etkileşime girdiğini göstermektedir. Bağlanma skoru -6.7 kcal/mol olan referans ilaç asetazolamid için elde edilen sonuçlar, hCA II – asetazolamid kompleksinde ASN62, ASN67, GLN92, HIS94, HIS119 ve THR200 kalıntılarının ligandla etkileşime girdiğini ve hidrojen bağlarının yanı sıra pi-sigma, pi-kükürt ve pi-pi yığılmış etkileşimlerinin ligand-reseptör kompleksinin stabilizasyonunda rol aldığını göstermektedir.

Öte yandan, moleküler yerleştirme sonuçları, araştırılan bileşiklerin hiçbirinin EGFR, VEGFR2, FGFR1 ve HSP90'a karşılık gelen referans ilaçlar olan Gefitinib, Aksitinib, Ponatinib ve Geldanamisin'den daha yüksek bağlanma afinitesine sahip olmadığını gösterdi.

4.3.3. İlaça Benzerlik ve ADME Analizleri

Çalışmanın bu bölümünde yeni bileşiklerin ilaç benzerliği ve ADME analizleri yapılmış olup, sonuçlar Çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.6. Araştırılan yeni bileşiklerin ilaç benzerliği ve ADME analizleri.

	Bileşikler								
	7	8	11	13	14	15	18	22	24
Fizikokimyasal Özellikler									
Formül	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	C ₁₄ H ₁₇ CIN ₂ O	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂
Molekül Ağırlığı (g/mol)	216.28	230.31	264.75	246.3	260.33	258.32	292.37	308.37	322.4
Ağır Atom Sayısı	16	17	18	18	19	19	22	23	24
Aromatik Ağır Atom Sayısı	11	11	11	11	11	11	17	17	17
Fraksiyon C sp ³	0.31	0.36	0.6	0.36	0.4	0.27	0.21	0.21	0.25
Dönebilen Bağ Sayısı	5	6	6	6	7	7	6	7	7
H-Bağı Alıcı (akseptör) Sayısı	2	2	2	3	3	3	2	3	3
H-Bağı Verici (donör) Sayısı	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Molar Kırıcılık	63.48	68.29	73.3	69.97	74.78	74.31	88.13	89.65	94.62
TPSA (Å ²) [63]	27.05	27.05	27.05	36.28	36.28	36.28	27.05	36.28	36.28
Lipofiliklik									
Log P _{o/w} (iLOGP) [64]	2.50	2.66	2.99	2.57	2.96	2.81	3.15	2.84	3.54
Log P _{o/w} (XLOGP) [65]	2.09	2.61	2.85	1.67	2.19	2.54	3.58	2.79	3.16
Log P _{o/w} (WLOGP) [66]	2.31	2.73	3.38	2.35	2.74	2.51	3.67	3.37	3.68
Log P _{o/w} (MLOGP) [67-69]	1.32	1.59	2.11	1.00	1.26	1.18	2.57	1.99	2.21
Log P _{o/w} (SILICOS-IT) [70]	2.22	2.59	3.22	2.25	2.63	2.62	3.85	3.38	3.90
Ortalama Log P _{o/w}	2.09	2.43	2.91	1.97	2.35	2.33	3.37	2.87	3.30
Sudaki Çözünürlüğü									
Log S (ESOL) [71]	S	S	S	S	S	S	MS	S	S
Log S (Ali) [72]	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Log S (SILICOS-IT) [70]	S	S	MS	MS	MS	MS	PS	PS	PS
Farmakokinetik									
GI absorpsiyonu	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
BBB geçirgenliği	+	+	+	+	+	+	+	+	+
P-gp substrat	-	-	-	-	-	-	-	+	-
CYP1A2 inhibitör	-	-	+	-	-	-	-	-	+

CYP2C19 inhibitör	-	+	+	+	+	+	+	+	+
CYP2C9 inhibitör	-	-	-	-	-	-	+	+	+
CYP2D6 inhibitör	-	+	+	-	+	-	+	+	+
CYP3A4 inhibitör	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Log K _p (deri geçirgenliği) (cm/s) [73]	-6.14	-5.85	-5.89	-6.62	-6.33	-6.07	-5.54	-6.20	-6.02
İlaç Benzerliği									
Lipinski [74]	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ghose [75]	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Veber ([76]	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Egan [77]	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Muegge [78]	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Biyoyararlanım Puanı [79]	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
İlaç Kimyası									
PAINS [80]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Brenk [81]	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Öncü Bileşik Benzerliği [82]	Hayır (1)	Hayır (1)	Evet	Hayır (1)	Evet	Evet	Hayır (1)	Evet	Evet
Sentetik Erişilebilirlik	2.49	2.67	2.74	2.61	2.78	2.69	2.94	2.92	3.05
TPSA: Topolojik Polar Yüzey Alanı, S: Çözünür, MS: Orta Derece Çözünür, PS: Zayıf Çözünür.									

İlaça benzerlik ve ADME analizleri, araştırılan yeni bileşiklerin hiçbirinin Lipinski, Ghose, Veber, Egan ve Muegge filtrelerinin gerektirdiği kuralları ihlal etmediğini gösterdi. Ayrıca incelenen tüm yeni bileşiklerin yüksek gastrointestinal absorpsiyona sahip olduğu ve hepsinin kan-beyin bariyerini geçebilecek özellikte olduğu da gözlemlendi. Bileşiklerden birinin (**22**) P-glikoprotein substratı olduğu tahmin edilmiştir, bileşiklerden ikisinin (**11** ve **24**) sitokrom P450 1A2 inhibitörü olduğu tahmin edilmiştir. 7 Numaralı bileşik dışındaki tüm bileşiklerin sitokrom P450 2C19 inhibitörü olduğu tahmin edilmiştir. Bileşiklerden üçünün (**18**, **22** ve **24**) sitokrom P450 2C9 ve sitokrom P450 3A4 inhibitörleri olduğu ve son olarak bileşiklerden üçünün (**7**, **13** ve **15**) sitokrom P450 2D6 inhibitörü olmadığı tahmin edilmiştir. Yeni bileşiklerin tamamının PAINS'te uyarı vermediği, Brenk analizinde ise sadece bir tanesinin taşıdığı izole alken grubu nedeniyle uyarı verdiği görüldü. Molekül ağırlığı 250 g/mol'ün üzerinde olduğundan, **7**, **8** ve **13** numaralı bileşiklerin, 3.5'den daha yüksek XLOGP'si nedeniyle **18** numaralı bileşiğin öncü bileşik olamayacağı tahmin edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Viale, P. H., “The American Cancer Society’s facts & figures: 2020 edition”, *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 11(2): 135 (2020).
2. Alam, R., Wahi, D., Singh, R., Sinha, D., Tandon, V., Grover, A., “Design, synthesis, cytotoxicity, HuTopoII α inhibitory activity and molecular docking studies of pyrazole derivatives as potential anticancer agents”, *Bioorganic Chemistry*, 69: 77-90 (2016).
3. Hsissou R., Dagdag, O., About, S., Benhiba, F., Berradi, M., El Bouchti, M., Berisha, A., Hajjaji, N., Elharfi, A., “Novel derivative epoxy resin TGETET as a corrosion inhibition of E24 carbon steel in 1.0 M HCl solution. Experimental and computational (DFT and MD simulations) methods”, *Journal of Molecular Liquids*, 284: 182-192 (2019).
4. Anderson, E. B., Long, T. E., “Imidazole-and imidazolium-containing polymers for biology and material science applications”, *Polymer*, 51(12): 2447-2454 (2010).
5. Che, H., Tuyen, T. N., Kim, H. P., Park, H., “1, 5-Diarylimidazoles with strong inhibitory activity against COX-2 catalyzed PGE2 production from LPS-induced RAW 264.7 cells”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(14): 4035-4037 (2010).
6. Satyanarayana, V., Sivakumar, A., “An efficient and novel one-pot synthesis of 2, 4, 5-triaryl-1H-imidazoles catalyzed by UO₂ (NO₃)₂ · 6H₂O under heterogeneous conditions”, *Chemical Papers*, 65(4): 519-526 (2011).
7. Zhan, P., Liu, X., Zhu, J., Fang, Z., Li, Z., Pannecouque, C., De Clercq, E., “Synthesis and biological evaluation of imidazole thioacetanilides as novel non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(16): 5775-5781 (2009).
8. Valdez, C. A., Tripp, J. C., Miyamoto, Y., Kalisiak, J., Hruz, P., Andersen, Y. S., Brown, S. E., Kangas, K., Arzu, L.V., Davids, B. J., Gillin, F. D., “Synthesis and electrochemistry of 2-ethenyl and 2-ethanyl derivatives of 5-nitroimidazole and antimicrobial activity against *Giardia lamblia*”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(13): 4038-4053 (2009).
9. Ali, I., Lone, M. N., Aboul-Enein, H. Y., “Imidazoles as potential anticancer agents”, *MedChemComm*, 8(9): 1742-1773 (2017).
10. İközler, A., “Heterohalkalı Bileşikler”, *Karadeniz Üniversitesi Basımevi*, (1985).

11. Tahtacı, H., Karacık, H., Ece, A., Er, M., Şeker, M. G., “Design, synthesis, SAR and molecular modeling studies of novel imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] thiadiazole derivatives as highly potent antimicrobial agents”, *Molecular Informatics*, 37(3): 1700083 (2018).
12. Makwane, S., Dua, R., “Synthesis and antitubercular activity of New imidazo [2, 1-B][1, 3, 4]-thiadiazole-phenothiazine derivatives”, *Archives of Organic and Inorganic Chemical Sciences*, 3(4): 391-397 (2018).
13. İkizler, A., “Heterohalkalı Bileşikler”, *Karadeniz Üniversitesi Basımevi*, Trabzon, 197-202 (1985).
14. Karadeniz, C., “Yeni imidazol, tiyazol ve benzofuran türevlerinin sentezleri ve teorik olarak incelenmeleri”, Yüksek Lisans Tezi, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 5-13 (2019).
15. İkizler, A., “Heterohalkalı Bileşikler”, *Karadeniz Üniversitesi Basımevi*, Trabzon, 207-210 (1985).
16. Sankhe, S. S., Chindarkar, N. R., “Synthesis, characterization of 2-[4-(4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]isoindoline-1,3-dione derivatives and their biological activity evaluation”, *Rasayan Journal Chemistry*, 14(2): 1121-1125 (2021).
17. Kaplan, G., “Bis-Imidazol-Pd (II)-Asetat Komplekslerinin Sentezi ve Heck Reaksiyonundaki Uygulamaları”, Doktora Lisans Tezi, *Bursa Uludağ Üniversitesi (Türkiye)*, (2012).
18. El-Mulla, A., “Bir inceleme: bileşiklerin biyolojik önemi ”, *Der Pharma Chemica*, 9.13: 141-147 (2017).
19. Karrouchi, K., Radi, S., Ramli, Y., Taoufik, J., Mabkhot, Y. N., Al-Aizari, F. A. and Ansar, M. H., "Synthesis and pharmacological activities of pyrazole derivatives: A review", *Molecules*, 23(1): 134 (2018).
20. Lass-Flörl, C., "Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: a comparative review", *Drugs*, 71: 2405-2419 (2011).
21. Hu, Y., Shen, Y., Wu, X., Tu, X., Wang, G. X., "Synthesis and biological evaluation of coumarin derivatives containing imidazole skeleton as potential antibacterial agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143: 958-969 (2018).
22. Serrao, E., Xu, Z. L., Debnath, B., Christ, F., Debyser, Z., Long, Y. Q., Neamati, N., "Discovery of a novel 5-carbonyl-1H-imidazole-4-carboxamide class of inhibitors of the HIV-1 integrase-LEDGF/p75 interaction", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(19): 5963-5972 (2013).

23. Dong, J., Chen, S., Li, R., Cui, W., Jiang, H., Ling, Y., Yang, Z., Hu, W., "Imidazole-based pinanamine derivatives: Discovery of dual inhibitors of the wild-type and drug-resistant mutant of the influenza A virus", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 108: 605-615 (2016).
24. Saini, M. S., Kumar, A., Dwivedi, J., Singh, R., "A review: biological significances of heterocyclic compounds", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(3): 66-77 (2013).
25. Liu, Y., Qing, L., Meng, C., Shi, J., Yang, Y., Wang, Z., Han, G., Wang, Y., Ding, J., Meng, L. H., Wang, Q., "6-OH-phenanthroquinolizidine alkaloid and its derivatives exert potent anticancer activity by delaying S phase progression", *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(7): 2764-2779 (2017).
26. Morsy, S. A., Farahat, A. A., Nasr, M. N., Tantawy, A. S., "Synthesis, molecular modeling and anticancer activity of new coumarin containing compounds", *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(6): 873-883 (2017).
27. Thigulla, Y., Kumar, T. U., Trivedi, P., Ghosh, B., Bhattacharya, A., "One-Step Synthesis of Fused Chromeno [4, 3-b] pyrrolo [3, 2-h] quinolin-7 (1H)-One Compounds and their Anticancer Activity Evaluation", *ChemistrySelect*, 2(9): 2718-2721 (2017).
28. Mantu, D., Antoci, V., Moldoveanu, C., Zbancioc, G., Mangalagiu, I. I., "Hybrid imidazole (benzimidazole)/pyridine (quinoline) derivatives and evaluation of their anticancer and antimycobacterial activity" *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(S2): 96-103 (2016).
29. Özkay, Y., Iskar, I., Incesu, Z., "G. e. Akalin", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1-9 (2010).
30. Refaat, H., "Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substituted benzimidazole derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(7): 2949-2956 (2010).
31. Congiu, C., Cocco, M. T., Onnis, V., "Design, synthesis, and in vitro antitumor activity of new 1, 4-diarylimidazole-2-ones and their 2-thione analogues", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(3): 989-993 (2008).
32. Van Leusen, A. M., Wildeman, J., Oldenzel, O. H., "Chemistry of sulfonylmethyl isocyanides. 12. Base-induced cycloaddition of sulfonylmethyl isocyanides to carbon, nitrogen double bonds. Synthesis of 1, 5-disubstituted and 1, 4, 5-trisubstituted imidazoles from aldimines and imidoyl chlorides", *The Journal of Organic Chemistry*, 42(7): 1153-1159 (1977).
33. Benincori, T., Brenna, E., Sannicolo, F., "Studies on Wallach's imidazole synthesis", *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, 1(6): 675-679 (1993).

34. Manocha, P., Wakode, D. S., Kaur, A., Anand, K., Kumar, H., "A review: Imidazole synthesis and its biological activities", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(7): 12-16 (2016).
35. Saxer, S., Marestin, C., Mercier, R., Dupuy, J., "The multicomponent Debus–Radziszewski reaction in macromolecular chemistry", *Polymer Chemistry*, 9(15): 1927-1933 (2018).
36. Benzie, I. F. F., Strain, J. J., "The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of 'Antioxidant Power': The FRAP Assay", *Analytical Biochemistry*, 239: 70-76 (1996).
37. Albayrak, S., Sağdıç, O., Aksoy, A., "Bitkisel ürünlerin ve gıdaların antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler", *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 26: 401-409 (2010).
38. Verpoorte, J. A., Mehta, S., Edsall, J. T., "Esterase activities of human carbonic anhydrases B and C", *The Journal of Biological Chemistry*, 242-18: 4221-4229 (1967)
39. Koçyiğit, Ü. M., Doğan, M., Muğlu, H., Taslimi, P., Tüzün, B., Yakan, H., Bal, H., Güzel, E., Gülçin, İ., "Determination of biological studies and molecular docking calculations of isatin-thiosemicarbazone hybrid compounds", *Journal of Molecular Structure*, 1264: 133249 (2022).
40. Frisch J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery J. A., J.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J., "Gaussian 09. GaussianInc.: Wallingford CT. *Gaussian 09.*" *GaussianInc.*, (2013).
41. Dennington, R., Keith, T., Millam, J., "GaussView, Version 5", *Semichem Inc.*, (2009).
42. Biovia, D. S., "Discovery Studio Visualizer, v20.1.0.19295", *San Diego: Dassault Systèmes*, (2016).

43. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., Olson, A. J., ‘‘AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility’’, *Journal of Computational Chemistry*, 30(16): 2785–2791 (2009).
44. Trott, O., Olson, A. J., ‘‘AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading’’, *Journal of Computational Chemistry*, 31(2): 455–461, (2010).
45. Chakravarty, S., Kannan, K. K., ‘‘Drug-Protein Interactions: Refined Structures of Three Sulfonamide Drug Complexes of Human Carbonic Anhydrase I Enzyme’’, *Journal of Molecular Biology*, 243(2): 298–309 (1994).
46. McTigue, M., Murray, B. W., Chen, J. H., Deng, Y. L., Solowiej, J., Kania, R. S., ‘‘Molecular conformations, interactions, and properties associated with drug efficiency and clinical performance among VEGFR TK inhibitors’’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(45): 18281–18289 (2012).
47. RCSB PDB <https://www.rcsb.org/>.
48. Sippel, K. H., Robbins, A. H., Domsic, J., Genis, C., Agbandje-Mckenna, M., McKenna, R., ‘‘High-resolution structure of human carbonic anhydrase II complexed with acetazolamide reveals insights into inhibitor drug design’’, *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology and Crystallization Communications*, 65(10): 992–995 (2009).
49. Stebbins, C. E., Russo, A. A., Schneider, C., Rosen, N., Hartl, F. U., Pavletich, N. P., ‘‘Crystal structure of an Hsp90-geldanamycin complex: Targeting of a protein chaperone by an antitumor agent’’, *Cell*, 89(2): 239–250 (1997).
50. Tucker, J. A., Klein, T., Breed, J., Breeze, A. L., Overman, R., Phillips, C., Norman, R. A., ‘‘Structural insights into FGFR kinase isoform selectivity: Diverse binding modes of AZD4547 and ponatinib in complex with FGFR1 and FGFR4’’, *Structure*, 22(12): 1764–1774 (2014).
51. Yun, C. H., Boggon, T. J., Li, Y., Woo, M. S., Greulich, H., Meyerson, M., Eck, M. J., ‘‘Structures of Lung Cancer-Derived EGFR Mutants and Inhibitor Complexes: Mechanism of Activation and Insights into Differential Inhibitor Sensitivity’’, *Cancer Cell*, 11(3): 217–227 (2007).
52. Daina, A., Michielin, O., Zoete, V., ‘‘SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules’’, *Scientific Reports*, 7(1): 1–13 (2017).
53. Yilmaz, O., Capanlar, S., Akkoc, S., Alici, H., Ozcan, I., Tahtaci, H., ‘‘Design, Synthesis, Characterization, Antiproliferative Activity, and In Silico Studies of Novel Alkyl Ether Derivatives Containing 1H-1,2,4-Triazole Ring’’, *ChemistrySelect*, 7: e20220360 (2022).

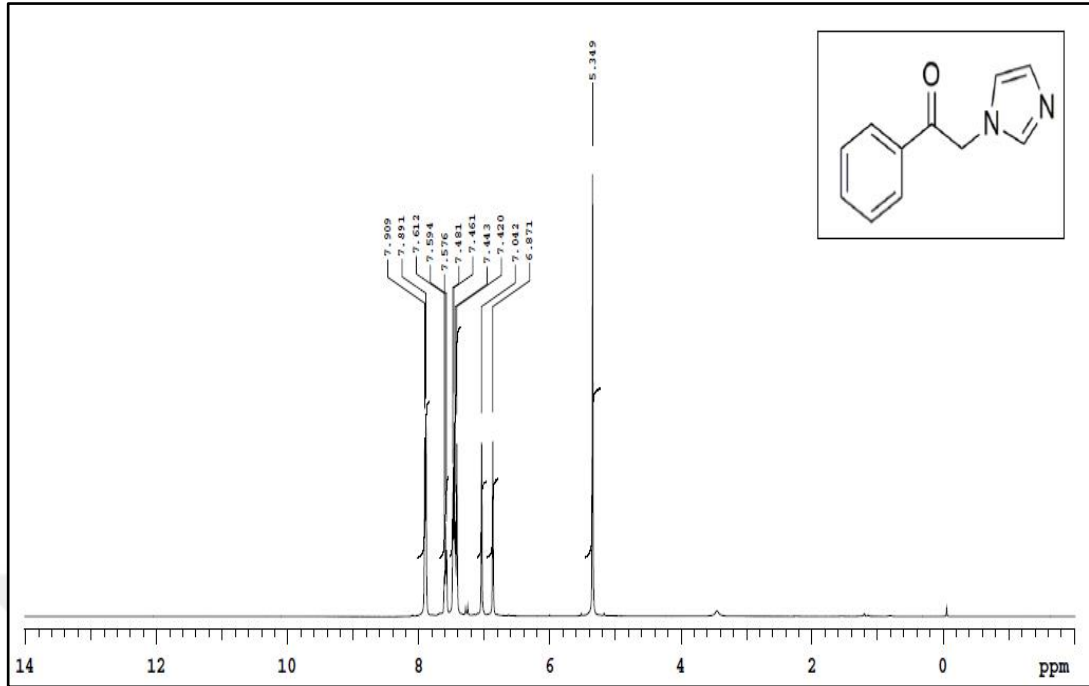
54. Çalkılıç, N. M., Alici, H., Direkel, Ş., Tahtacı, H., ‘‘Synthesis, Characterization, Theoretical Analyses, and Investigation of Their Biological Activities of Acetovanillone-Derived Novel Benzyl Ethers’’, *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42: 5671-5695 (2022).
55. Tahtacı, H., Er, M., Karakurt, T., Sancak, K., ‘‘Synthesis of 1,3,4-thiadiazol-2(3H)-one derivatives via an unexpected intramolecular addition-elimination reaction of 1,3,4-thiadiazoles’’, *Tetrahedron*, 73: 4418-4425 (2017).
56. Güven, Ö. Ö., Tahtacı, H., Altanlar, N., Alici, H., ‘‘Synthesis, Characterization, Antimicrobial Activity and in Silico Studies of Some Phenyl, Furyl and 1H-1,2,4-Triazole Substituted Benzyl and Alkyl Ethers’’, *ChemistrySelect*, 7: e202202046 (2022).
57. Güven, Ö. Ö., Erdoğan, T., Göker, H., Yıldız, S., ‘‘Synthesis and antimicrobial activity of some novel phenyl and benzimidazole substituted benzyl ethers’’, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17: 2233-2236 (2007).
58. Güven, Ö. Ö., Erdoğan, T., Göker, H., Yıldız, S., ‘‘Synthesis and antimicrobial activity of some novel furyl and benzimidazole substituted benzyl ethers’’, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 44: 731-734 (2007).
59. Bostancı, H. E., Bilgiçli, A. T., Güzel, E., Günsel, A., Hepokur, C., Çimen, B., Yarasir, M. N., ‘‘Evaluation of the effects of newly synthesized metallophthalocyanines on breast cancer cell lines with photodynamic therapy’’, *Dalton Transactions*, 51(41): 15996-16008 (2022).
60. Koçyiğit, Ü. M., ‘‘Sıçanların Kalp Dokusunda Oksitosin’in Karbonik Anhidraz ve Asetilkolinesteraz Enzimleri Üzerine İnhibisyon Etkisinin Araştırılması’’, *Journal of the Institute of Science and Technology*, 8: 199-207 (2018).
61. Erdoğan, T., Erdogan, F. O., ‘‘DFT, molecular docking and molecular dynamics simulation studies on some recent natural products revealing their EGFR tyrosine kinase inhibition potential’’, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, (2023).
62. Erdoğan, T., Erdogan, F. O., ‘‘Probing some recent natural compounds from *Phellinus baumii*, *Colletotrichum* sp. and *Ligustrum lucidum* as heat shock protein 90 inhibitors’’, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, (2023).
63. Ertl, P., Rohde, B., Selzer, P. ‘‘Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties’’, *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(20): 3714–3717 (2000).
64. Daina, A., Zoete, V., ‘‘ILOGP: A simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach’’, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(12): 3284–3301 (2014).
65. XLOGP Program Version: 3.2.2.

66. Wildman, S. A., Crippen, G. M., "Prediction of physicochemical parameters by atomic contributions", *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 39(5): 868–873 (1999).
67. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J., "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1–3): 3–26 (2001).
68. Moriguchi, I., Hirono, S., Liu, Q., Nakagome, I., Matsushita, Y., "Simple Method of Calculating Octanol/Water Partition Coefficient", *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 40(1): 127–130 (1992).
69. Moriguchi, I., Hirono, S., Nakagome, I., Hirano, H., "Comparison of Reliability of log P Values for Drugs Calculated by Several Methods" *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 42(4): 976–978 (1994).
70. FILTER-IT Program Version: 1.0.2.
71. Delaney, J. S., "ESOL: Estimating aqueous solubility directly from molecular structure", *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 44(3): 1000–1005 (2004).
72. Ali, J., Camilleri, P., Brown, M. B., Hutt, A. J., Kirton, S. B., "In silico prediction of aqueous solubility using simple QSPR models: The importance of phenol and phenol-like moieties", *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(11): 2950–2957 (2012).
73. Potts, R. O., Guy, R. H., "Predicting Skin Permeability", *Pharmaceutical Research: an Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 9(5): 663–669 (1992).
74. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J., "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1–3): 3–26 (2001).
75. Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., Wendoloski, J. J., "A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases", *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1(1): 55–68 (1999).
76. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., Kopple, K. D., "Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates", *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12): 2615–2623 (2002).
77. Egan, W. J., Merz, K. M., Baldwin, J. J., "Prediction of drug absorption using multivariate statistics", *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(21): 3867–3877 (2000).

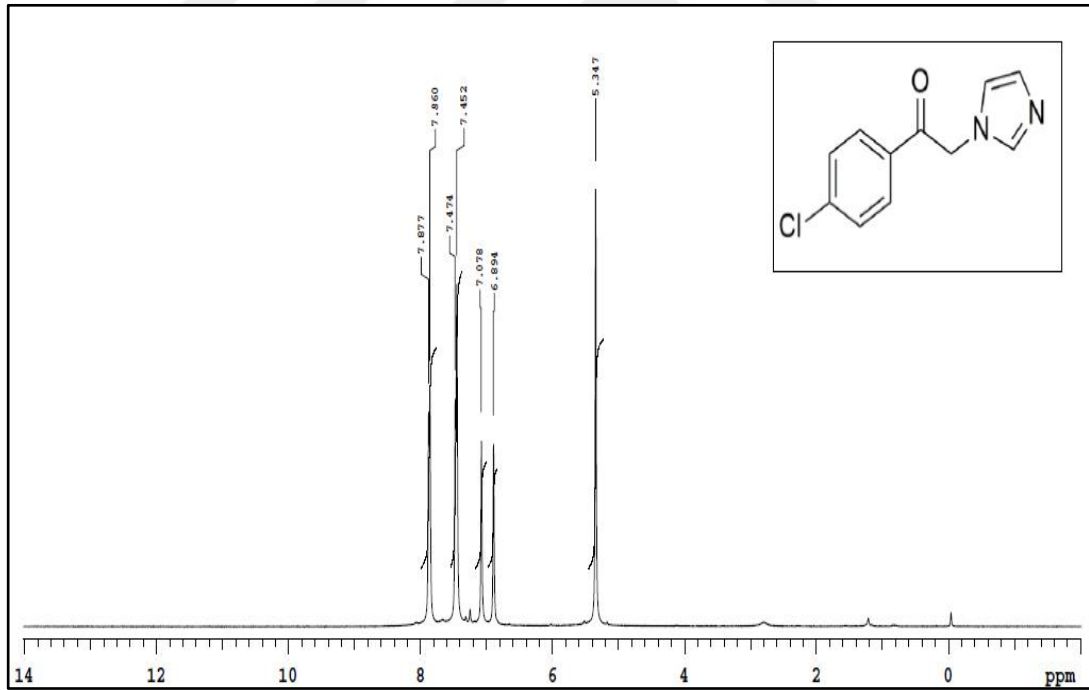
78. Muegge, I., Heald, S. L., Brittelli, D., "Simple selection criteria for drug-like chemical matter", *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(12): 1841–1846 (2001).
79. Martin, Y. C., "A bioavailability score", *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(9): 3164–3170 (2005).
80. Baell, J. B., Holloway, G. A., "New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) from screening libraries and for their exclusion in bioassays", *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(7): 2719–2740 (2010).
81. Brenk, R., Schipani, A., James, D., Krasowski, A., Gilbert, I. H., Frearson, J., Wyatt, P. G., "Lessons Learnt from Assembling Screening Libraries for Drug Discovery for Neglected Diseases", *ChemMedChem*, 3(3): 435–444 (2008).
82. Teague, S. J., Davis, A. M., Leeson, P. D., Oprea, T., "The design of leadlike combinatorial libraries", *Angewandte Chemie - International Edition*, 38(24): 3743–3748 (1999).

EK AÇIKLAMALAR A.

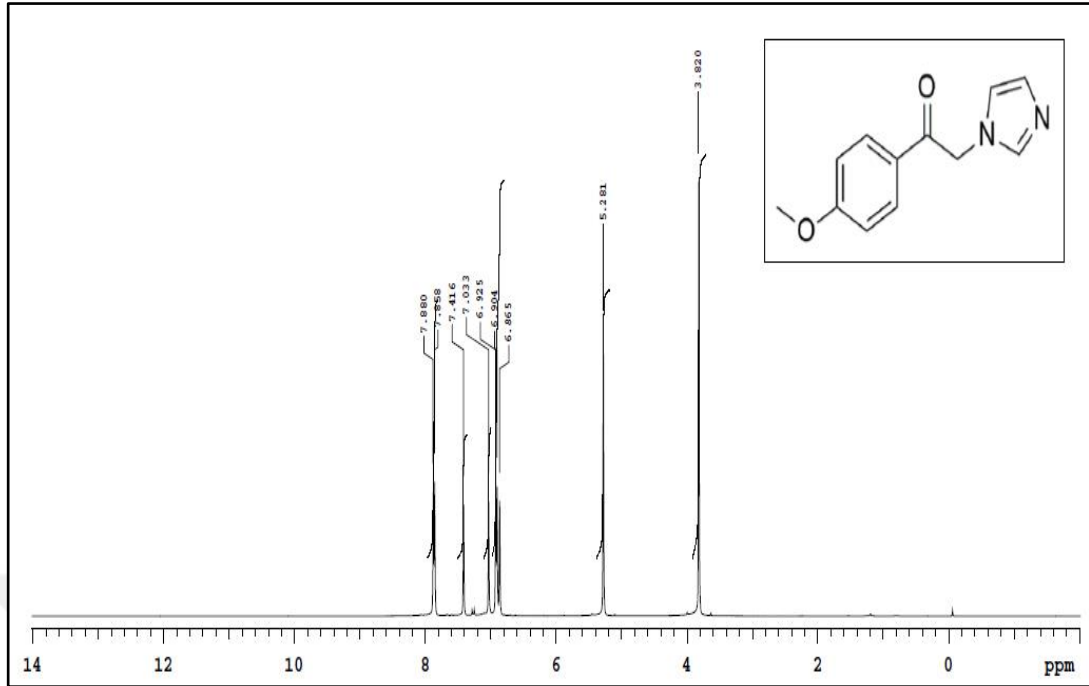
BİLEŞİKLERİN ¹H NMR SPEKTRUMLARI



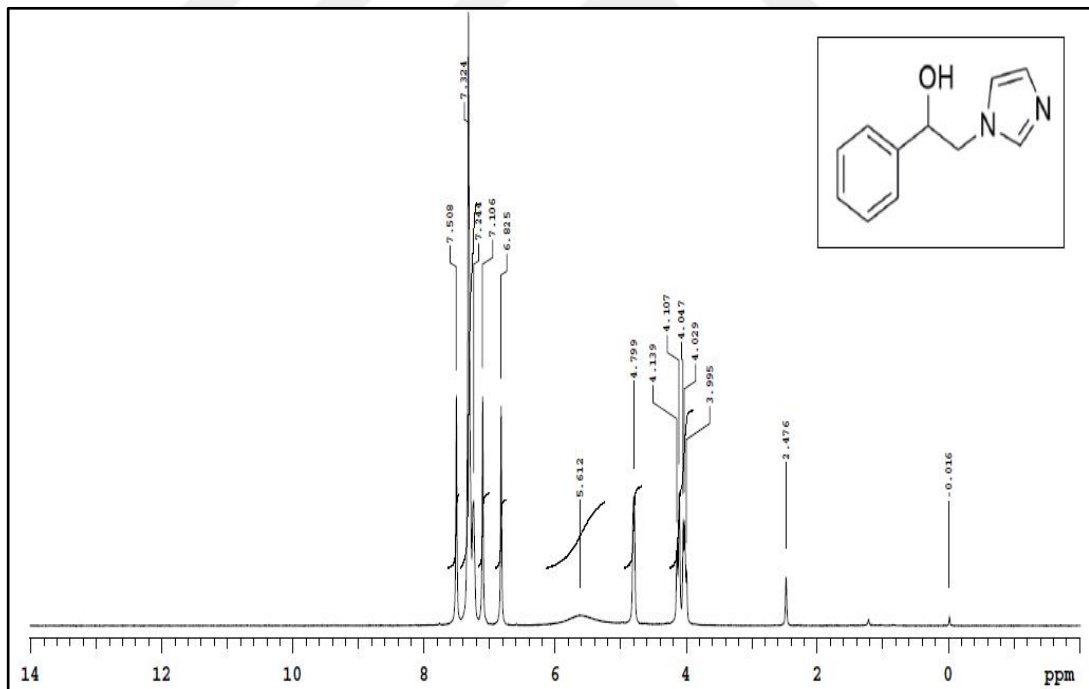
Şekil Ek A.1. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (**3a**).



