



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



İMİDAZOL HALKASI İÇEREN TRİSİKLIK MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Muhammed Sena ALTIOK
ECZACILIK MESLEK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İMİDAZOL HALKASI İÇEREN TRİSİKLIK MOLEKÜLLERİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Muhammed Sena ALTIOK
ECZACILIK MESLEK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ

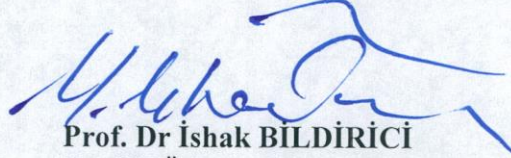
VAN-2019

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2018-6913 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

KABUL VE ONAY

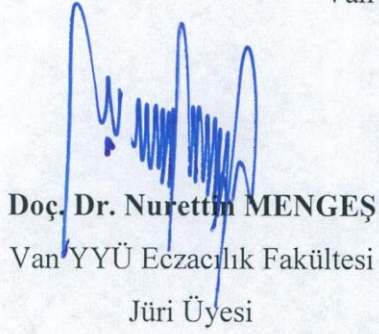
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Meslek Bilimleri Anabilim Dalında **Muhammed Sena ALTIOK** tarafından hazırlanan “İmidazol Halkası İçeren Trisiklik Moleküllerin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21.06.2019

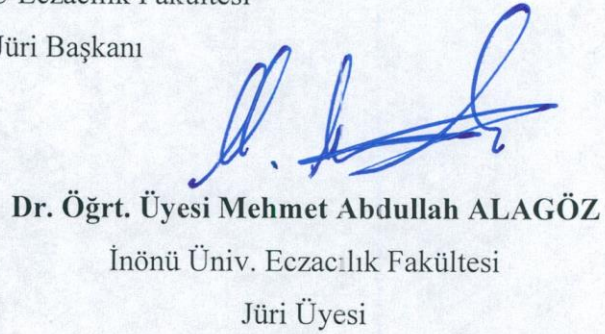


Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ
Van YYÜ Eczacılık Fakültesi

Jüri Başkanı




Doç. Dr. Nurettin MENGEŞ
Van YYÜ Eczacılık Fakültesi
Jüri Üyesi



Dr. Öğrt. Üyesi Mehmet Abdullah ALAGÖZ
İnönü Üniv. Eczacılık Fakültesi
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.



Prof. Dr. Semiha DEDE
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*İmidazol Halkası İçeren Trisiklik Moleküllerin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Muhammed Sena ALTIOK

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Akademik çalıŐmalarım sırasında ilgisini, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, danışmanım Prof. Dr. İŐhak BİLDİRİCİ'ye, çalıŐmalarına yön vererek bana yol gösteren, birçok konuda yardımcı olan maddi ve manevi desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Nurettin MENGEŞ'e ve Dr. Öğr. Üyesi Meltem TAN, her zaman yanımda olup manevi desteğini esirgemeyen ve çalıŐmalarımda bana yardımcı olan arkadaşım ArŐ. Gör. Burak KUZU'ya, Farmasötik Kimya Laboratuvarı ekibi çalıŐanlarına, aktivite tarama testlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen sayın Dr. Öğr. Üyesi Abdullah DALAR'a, bu çalışmanın finansal desteğini sağlayan BAP'a ve beni her zaman destekleyen, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eŐim Betül Őeyma KAYA ALTIÖK'a ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Muhammed Sena ALTIÖK

ÖZET

Altıok M.S, İmidazol Halkası İçeren Trisiklik Moleküllerin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Meslek Bilimleri Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2018. Azot atomu içeren bileşikler heterosiklik kimyanın olduğu kadar biyolojik aktiviteleri sebebiyle farmasötik kimyanın da ilgisini çekmişlerdir. Bu atomu içeren heterosik bileşiklerin en önemlilerinden olan ve yapısında imidazol, pirol ve pirazin halka sistemine sahip bileşikler çeşitli fonksiyonel gruplarla türevlendirilerek oldukça etkili biyo-aktif ajanlara dönüştürülebilirler. Örneğin antiinflamatuvar, analjezik ve antispazmodik gibi farmakolojik özellikli birçok ilaç molekülünün yapısında yer almaktadırlar. Bu çalışmayla yapısında imidazol, pirol ve pirazin halka sistemleri içeren bileşiklerden olan imidazo[1,2-a]pirolo[2,1-c]pirazin türevi yeni bileşiklerin sentezi ve bunların temel antioksidan aktivite özelliklerinin belirlenmesi gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda beş yeni heterosiklik bileşik sentezlenmiştir. Bununla beraber bu bileşiklerin FCR (Folin-Ciocalteu İndirgeyici), FRAP (Ferrik İndirgeme Antioksidan Gücü) ve ORAC (Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi) değerlendirilmiş olup kapasitesi en yüksek ve en düşük bileşiklerin tespiti yapılmıştır. Ayrıca bileşiklerin bazı enzim inhibisyon değerleri tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: FCR, FRAP, İmidazol, ORAC, Pirazin, Pirol.

ABSTRACT

Altıok M.S, Synthesis and Biological Activities of Tricyclic Molecules Containing the Imidazole Ring, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Health Sciences Institute Department of Pharmacy Professional Sciences Master Thesis, Van, 2018. The compounds containing the nitrogen atom also attracted interest in pharmaceutical chemistry due to their biological activity as well as heterocyclic chemistry. Compounds having the imidazole, pyrrole and pyrazine ring system in their structure can be converted into highly effective bioactive agents by derivatizing with various functional groups. For example, pharmacological properties such as anti-inflammatory, anti-allergic and antispasmodic are involved in the structure of many drug molecules. In this study, synthesis of imidazo [1,2-a] pyrrolo [2,1-c] pyrazine derivative compounds containing imidazole, pyrrole and pyrazine ring systems and determination of their basic antioxidant activity properties were carried out. As a result of the study, five new heterocyclic compounds were synthesized. However, FCR (Folin-Ciocalteu Reducing), FRAP (Ferric Reduction Antioxidant Power) and ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) of these compounds were evaluated and the highest and lowest capacity of these compounds were determined. Besides some enzyme inhibition values of these compounds were determined.

Key Words: FCR, FRAP, Imidazole, ORAC, Pyrazine, Pyrrole.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
TABLolar LİSTESİ.....	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Pirol Bileşiği Kimyası ve Sentezi.....	2
2.1.1. Pirol bileşiği kimyası.....	2
2.1.2. Sentezi.....	3
2.2. Pirazin Bileşiği Kimyası ve Sentezi.....	5
2.2.1. Pirazin bileşiği kimyası.....	5
2.2.2. Sentezi.....	5
2.3. İmidazol Bileşiği Kimyası ve Sentezi.....	6
2.3.1. İmidazol bileşiği kimyası.....	6
2.3.2. Sentezi.....	9
2.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	13
2.4.1. Antioksidan aktivitesi tayin metodları.....	14
2.4.2. Enzim inhibisyonu.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	19
3.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar.....	19
3.3. Kimyasal Çalışmalar için Kullanılan Metotlar.....	19
3.4. Biyolojik Çalışmalar için Kullanılan Metotlar.....	20
3.4.1. Antioksidan kapasitesinin belirlenmesi.....	20
3.4.2. Enzim inhibisyonu aktiviteleri.....	21
4. BULGULAR.....	24

4.1. Kimyasal Bulgular ve Sentez.....	24
4.1.1. 1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirole-2-karbaldehit (1).....	24
4.1.2. 5-metilen-2,3-difenil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirolo[2,1-c]pirazin (4) ve 4,5-difenil-2-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)-1H-imidazol (5).....	25
4.1.3. 6-metil-2,3-difenilimidazo[1,2-a]pirolo[2,1-c]pirazin (6).....	26
4.1.4. 2,3-bis(4-bromofenil)-5-metilen-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirolo[2,1-c]pirazin (8).....	27
4.1.5. 2-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehit (11).....	28
4.1.6. 4,5-difenil-2-(2-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)-1H-imidazol (12).....	29
4.1.7. 4,5-difenil-1-(prop-2-in-1-il)-2-(2-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)-1H-imidazol (13).....	30
4.2. Biyo-Aktivite Çalışma Bulguları.....	31
4.2.1. FCR (Folin-Ciocalteu Reducing) deneyi.....	31
4.2.2. FRAP (Ferrik İndirgeme Antioksidan Gücü) deneyi.....	31
4.2.3. ORAC (Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi) deneyi.....	32
4.2.4. Enzim inhibisyonu deneyleri.....	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	34
KAYNAKLAR.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	48
EKLER.....	49
EK-1 Sentezi Gerçekleştirilen Maddelerin Spektrumları	49
EK-2 Etik Kurulu Onay Belgesi.....	64
EK-3 Lisansüstü Tez Orjinallik Raporu.....	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

PQQ	:	Pirolokinolin Kinon
D	:	Dipol moment
DNA	:	Deoksiribo Nükleik Asit
HAT	:	Hidrojen Atom Transferini
SET	:	Tekli Elektron Transferini
ORAC	:	Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi
FRAP	:	Demir İyonlarını İndirgeme Antioksidan Kapasitesi
FCR	:	Folin-Ciocalteu Reagent
DMF	:	N'N'- dimetil formamit
DMSO	:	Dimetilsülfoksit
IR	:	İnfrared Spektroskopisi
L	:	Litre
NMR	:	Nükleer Manyetik Rezonans
TLC	:	İnce Tabaka Kromatografisi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Furandan pirol sentezi.....	3
Şekil 2. Hantzsch pirol sentezi.....	3
Şekil 3. Knorr pirol sentezi.....	4
Şekil 4. Paal-Knorr pirol sentezi.....	4
Şekil 5. Van Leusen reaksiyonu.....	4
Şekil 6. Barton-Zard sentezi.....	4
Şekil 7. Piloty-Robinson pirol sentezi.....	5
Şekil 8. Staedel – Rugheimer pirazin sentezi.....	6
Şekil 9. Gutknecht pirazin sentezi	6
Şekil 10. İmidazolün rezonans yapıları	7
Şekil 11. Histidin dekarboksilasyonu sentezi.....	8
Şekil 12. Gliksal, aldehit ve amonyaktan imidazol sentezi	10
Şekil 13. 2,4,5-tetrasüstitüe imidazol türevleri sentezi	10
Şekil 14. 2,4,5-trisüstitüe imidazol türevleri sentezi	11
Şekil 15. 2,4,5 trisüstitüe imidazol türevleri sentezi.....	11
Şekil 16. 2,4,5-trifenil-imidazollerin sentezi	11
Şekil 17. 2,4,5-trisüstitüe imidazol türevleri sentezi	12
Şekil 18. Reaksiyon sonucu iki farklı imidazol türevi sentezi	12
Şekil 19. Benzaldehit türevleri ile benzil türevlerinden imidazol türevi sentezi	12
Şekil 20. 2,4,5-trisüstitüe imidazol türevlerinin sentezi	13
Şekil 21. 2,4,5 trisüstitüe imidazol türevleri sentezi.....	13
Şekil 22. Sentezi tasarlanan moleküllerin genel reaksiyon şeması.....	24
Şekil 23. 1 numaralı bileşiğin sentezi.....	24
Şekil 24. 4 ve 5 numaralı bileşiğin sentezi.....	25
Şekil 25. 6 numaralı bileşiğin sentezi.....	26
Şekil 26. 8 numaralı bileşiğin sentezi.....	27
Şekil 27. 11 numaralı bileşiğin sentezi.....	28
Şekil 28. 12 numaralı bileşiğin sentezi.....	29
Şekil 29. 13 numaralı bileşiğin sentezi.....	30
Şekil 30. Sentezi tasarlanan moleküllerin genel reaksiyon şeması.....	34

Şekil 31. 1 numaralı bileşiğin sentezi.....	34
Şekil 32. 4 ve 5 numaralı bileşiğin sentezi.....	35
Şekil 33. 6 numaralı bileşiğin sentezi.....	36
Şekil 34. 8 numaralı bileşiğin sentezi.....	37
Şekil 35. Hedeflenen A1 bileşiği için reaksiyon denklemi.....	37
Şekil 36. Hedeflenen A2, A3 ve A4 nolu bileşikleri için reaksiyon denklemi.....	38
Şekil 37. 11 numaralı bileşiğin sentezi.....	39
Şekil 38. 12 numaralı bileşiğin sentezi.....	39
Şekil 39. 13 numaralı bileşiğin sentezi.....	40
Şekil 40. 14 numaralı bileşiğin sentezi.....	40
Şekil 41. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler.....	41
Şekil 42. 1 Numaralı bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	49
Şekil 43. 1 Numaralı bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	49
Şekil 44. 4 Numaralı bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	50
Şekil 45. 4 Numaralı bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	50
Şekil 46. 4 Numaralı bileşiğin LC-MS spektrumu.....	51
Şekil 47. 4 Numaralı bileşiğin IR spektrumu.....	51
Şekil 48. 5 Numaralı bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	52
Şekil 49. 5 Numaralı bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	52
Şekil 50. 5 Numaralı bileşiğin LC-MS spektrumu.....	53
Şekil 51. 5 Numaralı bileşiğin IR spektrumu.....	53
Şekil 52. 6 Numaralı bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	54
Şekil 53. 6 Numaralı bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	54
Şekil 54. 6 Numaralı bileşiğin LC-MS spektrumu.....	55
Şekil 55. 6 Numaralı bileşiğin IR spektrumu.....	55
Şekil 56. 8 Numaralı bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	56
Şekil 57. 8 Numaralı bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	56
Şekil 58. 8 Numaralı bileşiğin LC-MS spektrumu.....	57
Şekil 59. 8 Numaralı bileşiğin IR spektrumu.....	57
Şekil 60. 11 Numaralı bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	58
Şekil 61. 11 Numaralı bileşiğin LC-MS spektrumu.....	58
Şekil 62. 12 Numaralı bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	59

Şekil 63. 12 Numaralı bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	59
Şekil 64. 12 Numaralı bileşiğin LC-MS spektrumu.....	60
Şekil 65. 12 Numaralı bileşiğin IR spektrumu.....	60
Şekil 66. 13 Numaralı bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	61
Şekil 67. 13 Numaralı bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	61
Şekil 68. 13 Numaralı bileşiğin LC-MS spektrumu.....	62
Şekil 69. 13 Numaralı bileşiğin IR spektrumu.....	62
Şekil 70. 14 numaralı bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	63
Şekil 71. 14 numaralı bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.....	63



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. FCR (Folin-Ciocalteu Reducing) deney sonuçları.....	31
Tablo 2. FRAP (Ferrik İndirgeme Antioksidan Gücü) deney sonuçları.....	31
Tablo 3. ORAC (Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi) deney sonuçları.....	32
Tablo 4. Enzim inhibisyonu deney sonuçları.....	32



1. GİRİŞ

Elektronca zengin ve kimyasal aktif azot atomlarını içeren heterosiklik bileşikler medikal uygulamada oldukça önemli bir yere sahiptirler. 5 ve 6 üyeli heterohalkalı bileşiklerden azot atomuna sahip olan mono-, di-, tri- veya tetra-azol ve azin türevleri koordinasyon bağları, hidrojen bağları, iyon-dipol, katyon- π , π - π bağları, hidrofobik etkiler ve Van-der Waals bağları gibi birçok etkileşimlerle enzim ve reseptörleri birbirine bağlayabilir ve buna bağlı olarak çok farklı biyolojik aktivite gösterebilirler (Rohini ve ark. 2009). Bu sınıfın en önemli temsilcilerinden olan imidazol, pirol ve pirazin halka sistemine sahip bileşikler çeşitli fonksiyonel gruplarla türevlendirilerek oldukça etkili biyo-aktif ajanlara dönüştürülebilirler (Zhang ve ark. 2013). Örneğin, imidazol halkası bazı endojen bileşiklerin ana yapısını oluşturan ve insan organizmasına yabancı olmayan yapısıyla bilinmektedir. Antiinflamatuvar, analjezik ve antispazmodik gibi sıralanabilecek özelliğiyle günümüzde kullanılan birçok ticarileşmiş ilaç molekülünün yapısında yer bulmaktadır (Godts ve ark. 1971). Bunun yanı sıra hem pirol halkası içeren bileşikler hem de pirazin halkalı heterosiklik bileşikler çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktivitelere sahip olmaları sebebiyle ilaç ve tarım endüstrisinde geniş bir uygulama alanına sahiptirler.

Bu çalışmayla yukarıda bahsi geçen üç önemli halka sistemini bir yapıda bulunduran yeni bileşiklerin sentezi ve bunların temel biyoaktif özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Reaksiyon oluşumunda 3 bileşenli reaktantlar ile halkalanma gerçekleştirilecektir. Yapılan ön denemelerde hedeflenen halka sistemi elde edilerek karakterize edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin aktivite belirleme çalışmaları antioksidan aktivite ve enzim inhibisyonu olmak üzere iki aşamalı olarak gerçekleştirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pirol Bileşimi Kimyası ve Sentezi

2.1.1 Pirol bileşimi kimyası

Pirol ilk olarak 1834 yılında F. F. Runge tarafından kömür katranının bir bileşeni olarak tespit edilmiştir (Runge, 1834). İsmi, onu tespit etmek için kullanılan reaksiyondan (yani, hidroklorik asitle nemlendirildiğinde oduna verdikleri kırmızı renkten) latince pyrros (kırmızımsı, ateşli) kelimesinden gelmektedir (Harreus, 2005).

Pirol bir heterosiklik aromatik organik bileşiktir, C_4H_4NH formülüne sahip beş üyeli bir halkadır (Loudon, 2002). Havaya maruz kaldığında kolayca kararan renksiz, uçucu bir sıvıdır. Pirol türevleri, N-metilpirol, $C_4H_4NCH_3$ olarak da adlandırılır. Bir trikameli pirol olan porphobilinojen, heme gibi birçok doğal ürüne biyosentetik öncüdür (Cox ve ark., 2000).

Pirolün kendisi doğal olarak meydana gelmez, ancak türevlerinin çoğu çeşitli kofaktörler ve doğal ürünler içinde bulunur. Piroler içeren ortak doğal olarak üretilen moleküller arasında B12 vitamini, bilirubin ve biliverdin gibi safra pigmentleri ve heme, klorofil, klorinler, bakteriyoklorinler ve porfirinojenlerin porfirinleri yer alır. (Juselius ve Sundholm, 2000). Ayrıca PQQ, makaluvamin M, ryanodine, rhazinilam, lamellarin, prodigiosin, myrmicarin ve sceptrin gibi ikincil metabolitlerde pirol içerir. Pirol, tütün dumanının bir bileşeni olup toksik etkilere karşı kullanılabilir (Fowles ve ark., 2000).

Piroler, porfirinojenler ve bunlardan türetilen ürünler, örneğin, porselen rin, klorinler, bakteriyoklorinler ve klorofilleri içeren daha karmaşık makrosiklilerin bileşenleridir (Juselius ve Sundholm, 2000).

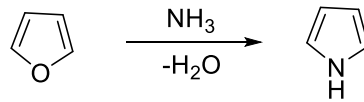
Pirol, havaya maruz kaldığında kolayca koyulaşan renksiz uçucu bir sıvıdır ve kullanımdan hemen önce distilasyon ile saflaştırılır (Armarego ve Chai, 2003). Genel olarak pirol ceviz, fındık gibi kabukluların kokusuna sahiptir. Furan ve tiyofen gibi 5 üyeli aromatik bir heterosiklidir. Furan ve tiyofenin aksine, pozitif ucun, 1.58 D'lik bir dipol momenti ile heteroatomun kenarında yer aldığı bir dipole sahiptir ($CDCl_3$ 'de, 6.68 (H2, H5) ve 6.22'de (H3, H4) kimyasal kaymalara sahiptir). Pirol, bir konjuge asit

pKa -3.8 ile zayıf bazıktır. Termodinamik olarak en kararlı pirolium katyonu, 2 pozisyonunda protonlanmış $(C_4H_6N)^+$ olan şeklidir. Pirol N-H pozisyonunda zayıf asidiktir ve pKa değeri 17,5'tir.

Pirol tolmetin ilacının bir öncüsüdür. N-Metilpirol, farmasötik kimyada bir yapı bloğu olan N-metilpirolkarboksilik aside öncülük eder (Harreus, 2005). Piroller ayrıca atorvastatin, ketorolac ve sunitinib gibi çeşitli ilaçlarda bulunur. Piroller, ışığa dayanıklı kırmızı ve karmin pigmentleri olarak kullanılır (Kaur ve Choi, 2015).

2.1.2. Sentezi

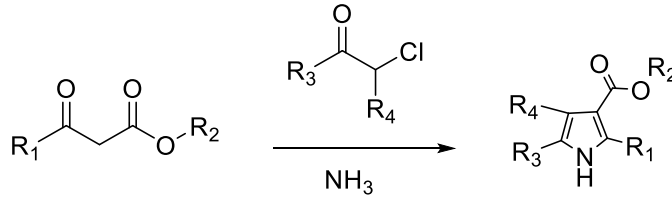
Pirol, endüstriyel olarak SiO_2 ve Al_2O_3 gibi katı asit gibi katalizörlerin varlığında furanın amonyakla tepkimesinden meydana gelir (Harreus, 2005).



Şekil 1: Furandan pirol sentezi

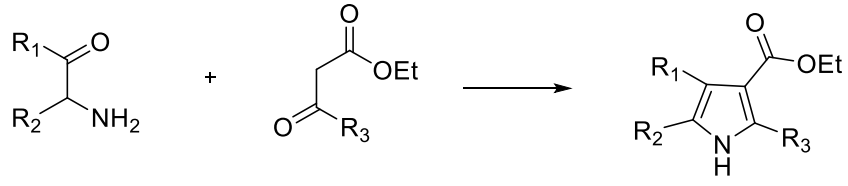
Ayrıca literatürde birçok bilim adamının kendi adını verdiği pirol sentezleri vardır. Bunlardan bir kaçını özetleyecek olursak;

Hantzsch pirol sentezi, üç komponentli sentez yöntemlerine örnek olarak verilebilir. Burada β -ketoesterler, α -haloketonlar ve amonyakın (veya primer aminler) reaksiyonu sonucu üç ya da dört sübstitüe piroller sentezlenebilir (Hantzsch, 1890; Feist, 1902).



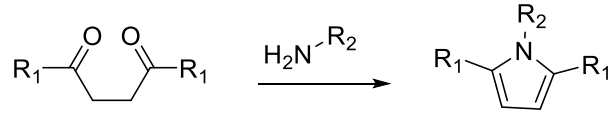
Şekil 2: Hantzsch pirol sentezi

Knorr pirol sentezi, bir α -amino keton veya bir α -amino- β -ketoesterin aktive edilmiş bir metilen bileşiği ile reaksiyonunu içerir (Knorr, 1884a; Knorr, 1886b; Knorr ve Lange, 1902).



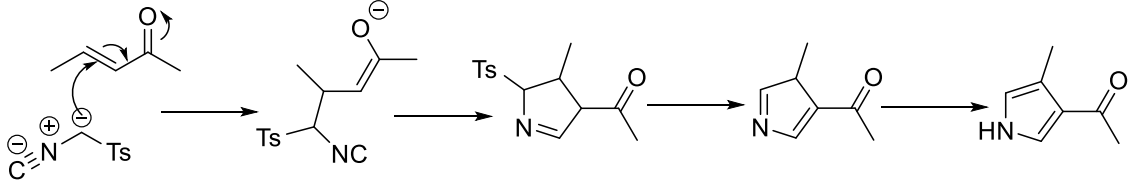
Şekil 3: Knorr pirol sentezi

Paal-Knorr pirol sentezinde, 1,4-dikarbonil bileşiği, amonyak veya bir primer amin ile reaksiyonu sonucu süstitüe edilmiş bir pirol sentezi meydana gelir (Knorr ve Paal, 1884).



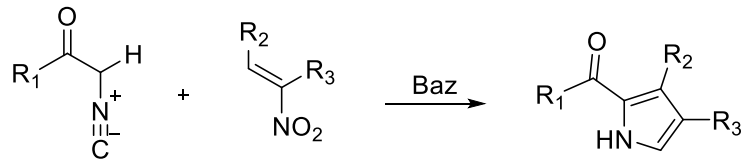
Şekil 4: Paal-Knorr pirol sentezi

Van Leusen reaksiyonu, baz varlığında ensiyonmetil izosiyanit (TosMIC) ile reaksiyona sokularak 5-endo siklizasyonu oluşturulur daha sonra tosil grubunu reaksiyon ortamından ayırarak 5 üyeli halka meydana gelir. Son adımda ise tautomerizasyon sonucu pirol halkası oluşur.



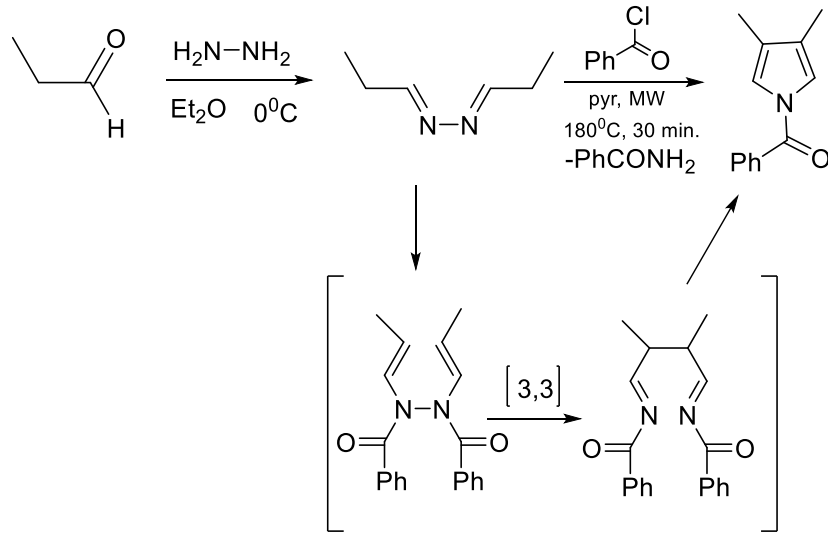
Şekil 5: Van Leusen reaksiyonu

Barton-Zard sentezi Van Leusen sentezine benzer bir şekilde devam eder. Bir izosiyanoasetat, nitroalken ile reaksiyona girer, nitro grubu eliminasyon ve tatomerizasyon sonucunda sentez tamamlanmış olur (Li, 2013).



Şekil 6: Barton-Zard sentezi

Robert Robinson ve Oskar Piloty için adlandırılan Piloty-Robinson pirol sentezinde aldehit ve hidrazin ile reaksiyon olur (Piloty, 1910; Robinson, 1918). Bir başka modifikasyonda, propionaldehid ilk önce hidrazin ile daha sonrada yüksek sıcaklıklarda benzoil klorür ile mikrodalga yöntemi ile reaksiyona sokulur (Milgram ve ark., 2007).



Şekil 7: Piloty-Robinson pirol sentezi

2.2. Pirazin Bileşiği Kimyası ve Sentezi

2.2.1. Pirazin bileşiği kimyası

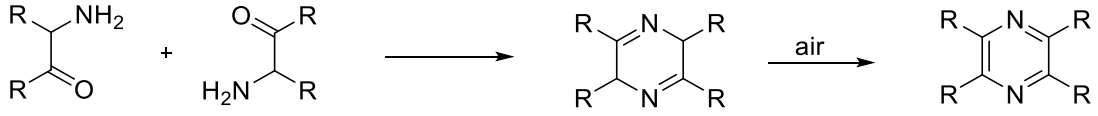
$\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2$ kimyasal formülü sahip heterosiklik aromatik organik bir bileşiktir. Pirazin, piridin, piridazin ve pirimidin'den daha az bazıktır. Fenazin gibi türevler, antitümör, antibiyotik ve diüretik aktiviteleri ile iyi bilinir.