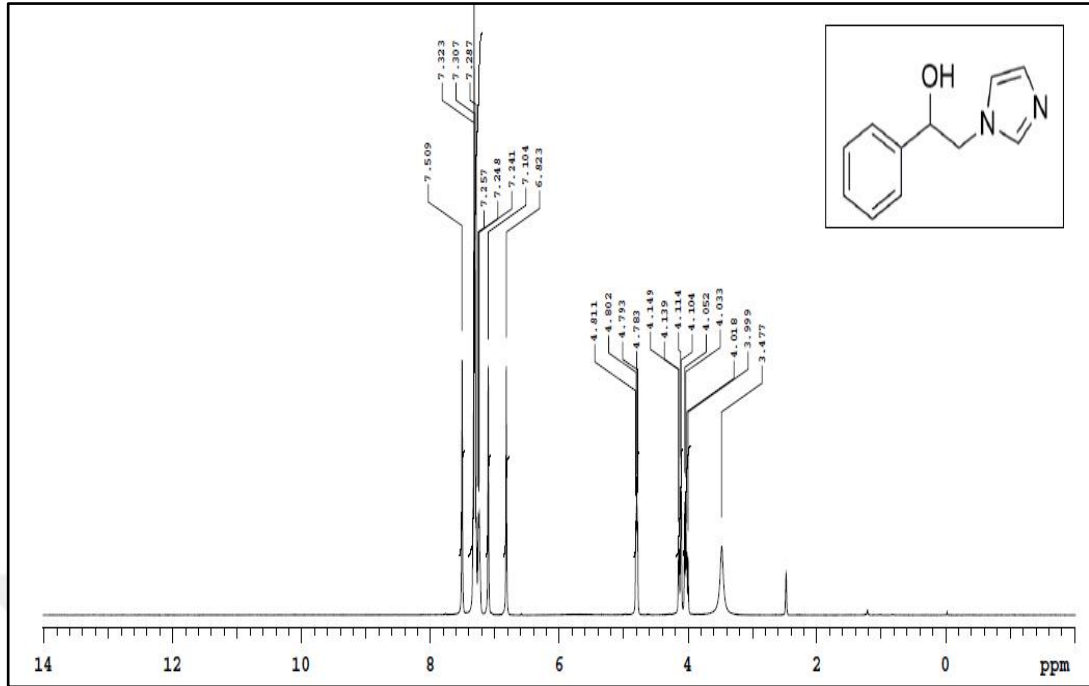
Şekil Ek A.2. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (**3b**).



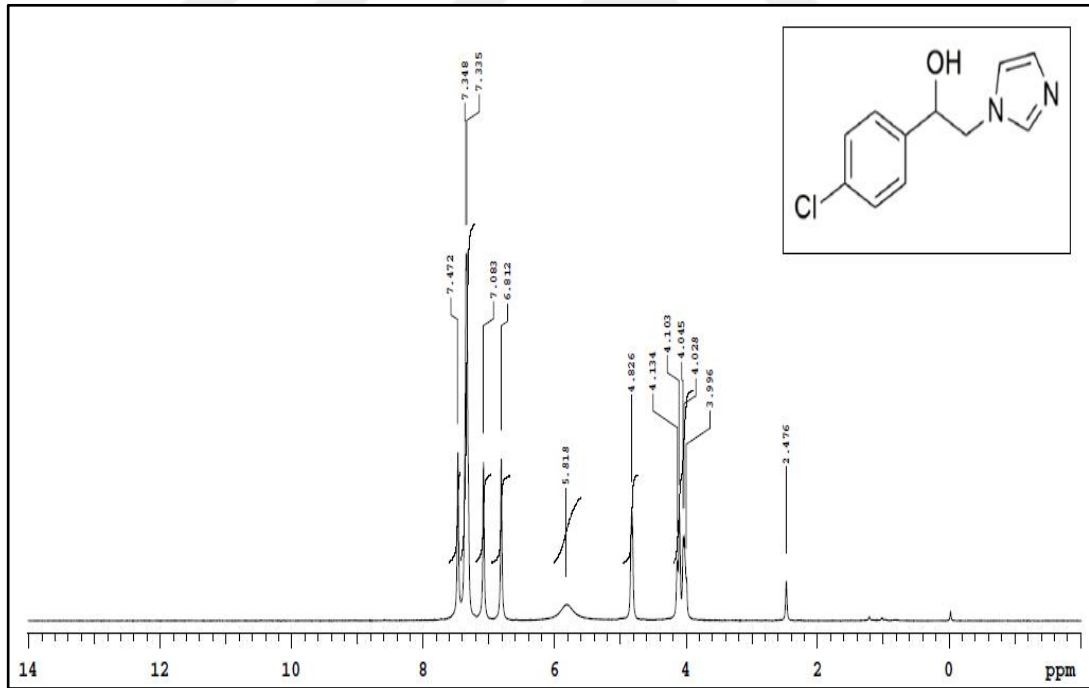
Şekil Ek A.3. ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3) (**3c**).



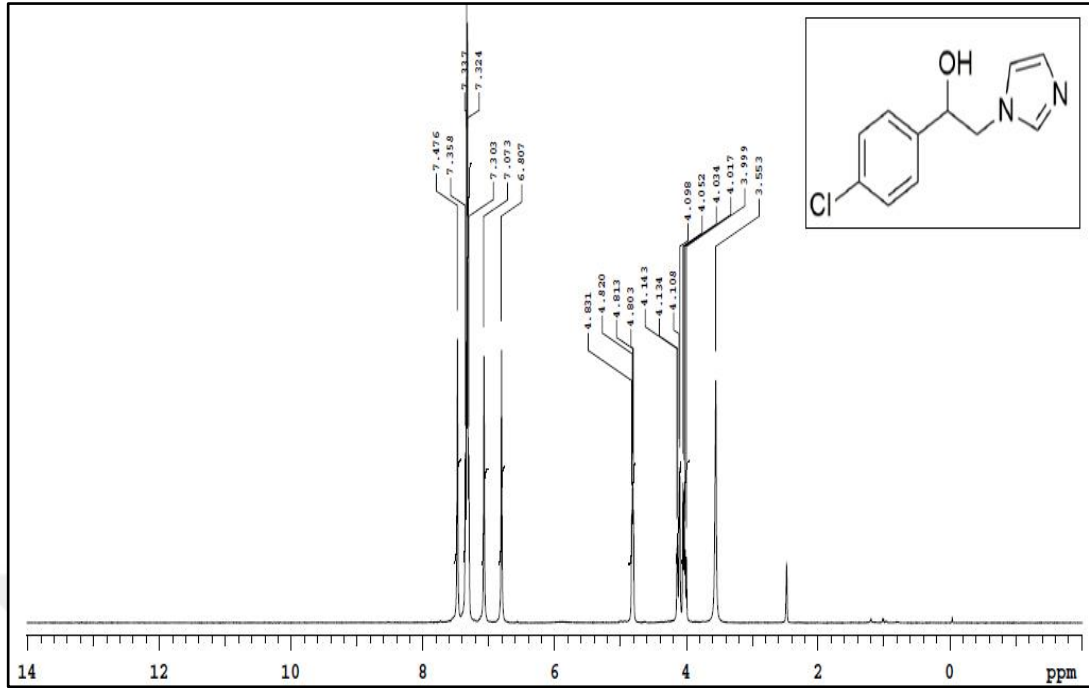
Şekil Ek A.4. ^1H NMR Spektrumu (DMSO-d_6) (**4a**).



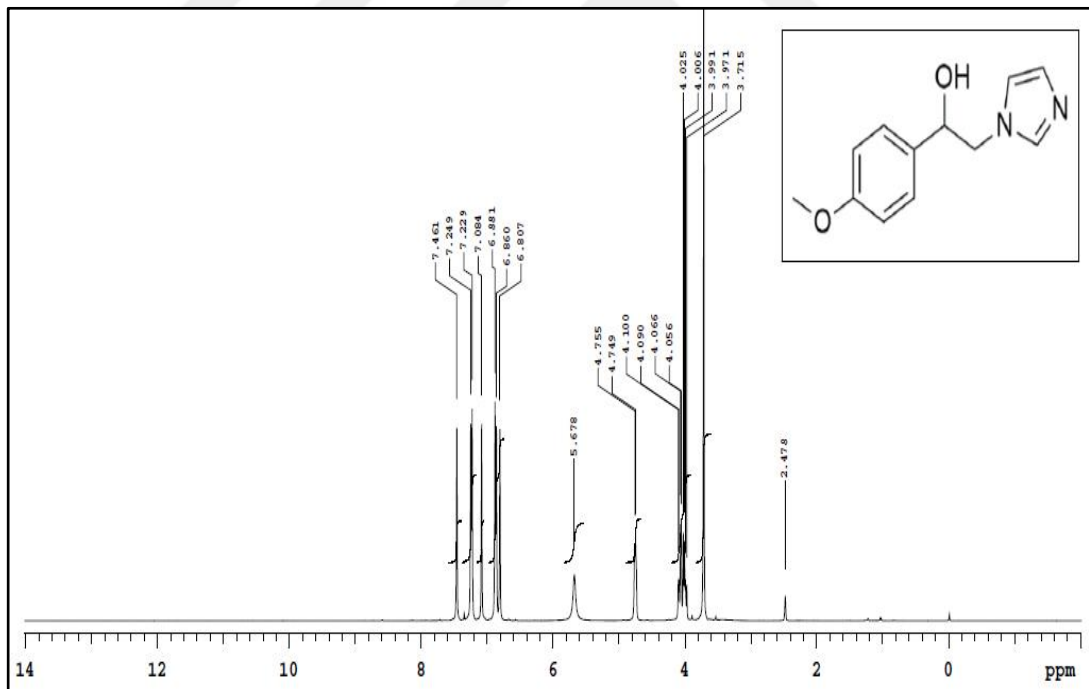
Şekil Ek A.5. ^1H NMR Exchange Spektrumu (DMSO- d_6) (4a).



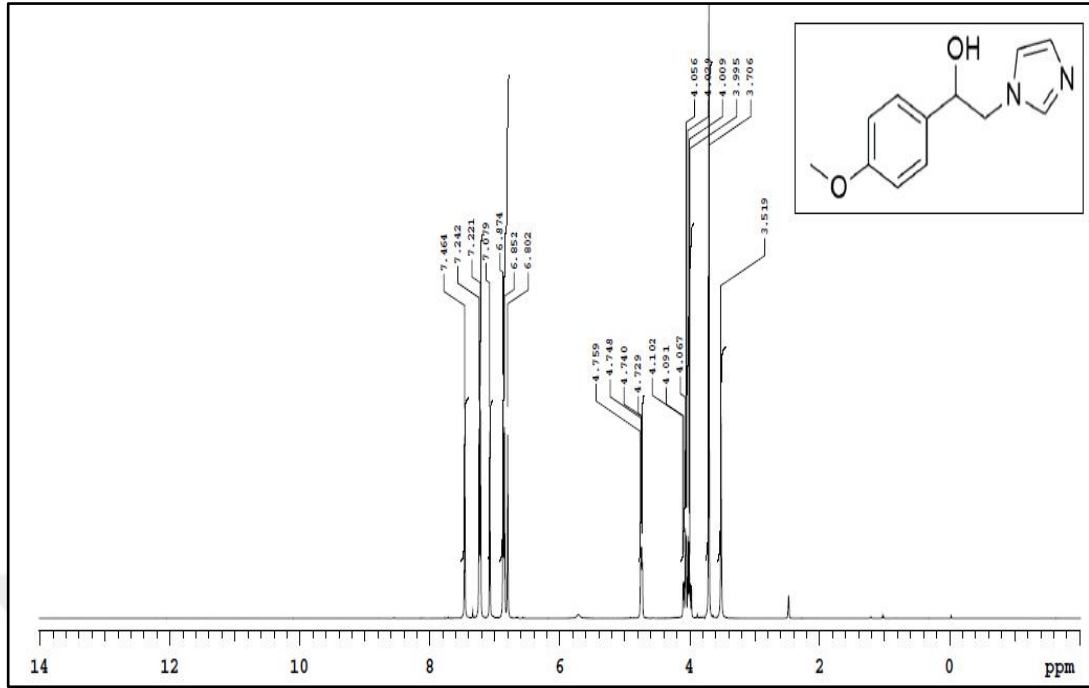
Şekil Ek A.6. ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) (4b).



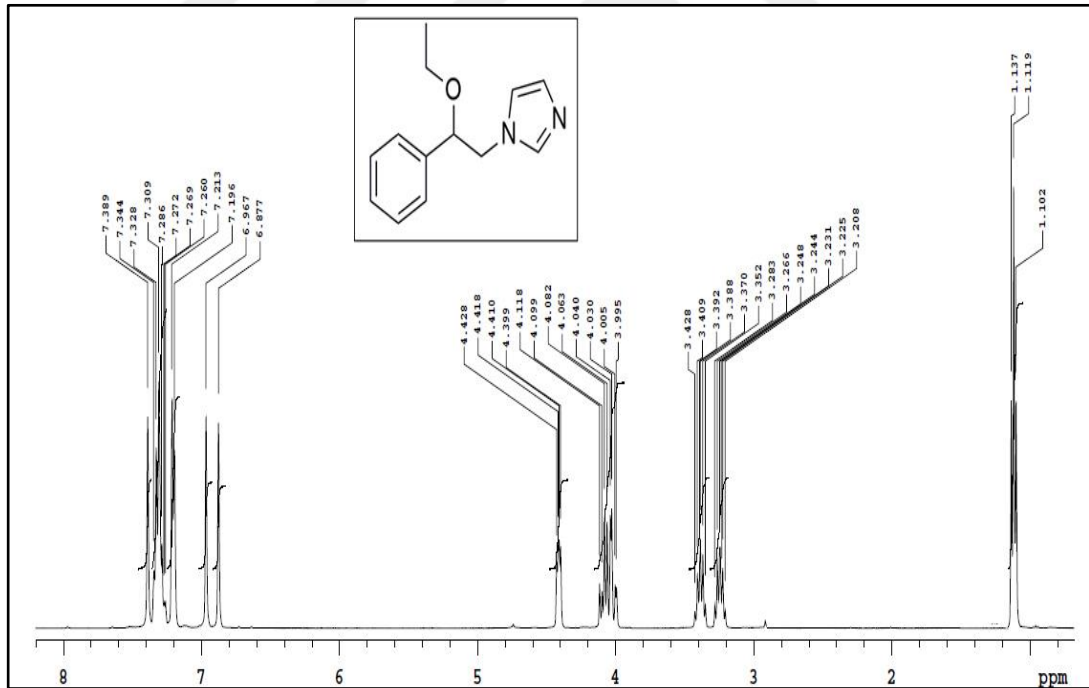
Şekil Ek A.7. ^1H NMR Exchange Spektrumu (DMSO- d_6) (4b).



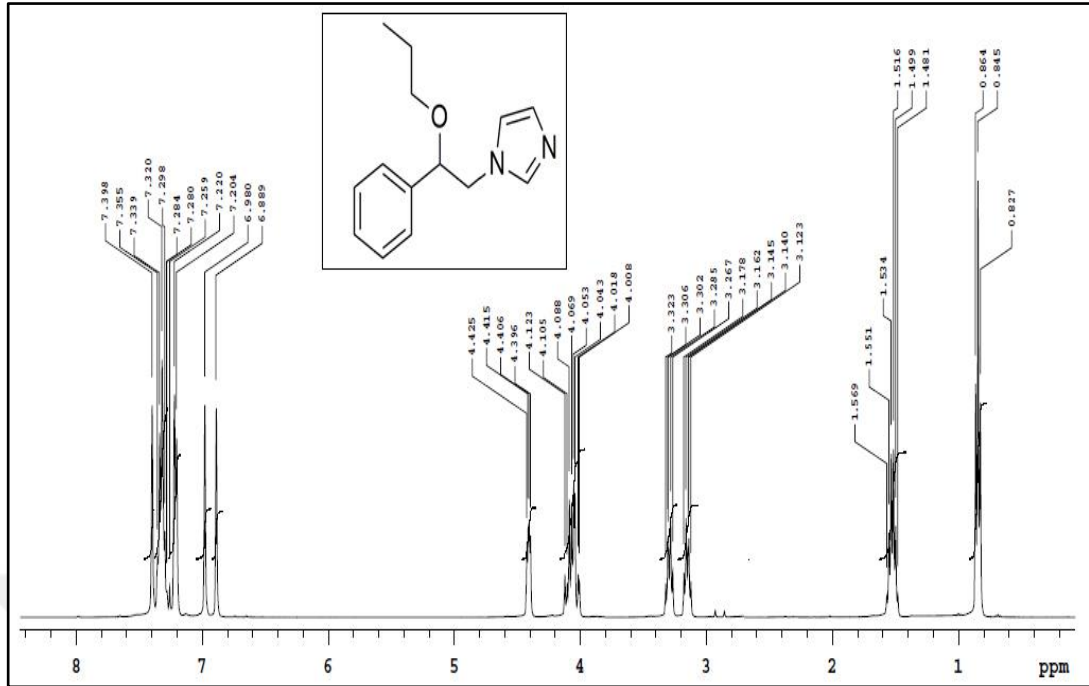
Şekil Ek A.8. ^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) (4c).



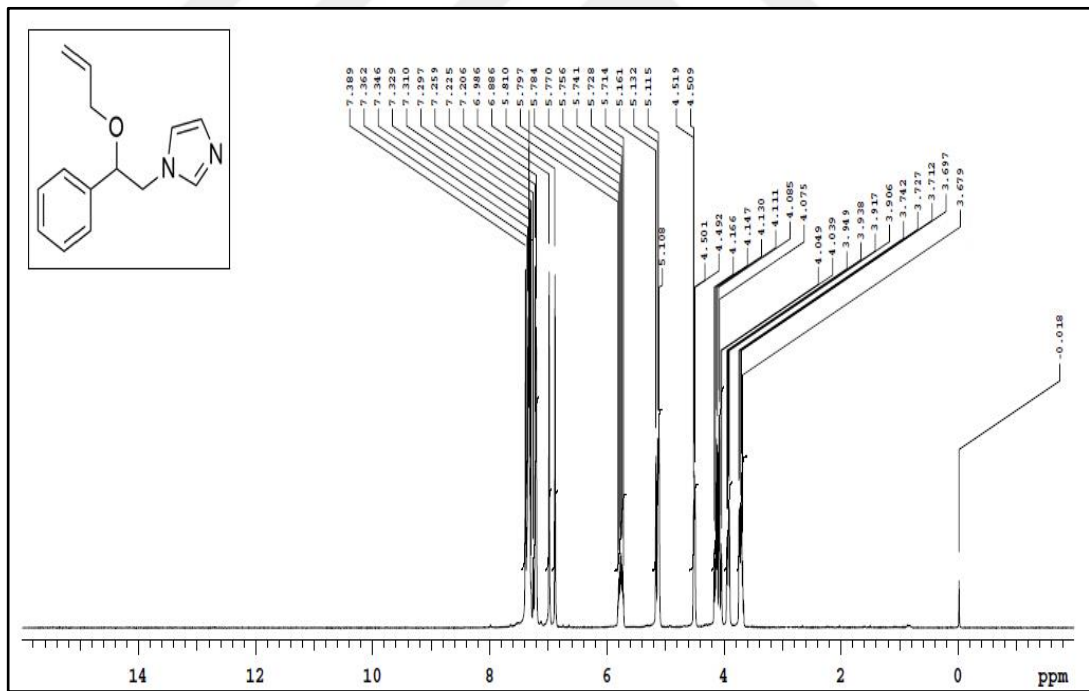
Şekil Ek A.9. ^1H NMR Exchange Spektrumu (DMSO- d_6) (4c).



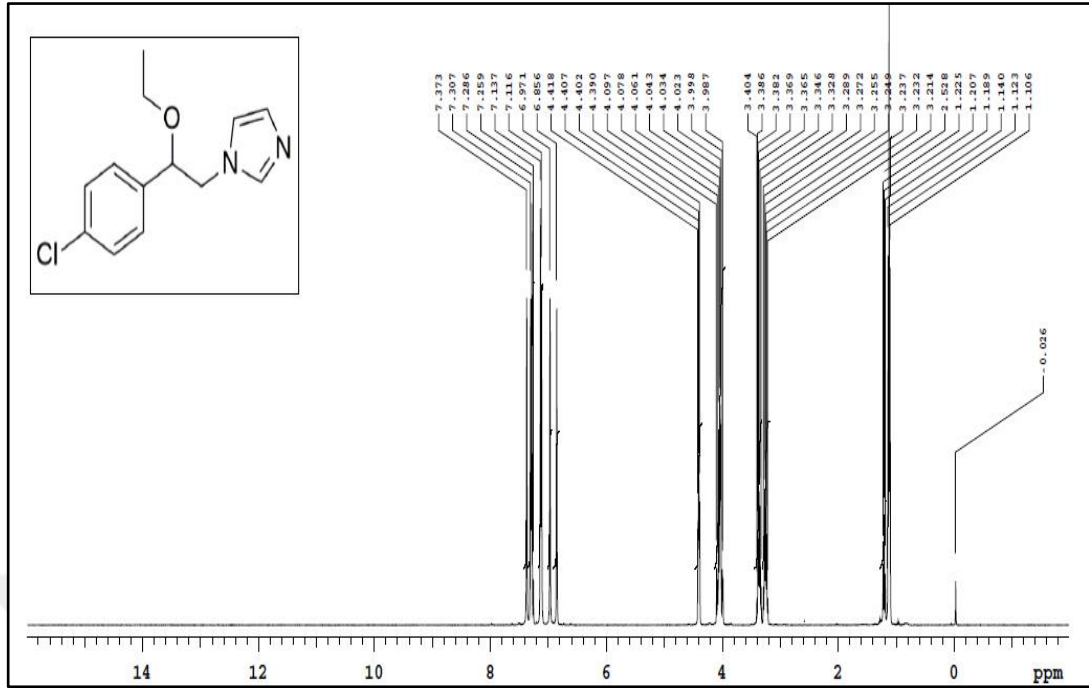
Şekil Ek A.10. ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3) (7).



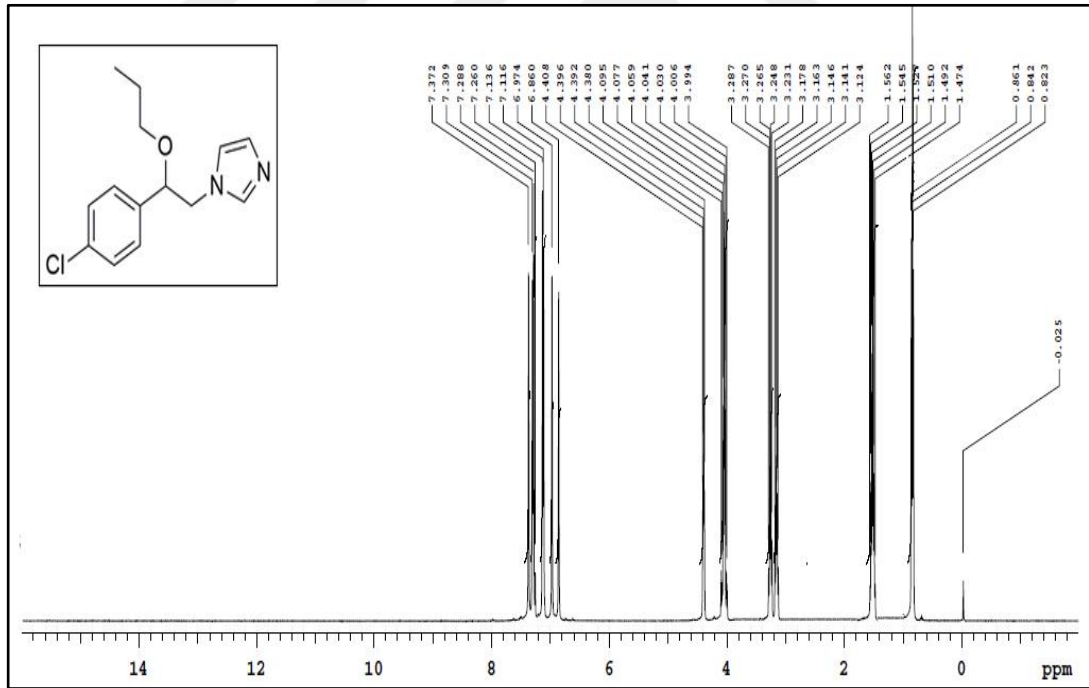
Şekil Ek A.11. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (8).



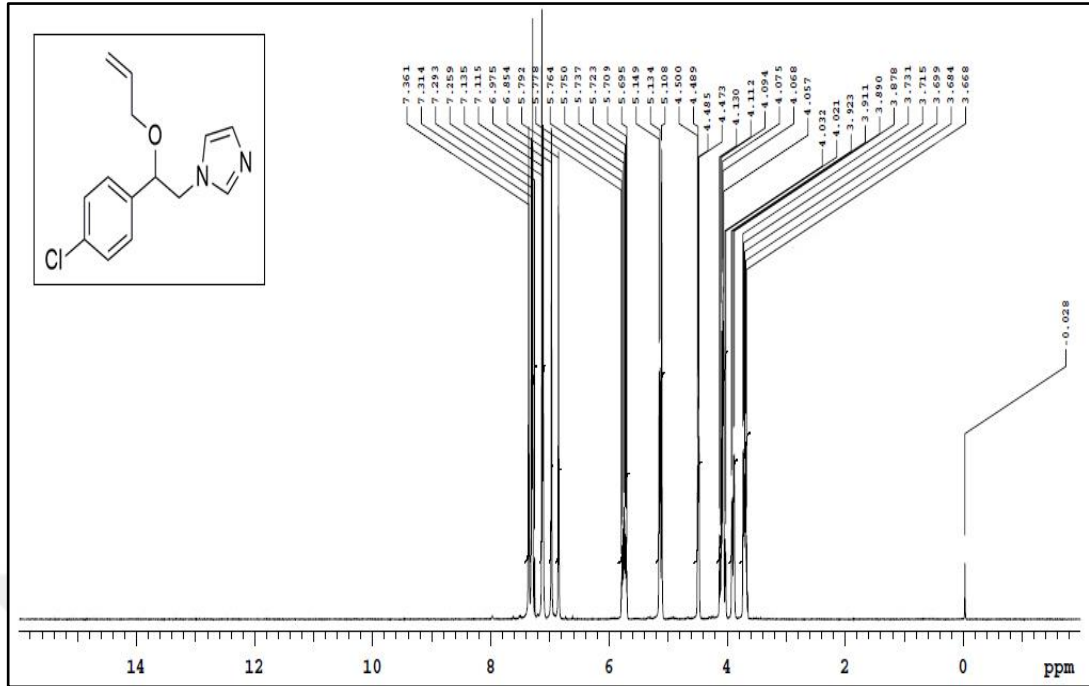
Şekil Ek A.12. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (9).



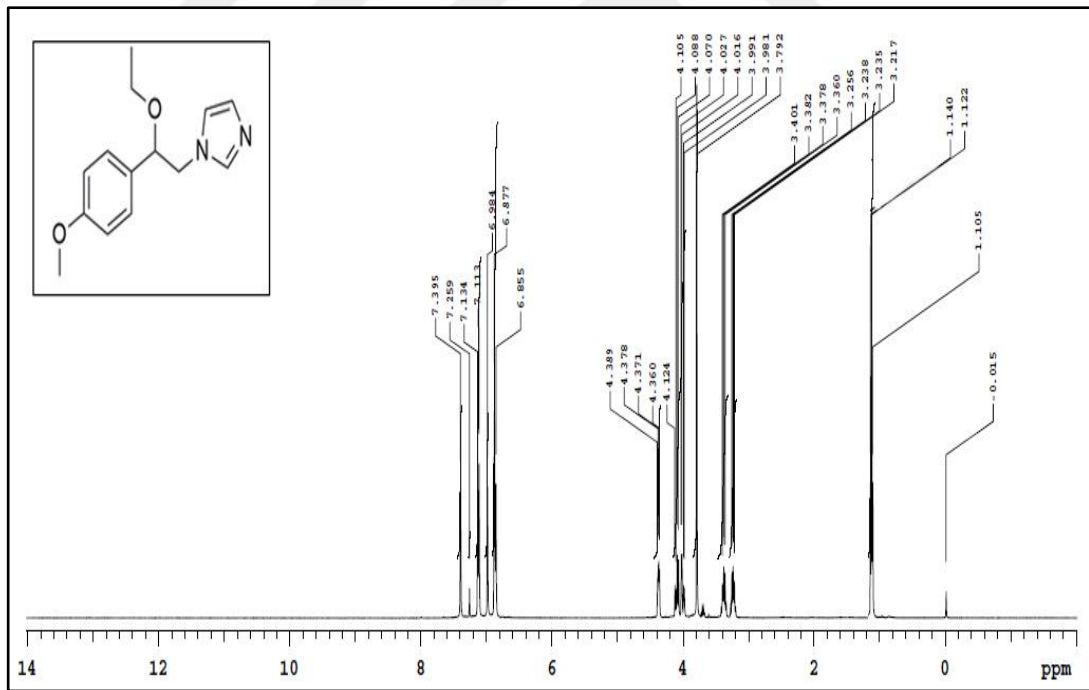
Şekil Ek A.13. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (10).



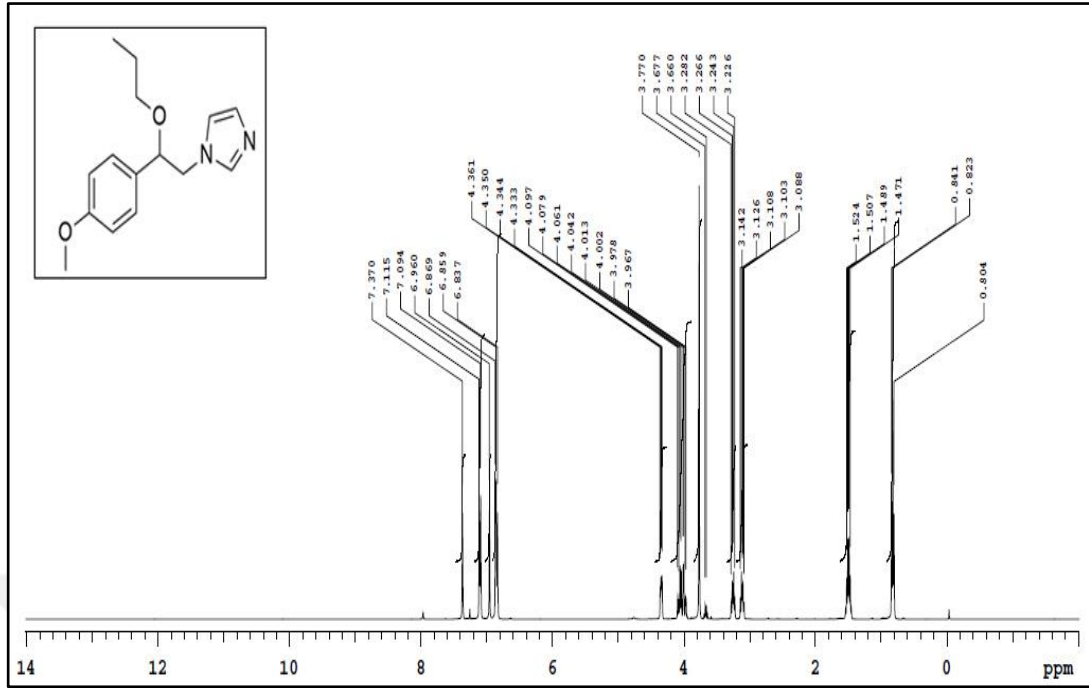
Şekil Ek A.14. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (11).



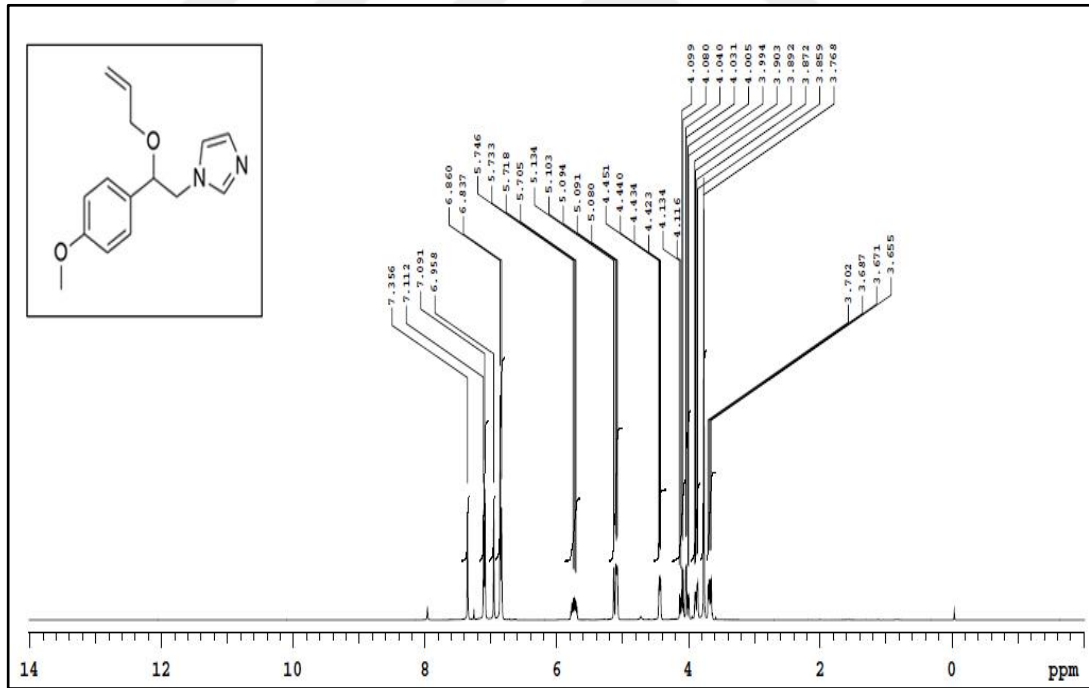
Şekil Ek A.15. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (12).



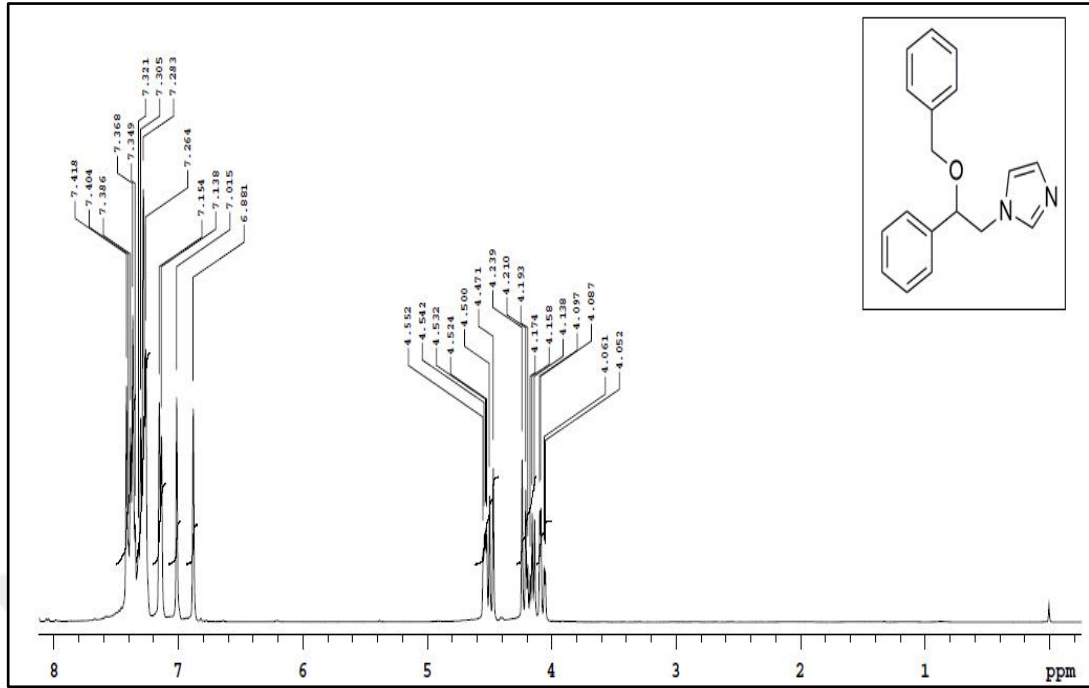
Şekil Ek A.16. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (13).



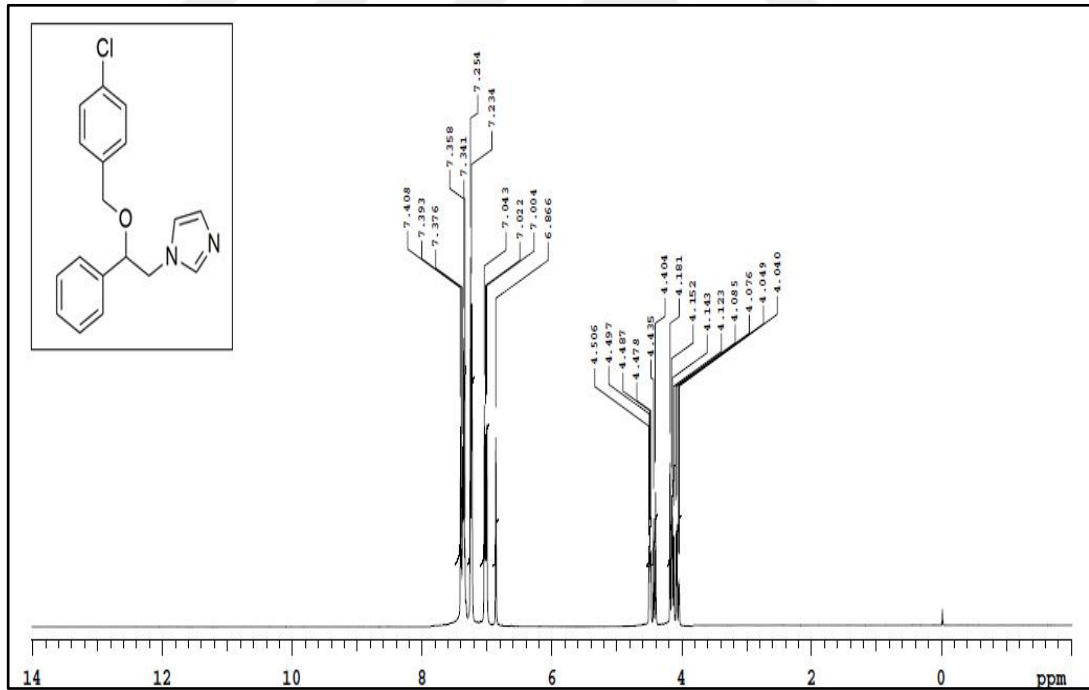
Şekil Ek A.17. ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3) (**14**).



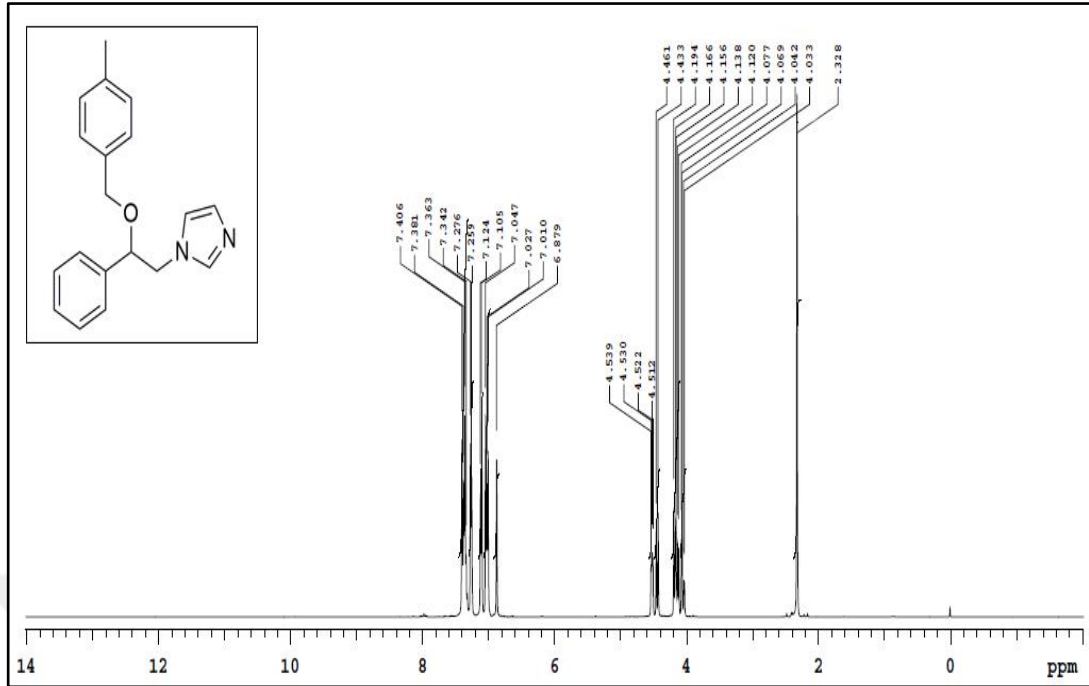
Şekil Ek A.18. ^1H NMR Spektrumu (CDCl_3) (**15**).



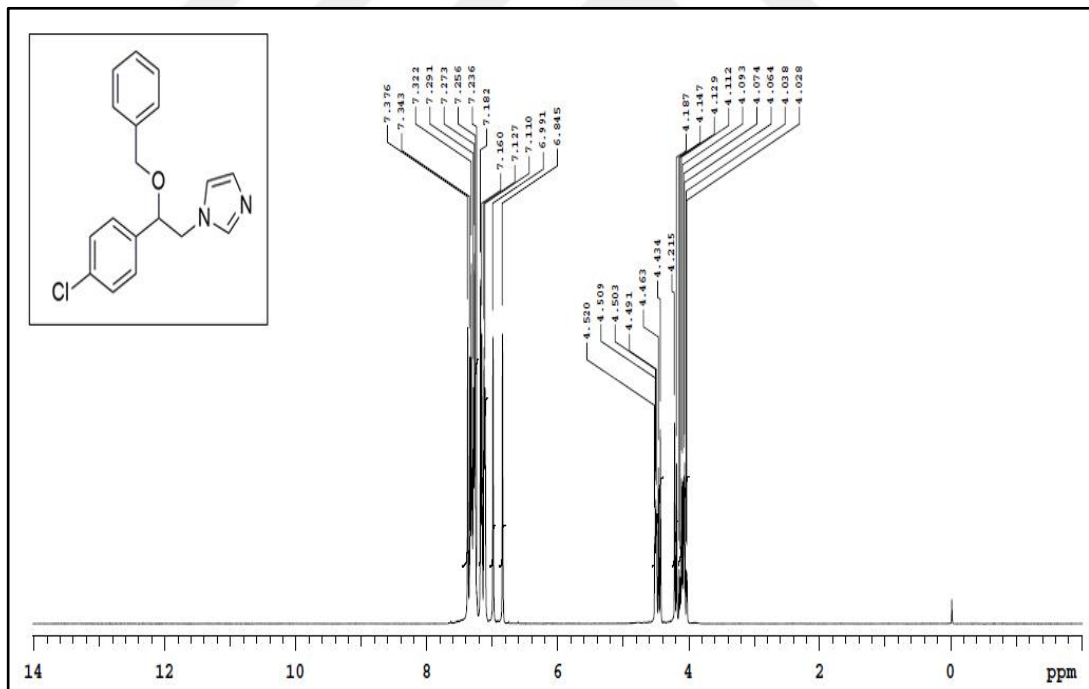
Şekil Ek A.19. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (16).



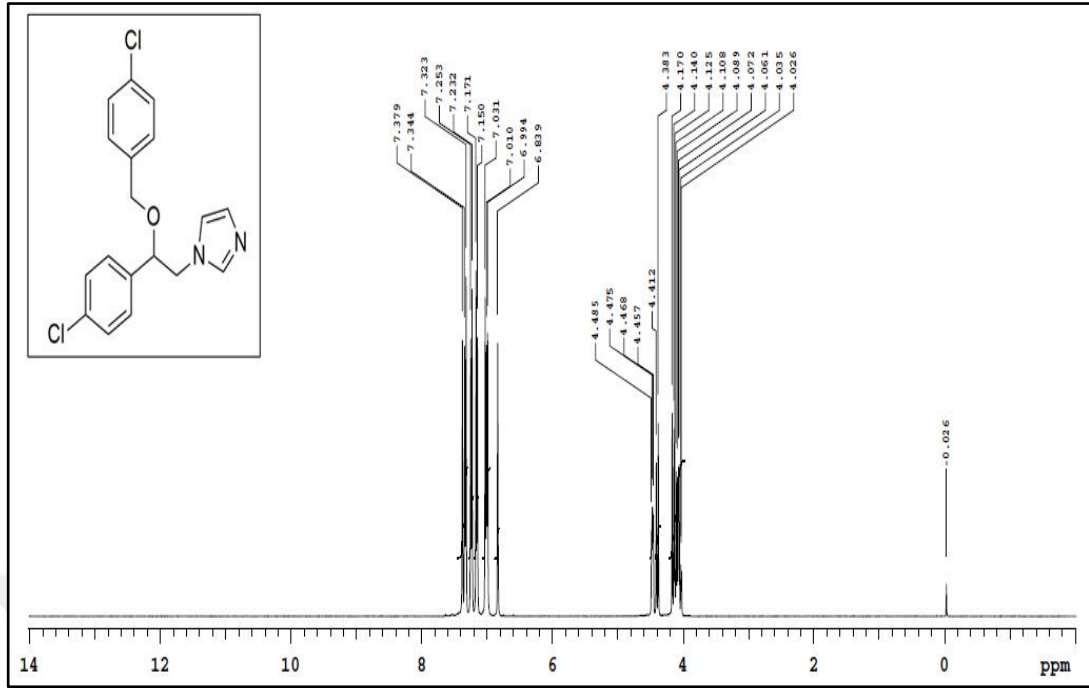
Şekil Ek A.20. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (17).



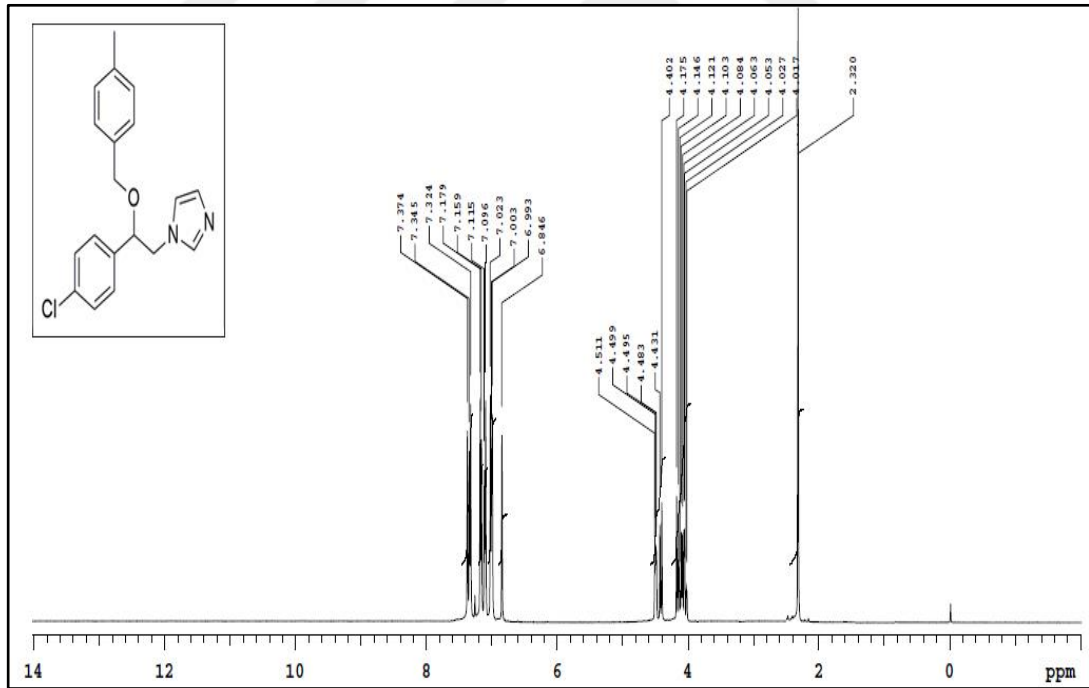
Şekil Ek A.21. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (18).



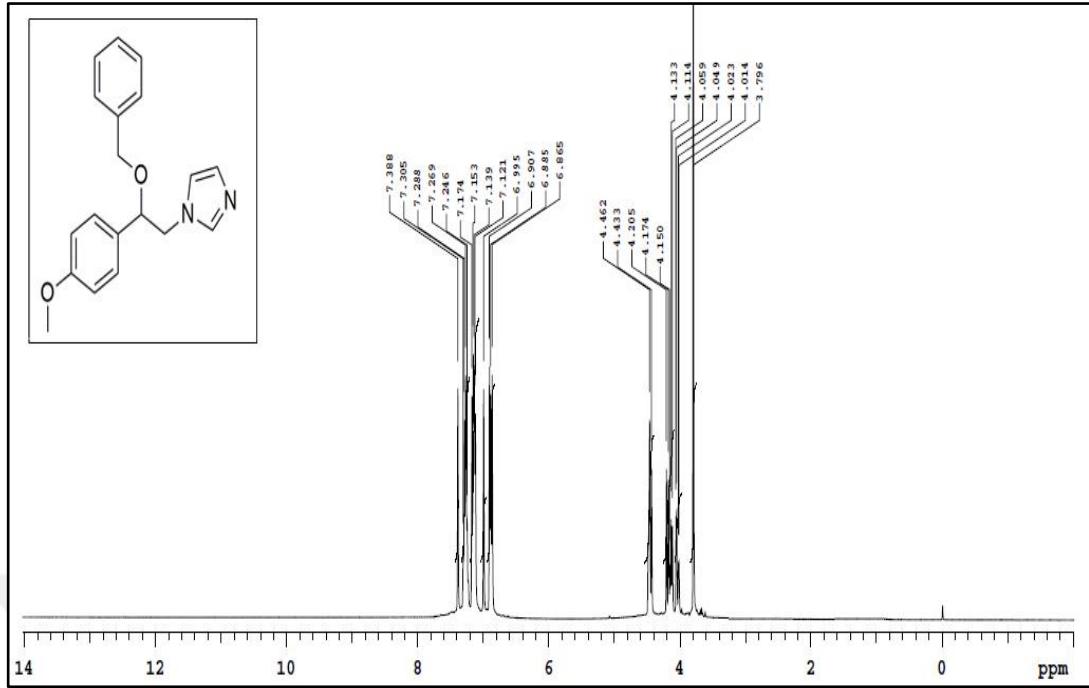
Şekil Ek A.22. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (19).



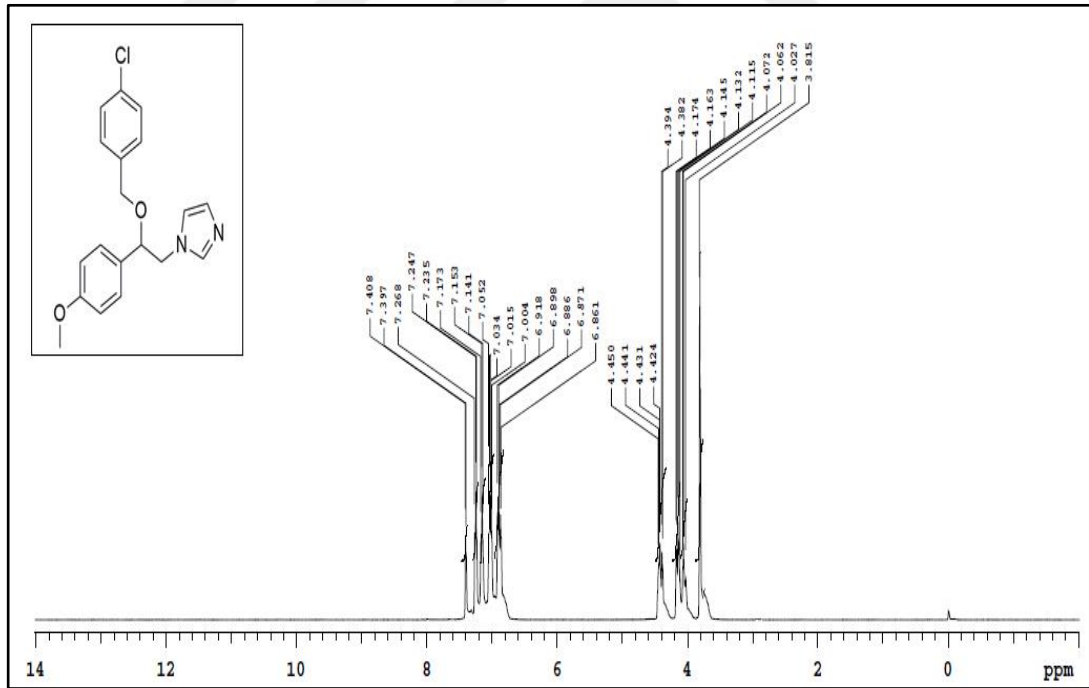
Şekil Ek A.23. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (20).



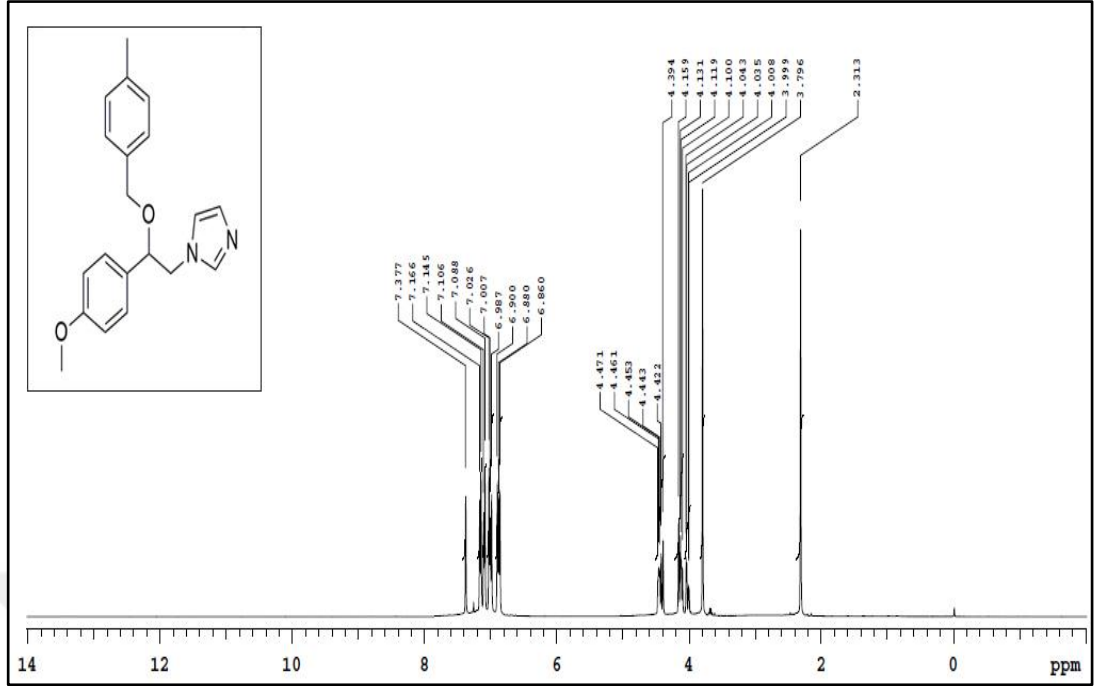
Şekil Ek A.24. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (21).



Şekil Ek A.25. ^1H NMR Spektrumu (CDCl₃) (**22**).



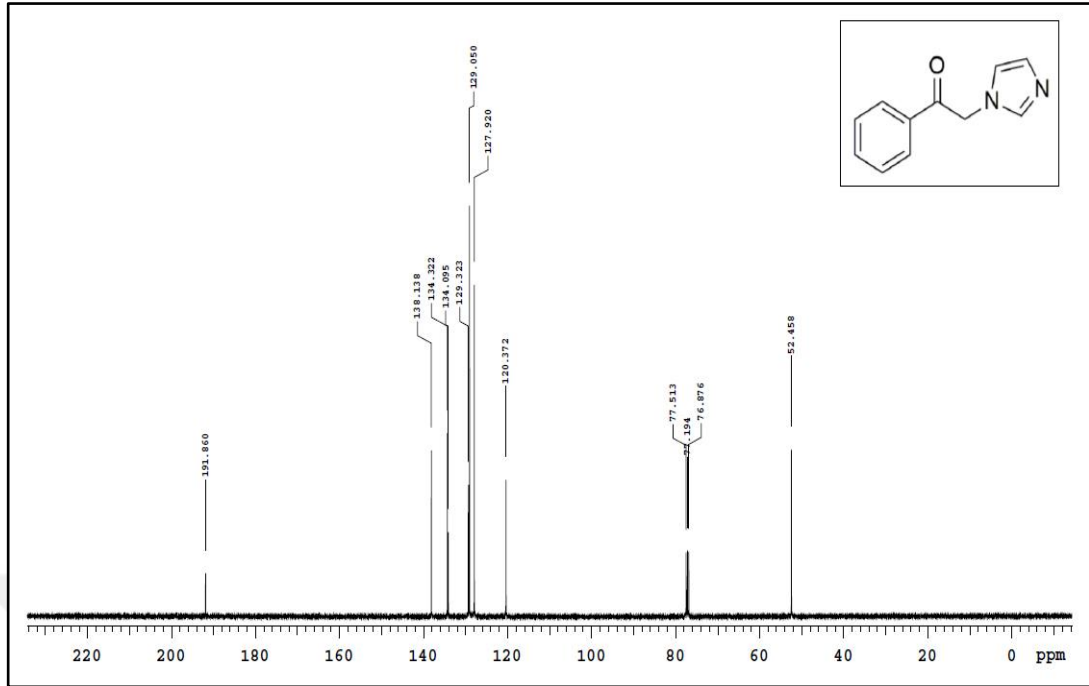
Şekil Ek A.26. ^1H NMR Spektrumu (CDCl₃) (**23**).



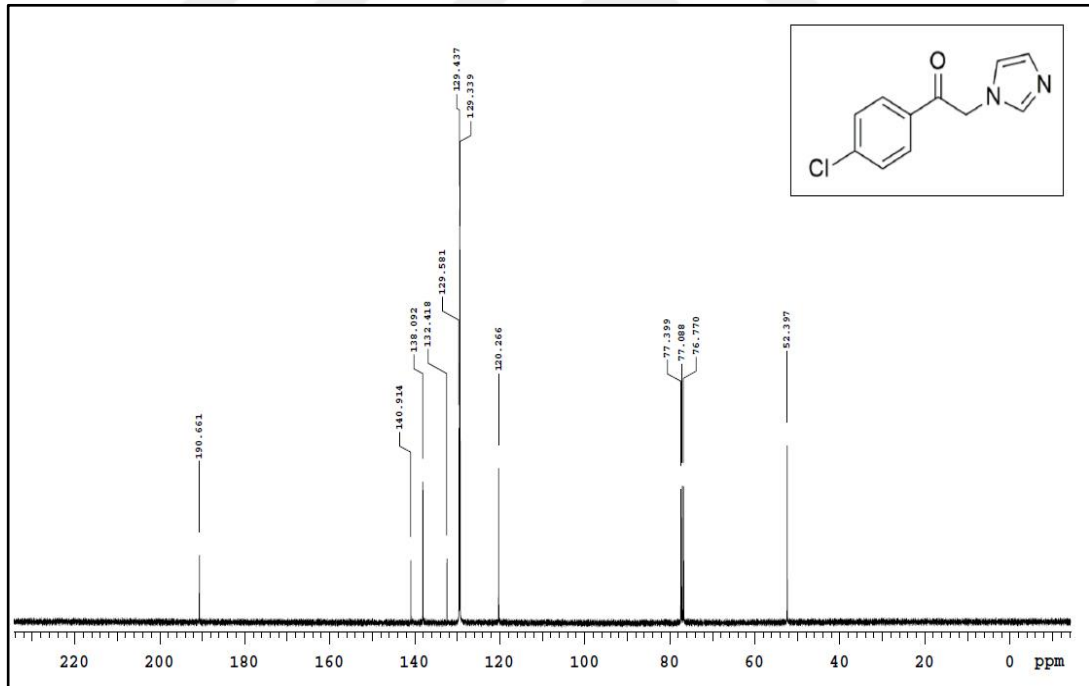
Şekil Ek A.27. ¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) (24).

EK AÇIKLAMALAR B.

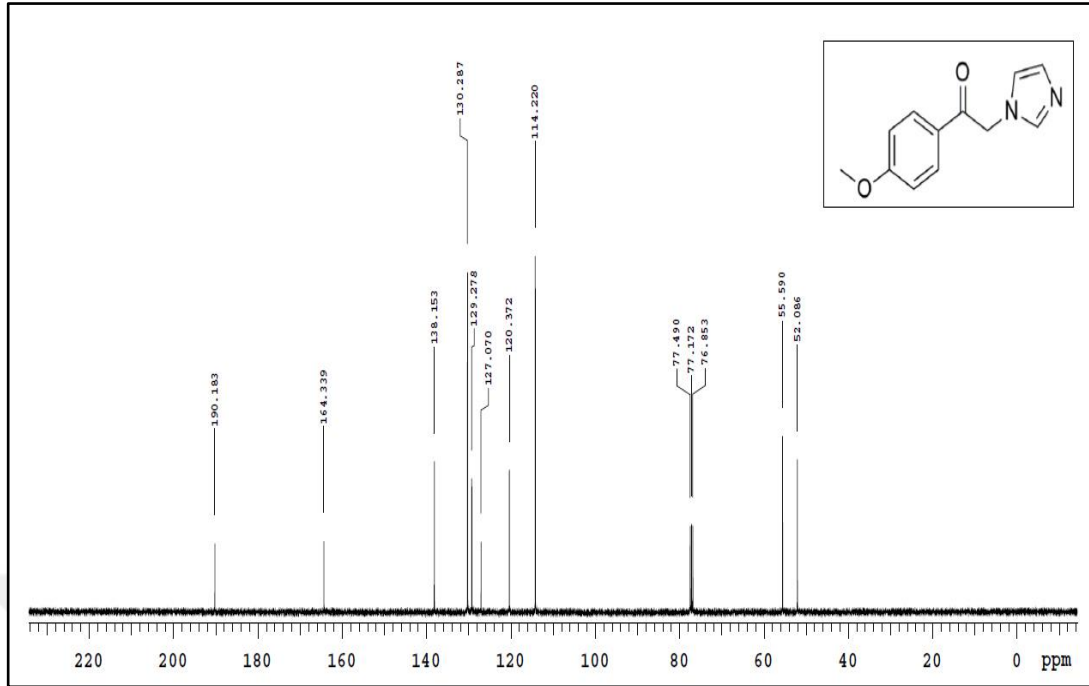
BİLEŞİKLERİN ¹³C NMR SPEKTRUMLARI



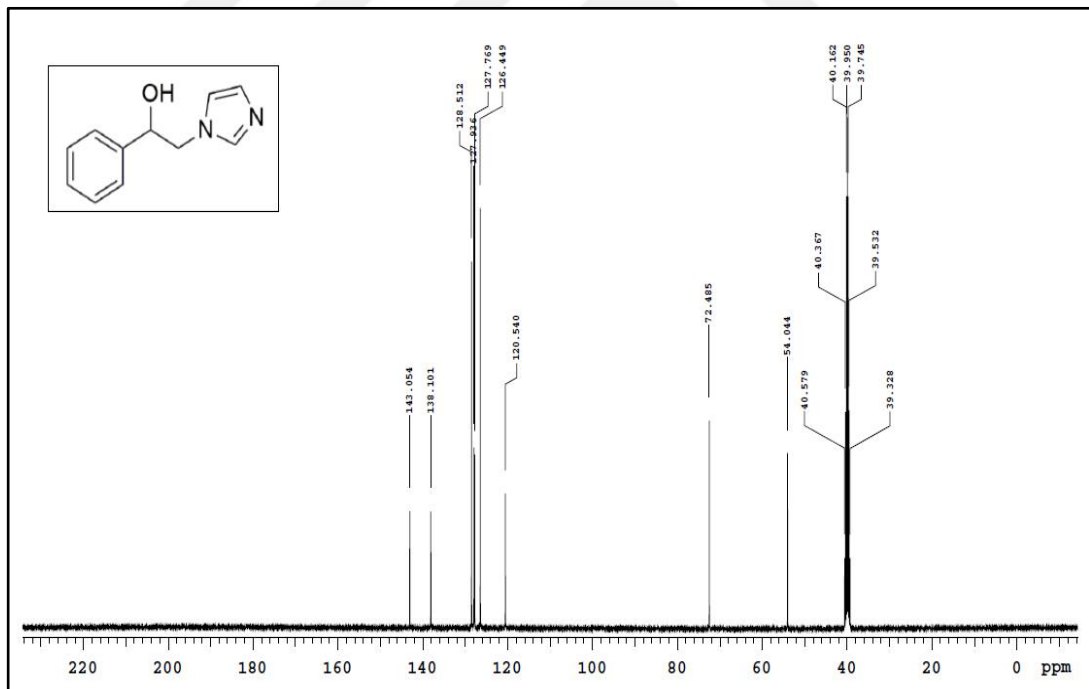
Şekil Ek B.1. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (**3a**).