Tetrametilpirazin (ligustrazin olarak da bilinir), süperoksit anyonunu süpürmek ve insan polimorfonükleer lökositlerinde nitrik oksit üretimini azaltmak için bildirilmiştir (Zhang, 2003).

2.2.2. Sentezi

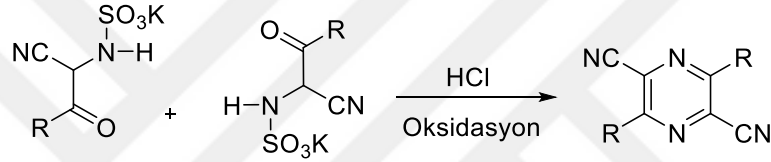
Pirazin ve türevlerinin organik sentezi için birçok yöntem mevcuttur. Bunlardan bazıları hala kullanımda olan en eski sentez reaksiyonları arasındadır.

Staedel-Rugheimer pirazin sentezinde 2-kloroasetofenon amonyak ile amino ketona reaksiyona sokulur, daha sonra yoğunlaştırılır ve daha sonra bir pirazin haline okside edilir (Staedel ve Rügheimer, 1876).



Şekil 8: Staedel-Rugheimer pirazin sentezi

Bir başka varyasyon Gutknecht pirazin sentezidir (1879) ve ayrıca bu self-kondensasyona dayanır, ancak alfa-ketoaminin sentezlendiği şekilde farklıdır (Gutknecht, 1879).



Şekil 9: Gutknecht pirazin sentezi

2.3. İmidazol Bileşiği Kimyası ve Sentezi

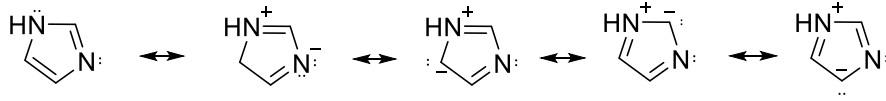
2.3.1. İmidazol bileşiği kimyası

İmidazol, C₃N₂H₄ formülüne sahip organik bir bileşiktir. Suda çözünür, hafif alkali bir çözelti üreten beyaz veya renksiz bir katıdır. Kimyada, bir diazol olarak sınıflandırılan ve bitişik olmayan azot atomlarına sahip olan aromatik bir heterosiklidir.

Birçok doğal ürün, özellikle alkaloidler, imidazol halkasını içerir. Bu halka sistemi, histidin ve ilgili hormon olan histamin gibi önemli biyolojik yapı bloklarında bulunur. Bazı antifungal ilaçlar, nitroimidazol antibiyotikler serisi ve sedatif midazolam gibi yapılarda bir imidazol halkası içerir (Karitzky, 1984; Gilchrist, 1985; Grimmett, 1997; Pozharskii ve ark., 1997; Brown, 1998).

Bir pirimidin halkasına kaynaştırıldığında, doğada en çok bulunan azot içeren heterosiklik olan purin oluşturur (Rosemeyer, 2004).

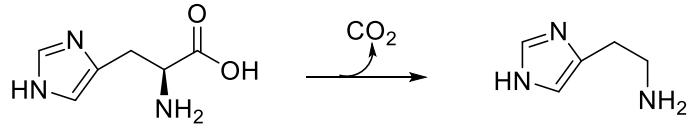
İmidazol düzlemsel 5 üyeli bir halkadır. Hidrojen azot atomuna bağlanabilme ihtimali olduğundan iki eşdeğer tautomerik formda bulunur. Oldukça polar bir bileşik olan imidazolün dipol momentı 3,67 D'lik bir değere sahiptir (Christen ve ark., 1981). Suda çözünürlüğü iyi olan yapının 6π elektronları içeren bir düzlemsel halkanın (protonlanmış nitrojen atomundan bir çift elektron ve halkanın kalan dört atomunun her birinden bir tanesi) mevcut haline bağlı olarak aromatik olarak sınıflandırılır. İmidazolün rezonans yapıları aşağıda gösterilmiştir (Şekil 10):



Şekil 10: İmidazolün rezonans yapıları

İmidazol amfoteriktir. Yani hem asit hem de baz olarak davranabilir. Asidik imidazolün pKa'sı 14.5'tur, bu da karboksilik asitlerden, fenollerden ve imitlerden daha az asidik iken, alkollere göre daha asidiktir. Asidik proton azota bağlı olanıdır. Deprotonasyon simetrik olan imidazol anyonunu verir. Bir baz olarak, konjugat asidinin pKa'sı (ikisi arasında karışıklığı önlemek için $pKBH +$ olarak atıfta bulunularak) yaklaşık 7'dir, bu da imidazolün piridin'den yaklaşık olarak altmış kat daha fazla bazik olmasını sağlar. Bazik bölge yalnız çiftli azottur (ve hidrojene bağlı değildir). Protonasyon simetrik olan imidazolium katyonunu verir.

İmidazol birçok önemli biyolojik moleküle dahil edilir. En yaygın olanı, bir imidazol yan zincirine sahip olan aminoasit histidin'dir. Histidin birçok protein ve enzimde bulunur. Hemoglobinin yapısında ve bağlanma fonksiyonlarında hayati bir rol oynar. İmidazol bazlı histidin bileşikleri, hücre içi tamponlamada çok önemli bir rol oynar (Hochachka ve Somero, 2002). Histidin, aynı zamanda yaygın bir biyolojik bileşik olan histaminle dekarboksile edilebilir. Histamin, alerjik reaksiyon sırasında üretildiğinde ürtikerlere (kovanlara) neden olabilir. Histidin ve histamin arasındaki ilişki aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 11: Histidin dekarboksilasyonu sentezi

İmidazol uygulamalarından biri, immobilize metal afinite kromatografisi (IMAC) içinde His-etiketli proteinlerin saflaştırılmasıdır. İmidazol, kromatografi kolonundaki boncukların yüzeyine bağlanan nikel iyonlarına bağlı etiketli proteinleri elemek için kullanılır. Fazla bir imidazol, His-etiketli proteinleri serbest bırakarak, His-etiketini nikel koordinasyonundan çıkartan kolondan geçirilir.

İmidazol birçok ilacın önemli bir parçası haline gelmiştir. Sentetik imidazoller birçok fungusit ve antifungal, antiprotozoal ve antihipertansif ilaçlarda bulunur. İmidazol, çay yapraklarında ve kahve çekirdeklerinde bulunan ve merkezi sinir sistemini uyaran teofilin molekülünün bir parçasıdır. DNA aktivitelerine müdahale ederek lösemi ile mücadele eden antikanser ilaç merkaptopurinde bulunur.

Klotrimazol dahil olmak üzere birtakım ikame edilmiş imidazoller, nitrik oksit sentazının seçici inhibitörleridir, bu da onları enflamasyonda, nörodejeneratif hastalıklarda ve sinir sisteminin tümörlerinde ilginç ilaç hedefleri haline getirir (Bogle ve ark., 1994; Castario ve ark., 2008). İmidazol farmakoforumun diğer biyolojik aktiviteleri, hücre içi Ca^{2+} ve K^+ akışlarının aşağı regülasyonu ve translasyonun başlatılması ile etkileşime ilişkindir (Khalid ve ark., 2005).

İkame edilmiş imidazol türevleri, birçok sistemik mantar enfeksiyonunun tedavisinde değerlidir (Leon, 2006). İmidazoller ketokonazol, mikonazol ve klotrimazol içeren azol antifungalleri sınıfına aittir.

Karşılaştırma için, bir başka azol grubu, flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol içeren triazollerdir. İmidazoller ve triazoller arasındaki fark, sitokrom P450 enziminin inhibisyon mekanizmasını içerir. İmidazol bileşiğinin N3'ü, ferrik sitokrom P450'nin heme demir atomuna bağlanırken, triazollerin N4'ü heme grubuna bağlanır. Triazollerin, sitokrom P450 için imidazollerden daha yüksek bir özgülüğe sahip oldukları gösterilmiştir, bu da onları imidazollerden daha güçlü kılar (Davis ve ark., 2009).

Bazı imidazol türevleri, böcekler üzerinde etki gösterir, örneğin sülconazol nitrat, yaygın olarak kullanılan giysiler güvesi *Tineola bisselliella* ile ekonazol nitrat gibi, keratin sindiren Avustralya halı böceği larvaları *Anthrenocerus australis* üzerinde güçlü bir anti-beslenme etkisi sergiler (Sunderland ve ark., 2014).

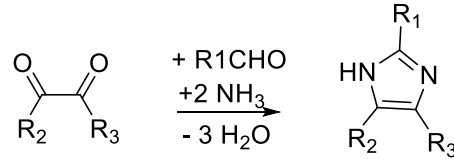
İmidazol, bakır gibi belirli geçiş metalleri üzerinde bir korozyon inhibitörü olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bakır korozyonunun önlenmesi, özellikle bakırın iletkenliğinin korozyona bağlı olarak azaldığı sulu sistemlerde önemlidir. İmidazoller ayrıca, zeolitleri sentezlemek için organik yapı yönlendirici maddeler olarak da kullanılabilir.

Endüstriyel ve teknolojik önemi olan birçok bileşik, imidazol türevlerini içerir. Termotabil polibenzimidazol (PBI), bir benzen halkasına kaynaşmış ve bir benzene bağlanmış imidazol içerir ve bir alev geciktirici olarak işlev görür. İmidazol, fotoğraf ve elektronik için kullanılan çeşitli bileşiklerde de bulunabilir.

İmidazol halkasının katyon içinde olduğu imidazol tuzları imidazolium tuzları (örneğin imidazolyum klorür) olarak bilinir. Bu tuzlar, imidazolün azotundaki protonasyon veya süstitüsyondan oluşur. Bu tuzlar, stabil karbenlere iyonik sıvılar ve öncüler olarak kullanılmıştır. Bir deprotonlanmış imidazolün bir anyon olduğu tuzlar da iyi bilinmektedir; Bu tuzlar imidazolatlar (örneğin, sodyum imidazolat, $\text{NaC}_3\text{H}_3\text{N}_2$) olarak bilinir.

2.3.2. Sentezi

İmidazol ilk kez 1858 yılında Alman-İngiliz kimyacı Heinrich Debus tarafından bildirilmiş olmasına rağmen, çeşitli imidazol türevleri 1840'lı yılların başlarında keşfedilmiştir. Glioksal, formaldehit ve amonyakın, imidazol (başlangıçta olduğu gibi, glioksalin) oluşturması için yoğunlaştığı gösterilmiştir (Debus, 1858). Bu sentez, nispeten düşük verimler üretirken, hala C-ikameli imidazollerin üretilmesinde kullanılır (Şekil 12).

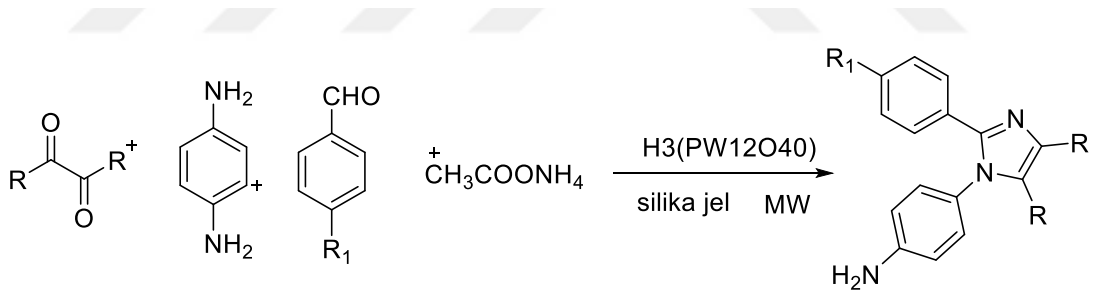


Şekil 12: Glioksal, aldehit ve amonyaktan imidazol sentezi

İmidazol, çeşitli yöntemler ile sentezlenebilir. Bu sentezlerin birçoğu, reaktantlar üzerindeki fonksiyonel grupları değiştirerek ikame edilmiş imidazollere de uygulanabilir. Bu yöntemler genellikle reaktif bileşenlerin sayısına göre kategorize edilir.

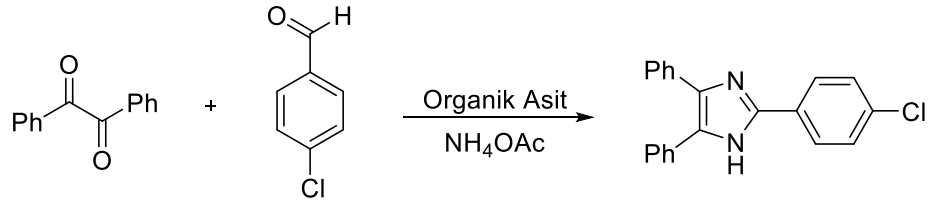
Ayrıca literatürde imidazol halkası içeren yapıların sentezi ile birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları kısaca özetlenecek olursa;

p-fenilendiamin ile aril diketon karışımı, benzaldehid türevleri ve amonyumasetat varlığında silika jel ile Tungstofosforik asit mikrodalga reaksiyonunda 15 dakikada 1,2,4,5-tetrasüstitüe imidazol türevleri sentezlenebilmektedir (Zhang ve ark., 2016).



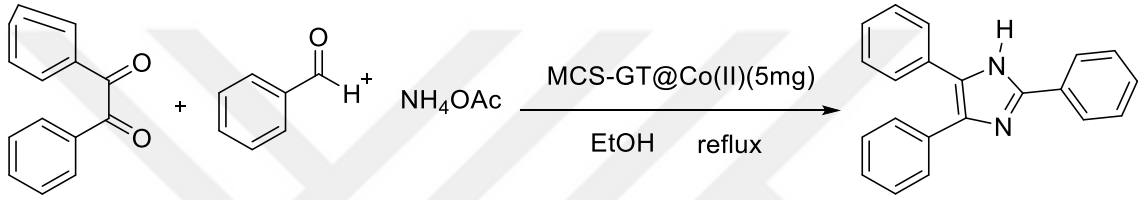
Şekil 13: 2,4,5-tetrasüstitüe imidazol türevleri sentezi

Aromatik aldehit ile üre karışımı, etil asetoasetat ve malik asit önceden 10 dakika süreyle bir yağ banyosunda ısıtılıp sonra mikrodalga reaksiyonunda 5 dakikada 2,4,5 trisüstitüe imidazol türevleri sentezlendiği rapor edilmiştir (Limbraj ve ark., 2017).



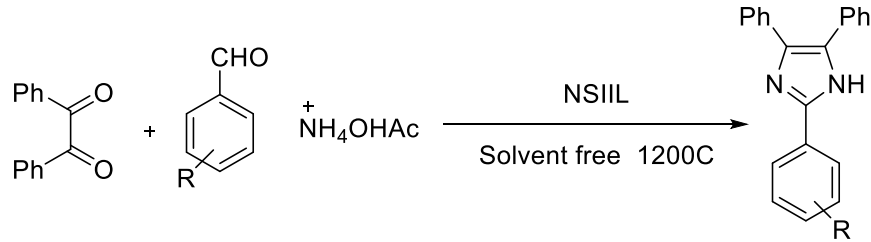
Şekil 14: 2,4,5-trisübsitüe imidazol türevleri sentezi

Bir başka çalışmada Benzil ile aldehit, amonyum asetat karışımı ve aromatik amin varlığında katalizör eşliğinde ve çözücü olarak etanol kullanılarak 2,4,5-trisübsitüe imidazol türevleri sentezlenmiştir (Harminder ve Jaspreet, 2017).



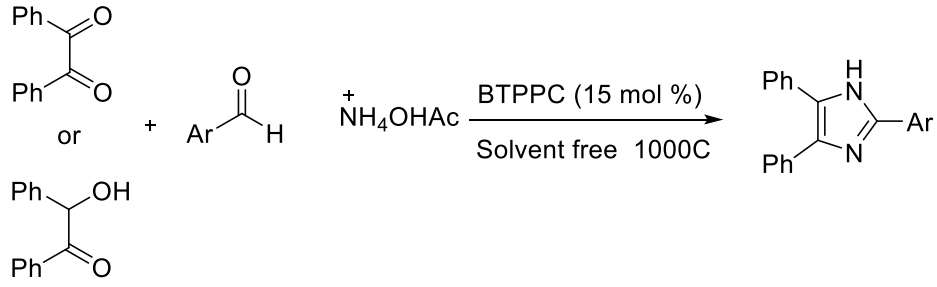
Şekil 15: 2,4,5-trisübsitüe imidazol türevleri sentezi

Benzil ile benzaldehit türevleri, amonyum asetat ve katalizör varlığında çözücü kullanılmadan 120⁰C de 2,4,5-trifenil-imidazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Heshmatollah ve ark., 2017).



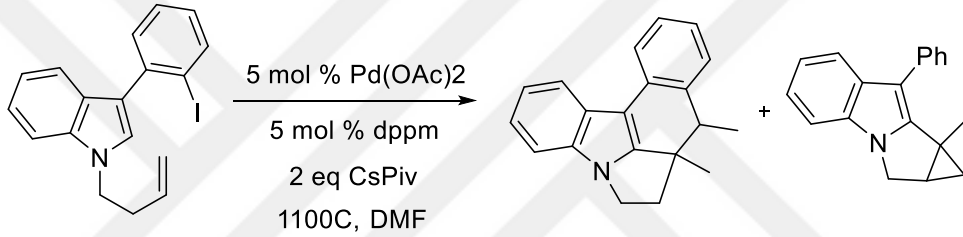
Şekil 16: 2,4,5-trifenil-imidazollerin sentezi

Katalizör kullanılan bu çalışmada benzaldehit karışımı ile amonyak kaynağı olarak benzil ve amonyumasetat varlığında çözücü kullanılmadan 100⁰C de 2,4,5-trisübsitüe imidazol türevleri sentezlenmiştir (Alikarami ve Amozad, 2017).



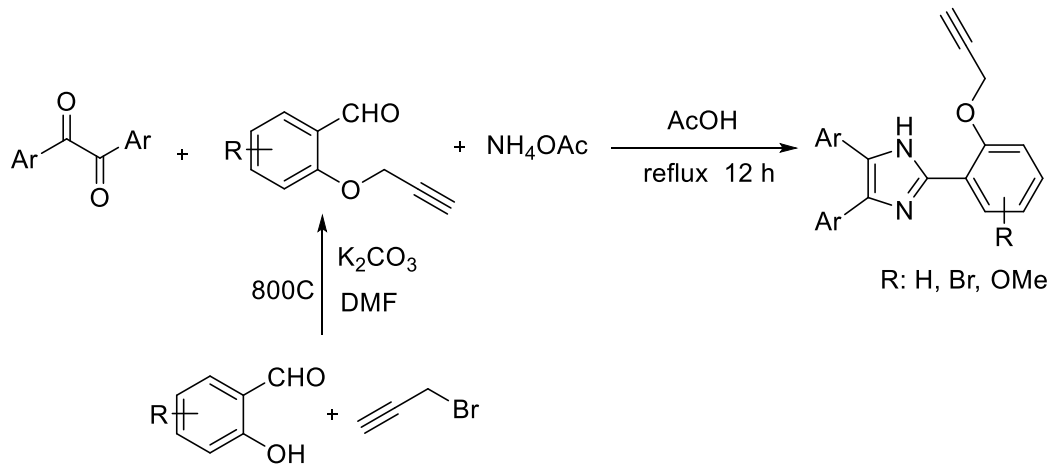
Şekil 17: 2,4,5-trisübstitüe imidazol türevleri sentezi

1-(but-3-en-1-yl)-3-(2-iodophenyl)-1H-indole bileşiği 0.5 mmol substrat, 5 mol% Pd (OAc)₂, 5 mol% dppm, 110 °C'de 4 mL DMF içinde yapılan çalışmada 2 farklı imidazol halkası içeren yapı elde edilmiştir (Huang ve Larock, 2009).



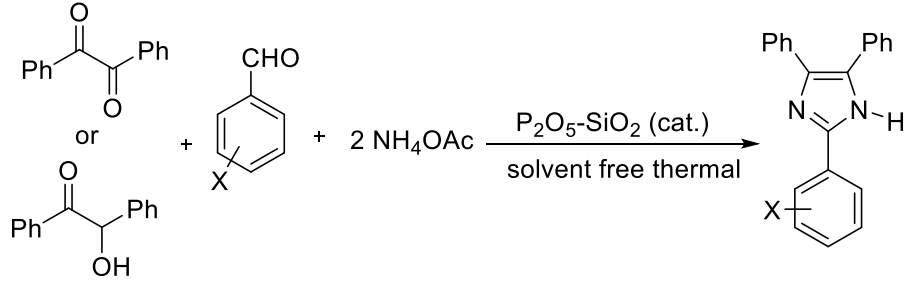
Şekil 18: Reaksiyon sonucu iki farklı imidazol türevi sentezi

Salisilaldehit ve proparjil bromür reaksiyonundan elde edilen benzaldehit türevleri ile benzil türevleri ve amonyum asetat, asetik asit varlığında 80 °C de 12 saat ısıtılarak imidazol türevi elde edilmiştir (Akbarzadeh ve ark., 2015).



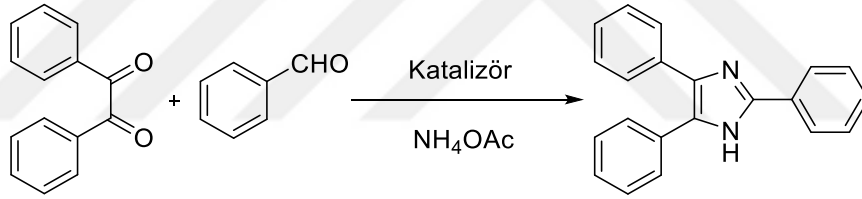
Şekil 19: Benzaldehit türevleri ile benzil türevlerinden imidazol türevi sentezi

Benzil veya benzoin ile aldehit ve P_2O_5/SiO_2 'ye amonyum asetat ilave edilerek solvent kullanmadan yağ banyosu içerisinde oda sıcaklığında sonra 3 saat $100\text{ }^{\circ}C$ de reflux edilerek 2,4,5-trisübstitüe imidazol sentezlenmiştir (Shaterian ve ark., 2011).



Şekil 20: 2,4,5-trisübstitüe imidazol sentezi

Çalışmada benzil ile aldehit, amonyum asetat ile katalizör eşliğinde ve çözücü kullanmadan $80\text{ }^{\circ}C$ de 2,4,5-tetrasübstitüe imidazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Rafiee ve ark., 2013).



Şekil 21: 2,4,5-trisübstitüe imidazol türevlerinin sentezi

2.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

İmidazol halkası biyolojik öneme sahip bileşiklerin en temel gruplarından biridir. İmidazol halkası içeren biyolojik öneme sahip çok fazla bileşik sentezlenmiştir. İmidazol türevleri antifungal, antibakteriyel, antikanser, antimaleryal v.b aktiviteler gösterebilmektedir. Bugüne kadar imidazol ve mono-N-alkillenmiş imidazol çekirdeği içeren birçok ilaç ve ilaç adayı izomer sentezlenmiştir. İmidazol türevi bazı ilaçlar ve ilaç adayı türevler;

- İpronidazole (Butler ve ark. 1967) anti-protozoal ajanı
- Nimorazol (Gibaldi ve ark. 1970) antimikrobiyal
- Miconazole (Godefroi ve ark. 1969) antifungal ajanı

- Cimetidine (Durant ve ark. 1977) ülser tedavisinde
- Dazadrol (Walter ve ark. 1970) antideprasan
- Cimicoxib (Almansa ve ark. 2003) antiinflammatuar

Bunun yanı sıra hem pirrol halkası içeren bileşikler (Menges et al., 2013) hem de pirazin halkalı (Seitz et al., 2002) heterosiklik bileşikler çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktivitelere sahip olmaları sebebiyle ilaç ve tarım endüstrisinde geniş bir uygulama alanına sahiptirler.

Kanser, kardiyovasküler hastalıklar, iltihap ve üreme hastalıkları gibi kronik hastalıkların çoğunluğu, reaktif oksijen ve azot bileşiklerinin sebep oldukları oksidatif stres ile ilintilidirler. Serbest radikaller insan metabolizmasının doğal bir ürünü olup, oldukça yüksek derecede stabil olmayan yapılardır. Bu bileşikler vücut içinde oluşturulduğu gibi aynı zamanda çevresel faktörler, sigara, pestisitler, kirlilik ve radyasyon gibi dış faktörler sonucu açığa çıkmaktadırlar. Serbest radikaller vücudun temel molekülleri olan DNA, lipit ve proteinler ile kolaylıkla etkileşime geçebilmektedirler. Serbest radikaller bir elektron veya hidrojen atomunun kendilerine aktarılması sayesinde etkisiz hale getirebilmektedirler. Bundan dolayı, bu hastalıkların tedavisi veya önlenmesinde antioksidan bileşikler önem taşımaktadırlar. Antioksidanlar serbest radikallerin süpürülmesi ve oksidatif stresin (reaktif bileşikler ve antioksidan koruma sistemi arasındaki dengesizlikten dolayı, oksidatif hasarın aşırı biçimde artması) azaltılmasını sağlayarak, okside olmuş materyallerin oksidasyonlarının önlenmesi, inhibisyonu veya ertelenmesini sağlayan bileşikler olarak tanımlanmaktadır (Dai ve Mumper, 2010). Başka bir ifade ile antioksidan bileşikler oksidatif hasar (reaktif bileşikler tarafından hücre ve dokularda görülen hasar) karşı biyolojik bir hedefi koruyan veya hedef bir moleküldeki oksidatif hasarı erteleyen, önleyen veya uzaklaştıran herhangi bir maddeye denir (Halliwell, 2011).

2.4.1. Antioksidan Aktivitesi Tayin Metodları

Serbest radikallerin en dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron bulunmaktadır. Serbest radikaller, radikal olmayan bir atom ya da moleküle elektron ilavesi ya da elektron kaybı sonucu meydana gelirler. Serbest radikalleri

oluşturan kaynaklar; küçük moleküllerin otooksidasyonu, bazı enzimlerin katalitik döngüsü, mitokondriyal elektron transferi gibi iç kaynaklar ve hava kirliliği, radyasyon, ozon, fosil yakıtlar, UV ışınları, tarım ilaçları, enfeksiyon, sigara dumanı, travma, stres gibi dış faktörlerdir (Lee ve ark., 2004).

Serbest radikaller ve oluşturdukları radikalik reaksiyonlar biyolojik sistemlerde önemli yer tutmaktadır. Oksijene bağlı yaşamını sürdüren sistemlerde çeşitli etkilere bağlı olarak metabolik faaliyetler sonucu sürekli reaktif oksijen türleri oluşabilmektedir. Reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasarlardan korunmasında insan vücudu hücre bileşenleri birden fazla endojen savunma mekanizmalarına sahiptir. Fakat bu savunma sistemi yani hücrel antioksidan düzeyi, reaktif oksijen düzeylerine karşı yetersiz kalması ya da reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi sonucu, toksik bir etkinin başlamasına neden olur. Reaktif oksijen türlerinin üretiminin aşırı artması veya antioksidan savunmanın azalmasından dolayı her iki sistemin dengesizliği oksidatif strese yol açmaktadır. Serbest radikaller nötralize edilmediği zaman, hücrenin protein, lipid, nükleik asit ve DNA gibi birçok önemli hücre bileşeniyle reaksiyona girerek bu bileşenlerin yapılarına zarar vererek hücre ölümü ve doku hasarlarına dolayısıyla kalp-damar hastalıkları, kanser, katarakt, bağışıklık sisteminde zayıflama, diyabet, inflamasyon, gut, solunum sistemi hastalıkları, sindirim sistemi hastalıkları, ile Alzhemier, Parkinson ve Şizofreni gibi nörodejeneratif hastalıklara sebep olmaktadır (Moldovan, 2004).

Oksidatif stresle ilgili hastalıkları önleyebilen antioksidanlar, son yıllarda çok önemli bir konu haline gelmiştir. Antioksidan kapasiteyi ölçmeyi amaçlayan birçok metod bulunmaktadır. Bu metodlar kimyasal reaksiyonlarına göre başlıca iki gruba ayrılırlar: Bunlardan birincisi ‘Hidrojen Atom Transferini’ (HAT) temel alan analizler, ikincisi ise ‘Tekli Elektron Transferini’ (SET) temel alan analizlerdir. HAT reaksiyon mekanizmasına dayalı başlıca analizler oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAC) ve radikal-tutuklama antioksidan parametresi (TRAP)’dir. SET reaksiyon mekanizmasına dayalı başlıca analizler ise, Troloks eşitliği antioksidan kapasitesi yöntemi (TEAC; ‘ABTS’), demir iyonlarını indirgeme antioksidan kapasitesi (FRAP) ve DPPH (% serbest radikal yakalama aktivitesi) yöntemi ve toplam fenolik madde miktarı analizi için Folin-Ciocalteu yöntemidir (Prior ve ark., 2005).

HAT-Temelli Metodlar

Bu metodlarda peroksil radikali üretmek için bir radikal başlatıcı kullanılır. Ortama eklenen antioksidanlar radikaller ortamdaki substrat ile yarışır. Antioksidandan, peroksil radikalına bir hidrojen atomunu transfer eder. Böylece peroksil radikali ve hedef molekül arasındaki reaksiyon inhibe edilir veya geciktirilir (Huang ve ark., 2005).

Oksijen Radikalini Absorplama Kapasitesi Metodu (ORAC)

Kimyasal bileşiklerin antioksidan aktivitesini ölçmek için kullanılan bu metotta peroksil radikal başlatıcısı olarak AAPH kullanılır. Oksidasyon sonucu oluşan peroksil radikallerinin, antioksidan madde tarafından inhibe edilmesi ölçülür. Hidrojen atomu antioksidan madde tarafından radikale transfer edilir. Peroksil radikalleri floresans bir madde (prob) ile reaksiyon vererek floresans özellikte olmayan bir ürün oluşturur. Floresans spektrofotometre ile miktar tayini yapılır. Antioksidan kapasitesi zamanla bu oluşan ürünün oranında ve miktarındaki azalma ile belirlenir (Prior ve ark., 2005). Bu metotta AAPH, fluoressen fluoresansında azalmaya neden olur. Reaksiyon ilerledikçe fluoressen tüketilir. Antioksidan varlığında AAPH radikalleri giderilir ve fluoressen azalması inhibe edilir. ORAC değerleri genellikle Troloks eşdeğer olarak rapor edilir. Farklı derişimdeki Troloks standartları kullanılarak kalibrasyon eğrisi elde edilir.

ET-Temelli Metodlar

Bu metodların esası elektron transferine (ET) dayanır. Fe^{+3} gibi bir oksidan tarafından yükseltgenmesi sonucunda bir elektron antioksidandan oksidana transfer edilir, bu da oksidanın renk değişimine neden olur. Oluşan renk değişimin derecesi antioksidan derişimiyle orantılıdır.

Folin Ciocalteu (FCR) Metodu: Toplam Fenol Metodu

Bu metod başlangıçta her ne kadar proteinlerde fenol grubu içeren tirozin kalıntısı ile Folin- Ciocalteu ayıracının etkileşiminden dolayı protein analizi için düşünülmüşse de, daha sonraları FCR metodu genişletilerek doğal ürünlerde toplam fenolik madde ölçümü için kullanılmıştır. Temel mekanizması oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarına dayandığından dolayı antioksidan kapasite metotlarından biri olarak

kullanılmaktadır (Huang ve ark., 2005; Prior ve ark., 2005). FCR Cu^+ , C vitamini gibi fenolik olmayan bileşikler tarafından da indirgenmediği için fenolik bileşiklere spesifik değildir. Bu metot basit, duyarlı ve kesinliği yüksek bir metottur.

Demir (III) İndirgeyici Antioksidan Aktivite (FRAP)

Bu metotta düşük pH'da Fe(III) (ferrik) tripiridiltriazin (Fe^{3+} -TPTZ) antioksidanların etkisiyle ferröz kompleksine (Fe^{2+} -TPTZ) indirgenir. Oluşan kompleksin 593-600 nm'de absorbansı ölçülür. Böylece elektron vermenin antioksidanların toplam indirgeme kapasitesiyle lineer olduğu varsayılır. Bu yaklaşımın dezavantajı, metod okside olabilen bir substrat içermediğinden antioksidanların koruyucu özellikleri hakkında bilgi sağlamamasıdır (Huang ve ark., 2005).

2.4.2. Enzim İnhibisyonu

Alfa-amilaz aktivitesi

Alfa-amilaz enzimi sindirim sisteminin anahtar enzimlerinden birisi olup ilk sindirimin gerçekleştiği ağız kısmındaki polisakkaritlere etki ederek onları disakkarit veya oligosakkaritlere dönüştürmekte ve müteakiben bu şekerler ince bağırsağın epitelyumunda bulunan α -glukozidaz enzimi tarafından glikoza dönüştürülmektedir. Diyabet hastalığının oluşum sebeplerinden birisi α -amilaz ve α -glukozidaz enzimlerin faaliyetleri neticesinde artan kan glukoz düzeyidir (Apostolidis ve ark., 2006; Mentreddy, 2007). Tip-2 diyabet hastalığının tedavisinde kullanılan akarboz, miglitol ve vogliboz, ilaçları α -amilaz enzimlerinin inhibisyonları üzerinde oldukça etkili olmakla beraber, karaciğer, göğüs ağrısı, gaz, ishal, mide ve bağırsak rahatsızlıkları gibi çeşitli yan etkilere neden olmaktadır (Shobana, 2009; Sudha ve ark., 2011). Bu ilaçları kullanan diyabet hastalarının yaklaşık olarak % 20'sinde, şişkinlik, karın ağrıları, ishal ve gaz sıklığı gibi yan etkilerden dolayı tedavi durdurulmuştur (Chiasson ve ark., 2002). Bundan dolayı güvenli, yan etkisi olmayan veya ihmal edilecek düzeyde olan etkili α -amilaz enzim inhibitörlerinin keşfedilmesi oldukça önem arz etmektedir.

Pankreatik lipaz

Lipidlerin çoğunluğu trigliserid (% 90-95) şeklinde ağız yoluyla alınmakta ve minimal düzeyde ağızda hidroliz edilmektedir. Mideye geçen lipidlerin (%10-30) gastrik lipaz ve geriye kalan lipidler ise (%50-70) onikiparmak bağırsağında bulunan pankreatik lipaz enziminin hidrolizi neticesinde monogliserid ve yağ asitlerine dönüştürülmektedir. Artan yağ asidi seviyesi obezite hastalığının en temel sebeplerinden (Garza ve ark., 2011) olup yaşam kalitesinin azalmasına ve ölümlere yol açabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2008 yılında yaklaşık olarak 300 milyon obez hastası bulunmakta ve bu rakam gün geçtikçe artmaktadır (WHO, 2014). Obezite tedavisinde dünya genelinde en etkili bir şekilde kullanılan Orlistat ilacı aynı zamanda etkili bir gastrik ve pankreatik lipaz inhibitörü olup lipazların aktif bölgesi ile kovalent bir bağ oluşturup, trigliserit absorpsiyonunu azaltmaktadır. Bununla beraber orlistatın sıvı dışkı, yağda eriyen vitamin eksiklikleri, idrar tutamama ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi oldukça ciddi yan etkileri bulunmaktadır (Kaila and Raman, 2008).

Beta-Glukuronidaz

Beta-gluuronidaz enzimi vücut tarafından üretilen beta-glukuronid konjugatlarının hidrolizlerini katalize eden bir enzimdir. Beta-glukuronidaz enzimi inhibitörleri glukuronidasyon sonrası toksik bileşiklerin karsinojenik etkilerini azaltan bir enzim olup, önemli bir hepatoprotektif ajanlardır (Kim ve ark, 2005).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylerimizde kullanılan başlıca kimyasal maddeler, Merck, Sigma Aldrich, Fluka ve Alfa Easer gibi firmalardan ithal edilen özel reaktifler olup, analitik saflıktadırlar. Reaksiyon ortamında ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan benzen, toluen, etil alkol, THF v.b. organik çözücüler ise laboratuvarımızda çeşitli işlemlerle saflaştırılarak kullanıldı.

3.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar

Nükleer Magnetik Rezonans ($^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$) spektrumları Agilent 400 MHz cihazı üzerinden, içerisinde referans miktarda TMS bulunan CDCl_3 ve DMSO çözücülerini kullanılarak alınmıştır. Kimyasal kaymalar (δ) ppm birimi ile verilmiştir. İnfrared spektrumları fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresi (FTIR) cihazı üzerinden alınmıştır. Bant genişlikleri cm^{-1} cinsinden verilmiştir. İnce tabaka kromatografisi (TLC) için Merck marka 0.25 mm silika jel ile kaplı 20×20 cm çapındaki tabaklar kullanılmıştır. Tezde yer alan bileşiklerin adlandırılmasında Chem Draw 11.0 programı kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi ve bazı hassas reaksiyonlar için kullanılan yüksek saflıktaki çözücülerin saflaştırılması için organik çözücülerin saflaştırılması ile ilgili kaynak kitaplar kullanılmıştır.

3.3. Kimyasal Çalışmalar için Kullanılan Metotlar

Kimyasal reaksiyonların gidişini belirleyen en önemli parametreler; sıcaklık, zaman, konsantrasyon, çözücünün cinsi, katalizör, reaktiflerin yapısı ve aktifliğidir. Çalışmalarımızda her bir reaksiyon için bu parametreler göz önüne alınarak, defalarca yapılan denemelerle, en ideal reaksiyon şartları belirlenmiştir.

Genelde bütün reaksiyonlar, organik kimya preparatif çalışma metotlarına göre, kurutma başlıklı geri soğutucu altında, uygun çözücülerde reaktiflerin kaynatılmasıyla ve belirtilen parametreler göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonların yürüyüşü ve sentezlenen ürünlerin saflığı ince tabaka kromatografisi (TLC) ile takip ve kontrol edilmiştir. Elde edilen yeni bileşiklerin NMR spektrumlarının

alınması için standart TMS bileşiğine sahip farklı türde döteryumlu çözücüler kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise; elementel analiz, IR, ¹H-NMR ¹³C-NMR spektro fotometresinden faydalanılmıştır. IR ve NMR spektrumlarının değerlendirilmesinde IR ve NMR korelasyon tabloları, literatür bilgileri ve bazı yardımcı kitaplardan faydalanılmıştır.

3.4. Biyolojik Çalışmalar için Kullanılan Metotlar

3.4.1. Antioksidan kapasitesinin belirlenmesi

Ferrik indirgeme antioksidan gücü (FRAP) deneyi

Numunelerin ferrik indirgeme kapasitelerinin belirlenmesi işlemi, Dalar ve Konczak (2013) metoduna göre yürütülecektir. Öncelikli olarak; 300 mmol/l'lik asetat tamponundan 10 ml, 20 mmol/l'lik FeCl₃'ten 10 ml ve 10 mmol/l'lik TPTZ solüsyonundan 1 ml içeren FRAP reaktif solüsyonu hazırlanacaktır. Numunelerden 10 µl, 96 havuzlu mikrotablaya eklendikten sonra üzerine 200 µl FRAP reaktif solüsyonu eklenecektir. 15-20 sn. kadar çalkalayıcıda bekletildikten sonra, 8 dk. boyunca inkübe edilmiştir. Daha sonra, spektrofotometre kullanılarak 600 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirilmiştir. Numunelerin total indirgeme kapasitesi, Fe²⁺'nin standart eğrisi ve standardize edilmiş kontrol kullanılarak, µmol Fe²⁺/g kuru ağırlık olarak hesaplanacaktır. Analiz işlemleri en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

Oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAC) deneyi

Oksijen radikal süpürme kapasitesinin belirlenmesi işlemi, Dalar ve Konczak (2013)'e göre gerçekleştirilmiştir. İlk olarak; fosfat tamponu (75 mM, pH:7.0) kullanılarak, floresin (120 nM) ve AAPH [(2,2-azobis(2-metilpropionamid) dihidroklorid)] (360 mM) hazırlanmıştır. 96 havuzlu mikrotablaya, kontrol ve fosfat tamponu ile seyreltilmiş numunelerden 20 µl eklenmiş ve +37 °C'ye ayarlanmış bir floresens spektrofotometreye yerleştirilmiştir. Daha sonra, 120 µl floresin mikrotablaya eklenmiştir. Bunu müteakip, 20 µl AAPH mikrotablaya eklenmiş ve floresens ölçümleri

başlatılmıştır. Floresens sıfırlanmaya ve kinetik eğri oluşturuluncaya kadar dakikada bir floresens (eksitasyon dalga boyu 495 nm ve emisyon dalga boyu 515 nm) ölçümleri kaydedilmiştir. Kinetik eğrinin altındaki bölge hesaplanacak ve kontrol örneği kullanılarak standardize edilmiştir. Tüm ölçümler en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Numunelerin oksijen radikali absorban kapasiteleri Troloks'un standart eğrisi kullanılarak, µmol Troloks eşdeğeri/g kuru ağırlık olarak belirlenmiştir.

3.4.2. Enzim İnhibisyonu Aktiviteleri

α-Amilaz enzimi inhibisyon aktivitesinin belirlenmesi

Numunelerin α-amilaz enzimini inhibisyon aktivitesinin belirlenmesi işlemi Matsui vd. (2001)'na göre gerçekleştirilmiştir. Deney Tip 1-A: DFP ile muamele edilmiş porsin pankreasından elde edilmiş α-amilaz enzimi ve lügol solüsyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Deneyde tampon çözelti olarak fosfat tamponu (Ph:6.9) kullanılmıştır. Deney, nişasta örneği ve fosfat tamponu kullanılarak, deney materyalinin oda sıcaklığında mikropalakaya yerleştirilmesi ile başlatılmıştır. Daha sonra, fosfat tamponu ve α-amilaz enzimi mikropalakaya yerleştirilmiş ve karışım homojenize edilerek 15 dakika bekletilmiştir. Tepkime, karışıma %0.1'lik HCl eklenmesi ile sonlandırılmıştır. Daha sonra, lügol solüsyonundan 100 µl eklenecek ve karışım homojenize edilmiştir. Nişasta konsantrasyonunda, α-amilaz enziminin aktivitesinden dolayı meydana gelen düşüş, spektrofotometre kullanılarak 660 nm'de absorban ölçümü yapılarak tespit edilmiştir. α-amilaz enzimini inhibisyon etkisi, aşağıdaki formül kullanılarak tespit edilmiştir.

$$\text{İnhibisyon (\%)} = [(A_{CB}-A_C) - (A_{SB}-A_S)] / (A_{CB} - A_C) \times 100.$$
 (A_{CB} : Enzim eklenmemiş kontrol, A_C : Kontrol, A_{SB} : Enzim eklenmemiş örnek, A_S : Enzim eklenmiş örnek).

Numunelerin inhibisyon etkisi IC50 (maksimum inhibisyonun %50'sini gösteren değer) hesaplanarak tespit edilecektir. Pozitif kontrol olarak, uluslararası kabul gören α-amilaz inhibitörlerinden Akarboz kullanılacaktır.

Pankreatik lipaz inhibisyon aktivitesi

Numunelerin pankreatik lipaz enzimini inhibe etme aktivitesinin belirlenmesi Dalar ve Konczak (2013)'e göre yapılmıştır. McIlvaine tamponu içinde çözdürülecek olan enzim ve numuneler 20 dakika süreyle homojenizasyon için sonike edilmiş ve enjektör yardımı ile 0.45 µm'lik hidrofilik filtreden geçirilmiştir.

Deney numune ve 0.1 mmol 4-MUO (4-methylumbelliferyl oleate)'dan mikroplakaya eklenmesi ile başlatılmıştır. Karışıma pankreatik lipaz enzim solüsyonu eklenerek, homojenize edilmiştir. Daha sonra bu karışım 20 dakika süreyle +37 °C'de inkübe edilmiştir. Tepkime, 0.1 N HCl kullanılarak sonlandırılmıştır. Karışımın pH'sı, 0.1 M Sodyum sitrat'tan 2 ml eklenmesi ile 4.3'e ayarlanmıştır. Daha sonra bu karışımda, pankreatik lipaz enziminin açığa çıkardığı 4-metilumbelliferonun miktarı, floresens spektrometre yardımı ile florometrik olarak ölçülmüştür. Numunelerin pankreatik lipaz enzimini inhibisyon etkisi, aşağıdaki formül kullanılarak tespit edilmiştir.

$$\text{İnhibisyon (\%)} = [1 - (F_S - F_{SB}) / (F_C - F_{CB})] \times 100.$$
 (F_{CB} : Enzim eklenmemiş kontrol, F_C : Kontrol, F_{SB} : 4-MUO eklenmemiş örnek, F_S :Enzim eklenmiş örnek).

Numunelerin inhibisyon etkisi IC50 (maksimum inhibisyonun %50'sini gösteren değer) hesaplanarak tespit edilmiştir. Analiz işlemleri en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Pozitif kontrol olarak, uluslararası kabul gören pankreatik lipaz inhibitörlerinden Orlistat kullanılacaktır.

Beta-glukuronidaz enzim inhibisyon aktivitesi

Numunelerin beta-glukuronidaz enzimini inhibe etkisinin belirlenmesi işlemi Kim vd. (1999)'un metodunun mikroplakaya uyarlanmış şekli uygulanarak tespit edilmiştir. Öncelikle; fosfat tamponu içinde çözünen numuneler 20 dakika süreyle homojenizasyon için sonike edilmiş ve enjektör yardımı ile 0.45 µm'lik hidrofilik filtreden geçirilerek filtre edilmiştir.

Deney eşit miktardaki numune, enzim solüsyonu ve p-Nitrophenyl-β-D-glucuronide'nin karıştırılması ile başlatılmıştır. Su banyosunda 50 dk süreyle +37 °C'de bekletilen karışım sodyum karbonat eklenerek tepkime sonlandırılmış ve spektrofotometre yardımı ile 405 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirilmiştir.

Numunelerin beta-glukuronidaz enzimini inhibisyon etkisi, aşağıdaki formül kullanılarak tespit edilmiştir.

İnhibisyon (%) = $[(A_{CB}-A_C) - (A_{SB}-A_S)] / (A_{CB} - A_C) \times 100$. (A_{CB} : Enzim eklenmemiş kontrol, A_C : Kontrol, A_{SB} : Enzim eklenmemiş örnek, A_S : Enzim eklenmiş örnek).

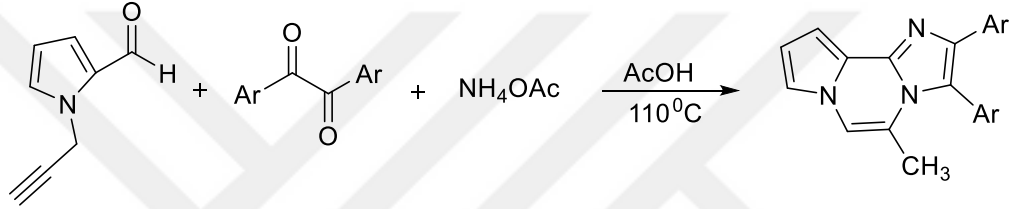
Numunelerin inhibisyon etkisi IC50 (maksimum inhibisyonun %50'sini gösteren değer) hesaplanarak tespit edilmiştir. Analiz işlemleri en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Pozitif kontrol olarak Silmarin kullanılmıştır



4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Bulgular ve Sentez

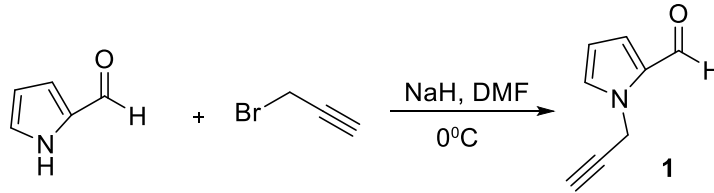
Sentez çalışmalarımız 1,2-dion bileşiklerinin sentezi yada satın alımıyla başlatıldı. Başlangıç reaktantlarımızdan olan pirol-2-karbaldehit literatüre uygun olarak sentezlendi. Üç komponentli bir reaksiyon ile pirol-2-karbaldehit, 1,2-dikarbonil türevleri ve amonyum asetat tek bir reaksiyon balonunda muamele edilerek trisiklik yapıda imidazo[1,2-a]pirolo[2,1-c]pirazin hedeflenen moleküllerin sentezleri gerçekleştirildi (Şekil 22).



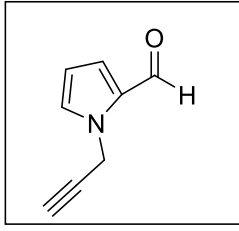
Şekil 22: Sentezi tasarlanan moleküllerin genel reaksiyon şeması

4.1.1. 1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirole-2-karbaldehit (1)

Halkalanma reaksiyonları için başlangıç molekülü olan 1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirole-2-karbaldehit bileşiğinin sentezi gerçekleştirilir. Bu sebeple pirol-2-karbaldehit (1 eq), DMF ortamında sodyum hidrür (1.6 eq) ile buz banyosunda reaksiyona tabii tutulur. 3 saat sonra propargil bromür (1.4 eq) ilave edilir ve oda sıcaklığında 3 saat karıştırılır. TLC ile kontrolü yapılan reaksiyon sonlandırılır ve kolon kromatografisi ile saflaştırılır (1/5 (etil asetat/n-hegzan)) (Şekil 23).



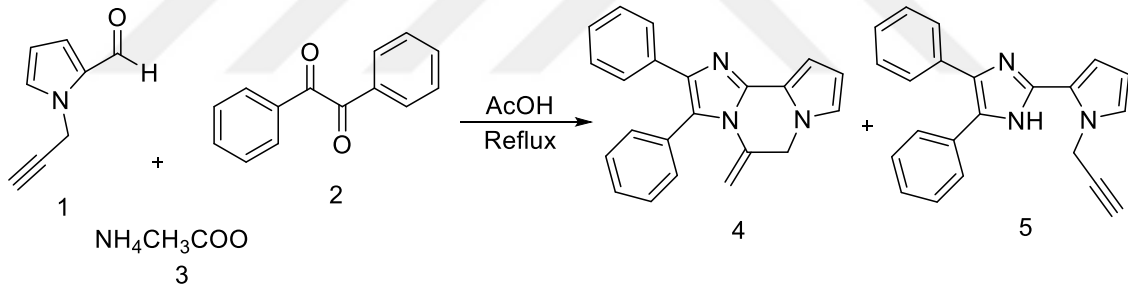
Şekil 23: 1 numaralı bileşiğin sentezi



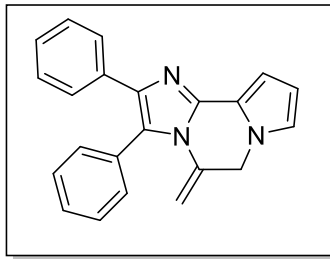
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.23 – 7.25 (m, 1H), 6.93 (dd, $J = 4.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 4.0, 2.6$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 179.5, 131.0, 130.4, 125.0, 110.1, 77.5, 74.4, 38.1.

4.1.2. 5-metilen-2,3-difenil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirolo[2,1-c]pirazin (4) ve 4,5-difenil-2-(1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-il)-1H-imidazol (5)

Hedeflenen moleküllerin sentezi için reaksiyon prosedürüne göre 2 nolu bileşik (1 eq) ile ve 3 nolu bileşiğin (5 eq) AcOH ile kaynama sıcaklığında reaksiyonu başlatılır. TLC ile kontrol edilen reaksiyon bir gün devam eder. 1 numaralı bileşik (1 eq) reaksiyona ilave edilir ve iki günün sonunda reaksiyon sonlandırılır. Ekstraksiyon yapılır ve çözücü uzaklaştırılır. Reaksiyonun sonucunda 4 ve 5 numaralı maddeler elde edilir. Kolon kromatografisi ile maddeler saflaştırılır (1/5 (etil asetat/n-hegzan)) (Şekil 24).

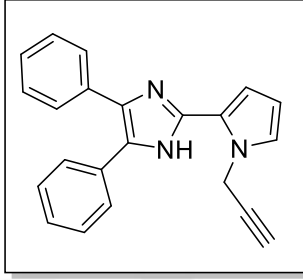


Şekil 24: 4 ve 5 numaralı bileşiklerin sentezi



Verim; %65 E.N; 100-106°C Renk; Krem katı. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.51-7.47$ (m, 3H, Ar-H), 7.43-7.39 (m, 3H, Ar-H), 7.39-7.37 (m, 2H, Ar-H), 7.29-7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.24-7.17 (m, 3H, Ar-H), 6.68 (dd, $J=1.48$ Hz, $J=3.79$ Hz, 1H, Ar-H), 6.73 (dd, $J=1.48$ Hz, $J=2.63$ Hz, 1H, Ar-H), 6.27 (dd, $J=2.63$ Hz, $J=3.79$ Hz, Ar-H), 4.78 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 140.3, 140.1, 134.0, 133.8, 130.5, 130.4, 129.0, 128.8, 128.5, 128.1,$

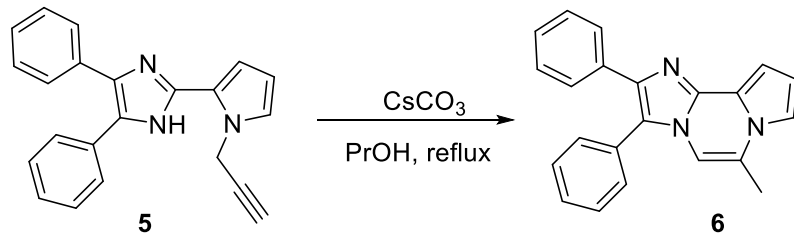
128.0, 127.6, 126.9, 121.7, 121.2, 110.2, 107.2, 105.7. 49.8. FTIR (ATR) cm^{-1} : 3057, 2924, 2310, 1697, 1597, 1448, 1392, 1242, 1172, 1112, 1024, 964, 867, 765, 692. LC/MS: (M+H) : C₂₂H₁₇N₃: Teorik: 324,1501, Bulunan:324,1495.