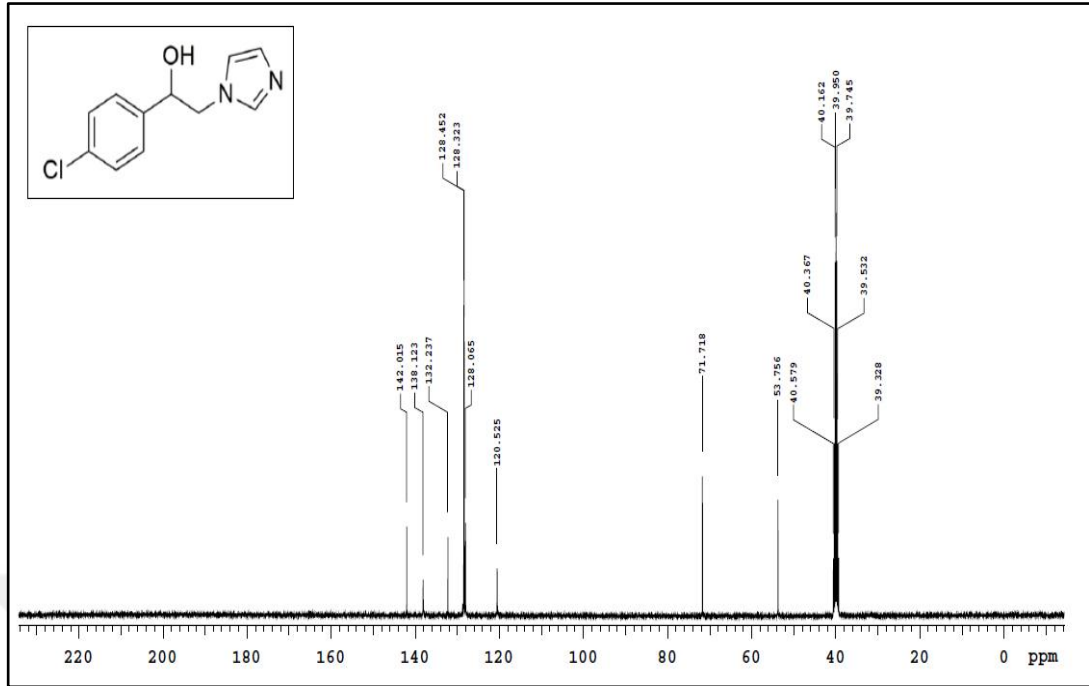
Şekil Ek B.2. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (**3b**).



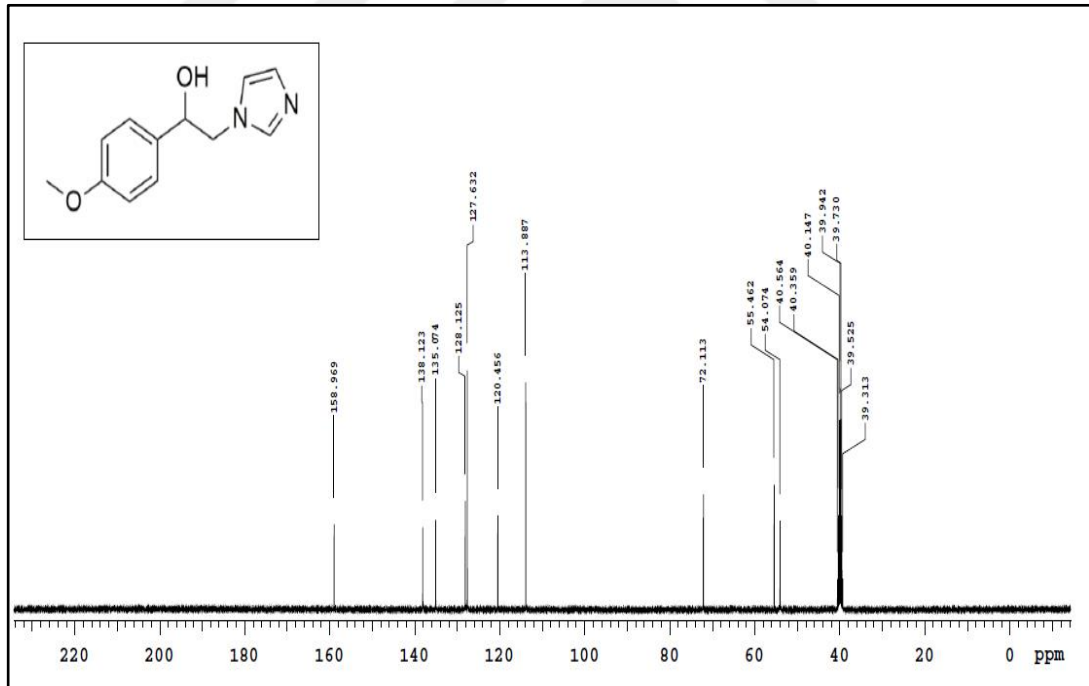
Şekil Ek B.3. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (**3c**).



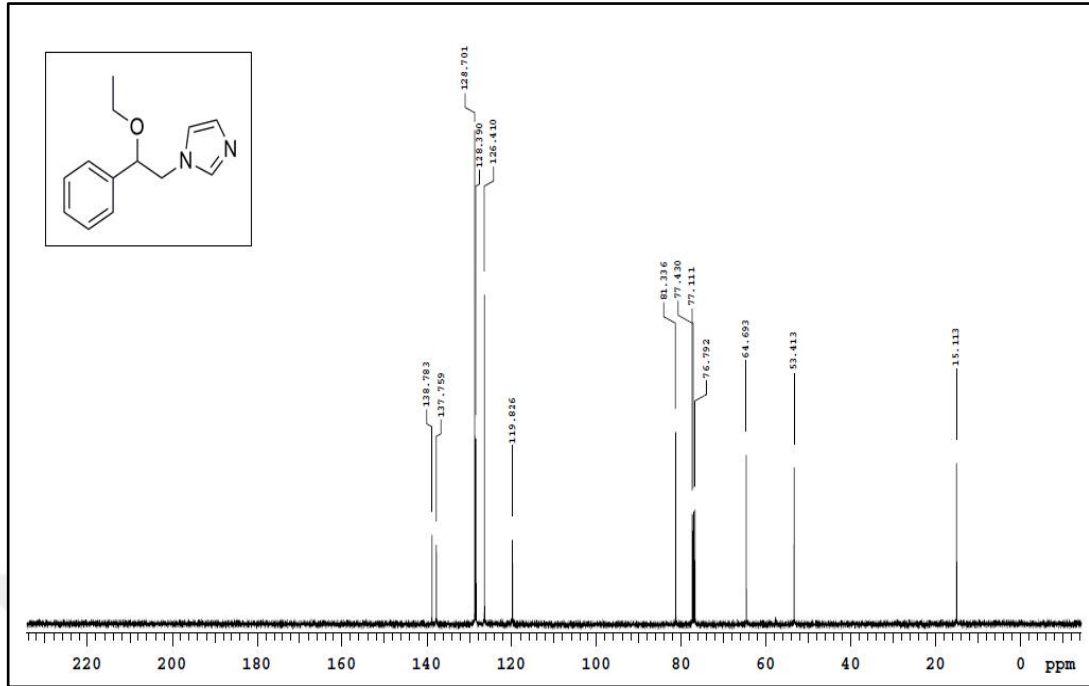
Şekil Ek B.4. ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO-d_6) (**4a**).



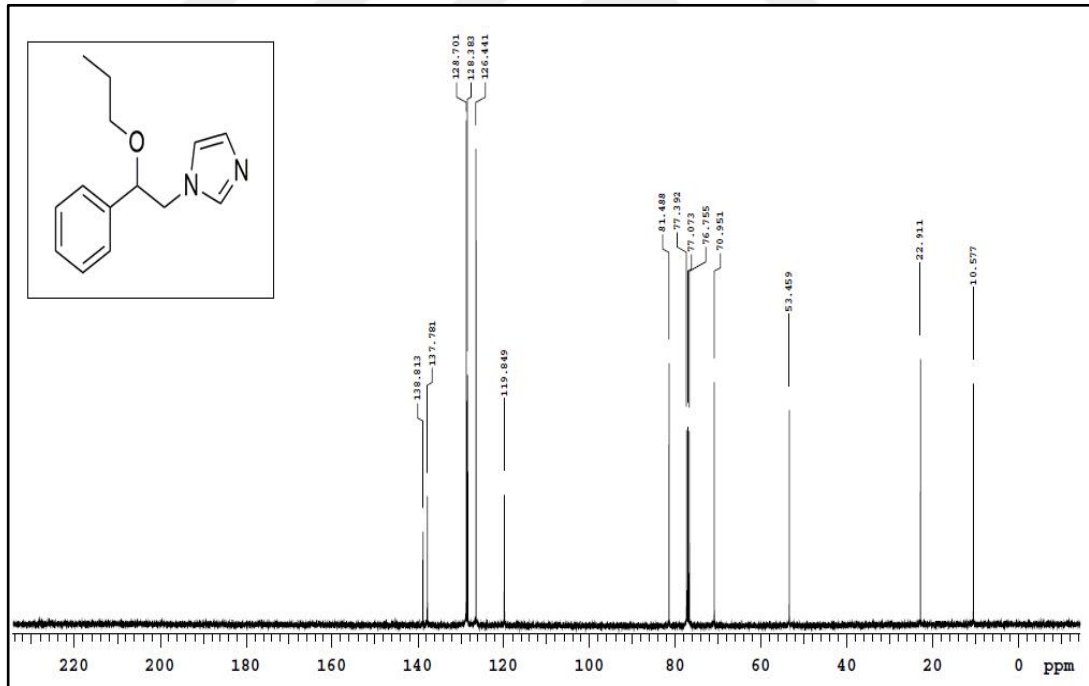
Şekil Ek B.5. ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) (4b).



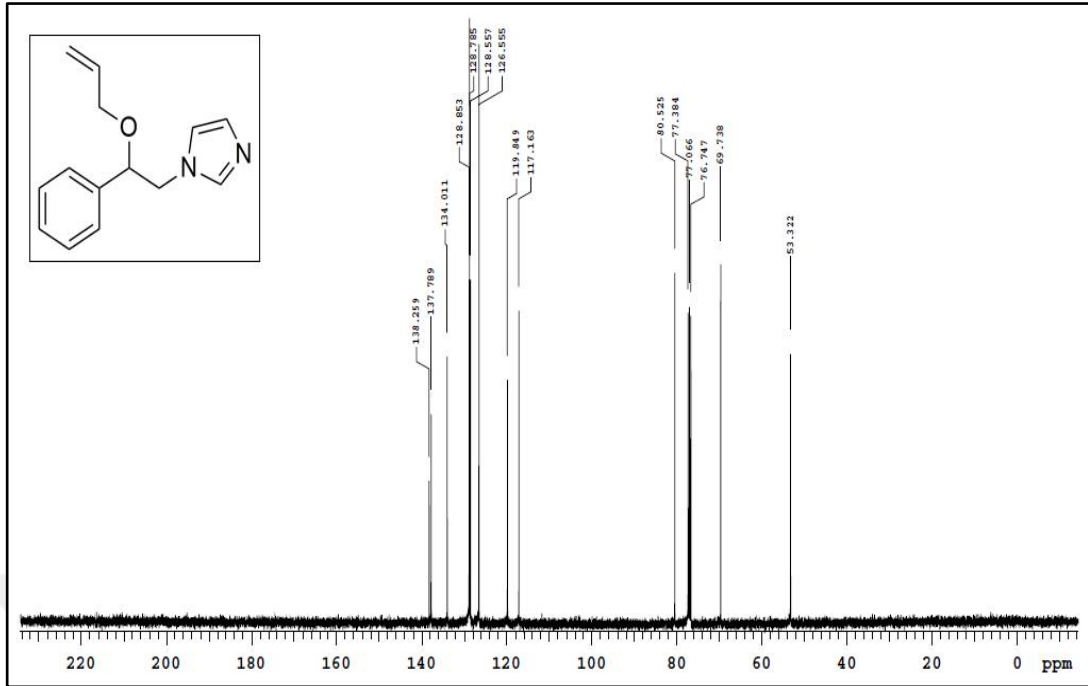
Şekil Ek B.6. ^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) (4c).



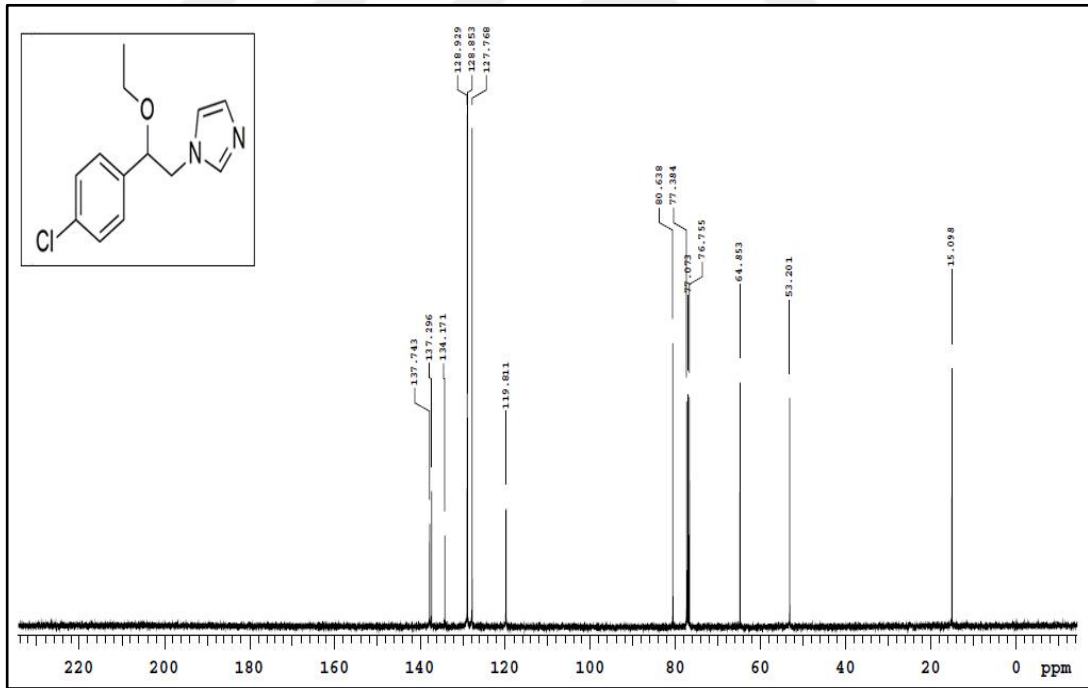
Şekil Ek B.7. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (7).



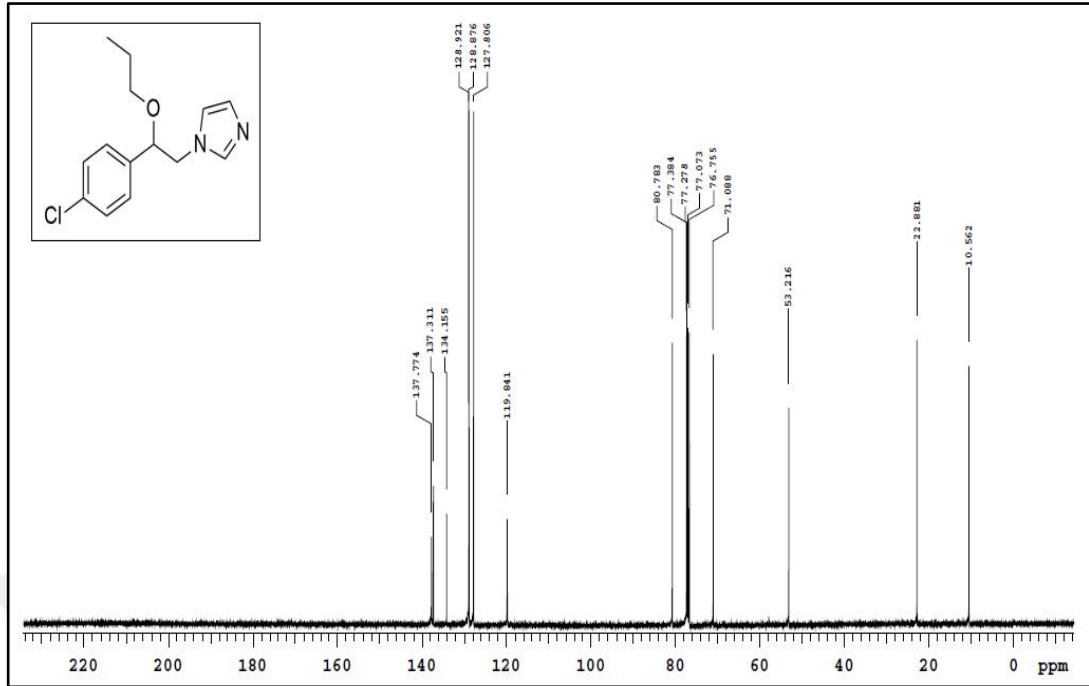
Şekil Ek B.8. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (8).



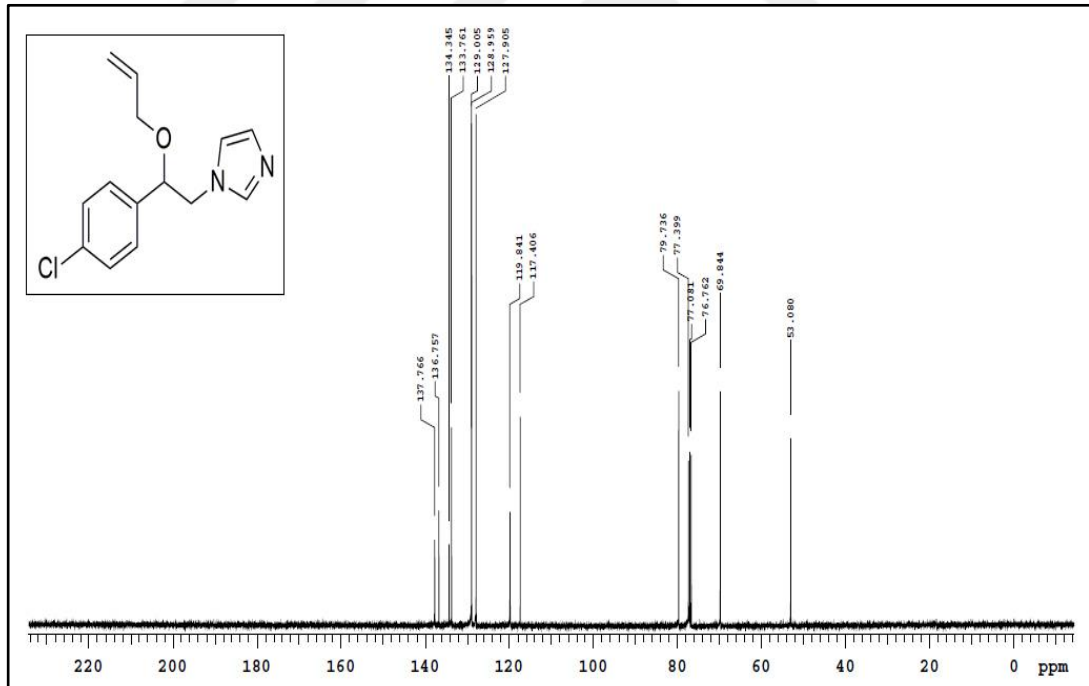
Şekil Ek B.9. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (9).



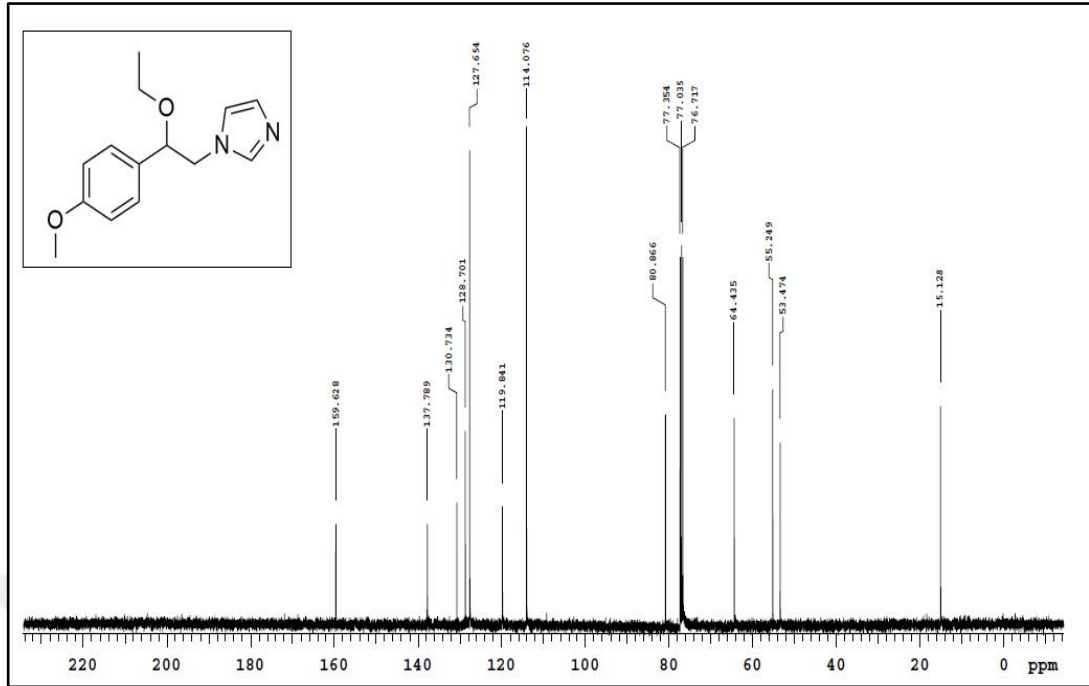
Şekil Ek B.10. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (10).



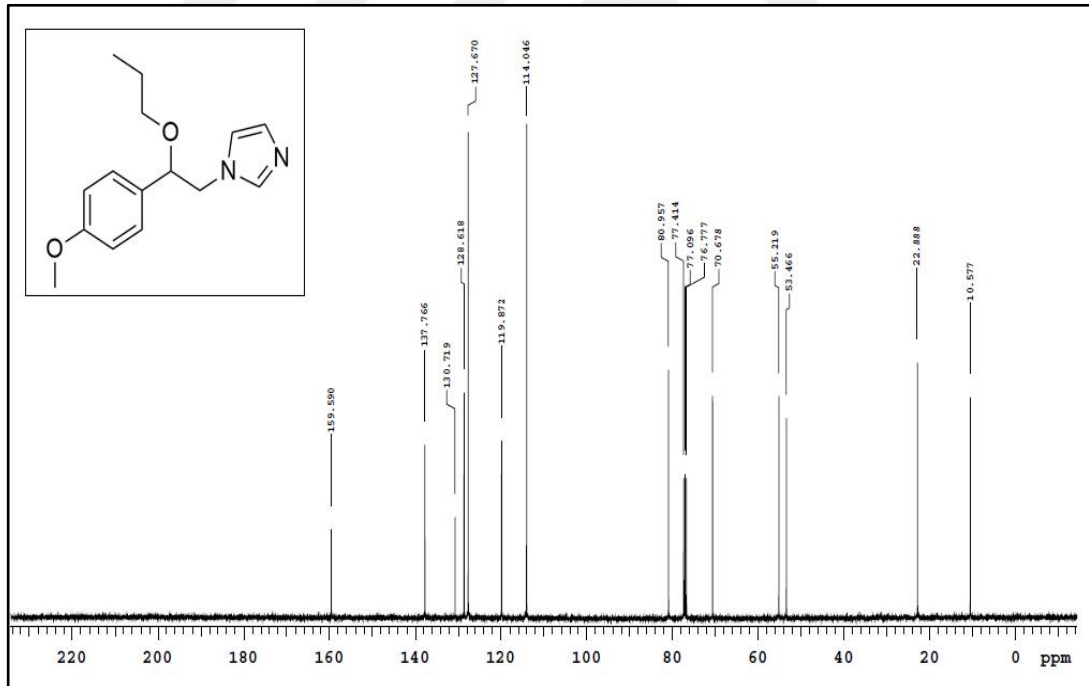
Şekil Ek B.11. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (11).



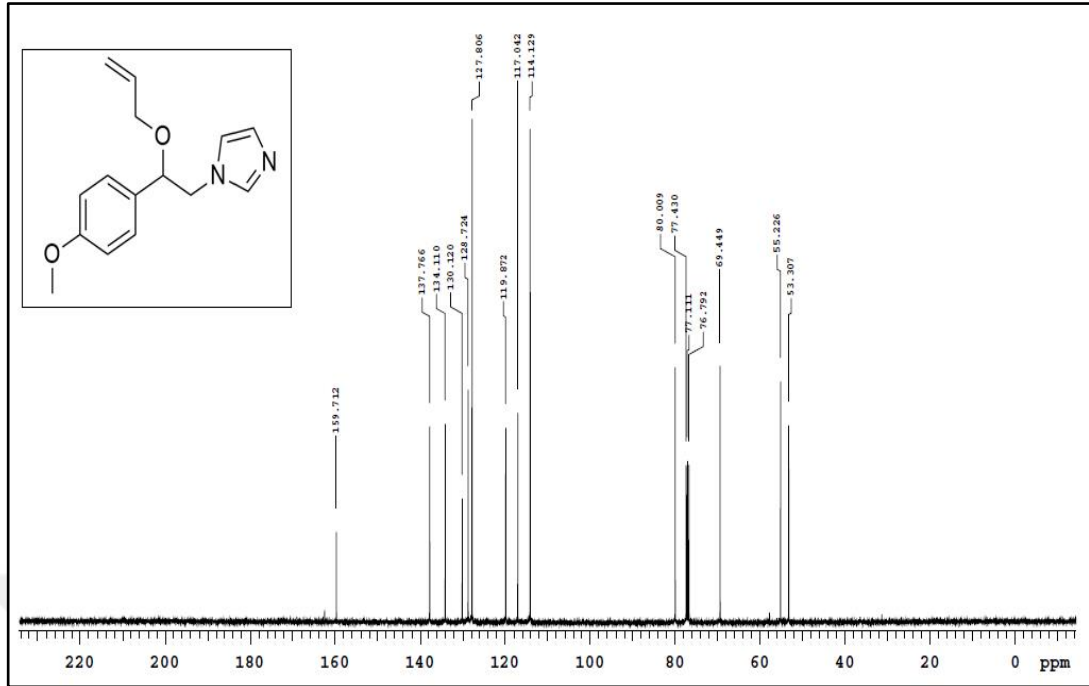
Şekil Ek B.12. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (12).



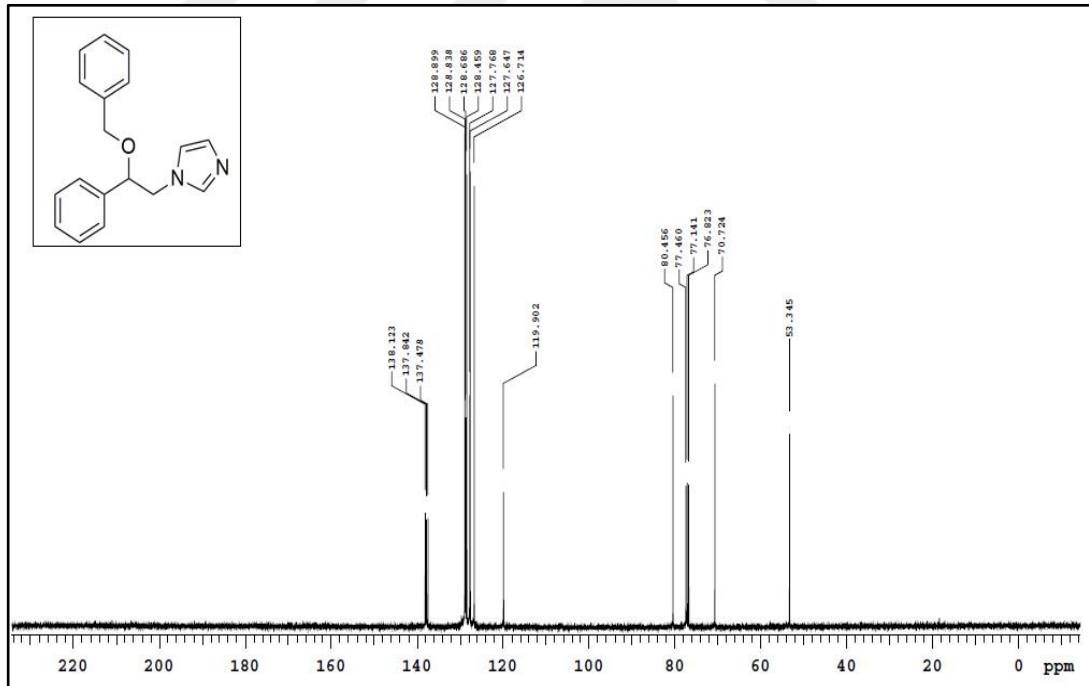
Şekil Ek B.13. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (13).