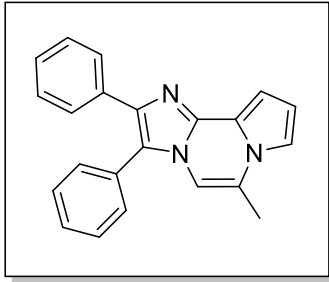
Verim %30; E.N; 268-278°C Renk; açık sarı katı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.64-7.51 (m, 4H, Ar-H), 7.38-7.33 (m, 4H, Ar-H), 7.31-7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.04 (dd, J=1.71 Hz, J=2.76 Hz, 1H, Ar-H), 6.49 (dd, J=1.71 Hz, J=3.73 Hz, 1H, Ar-H), 6.23 (dd, J=2.76 Hz, J=3.73 Hz, 1H, Ar-H), 5.47 (d, J=2.55 Hz, 2H, -CH₂-), 2.42 (t, J=2.55 Hz, 1H, -CH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 140.3, 128.6, 127.7, 127.4, 123.8, 109.9, 108.9, 108.7, 79.1, 73.4, 37.8. FTIR (ATR) cm^{-1} :3604, 3047, 2868, 2312, 1487, 1460, 1400, 1323, 1261, 1128, 1070, 1028, 966, 916, 839, 765, 694, 690. LC/MS: (M+H) : C₂₂H₁₇N₃: Teorik: 324,1501, Bulunan:324,1495.

4.1.3. 6-metil-2,3-difenilimidazo[1,2-a]pirolo[2,1-c]pirazin (6)

5 numaralı bileşik (1 eg) ve sezyum karbonat (1 eq) , propanol ortamında reaksiyonatabi tutuldu. 20 saatin sonunda reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve 6 numaralı bileşik saf elde edildi. Ekstraksiyon yapıp çözücü uzaklaştırıldı (Şekil 25).



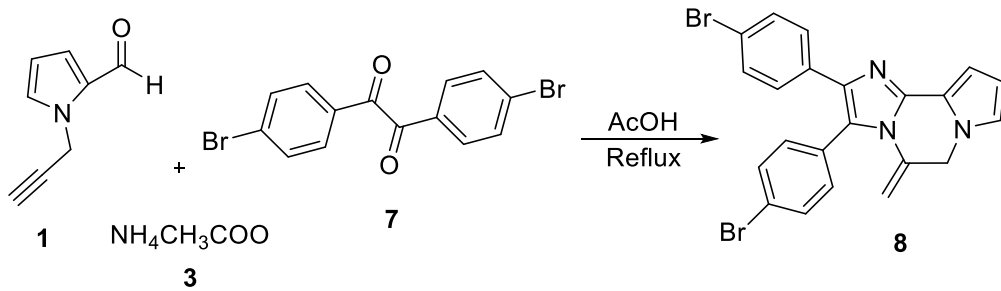
Şekil 25: 6 numaralı bileşiğin sentezi



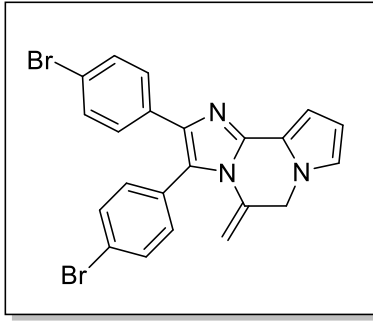
Verim; %54 E.N; 195-215°C Renk; koyu kahverengi katı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.52-7.48 (m, 3H, Ar-H), 7.48-7.41 (m, 4H, Ar-H), 7.22-7.13 (m, 4H, Ar-H), 7.08 (dd, J=1.43 Hz, J=2.64 Hz, 1H, Ar-H), 6.97 (bs, 1H, Ar-H), 6.64 (dd, J=2.64 Hz, J=3.78 Hz, 1H, Ar-H), 1.83 (d, J=0.86 Hz, 3H, -CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ= 132.6, 132.2, 129.2, 128.4, 128.0, 127.5, 126.7, 123.5, 119.8, 115.2, 112.3, 111.8, 102.9, 18.1. FTIR (ATR) cm⁻¹: 3597, 2922, 2852, 2312, 1678, 1598, 1442, 1377, 1259, 1070, 1024, 800, 692. LC/MS: (M+H) : C₂₂H₁₇N₃: Teorik: 324,1501, Bulunan:324,1495.

4.1.4. 2,3-bis(4-bromofenil)-5-metilen-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirolo[2,1-c]pirazin (8)

7 nolu bileşik (1 eq) ve 3 numaralı bileşiğin (5 eq) AcOH ile kaynama sıcaklığında reaksiyonu başlatılır. TLC ile kontrol edilen reaksiyon bir gün devam eder. 1 numaralı bileşik (1 eq) reaksiyona ilave edilir ve iki günün sonunda reaksiyon sonlandırılır. Ekstarksiyon yapılır ve çözücü uzaklaştırılır. Reaksiyonun sonucunda 8 numaralı madde elde edilir. Kolon kromatografisi ile maddeler saflaştırılır (1/5 (etil asetat/n-hegzan)) (Şekil 26).



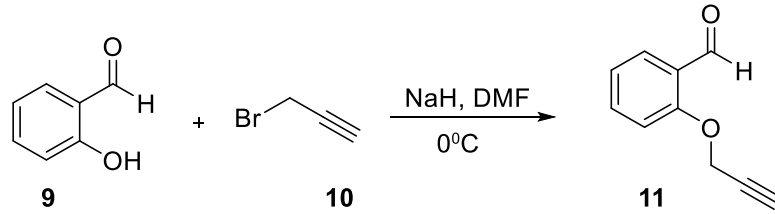
Şekil 26: 8 numaralı bileşiğin sentezi



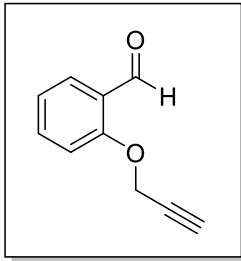
Verim %82; E.N; 188-195°C Renk; yeşil, katı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.57-7.54 (m, AA'BB' system, 2H, Ar-H), 7.36-7.32 (m, AA'BB' system, 4H, Ar-H), 7.23-7.19 (m, AA'BB' system, 2H, Ar-H), 6.89 (dd, J=1.46 Hz, J=3.77 Hz, 1H, Ar-H), 6.75 (dd, J=1.46 Hz, J=2.60 Hz, 1H, Ar-H), 6.28 (dd, J=2.60 Hz, J=3.77 Hz, 1H, Ar-H), 4.84 (d, J=1.78 Hz, 1H, =CH), 4.79 (bs, 2H, -CH₂-), 4.30 (d, J=1.78 Hz, 1H, =CH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 133.9, 132.5, 131.9, 131.3, 129.2, 124.1, 122.9, 121.5, 121.4, 121.1, 111.3, 107.6, 106.2, 49.7. FTIR (ATR) cm⁻¹: 2924, 2312, 1658, 1598, 1490, 1340, 1261, 1178, 1070, 1008, 831, 800, 717. LC/MS: (M+H) : C₂₂H₁₅Br₂N₃: Teorik: 479,9711, Bulunan: 479,9705.

4.1.5. 2-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehit (11)

9 nolu bileşiğe (1 eq) DMF ilave edildi ve buz banyosu içerince konulup reaksiyon başlatıldı. NaH (1.6 eq) yavaş yavaş ilave edildi. 3 saat sonunda 10 numaralı bileşik (1.4 eq) ilave edildi. 12 saat sonra TLC ile reaksiyon kontrol edildi ve sonlandırıldı. Ekstraksiyon yapıp çözücü uzaklaştırıldı. 11 numaralı bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılıp elde edildi (1/6 (etil asetat / n-hegzan)) (Şekil 27).



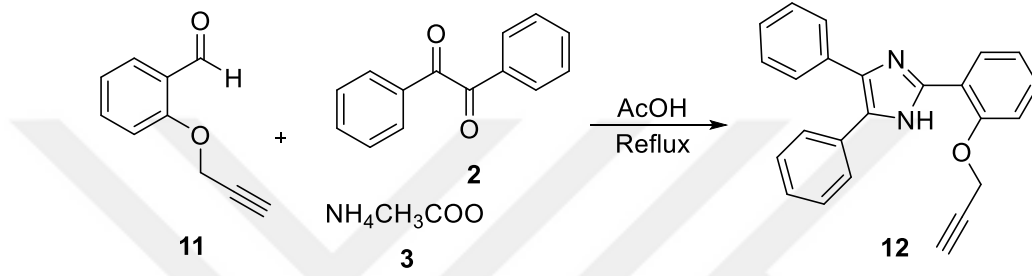
Şekil 27: 11 numaralı bileşiğin sentezi



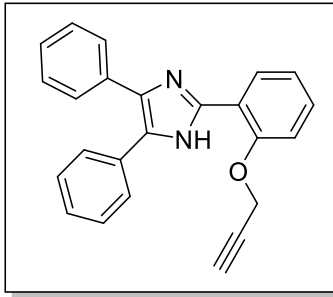
Verim; %88 E.N; 162-165°C Renk; açık sarı, katı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.4 (d, J=0.76 Hz, 1H, -C=OH), 7.77 (dd, J=1.85 Hz, J=51 Hz, 1H, Ar-H), 7.49 (ddd, J=1.85 Hz, J= 7.51 Hz, J=8.31 Hz, 1H, Ar-H), 7.05 (d, J=8.31 Hz, 1H, Ar-H), 4.75 (d, J=2.44 Hz, 2H, -CH₂-), 2.57 (t, J=2.44 Hz, 1H, -CH). LC/MS: (M+H) : C₁₀H₈O₂: Teorik: 162,0681, Bulunan: 161,0597.

4.1.6. 4,5-difenil-2-(2-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)-1H-imidazol (12)

2 nolu bileşik (1 eq) ve 3 nolu bileşiğin (5 eq) AcOH ile kaynama sıcaklığında reaksiyonu başlatıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon bir gün devam etti. 11 numaralı bileşik (1 eq) reaksiyona ilave edildi ve iki günün sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Ekstarksiyon yapılır ve çözücü uzaklaştırılır. Reaksiyonun sonucunda 12 numaralı madde elde edilir. Kolon kromatografisi ile madde saflaştırıldı (1/6 (etil asetat/n-hegzan)) (Şekil 28).



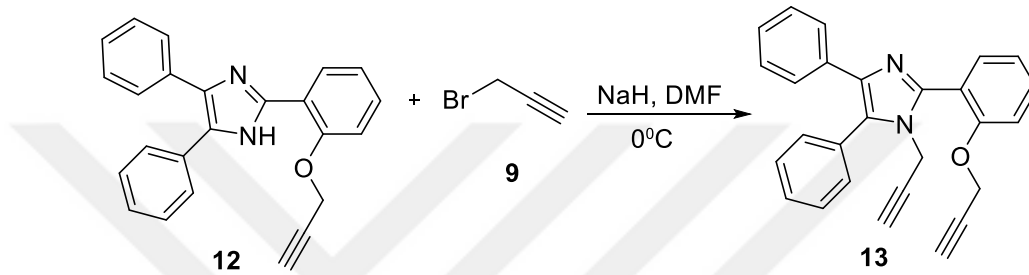
Şekil 28: 12 Numaralı bileşiğin sentezi



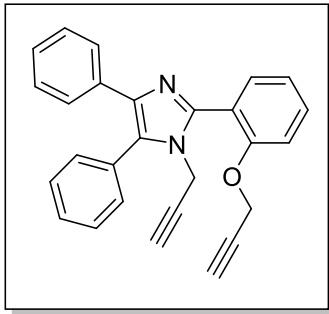
Verim %80; E.N; 136-140°C Renk; sarı katı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =10.63 (bs, 1H, -NH), 8.56 (d, J=7.79 Hz, 1H, Ar-H), 7.80-7.72 (m, 4H, Ar-H), 7.43-7.31 (m, 7H, Ar-H), 7.21 (t, J=7.55 Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (d, J=8.27 Hz, 1H, Ar-H), 4.93 (d, J=2.16 Hz, 2H, CH₂-), 2.70 (t, J=2.16 Hz, 1H, -CH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ=153.9, 143.6, 129.4, 128.9, 128.6, 127.8, 127.3, 122.7, 118.8, 112.6, 77.8, 76.7, 57.0. FTIR (ATR) cm⁻¹: 3423, 3278, 2314, 1602, 1479, 1238, 1101, 1022, 918, 758, 746, 688. FTIR (ATR) cm⁻¹: 3423, 3278, 2314, 1602, 1479, 1238, 1101, 1022, 918, 758, 746, 688. LC/MS: (M+H) : C₂₄H₁₈N₂O: Teorik: 351,1497, Bulunan: 351,1491.

4.1.7. 4,5-difenil-1-(prop-2-in-1-il)-2-(2-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)-1H-imidazol (13)

12 nolu bileşiğe (1 eq) DMF ilave edildi ve buz banyosu içerinse konulup reaksiyon başlatıldı. NaH (1.6 eq) yavaş yavaş ilave edildi. 3 saat sonunda 9 nolu bileşik (1.4 eq) ilave edildi. 12 saat sonra TLC ile reaksiyon kontrol edildi ve sonlandırıldı. Ekstraksiyon yapıp çözücü uzaklaştırıldı. 13 numaralı bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırılıp elde edildi (1/6 (etil asetat / n-hegzan)) (Şekil 29).



Şekil 29: 13 Numaralı bileşiğin sentezi



Verim; %30 E.N; 75-90°C Renk; kahverengi katı, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =7.67 (dd, J= 1,78 Hz, J=7.73 Hz, 1H, Ar-H), 7.57-7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.54-7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.50-7.45 (m, 4H, Ar-H), 7.22-7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.18-7.11 (m, 3H, Ar-H), 4.74 (d, J=2.39 Hz, 2H, -CH₂-), 4.48 (d, J=2.52 Hz, 2H, -CH₂-), 2.49 (t, J=2.39 Hz, 1h, -CH), 2.10 (t, J=2.52 Hz, 1H, -CH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 155.2, 144.7, 137.9, 134.4, 133.0, 131.2, 131.0, 130.7, 129.2, 129.0, 128.8, 128.0, 126.9, 126.3, 122.1, 120.4, 112.8, 78.5, 78.3, 76.0, 72.5, 56.1, 34.6. FTIR (ATR) cm⁻¹: 3302, 3165, 2924, 2106, 1604, 1467, 1336, 1220, 1109, 1020, 929, 781, 756, 673, 644. LC/MS: (M+H) : C₂₇H₂₀N₂O: Teorik: 389,1654, Bulunan: 389,1648.

4.2. Biyo-Aktivite Çalışma Bulguları

4.2.1. FCR (Folin-Ciocalteu Reducing) Deneyi

FCR (Folin-Ciocalteu İndirgeme)	mg Gallic acid Eşdeğeri /g bileşik		
	Bileşik ID	Ortalama	Standart Sapma
4	111,0	3,0	a
5	25,0	1,0	e
6	37,3	1,8	c
8	54,3	2,6	b
11	22,4	1,4	e
12	32,1	0,4	d
13	36,7	1,0	c

* Aynı sütundaki farklı harfler ($p < 0.05$) seviyesinde, önemli ölçüdeki farklılığı ifade etmektedir. Sonuçlar yüksekte doğru harflerin alfabetik sıralamasına göre belirtilmiştir.

Tablo 1: FCR (Folin-Ciocalteu Reducing) deney sonuçları

FCR deney bulgularına göre en yüksek antioksidan kapasite 4 nolu bileşikte belirlenmiştir. 4 nolu bileşiği müteakiben bileşik 8, bileşik 6 ve/veya 13, bileşik 12 yüksek antioksidan kapasite gösterirken, en düşük sonuçlar bileşik 5 ve/veya bileşik 11'de gözlenmiştir.

4.2.2. FRAP (Ferrik İndirgeme Antioksidan Gücü) Deneyi

FRAP (Ferrik İndirgeme Antioksidan Gücü)	$\mu\text{mol Fe}^{2+}$ /g bileşik		
	Bileşik ID	Ortalama	Standart Sapma
4	2225,2	29,3	a
5	723,8	5,6	d
6	821,6	12,0	c
8	1220,2	2,8	b
11	99,0	2,4	g
12	430,4	13,8	f
13	481,7	4,9	e

* Aynı sütundaki farklı harfler ($p < 0.05$) seviyesinde, önemli ölçüdeki farklılığı ifade etmektedir. Sonuçlar yüksekte doğru harflerin alfabetik sıralamasına göre belirtilmiştir.

Tablo 2: FRAP (Ferrik İndirgeme Antioksidan Gücü) deney sonuçları

FRAP deney sonuçlarına göre şu şekilde bir sıralama tespit edilmiştir: bileşik 4 > 8 > 6 > 5 > 13 > 12 > 11.

4.2.3. ORAC (Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi) Deneyi

ORAC Deneyi	µmol Troloks Eşdeğeri /g bileşik		
Bileşik ID	Ortalama	Standart Sapma	İstatiksel Analiz*
4	1982,5	15,7	f
5	2582,7	35,0	d
6	2573,8	32,1	d
8	2182,1	42,0	e
11	2671,2	37,7	c
12	3102,5	63,6	a
13	2834,3	39,7	b

* Aynı sütundaki farklı harfler (p<0.05) seviyesinde, önemli ölçüdeki farklılığı ifade etmektedir. Sonuçlar yüksekten düşüğe doğru harflerin alfabetik sıralamasına göre belirtilmiştir.

Tablo 3: ORAC (Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi) Deney sonuçları

ORAC sonuçlarına göre en yüksek aktivite bileşik 12 ve müteakiben bileşik 13 ve bileşik 11 gözlenirken, en düşük sonuçlar bileşik 4 ve bileşik 5 ve/veya bileşik 6'da tespit edilmiştir.

4.2.4. Enzim İnhibisyonu Deneyleri

Bileşik ID	Alfa-Amilaz (IC ₅₀ -µg/ml)	Pankreatik Lipaz (IC ₅₀ -µg/ml)	Beta-Glukuronidaz (IC ₅₀ -µg/ml)
1	AD* (4,18±0,3)	108,4±1,5	284,1±6,7
2	AD* (4,15±0,8)	137,2±2,3	302,5±7,9
3	AD* (4,05±0,7)	97,0±3,8	240,2±8,5
4	AD* (4,27±0,9)	97,2±2,9	246,7±8,6
5	AD* (5,61±0,8)	86,7±0,7	202,7±10,2
6	AD* (6,43±0,4)	52,2±0,5	151,4±9,1
7	AD* (5,18±0,5)	75,8±2,2	193,6±7,4
Akarboz	9,3±0,2	-	-
Orlistat	-	8,1±0,0	-
Silmarin	-	-	30,4±1,7

AD: Aktif değil. Aktivite değeri-IC₅₀; ≥ 4 mg/ml.

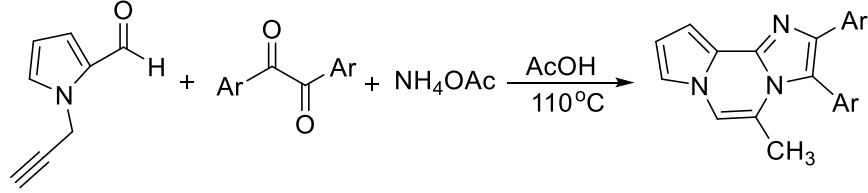
Tablo 4: Enzim inhibisyonu deney sonuçları

Elde edile enzim inhibisyonu çalışmaları sonuçları neticesinde, alfa-amilaz aktivitesi yönünden hiçbir bileşik kayda değer aktivite göstermemiştir. En aktif bileşik 4,05 mg/ml IC50 değerine ulaşan 3 numaralı bileşik olup, pozitif kontrol Akarboza göre oldukça inaktiftir. Akarboz Tabloda görüleceği üzere alfa amilaz aktivitesi yönünden 9,3 ug/ml gibi önemli bir değere ulaşmıştır.

Pankreatik lipaz ve beta glukuronidaz aktiviteleri yönünden bileşikler benzer bir yolak göstermiş olup, $6 > 7 > 5 > 3 \geq 4 > 1 > 2$ sıralamasını izlemişlerdir. Bununla beraber elde edilen sonuçlar pozitif control olarak kullanılan Orlistat ve Silmarin bileşiklerine göre inaktif olarak belirlenmişlerdir.

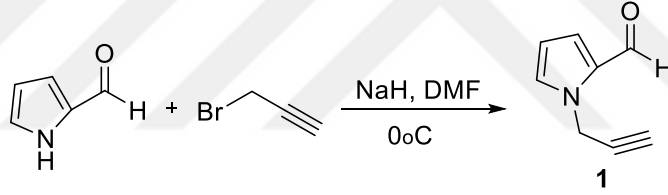
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sentezi gerçekleştirilen trisiklik yapıdaki imidazo[1,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazine bileşiklerinin üç komponentli genel sentez şeması aşağıda belirtildiği gibidir (Şekil 30).



Şekil 30: Sentezi tasarlanan moleküllerin genel reaksiyon şeması

Amaçlanan bileşiklerin sentezinin gerçekleştirilmesi için başlangıç reaktantlarından olan 1-(prop-2-in-1-il)-1H-pirol-2-karbaldehit (1), pirol-2-karbaldehit bileşiğinin NaH bazı ile propargillenme reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Şekil 31).



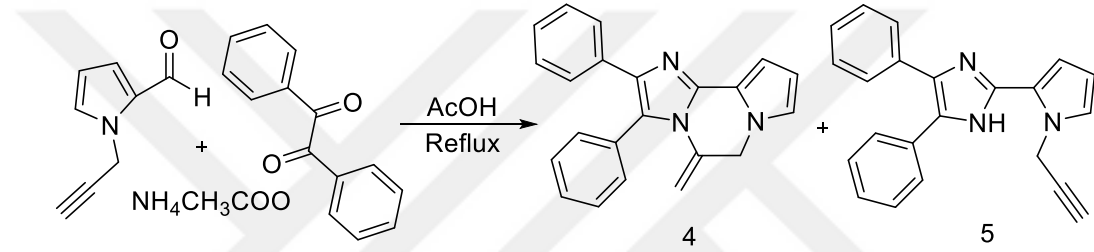
Şekil 31: 1 Numaralı bileşiğin sentezi

Sentezi yapılan molekülün yapı aydınlatma çalışmaları için NMR spektroskopisi kullanılmıştır. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumuna göre 5.17 ppm'de gözlenen dublet ile 2.46 ppm'deki triplet ($J=2.6$ Hz) sinyaller pirol-2-karbaldehit bileşiğine propargil grubunun takıldığını göstermiştir. Ayrıca ¹³C-NMR spektrumunda yer alan 77.5, 74.4 ve 38.1 ppm'deki, sinyaller de yine propargil grubuna aittir.

Son yıllarda imidazol halkası ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalara bakıldığında benzil ile benzaldehit türevleri, amonyum asetat ve katalizör varlığında elde edilen trifenil imidazol sentezi gerçekleştirilmiştir (Heshmatollah ve ark., 2017). Bu çalışma ışığında katalizör kullanmadan imidazol halkasına ait bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Bir başka çalışmada da benzil, aldehit, amonyum asetat karışımı ve aromatik amin varlığında MCS-GT@CoII katalizörü ile reaksiyon gerçekleştirilmiştir (Harminder ve Jaspreet, 2017). Pahalı bi katalizör olan MCS-GT@CoII katalizörüne gerek duyulmadan sentez gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı olan ve literatürde yer almayan imidazo[1,2-a]pyrrolo[2,1-c]pyrazine bileşikleri için türevlendirme çalışmalarının, 1,2-dion bileşikleri üzerinden yapılması planlanmıştır. Buradan yola çıkarak bileşik 4'ün sentezi için 1 nolu 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirol-2-karbaldehit ile 2 nolu benzil bileşiğinin amonyum asetat varlığında halka kapanması reaksiyonu incelenmiştir (Şekil 32).



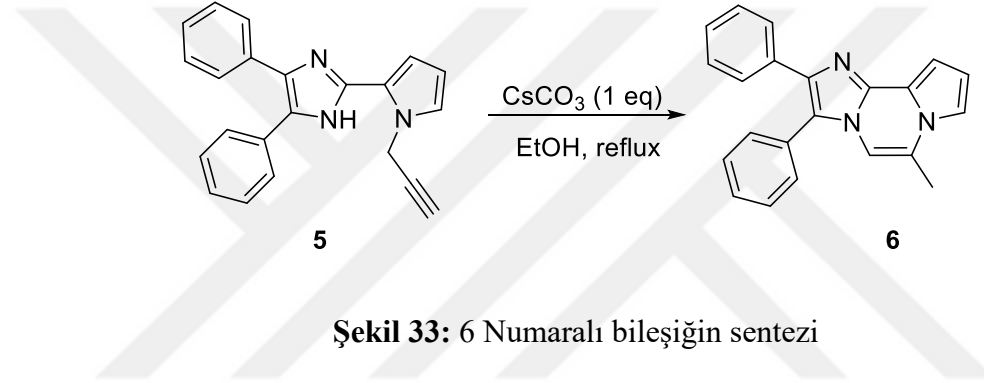
Şekil 32: 4 ve 5 Numaralı bileşiklerin sentezi

Reaksiyon esnasında iki ürünün oluştuğu gözlenmiştir. Gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra oluşan ürünlerin 4 ve 5 nolu bileşikler olduğu spektral verilerle ispatlanmıştır. 4 nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu incelenecek olursa, başlangıç reaktantlarından olan *N*-propargil pirol-2-karbaldehite ait olan ve 9.52 ppm'de dublet olarak gözlenen aldehit protonu sinyalinin, ayrıca aynı bileşiğin propargil grubuna ait olan ve 5.17 ppm'de bir dublet ve de 2.46 ppm'de triplet olarak görülen sinyallerin kaybolduğu gözlenmiştir. Bunun dışında üründe pirazin halkasındaki metilene ait olan ve 4.78 ppm'de bir sinlet olarak yer alan proton sinyallerinin oluştuğu gözlenmiştir. Aynı bileşikerin ¹³C-NMR spektrumunda ise yine 1 nolu başlangıç bileşiğine ait aldehit C sinyalinin (179.5 ppm) ve prapargil grubuna ait C atomu sinyallerinin (77.5 ve 74.4 ppm) kaybolduğu, ürüne ait çift bağ C atomu sinyallerinin (107.2 ve 105.7 ppm) ve halka içinde yer alan metilen c atomu sinyalinin (49.8 ppm) oluştuğu gözlenmiştir.

Saflaştırılarak elde edilen 5 nolu bileşiğin halka kapanmasına uğramadığı gözlenmiştir. Bu bileşiğin kapanma reaksiyonu ise daha sonra gerçekleştirilmiştir (Şekil

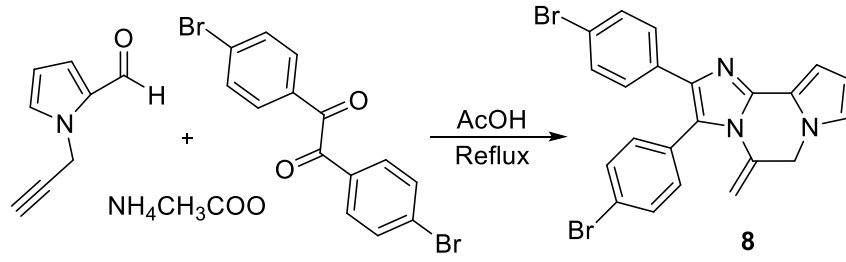
32). $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda gözlenen ve propargil grubuna ait olan sinyallerin 5.47 ppm'de dublet ve 2.42 ppm'de triplet olarak yer alırken 1 nolu başlangıç bileşiğine ait olan aldehit proton sinyalinin kaybolması sonrasında 5 nolu bileşiğin oluştuğu düşünülmüştür. Aynı zamanda $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda aldehit grubuna ait C sinyalinin kaybolması diğer spektral verilerle uyum içindedir.

Hedeflenen 6 nolu imidazo[1,2-a]pirolo[2,1-c]pirazin bileşiğine ulaşmak için 5 nolu kapanmamış bileşik ile sezyum karbonatın reaksiyonu incelenmiştir (Şekil 33). Bazik karakterdeki bu bileşiğin propargil grubunu allene çevirerek halkalanma reaksiyonu gerçekleştirdiği düşünülmektedir.



Halka kapanma reaksiyonu ile meydana gelen 6 nolu bileşikte, 4 nolu imidazo[1,2-a]pirolo[2,1-c]pirazin bileşiğinden farklı olarak çift bağın halkanın içinde yer aldığı gözlenmiştir. Bu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde başlangıç molekülüne ait proton sinyallerinin kaybolarak ürüne ait yeni sinyallerin oluştuğu gözlenmiştir. 6 nolu bileşikte var olan pirazin halkasına bağlı metil protonu 1.83 ppm'de rezonansa uğradığı ve komşu proton ile yarılarak dublet ($J=0.86$ Hz) sinyal verdiği halkalanma reaksiyonunun gerçekleştiğinin ispatıdır. Ayrıca bahsi geçen metil C atomuna ait C sinyali ise 18.1 ppm'de gözlenmiştir.

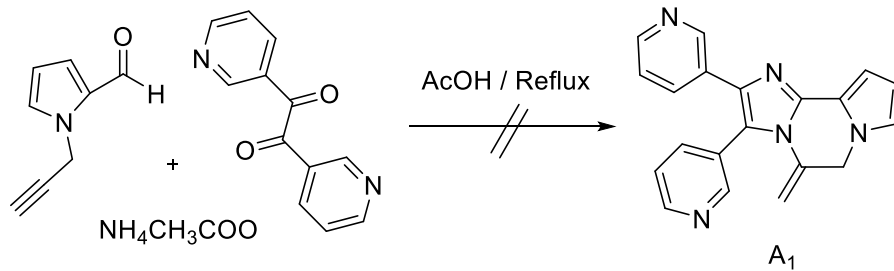
Reaksiyon şartlarının belirlenmesi sonrasında diğer başka bir imidazo[1,2-a]pirolo[2,1-c]pirazin türevinin sentezi amacıyla 7 nolu 1,2-bis(4-bromofenil)etan-1,2-dion bileşiği ile 1 nolu bileşiğin halka kapanması reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 34).



Şekil 34: 8 Numaralı bileşiğin sentezi

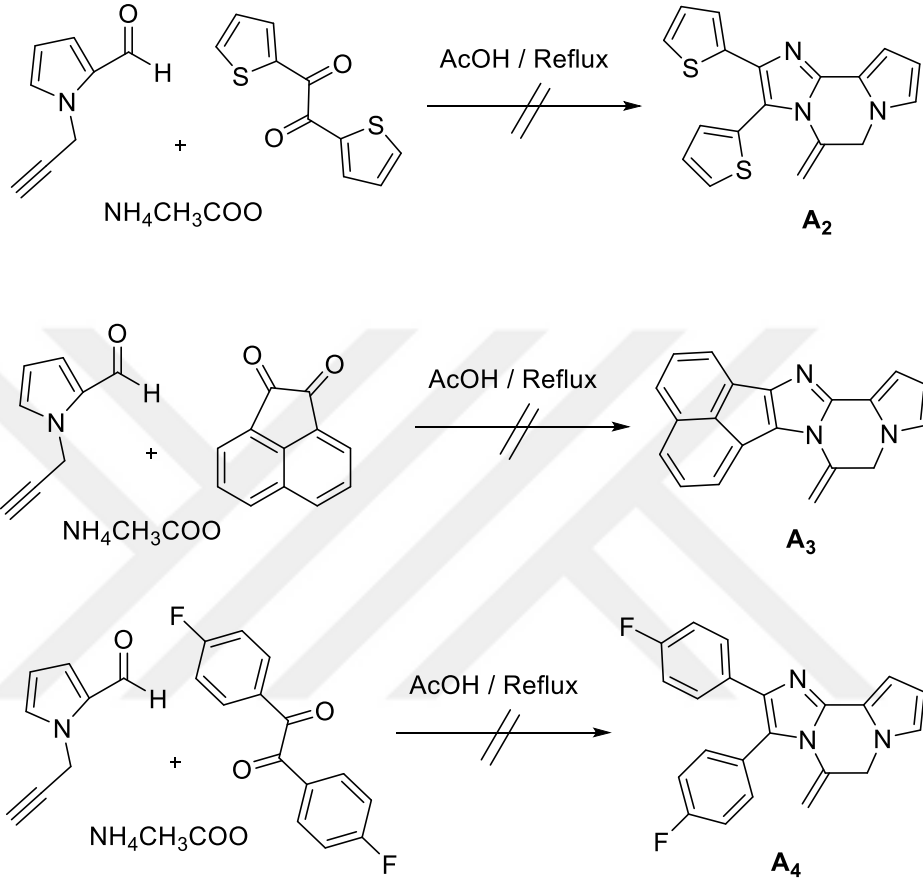
Reaksiyon sonrasında oluşan 8 nolu bileşiğin NMR spektrumları incelendiğinde halkalanma reaksiyonu ile yine literatürde bulunmayan yeni bir türevin meydana geldiği sonucuna varılmıştır. Bu bileşiğin sentezlenmesinde kullanılan 1 nolu başlangıç bileşiğinin yukarıda verilen proton sinyallerinin kaybolduğu ve yeni bileşiğe ait sinyallerin NMR spektrumlarında yer aldığı gözlenmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre oluşan sinyaller incelendiğinde kapanma ürününde çift bağın dışarıda olduğu gözlenmiştir. Spektrumda 4.84 ve 4.30 ppm'de dublet ($J=1.78$ Hz) olarak sinyal veren protonların halka dışındaki çift bağa ve yine 4.79 ppm'deki sinyalin ise pirazin halkasında yer alan metilen protonuna ait olduğu düşünülmüştür. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise yine aynı protonların bağlı olduğu C atomlarının sırasıyla 107.6, 106.2 ve 49.7 ppm'de rezonans olduğu gözlenmiştir. Tüm bu spektral veriler yapı ile uyum içindedir.

Diğer bir trisiklik türeve ulaşmak için 1,2-di(piridin-3-il)etan-1,2-dion bileşiğinden yola çıkılarak A1 nolu bileşiğin sentezi amaçlanmıştır. Fakat reaksiyonun TLC ile takibi esnasında yeni bileşiğin oluştuğu gözlemlenmiş olmasına rağmen bu bileşik izole edilememiştir (Şekil 35).



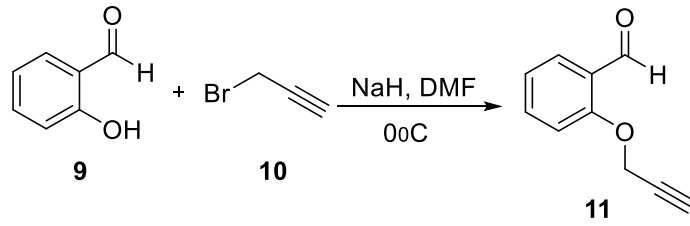
Şekil 35: Hedeflenen A1 bileşiği için reaksiyon denklemi

Aynı şekilde 1,2-di(tiyofen-2-il)etan-1,2-dion, asenaftilen-1,2-dion ve 1,2-bis(4-fluorfenil)etan-1,2-dion ile yapılan denemelerle elde edilmesi planlanan A2, A3 ve A4 nolu bileşiklerin sentezinde de aynı sonuçlar gözlenmiştir (Şekil 36).



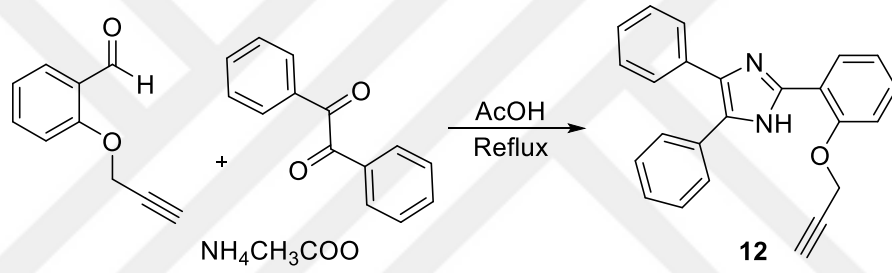
Şekil 36: Hedeflenen A2, A3 ve A4 nolu bileşikleri için reaksiyon denklemi

Literatürde salisilaldehit ve propargil bromür reaksiyonundan elde edilen benzaldehit türevleri ile benzil türevleri ve amonyum asetat, asetik asit varlığında 80°C de 12 saat ısıtılarak imidazol türevi elde edilmiştir (Akbarzadeh ve ark., 2015). Bu bilgiler göz önünde bulundurularak 1,2-dionlar ile türevlendirme çalışmalarının ardından aldehit ve propargil grupları taşıyan 1 nolu pirol bileşiğinin değiştirilerek yine aynı grupları taşıyan 11 nolu bileşik ile yeni türevlendirme çalışmaları düşünülmüştür. Bu sebeple önce 9 nolu salisil aldehitin propargillenme reaksiyonu ile 11 nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 37).



Şekil 37: 11 Numaralı bileşiğin sentezi

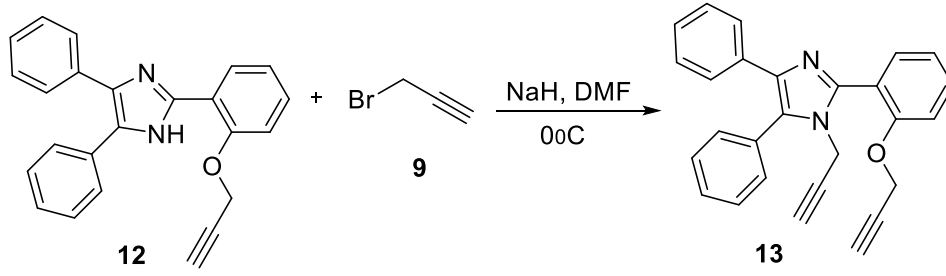
Oluşan bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 4.75 ppm'de yer alan dublet ile 2.57 ppm'deki triplet propargil grubunun varlığını göstermiştir. Elde edilen bileşiğin 2 nolu benzil bileşiği ile amonyum asetat varlığında halkalanma reaksiyonu incelenmiştir. Reaksiyon sonrasında 12 nolu bileşik izole edilmiştir (Şekil 38)



Şekil 38: 12 Numaralı bileşiğin sentezi

Bu bileşiğin NMR spektrumları incelendiğinde halka kapanmasının gerçekleşmediği bileşikte yer alan propargil gruplarının varlığından anlaşılmıştır. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 4.93 ppm'de gözlemlenen dublet ve 2.70 ppm'de gözlemlenen triplet ile $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 77.8, 76.7 ve 57.0 ppm'de var olan sinyaller bileşikteki propargil grubuna aittir.

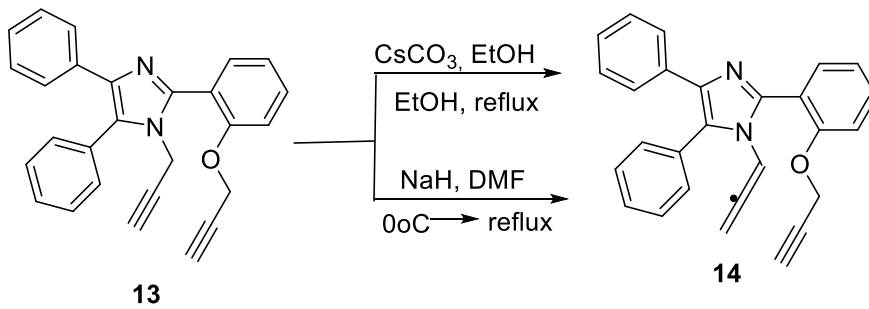
Salisilaldehit ve propargil bromür reaksiyonundan elde edilen benzaldehit türevleri ile benzil türevleri ve amonyum asetat, asetik asit varlığında elde edilen imidazol türevi ile farklı oranlarda reaktifler kullanılarak halka kapanması reaksiyonu elde edilmiştir. (Akbarzadeh ve ark., 2015). 12 numaralı bileşiğin halka kapanması sonrasında oluşan ürün literatürde yer aldığından bileşiğin N atomu üzerinden tekrar propargillenmesi ile meydana gelen 13 nolu bileşiğin (Şekil 39) halka kapanma reaksiyonu incelenmiştir (Şekil 40).



Şekil 39: 13 Numaralı bileşiğin sentezi

13 nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda yeni bir propargil grubunun yapıya girdiği artan sinyallerden anlaşılmıştır. Bu spektruma göre 4.74 ppm'de gözlenen dublet ve komşu protonuna ait olan ve 2.49 ppm'deki triplet ($J=2.39$ Hz) ile 4.48 ppm'de gözlenen dublet ile komşu protona ait olan 2.10 ppm'deki triplet ($J=2.52$ Hz) iki propargil grubuna aittir. Ayrıca $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 78.5, 78.3, 76.0, 72.5, 56.1 ve 34.6 ppm'de gözlenen sinyaller bu iki propargil grubuna aittir. Bu veriler reaksiyon ürünü ile uyum içindedir.

Halka kapanmasının gerçekleştirilmesi amacıyla 13 nolu bileşiğin hem sezyum karbonat ile hem de NaH gibi bazlarla reaksiyonları incelenmiştir (Şekil 40). Gerek oda sıcaklığında gerekse kaynama sıcaklığında yapılan reaksiyonlarda kapanmanın gerçekleşmediği onun yerine propargil gruplarından birinin allene dönüştüğü spektral verilerle ispatlanmıştır.

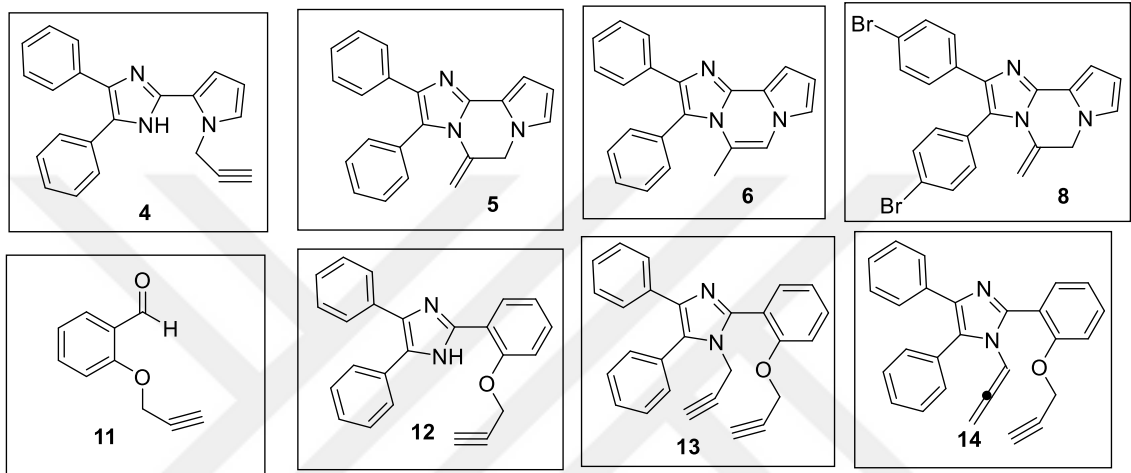


Şekil 40: 14 Numaralı bileşiğin sentezi

14 nolu bileşiğin $^1\text{H NMR}$ spektrumu incelendiğinde 6.55 ppm'de gözlenen triplet ile 4.62 ppm'de gözlenen dublet ($J = 6.5$ Hz), allen grubu protonlarıdır. Aynı

spektrumdaki 4.72 ppm'deki dublet ve 2.47 ppm'deki triplet ise ($J = 2.4$ Hz) propargil grubuna aittir. Bu veriler ışığında halka kapanmasının gerçekleşmediği kanısına varılmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada literatürde daha önce yer almayan 5 yeni heterosiklik bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın tamamında sentezlenen 8 bileşik şekilde gösterildiği gibidir (Şekil 41).



Şekil 41: Sentezi gerçekleştirilen bileşikler

Sentezi yapılan bileşiklerden 4, 5, 6, 8, 11, 12 ve 13 nolu bileşiklerle antioksidan kapasitesi ve enzim inhibisyonu olmak üzere biyolojik aktivite çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalardan olan ve FCR (Folin-Ciocalteu Reducing) deneyinde elde edilen sonuçlara göre en yüksek antioksidan kapasite 4 nolu bileşikte belirlenmiştir. 4 nolu bileşiği müteakiben bileşik 8, bileşik 6 ve/veya 13, bileşik 12 yüksek antioksidan kapasite gösterirken, en düşük sonuçlar bileşik 5 ve/veya bileşik 11'de gözlenmiştir.

Yine aynı bileşiklerle yapılan FRAP (Ferrik İndirgeme Antioksidan Gücü) deneyine göre şu şekilde bir sıralama tespit edilmiştir: bileşik 4 > 8 > 6 > 5 > 13 > 12 > 11.

Son aktivite çalışması olan ORAC (Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi) deneyi sonuçlarına göre ise en yüksek aktivite bileşik 12 ve müteakiben bileşik 13 ve

bileşik 11 gözlenirken, en düşük sonuçlar bileşik 4 ve bileşik 5 ve/veya bileşik 6'da tespit edilmiştir.

Yapılan enzim inhibisyonu çalışmaları sonuçları neticesinde, alfa-amilaz aktivitesi yönünden hiçbir bileşik kayda değer aktivite göstermemiştir. En aktif bileşik 3 numaralı bileşik olmuştur. Pankreatik lipaz ve beta glukuronidaz aktiviteleri yönünden sentezlenen bileşikler benzer bir yolak göstermiş olup aktiflik sıralaması olarak $6 > 7 > 5 > 3 \geq 4 > 1 > 2$ şeklinde dizilmişlerdir. Bununla beraber elde edilen sonuçlar pozitif kontrol olarak kullanılan Orlistat ve Silmarin bileşiklerine göre inaktif olarak belirlenmişlerdir.



KAYNAKLAR

- Alikarami M, Amozad M. One-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazole derivatives catalyzed by btppc under solvent-free conditions. *Bull Chem Soc Ethiop.* 2017;31(1);177-84.
- Alinezhad H, Alinezhad V, Mohseni TS. Simple, Efficient, and Convenient One-Pot Synthesis of Imidazole Derivatives in the Presence of Nanosilica-supported Imidazolium Ionic Liquid as a Catalyst. *J Chin Chem Soc.* 2017;64(4);385-89.
- Almansa C. Synthesis and structure activity relationship of a new series of COX-2 selective inhibitors: 1,5-Diarylimidazoles. *J Med Chem.* 2003;46(1);3463.
- Armarego WLF, Chai C. *Purification of Laboratory Chemicals* 5th ed. USA: Butterworth-Heinemann; 2003. p.346.
- Bogle R. G, Whitley GSJ, Soo SC, Johnstone AP, Vallance P. Effect of anti-fungal imidazoles on mRNA levels and enzyme activity of inducible nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol.* 1994;111(4);1257-61.
- Brown EG. *Ring Nitrogen and Key Biomolecules.* Kluwer Academic Press. 1998. Chapter 2. Imidazoles and benzimidazoles; p. 40-58.
- Butler K, Howes HL, Lynch JE and Pirie DK. Nitroimidazole derivatives. relationship between structure and anti trichomonal activity. *J Med Chem.* 1967;10(5):891–897
- Castaño T, Encinas A, Pérez C, Castro A, Campillo NE, Gil C. Design, synthesis, and evaluation of potential inhibitors of nitric oxide synthase. *Bioorgan Med Chem.* 2008;16(11);6193-206.
- Christen D, Griffiths JH, Sheridan J. The microwave spectrum of imidazole; complete structure and the electron distribution from nuclear quadrupole coupling tensors and dipole moment orientation. *Z Naturforsch A.* 1981;36(12);1378-85.
- Cox M, Lehninger AL, Nelson DR. *Lehninger Principles of Biochemistry.* 3th ed. New York: Worth Publishers; 2000.
- Dai J, Mumper RJ. Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules.* 2010;15(10);7313-52.
- Davis JL, Papich MG, Heit C. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 9th ed. Wiley-Blackwell. Chapter 39: Antifungal and Antiviral Drugsp. 2009. 1019–20.
- Dhawale KD, Thorat NM, Patil LR. An Efficient and Green Synthesis of Imidazoles Using Natural Organic Acids as Promoter under Solvent-Free Condition. *Asian New J Chem.* 2017;29(8);1709-12.

Durant GJ, Emmett JC, Ganellin CR, Miles PD, Parsons ME, Prain HD and White GR Cyanoguanidine-thiourea equivalence in the development of the histamine H₂-receptor antagonist, cimetidine. *J Med Chem.* 1977;20(1);901.

Giraldi PN, Mariotti V, Nannini G, Tosolini GP, Dradi E, Logemann W, De CI and Monti G. Studies on antiprotozoans. II. Synthesis and biological activity of some N-alkylamino-nitroimidazoles. *Drug Res.* 1970;20(1);52–55.

Feist F. Studien in der Furan- und Pyrrol-Gruppe. *Eur J Inorg Chem.* 1902;35(2);1537–44.

Fowles J, Bates M, Noiton D. *The Chemical Constituents in Cigarettes and Cigarette Smoke: Priorities for Harm Reduction New Zealand: New Zealand Ministry of Health.* 2000. p. 49-65.

Gilchrist TL. *Heterocyclic Chemistry.* Bath Press. 1985.

Godefroi EF, Cutsem JV, Eycken CAMVD and Janssen PAJ. 1-(1-indanyl)- and 1-(1-tetralyl)imidazole-5-carboxylate esters, a novel type of antifungal agents. *J Med Chem.* 1967;10(1);1160.

Godts P, Vermylen P, Vancutse J. Clinical Evaluation of Miconazole Nitrate in Treatment of Vaginal Candidiasis. *Arznei-Forschung.* 1971;21(2);256-257.

Grimmett MR. *Imidazole and Benzimidazole Synthesis.* New Zealand: Academic Press; 1997. Chapter 2. Ring Synthesis by Formation of One Bond; p. 3-61.

Gutknecht H. Mitteilungen Ueber Nitrosoethylmethylketon. *Eur J Inorg Chem.* 1879;12(2);2290–92.

Halliwell, B. Free radicals and antioxidants – quo vadis? *Trends Pharmacol Sci* 2011;32(3);125–30.

Hantzsch, A. Neue Bildungsweise von Pyrrolderivaten. *Eur J Inorg Chem.* 1890;23(1);1474–76.

Harreus AL. Pyrrole. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.* 2000;30;616-18.

Hochachka, PW, Somero GN. *Biochemical Adaptation: Mechanisms and Process in Physiological Evolution.* New York: Oxford University Press. 2002

Huang Q, Larock RC. Synthesis of cyclopropanes by Pd-catalyzed activation of alkyl C–H bonds. *Tetrahedron Lett.* 2009;50(52);7235-38.

Huang D, Ou B, Prior, RL. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J Agric Food Chem.* 2005;53(6);1841-56.

Karitzky AR, Rees CW. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry.* England: Oxford; 1984. Chapter 2; p. 469–98.

Kaur M, Choi D.H. Diketopyrrolopyrrole: brilliant red pigment dye-based fluorescent probes and their applications. *Chem Soc Rev.* 2015;44(1):58-77.

Khalid MH, Tokunaga Y, Caputy AJ, Walters E. Inhibition of tumor growth and prolonged survival of rats with intracranial gliomas following administration of clotrimazole. *J Neurosurg.* 2005;103(1);79-86.

Knorr L. Synthese von Pyrrolderivaten. *Eur J Inorg Chem.* 1884a:17(2);1635-42.

Knorr L. Synthese von Furfuranderivaten aus dem Diacetbernsteinsäureester. *Eur J Inorg Chem.* 1884b:17(2);2863-70.

Knorr, L. Synthetische Versuche mit dem Acetessigester. *Ann Chem* 1886:236(3);290-332.

Knorr L, Lange H. Ueber die Bildung von Pyrrolderivaten aus Isonitrosoketonen. *Eur J Inorg Chem.* 1902:35(3):2998-008.

Lee J, Koo N, Min DB. Reactive Oxygen Species, Aging, And Antioxidative Nutraceuticals. *Compr Rev Food Sci F.* 2004;3;21-33.

Li JJ. *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery.* New York: Wiley. 2013.

Loudon, MG. *Organic Chemistry* 4th ed. New York: Oxford University Press; 2002. *Chemistry of Naphthalene and the Aromatic Heterocycles*; p.1135-1136.

Juselius J, Sundholm D. The aromatic pathways of porphins, chlorins and bacteriochlorins. *Phys Chem.* 2000;2(10):2145-51.

Mahdavi M, Hariri R, Saeedi M, Foroumadi A, Shafiee A, Akbarzadeh T. Synthesis of new benzo [f] imidazo [1,2-d][1,4] oxazepines: AgNO₃-mediated intramolecular hydroamination. *Tetrahedron Lett.* 2015;56(51);7082-84.

Menges N, Sari O, Abdullayev Y, Erdem SS, Balci M. Design and synthesis of pyrrolotriazepine derivatives: An experimental and computational study. *The Journal of organic chemistry.* 2013;78(11);5184-95.

Milgram BC, Eskildsen K, Richter SM, Scheidt WR, Scheidt KA. Microwave-Assisted Piloty-Robinson Synthesis of 3, 4-Disubstituted Pyrroles. *J Org Chem.* 2007;72(10);3941-44.

Moldovan L, Moldovan NI. Oxygen Free Radicals And Redox Biology Of Organelles. *Histochem. Cell Biol.* 2004;122(4);395-412.

Paal C. Ueber die Derivate des Acetophenonacetessigesters und des Acetonylacetessigesters. *Eur J Inorg Chem.* 1884:17(2);2756-67.

Piloty O. Synthese von Pyrrolderivaten: Pyrrole aus Succinylobernsteinsäureester, Pyrrole aus Azinen. *Eur J Inorg Chem.* 1910:43(1);489-98.

Pozharskii AF, Soldatenkov AT, Katrizky AR. Heterocycles in Life and Society. John Wiley & Sons. 1997. Chapter 1. Molecular rings studded with jewels; p. 2-16.

Prior RL, Wu X and Schaich K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements, *J Agric Food Chem.* 2005;53(10);4290-320.

Rafiee E, Joshaghani M, Abadi PGS. Shape-dependent catalytic activity of Fe₃O₄ nanostructures under the influence of an external magnetic field for multicomponent reactions in aqueous media. *RSC Adv.* 2015;5(90);74091-101.

Robinson GM, Robinson R. LIV.—A new synthesis of tetraphenylpyrrole. *J Chem Soc.* 1918;113(0);639-45.

Rohini R, Shanker K, Reddy PM, Ho YP, Ravinder V. Mono and bis-6-arylbenzimidazo [1,2-c] quinoxalines: A new class of antimicrobial agents. *Eur J Med Chem.* 2009;44(8):3330-39.

Rosemeyer H. The chemodiversity of purine as a constituent of natural products. *Chem Biodiversity.* 2004;1(3);361-401.

Runge FF. Ueber einige produkte der steinkohlendestillation. *Ann Phys.* 1834;107(5);65-78.