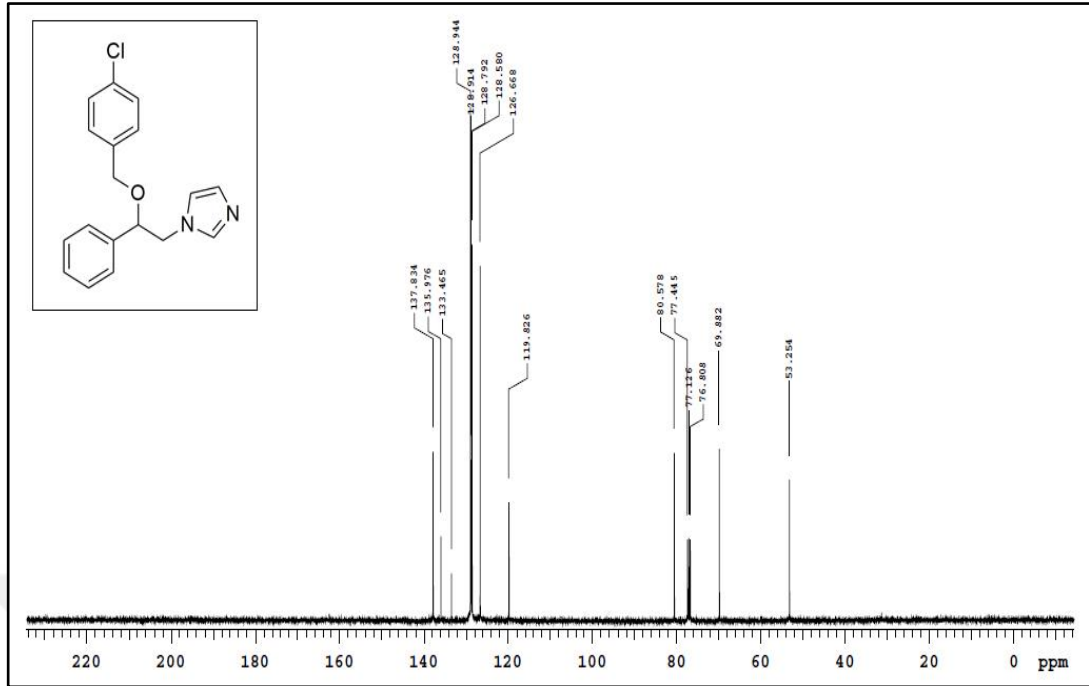
Şekil Ek B.14. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (14).



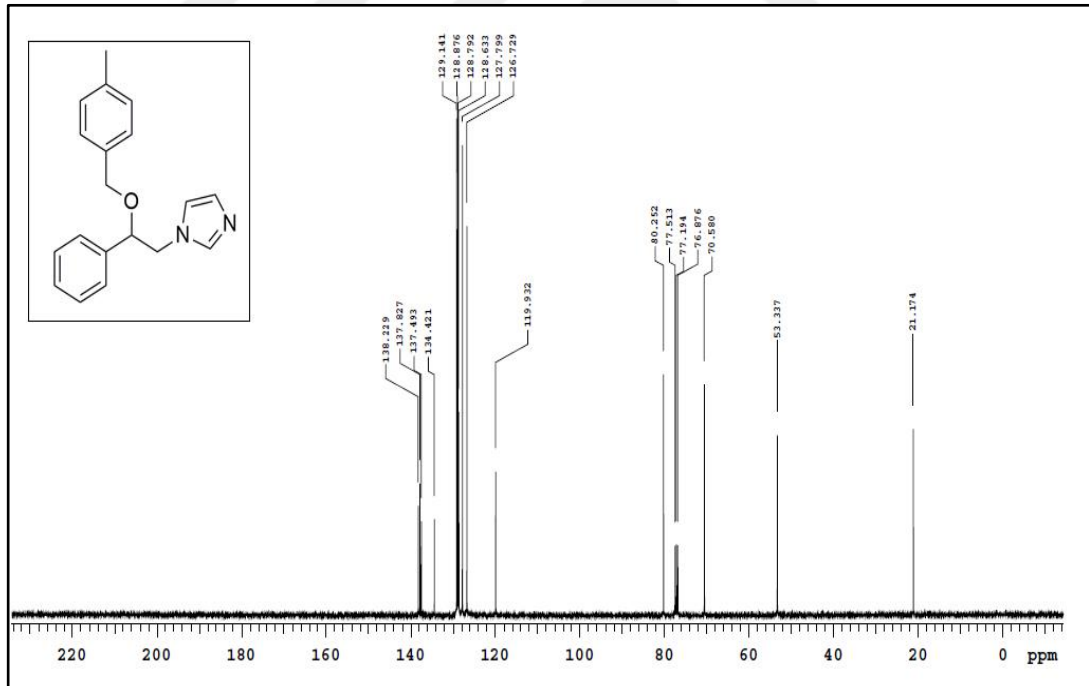
Şekil Ek B.15. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (15).



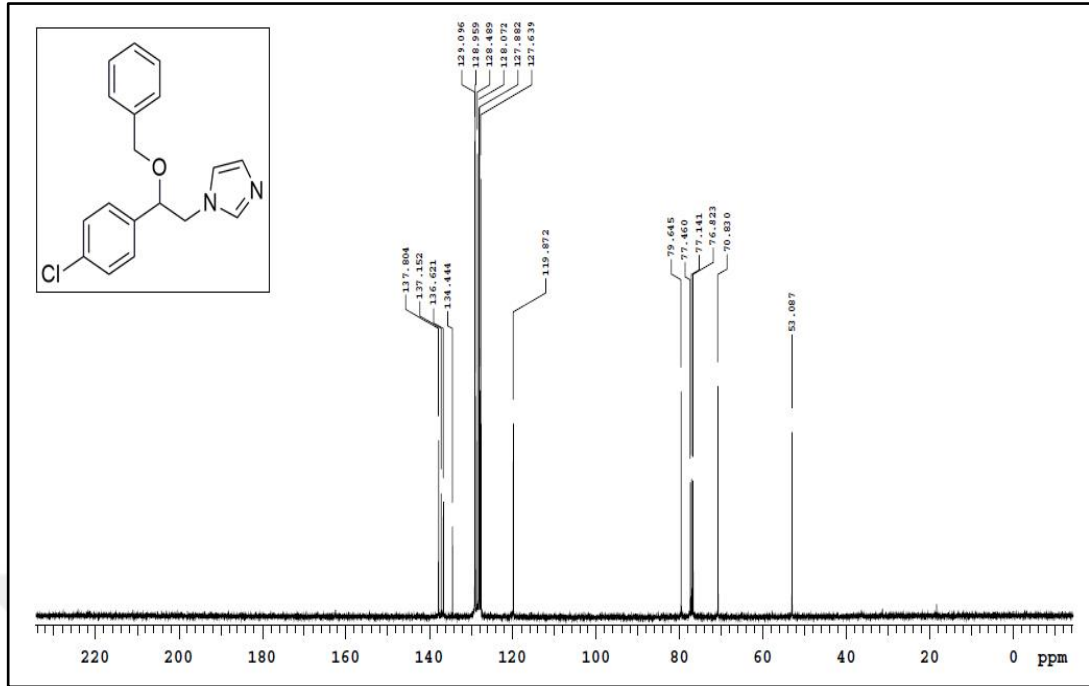
Şekil Ek B.16. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (16).



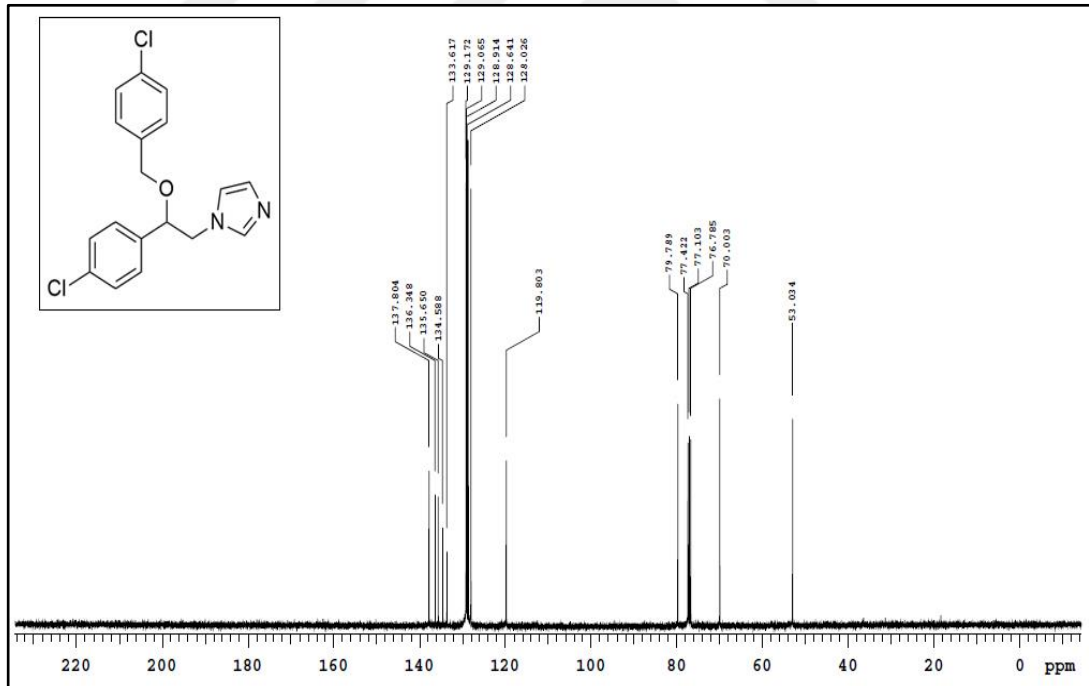
Şekil Ek B.17. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (17).



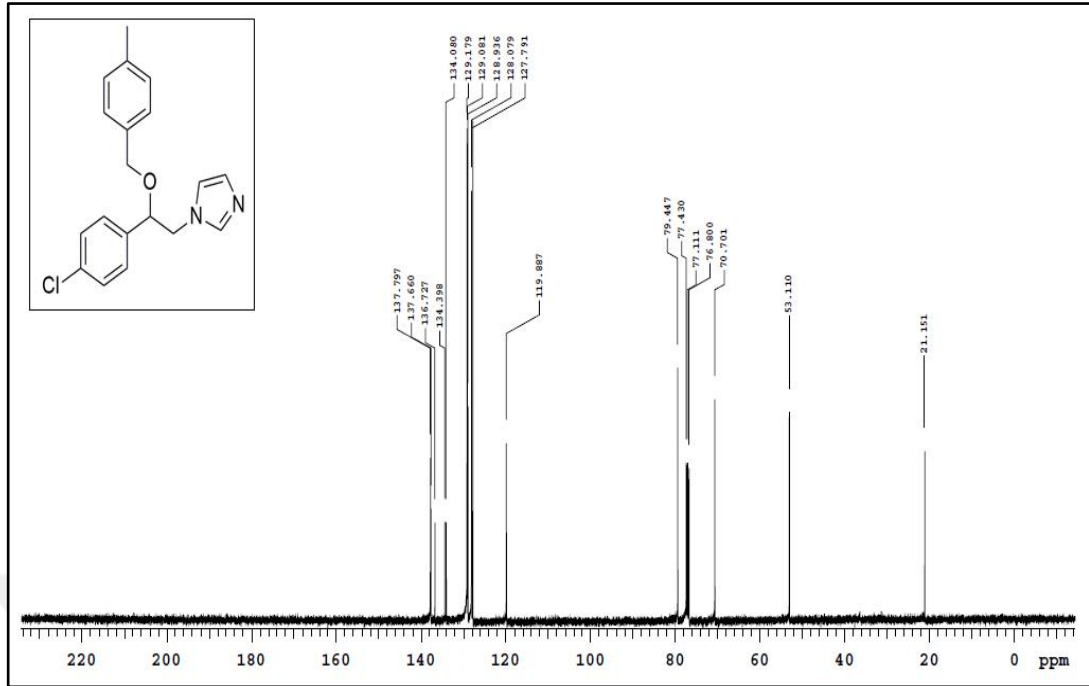
Şekil Ek B.18. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (18).



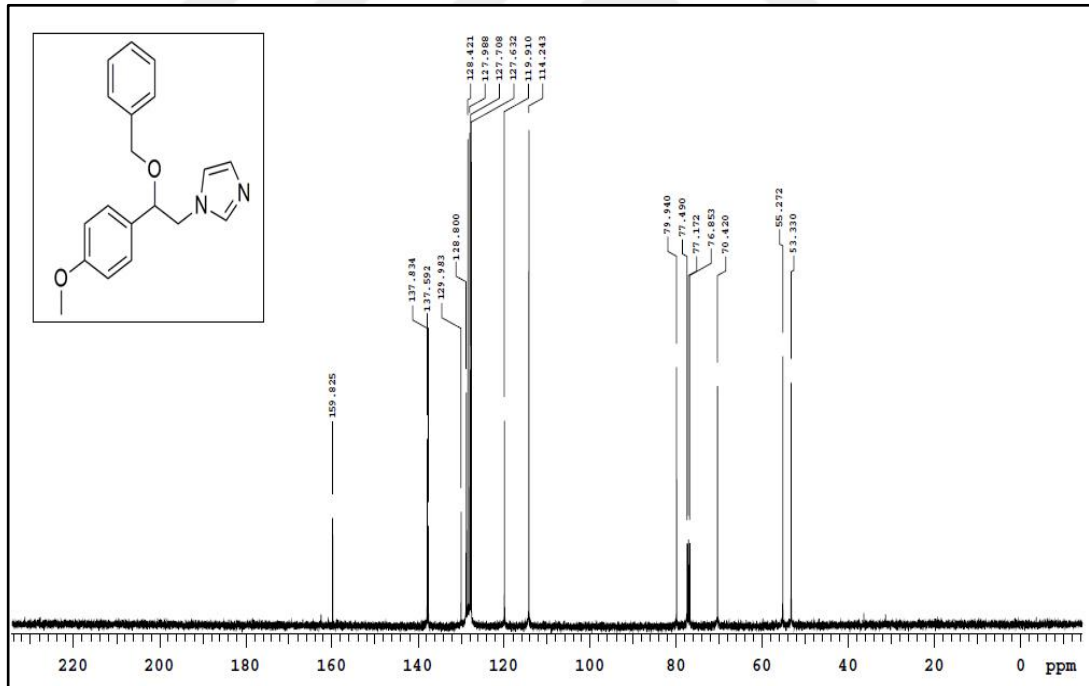
Şekil Ek B.19. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (19).



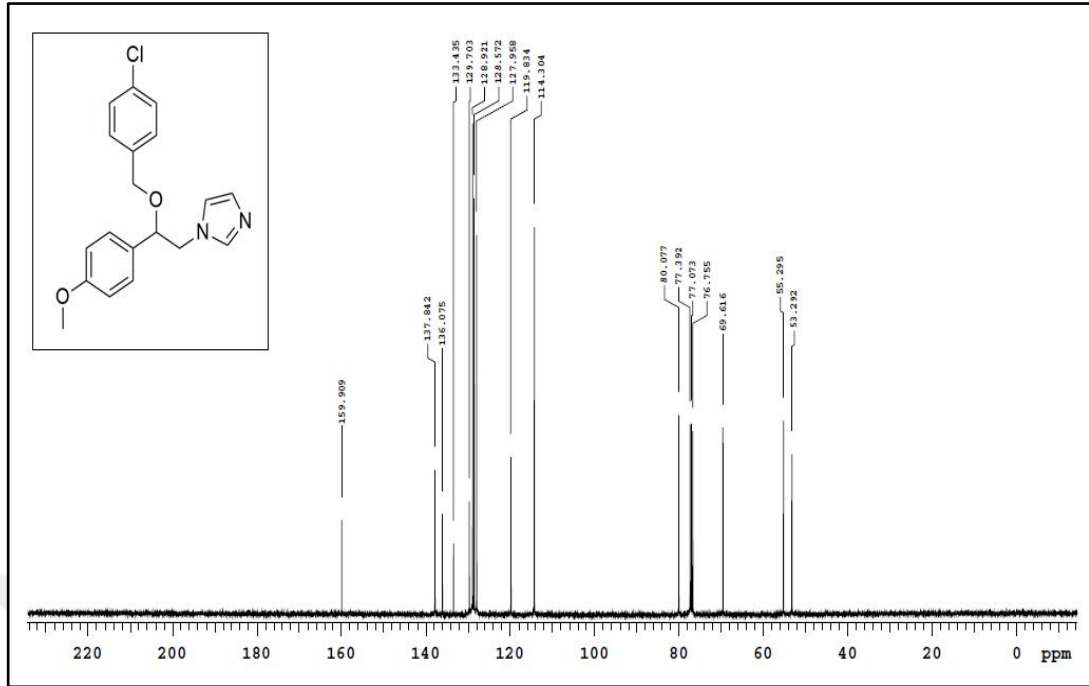
Şekil Ek B.20. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (20).



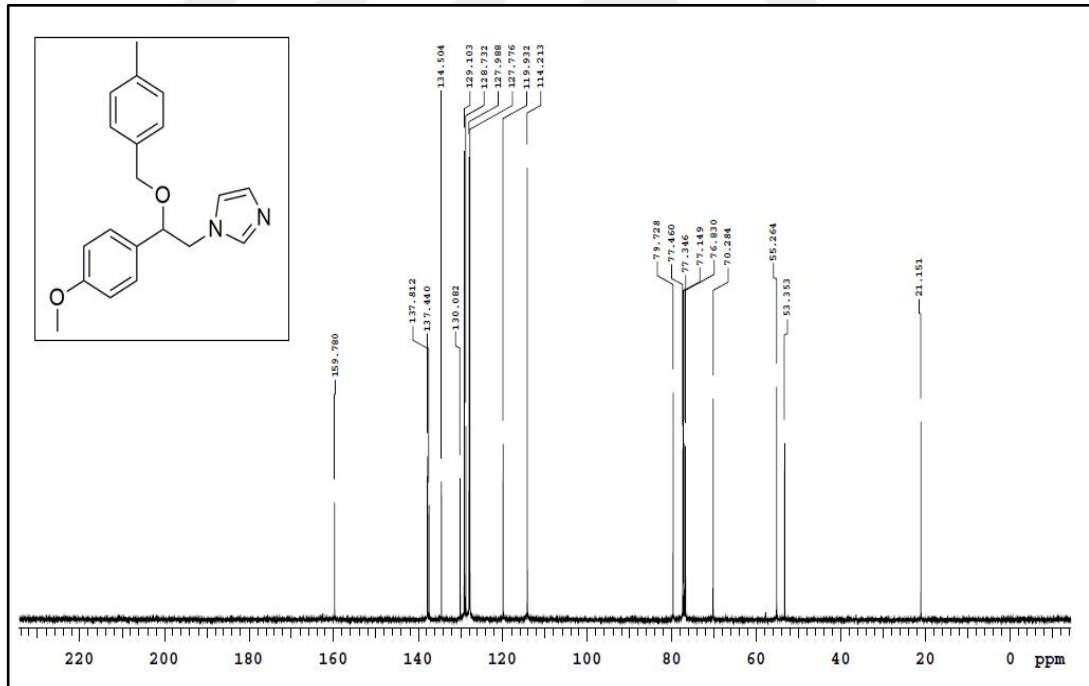
Şekil Ek B.21. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (21).



Şekil Ek B.22. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (22).



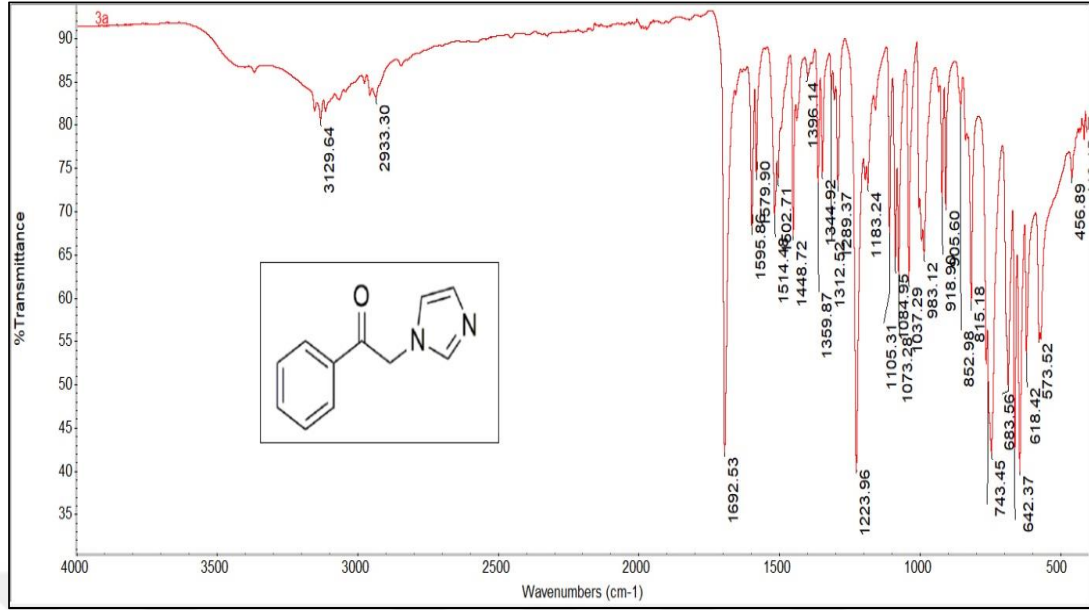
Şekil Ek B.23. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (23).



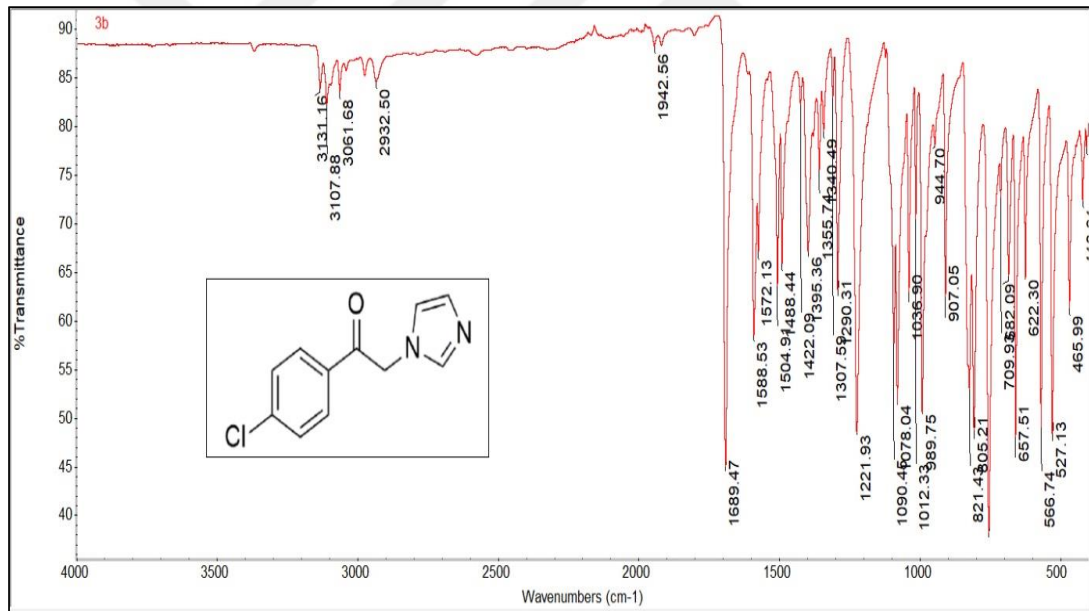
Şekil Ek B.24. ^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) (24).

EK AÇIKLAMALAR C.

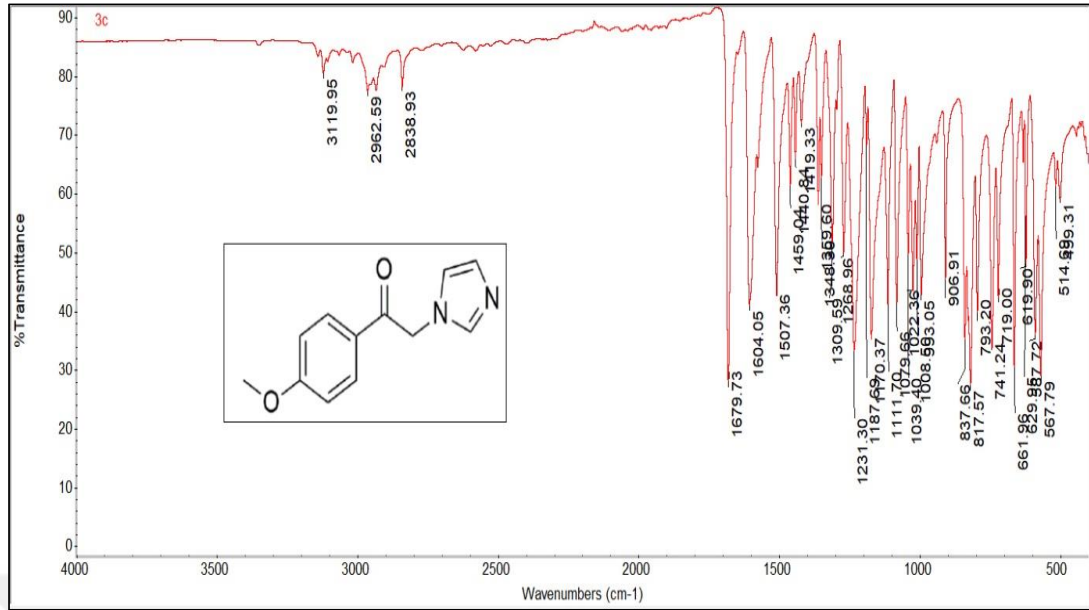
BİLEŞİKLERİN FT-IR SPEKTRUMLARI



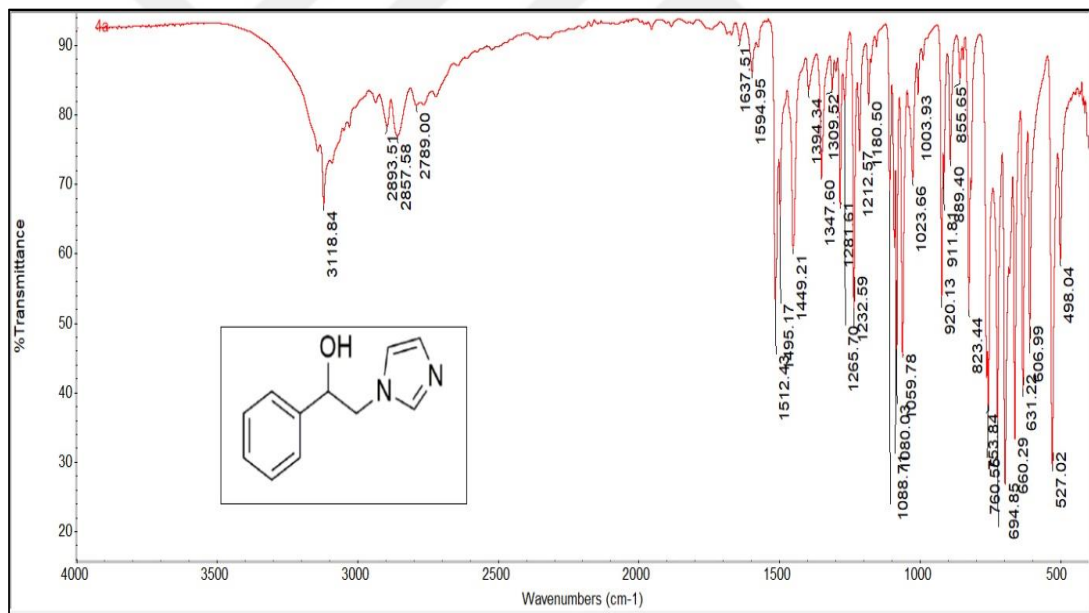
Şekil Ek C.1. FT-IR Spektrumu (**3a**).



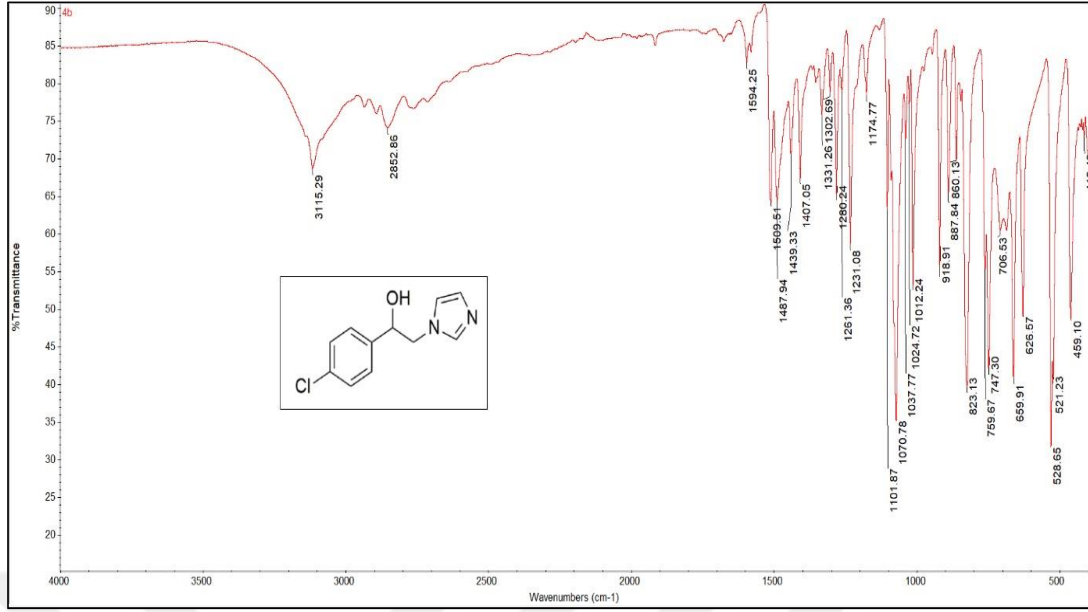
Şekil Ek C.2. FT-IR Spektrumu (**3b**).



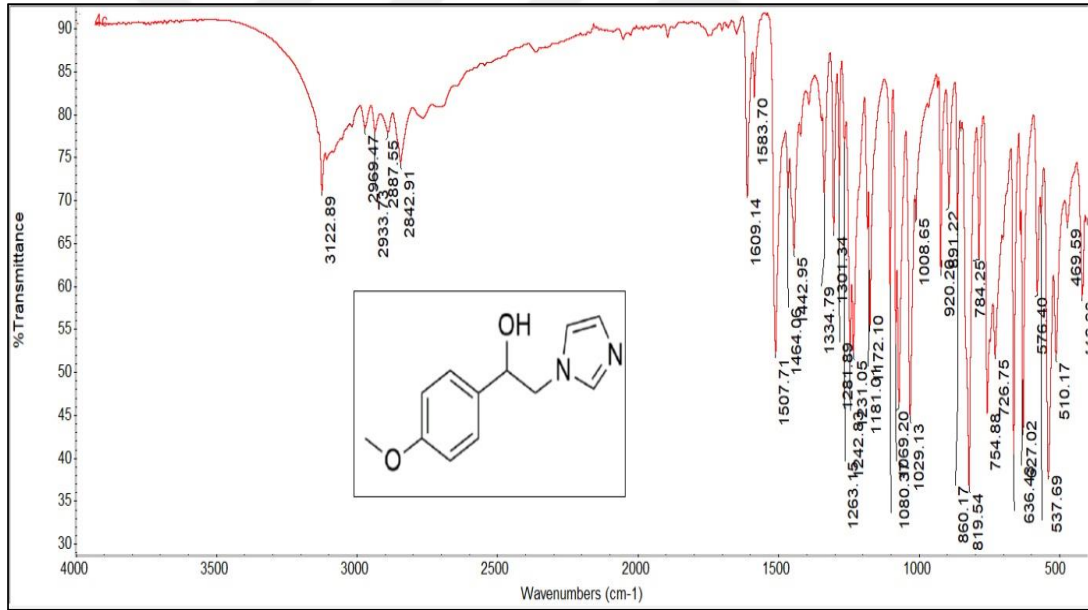
Şekil Ek C.3. FT-IR Spektrumu (3c).



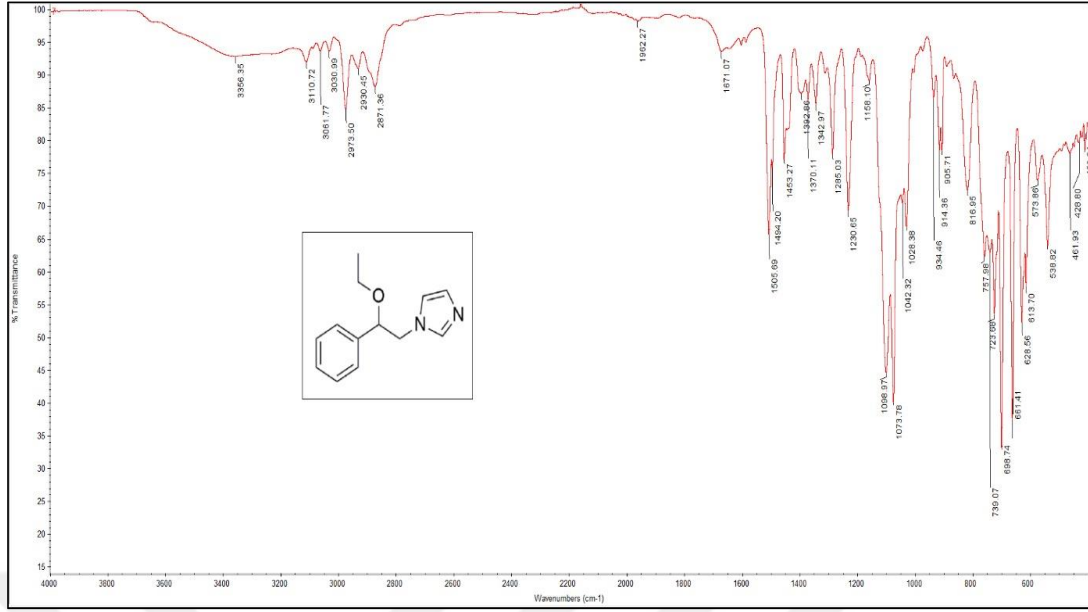
Şekil Ek C.4. FT-IR Spektrumu (4a).