Seitz LE., Suling WJ, Reynolds RC. Synthesis and antimycobacterial activity of pyrazine and quinoxaline derivatives. *J Med Chem.* 2002;45(25);5604-06.

Shargel L, Mutnick AH, Souney PF, Swanson LN. *Comprehensive Pharmacy Review* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2006. p. 930.

Shaterian HR, Ranjbar M, Azizi K. Efficient Multi-component Synthesis of Highly Substituted Imidazoles Utilizing P₂O₅/SiO₂ as a Reusable Catalyst. *Chin. J. Chem.* 2011;29(8);1635-45.

Singh H, Rajput JK. Co (II) anchored glutaraldehyde crosslinked magnetic chitosan nanoparticles (MCS) for synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles. *Appl Organomet Chem.* 2018;32(1);1-20.

Staedel W, Rügheimer, L. Ueber die Einwirkung von Ammoniak auf Chloracetylbenzol. *Eur J Inorg Chem.* 1876;9(2);1758-61.

Sunderland MR, Cruickshank RH, Leighs SJ. The efficacy of antifungal azole and antiprotozoal compounds in protection of wool from keratin-digesting insect larvae. *Text Res J.* 2014;84(9);924-31.

Yan LQ, Chen Y, Sun XF, You MJ, Chen XD, Gu Q, Zhang YM. Microwave-assisted solvent-free catalyzed synthesis and luminescence properties of 1, 2, 4, 5-tetrasubstituted imidazoles bearing a 4-aminophenyl substituent. *Chem Sci.* 2017;71(3);627-37.

Zhang L, Chang JJ, Zhang SL, Damu GL, Geng X, Zhou CH. Synthesis and bioactive evaluation of novel hybrids of metronidazole and berberine as new type of antimicrobial agents and their transportation behavior by human serum albumin. *Bioorgan Med Chem.* 2013;21(14):4158-69.

Zhang Z, Wei T, Hou J, Li G, Yu S, Xin W. Tetramethylpyrazine scavenges superoxide anion and decreases nitric oxide production in human polymorphonuclear leukocytes. *Life sci.* 2003;72(22);2465-72.

Walter LA. German Patent 1,905,353; *Chem Abstr.* 1970:72:317904.

Apostolidis, E., Kwon, Y.-I., Shetty, K., 2006. Potential of cranberry-based herbal synergies for diabetes and hypertension management. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 15(3):433-41.

Mentreddy, SR., 2007. Medicinal plant species with potential antidiabetic properties. *J. Sci. Food Agric.* 87:743-50.

Shobana, S., Sreerama, Y.N., Malleshi, N.G., 2009. Composition and enzyme inhibitory properties of finger millet (*Eleusine coracana* L.) seed coat phenolics: Mode of inhibition of α -glucosidase and pancreatic amylase. *Food Chem.*, 115:1268–73.

Sudha, P., Smita, S. Z., Shobha, Y. B., Ameeta, R. K. 1., 2011. Potent α -amylase inhibitory activity of Indian Ayurvedic medicinal plants. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 11:5.

Chiasson, JL., Josse, RG., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., Laakso, M., 2002. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*, 359:2072-77.

Garza, A. L., Milagro, F. I., Boque, N., Campión, J., Martínez, J. A., 2011. Natural inhibitors of pancreatic lipase as new players in obesity treatment. *Planta Medica*, 77:773-785.

Kaila, B., Raman, M., 2008. Obesity: a review of pathogenesis and management strategies. *Can J Gastroenterol.* 22:61-8.

WHO Media Centre, Obesity and Overweight. Geneva, Switzerland, Dünya Sağlık Örgütü (WHO); 2014.

Kim YM, Jeong YK, Wang MH, Lee WY, Rhee HI. (2005). Inhibitory effect of pine extract on alpha-glucosidase activity and postprandial hyperglycemia. *Nutrition*, 21(6):756-61.

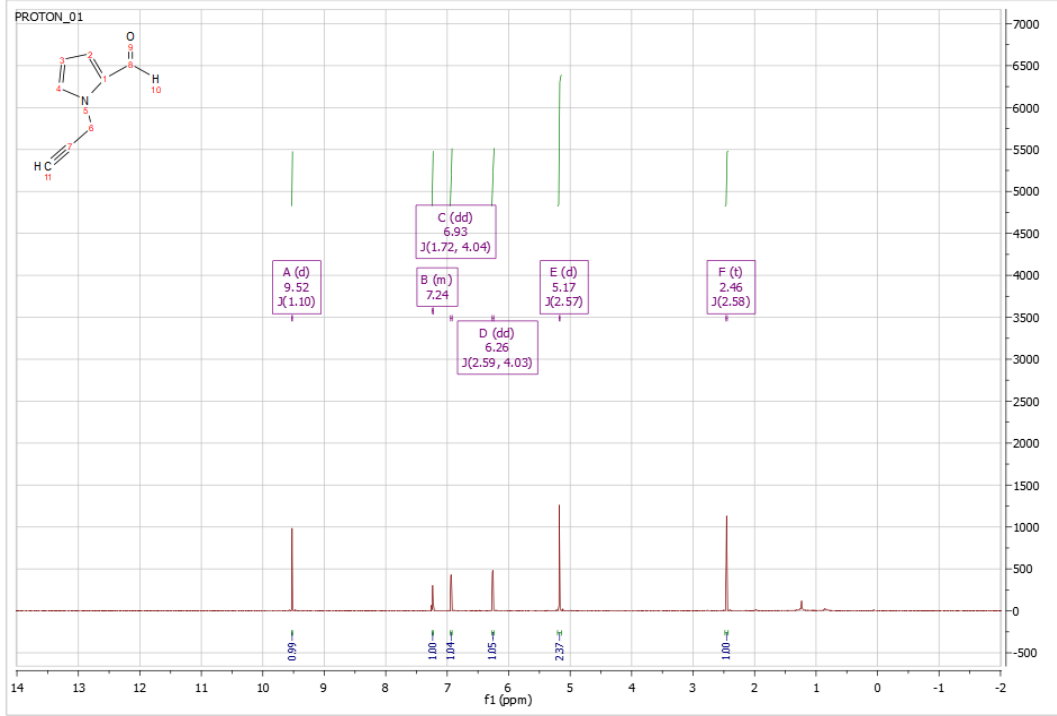
ÖZGEÇMİŞ

1993 yılında, Van/Özalp'ta doğdu, ilköğretimini Özalp YİBO ve Hasan Ali Yücel ilköğretim okullarında bitirdi. 2006 yılında Vali Haydar Bey Lisesi'ne başladı ve 2010 yılında lise öğrenimini tamamlayarak aynı yıl Ahi Evran Üniversitesi/Fen Edebiyat Fakültesi/Kimya Bölümüne başladı. 2014 yılında bölümünü bitirerek yine aynı yıl içerisinde Ahi Evran Üniversitesi'n de Pedagojik Formasyon eğitimini tamamladı. 2016 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Eczacılık Meslek Bilimleri Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı ve 2019 yılında mezun oldu.

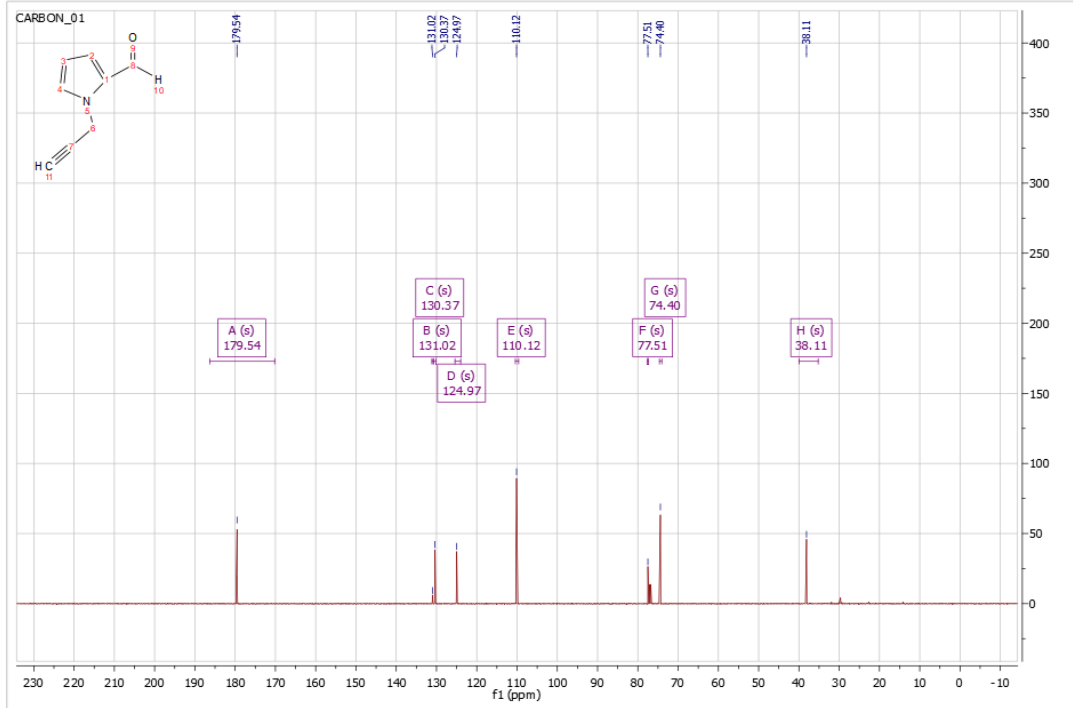


EKLER

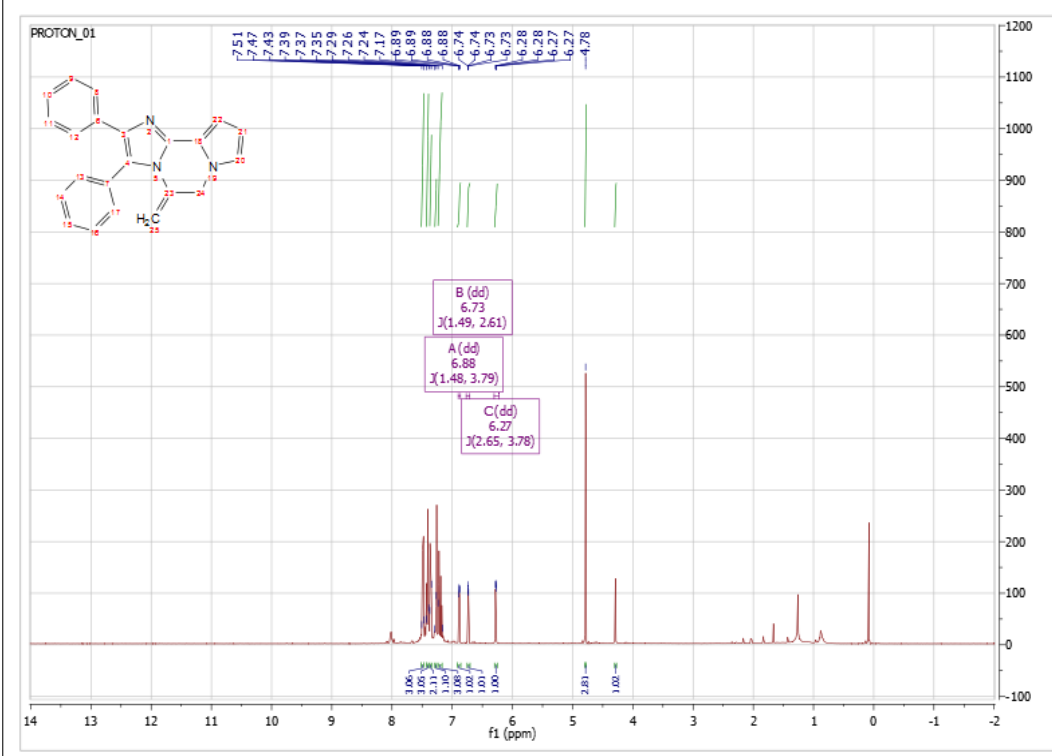
EK-1: Sentezi Gerçekleştirilen Maddelerin Spektrumları



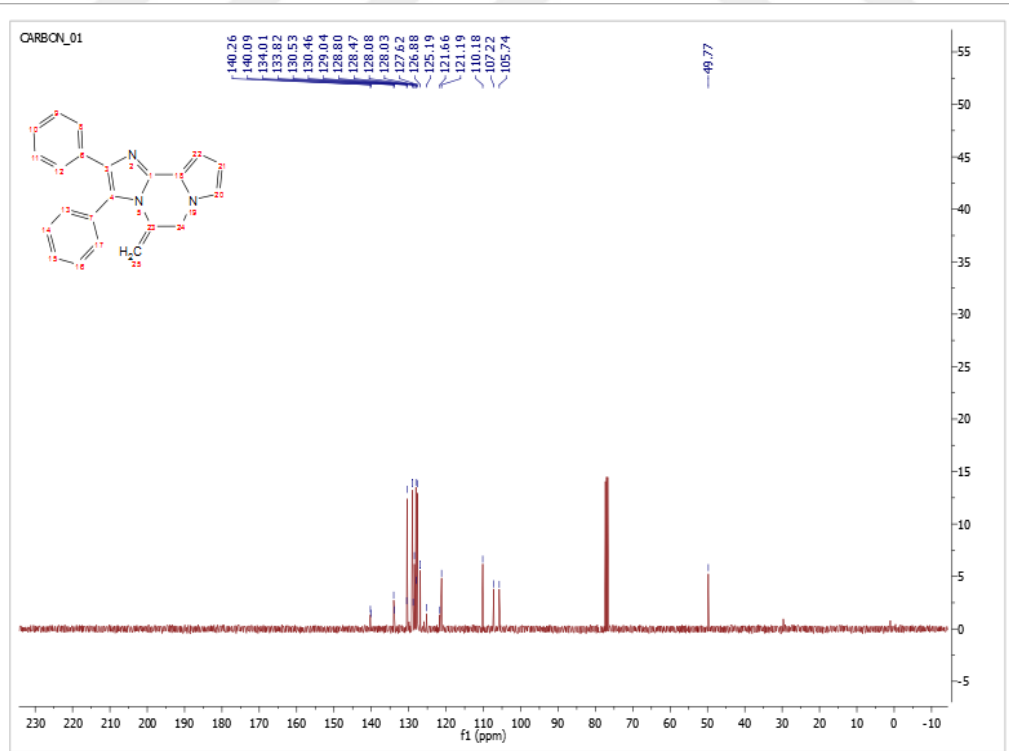
Şekil 42: 1 Numaralı bileşiğin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 43: 1 Numaralı bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu

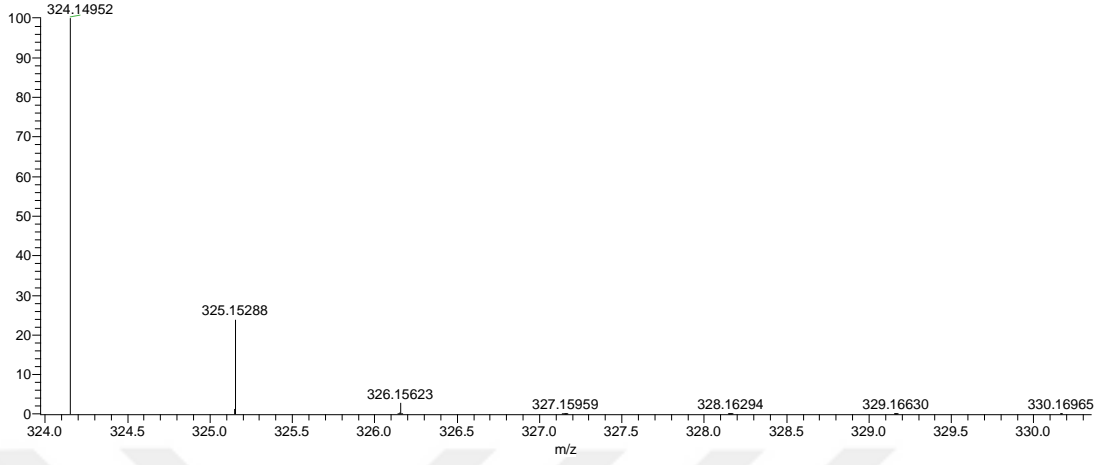


Şekil 44: 4 numaralı bileşin ¹H-NMR spektrumu

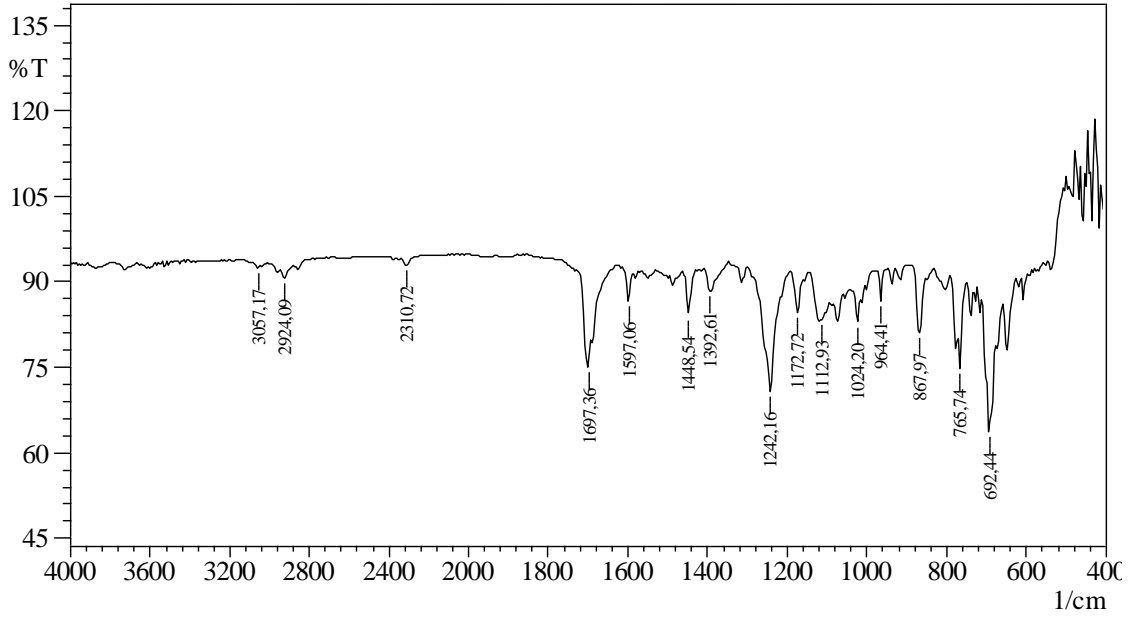


Şekil 45: 4 Numaralı bileşin ¹³C-NMR spektrumu

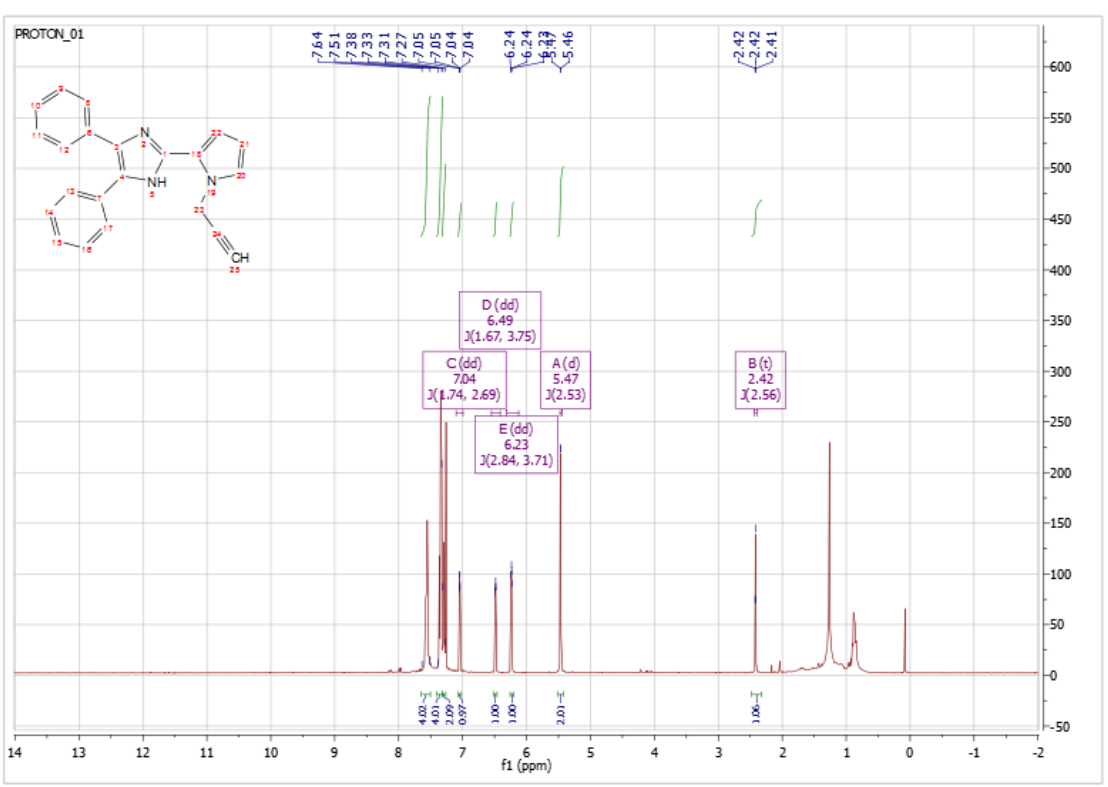
C22H17N3 +H: C22 H18 N3 pa Chrg 1



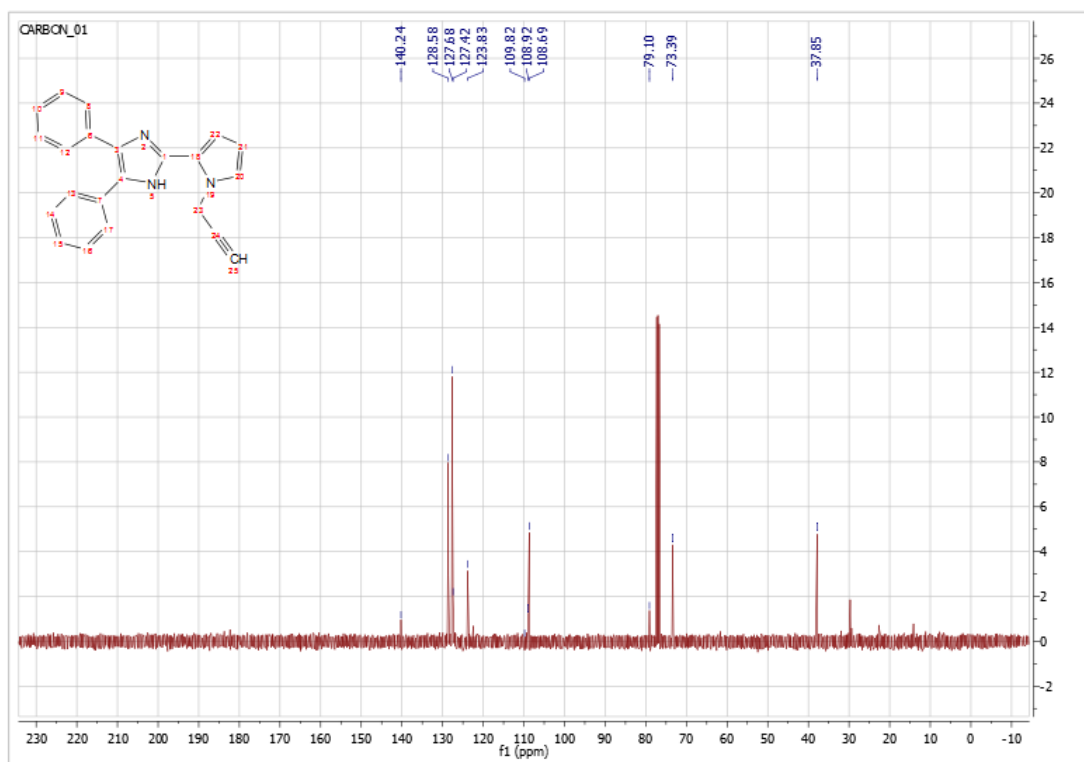
Şekil 46: 4 numaralı bileşiğin LC-MS spektrumu