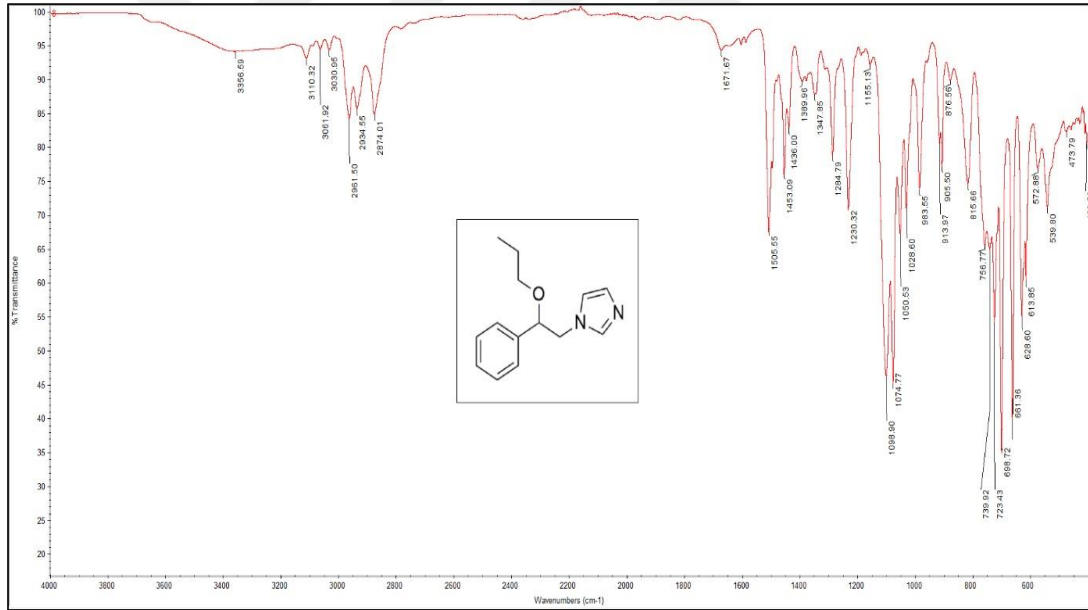
Şekil Ek C.5. FT-IR Spektrumu (4b).



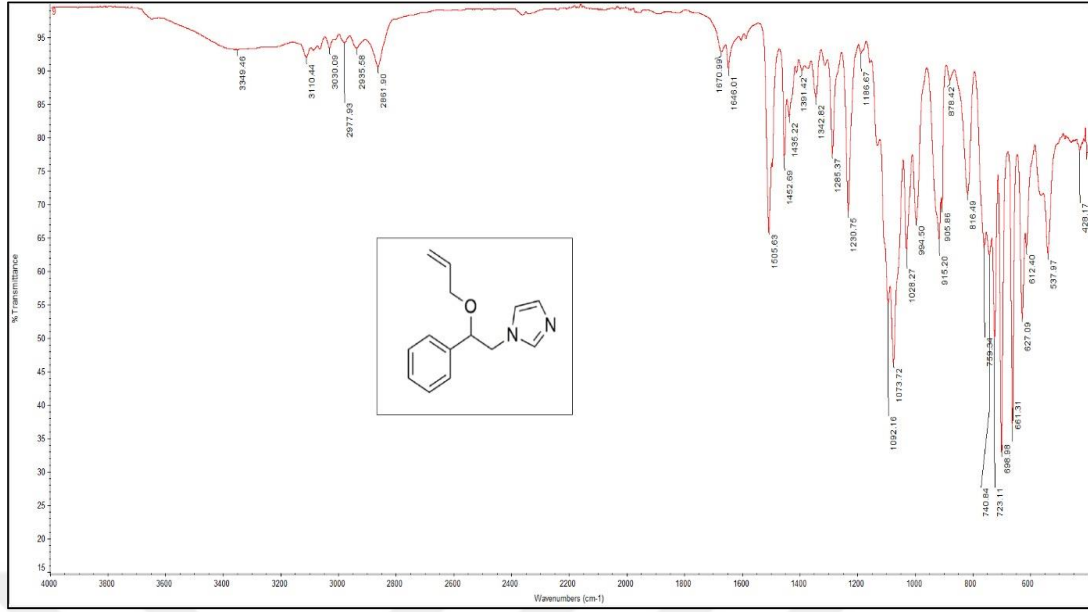
Şekil Ek C.6. FT-IR Spektrumu (4c).



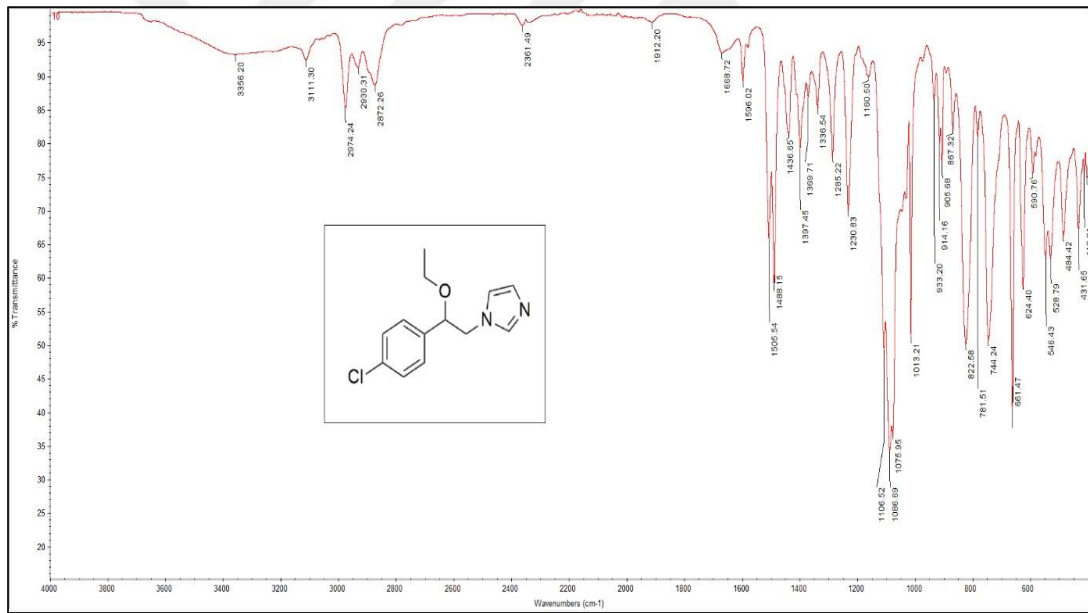
Şekil Ek C.7. FT-IR Spektrumu (7).



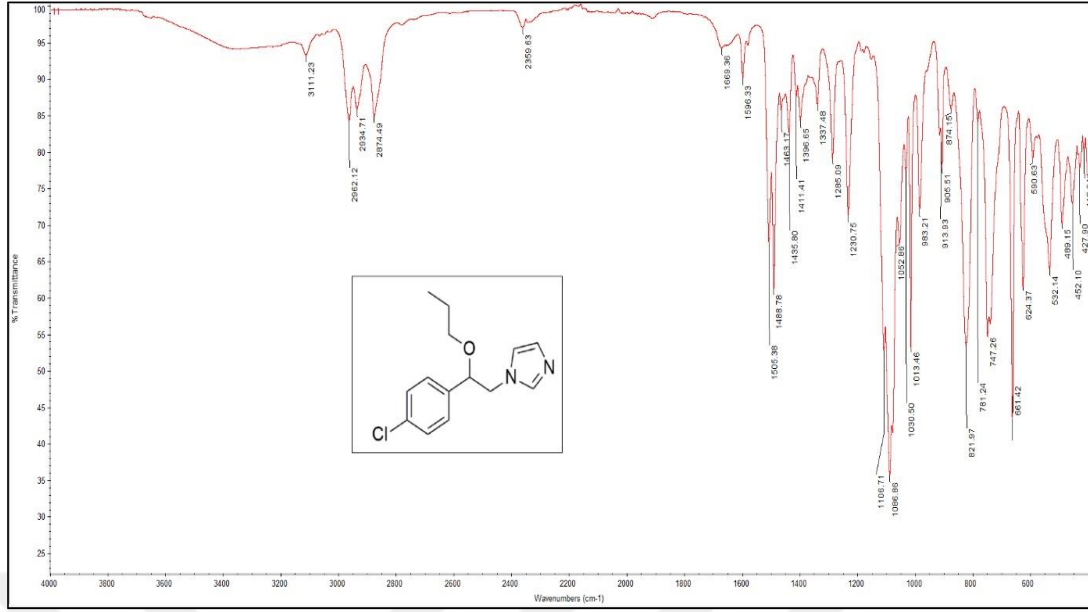
Şekil Ek C.8. FT-IR Spektrumu (8).



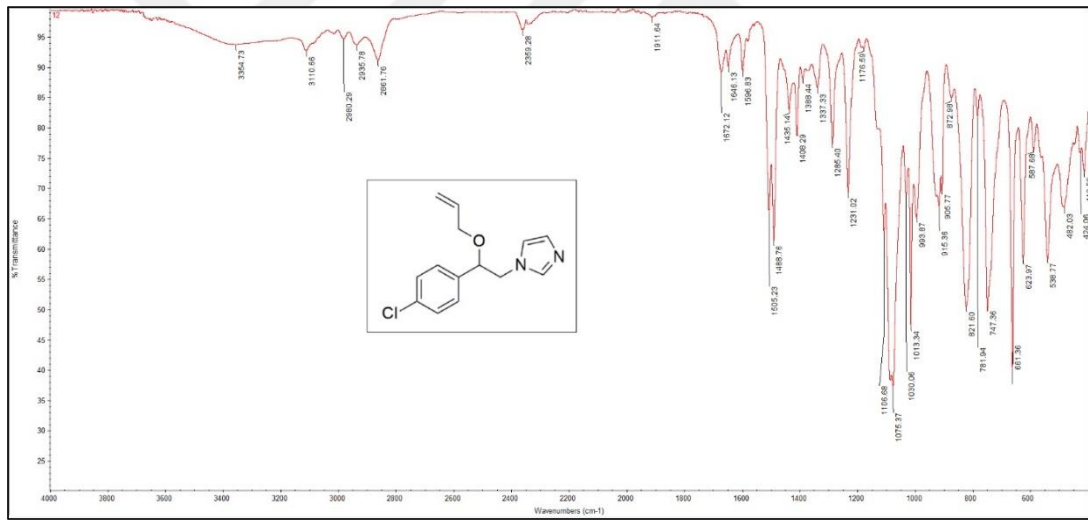
Şekil Ek C.9. FT-IR Spektrumu (9).



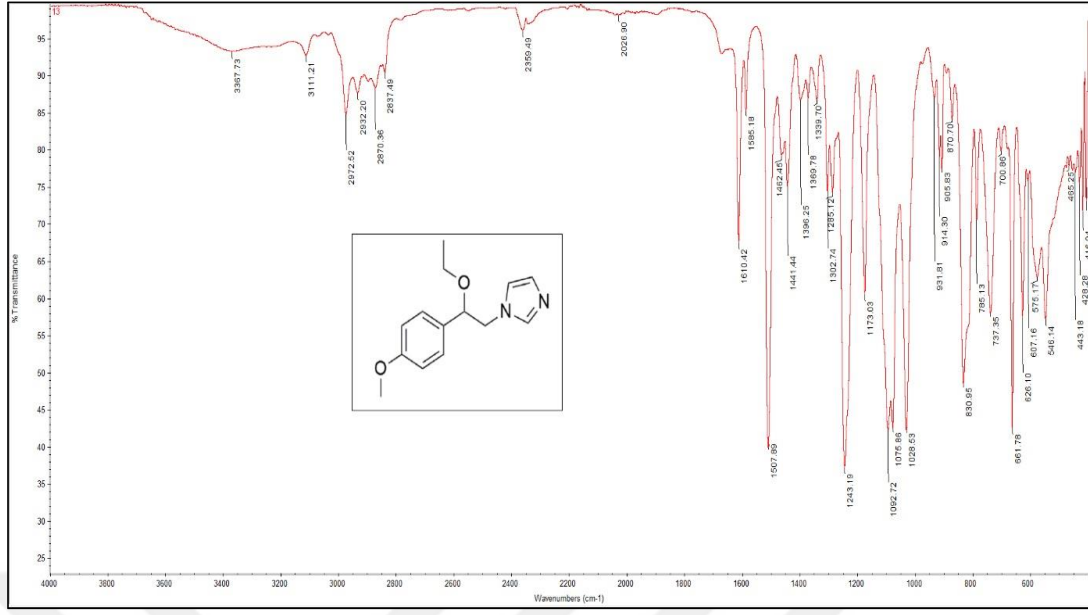
Şekil Ek C.10. FT-IR Spektrumu (10).



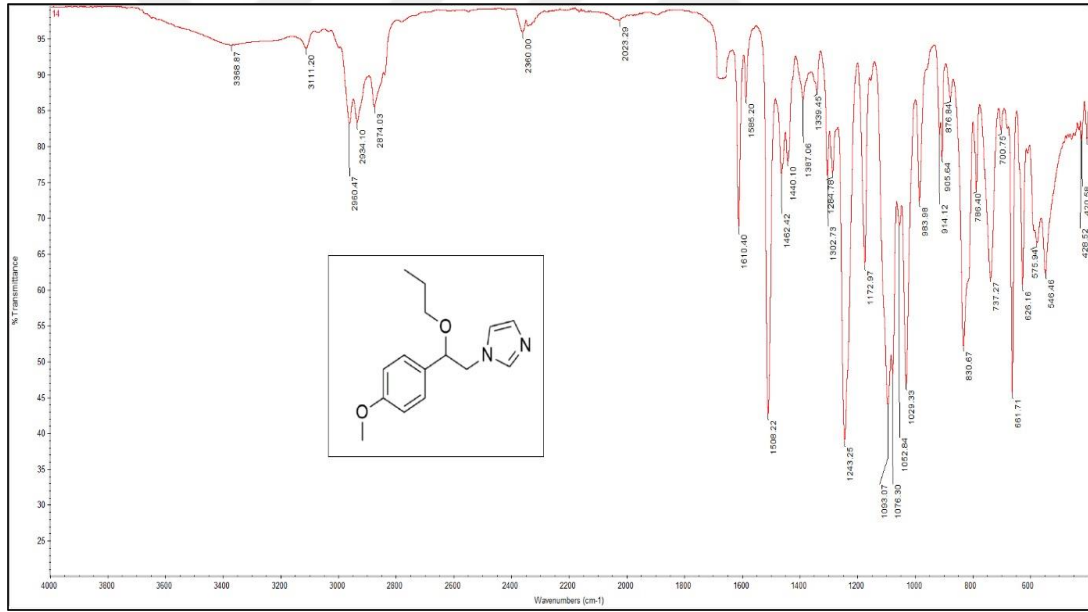
Şekil Ek C.11. FT-IR Spektrumu (11).



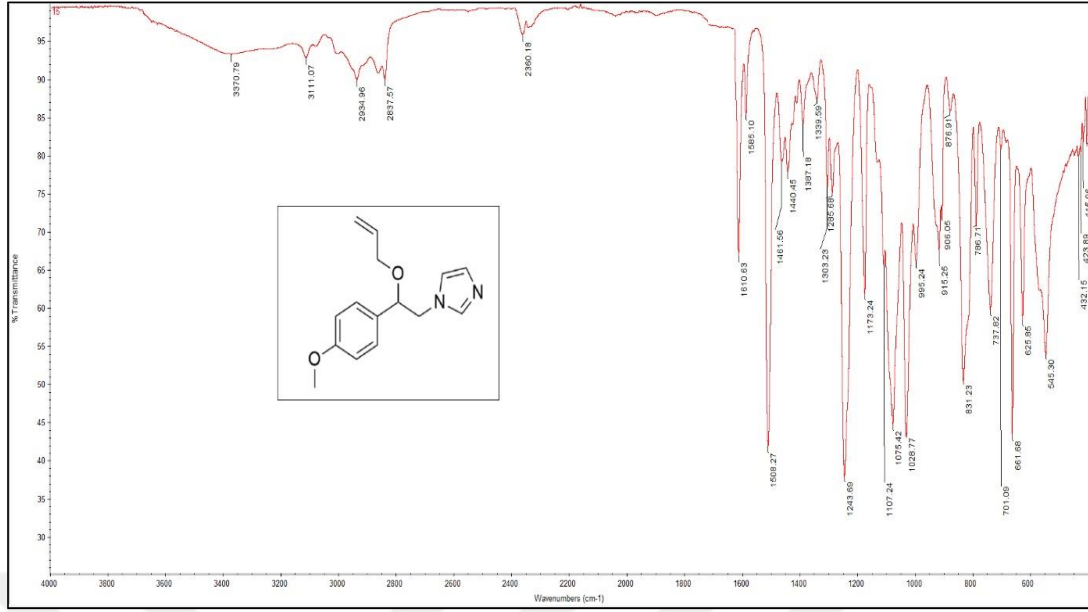
Şekil Ek C.12. FT-IR Spektrumu (12).



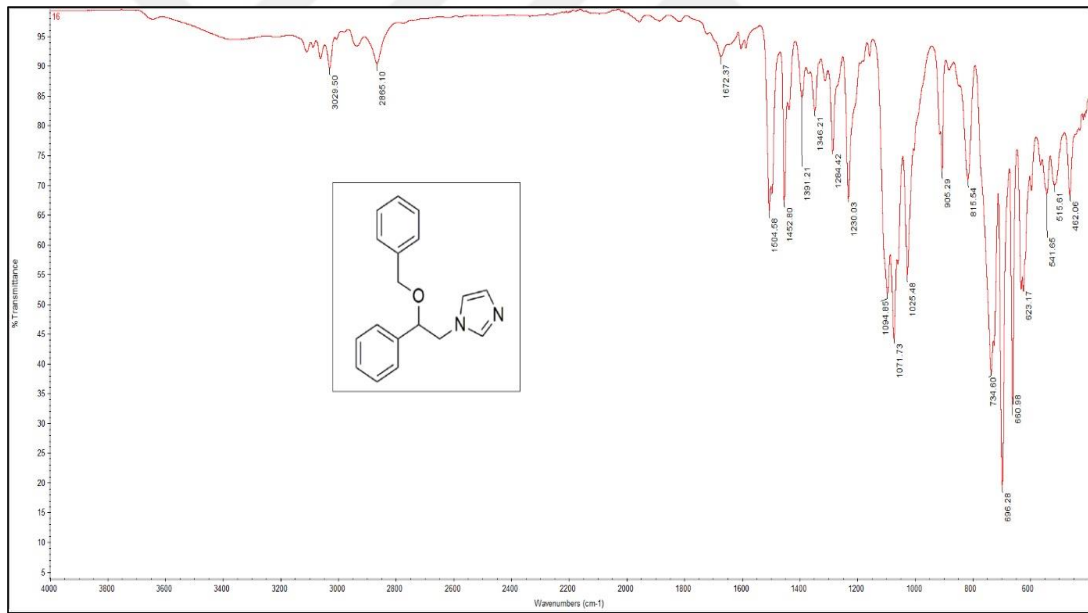
Şekil Ek C.13. FT-IR Spektrumu (13).



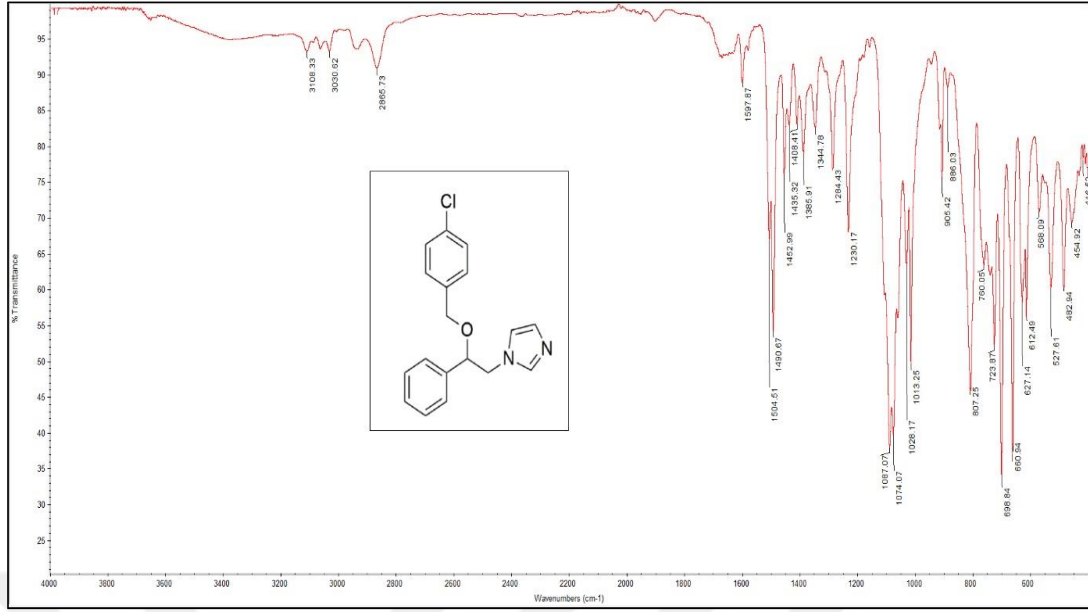
Şekil Ek C.14. FT-IR Spektrumu (14).



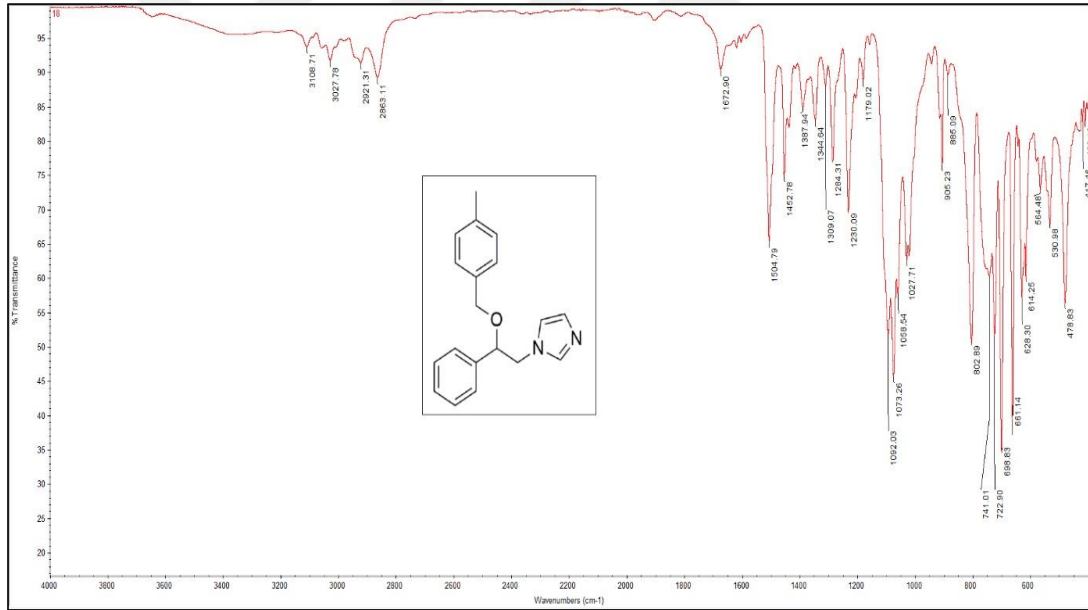
Şekil Ek C.15. FT-IR Spektrumu (15).



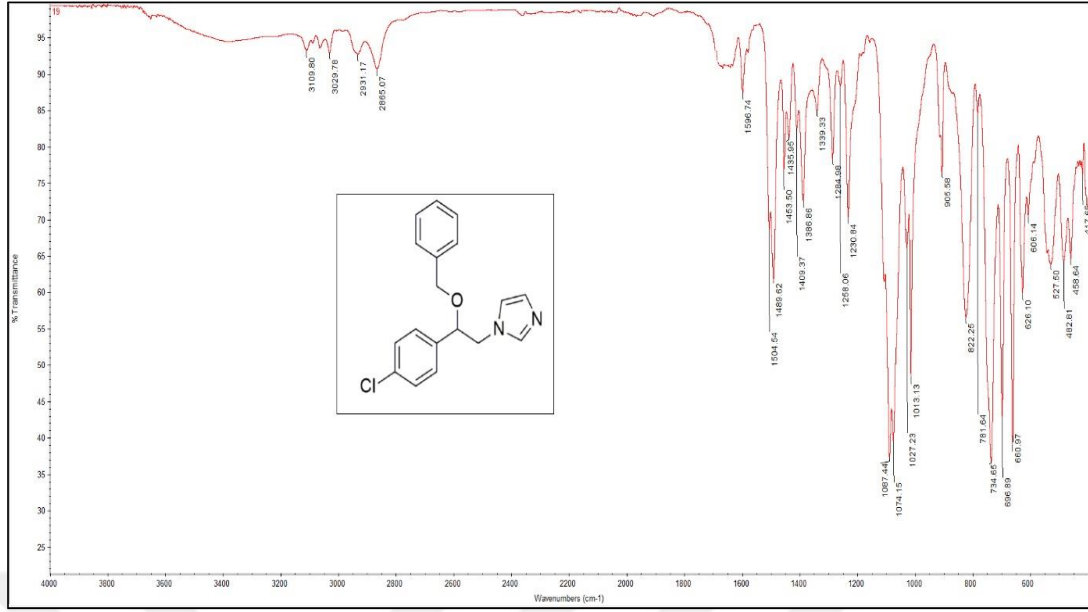
Şekil Ek C.16. FT-IR Spektrumu (16).



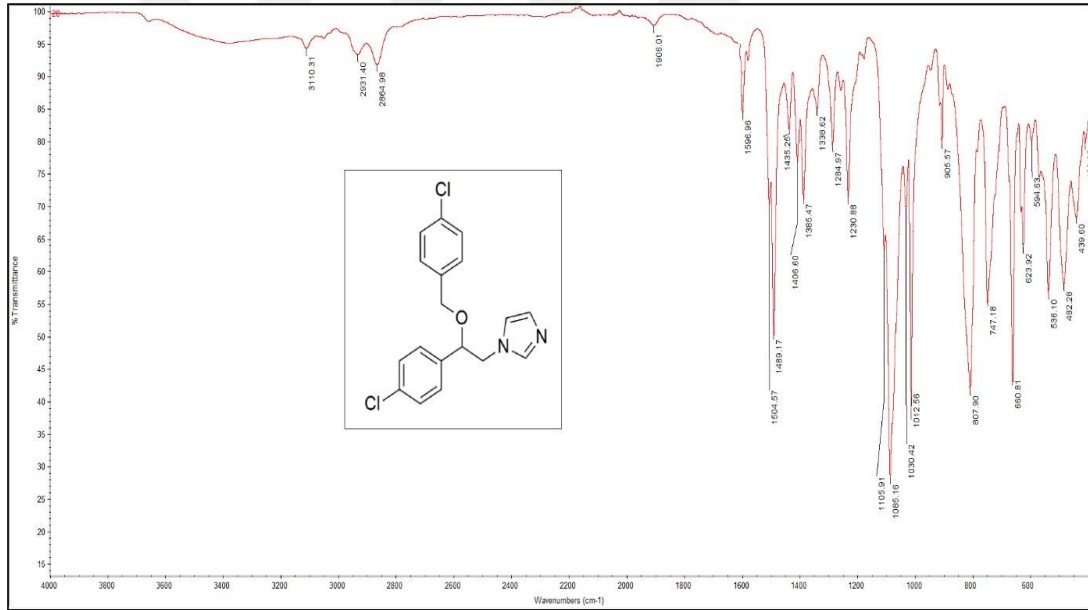
Şekil Ek C.17. FT-IR Spektrumu (17).



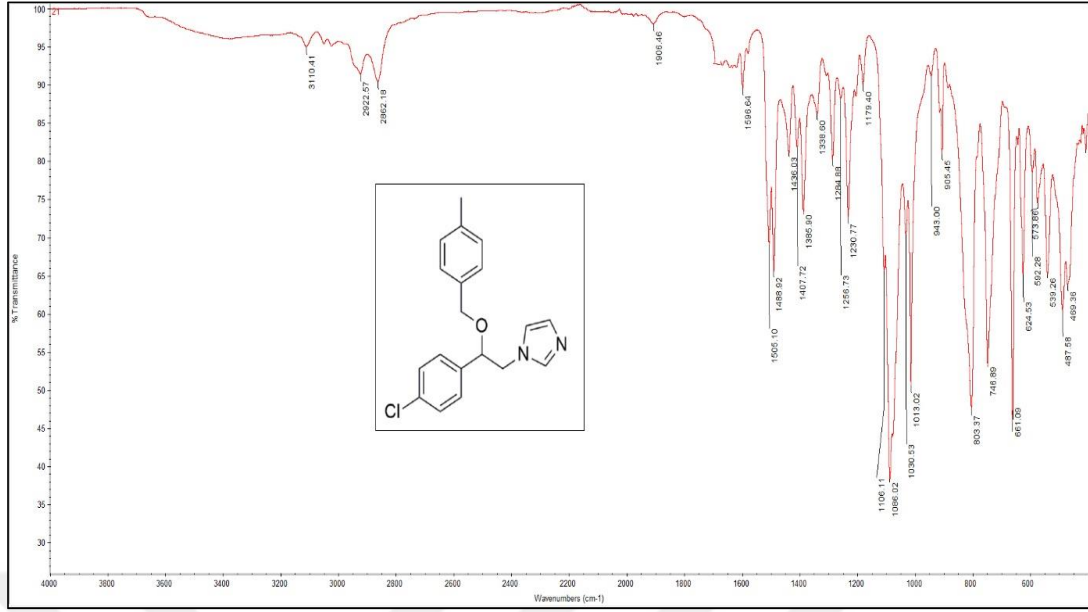
Şekil Ek C.18. FT-IR Spektrumu (18).



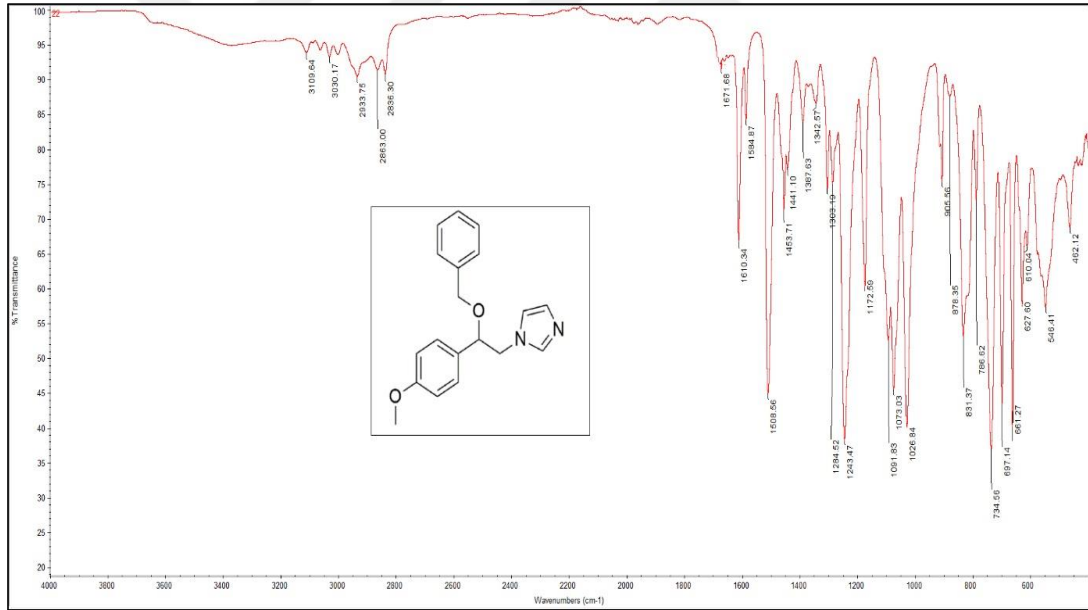
Şekil Ek C.19. FT-IR Spektrumu (19).



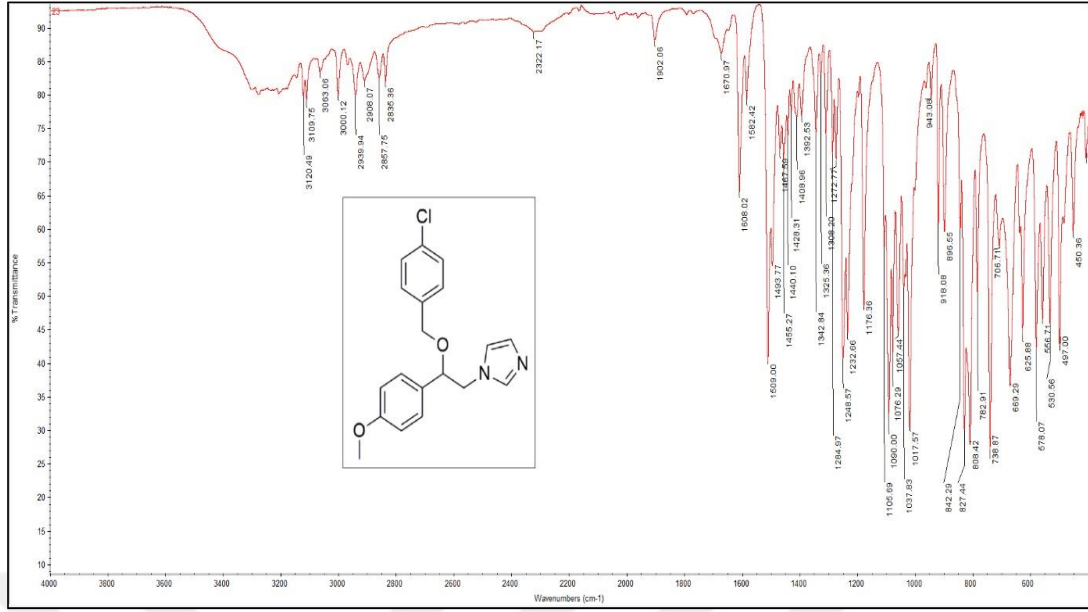
Şekil Ek C.20. FT-IR Spektrumu (20).



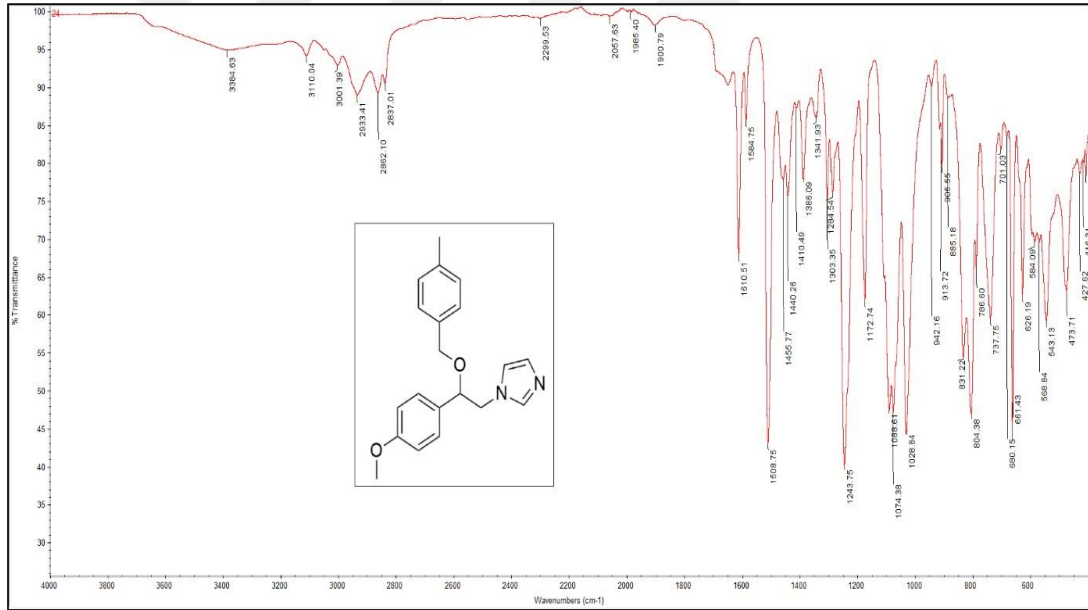
Şekil Ek C.21. FT-IR Spektrumu (21).



Şekil Ek C.22. FT-IR Spektrumu (22).



Şekil Ek C.23. FT-IR Spektrumu (23).

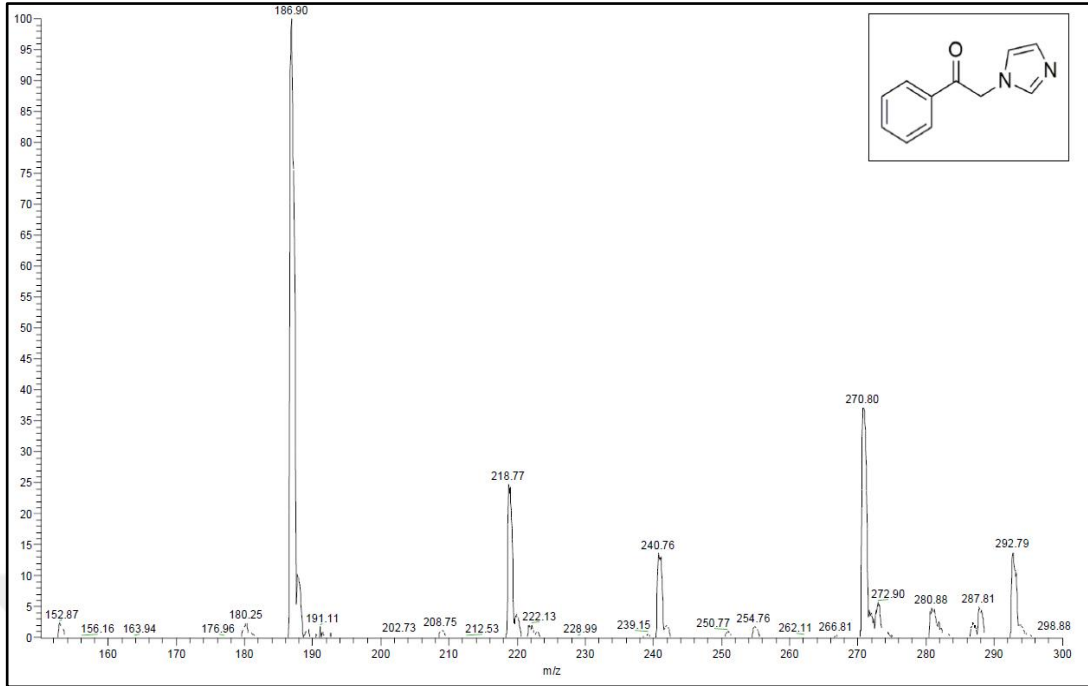


Şekil Ek C.24. FT-IR Spektrumu (24).

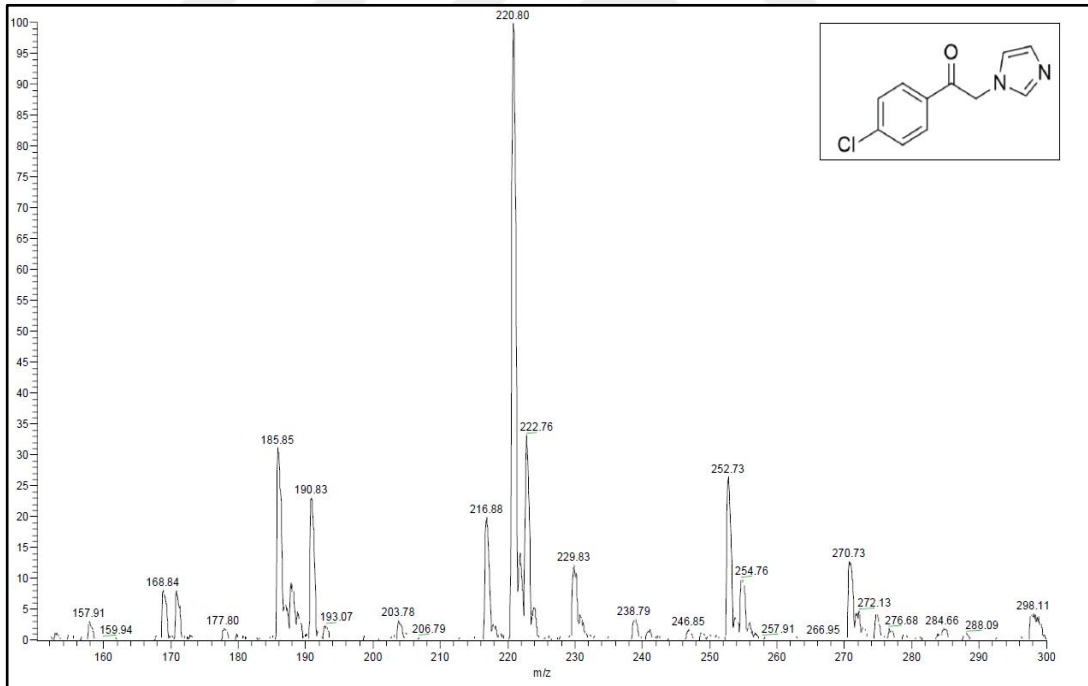


EK AÇIKLAMALAR D.

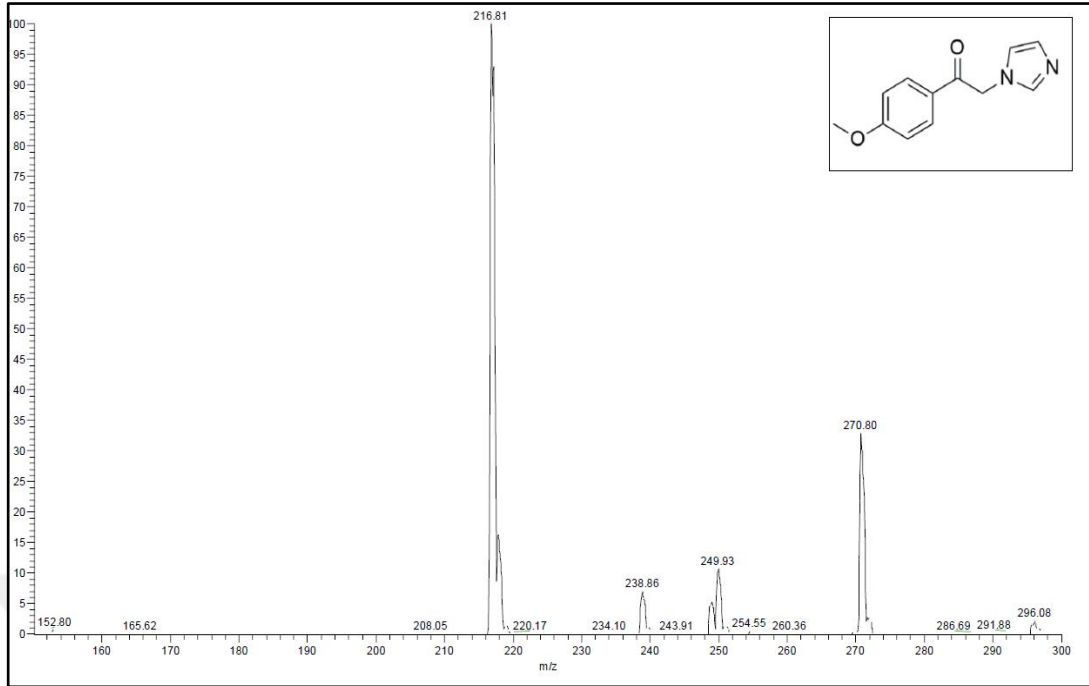
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI



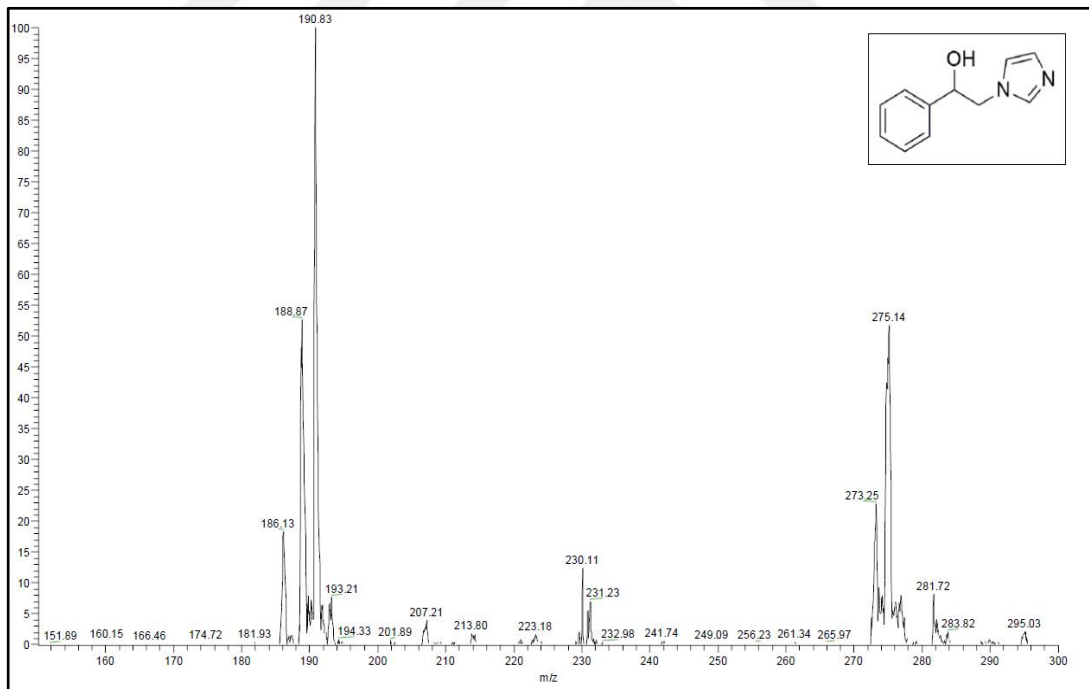
Şekil Ek D.1. Kütle Spektrumu (**3a**).



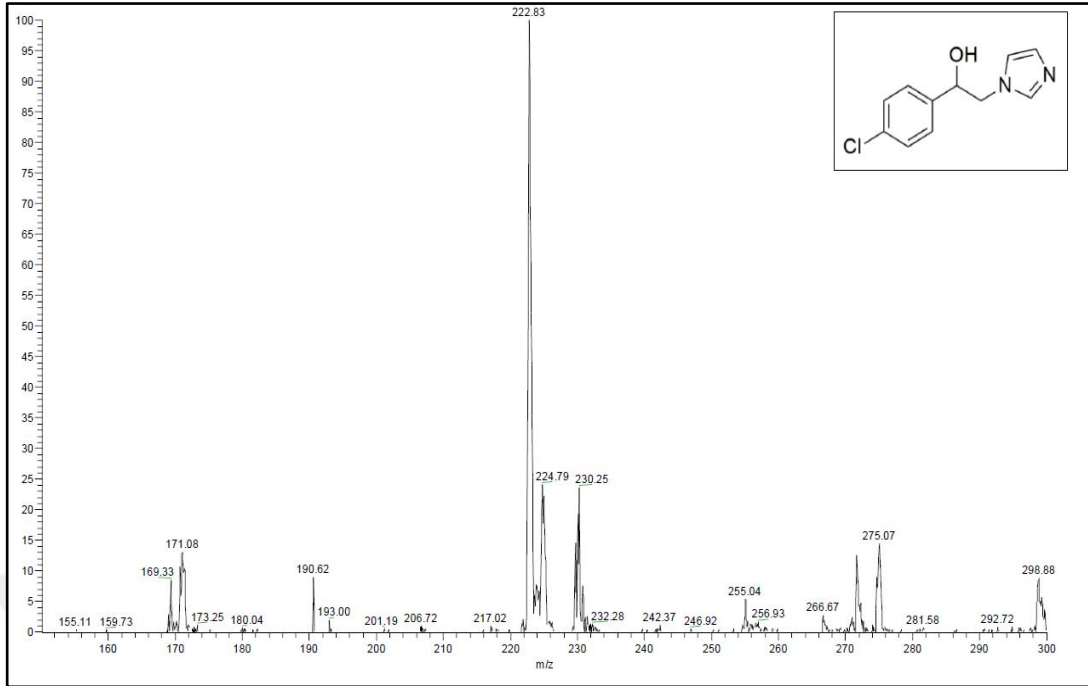
Şekil Ek D.2. Kütle Spektrumu (**3b**).



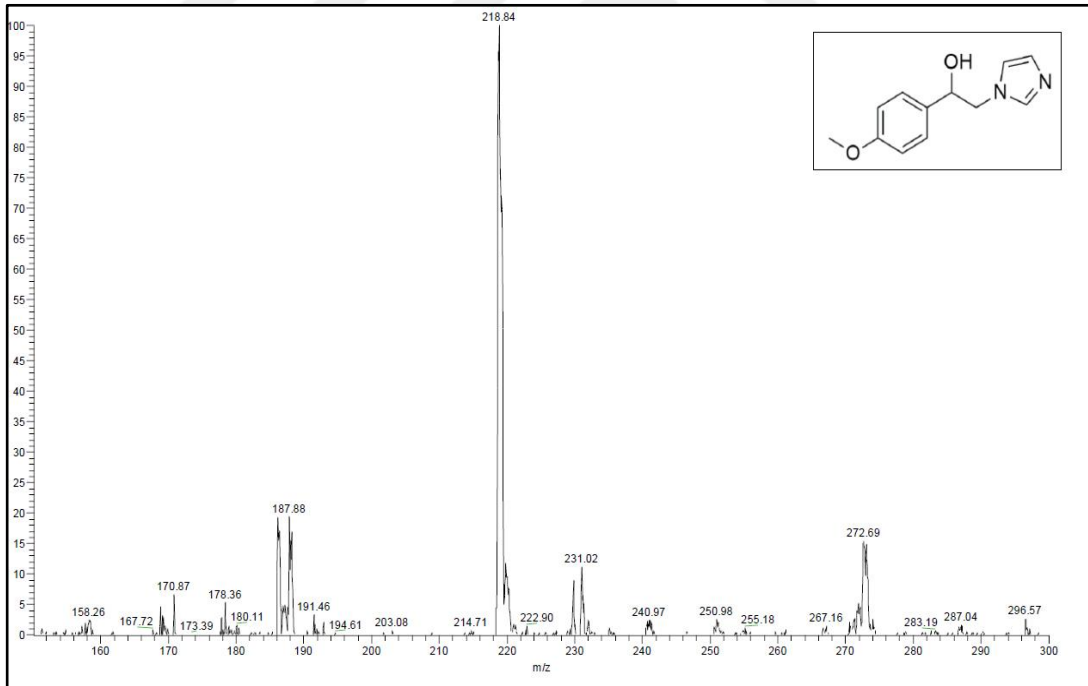
Şekil Ek D.3. Kütle Spektrumu (3c).



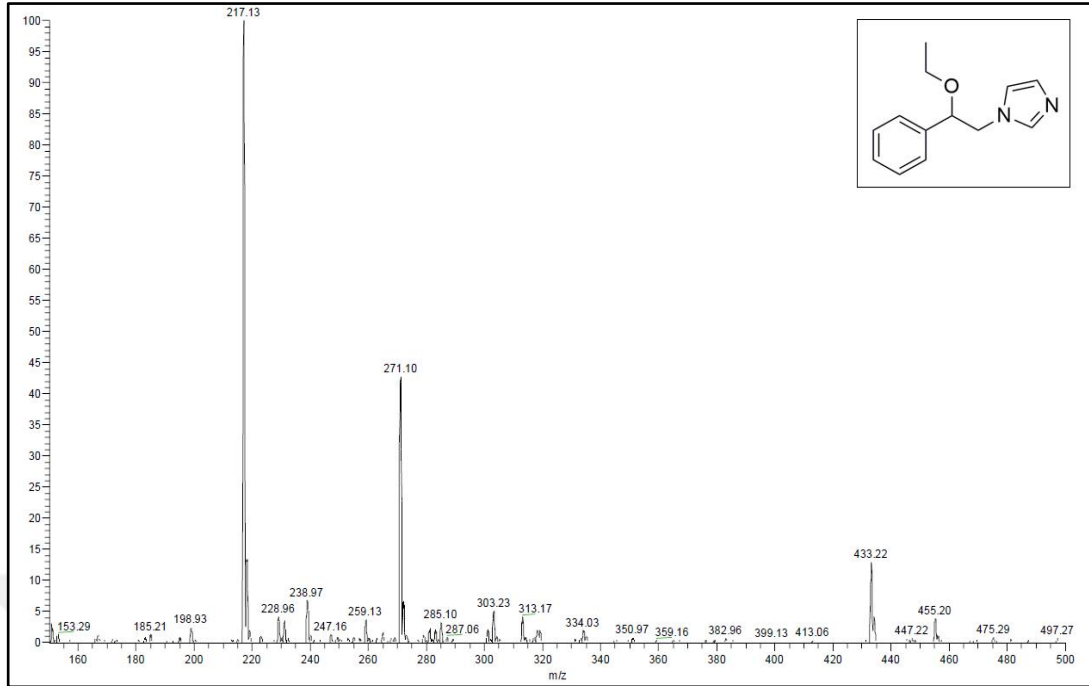
Şekil Ek D.4. Kütle Spektrumu (4a).



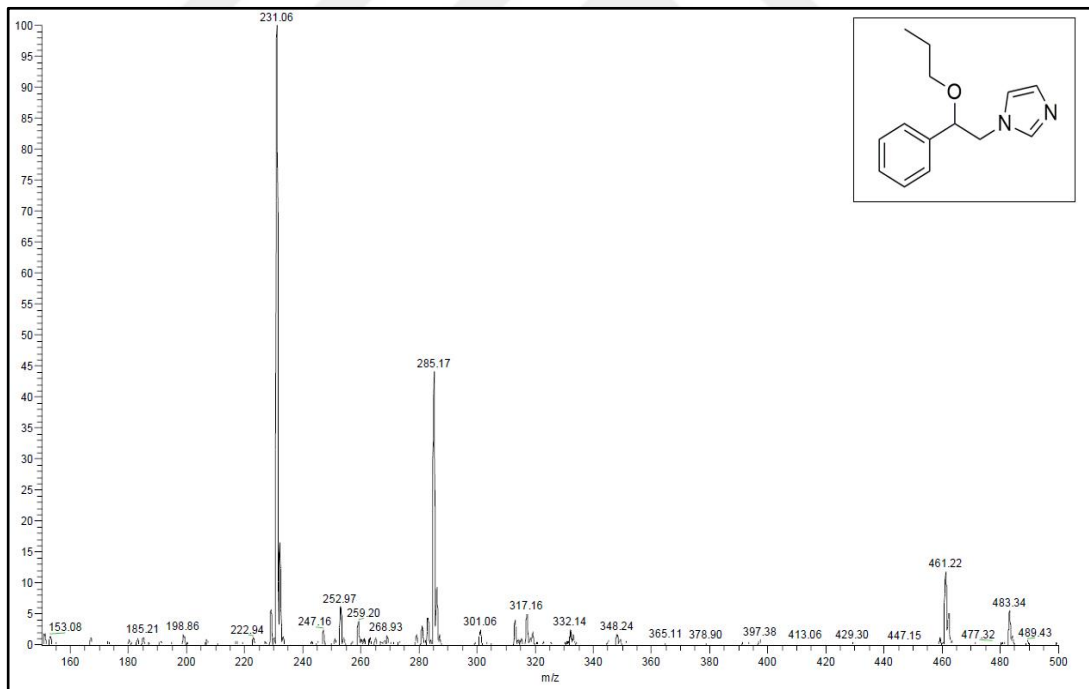
Şekil Ek D.5. Kütle Spektrumu (4b).



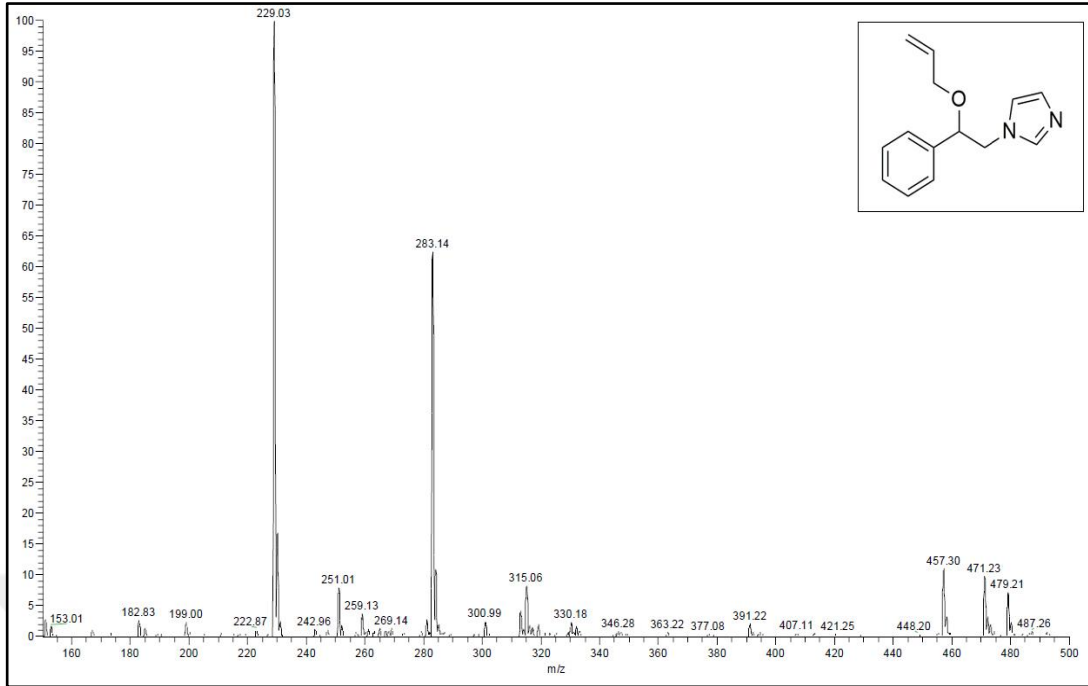
Şekil Ek D.6. Kütle Spektrumu (4c).



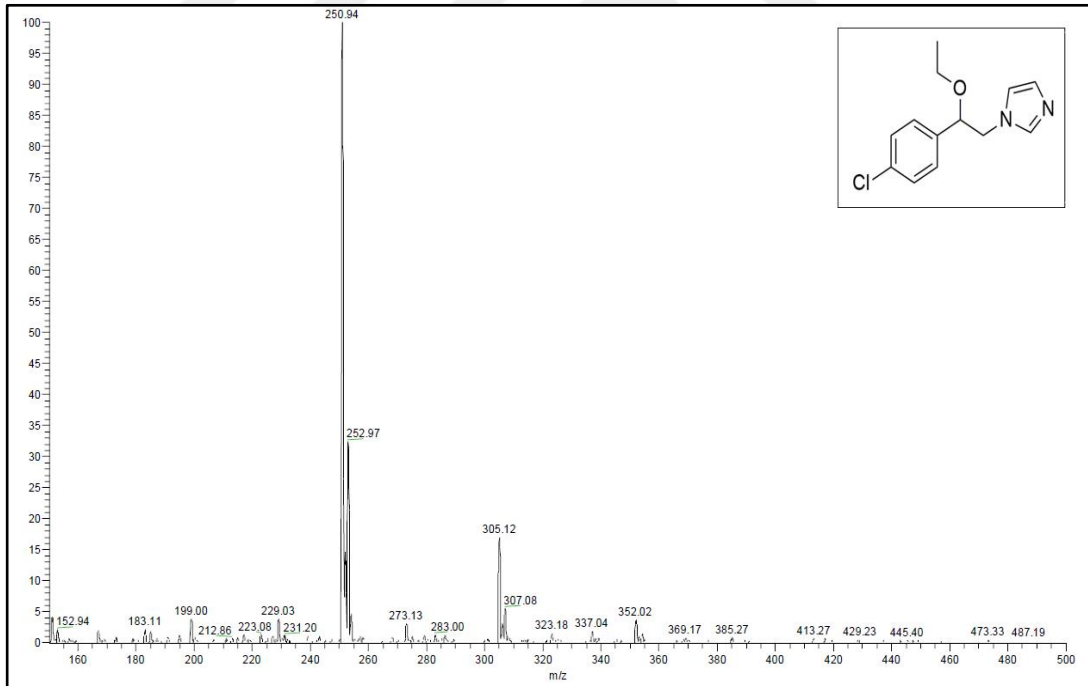
Şekil Ek D.7. Kütle Spektrumu (7).



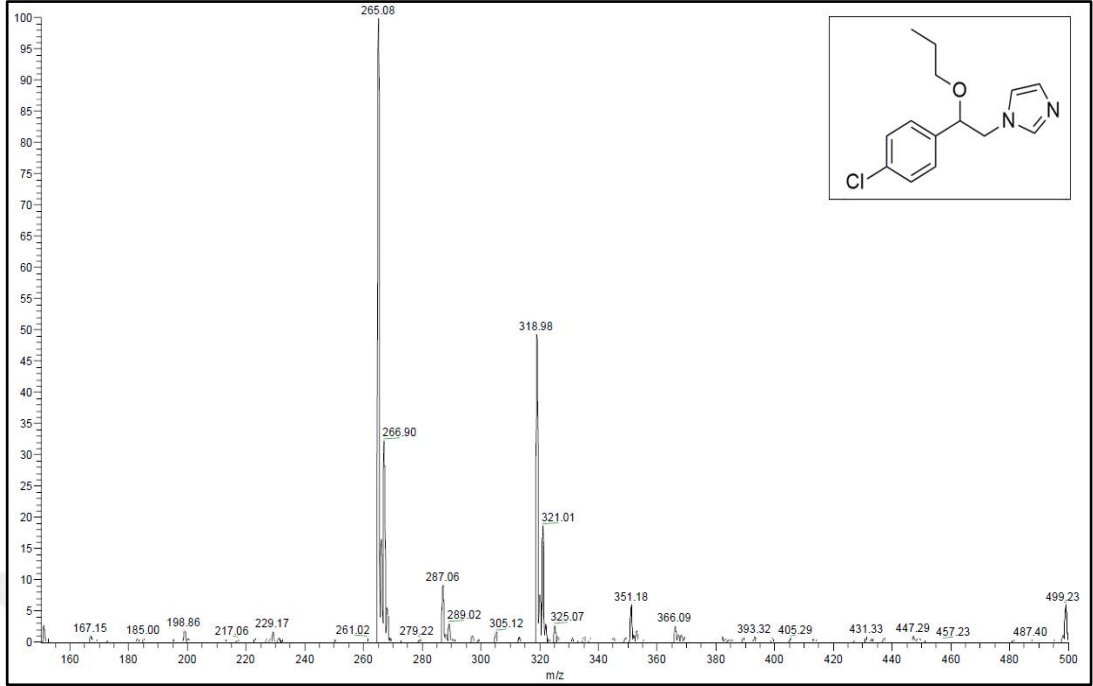
Şekil Ek D.8. Kütle Spektrumu (8).