Şekil 47: 4 numaralı bileşiğin IR spektrumu

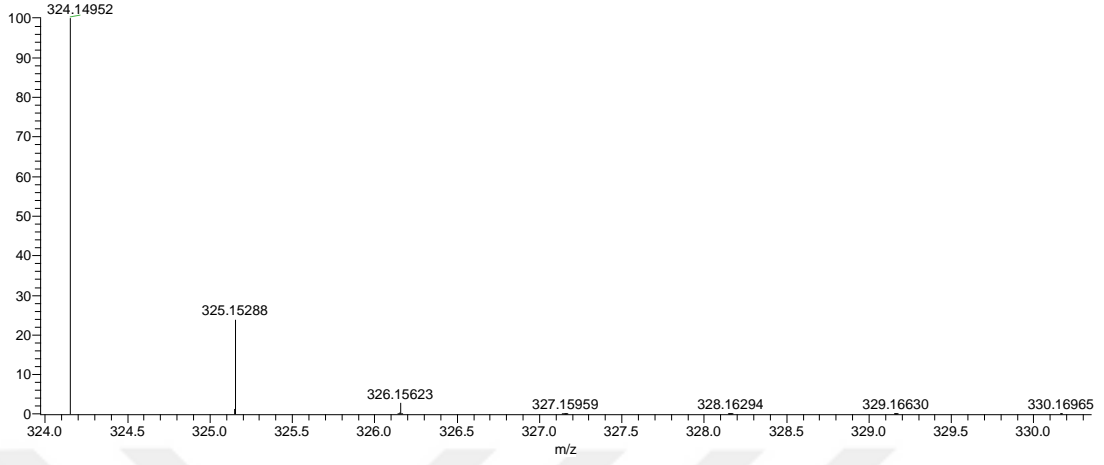


Şekil 48: 5 numaralı bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

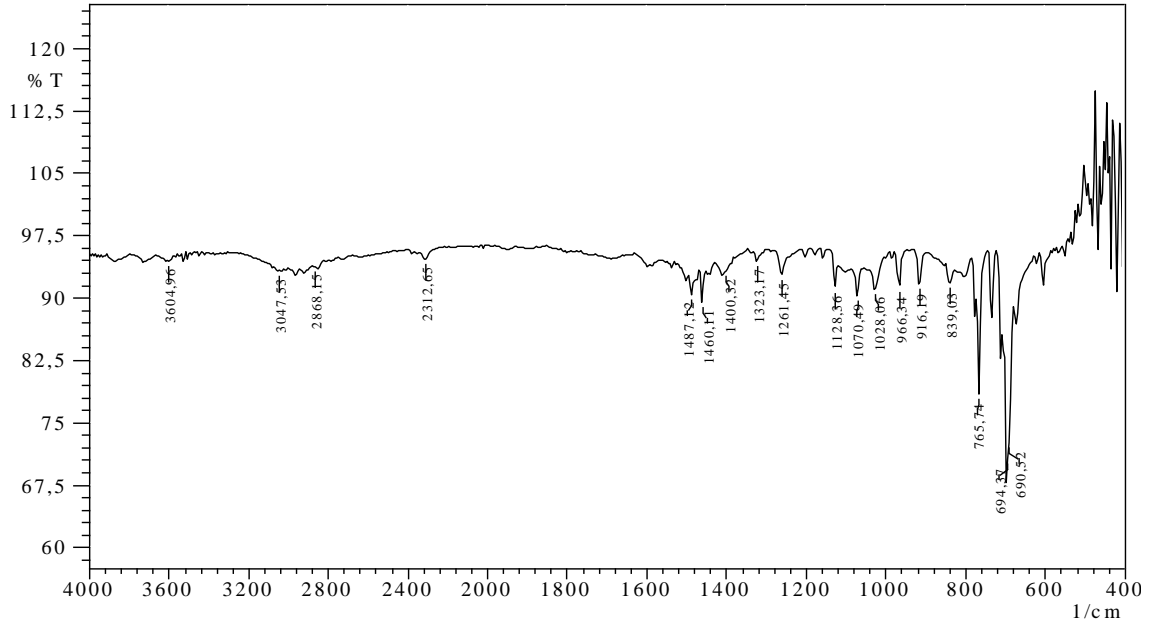


Şekil 49: 5 numaralı bileşğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

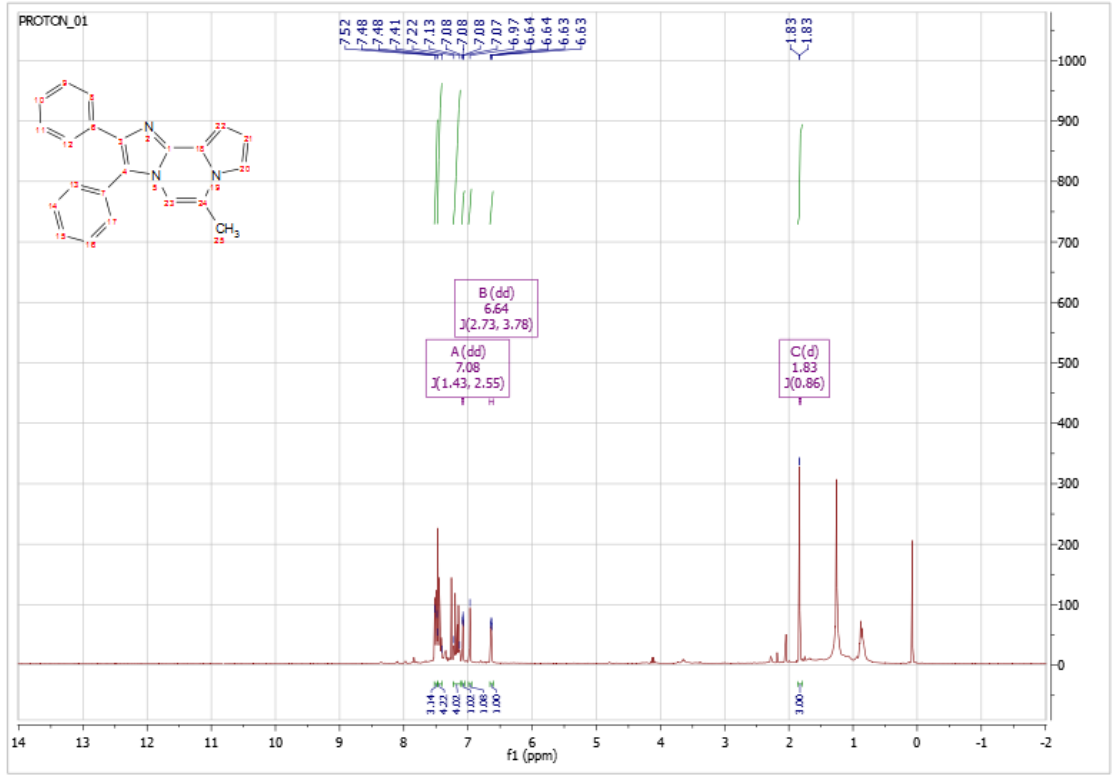
C22H17N3 +H: C22 H18 N3 pa Chrg 1



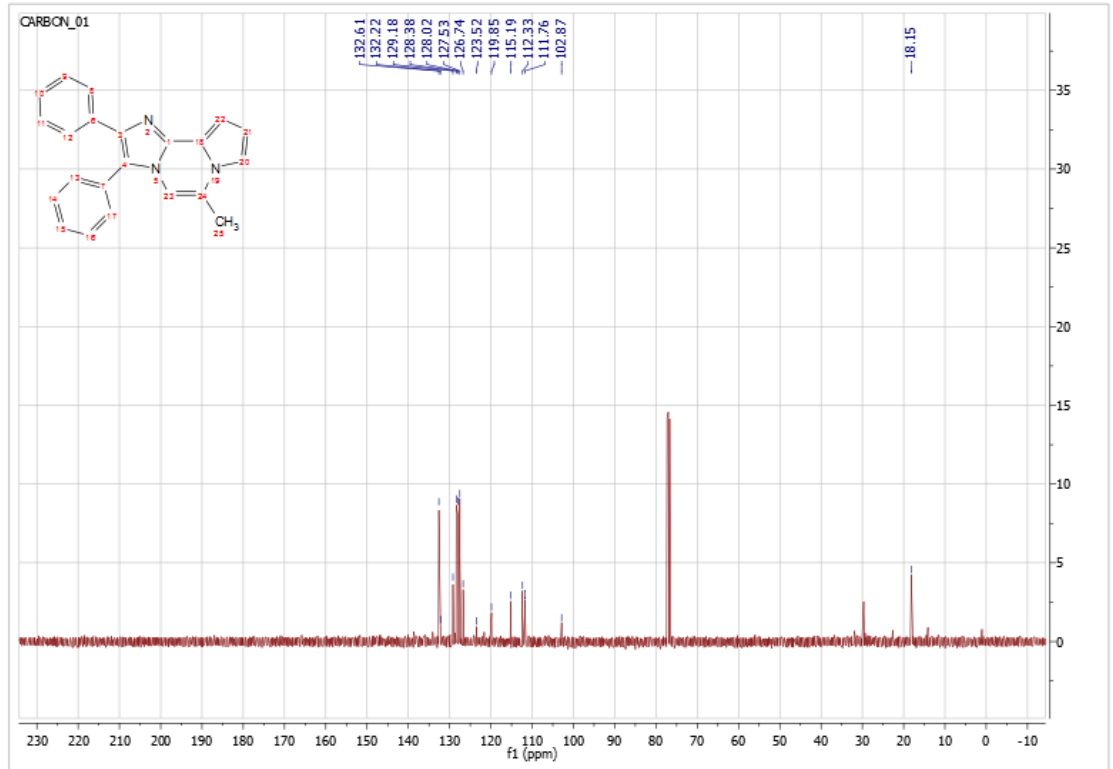
Şekil 50: 5 numaralı bileşiğin LC-MS spektrumu



Şekil 51: 5 numaralı bileşiğin IR spektrumu

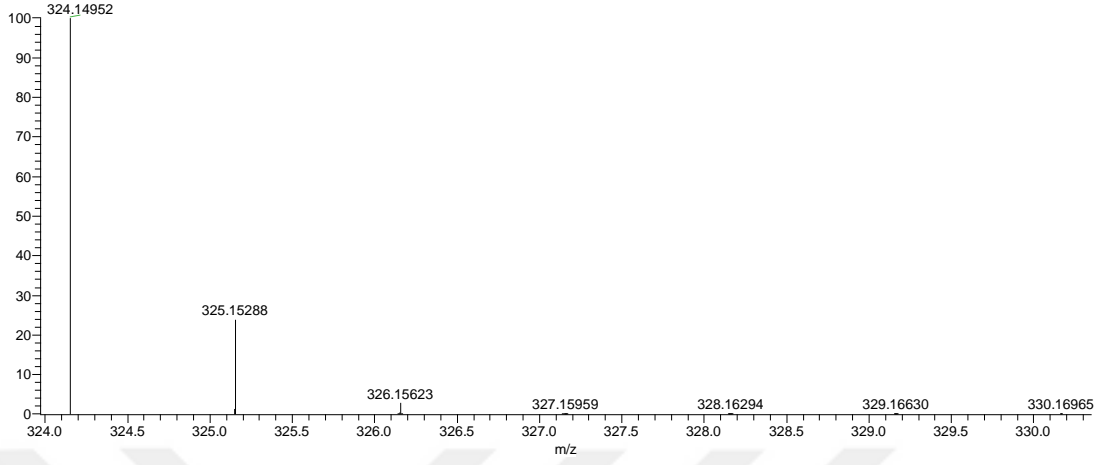


Şekil 52: 6 numaralı bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

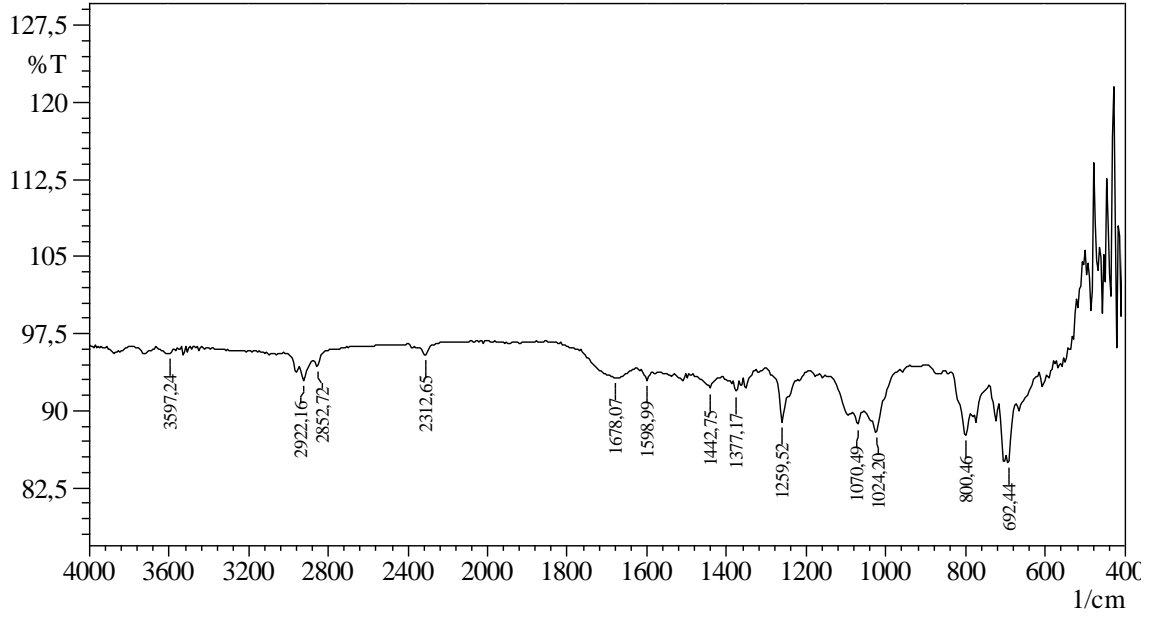


Şekil 53: 6 numaralı bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu

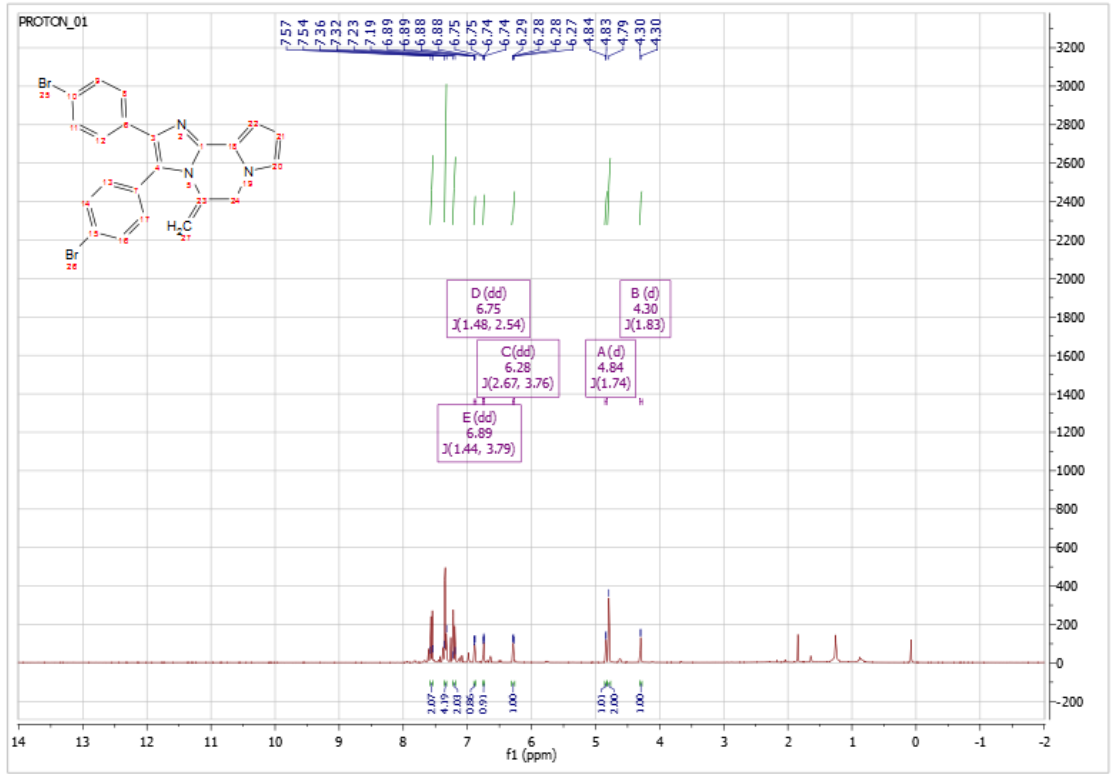
C22H17N3 +H: C22 H18 N3 pa Chrg 1



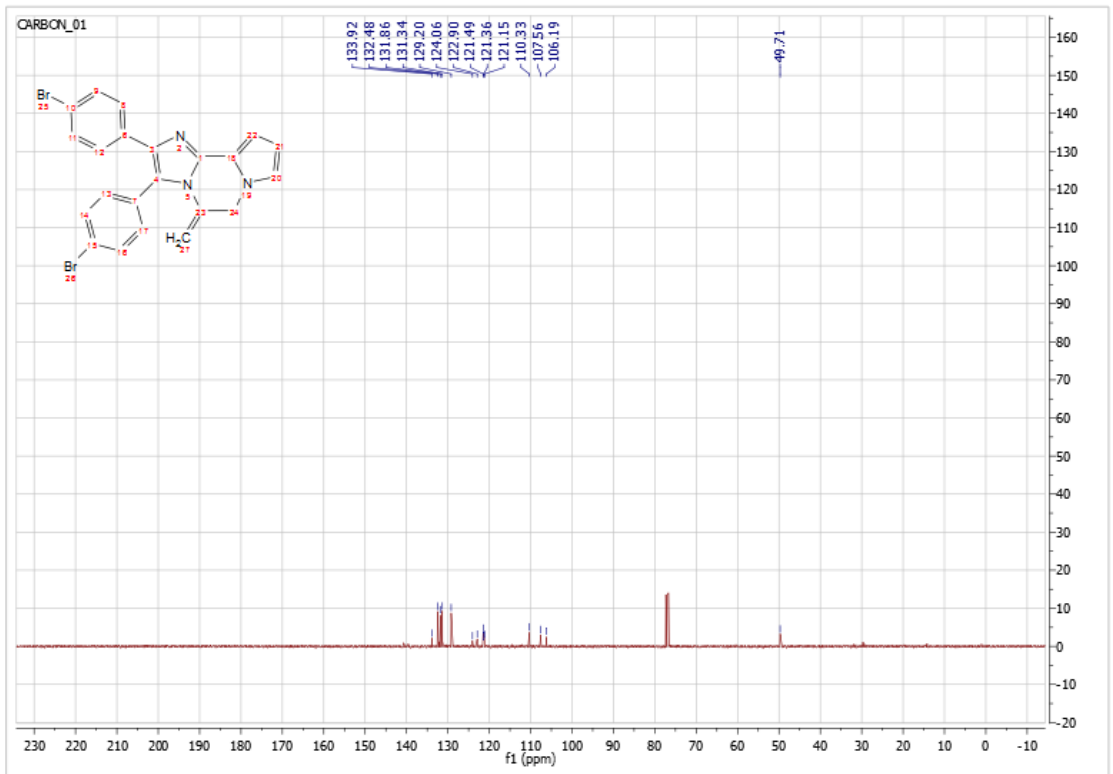
Şekil 54: 6 numaralı bileşiğin LC-MS spektrumu



Şekil 55: 6 numaralı bileşiğin IR spektrumu

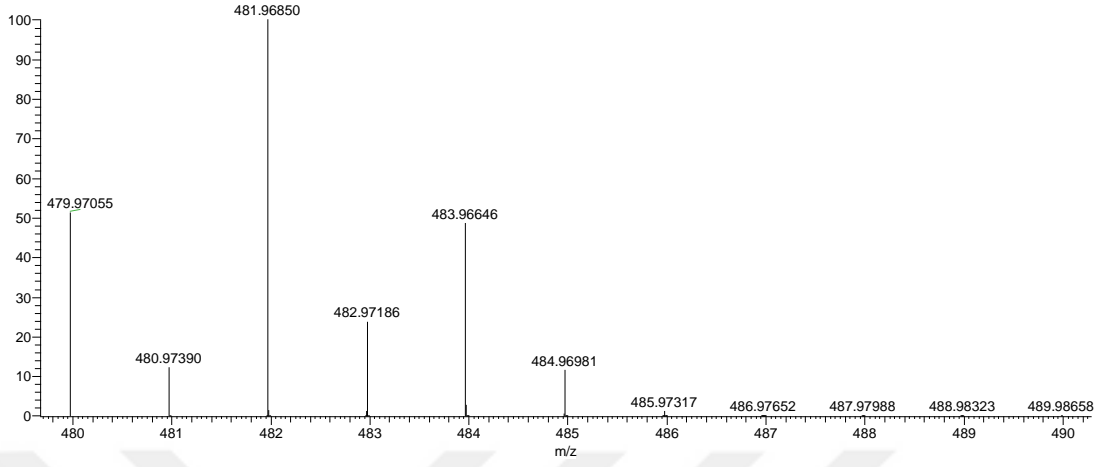


Şekil 56: 8 numaralı bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

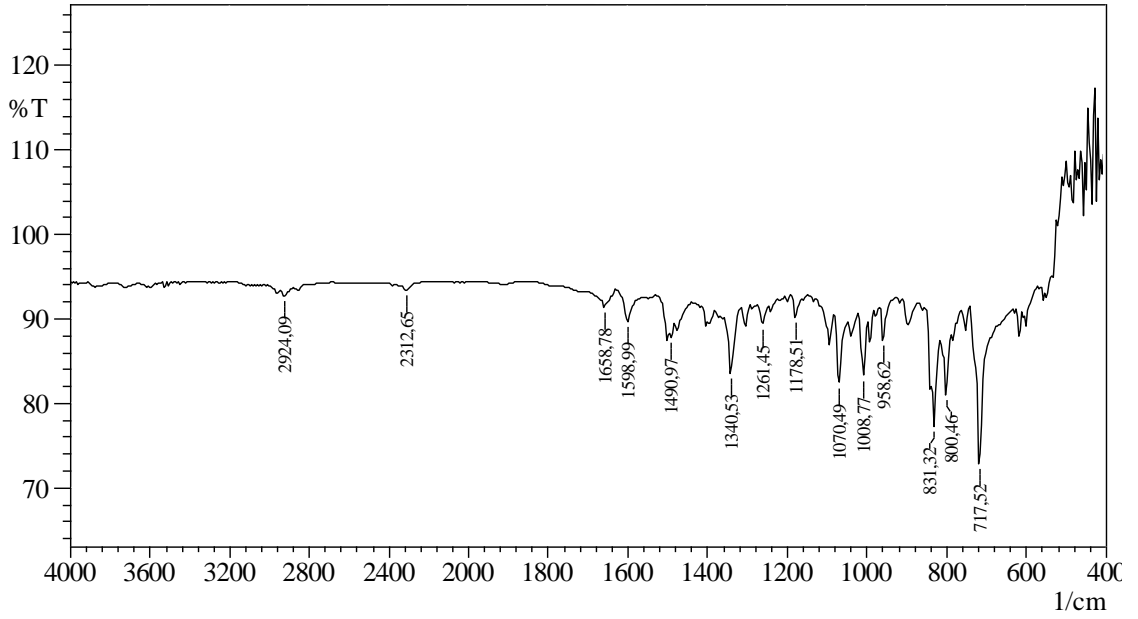


Şekil 57: 8 numaralı bileşğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

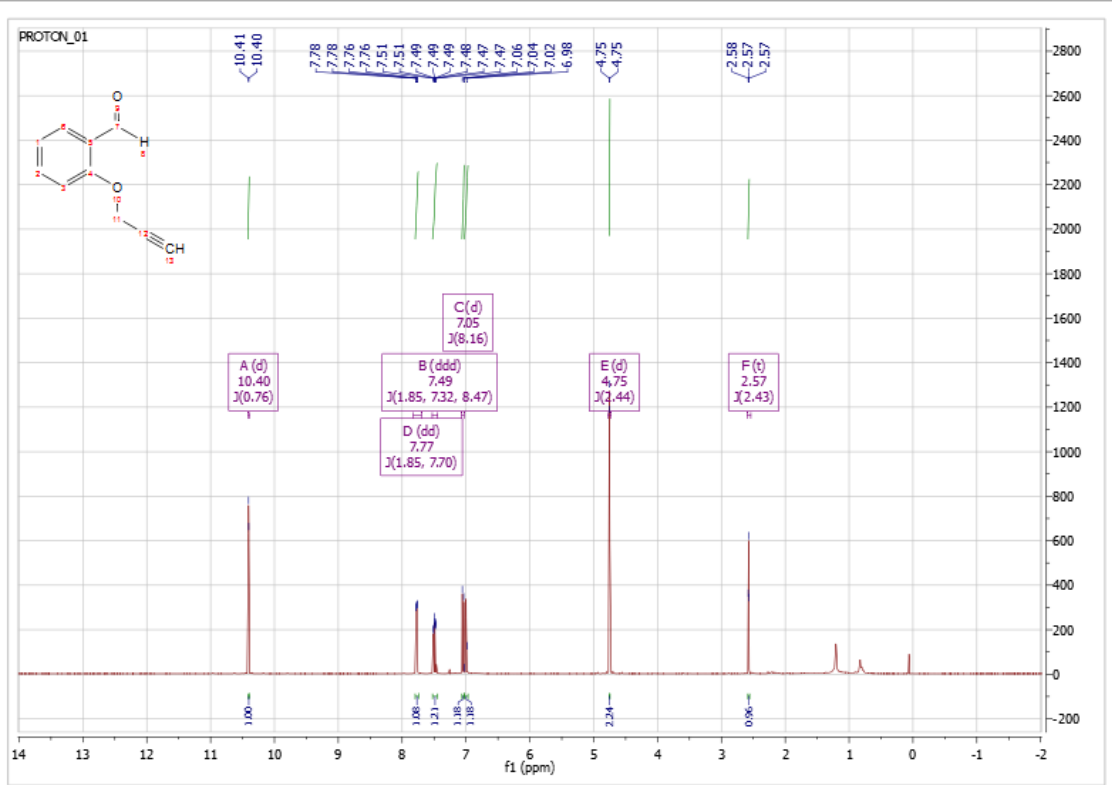
C22H15Br2N3 +H: C22 H16 Br2 N3 pa Chrg 1