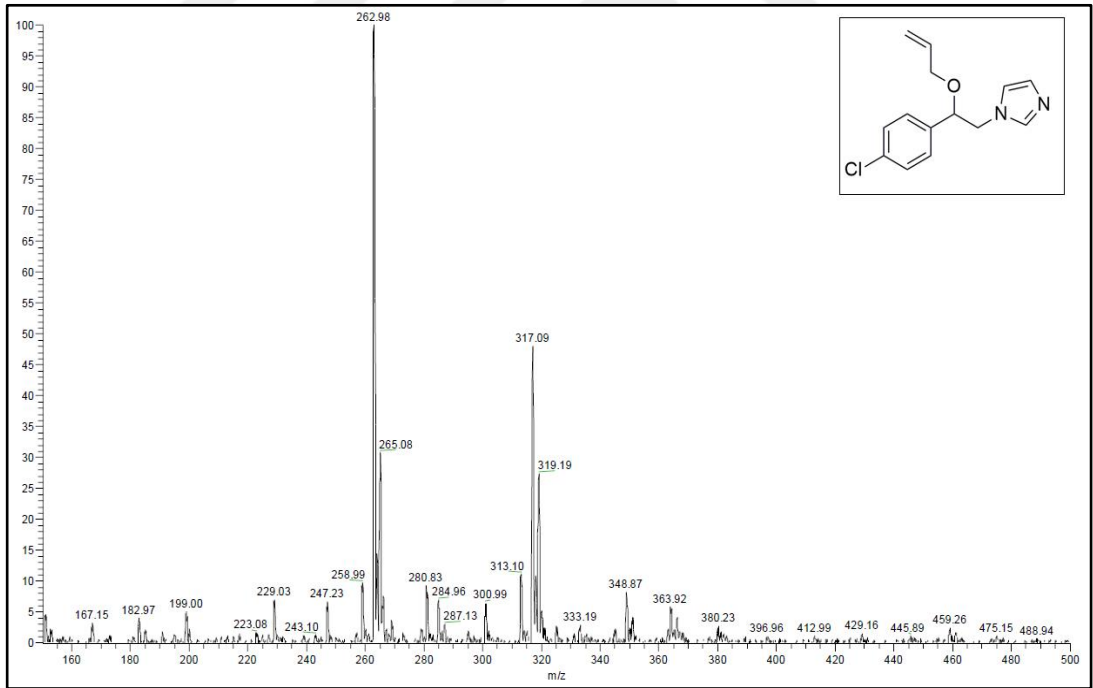
Şekil Ek D.9. Kütle Spektrumu (9).



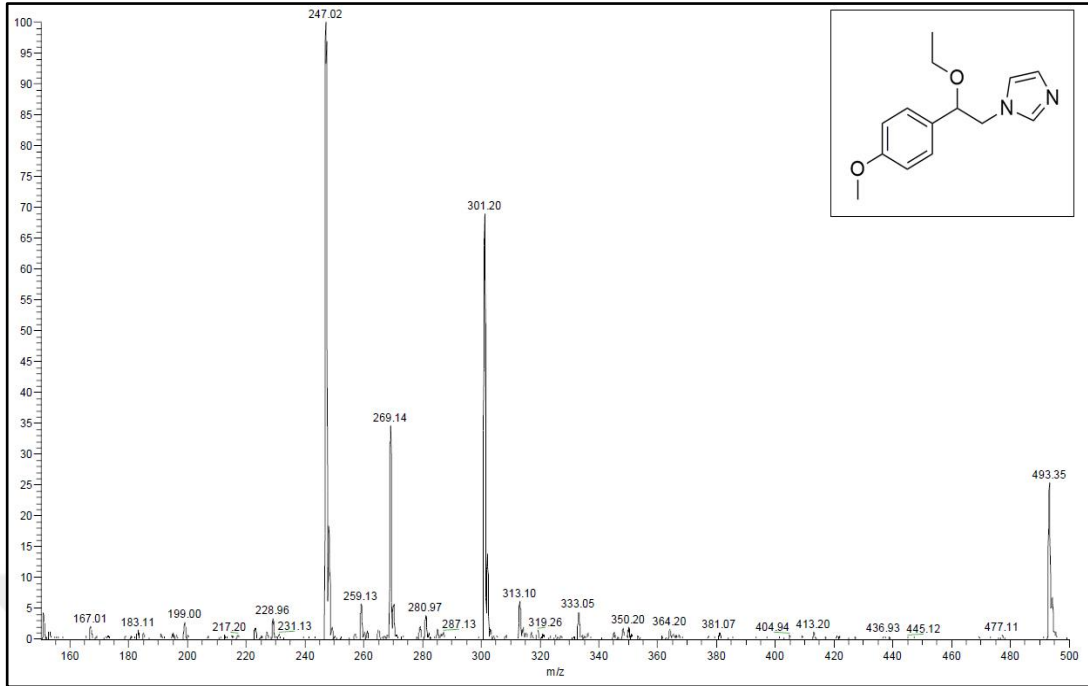
Şekil Ek D.10. Kütle Spektrumu (10).



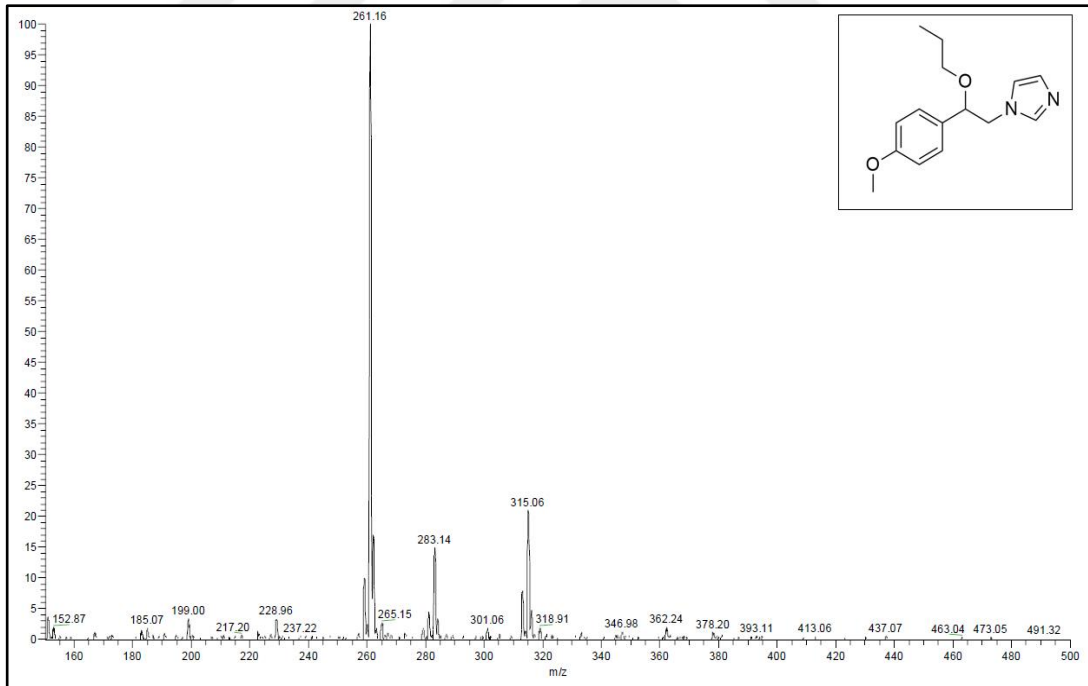
Şekil Ek D.11. Kütle Spektrumu (11).



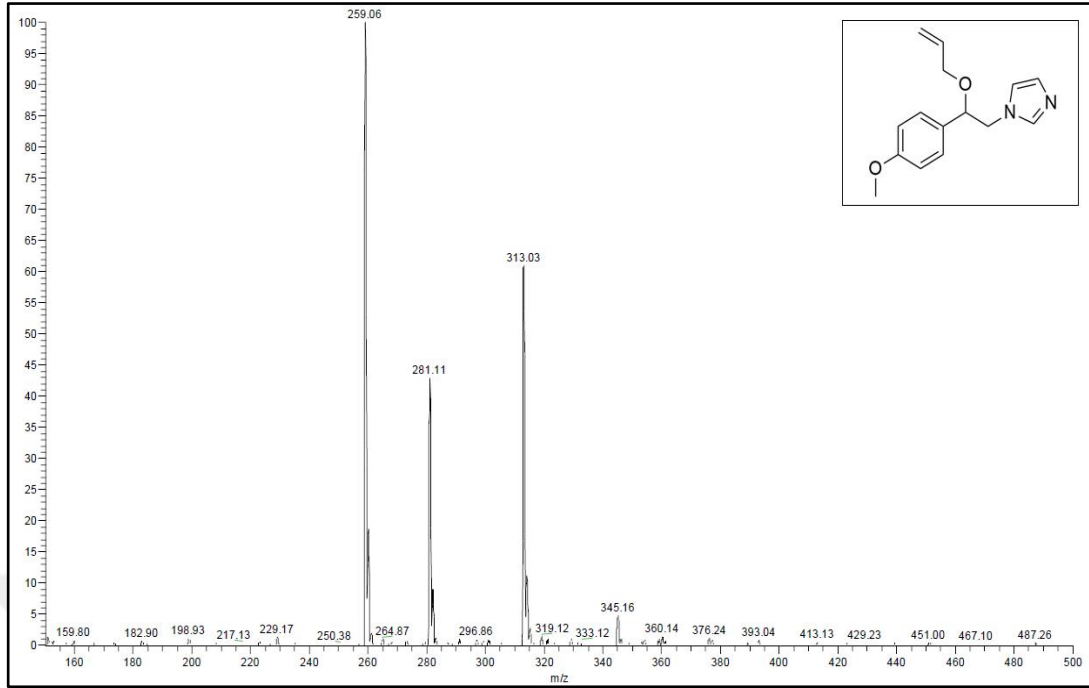
Şekil Ek D.12. Kütle Spektrumu (12).



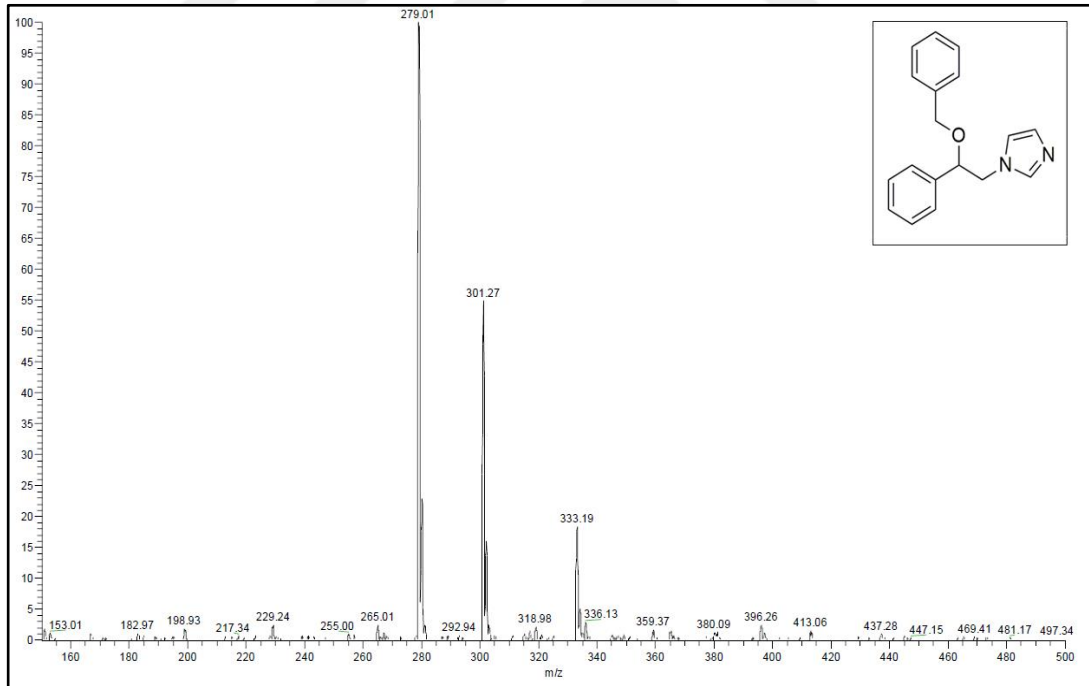
Şekil Ek D.13. Kütle Spektrumu (13).



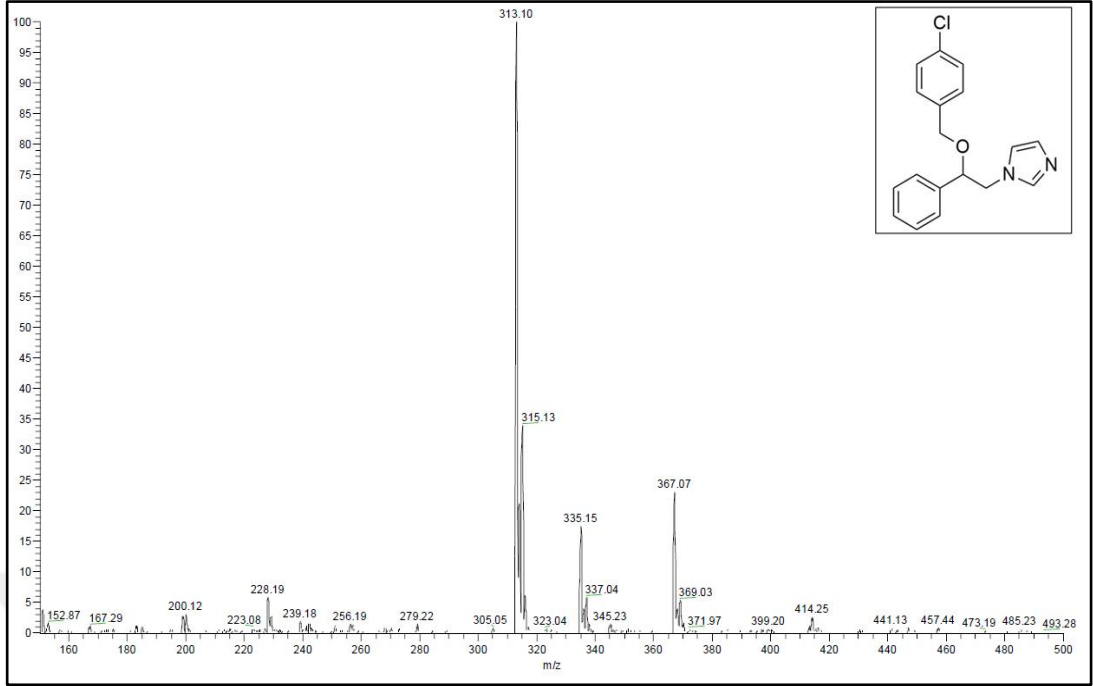
Şekil Ek D.14. Kütle Spektrumu (14).



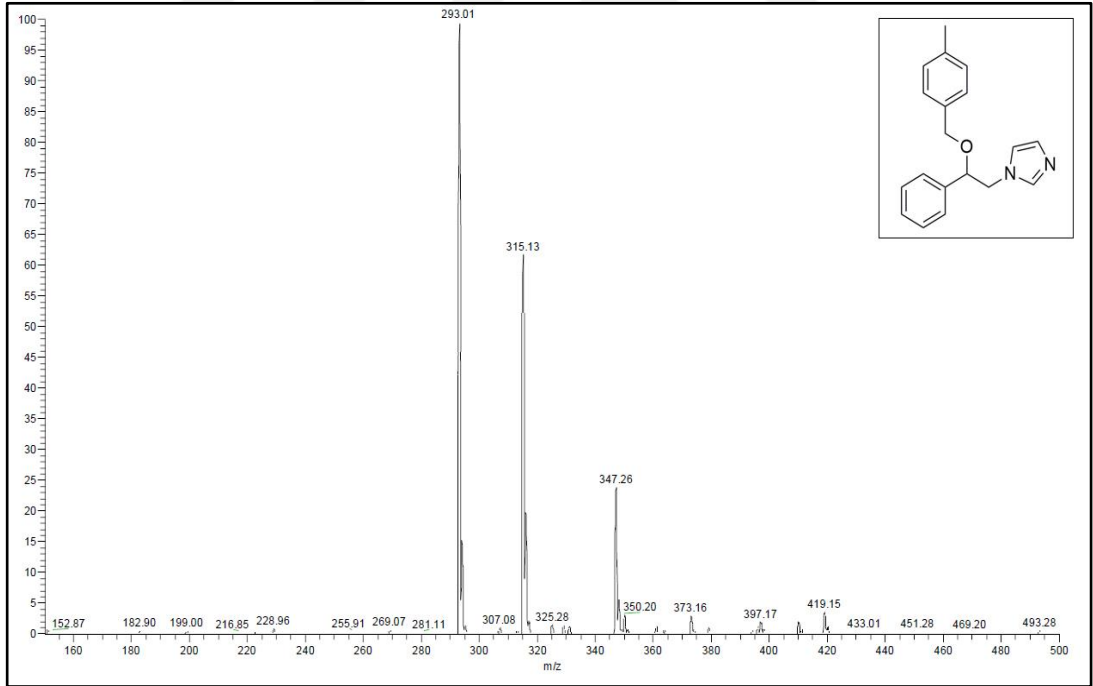
Şekil Ek D.15. Kütle Spektrumu (15).



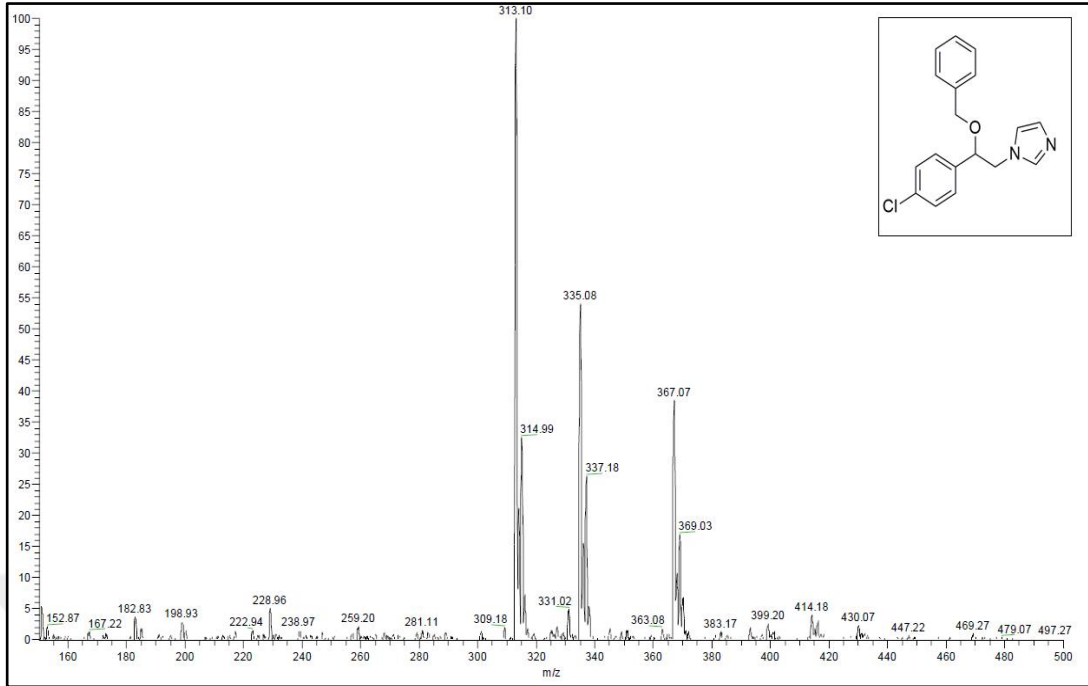
Şekil Ek D.16. Kütle Spektrumu (16).



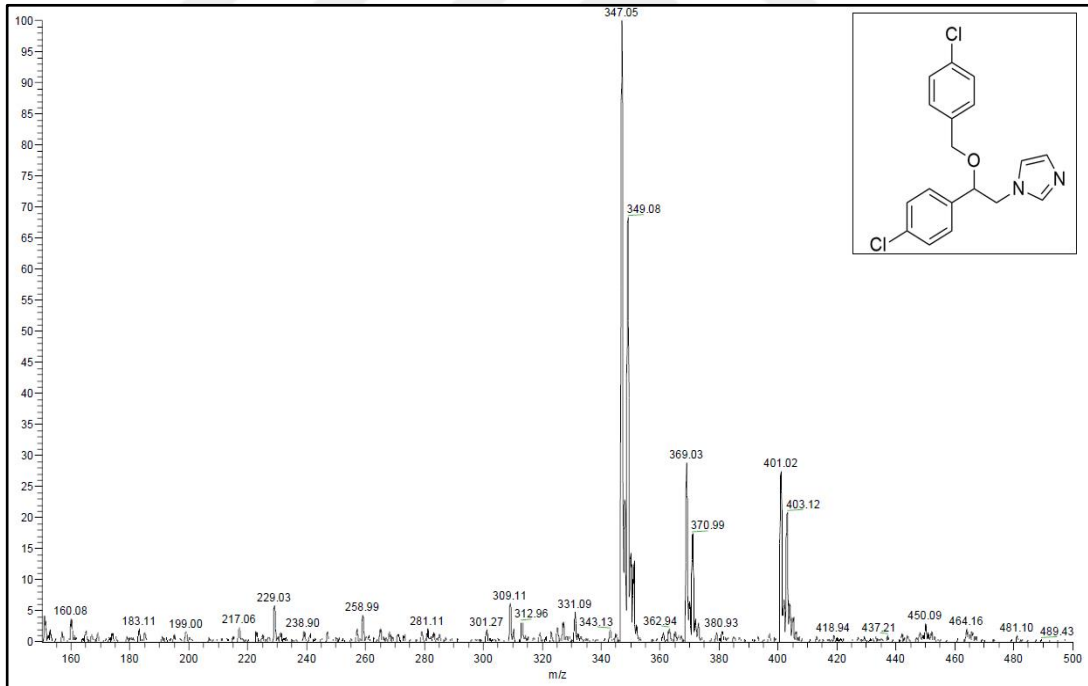
Şekil Ek D.17. Kütle Spektrumu (17).



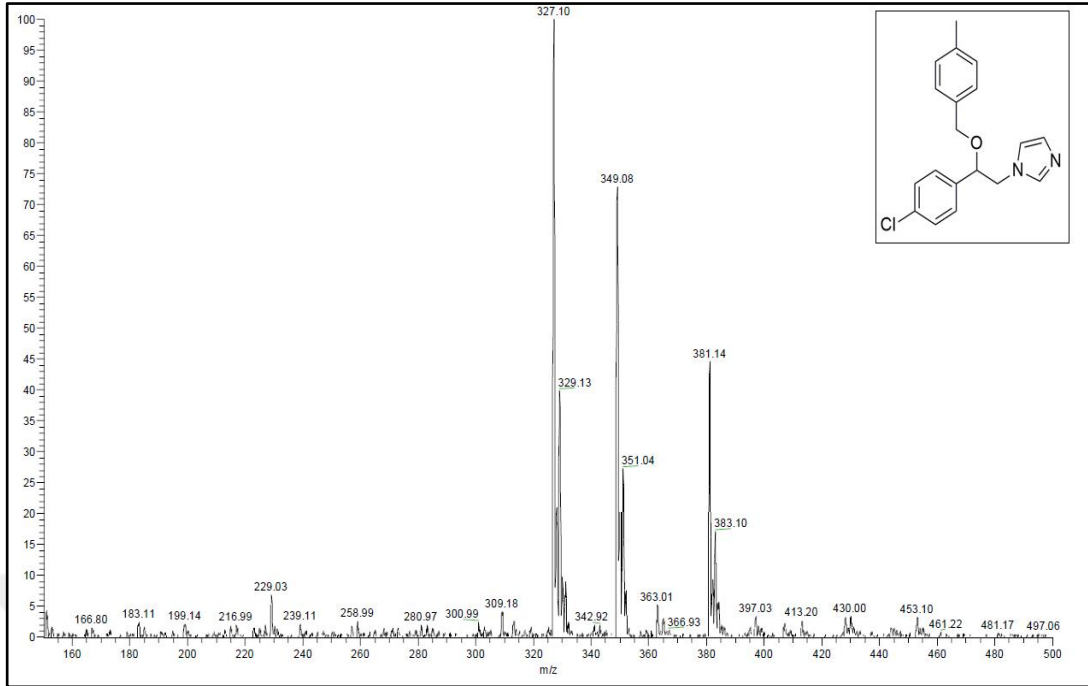
Şekil Ek D.18. Kütle Spektrumu (18).



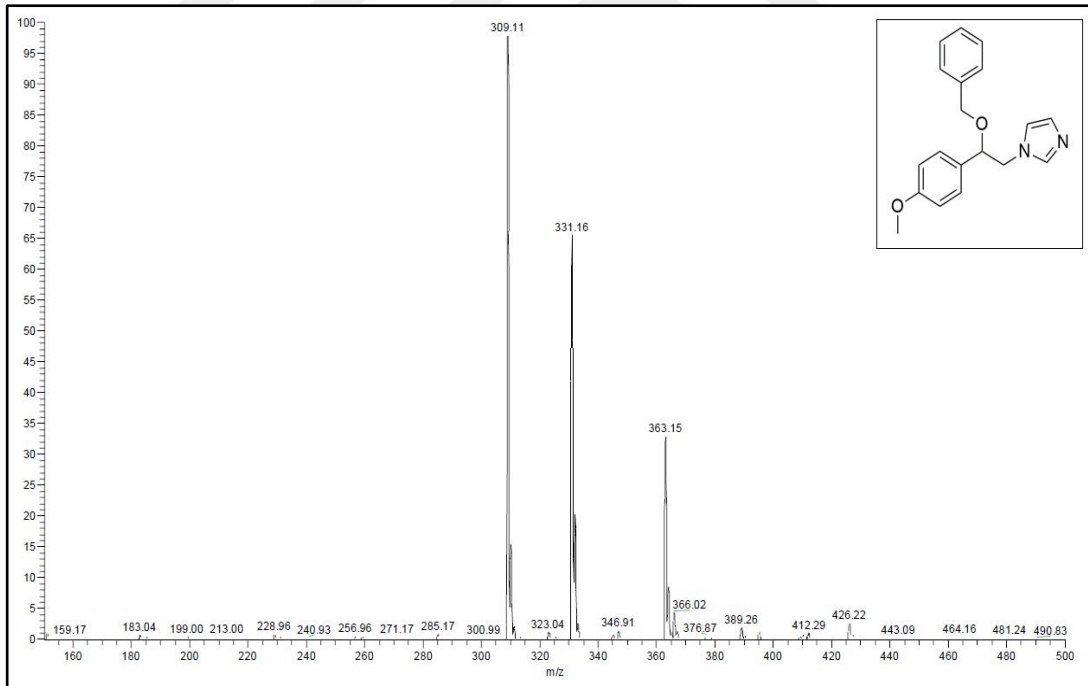
Şekil Ek D.19. Kütle Spektrumu (19).



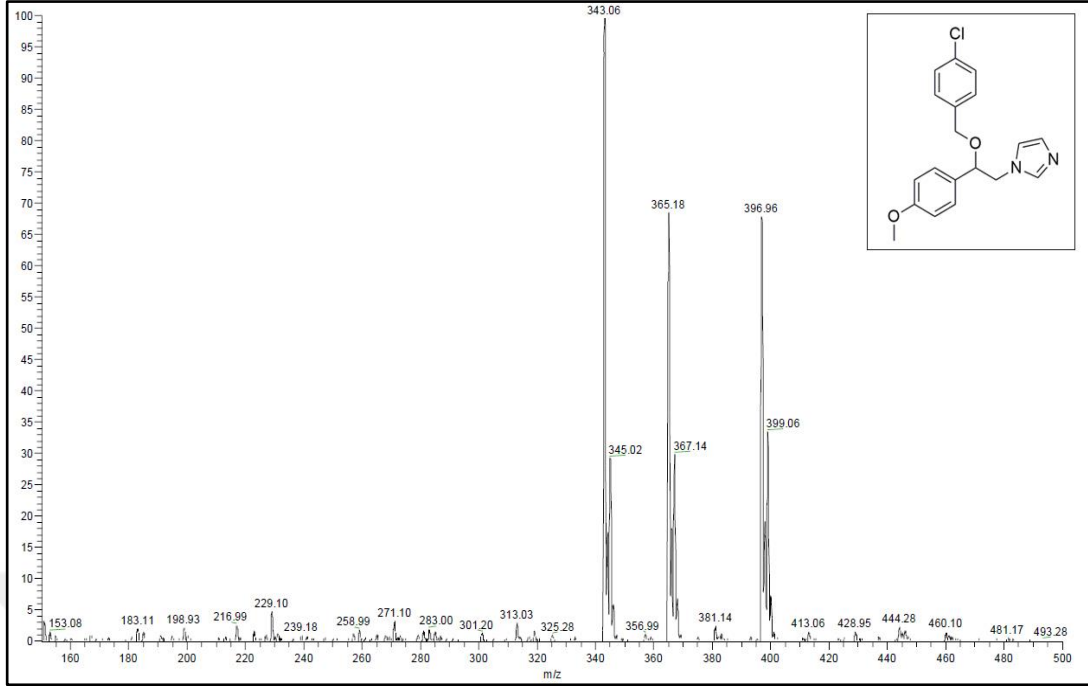
Şekil Ek D.20. Kütle Spektrumu (20).



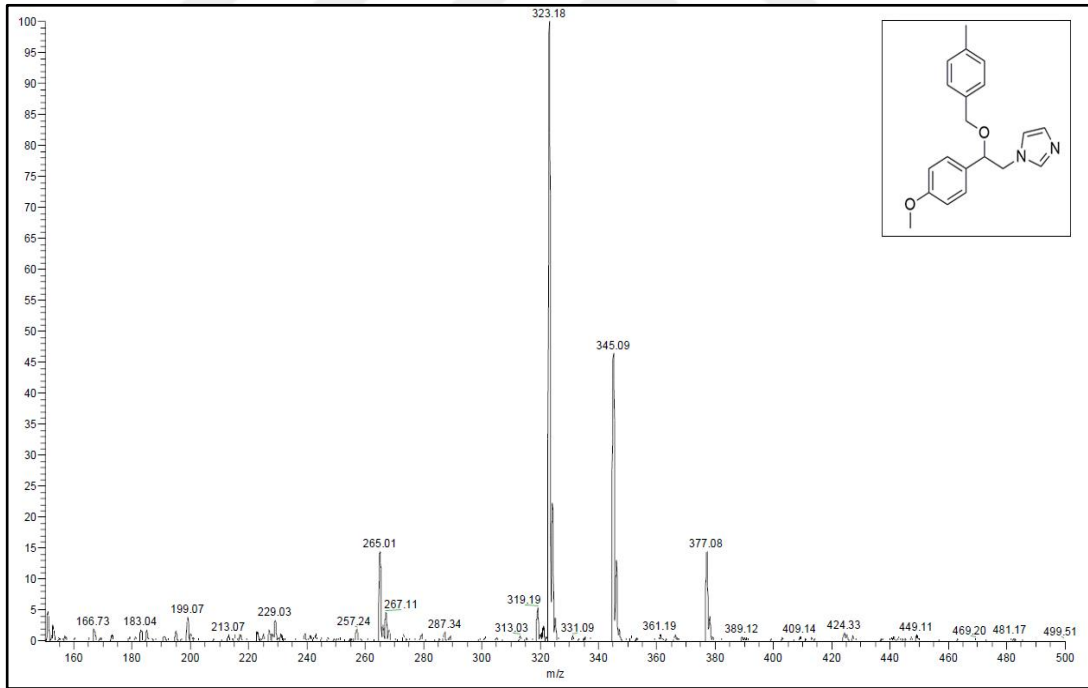
Şekil Ek D.21. Kütle Spektrumu (21).



Şekil Ek D.22. Kütle Spektrumu (22).



Şekil Ek D.23. Kütle Spektrumu (23).



Şekil Ek D.24. Kütle Spektrumu (24).

ÖZGEÇMİŞ

Mays Al-RUBAİE, ilkokulu Irak'ın Anbar Valiliği'ndeki Al-Faw İlkokulu'nda ve ortaokulu Al-Kawthar Okulu'nda okuyan Iraklı bir öğrencidir. Daha sonra Bağdat'a taşındı ve ortaokulu Aden Okulu'nda okudu. Üniversite eğitimine 2010 yılında Bağdat Üniversitesi Eğitim Fakültesi İbnü'l-Haytham Kimya Bölümü'nde başladı ve 2013 yılında eğitimini tamamladı. Üç yıl boyunca özel okullarda kimya öğretmenliği yaptı. İki yıl devlet okullarında öğretmenlik yaptı. Bir süre el sanatları üzerine kendi projesi üzerinde çalıştı. Daha sonra 2019 yılında Türkiye'ye gelerek eğitim gördü ve 2022 Şubat ayında yüksek lisans eğitimine başladı ve halen devam etmektedir. B1 düzeyinde İngilizce ve C1 düzeyinde Türkçe bilgisine sahiptir.