Şekil 58: 8 numaralı bileşiğin LC-MS spektrumu

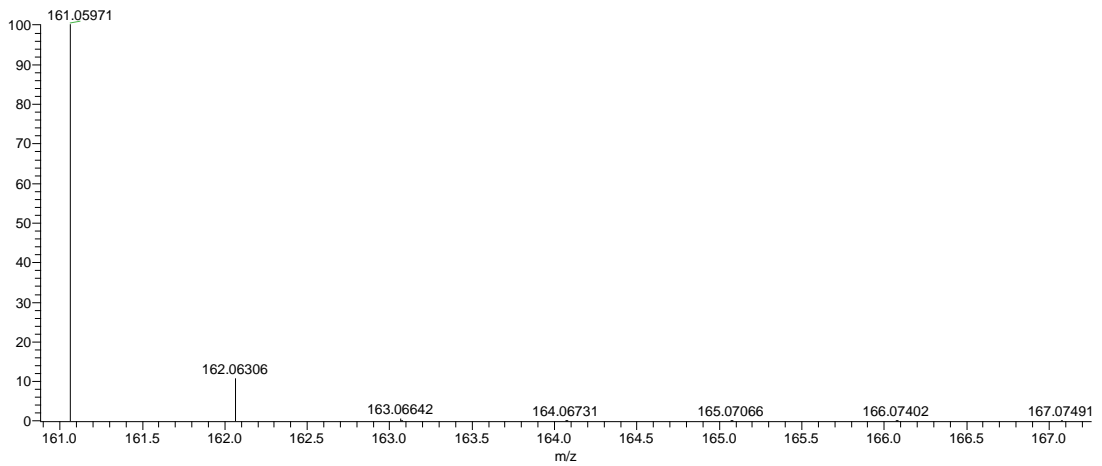


Şekil 59: 8 numaralı bileşiğin IR spektrumu

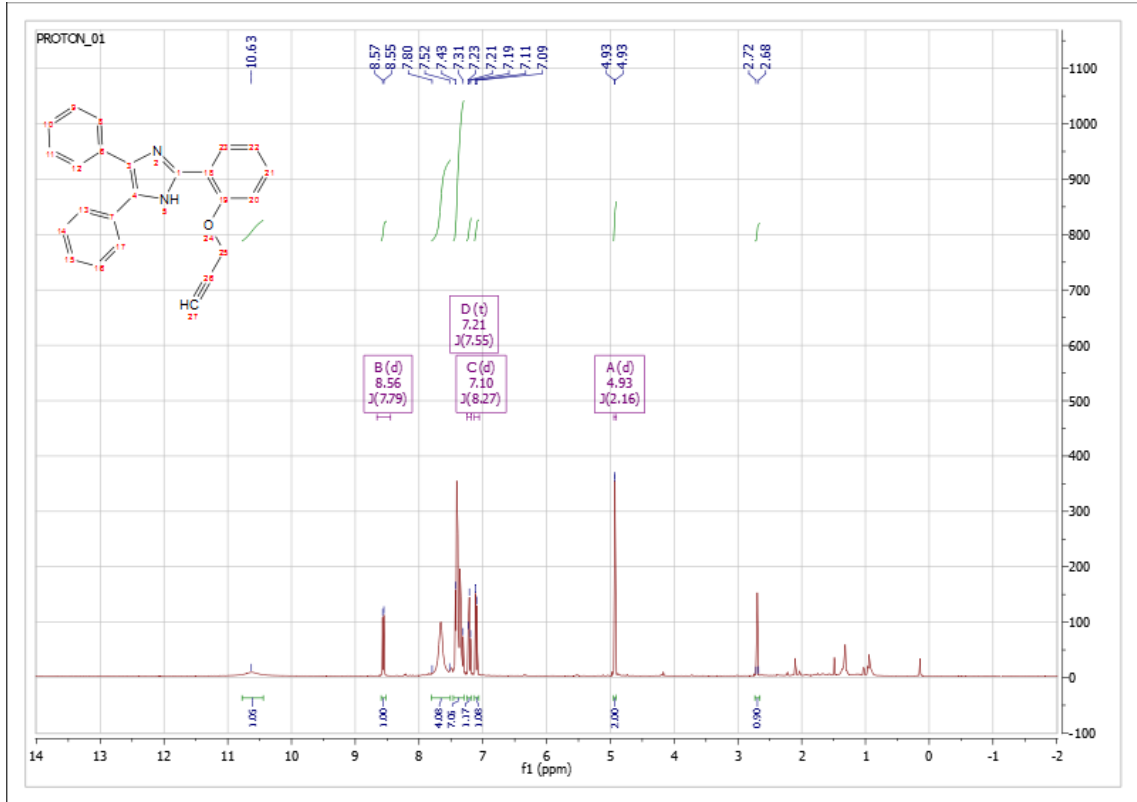


Şekil Şekil 60: 11 numaralı bileşiğin ¹H-NMR spektrumu

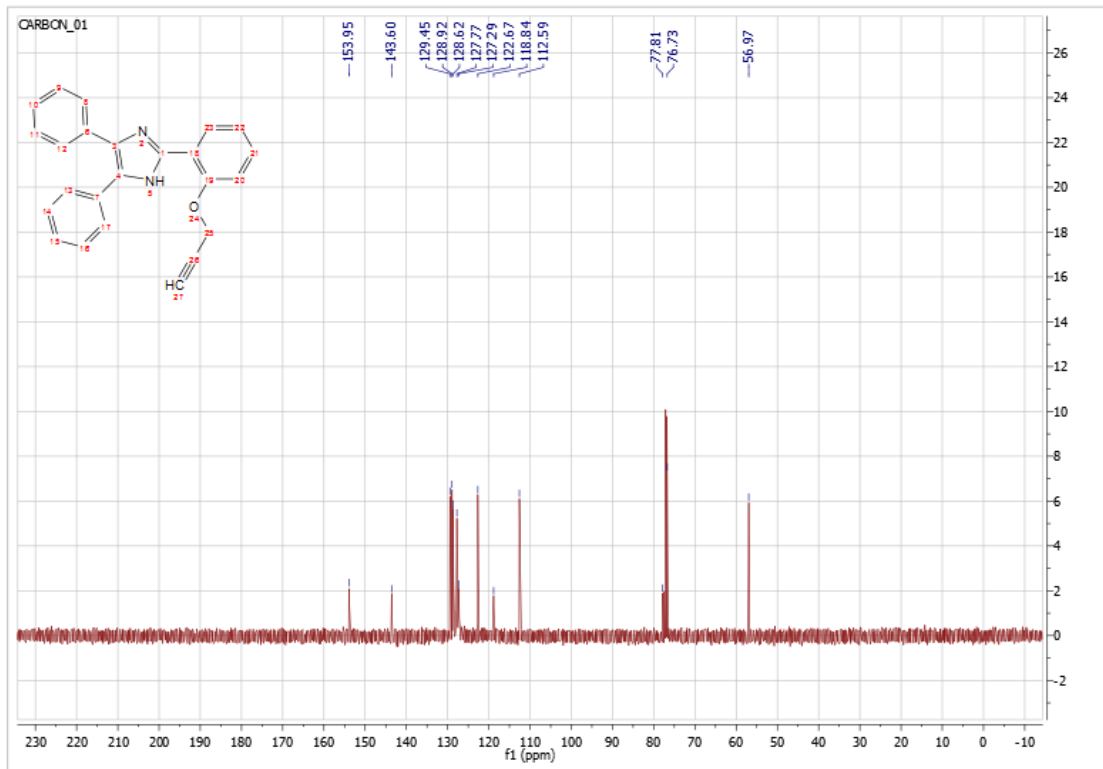
C10H8O2 +H: C10 H9 O2 pa Chrg 1



Şekil 61: 11 numaralı bileşiğin LC-MS spektrumu

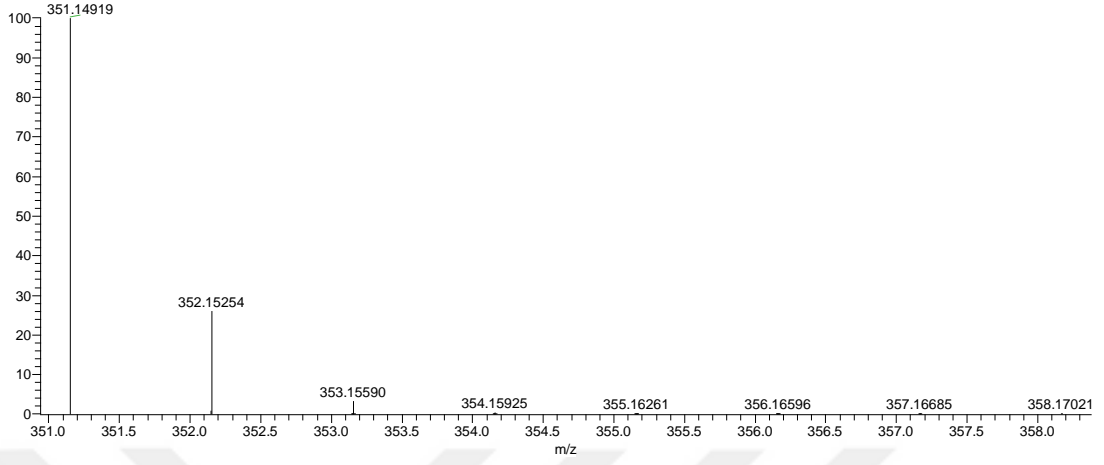


Şekil 62: 12 numaralı bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

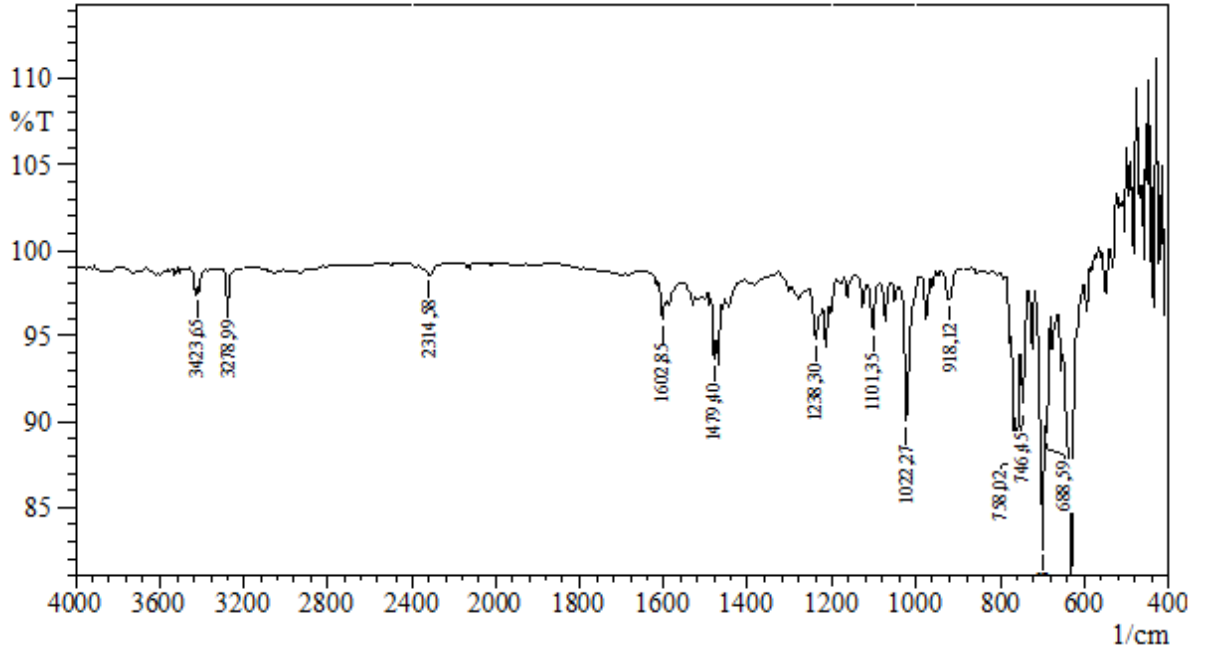


Şekil 63: 12 numaralı bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

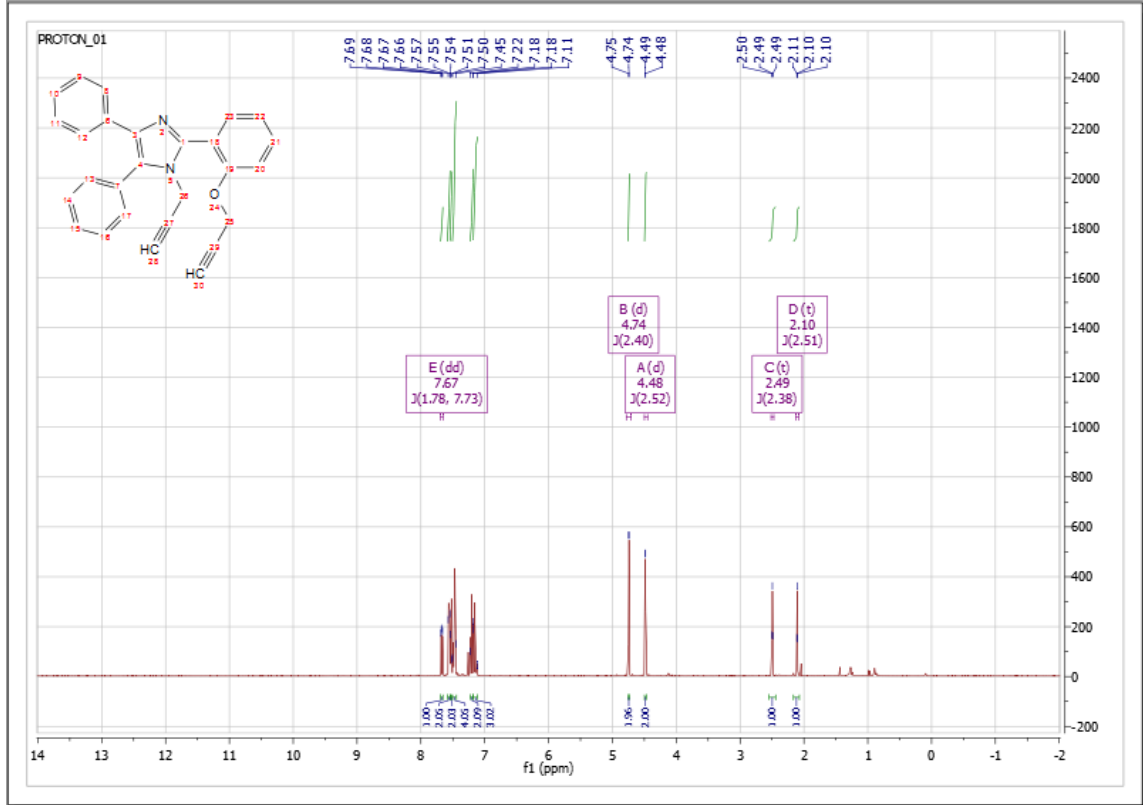
C24H18N2O +H: C24 H19 N2 O1 pa Chrg 1



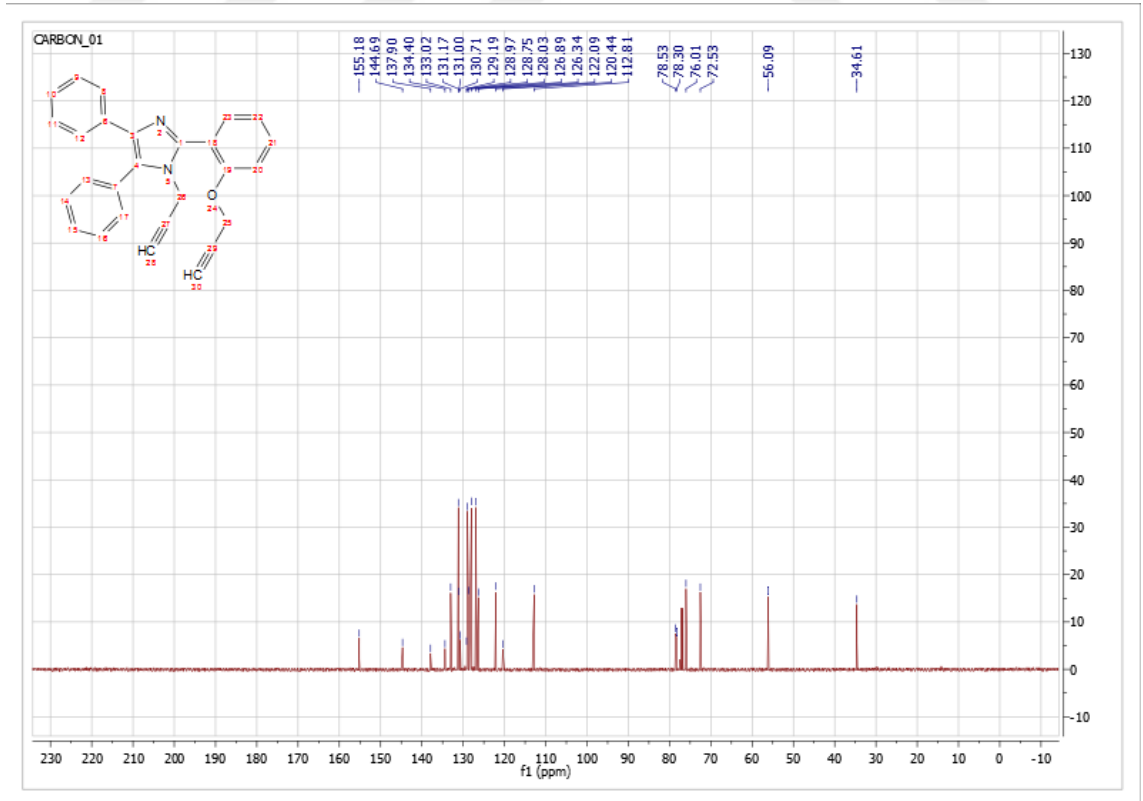
Şekil 64: 12 numaralı bileşiğin LC-MS spektrumu



Şekil 65: 12 numaralı bileşiğin IR spektrumu

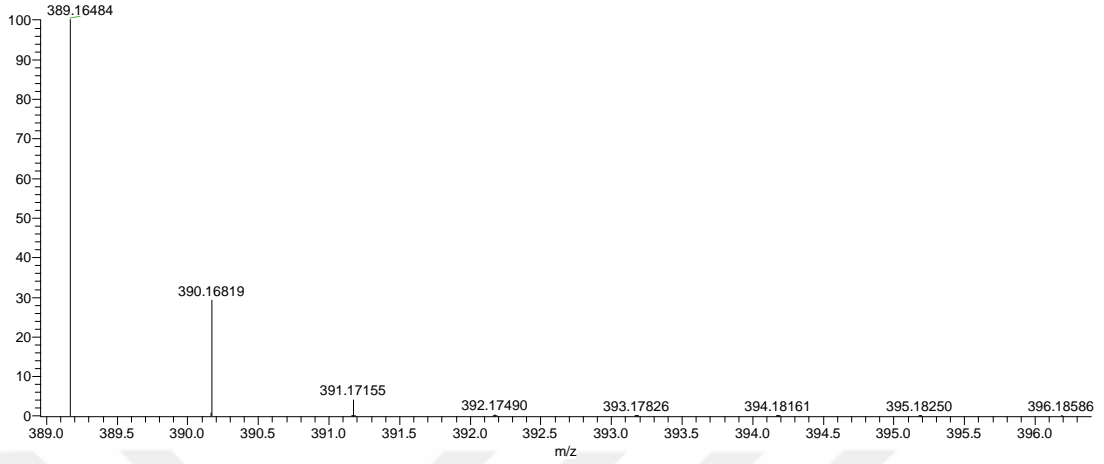


Şekil 66: 13 numaralı bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

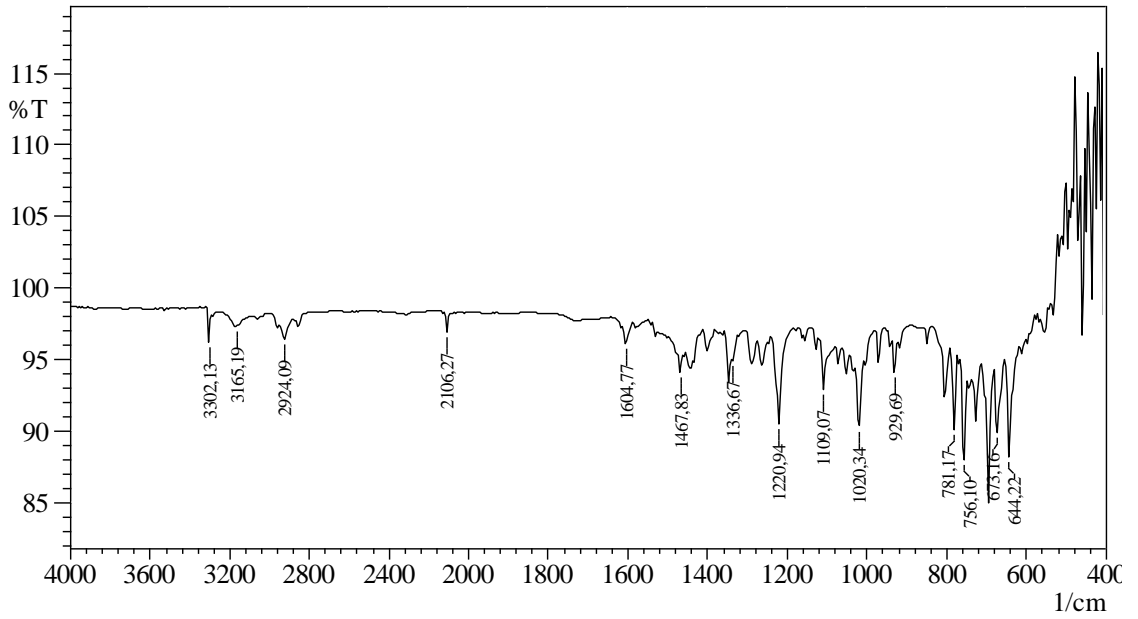


Şekil 67: 13 numaralı bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

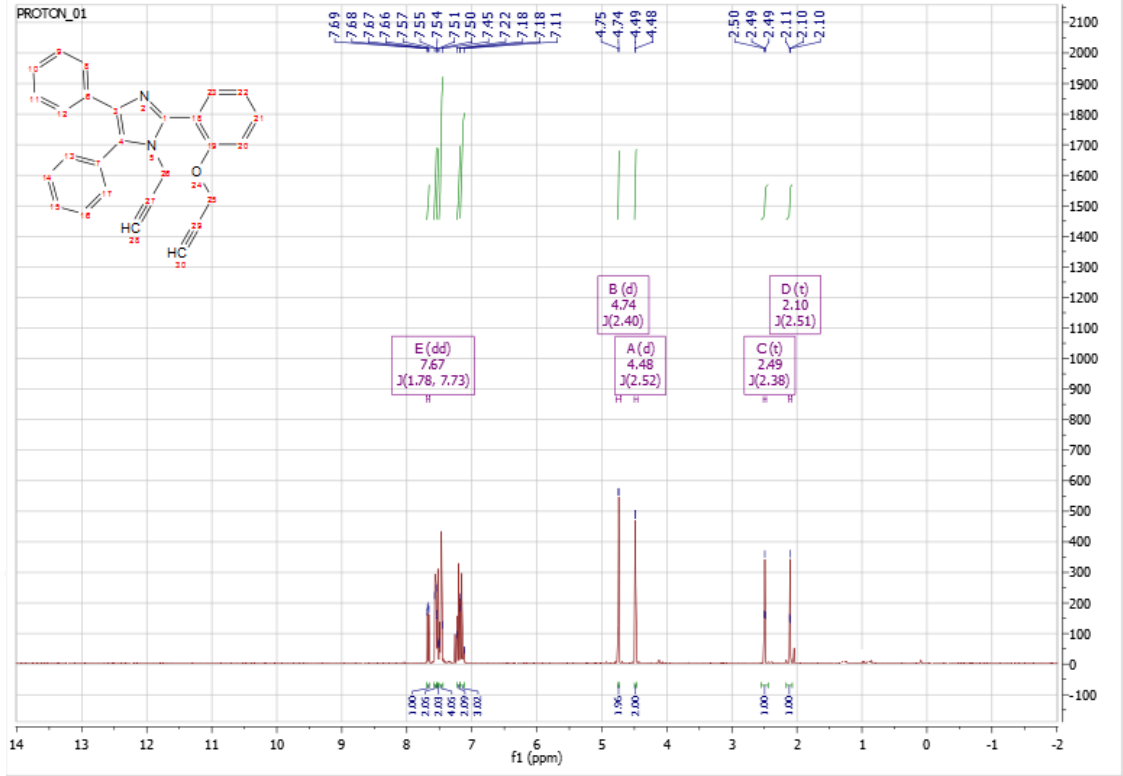
C27H20N2O +H: C27 H21 N2 O1 pa Chrg 1



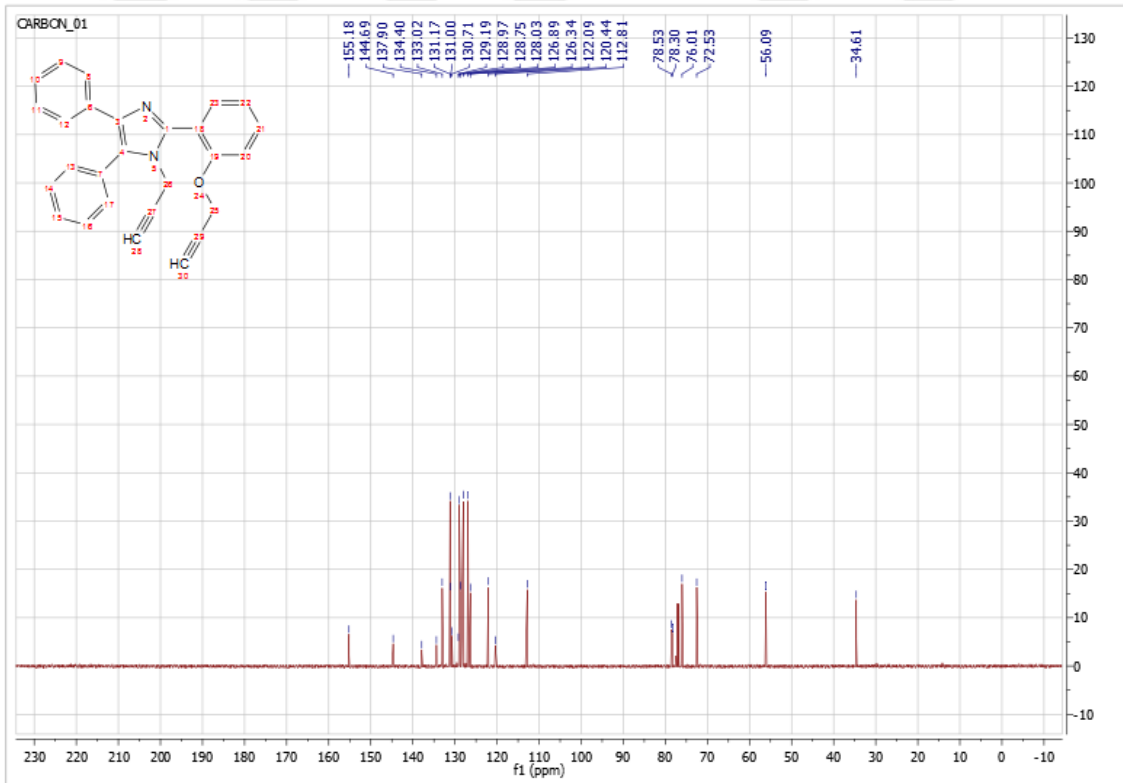
Şekil 68: 13 numaralı bileşğin LC-MS spektrumu



Şekil 69: 13 numaralı bileşğin IR spektrumu



Şekil 70: 14 numaralı bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 71: 14 numaralı bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

EK-2: Etik Kurulu Onay Belgesi



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ONAY BELGESİ

YUZUNCU YIL UNIVERSITY (TURKEY)
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE
APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmanın Adı / Title of the Research: İmidazol Halkası İçeren Trisiklik Moleküllerin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi / Synthesis and Evaluation of Biological Activities of Tricyclic Molecules Containing Imidazole Ring

Araştırmacı(lar) / Investigator(s): Yürütücü / Chief Investigator: Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ
Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-Investigator(s): Muhammed Sena ALTIOK

Araştırmada kullanılacak hayvanlar / Animals to be used in the research: -

Tür / species: -

Sayı / Numbers: -

Yaş / Age: -

Cinsiyet / Sex: -

Araştırmanın Öngörülen Başlama Tarihi / Proposed Research Starting Date: 01.03.2018

Araştırmanın Öngörülen Bitiş Tarihi / Proposed Research Completion Date: 01.03.2019

Dosya no / File no:

Karar:

Yukarıda bilgileri verilen planlanan araştırma projesi için Hayvan Deneyleri Etik Kurul Onayı gerekmektedir. Tarih:01/03/2018 ; Karar no: 2018/02

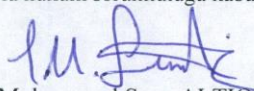
Decision:

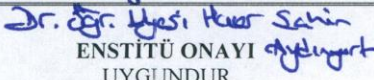
The proposed research project detailed above does not need Animal Researches Ethic Committee Approval. Date: 01/03/2018 Decision number 2018/02

BAŞKAN/CHAIR		
	 Prof. Dr. Sertan DEDE	
 Prof. Dr. N. Fazla BİNGÖL	 Prof. Dr. Sıddık KEŞKİN	 Prof. Dr. Sıfhi DENEZ
 Prof. Dr. Nilas ÖZDAL	 Doç. Dr. Ayilla DÜRMÜŞ	 Doç. Dr. Yılmaz BAŞBUĞAN
 Yrd. Doç. Dr. Ferda KABAKUŞ	 Yrd. Doç. Dr. Onur ALLAHVERDİYEV	 Yrd. Doç. Dr. Cansız Yılmaz DEMİR
 Yrd. Doç. Dr. Halim ŞAHİN AYDINÇAYIRI	 Vet. İbik Feriye İbik BEHÇET	 Zdr. MDR. Kenan YILDIRIMOĞLU

EK-3: Tez Orijinallik Raporu

	<p style="text-align: center;">T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü</p>	
LİSANSÜSTÜ TEZ ORİJİNALLİK RAPORU		

Tarih: / /2019
Tez Başlığı / Konusu:
İMİDAZOL HALKASI İÇEREN TRİSİKLİK MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ
<p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam <u>55</u> sayfalık kısmına ilişkin <u>22/06</u> /2019.. tarihinde..... tarafından TURNİTİN intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % <u>11</u>.... (<u>onbir</u>) dır.</p>
<u>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</u>
<ul style="list-style-type: none">- Kabul ve onay sayfası hariç,- Teşekkür hariç,- İçindekiler hariç,- Simge ve kısaltmalar hariç,- Gereç ve yöntemler hariç,- Kaynakça hariç,- Alıntılar hariç,- Tezden çıkan yayınlar hariç,- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)
<p>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p>
Gereğini bilgilerinize arz ederim.
 Muhammed Sena ALTIOK

Öğrencinin Adı Soyadı	Muhammed Sena ALTIOK
Anabilim Dalı	: ECZACILIK MESLEK BİLİMLERİ
Öğrenci No	169306001
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR (Prof.Dr. İslak BİLDİRİCİ)	 Dr. Öğr. Üyesi Hacer Sahin ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza)