



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ECZACILIKTA BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**1-(2,4-DİKLOROFENİL)-2-(1H-1,2,4-TRİAZOL-
1-İL)ETİL ALKOL VE BU ALKOL
BİLEŞİĞİNİN ESTER TÜREVLERİNİN
SENTEZLENMESİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE
ÇALIŞMALARININ YAPILMASI**

Mefkûre DURMUŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yrd. Doç. Dr. İnci Selin DOĞAN

TRABZON-2017



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ECZACILIKTA BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**1-(2,4-DİKLOROFENİL)-2-(1H-1,2,4-TRİAZOL-
1-İL)ETİL ALKOL VE BU ALKOL
BİLEŞİĞİNİN ESTER TÜREVLERİNİN
SENTEZLENMESİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE
ÇALIŞMALARININ YAPILMASI**

Mefkûre DURMUŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yrd. Doç. Dr. İnci Selin DOĞAN

TRABZON-2017

ONAY

Bu tez Yüksek Lisans Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Doç. Dr. Rezzan ALİYAZICIOĞLU

Eczacılıkta Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

.....

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılıkta Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Mefkûre DURMUŞ'un hazırladığı "1-(2,4-DİKLOROFENİL)-2-(1H-1,2,4-TRİAZOL-1-İL)ETİL ALKOL VE BU ALKOL BİLEŞİĞİNİN ESTER TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARININ YAPILMASI" başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Yrd. Doç. Dr. İnci Selin DOĞAN

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Yrd. Doç. Dr. İnci Selin DOĞAN

Yrd. Doç. Dr. Arzu ÖZEL

Doç. Dr. Asu USTA

Tarih: 23/10/2017

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....

Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım klavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

23/10/2017

Mefkûre Durmuş

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında yardımlarından ve katkılarından dolayı danışmanım Yrd. Doç. Dr. İnci Selin Doğan'a,

Farmasötik Kimya Anabilim dalında ArŐ. Gör. Hasan Erdinç Sellitepe'ye spektral analizlerde yardımlarından dolayı,

Biyokimya Anabilim dalında ArŐ. Gör. Burak Barut'a, biyolojik aktivite çalışmalarında yardımlarından dolayı,

Her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm çalışma arkadaşım Ecz. Suna Köroğlu'na ve aileme teşekkür ediyorum.

Mefküre Durmuş

İÇİNDEKİLER

İç kapak Sayfası	
KABUL ve ONAY	
BEYAN	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR ve FORMÜLLER DİZİNİ	xiv
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Heterosiklik Halkalar	7
4.1.1. İmidazol	8
4.1.1.1. Asit-baz Reaksiyonları	10
4.1.1.2. Elektrofilik Reajanlarla Reaksiyonları	11
4.1.1.3. Nükleofilik Reajanlarla Reaksiyonları	13
4.1.1.4. Metalasyon ve Metal-aracılı Reaksiyonlar	14
4.1.2. 1,2,3-Triazol	15
4.1.2.1. Asit-baz Reaksiyonları, Anular Tautomerizm	16
4.1.2.2. Elektrofilik Reajanlarla Reaksiyonlar	16
4.1.2.3. Metallerle ve Metal-aracılı Reaksiyonlar	17
4.1.3. 1,2,4-Triazol	18
4.1.3.1. Asit-baz Reaksiyonları, Anular Tautomerizm	18
4.1.3.2. Elektrofil Reajanlarla Reaksiyonlar	19
4.1.3.3. 1,2,4-Triazol Sentezi	19
4.2. 2,4-Diklorofenaçil Bromür Türevi	21
4.2.1. 2-Bromo-1-(2,4-diklorofenil)etanon (2,4-diklorofenaçil Bromür) Sentezi	21
4.3. (2-(1<i>H</i>-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4 diklorofenil)etanon Türevi	24
4.3.1. 2-(1<i>H</i>-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanon Sentezi (N-Alkilasyon)	25

4.4. 2-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol Türevi	30
4.4.1. Alkol Grubuna Redüksiyon [2-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol Sentezi]	32
4.5. Ester Grubu Sonuç Bileşiklerin Sentezi [(2-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol Ester Türevleri]	33
4.5.1. Esterleşme Genel Reaksiyonlar	33
4.5.1.1. Temel Esterleşme (<i>Fischer esterleşmesi</i>) Reaksiyonu	33
4.5.1.2. Açıl Klorürlerle Ester Eldesi	34
4.5.1.3. Asit Anhidritlerle Ester Eldesi	35
4.5.1.4. <i>Yamaguchi Esterleşmesi</i>	35
4.5.2. <i>Steglich Esterleşmesi</i> [(2-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol Ester türevlerinin Sentezi]	36
4.5.2.1. <i>Steglich Esterleşme</i> Reaksiyon Mekanizması	37
4.5.2.2. <i>Steglich Esterleşmesinde</i> Kullanılan Katalizörler	40
4.6. Biyolojik Çalışmalar	43
4.6.1. Enzim (Asetil ve Butiril Kolinesteraz Enzimleri) İnhibisyonu	43
4.6.1.1. Asetilkolinesteraz (AChE) Enzimi	43
4.6.1.2. AChE İnhibitörlerinin Etki Mekanizması	46
4.6.1.3. AChE İnhibisyonu Aktivite Tayin Yöntemleri	47
4.6.2. Antioksidan Aktivite	49
4.6.2.1. Oksidatif Stres	49
4.6.2.2. Antioksidanlar	50
4.6.2.3. Antioksidan Aktivite Ölçüm Yöntemleri	51
4.7. Heterosiklik Yapıların Çeşitli Farmakolojik Aktiviteleri	55
4.7.1. İmidazol Halkası İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri	55
4.7.2. 1,2,3-Triazol Halkası İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri	59
4.7.3. 1,2,4-Triazol Halkasını İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri	65
5. MATERYAL ve YÖNTEM	75
5.1. Kimyasal Çalışmalar	75
5.1.1. Materyal	75
5.1.2. Başlangıç Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri	75
5.1.3. Sonuç Bileşiklerin Sentezleri	76

5.1.4. Analitik Yöntemler	76
5.1.4.1. Erime Noktası Tayinleri	76
5.1.4.2. Kolon Kromatografisi ile Saflaştırma	76
5.1.4.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Kontroller	77
5.1.4.4. Spektrometrik Kontroller	77
5.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	78
5.2.1. Materyal	78
5.2.2. Yöntem	79
5.2.2.1. AChE ve BChE Enzim İnhibisyonu Aktivite Testi	79
5.2.2.2. Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemi	79
6. BULGULAR	81
6.1. Kimyasal Çalışmalar	81
6.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	85
6.2.1. Enzim İnhibisyonu Sonuçları	85
6.2.2. Antioksidan Aktivite Çalışmaları	85
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	87
7.1. Kimyasal Çalışmalar	91
7.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	91
7.1.2. Sonuç Bileşiklerin Sentezi	94
7.2. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması	96
7.2.1. IR Spektrumları	96
7.2.2. ¹ H-NMR Spektrumu	97
7.2.3. ¹³ C-NMR Spektrumları	98
7.2.4. LC-MS ve Kütle Spektrumları	99
7.3. Biyolojik Aktiviteler	100
7.3.1. Enzim İnhibisyonu	100
7.3.2. Antioksidan Aktivite	104
7.4. Sonuç ve Öneriler	110
8. KAYNAKLAR	111
9. EKLER	131
10. ÖZGEÇMİŞ	146

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları	5
Tablo 1.2. Önceki çalışmada sentezlenen bileşikler	6
Tablo 2.1. 1,2,3-Triazol ve 1-metil-1,2,3-triazolun UV ve NMR verileri	15
Tablo 2.2. MW ve diğer yöntem ile elde edilen verimler ve N ₁ alkilasyonun yüzde oranı	29
Tablo 2.3. Aril(alkil)azol alkol türevlerinin IDO-1 enzim inhibisyonu	31
Tablo 2.4. Antioksidan sınıflandırması	50
Tablo 2.5. Çalışma sonucunda Flukonazol'den daha güçlü antifungal aktivite gösteren bileşikler	58
Tablo 3.1. Biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılan cihazlar	78
Tablo 4.1. ChE enzim inhibisyonu sonuçları	85
Tablo 4.2. Antioksidan aktivite sonuçları	86
Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin (Bileşik 1-4) reaksiyon verimleri ve erime noktaları	91
Tablo 5.2. ROS'ların özellikleri	105

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa	
Şekil 1.1.	Günümüzde kullanılan antifungal bileşikler	3
Şekil 1.2.	Günümüzde kullanılan antikonvülsan etkili bileşik	3
Şekil 1.3.	Nafimidon yapısı	4
Şekil 1.4.	Tebukonazol yapısı	4
Şekil 1.5.	Azot atomu içeren heterosiklik halkalar	4
Şekil 2.1.	Heterohalkalı sistemlerden birkaç örnek	7
Şekil 2.2.	Siklokatalım metodu ile triazol halka sisteminin eldesi	8
Şekil 2.3.	“Piridin-benzeri N-atom veya pirol-benzeri N-atom” heterohalkalı sistemleri	9
Şekil 2.4.	İmidazol halkası (tautomerisi ile)	9
Şekil 2.5.	İmidazol halkası (elektron yoğunluğu bu değerler olarak ölçülmüştür)	10
Şekil 2.6.	İmidazol halkasının asidik ve bazik ortamda reaksiyonu	10
Şekil 2.7.	İmidazolun metal iyonu ile kompleksi	11
Şekil 2.8.	İmidazolun anular tautomerizmi	11
Şekil 2.9.	İmidazol halkasının alkil halojenürlerle reaksiyonu	11
Şekil 2.10.	İmidazolün 1-sübstitüsüyonu	12
Şekil 2.11.	İmidazol halkasına azo süstitüsüyonu	12
Şekil 2.12.	İmidazolun asidik ortamda elektrofilik süstitüsüyonu	12
Şekil 2.13.	N- süstitüe imidazolun nükleofillerle reaksiyonu	13
Şekil 2.14.	İmidazolun nükleofilik karben reaksiyonu	13
Şekil 2.15.	1-Metil 4,5-difenilimidazolun bazik ortamda reaksiyonu	13
Şekil 2.16.	Bazik ortamda imidazol ve imidazolil anyonunun reaktivitesi	14
Şekil 2.17.	1-Alkil imidazolun metalasyonu	14
Şekil 2.18.	1-Alkil imidazolun bölge selektif arilasyonu	15
Şekil 2.19.	İmidazolun N-arilasyonu	15
Şekil 2.20.	N-H asit triazoller	16
Şekil 2.21.	1,2,3-Triazol tautomerizimi	16
Şekil 2.22.	1,2,3-Triazolun alkilasyonu	16

Şekil 2.23.	1,2,3-Triazolun brominasyonu	17
Şekil 2.24.	2-Fenil-1,2,3-triazol nitrolanması	17
Şekil 2.25.	1 N-substitüe 1,2,3-triazollerin metallenmesi	17
Şekil 2.26.	Pd katalizli 1,2,3-triazol arillenmesi	18
Şekil 2.27.	Monosübstitüe 1,2,4-triazol tautomerizmi	18
Şekil 2.28.	1-Metil-1,2,4-triazolun kuarternizasyonu	19
Şekil 2.29.	1,2,4-Triazolun halojenasyonu	19
Şekil 2.30.	3,5-Disubstitüe 1,2,4-triazol sentezi	19
Şekil 2.31.	3,5-Disubstitüe 1,2,4-triazol sentezi	20
Şekil 2.32.	1,3,5-Trisübstitüe 1,2,4-triazol sentezi	20
Şekil 2.33.	1,5-Disübstitüe-1,2,4-triazol sentezi	20
Şekil 2.34.	Sübstitüe 1,2,4-triazol sentezinin üç bileşenli tek basamak sentezi	21
Şekil 2.35.	2,4-Diklorofenaçil bromür sentezi	22
Şekil 2.36.	2,4-Diklorofenaçil bromür sentezi	22
Şekil 2.37.	2,4-Diklorofenaçil bromür sentezi	23
Şekil 2.38.	Sübstitüe fenaçil bromürlerin sentezi	23
Şekil 2.39.	2-Bromo-1(aril)etanon türevleri sentezi	23
Şekil 2.40.	α -Haloketonların sentezi	24
Şekil 2.41.	HO enzim inhibisyonu gösteren türevler	24
Şekil 2.42.	Gram negatif antibakteriyel etki gözlenen triazolil keton ana yapısı	25
Şekil 2.43.	Triazolil etanonların sentezi	25
Şekil 2.44.	1-Sübstitüefenil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon bileşiklerinin sentezi	26
Şekil 2.45.	1,2,4-1 <i>H</i> -Triazol ketonların sentezi	26
Şekil 2.46.	MW yöntemi ile triazolil etanon sentezi	27
Şekil 2.47.	1,2,4-Triazolun tek kap yöntemi bölge seçimli alkilasyonu 1	28
Şekil 2.48.	1,2,4-Triazolun tek kap yöntemi bölge seçimli alkilasyonu 2	28
Şekil 2.49.	MW yöntemi ile 1,2,4-triazol halkasının N ₁ alkilasyonu	29
Şekil 2.50.	2-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanon eldesi	29
Şekil 2.51.	Propiokonazol kimyasal formülü	31

Şekil 2.52.	Aril(alkil)azol alkol türevi sentezi	32
Şekil 2.53.	2-(1 <i>H</i> -1,2,3-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol eldesi	33
Şekil 2.54.	Temel esterleşme	33
Şekil 2.55.	MW yöntemi ile basit esterleşme	34
Şekil 2.56.	Açıl klorürlerle ester eldesi	34
Şekil 2.57.	Açıl klorürlerle ester eldesine örnek reaksiyon	35
Şekil 2.58.	Asit anhidritlerle ester oluşumuna örnek reaksiyon	35
Şekil 2.59.	<i>Yamaguchi esterleşmesi</i> şeması	36
Şekil 2.60.	<i>Steglich esterleşmesi</i> genel şeması	36
Şekil 2.61.	DCC ile karboksilik asitlerin aktivasyonu	37
Şekil 2.62.	DHU açığa çıkışı ve ester eldesi	37
Şekil 2.63.	DMAP'ın açıl taşıyıcısı aktivitesi	37
Şekil 2.64.	UCM707 bileşiğinin kimyasal formülü	38
Şekil 2.65.	<i>Steglich esterleşmesi</i> örnek reaksiyon	38
Şekil 2.66.	β -sitosterol ve yağ asidi <i>steglich esterleşmesi</i>	39
Şekil 2.67.	İmidazol halkası içeren 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etanol ester türevlerinin <i>steglich esterleşme</i> reaksiyonu	40
Şekil 2.68.	DMAP molekül formülü	40
Şekil 2.69.	DMAP'ın konformasyonel sabitlenmiş analogları	41
Şekil 2.70.	DMAP'ın katalizör aktivitesi	41
Şekil 2.71.	DCC molekül formülü	41
Şekil 2.72.	DCC ile karboksilik asitlerin aktivasyonu	42
Şekil 2.73.	DCC'nin intramoleküler siklizasyonu indüklemesi ve makrolakton sentezi	42
Şekil 2.74.	DCC'nin peptid bağlarını oluşturmak için aminoasiti aktive etmesi	43
Şekil 2.75.	AChE enzim aktivitesi	43
Şekil 2.76.	Ellman'ın metodu şeması	47
Şekil 2.77.	OH ⁻ radikali oluşumu	50
Şekil 2.78.	Enzimatik antioksidan reaksiyonları	51
Şekil 2.79.	Glutasyon moleküler yapısı	51
Şekil 2.80.	DPPH radikalinin kimyasal yapısı	52

Şekil 2.81.	Antioksidan etkileri incelenen 1,2,4-triazol türevi bileşiklerin genel yapısı	53
Şekil 2.82.	Ferrik-tripiridiltriazin kompleksi ile antioksidan arasındaki reaksiyon	54
Şekil 2.83.	İmidazol halkası taşıyan önemli biyolojik aktivitesi olan moleküller	56
Şekil 2.84.	İmidazol halkası içeren farmakolojik aktivitesi onaylanmış bileşik örnekleri	56
Şekil 2.85.	Antimikrobiyal etkili α -arilimidazol-1-etanollerin eter türevlerinin ana yapısı	57
Şekil 2.86.	İmidazol halkası içeren günümüzde kullanılan antifungal etkili ajanlar	57
Şekil 2.87.	Antifungal aktivite gösteren 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etanol ester türevlerinin genel yapısı	58
Şekil 2.88.	Antioksidan etki gösteren imidazol türevleri	59
Şekil 2.89.	1,2,3-Triazol yapısının temel alındığı farmasötikler	60
Şekil 2.90.	Çeşitli biyolojik aktivitesi olan 1,2,3-triazol halkası içeren moleküller	60
Şekil 2.91.	Güçlü AChE inhibitör etki gösteren molekül	61
Şekil 2.92.	Takrin ve propidium kimyasal formülü	62
Şekil 2.93.	AChE aktivite gösteren takrin ve propidiumun triazol halkası ile birbirine bağlanması ile sentezlenen moleküller	62
Şekil 2.94.	AChE inhibitör etki gösteren 1,2,3-triazol ve tetrahidroakridon grubu içeren moleküller	63
Şekil 2.95.	Anti-ChE aktivite gösteren takrin-1,2,3-triazol hibrit bileşikler	64
Şekil 2.96.	En iyi aktivite gösteren kromenon 1,2,3-triazol türevi	64
Şekil 2.97.	Biyolojik aktivitesi olan triazol halkası içeren bileşikler	66
Şekil 2.98.	Essitolapromın 1,2,4-triazol ile kombine edildiği AChE aktivite gösteren bileşik	68
Şekil 2.99.	Üreaz inhibitör etkinlik gösteren 1,2,4-triazol türevleri	69
Şekil 2.100.	Anti-ChE aktivitesi düşük bulunan veya hiç etkisi bulunmayan 1,2,4-triazol halkası içeren moleküller	69

Şekil 2.101.	Antifungal etkili indazol ilişkili 1,2,4-triazol türevleri	70
Şekil 2.102.	AChE inhibitörü aktivite göstermeyen 1,2,4-triazol türevlerinin genel yapısı	71
Şekil 2.103.	İtrakonazol ve ketokonazol kimyasal formülü	71
Şekil 2.104.	Klinik çalışma aşamasında olan 1,2,4-triazol antifungal ajanlar	72
Şekil 2.105.	Bitkilerde 1,2,4-triazol halkası içeren antifungal bileşikler	73
Şekil 2.106.	Bitkilerde allenoksit sentaz inhibitör aktivitesi olan bileşik	73
Şekil 2.107.	Antifungal etkili flukonazol analogları	74
Şekil 3.1.	Bileşik 1'in molekül yapısı	81
Şekil 3.2.	Bileşik 2'nin molekül yapısı	82
Şekil 3.3.	Bileşik 3'ün molekül yapısı	83
Şekil 3.4.	Bileşik 4'ün molekül yapısı	84
Şekil 4.1.	2-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)-(2,4-diklorofenil)etanol ve ester türevi bileşiklerinin sentezi (Bileşik 1-4)	90
Şekil 4.2.	Bromlama reaksiyonu	92
Şekil 4.3.	Ketonların asit katalizli bromlama reaksiyonu	92
Şekil 4.4.	N-alkilasyon reaksiyonu	94
Şekil 4.5.	NaBH ₄ ile redüksiyon	94
Şekil 4.6.	<i>Steglich esterleşmesi</i> yöntemi mekanizması	95
Şekil 4.7.	Bileşik 1 ve Bileşik 3'ün IR spektrumları	97
Şekil 4.8.	Bileşik 2'nin ¹ H-NMR spektrumu	98
Şekil 4.9.	Bileşik 3'ün ¹³ C-NMR spektrumu	98
Şekil.4.10.	Sentezlenen bileşiklerin olası mass parçalanmaları	99
Şekil 4.11.	Bileşik 2'nin LC-MS spektrumu	100
Şekil 4.12.	Ketokonazolun fungal enfeksiyonlara karşı önemli farmakofor grupları	101
Şekil 4.13.	Antioksidan etki gözlenen indol-triazol bileşikleri	106
Şekil 4.14.	Antioksidan etkili 1,2,4-triazol türevi bileşik	106
Şekil 4.15.	Antioksidan etkili 1,2,4-triazol türevi bileşikler	106
Şekil 4.16.	Penkonazol, heksakonazol ve pacrobutrazol kimyasal formülleri	108

KISALTMA ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ABA	Absisik Asit
AChE	Asetilkolinesteraz enzimi
ACTI	Asetiltiyokolin İyodür
AH	Alzheimer Hastalığı
anti-ChE	anti-Kolinesteraz
Aβ	β -amiloid
BChE	Bütirilkolinesteraz enzimi
BHA	Bütil Hidroksi Anisol
BTCI	Bütiriltiyokolin Klorür
CAI	Karboksiamidotriazol
CAT	Katalaz
ChE	Kolinesteraz
DCC	Disikloheksilkarbodiimid
DCU	Disikloheksil Üre
DCM	Diklorometan
DMAP	Dimetilaminopiridin
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsülfoksit
DPPH	1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil
DTNB	5,5'-ditiyo-bis-2-nitrobenzoik asit
ET	Elektron Transferi
FCR	Folin-Ciocalteu Reaktifi
FRAP	Ferrik İyonu İndirgeme Antioksidan Gücü
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GR	Glutasyon Redüktaz
GSH	Glutasyon
GSSG	Okside Glutasyon
HAT	Hidrojen Atomu Transferi
HO	Hem Oksijenaz

HOMO	Yüksek Enerjili Moleküler Orbital
IC₅₀	%50 İnhibitör Konsantrasyonu
İTK	İnce Tabaka Kromotografisi
KAB	Katalitik Anyonik Bölge
MW	Mikrodalga
NADPH	Nikatinamid Adenin Dinükleotid Hidrojen Fosfat
NBS	N-bromosüksinimid
nNos	Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
ORAC	Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi
PAB	Periferal Anyonik Bölge
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
S_EAr	Aromatik Elektrofilik Sübstitüsyon Reaksiyonları
S_NAr	Aromatik Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonları
SOD	Süperoksit dismutaz
TBAB	Tetrabütülamonyumbromür
TEA	Trietilamin
TEAC	Troloks Eşdeğeri Antioksidan Kapasite
TMS	Trimetilsilan
TNB	5-tiyo-2-nitrobenzoik asit

Formüller

AgNO₃	Gümüş nitrat
Ar-Cl	Aril klorür
CH₃CN	Asetonitril
CHCl₃	Kloroform
[(CH₃)₃O]BF₄	Trimetiloksi Borontetraflorür
ClSiMe₃	Trimetil silan klorür
CuBr₂	Bakır (II) bromür
CuI	Bakır iyodür
EtOAc	Etil asetat
EtOH	Etanol
FeCl₂	Demir (II) klorür
FeSO₄	Demir sülfat
H₂O₂	Hidrojen peroksit
H₂SO₄	Sülfürik asit
HBr	Hidrobromik asit
HCl	Hidroklorik asit
HNO₃	Nitrik asit
HOAc	Asetik asit
K₂CO₃	Potasyum karbonat
KOH	Potasyum hidroksit
MeOH	Metanol
MgSO₄	Magnezyum sülfat
Na₂SO₄	Sodyum sülfat
NaBH₄	Sodyumborohidrür
NaCl	Sodyum klorür
NaHCO₃	Sodyum bikarbonat
NaNO₂	Sodyum nitrit
NaOAc	Sodyum asetat
NaOEt	Sodyum Etoksit
NaOH	Sodyum hidroksit
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -Butil lityum

NH₄Cl	Amonyum klorür
PCy₃	Fosfor trisikloheksil
Ph-COCl	Benzoil klorür
<i>p</i>-TSA	<i>p</i> -toluensülfonik asit
Si(OEt)₄	Silisyum tetraetoksit
SiO₂	Silisyum dioksit
SO₂Cl₂	Tiyonil klorür
t-boc	Tertbütioksikarbonil
t-BuOH	Tersiyer butanol
TMSN₃	Trimetilsilil azid
ZnCl₂	Çinko (II) klorür

1. ÖZET

1-(2,4-Diklorofenil)-2-(1*H*-triazol-1-il)etil Alkol ve Bu Alkol Bileşiğinin Ester Türevlerinin Sentezlenmesi ve Biyolojik Aktivite Çalışmalarının Yapılması

Triazol halkasını içeren bileşiklerin yeni biyolojik aktivitelerinin çeşitliliği dikkat çekmektedir. Aril(alkil)azol grubu bileşiklerin antifungal, antikonvülsan, antibakteriyel aktiviteleri bulunmaktadır. Hem oksijenaz enzim inhibisyonu, indolamin 2,3-dioksijenaz-1 enzim inhibisyonu, asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BChE) enzim inhibisyonu aktivitelerinin değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur. Mantar enfeksiyonlarında kullanılan aril(alkil)azol grubu bileşiklerin, *in vivo* antioksidan sistemleri aktive ettiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmada, aril(alkil)azol yapısında, 2(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil) etanol bileşiği ve bu bileşikten hareketle üç adet yeni aromatik yan zincir içeren ester türevleri sentezlendi. Başka bir çalışmada sentezlenen aril(alkil)azol yapısında dört adet imidazol türevlerinin ve bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin AChE ve BChE enzim inhibisyonu Ellmanın metodunun modifiye şekli ile değerlendirilirken, antioksidan aktiviteleri 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürücü aktivite ve demir indirgeyici antioksidan kapasite ölçümü (FRAP) yöntemi ile değerlendirildi. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS spektroskopik yöntemlerle kanıtlandı. 1,2,4-Triazol türevlerinde herhangi bir aktivite görülmezken, imidazol türevi bileşiklerde AChE enzim inhibisyonu ve DPPH radikal süpürücü aktivite gözlenmiştir. FRAP yönteminde imidazol türevlerinde de aktivite gözlenmedi. İmidazol türevlerinde enzim inhibisyonu aktiviteler IC₅₀ (%50 inhibitör konsantrasyonu) değeri 1000 µM'dan yüksek konsantrasyonlarda iken, standart olan Galantamin bileşiğinde IC₅₀ değeri 21.30 µM ve 37.03 µM'da gözlemlendi. Antioksidan aktivite, standart olan gallik asit için IC₅₀ 68.83 µM iken, imidazol türevlerinde IC₅₀ 1000 µM'dan yüksek konsantrasyonlarda gözlemlendi. Bileşiklerde aktivite gözlenmemesi, yan zincirdeki aromatik halka gibi büyük yapıların enzim etkileşiminde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Aril(alkil)azol grubu bileşiklerde, yan zincirde alkil (doymuş, doymamış, halojenli süstitüe...vb) grubu taşıyan yeni türevler sentezlenerek bu aktivitelerin değerlendirilmesi planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Arilalkiltriazol, Asetilkolin, Antifungal, 1,2,4-triazol

2. SUMMARY

The Synthesis of 1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-triazole-1-yl)ethyl Alcohol and Its Ester Derivates and Investigation of the biological activities of Them

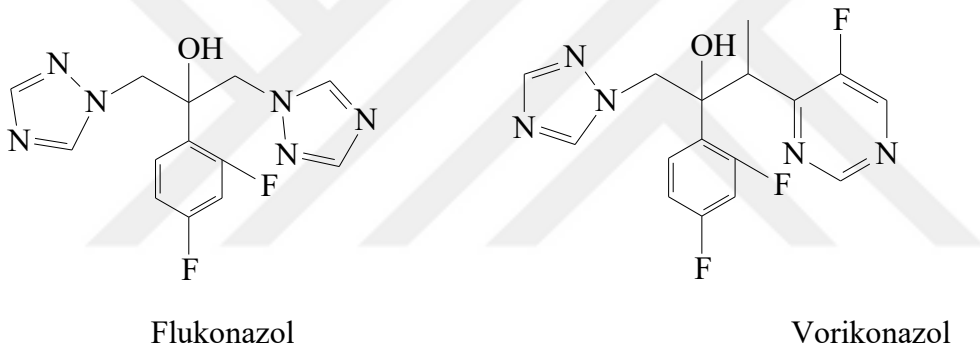
Molecules having triazole ring are attracted with the various new biological activities. Aryl(alkyl)azole group compounds have antifungal, anticonvulsant and antibacterial activities. It is also present in studies evaluating enzyme inhibition of heme oxygenase, inhibition of indolamine 2,3-dioxygenase-1 enzyme, inhibition of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) enzymes. There are also reports that compounds containing this aryl(alkyl)azole group, which are currently used in fungal infections, also activate antioxidant systems in vivo. In this study, 2-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)-1-(2,4-dichlorophenyl) ethanol and three new aromatic side chain ester derivatives were synthesized based on the aryl(alkyl)azole structure. Four imidazole derivatives based on the aryl(alkyl)azole structure which are synthesized in another study and molecules in this study were evaluated for AChE and BChE enzyme inhibition and antioxidant activities. While enzyme inhibition were evaluated with Ellman's modified method, antioxidant activities were evaluated with DPPH and FRAP methods. In this study synthesized molecules' structure are elucidated with IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and LC-MS spectral analysis. While no activity was observed in the 1,2,4-triazole derivatives both for enzyme inhibition and antioxidant activity, low activity for enzyme inhibition and DPPH radical scavenging activity was observed in the imidazole derivative compounds. In FRAP method there were no activity in imidazole derivatives. While IC₅₀ is bigger than 1000 μM concentration for imidazole, standard Galantamin's IC₅₀ value is 21.30 and 37.03 μM for enzyme inhibition. For antioxidant activity, standard Gallic acid IC₅₀ is 68.83 μM and imidazole derivatives IC₅₀ are bigger than 1000 μM concentration. The absence of activity of our compounds suggests that large structures such as the aromatic ring in the side chain may be effective in enzyme interaction. We plan to synthesize new derivatives bearing alkyl (saturated, unsaturated, halogen substituents, etc.) groups in the side chain in the aryl(alkyl)azole group compounds and evaluate AChE and BChE enzyme inhibition and antioxidant activities.

Key Words: Arylalkyltriazole, Acetylcholine, Antifungal, 1,2,4-triazole

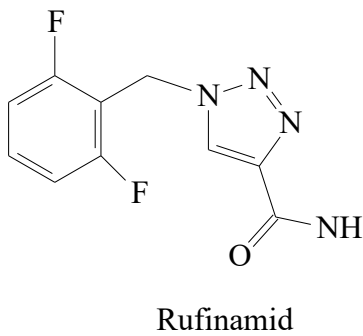
3. GİRİŞ ve AMAÇ

Triazol halkası kimyası ile ilgili yoğun çalışmalar, Roma da Andreocci'nin (üç azot atomu olan 5'li heterosiklik halkayı ilk bulan ve pirodiazol diye isimlendiren kişi) takipçileri tarafından yapılmıştır. 1925'den 1946 yılına kadar bu alana pek ilgi gösterilmemiştir. Bazı triazollerin emülsiyonlarda bulanıklığı giderdiği, herbisit ve konvülsan etki göstermesinin keşfiyle özellikle kimya endüstrisi alanında bu halka sistemlerine ilgi artmaya başladı. Bütün triazollerin sentetik kaynaklı olduğu bilinmekte olup, doğada kendiliğinden bulunan triazol halkası olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (1).

Günümüzde kullanılan ve aril(alkil)azol ana yapısını içeren, flukonazol ve vorikonazol gibi antifungal, (Şekil 1.1), rufinamid gibi Antikonvülsan, (Şekil 1.2), etkili bileşikler bulunmaktadır (2, 3).



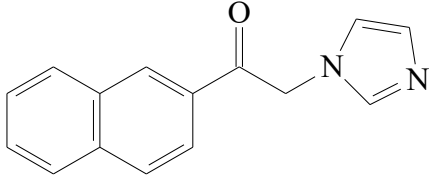
Şekil 1.1. Günümüzde kullanılan antifungal bileşikler.



Şekil 1.2. Günümüzde kullanılan antikonvülsan etkili bileşik.

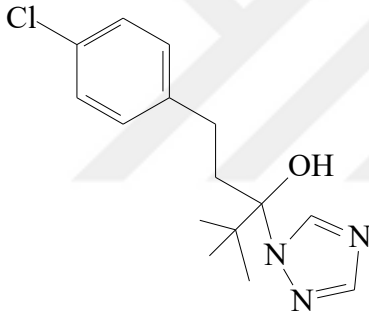
Aril(alkil)azol yapısını taşıyan bileşiklerin biyolojik önemi dikkat çekmektedir. Birçok çalışmada bu ana yapıyı içeren moleküller sentezlenmiş ve aktiviteleri denenmiştir. Bazı nafimidon oksim eter türevlerinin anlamlı derecede antikonvülsan,

antibakteriyel ve antifungal aktivitesi olduğu bildirilmiştir (4). Nafimidon yapısında bulunan, imidazol halkasının veya imidazol halkası yerine triazol halkası içeren oksim eter türevlerinin anlamlı derecede antikonvülsan ve antifungal aktivitesi olduğu bildirilmiştir, (Şekil 1.3.), (5, 6).



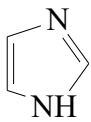
Şekil 1.3. Nafimidon yapısı.

Aril(alkil)azol yapısını içeren ester türevlerinin sentezlendiği bazı çalışmalarda güçlü antifungal etkinlikleri olduğu ve toksisite açısından güvenli oldukları bildirilmiştir (7, 8). Ayrıca bu yapıyı taşıyan tebukonazol, (Şekil 1.4), isimli antifungal ilacın güçlü anti-kolinesteraz (anti-ChE) aktivitesi olduğu bildirilmiştir (9).

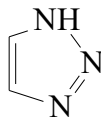


Şekil 1.4. Tebukonazol yapısı.

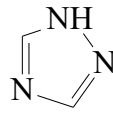
İmidazol, 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol halkalarını, (Şekil 1.5), içeren moleküllerin tıbbi alandaki geniş etki spektrumları dikkat çekmektedir (10, 11).



imidazol



1,2,3-triazol



1,2,4-triazol

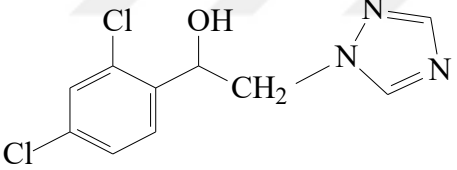
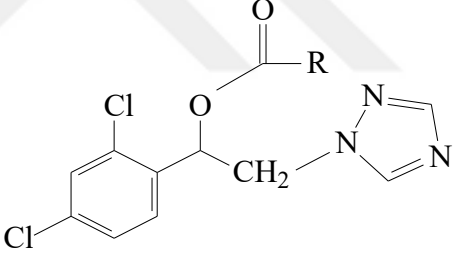
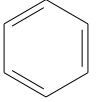
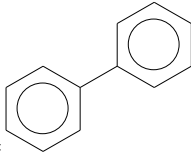
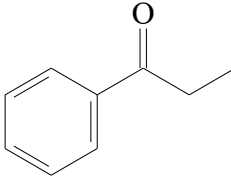
Şekil 1.5. Azot atomu içeren heterosiklik halkalar.

Aril(alkil)azol türevlerinin asetilkolinesteraz (AChE) enzim inhibisyonu ve antioksidan aktiviteleri ile ilgili araştırmalar az sayıdadır. İmidazol ve triazol yapılarını içeren moleküllerin aktiviteleri incelenmiş ve anti-ChE, antioksidan etkiler gözlenmiştir.

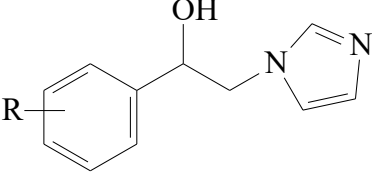
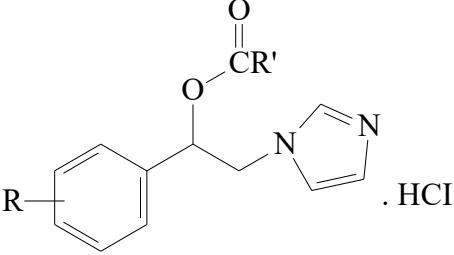


Bu tez kapsamında aril(alkil)azol türevlerinin etkili türevler olduğundan yola çıkarak; aromatik halka olarak 2,4-diklorofenil halkası, azol grubu yerine 1,2,4-triazol ve bu aromatik halkaları bağlayan ara zincir üzerinde küçük oksijenli fonksiyonel grup olarak alkol ve ester yapısı içeren dört adet bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin anti-ChE ve antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden, Bileşik 1 alkol türevi diğerleri (Bileşik 2, 3, 4) ara zincirde oksijenli fonksiyonel grup olarak ester içeren türevleridir.

Bu tez kapsamında sentezlenen ve biyolojik aktiviteleri araştırılan, biri (Bileşik 1) daha önce sentezlenmiş (65), diğerleri yeni toplam dört bileşiğin yapıları Tablo 1.1'de sunulmuştur. Tablo 1.2'de daha önceki bir çalışmada (8) sentezlenen imidazol türevi olan ve bu çalışmada biyolojik aktivite çalışmalarını yaparak tez kapsamına aldığımız bileşikler sunulmuştur.

Tablo 1.1. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları.

Bileşik 1 (Alkol türevi)	Bileşik 2-4 (Ester Türevleri)
 <p>Bileşik 1</p>	 <p>Bileşik 2 R=</p>  <p>Bileşik 3 R=</p>  <p>Bileşik 4 R=</p> 

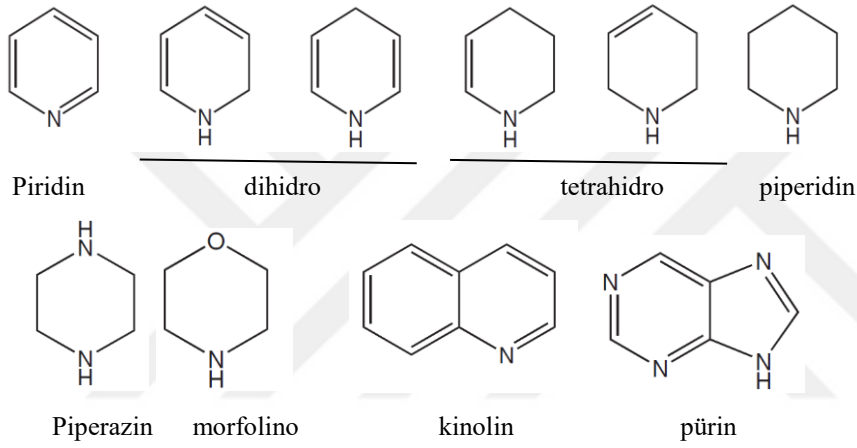
Tablo 1.2. Önceki çalışmada sentezlenen bileşikler (Doğan'dan, 8).

		
Bileşik 5	R=H	Bileşik 7
		R=H R'=CH ₂ CH ₂ CO- 
Bileşik 6	R=4-Cl	Bileşik 8
		R=4-Cl R'=CH ₂ CH ₂ CO- 

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Heterosiklik Halkalar

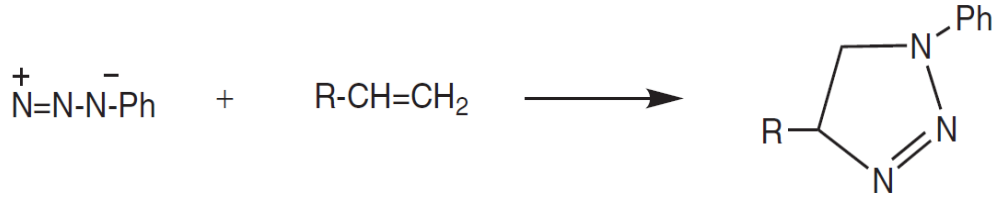
Halka yapısında karbon atomlarından bir veya birkaçı yerine heteroatom taşıyan sistemlerdir. Pratikte en sık bulunan heteroatom azot olup bunu oksijen ve sülfür izler. Piridin sade heterosiklik halkalara en iyi örnektir. Burada azot benzenin doymamışlığını ve aromatisitesini bozmadan karbon atomu ile yer değiştirmiştir. Bazı yapılar tamamen doymuş veya bir veya iki çifte bağ içeren yapıda olabilirler. Bazı yapılarda birden fazla farklı heteroatom bulunabilir veya başka halka sistemleri bu yapılarla birleşebilir (12) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Heterohalkalı sistemlerden birkaç örnek (Quin'den, 12).

1984 yılında bu şekilde farklı bağ birleşmeleri ile 133326 adet değişik heterosiklik halka sistemi raporlanmıştır ve daha da raporlanmaya devam etmektedir (13). Bu halkalar, hidrojen atomları yerine farklı gruplar ile çeşitlendirilmektedir. 2007 yılındaki rapora göre; *Chemical Abstract*'a kayıtlı, 24282284 adet, çoğunlukla heteroatom ve siklik yapı içeren molekül bulunduğu bildirilmiştir (14). Heterosiklik bileşiklerin birçoğu biyolojik süreçlerde önemlidir ve sentetik veya doğal kökenli olabilirler. Vitaminlerde, koenzimlerde, porfirinlerde (hemoglobin gibi), DNA ve RNA da buldukları bilinmektedir (15). Bitkilerde azot içeren binlerce heterosiklik bileşik vardır, zayıf baz olanları alkaloid olarak adlandırılmaktadır. Kompleks heterosiklik bileşikler bakteriler tarafından üretilir ve antibiyotik olarak kullanılmaktadır. Deniz hayvanları ve bitkiler günümüzde çok ilgi çeken ve üzerinde çokça araştırma yapılan kompleks heterosiklik bileşiklerin kaynağıdır.

Tıbbi kimya alanı heterosiklik ana yapısı içeren bileşikler diğer alifatik ve aromatik yapıların sentezlendiği halka kapama, halka sübstituentlerini modifiye etme gibi yollarla sentezlediği gibi, sadece heterosiklik kimyaya ait olan 1,3-dipolar bileşiklerin siklokatalım, (Şekil 2.2), metodu ile sentezleyip, ilaç etken maddesi olarak araştırır (12).

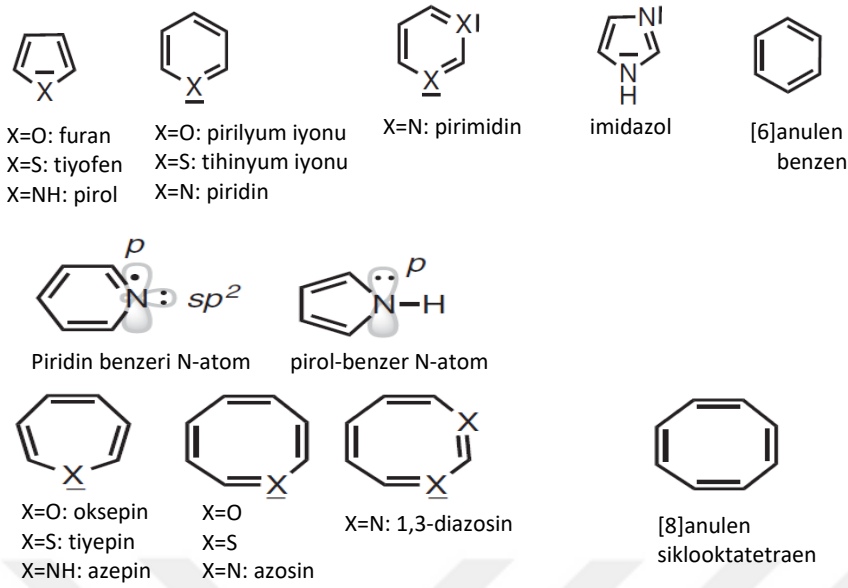


Şekil 2.2. Siklokatalım metodu ile triazol halka sisteminin eldesi (Quin'den, 12). Ph: Fenil.

Bu tez çalışmasında triazol ve imidazol halka sistemlerini içeren bileşikler incelendiği için heterosiklik halkalardan imidazol, 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol halkaları hakkında bilgi verilecektir.

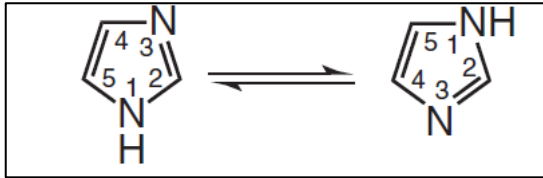
4.1.1. İmidazol

Heterosiklik halkalar ile karşılığı olan anulen halkalarının π elektronu sayısının aynı olduğu bildirilmiştir. Örneğin pirilyum, tiyinyum tuzları ve piridin, pirimidin, azosin, 1,3-diazosin gibi heteroaromatik halkalarda; her bir heteroatom bir elektronunu konjuge sisteme verir ve bağ yapmamış (non-bonding) elektron çiftinin katkısı yoktur. Fakat furan tiyofen, pirol, oksepin, tiyepin, azepin halka sistemlerinde heteroatomun bir elektron çifti konjuge sisteme katılır (elektronların delokalizasyonu). Azotun heteroatom olduğu sistemlerde bu piridin-benzeri N-atom veya pirol-benzeri N-atom olarak ifade edilir (16) (Şekil 2.3).



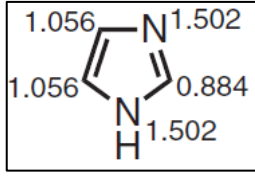
Şekil 2.3. “Piridin-benzeri N-atom veya pirol-benzeri N-atom” heterohalkalı sistemleri (Eicher'den, 16).

Sistemik adı 1,3-diazol olan imidazol halkası, birinci ve üçüncü pozisyona yerleşmiş, sırasıyla bir pirol-benzeri (bağ yapmamış elektron çiftinin konjuge sisteme katıldığı) ve piridin-benzeri (bağ yapmamış elektron çiftinin konjuge sisteme katılmadığı) N atomu içerir. Planar ve neredeyse düzgün beşgen şekillidir. Oda sıcaklığında tautomerik haldedir (17) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. İmidazol halkası (tautomerisi ile) (Begtrup'dan, 17).

İmidazol aromatik bir sistemdir. Pirol-benzeri N atomu konjuge sisteme iki elektron kazandırır. Piridin-benzeri N atomu ve karbon atomlarının her biri bir elektron verir. π elektronları delokalize olmuşken, bağ yapmamış elektron çifti piridin-benzeri N atomu üzerinde lokalize olmuştur. Bundan dolayı imidazol π fazlalıklı heterosiklikler sınıfına dahildir, altı elektronu beş adet atomu üzerinde, özellikle de azot atomları üzerine dağılmıştır (18). İmidazol halkasının elektron yoğunluğu Şekil 2.5 üzerinde gösterilmiştir.



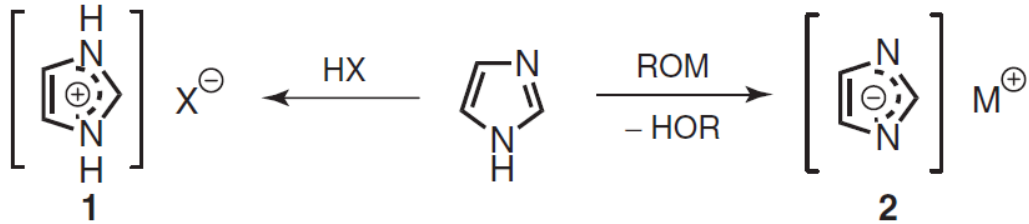
Şekil 2.5. İmidazol halkası (elektron yoğunluğu bu değerler olarak ölçülmüştür) (Eicher'den, 18).

İmidazol halkasının süstitüsyon reaksiyonları halkanın bu elektron yoğunluğuna göre şekillenir. Elektrofilik süstitüsyonu dördüncü veya beşinci pozisyonundan mümkün olabilir. İki azot atomu arasındaki ikinci pozisyon, en düşük π elektron yoğunluğuna sahip olduğundan, nükleofilik hücumun bu pozisyona olması beklenir.

4.1.1.1. Asit-baz Reaksiyonları

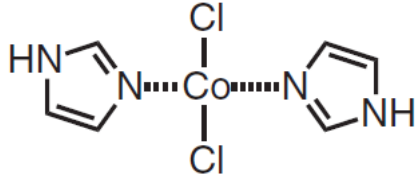
1,3-azoller arasında piridin-benzeri N atomu ile imidazoller en yüksek bazik özellik gösterirler (oksalol: pKa: 0.8 tiyoazol: pKa: 2.52 imidazol: pKa: 7). Asitlerle beraber imidazoller pozitif yükün simetrik delokalizasyonu ile tuzları oluşturur (Şekil 2.6.:1) (18).

Birinci azot pozisyonunda süstitüsyonu olmayan imidazoller zayıf NH-asitlerdir. Etanol (EtOH) içinde, sodyum etoksit (NaOEt) ile imidazol Na tuzu şeklinde bulunur. Gümüş nitrat (AgNO_3) içinde Ag tuzu oluşturur. İmidazolil, (Şekil 2.6.: 2), anyonunda 2 negatif yük simetrik olarak delokalizedir. Bundan dolayı imidazol amfoterik sistem gibi davranır (Şekil 2.6) (18).



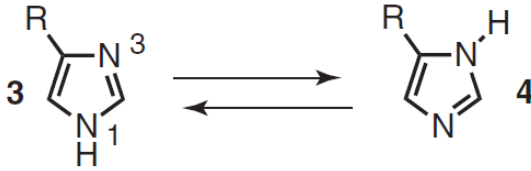
Şekil 2.6. İmidazol halkasının asidik ve bazik ortamda reaksiyonu (Eicher'den, 18).

NH-asitler gibi, tuz formunda olan imidazoller birçok metal iyonuyla kompleks oluştururlar (Şekil 2.7). Burada piridin-benzeri N atomu elektron verici olarak davranır (18).



Şekil 2.7. İmidazolun metal iyonu ile kompleksi (Eicher'den, 18).

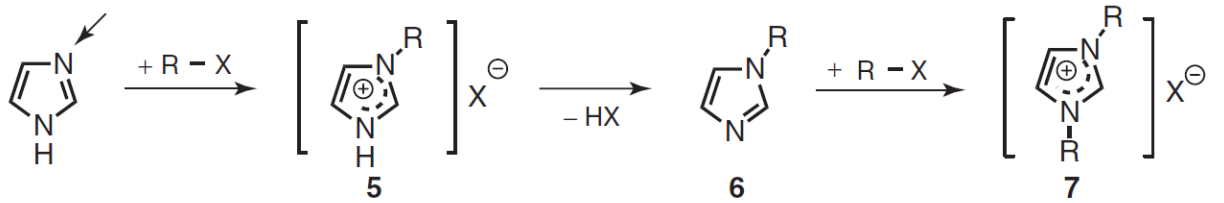
Amfoterik karakterlerinin bir sonucu olarak, birinci pozisyonun üçüncü pozisyona proton transferi ile 4-substitüe-1,3-sübstitüsyonsuz imidazoller, (Şekil 2.8.: 3), 5-sübstitüe izomerleri, (Şekil 2.8: 4), ile denge reaksiyonu oluşturur. Bu prototopün özel durumu anular tautomerizm olarak bilinir (18) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. İmidazolun anular tautomerizmi (Eicher'den, 18).

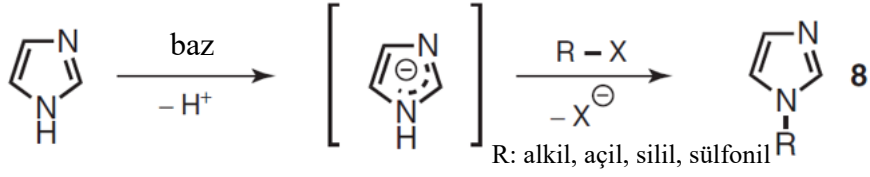
4.1.1.2. Elektrofilik Rejanlarla Reaksiyonları

İmidazoller alkil halojenürlerle, nükleofilik piridin-benzeri N atomu ile primer ürün olarak kuarterner tuzlarını oluşturmak üzere alkillenir. Tuz bileşiği, (Şekil 2.9.: 5), 1-alkilimidazollere hızlıca deprotonlanır, (Şekil 2.9.: 6), ve sonra tekrar R-X molekülü ile 1,3-dialkilimidazolium tuzlarını, (Şekil 2.9.: 7), oluşturur (17) (Şekil 2.9).



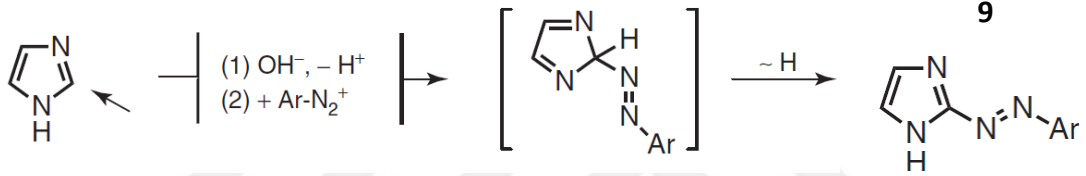
Şekil 2.9. İmidazol halkasının alkil halojenürlerle reaksiyonu (Eicher'den, 18).

Güçlü bazlarla, NH-imidazoller imidazolil anyonu oluşumuyla alkillenir (17). Örneğin Na-imidazolil (sodyum hidroksit (NaOH) ve imidazol varlığında oluşan) alkil halojenürlerle ve dialkilsülfatlarla 1-alkilasyona uğrar (Şekil 2.10.: 8). İmidazolün Na tuzu asit klorürler, sülfonil klorürler ve trialkilchlorosilanlarla 1-substitüe imidazolleri oluşturular (19) (Şekil 2.10).



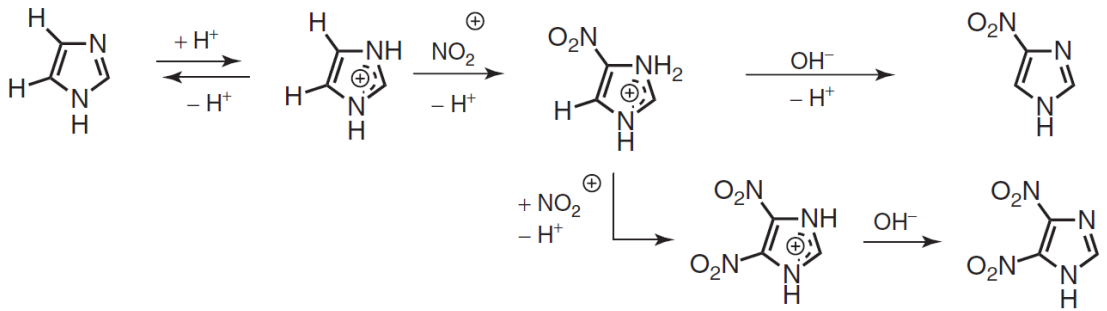
Şekil 2.10. İmidazolün 1-sübstitüsü (Eicher'den, 18).

İmidazolun elektrofilik sübstitüsü reaksiyon şartlarına bağlıdır. Tiyoniklorür (SO_2Cl_2) ile klorlanması 4,5-dikloroimidazol türevleri, H_2O 'da veya (asetik asit/sodyum asetat) HOAc/NaOAc içinde Br_2 ile brominasyon ve $\text{H}_2\text{O}/\text{NaOH}$ içinde I_2 ile iodinasyon 2,4,5-trihalojeno-imidazol türevleri oluşturur. İmidazol halkasına azo sübstitüsü, alkali ortamda, imidazolil anyonunda negatif yük 1,3-pozisyonlarında delokalize olduğu için, elde edilen ürün 2-sübstitüe türevidir, (Şekil 2.11.: 9), (20) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. İmidazol halkasına azo sübstitüsü (Eicher'den, 18).

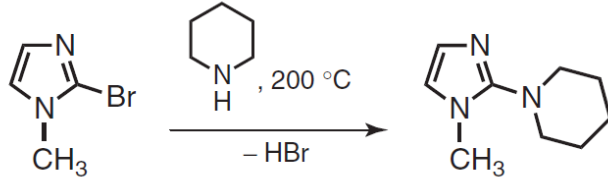
Nitrik asit (HNO_3) / sülfürik asit (H_2SO_4) ile nitrolanma veya H_2SO_4 ile sülfonlanma çok yavaş gerçekleşir. Çünkü güçlü asidik ortamda imidazolil iyonları aromatik elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) sürecinin elemanlarıdır. İmidazolun nitrasyonu sonucu 4-nitroimidazol ve daha asidik koşullarda 4,5-dinitroimidazol oluşur (20) (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. İmidazolun asidik ortamda elektrofilik sübstitüsü (Eicher'den, 18).

4.1.1.3. Nükleofilik Rejanlarla Reaksiyonları

Nükleofillerle N-süstitüe imidazollerin reaksiyonu yavaş yürür. 2-Halojeno-1-alkil imidazollerin aromatik nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları (S_NAr) yüksek sıcaklıklarda gerçekleşir (18) (Şekil 2.13).



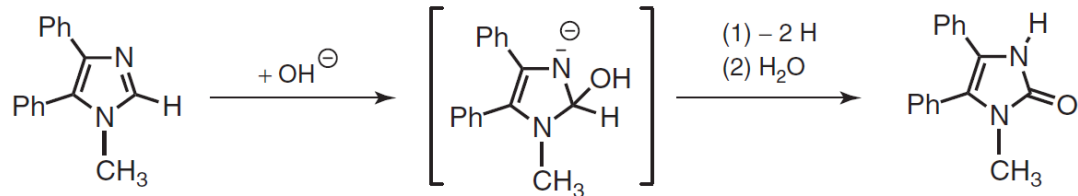
Şekil 2.13. N- süstitüe imidazolun nükleofillerle reaksiyonu (Eicher'den, 18).

1,3-Dialkilimidazolyum tuzları güçlü bazlarla ikinci pozisyonundan deprotonlanır. Oluşan 1,3-dialkilimidazolyum dipolar molekülleri nükleofilik karben reaksiyonu gösterir. İkinci karbon atomu üzerinden elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları verirler, (Şekil 2.14), (18). İmidazolil dipolar bileşiklerin amidoalkilasyonu reaksiyonu bu şekilde yürüyen reaksiyonlardandır (21).



Şekil 2.14. İmidazolun nükleofilik karben reaksiyonu (Eicher'den, 18).

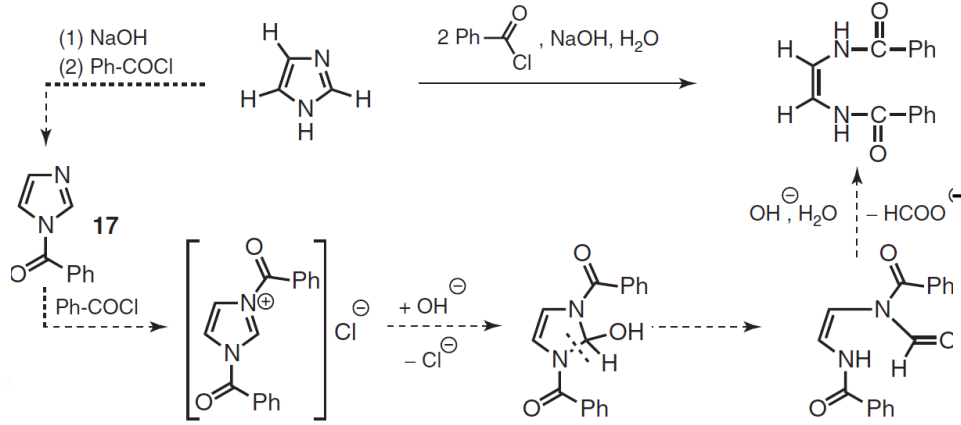
1-metil 4,5-difenilimidazol 300 °C de potasyum hidroksil (KOH) ile imidazol-2(3H)-on oluşturur, (Şekil 2.15), (18).



Şekil 2.15. 1-Metil 4,5-difenilimidazolun bazik ortamda reaksiyonu (Eicher'den, 18).

İmidazol, benzoil klorür (Ph-COCl) ile bazik ortamda 1,2-dibenzoilamido eten oluşturur (Şekil 2.16). Öncelikle imidazolil-sodyum tuzu, Ph-COCl ile açillenir ve 1-benzoilimidazol oluşur. Bu bileşiğin ikinci bir Ph-COCl ile kuarternizasyonu ile 1,3-

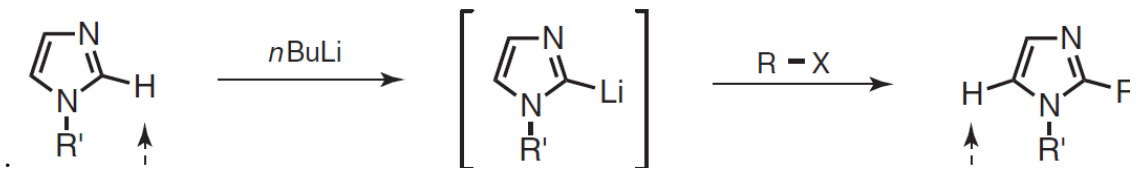
dibenzoil imidazolium tuzu oluşur ve bu bileşiğin hidroksitlenmesi ile ikinci konumdan halka açılır. Sonuç ürün olarak sübstitüe-format türevi oluşur (22).



Şekil 2.16. Bazık ortamda imidazol ve imidazolil anyonunun reaktivitesi (Begtrup'dan, 17).

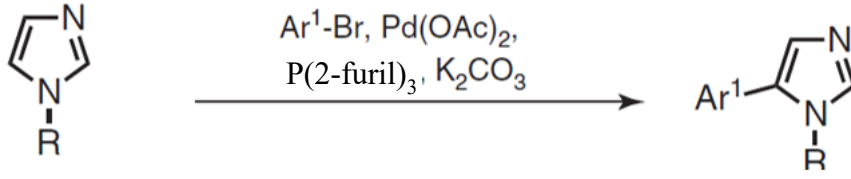
4.1.1.4. Metalasyon ve Metal-aracılı Reaksiyonlar

1-Alkilimidazollerin, *n*-butil lityum (*n*-BuLi) ile reaksiyona girmesiyle, lityum sübstitüe metallenmiş imidazoller elde edilir (23). 2-Lityum imidazoller R-I ile alkilasyona veya R₃Si-Cl ile silasyona uğrarlar. 1,2-Disubstitüe imidazoller metallerle beşinci pozisyondan metallenir. Alkil halojenürler reaksiyona girerek, halojen-metal değişimi ile halojen sübstitüe imidazolleri oluşturur, (Şekil 2.17), (18).



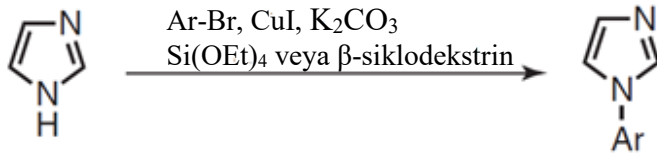
Şekil 2.17. 1-Alkil imidazolun metalasyonu (Eicher'den, 18).

1-Alkil imidazoller direk bölge selektif arilasyona uğrarlar. Bu reaksiyon potasyum karbonat (K₂CO₃) ve Pd(II) katalizörü varlığında arilbromürlerle gerçekleşir (24) (Şekil 2.18) (24).



Şekil 2.18. 1-Alkil imidazolun bölge selektif arilasyonu (Eicher'den, 18).

İmidazolün N-arilasyonu birkaç metotla; i) K_2CO_3 ve silisyum tetraetoksit ($Si(OEt)_4$) varlığında, arilbromürlerle mikrodalga (MW) yöntemi ile ligand olmadan ve $Cu(I)$ katalizörlüğünde (25), ii) Cu katalizli K_2CO_3 varlığında arilbromürler ile heptakis(6-amino-6-deoksi) β -siklodekstrin reaksiyonu sonucu gerçekleştirilebilir (26) (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. İmidazolun N-arilasyonu (Eicher'den, 18).

4.1.2. 1,2,3-Triazoller

Birinci, ikinci ve üçüncü pozisyonlarında bir tane pirol-benzeri, iki tane piridin-benzeri azot atomu içerirler. Halkadaki bütün atomlar sp^2 hibritleşmesi gösterdiği için 6 π elektronu moleküler orbital de delokalizedir. 1,2,3-triazol aromatiktir. İyonlaşma enerjisi 10.06 eV dur. İyonlaşma enerjisinin imidazol halkasından fazla olması yüksek enerjili moleküler orbital'in (HOMO –highest occupied molecular orbital-) düşük olduğunu gösterir (27).

Tablo 2.1'de 1,2,3-triazolun (Tabloda Bileşik 1) ve 1-metil-1,2,3-triazolun (Tabloda Bileşik 2) UV ve NMR verileri sunulmuştur (28).

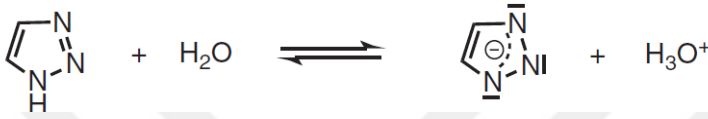
Tablo 2.1. 1,2,3-Triazol (Bileşik 1) ve 1-metil-1,2,3-triazolun (Bileşik 2) UV ve NMR verileri (Eicher'den, 28).

UV (etanol): λ (nm)(ϵ)	1H -NMR (DMSO): δ (ppm)	^{13}C -NMR (DMSO): δ (ppm)
Bileşik 1 210 (3.64) $\pi \rightarrow \pi$	H-2: 13.5	C-4: 130.3
	H-4: 7.91	C-5: 130.3
	H-5: 7.91	
Bileşik 2 213 (3.64)	H-4: 7.72	C-4: 134.3
	H-5: 8.08	C-5: 125.5

Tablo incelendiğinde, bileşik 1'in, dördüncü ve beşinci pozisyonlarındaki protonlar ve C-atamları için δ değerlerinin benzer olduğu görülür; bileşik oda sıcaklığında hızlıca 2*H*-tautomerizasyona uğrar ve NMR'da bir tane sinyal gösterir. Metil bağlı türevde tautomerizm bloke olduğundan değerler değişir.

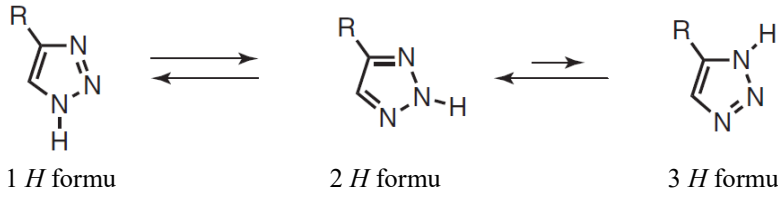
4.1.2.1. Asit-baz Reaksiyonları, Anular Tautomerizm

1,2,3-Triazoller zayıf bazlardır. N-1 atomundan substitüsyonsuz 1,2,3-triazoller N-H asitlerdir (Şekil 2.20). Bundan dolayı 1,2,3-triazoller suda çözünemeyen alkali tuzlarını ve Ag-tuzunu oluşturur (28).



Şekil 2.20. N-H asit triazoller (Eicher'den, 28).

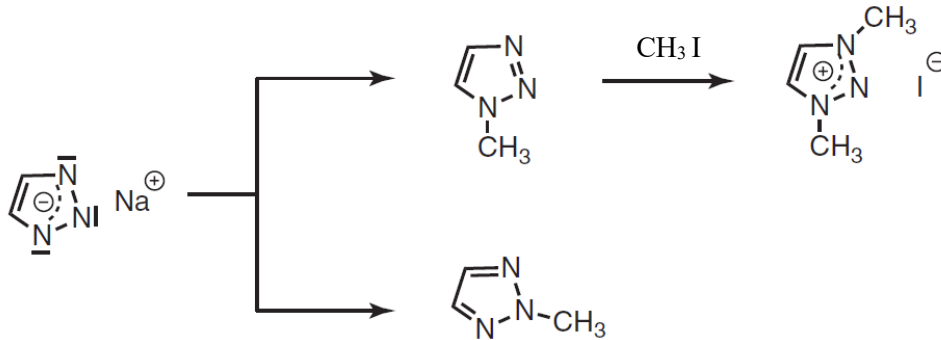
C-4 (veya C-5) monosubstitüe 1,2,3-triazoller 3 tautomerik formdan, (Şekil 2.21), oluşurlar (1*H*-, 2*H*-, 3*H*-formu). Birçok çözücüde 2*H* formu ağır basar (29).



Şekil 2.21. 1,2,3-Triazol tautomerizimi (Eicher'den, 28).

4.1.2.2. Elektrofilik Rejanlarla Reaksiyonlar

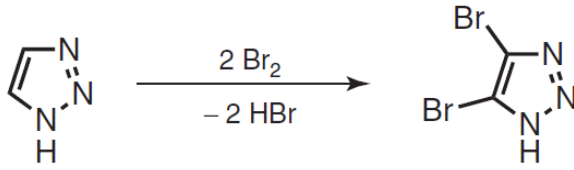
1,2,3-Triazolün, Na tuzu dimetilsülfoksit (DMSO) [(CH₃O)₂SO₂] ile muamele edildiğinde, 1,2,3-triazolün 1-metil ve 2-metil türevlerinin 9:1 oranında karışımı oluşur. Sadece 1-metil bileşiği metil iyodür (CH₃I) ile kuarternizasyona uğrar (17) (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. 1,2,3-Triazolun alkilasyonu (Eicher'den, 28).

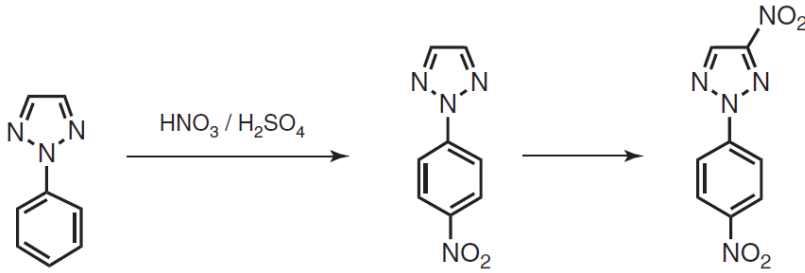
1,2,3-Triazolun asetilasyonu ve tosilasyonu; 1- ve 2-substitüe triazol karışımı oluşturur. 1,2,3-triazol diazometan ile 2-metil-1,2,3-triazol türevini verir. Trimetil silan klorür (CISiMe₃) ile [2-trimetilsilan (TMS)]-substitüe triazol türevleri oluşur (17).

1,2,3-Triazol Br₂ ile brominasyonu sonucu, ana bileşiğe göre daha asidik türev olan 4,5-dibromo-1,2,3-triazoller, (Şekil 2.23), elde edilir. Halojenasyon reaksiyonunun çok hızlı olması pirol-benzeri NH atomuna bağlıdır, çünkü 2-metil türevi çok daha yavaş reaksiyon verir (28).



Şekil 2.23. 1,2,3-Triazolun brominasyonu (Eicher'den, 28).

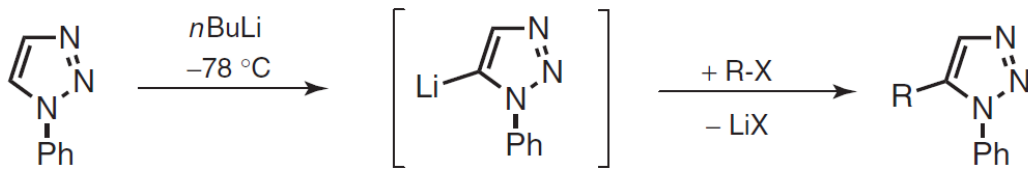
2-Fenil-1,2,3-triazol öncelikle benzen halkası üzerinden nitrolanır, sonra triazol halkası nitrolanır (28) (Şekil 2.24).



Şekil 2.24. 2-Fenil-1,2,3-triazol nitrolanması (Eicher'den, 28).

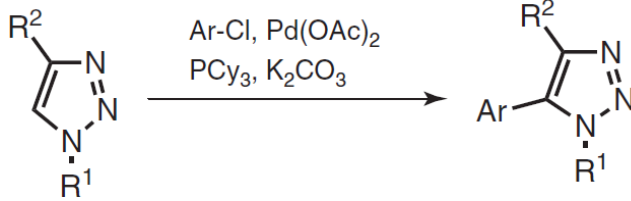
4.1.2.3. Metallerle ve Metal-aracılı Reaksiyonlar

1-N-substitüe-1,2,3-triazoller, *n*BuLi ile düşük sıcaklıkta metallenir ve metallenmiş triazoller elektrofilik reaksiyonlar için kullanılabilir (Şekil 2.25).



Şekil 2.25. 1 N-substitüe 1,2,3-triazollerin metallenmesi (Eicher'den, 28).

4-Substitüe-1*N*-alkil veya 1*N*-aril-1,2,3-triazoller, Pd-katalizleme protokolünde K₂CO₃ ve trisikloheksil fosfor (PCy₃) varlığında aril klorürler (Ar-Cl) kullanılarak beşinci pozisyondan arillenebilir (30) (Şekil 2.26).



Şekil 2.26. Pd katalizli 1,2,3-triazol arillenmesi (Eicher'den, 28).

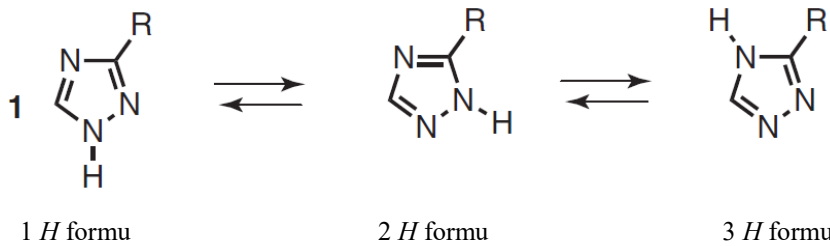
4.1.3. 1,2,4-Triazol

Bu sistem simetrik (S) triazol olarak bilinir. Yapısal izomeri olan 1,2,3-triazol gibi aromattir. Erime noktası 121 °C, kaynama noktası 260 °C ve suda çözünür. İyonizasyon potansiyeli 10 eV dur. Bundan dolayı HOMO 1,2,3-triazol kadar düşüktür. Gaz fazda dipol momentı 2.72 D dir. En güçlü UV absorpsiyonu 205 nm'dedir. ¹H-NMR spektrumu C-H piki δ= 8.17 ppm ve N-H piki δ=15.1 ppm'de olur. ¹³C-NMR da, tautomerizmden dolayı, δ=147.4 ppm'de sadece bir pik verir. ¹H-NMR spektrumu, -34 °C'de çekildiğinde, C-H piki ikiye bölünür; δ=7.92 ppm'de H₃ ve δ=8.85 ppm'de H₅ görülür. N atomu üzerindeki elektron yoğunluğu fazladır (31).

4.1.3.1. Asit-baz Reaksiyonları, Anular Tautomerizm

1,2,4-Triazol zayıf bir bazdır. Protonlanma dördüncü pozisyondaki azot üzerinden olur. Substitüsyonsuz 1,2,4-triazoller N-H asidiktir. Cu ve Ag alkali tuzlarını oluştururlar. Bunlar suda eser miktarda çözünür (31).

Monosubstitüe 1,2,4-triazoller üç tane tautomerik form gösterir (Şekil 2.27). R=H olduğunda 1*H* ve 2*H* formu aynıdır ve ortamda baskın olarak bulunur. 3- veya 5-monosubstitüe 1,2,4-triazoller kendi kendine dönüşebilen 1*H* tautomerleri oluşturur (31).

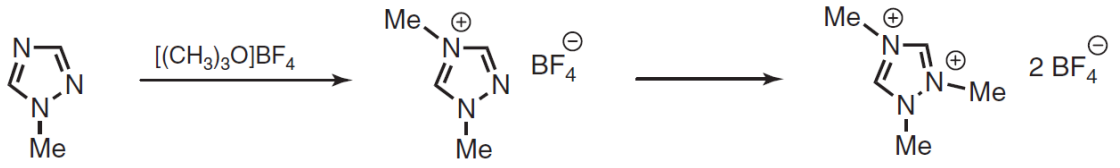


Şekil 2.27. Monosubstitüe 1,2,4-triazol tautomerizmi (Eicher'den, 31).

4.1.3.2. Elektrofil Reajanlarla Reaksiyonlar

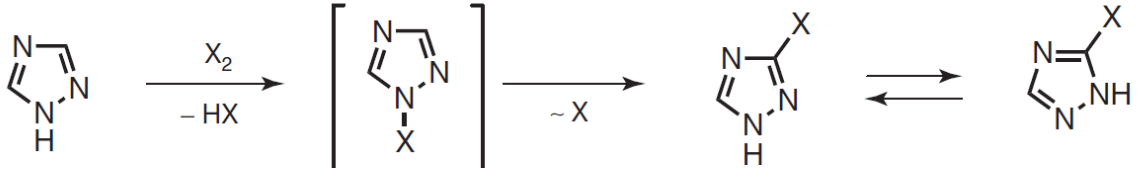
Elektrofiller öncelikli olarak 1,2,4-triazol ve 1,2,4-triazolil anyonunun N atomuna hücum ederler. 1,2,4-triazolil Na ve DMSO reaksiyonu sonucu 1- ve 4-metil-sübtütü-1,2,4-triazol (9:1 oranında) oluşur. Benzilasyon, açılasyon, metoksi-karbonilasyon ve silasyon öncelikli olarak 1-substitüe triazolleri oluşturur (32).

1-Metil-1,2,4-triazolun, trimetiloksi borontetraflorür $[(\text{CH}_3)_3\text{O}]\text{BF}_4^-$ ile kuarternizasyonu adım adım gerçekleşir ve sonuçta trimetil dikatyon oluşur (32) (Şekil 2.28).



Şekil 2.28. 1-Metil-1,2,4-triazolun kuarternizasyonu (Eicher'den, 31).

Karbon atomlarında $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ reaksiyonları mesela nitrasyon ve sülfonasyon çok yavaş gerçekleşir. Cl_2 ve Br_2 ile halojenasyon ile 3-halojeno-1,2,4-triazol veya 5-halojeno-1,2,4-triazol oluşur (32) (Şekil 2.29).

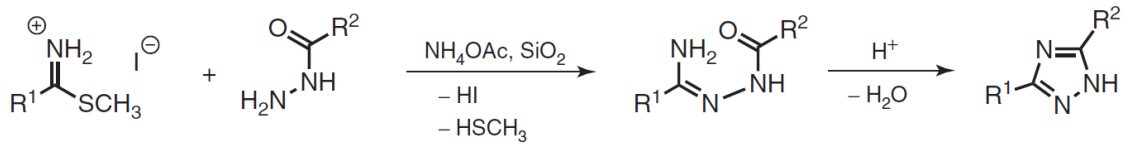


Şekil 2.29. 1,2,4-Triazolun halojenasyonu (Eicher'den, 31). X: Cl, Br.

4.1.3.3. 1,2,4-Triazol Sentezi

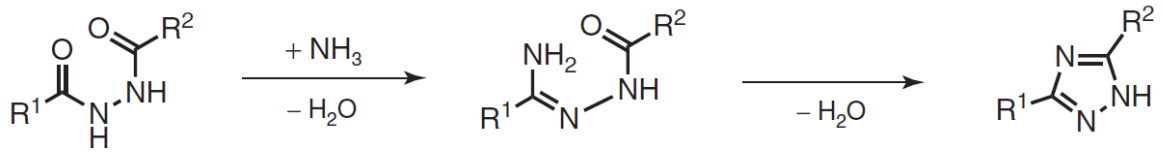
Açıl hidrazinler; karboksamidlerle, tiyoamidlerle ve S-metil-izotiyoamidinyum iyodürlerle asit katalizli siklokondenzasyona uğrar ve 3,5-disubstitüe 1,2,4-triazolleri oluştururlar (Şekil 2.30).

Nitrillerle baz katalizli ortamda 3,5-disubstitüe 1,2,4-triazolleri oluştururlar (34). İlk ürün olarak açilamidohidrazonlar oluşur. Bunların asit katalizi ile siklizasyonu 1,2,4-triazolleri oluşturur (33) (Şekil 2.30).



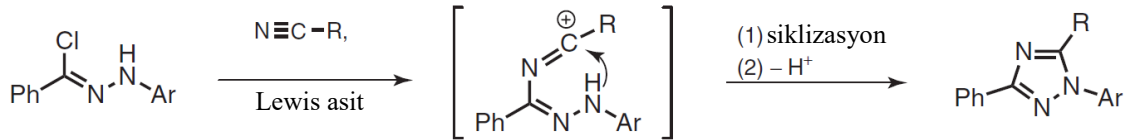
Şekil 2.30. 3,5-Disubstitue 1,2,4-triazol sentezi (Eicher'den, 31).

1,2-Diaçilhidrazinlerin amonyak ile siklokondenzasyonu sonucu 3,5-disübstitüe-1,2,4-triazol türevleri oluşur, (Şekil 2.31), (31).



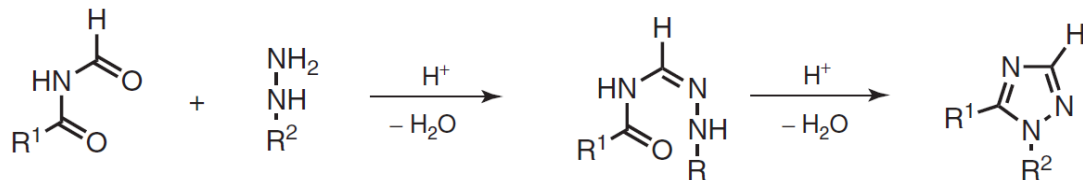
Şekil 2.31. 3,5-Disubstitue 1,2,4-triazol sentezi (Eicher'den, 31).

Diarilhidrazoniklorürler ile nitriller Lewis asit katalizörlüğünde siklokondenzasyona uğrar. Lewis-asit aracılı N-alkilasyon asıl basamaktır ve nitrilyum iyonunun hidrazon kısmı ile siklizasyonu 1,3,5-trisubstitüe 1,2,4-triazollerini oluşturur (35) (Şekil 2.32).



Şekil 2.32. 1,3,5-Trisübstitüe 1,2,4-triazol sentezi (Eicher'den, 31).

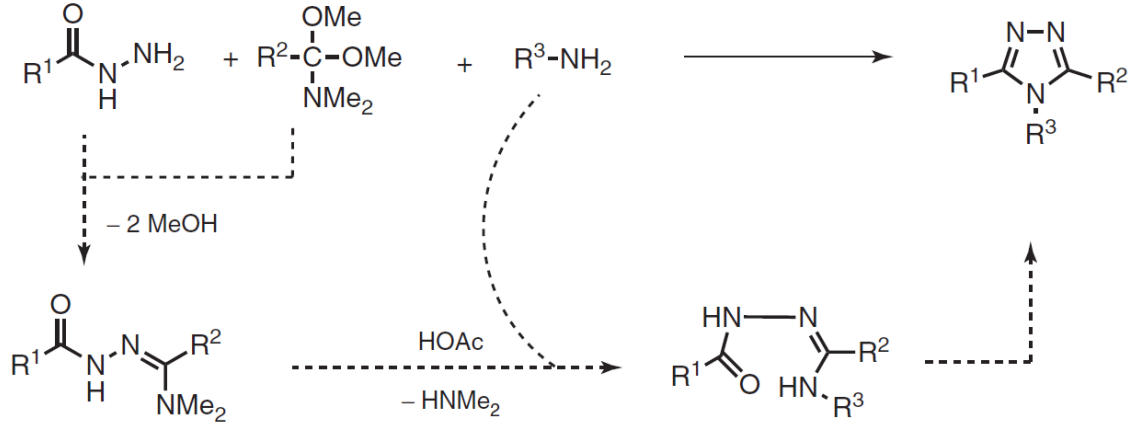
Diaçilaminlerin asit katalizli siklokondenzasyonu ile N-açilformamidler ve monosübstitüe hidrazinlerin reaksiyonu sonucu 1,5-disubstitüe-1,2,4-triazoller elde edilir (31) (Şekil 2.33).



Şekil 2.33. 1,5-Disübstitüe-1,2,4-triazol sentezi (Eicher'den, 31).

Açıl hidrazinler, karboksamid asetallar, primer aminler, üç bileşenli tek basamak sentez reaksiyonu ile 3,4,5-trisubstitüe-1,2,4-triazollerini oluşturmak üzere siklokondenzasyona uğrar. İlk basamakta, hidrazid amidasetal ile açilamidohidrazon

oluşturmak için, CH₃CN'de reaksiyona girer. Bu primer aminle transaminasyona uğrar (36) (Şekil 2.34).



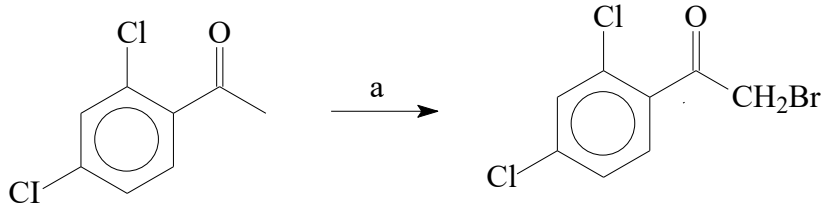
Şekil 2.34. Sübstitüe 1,2,4-triazol sentezinin üç bileşenli tek basamak sentezi (Eicher'den, 31).

4.2. 2,4-Diklorofenaçil Bromür Türevi

Molekülün erime noktası 30-32 °C, kaynama noktası 103-106 °C dir (37). Spektral analizleri incelendiğinde; ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 34.1, 127.3, 130.5, 131.1, 132.2, 133.9, 138.5, 192.2 olarak bulunmuştur (38). ¹H-NMR δ 4.50 (s, 2H, CH₂Br), 7.36 (dd, 1H, *J*=8.4, 2.1 Hz, Ar H₅), 7.47 (d, 1H, *J*=2.1 Hz, Ar H₃), 7.56 (d, 1H, *J*=8.4 Hz, Ar H₆) olarak belirlenmiştir (39). IR spektrumu ; IR (film, cm⁻¹) 1697, 1584, 1374, 1277, 1240, 1104, 819, 574 de pikler gözlenmiştir (38).

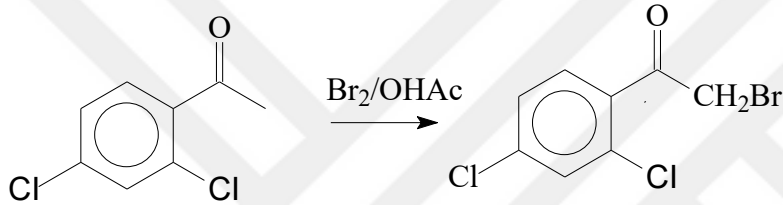
4.2.1. 2-Bromo-1-(2,4-diklorofenil)etanon (2,4-diklorofenaçil bromür) Sentezi

2,4-Dikloroasetofenonun bromlanması ile elde edilir. Yöntem; 317 mmol Bakır (II) bromürün (CuBr₂) 250 mL etilasetat (EtOAc) içindeki süspansiyonu azot gazı altında geri soğutucuda ısıtılır ve bu karışıma 250 mL diklorometan (DCM) içindeki 159 mmol 2,4-dikloroasetofenon solüsyonu damla damla eklenir. Reaksiyon 16 saat oda sıcaklığında karıştırılır, süzülür ve sodyum bikarbonat (NaHCO₃) ile yıkanır ve sodyum sülfat (Na₂SO₄) ile kurutulur. Basınç altında çözücünün uçurulması ile 2-bromo-1-(2,4-diklorofenil)etanon %85 verimle elde edilir. Silikajelde Flash kromatografisinde 10:90 DCM: hekzan ile saflaştırıldığı bildirilmiştir, (Şekil 2.35), (39).



Şekil 2.35. 2,4-Diklorofenaçil bromür sentezi (Rotstein'den, 39). a: CuBr_2 , EtOAc/DCM, geri soğutucu.

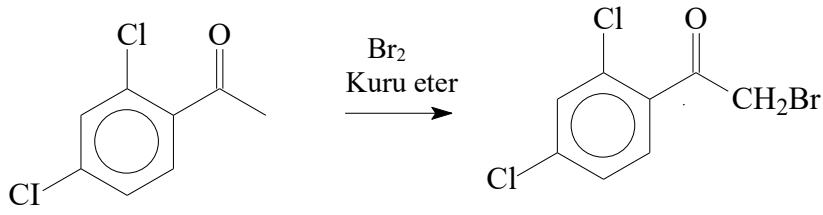
Santamaria ve ark. yaptığı bir çalışmada (38), 58 mmol bromür damla damla 23 mL asetik asit içinde çözünen 2,4-dikloroasetofenon solüsyonuna eklenir, karışım iki saat karışır, daha sonra suya dökülür, kloroformla (CHCl_3) ekstre edilir. %90 verimle 2,4-diklorofenaçil bromür elde edildiği bildirimiştir, (Şekil 2.36), (38).



Şekil 2.36. 2,4-Diklorofenaçil bromür sentezi (Santamaria'dan, 38).

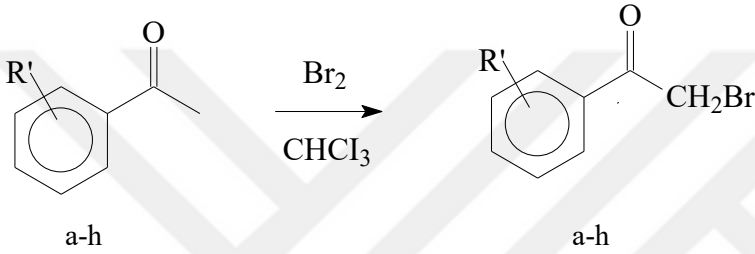
Başka bir çalışmada (40) 10 mmol asetofenon ve türevleri 50 mL asetik asitte çözülür, sonra 0.5 mL hidrobromik asit (HBr) eklenir ve 10 mmol 0.52 mL bromür damla damla 0°C de karışıma eklenir ve reaksiyon altı-yedi saat sonra durdurulur. Buzlu suya dökülen reaksiyon filtre edilir, katı artık etanolden kristallendirilerek 2-bromo-1-(substitüe-fenil)etanon türevleri elde edilir (40).

2011 yılında Ruan ve arkadaşları (41) 2-bromo-1-(2,4-diklorofenil)etanonu, (Şekil 2.37), 1933 yılında Hill ve Kropanın yayınladıkları çalışmaya göre (42) elde ettiklerini bildirmişlerdir. Buna göre 0°C de pinokolona (başlangıç maddesi) alüminyum amalgam ve kuru eter varlığında damla damla bromür eklenerek koyu kırmızı solüsyonun renginin açık sarıya dönünceye kadar 30 dk boyunca karıştırılır. Daha sonra buzlu suya reaksiyon karışımı dökülerek monobromopinokolon %68.4 verimle elde edilir. Katalizörün kullanılmadığı durumda verimin %54'e düştüğü ve reaksiyonun çok yavaş ilerlediği açıklanmıştır (42, 41).



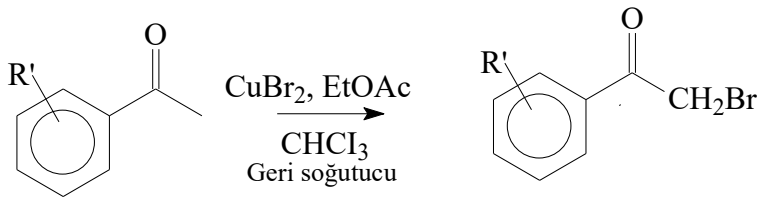
Şekil 2.37. 2,4-Diklorofenaçil bromür sentezi (Ruan'dan, 41).

Başka bir çalışma (43) süstitüe fenaçilbromürlerin, 20 °C nin altındaki sıcaklıklarda asetofenon türevlerinin brom ile CHCl_3 içinde reaksiyona girmesi ve reaksiyon karışımının soğutulması ile elde edildiğini göstermiştir, (Şekil 2.38), (43).



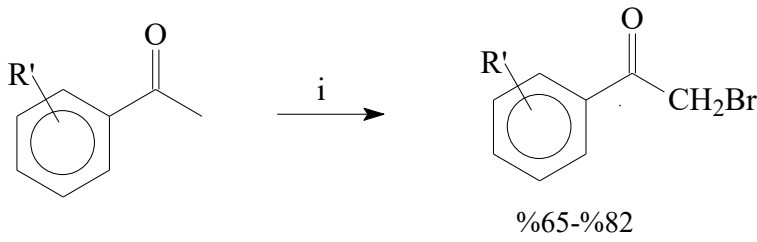
Şekil 2.38. Süstitüe fenaçilbromürlerin sentezi (Yadav'dan, 43). R'; a:H, b:4-Cl, c:4-F, d:2,4-diCl, e:4-NH₂, f:2,4-diOH, g:4-Br, h:2-OH.

Başka bir çalışmada (44) 37.26 mmol süstitüe-asetofenon türevleri 100 mL EtOAc: CHCl_3 (1:1) içindeki CuBr_2 ile gece boyunca karıştırılır ve reaksiyon tamamlandığında karışım diyatomitte süzülür ve filtrat düşük basınçta konsantre edilerek 2-bromo-1(aril)etanon türevleri elde edilir, (Şekil 2.39), (44).



Şekil 2.39. 2-Bromo-1(aril)etanon türevleri sentezi (Yang'dan, 44). R'; a:H, b:4-Cl, c:3-CH₃, d:4-CH₃, e:2,5-diCl, f: 3-CF₃, g: 2,4-diCl, h: 4-OCH₃, i: 3-NO₂, J: 3-NH₂.

Literatürde α -haloketonların asetofenonlarla asetonitril (CH_3CN) içinde *p*-toluensülfonikasit (*p*-TSA) varlığında N-bromosüksinimid (NBS) ile reaksiyonu sonucu %62-82 arasında değişen verimlerle oluştuğu bildirilmiştir (45, 46, 47) (Şekil 2.40).

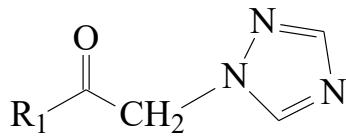


Şekil 2.40. α -Haloketonların sentezi (Chundawat'dan, 47). i: NBS, p-TSA, CH₃CN, geri soğutucu, 4 saat.

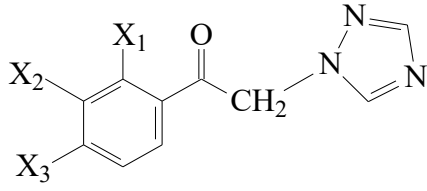
4.3. (2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4 diklorofenil)etanon Türevi

Erime noktası 160-161 °C, kaynama noktası 428.5 °C dir (48). IR spektrumunda IR: Vmax: 3126, 3098, 1713 (C=O), 1583 (C=N), 876, 817, 723 cm⁻¹ de pikler gözlenmiştir (41). ¹H-NMR spektrumu (400MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm)=5.85 (s,2H), 7.64 (dd, J=2.0 ve 8.4 Hz, 1H),7.81 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.53 ppm (s, 1H): ¹³C-NMR spektrumu (100 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm)=57.1, 127.7, 130.5, 131.4, 132.0, 133.6, 137.4, 145.6, 151.5, 193.4 ppm; Tam kütle tayini (HRMS-high resolution mass spectrometry-) spektrumu EI m/z [M] 254.9966 şeklinde bildirilmiştir (49). Başka bir çalışmada (50) CDCl₃'de ¹H-NMR spektral verileri: δ (ppm): 5.33 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.57 (d, J=9.1 Hz, 1H) olarak bildirilmiştir (50).

Bu ana yapıyı içeren triazol ketonların, (Şekil 2.41), Hem oksijenaz (HO) enzimlerinin potent inhibitörleri olduğu ve bu alanda çalışmalar yapılması gerektiği bildirilmiştir (49). Ayrıca bu ana yapıyı içeren triazolil etanonların, (Şekil 2.42), antibakteriyel etkisi gözlenmiş gram pozitiflere etki bulunmazken gram negatif bakterilere karşı aktivite gözlenmiş, fakat bu bileşiklerden farklı sentez yöntemleri ile elde edilen triazolil oksiranların antibakteriyel etkisi ve etki spektrumunun çok daha fazla olduğu bildirilmiştir (51).



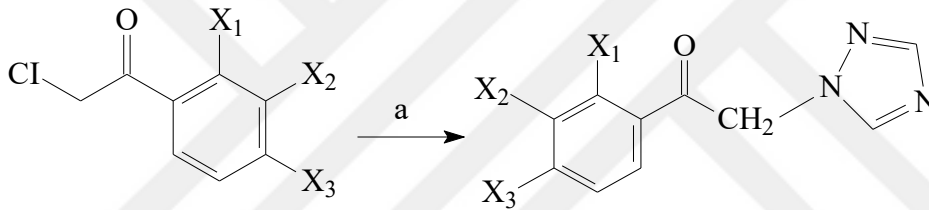
Şekil 2.41. HO enzim inhibisyonu gösteren türevler (Roman'dan, 49). R₁: 4-CIC₆H₅, 3-BrC₆H₄, 4-Br C₆H₅, 4-(C₆H₅) C₆H₄, 4-(C₆H₅CH₂)C₆H₄, naftalen-1-il, naftalen-2-il, 3,4-diCIC₆H₃, 2,4-diCIC₆H₃.



Şekil 2.42. Gram negatif antibakteriyel etki gözlenen triazolil keton ana yapısı (Wang'dan, 51).

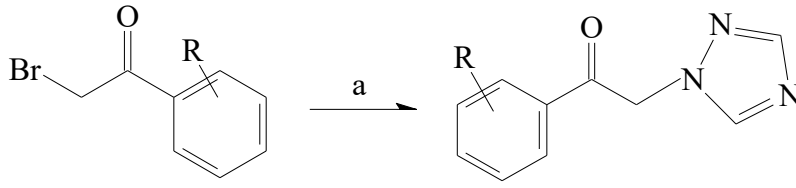
4.3.1. 2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanon Sentezi (N-alkilasyon)

Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (51), 2-kloro-sübstitüe fenil etanon; sübstitüe benzenlerin, kloroasetilklorür ile asetilasyonu sonucu %85-95 verimle sentezlenir. Elde edilen keton türevi bileşikler, K_2CO_3 varlığında, asetonitril içinde 1,2,4-triazol ile reaksiyona girerek (N-alkilasyonu sonucu) karşılık gelen tirazolil etanonlar, %78-85 verimle sentezlenir, (Şekil 2.43), (51).



Şekil 2.43. Triazolil etanonların sentezi (Wang'dan, 51). a: 1,2,4-triazol, K_2CO_3 , CH_3CN , karıştır-80 °C, 1-2 saat.

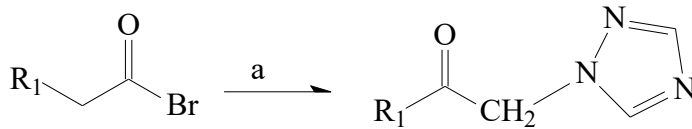
Başka bir çalışmada (50) 1-sübstitüefenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon bileşikleri; 0.05 mol sübstitüe fenaçil bromür başlangıç maddesinden hareketle, 0.08 mol 1*H*-1,2,4-triazol 30 mL aseton içinde 0°C de karıştırılır ve 1 saat boyunca damla damla 0.05 mol trietilamin (TEA) reaksiyona eklenir, daha sonra yarım saat oda ısısında karıştırılır. Karışım TEA hidrobromür tuz bileşiklerinden uzaklaştırılmak için filtre edilir, filtrat düşük basınçta buharlaştırılır. Kalan artık 2-propanolden saflaştırılır. 2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanon bileşiği %52.6 verimle elde edilir. 1-sübstitüefenil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon bileşiklerinin ortalama %50 verimle sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.44) (50).



Şekil 2.44. 1-Süstitüefenil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanon bileşiklerinin sentezi (Yamada'dan, 50). a: 1,2,4-triazol, TEA.

Başka bir çalışmada da (52) aynı yöntemle 2-bromo-1-(2,4-diklorofenil)etanon ile 1*H*-1,2,4-triazol'ün asetonda TEA varlığında reaksiyonu sonucu bu türevlerin elde edildiği bildirilmiştir (52).

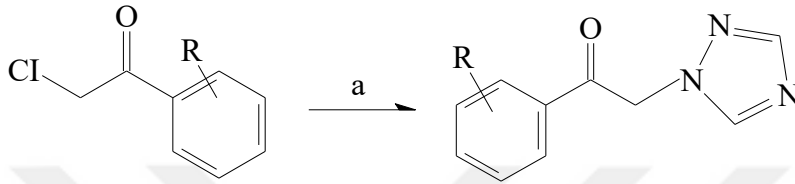
Roman ve ark. yaptığı bir çalışmada (49) 1-aril-2-(1,2,4-1*H*-triazol-1-il)etanonların, beş mmol 1-aril-2-bromoetanonlarla, 7 mmol 1,2,4-1*H*-triazol'ün beş mmol TEA varlığında 15 mL asetonda geri soğutucu altında altı saat reaksiyonu ile sentezlenebileceği bildirilmiştir. Bu durumda izomerik 1-aril-2-(1,2,4-4*H*-triazol-4-il)etanon istenmeyen yan ürün olarak az miktarda oluştuğu gözlemlenmiştir. Burada azol grubunun dördüncü pozisyonundan alkilasyona uğradığı ve 2-bromo-4-kloroasetofenon varlığında ise çok miktarda dördüncü pozisyonundan alkilasyonla izomer oluştuğu bildirilmiştir. Bu yapısal izomerlerin yapıları ¹H-NMR ile belirlenmiştir. 2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanon bu yöntemle EtOAc kolon kromatografisinde saflaştırılarak %48 verimle elde edilmiştir, (Şekil 2.45), (49).



Şekil 2.45. 1,2,4-1*H*-Triazol ketonların sentezi (Roman'dan, 49). R₁: C₆H₅, 4-ClC₆H₅, 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₅, 4-O₂N-C₆H₄, 4-(C₆H₅)-C₆H₄, 4-(C₆H₅CH₂)C₆H₄, naftalen-1-il, naftalen-2-il, 3,4-diClC₆H₃, 2,4-diClC₆H₃, 2,5-diClC₆H₃. a: 1,2,4-triazol, aseton, TEA, geri soğutucu, 8 saat.

MW metodunun, organik sentez yöntemlerinde reaksiyon zamanını kısalttığı, yan ürün oluşumunu azalttığı ve yüksek verim sağladığı bilinmektedir (53). Bundan dolayı bu yöntem başlangıç maddeleri ve yeni biyoaktif moleküllerin sentezlenmesinde dikkat çekmektedir (54). 1-(2',4'-diklorofenaçil)azoller; selektif MW yöntemi ile çözücü kullanılmadan, azollerle 2,2',4'-trikloroasetofenonun N-alkilasyonu ile elde edilir (55). Bundan yola çıkarak bir çalışmada 40 mL CH₃CN içinde 11.19 mmol 2,2',4'-

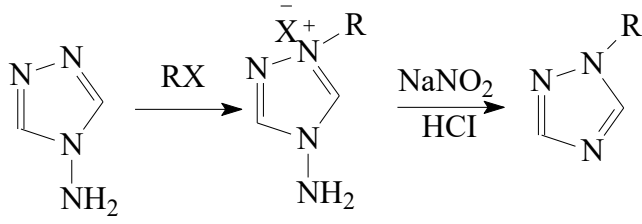
trikloroasetofenon içine 22.37 mmol 1*H*-1,2,4-triazol ve 22.37 mmol K₂CO₃ eklenir ve reaksiyon karışımı 50 dk boyunca MW'de ışınlanır. Soğutulduktan sonra filtrelenir ve düşük basınç altında çözücü uçurulur. Çökelti su ile seyreltilir, EtOAc ile ekstrakte edilir, organik faz tuzlu su ile yıkanır, susuz Na₂SO₄ ile kurutulur, silikajel kolon kromatografisinde çözücü olarak DCM kullanılarak saflaştırılır. Bu yöntemle %98 verimle 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanon elde edildiği bildirilmiştir, (Şekil 2.46), (56).



Şekil 2.46. MW yöntemi ile triazolil etanon sentezi (Lebouvier'den, 56). R: 2,4-diF, 2,4-diCl, 4-F, 4-Cl, 4-Br, H, CH₃. a: K₂CO₃, 1*H*-1,2,4-triazol, CH₃CN, MW, 85 °C (P 50 W), 50 dk.

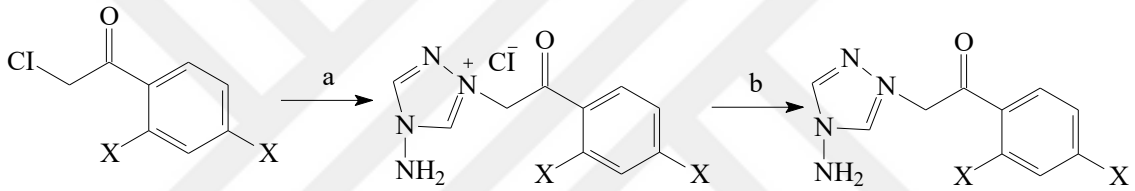
MW yönteminin kullanıldığı başka bir çalışmada (57), 1*H*-1,2,4-triazol bileşiği 2,2',4'-trikloroasetofenon ile potasyum karbonat varlığında alkilenerek %88 verimle 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanonun elde edildiği bildirilmiştir (57).

Başka bir çalışmada (58), 1,2,4-triazollerin bölge selektif alkilasyonunun önemli bir konu olduğu ve 1,2,4-triazollerin alkilasyonunun genellikle fazla olarak 1- ve az miktarda da 4-süstitüe ürünleri oluşturduğu belirtilmiş ve 4-amino-1,2,4-triazol alkilasyonunu ve deaminasyonu esas alarak bölge selektif tek kap sentezi ile 1-alkil-1,2,4-triazollerini sentezlenmiştir. Alkilasyon prosedürü olarak; 52.5 mmol 4-amino-1,2,4-triazol, 50 mmol 2-kloro-1-(2,4-diklorofenil) etanon ve 100 mL izopropilalkol geri soğutucuda dört saat ısıtılarak karıştırılmış ve ürün bu durumda kristallendirilmiştir. Reaksiyon karışımı soğutulmuş, filtre edilmiş, izopropilalkol ile yıkanmış ve kurutulmuştur. %82 verimle 1-(2,4-diklorofenil)-2-(4-amino-4*H*-1,2,4-triazolyum)etanon elde edilmiştir. Deaminasyon prosedürü olarak; 21 mmol ilk elde edilen ürünle, 50 mL su karıştırılmış ve 42 mmol hidroklorik asit (HCl) eklenmiştir. Reaksiyon soğulduğunda 22 mmol doymuş sodyumnitrit damla damla eklenmiştir. Amonyum hidroksit solüsyonu ile nötralize edilmiş ve filtre edilmiştir. Su ile yıkanıp kurutulmuş ve %89 verimle 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanon elde edildiği ve erime noktasının 113.5-115.5 olduğu bildirilmiştir, (Şekil 2.47), (58).



Şekil 2.47. 1,2,4-Triazolun tek kap yöntemi bölge seçimli alkilasyonu 1 (Astleford'dan, 58).

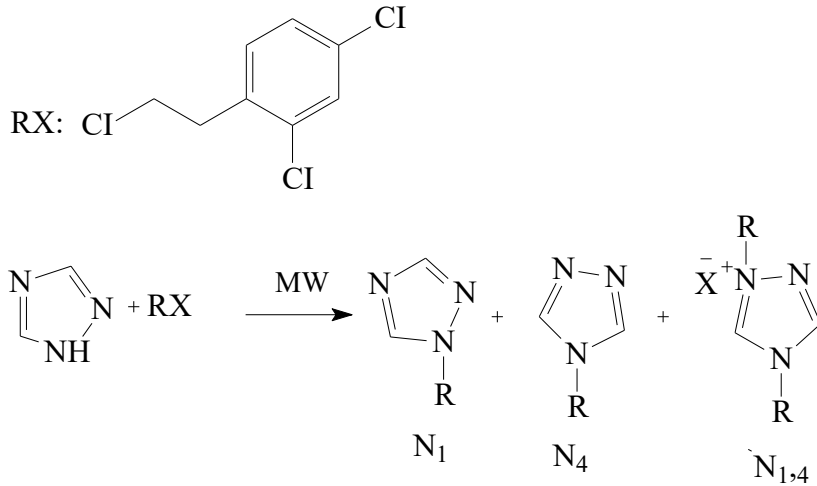
Başka bir çalışmada (59), 4-amino-1,2,4-triazol türevinin, 2-kloro-(2,4-diklorofenil)etanon'un 12 saat 2-propanol içinde geri soğutucuda reaksiyonu ile aminotriazolylum klorür elde edilmiş ve sonrasında deaminasyon reaksiyonu için sodyum nitrit (NaNO_2) varlığında dilüe hidroklorür ile 0°C de gece boyu karışmasıyla 1-(2,4-dihalo-fenaçil)-1,2,4-triazol elde edilmiştir, (Şekil 2.48), (59).



Şekil 2.48. 1,2,4-Triazolun tek kap yöntemi bölge seçitif alkilasyonu 2 (Hashemi'den, 59). a: 4-amino-1,2,4-triazol, 2-propanol, geri soğutucu, 12 sa. b: NaNO_2 , HCl , H_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow$ tümgece boyunca.

Hashemi ve arkadaşlarının kullandığı sentez yöntemini (59), Shrestha ve ark tarafından da denenmiş ve verim %75 olarak bulunmuştur (60).

MW yönteminde 1,2,4-triazol'ün 2,4-diklorofenaçil klorür ile 20 dakikada 140°C 'de fenaçilasyonu sonucu 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanon elde edildiği bildirilmiştir (61). Hem reaktivliğin hem de selektifliğin arttığı ve bölge seçitif olarak 1,2,4-triazol halkasının N_1 alkilasyonunun spesifik MW etkilerden dolayı mümkün olduğu bildirilmiştir. Reaksiyona katılan reaktanların miktarına bağlı olmadan verim değişmemiştir, Şekil 2.49'da ve Tablo 2.2'de özetlenmiştir (61).

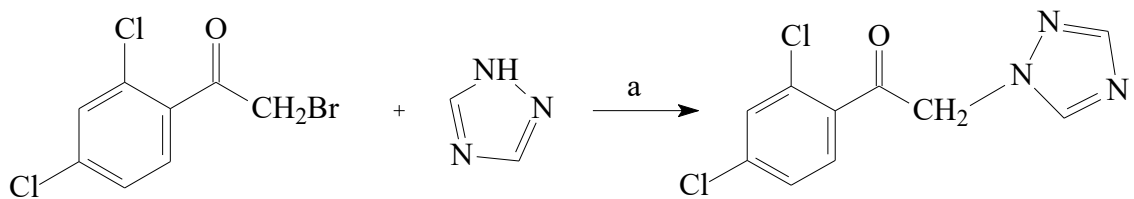


Şekil 2.49. MW yöntemi ile 1,2,4-triazol halkasının N₁ alkilasyonu (Cleophax'dan, 61).

Tablo 2.2. MW ve diğer yöntem ile elde edilen verimler ve N₁ alkilasyonun yüzde oranı (Cleophax'dan, 61).

Aktivasyon metodu	Triazol miktarı [g (mmol)]	R-X miktarı [g (mmol)]	Total miktar (g)	Verim (%)	N ₁ /N ₄ /N _{1,4}
MW, S402	0.414 (6)	1.12 (5)	1.534	92	100/0
Δ, yağ banyosu	0.414	1.12	1.534	35	36/27/37
MW, S1000	37.3 (540)	100.6 (450)	137.9	89	100/0

Ayrıca 2-bromo-1-(2,4-diklorofenil)etanondan hareketle K₂CO₃ ve dimetilformamid (DMF) varlığında iki-üç saat karıştırılarak 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanon elde edilir, (Şekil 2.50), (62).



Şekil 2.50. 2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanon eldesi (Röhrig'den, 62).
a: K₂CO₃, DMF, 2-3 saat.

Başka bir çalışmada (63), 0.02 mol 2-klorür-1-(2,4-diklorofenil)etanon üç boyunlu balonda 250 mL CH₃CN'de çözülür, daha sonra 1,2,4-triazol ve 24 mmol K₂CO₃ karışıma eklenir ve 12 saat geri soğutucuda ısıtılır. Karışım soğuduktan sonra EtOAc seyreltilir, distile su ile ekstre edilir ve doymuş sodyum klorür (NaCl) ile yıkanır ve

organik kısım susuz Na₂SO₄ ile kurutulur ve rotary evaporatörde konsantre edilerek kahverengi viskoz sıvı kolon kromatografisinde saflaştırılır. 2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanon % 68.2 verimle elde edildiği bildirilmiştir (63).

Başka bir çalışmada, 6.5 mmol 2-bromo-2,4-dikloroasetofenon 20 mL DCM içinde süspande edilir, 0.13 mmol tetrabütülamonyumbromür (TBAB) katalizör olarak eklenir ve karışım yarım saat geri soğutucuda ısıtılır sonra oda sıcaklığına getirilerek 0°C de 4.32 mmol 2,4-dikloroasetofenon eklenir ve yarım saat daha karıştırılır ve iki saat daha geri soğutucuda ısıtılıp karışım oda sıcaklığına getirilir. Reaksiyon filtre edilir, çözücü uçurulur, buzla karıştırılır. Çökelti filtre edilir. Çökelti etanolden kristallendirilerek %80 verimle 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanon elde edildiği ve erime noktasının 115-116°C olduğu bildirilmiştir (41).

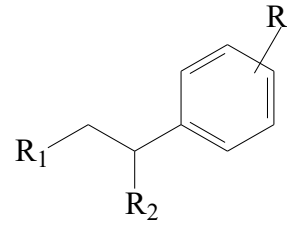
4.4. 2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol Türevi

Kaynama noktası 456.1 °C ve erime noktası 86-90°C olarak tayin edilmiştir (64, 63). ¹H-NMR analizinde CH₂ protonları 4.28, 4.12, CH protonu 4.59, OH protonu 4.08, triazol halkasındaki protonlar 8.07, 8.20, aromatik halkadaki protonlar 7.40, 7.30, 7.50 ppm'de pik verdiği bildirilmiştir (65).

Bir çalışmada (49), 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanol bileşiğinin enansiyomerik karışım halinde elde edildiği ve keton türevlerine göre daha güçlü ve selektif H0-1 enzim inhibitörü etkisi olduğu bildirilmiştir (49).

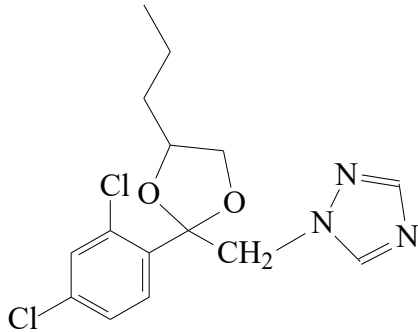
Ana yapısı bu bileşiğe benzeyen alkol bileşiklerinin 1,2,3-triazol 1,2,4-triazol ve imidazol halkası içeren türevlerinin immün cevaplarda anahtar regülatör olan ve kanser tedavisi için inhibisyonu araştırılan bir enzim olan indolamin 2,3-dioksijenaz 1 (İDO-1) enzimini inhibe edebilme aktivitesi araştırılmış ve sadece [2-(imidazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol] bileşiğinde IC₅₀ 130 µM konsantrasyonda inhibisyon gözlendiği diğer türevlerde inhibisyon gözlenmediği (NI-not inhibition-) bildirilmiştir (62). Tablo 2.3'de moleküller ve aktiviteleri sunulmuştur.

Tablo 2.3. Aril(alkil)azol alkol türevlerinin IDO-1 enzim inhibisyonu (Röhrig'den, 62).



R ₁	R ₂	R ₃	Enzimatik IC ₅₀ (µM)
İmidazol-1-il	OH	2,4-diCl	130
İmidazol-1-il	OH	-	NI
İmidazol-1-il	OH	4-Cl	NI
1,2,3-Triazol-1-il	OH	2,4-diCl	NI
1,2,4-Triazol-1-il	OH	2,4-diCl	NI

Propiokonazol çevresel olarak önemli olan triazol grubu bir antifungal bileşiktir. Bir çalışmada (66), propiokonazolun, (Şekil 2.51), metabolitlerinin fare ve insan hepatoma hücrelerinde ve primer fare hepatositlerinde sitotoksik etkileri araştırılmış ve bu tez çalışmamızda yer alan 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol yapısında olan metabolitinin ve diğer metabolitlerinin primer fare hepatositlerine sitotoksik etkilerinin olmadığı bildirilmiştir (66).

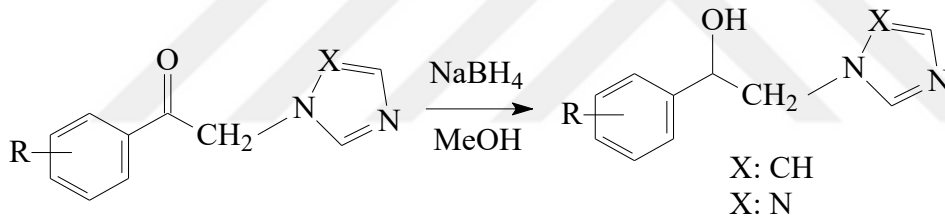


Şekil 2.51. Propiokonazol kimyasal formülü.

4.4.1. Alkol Grubuna Redüksiyon [2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol Sentezi]

1981 yılında yayınlanan bir patent literatüründe (64), 5-10 °C de 0.1 mol (1,2,4-triazol-1-il)-2,4-dikloroasetofenon 300 mL metanolde (MeOH) karıştırılır ve 0.1 mol sodyum borohidrür (NaBH₄) yavaş yavaş karışıma ilave edilerek bir saat oda ısısında karıştırılır. Kaynama noktasına kadar bir saat daha ısıtılır. Çözücü uçurulduktan sonra 200 mL su ve 40 mL konsantre hidroklorik asit (HCl) ile tekrar ısıtılır. Reaksiyon NaOH ile bazikleştirilip süzülür ve ligroin/izopropanolden kristallendirilir. Bu şekilde 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol'un %82 verimle elde edildiği bildirilmiştir (64).

Wahbi ve ark. yaptıkları bir çalışmada (65), 30 mmol triazol ve imidazol içeren aril(alkil)azol türevleri 300 mL metanol içinde, 30 mmol NaBH₄ yavaş yavaş ilave edilerek, iki saat boyunca karıştırılarak alkol türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.52) (65).



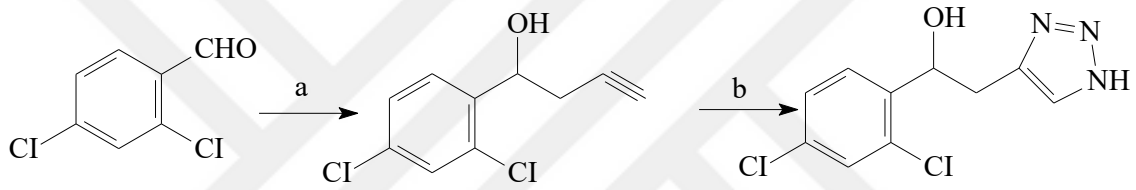
Şekil 2.52. Aril(alkil)azol alkol türevi sentezi (Wahbi'den, 65).

Başka bir çalışmada (67) aril grubu olarak fenil halkası içeren alkol türevi aynı yöntemle (65) %72.7 verimle sentezlenirken; 2,4-diklorofenil halkası içeren alkol türevinin %55.2 verimle elde edildiği bildirilmiştir (67).

1969 yılında Godefrol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (68), 5-10 °C de 0.3 mol NaBH₄ ve 0.52 mol 2-sübstitüe fenil-imidazolil etanon'un metanoldeki çözeltisinde reaksiyonu sonucu 2-imidazol-1-(4-diklorofenil)etanol'un %78 verimle elde edildiği ve erime noktasının 134, 135 °C olarak tayin edildiği bildirilmiştir (68).

Başka bir çalışmada da α -(1-triazol)-2,4-dikloroasetofenon NaBH₄ ile muamele edilerek elde edilen sarı katı toz, EtOH:hekzan'da kristalizasyonla %95 verimle elde edildiği bildirilmiştir (63).

Farklı başlangıç maddelerinin kullanıldığı ve 1,2,3-triazol halkası içeren alkol bileşiğinin sentezlendiği başka bir çalışmada (62), 5.75 mmol aktif çinko tozu 5 mmol 2,4-diklorobenzaldehit ve 5.75 mmol propargilbromür ile bir saat oda ısısında karıştırılır. Reaksiyon sonunda amonyumklorür (NH₄Cl) karışıma eklenir ve biraz daha karıştırılır. Eter eklenir, organik tabaka ayrılır ve magnezyum sülfat (MgSO₄) ile kurutulur. Flash kromatografisinde kalan artık saflaştırılır ve 1-fenil-propargilalkol elde edilir. Bu bileşiğin 1 mmol'ü bakır iyodür (CuI) DMF/MeOH solüsyonunda argon atmosferinde 1.5 mmol trimetilsilil azide (TMSN₃) eklenir ve karışım 100 °C de 10-12 saat karıştırılır. Reaksiyon oda sıcaklığına soğutulur ve süzülür. Silikajelde kolon kromatografisinde saflaştırılır ve %60 verimle yağ şeklinde 2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol elde edilir, (Şekil 2.53), (62).



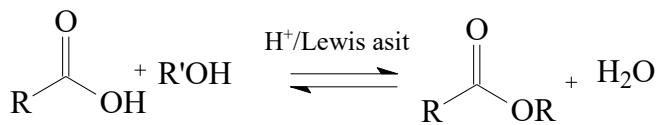
Şekil 2.53. 2-(1*H*-1,2,3-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol eldesi (Röhrig'den, 62).
a: propargilbromür , çinko tozu, 1 saat. b: TMSN₃, CuI, DMF/MeOH (9:1), 100 °C, 10-12 saat.

4.5. Ester Grubu Sonuç Bileşiklerin Sentezi [(2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol Ester Türevleri]

4.5.1. Esterleşme Genel Reaksiyonlar

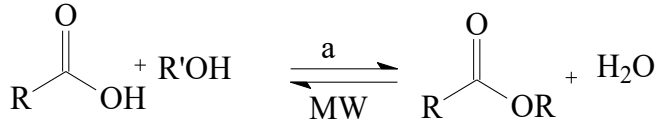
4.5.1.1. Temel Esterleşme (*Fischer esterleşmesi*) Reaksiyonu

Karboksilik asitlerle alkollerin asit katalizli kondenzasyon reaksiyonudur. Asit ve alkolün çok az miktarda konsantre asit (H₂SO₄, HCl) ile geri soğutucuda ısıtılması ile ester ele edilir (Şekil 2.54). Verim açığa çıkan suyun uzaklaştırılması ve asit veya alkolden herhangi birinin fazla miktarda reaksiyon ortamına eklenmesi ile artırılır (69).



Şekil 2.54. Temel esterleşme (Desai'den, 70).

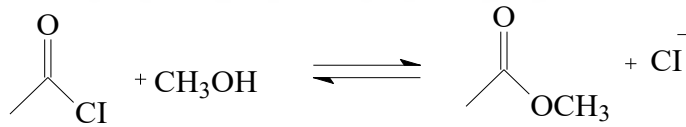
Son yıllarda karboksilik asitlerle alkollerin MW yöntemi ile iyi verimlerle sentezlendiği bildirilmiştir (71). Burdan hareketle Barbosa ve arkadaşları (72) Lewis asitlerinin MW yöntemi ile ester sentezindeki aktivitesini araştırdılar. Silisyum dioksit/çinko (II) klorür (SiO₂/ZnCl₂) (%80 a/a) katı destekli (solid supported) katalizörü, benzoik asit ve EtOH reaksiyon balonuna eklenir ve MW fırınında ışınlanır. İki dk sonra reaksiyonun sıcaklığının 70 °C'ye ulaştığı gözlenir. Reaksiyon kabı soğutulur. Bu yöntemle %95 verimle ester oluştuğu bildirilmiştir, (Şekil 2.55), (72).



Şekil 2.55. MW yöntemi ile basit esterleşme (Barbosa'dan, 72). a: katı destekli katalizörü.

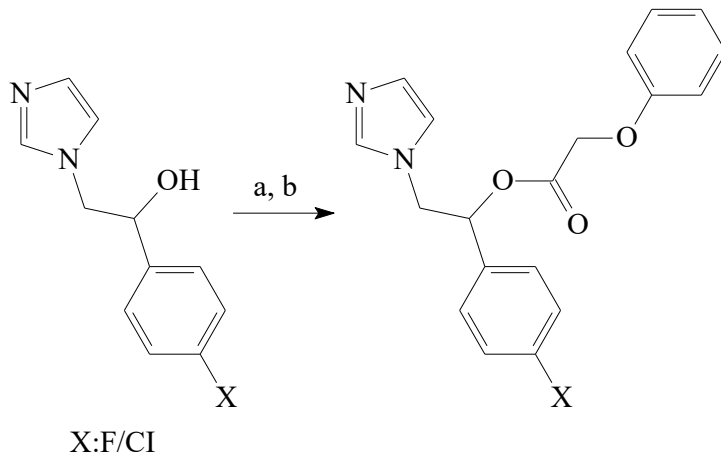
4.5.1.2. Açıl Klorürlerle Ester Eldesi

Açıl klorürler ve alkollerin reaksiyonu ile ester elde etme yöntemidir. Açıl klorürler nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarında karboksilik asitlerden daha reaktif oldukları için ortama asit katalizörü eklemeye gerek yoktur. Ortamda oluşan HCl ile reaksiyona girmesi için genellikle reaksiyon ortamına pirdin eklenir (69) (Şekil 2.56).



Şekil 2.56. Açıl klorürlerle ester eldesi (Desai'den 73).

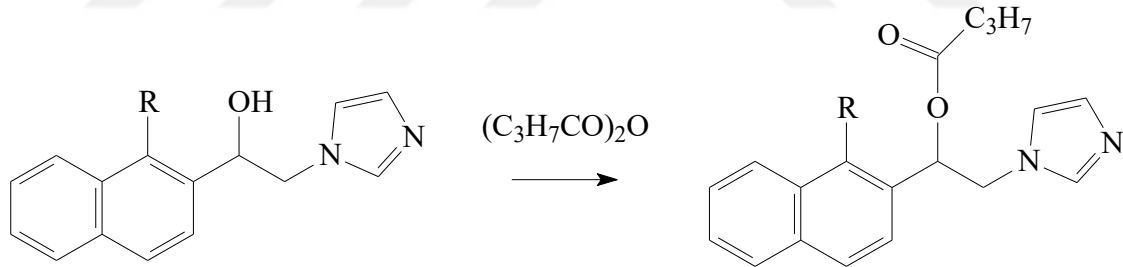
Bir çalışmada 1-(4-florofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etilfenoksiasetat sentezinde 1-(4-florofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol CH₃CN içinde karıştırılır ve sodyumhidrit eklenir ve iki saat oda sıcaklığında karıştırılır. Fenoksiasetil klorür damla damla reaksiyon karışımına eklenir gece boyunca karışmaya bırakılır. Çözücü uçurulur, kalan artık DCM da çözülür ve K₂CO₃'lü su ile yıkanır ve kristallendirilir. Bu şekilde ester türevlerinin %95 verimle sentezlendiği bildirilmiştir, (Şekil 2.57), (7).



Şekil 2.57. Açıl klorürlerle ester eldesine örnek reaksiyon (Vita'den, 7). a: NaH, CH₃CN, 2 saat. b: fenoksiasetilklorür, tümgece boyunca, karıştır.

4.5.1.3. Asit Anhidritlerle Ester Eldesi

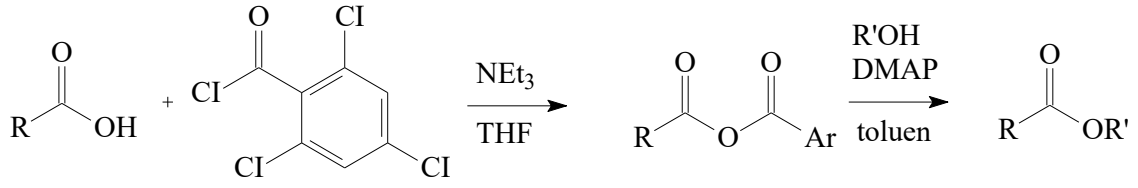
Asit anhidritler alkollerle asit katalizörü olmadan ester oluştururlar (70). Bir çalışmada bir mmol 2-(imidazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)-etanol uygun bir mmol asitanhidritlerle 25 mL kuru eter içinde geriçeviren soğutucuda dört saat karıştırılarak istenen ester türevinin %55 verimle sentezlendiği bildirilmiştir, (Şekil 2.58), (74).



Şekil 2.58. Asit anhidritlerle ester oluşumuna örnek reaksiyon (Karakurt'dan, 74).

4.5.1.4. Yamaguchi Esterleşmesi

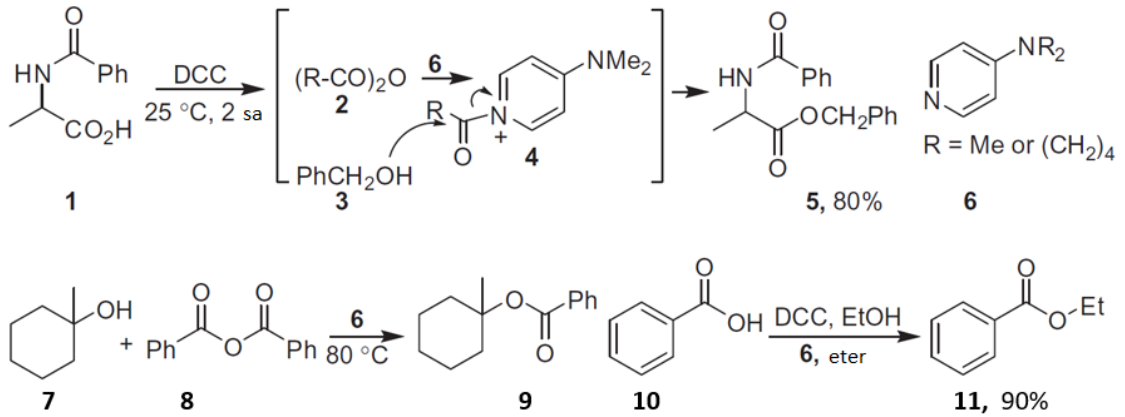
Yamaguchi rejanı (2,4,6-triklorobenzoil klorür) ve karboksilik asit arasında anhidrit oluşur. Gaz çıkışı sağlanır, oluşan anhidrit ve alkol ile dimetilaminopiridin (DMAP) katalizörü varlığında istenen ester türevi oluşur. DMAP açılasyon ajanı olarak rejyoselektif olarak en az sterik engeli olan karbonil grubu ile reaksiyona girer, sonra kolayca DMAP uzaklaşır ve alkol ile hızlı bir şekilde esterleşme reaksiyonu gerçekleşir, (Şekil 2.59), (75).



Şekil 2.59. Yamaguchi esterleşmesi şeması (Desai'den, 75).

4.5.2. Steglich Esterleşmesi [(2-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol Ester Türevlerinin Sentezi]

Oda sıcaklığında karboksilik asitlerin (Şekil 2.60.: 10) tersiyer alkollerde (Şekil 2.60.: 7) dahil olmak üzere alkollerle (Şekil 2.60.: 3) disikloheksil karbodiimid (DCC) ve DMAP, (Şekil 2.60.: 6), varlığında esterleşmesidir (76). Bu reaksiyon makrolaktonizasyonda da kullanılır (77). Reaksiyon diazo gruplarını da tolere eder (78). Aril izosiyanatlar ve alkollerden karbamat oluşumu DMAP ile olur (79). Bir örnek olarak etilbenzoat, (Şekil 2.60.: 11), ; 0.01 mol benzoik asit, (Şekil 2.60.: 10), 0.011 mol DCC ve 0.011 mol EtOH, 25 ml eterde 0.001 mol 4-DMAP eklenir. Reaksiyon 0.5 saat karışır, disikloheksil üre (DCU) filtre edilir ve filtrat su ile yıkanır. Kurutulur ve vakumla konsantre edilerek %90 verimle etil benzoat oluşur (80) (Şekil 2.60).

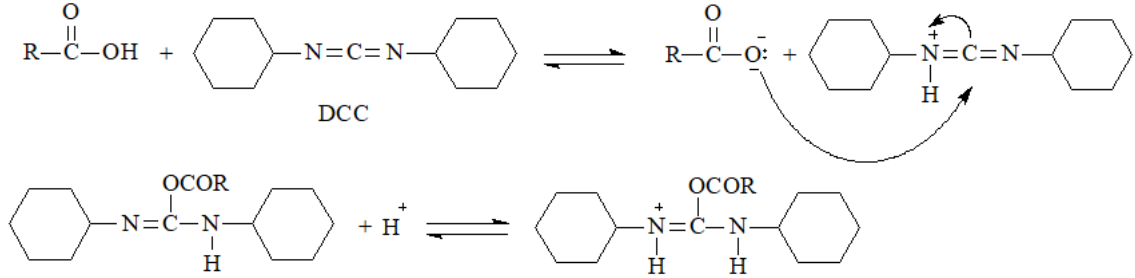


Şekil 2.60. Steglich esterleşmesi genel şeması (Hassner'den, 76). Ph:-Fenil Me:-Metil Et:-Etil.

Steglich esterleşmesi ılıman bir reaksiyondur. Steriklik istenen ve aside karşı dayanıksız olan substratların değişimine izin verir. Tert-bütül esterlerin oluşumu için uygun bir metoddur, çünkü tert-butanol (t-BuOH) *fischer esterifikasyonu* durumunda izobuten ve karbokatyonlara dönüşme eğilimindedir (81).

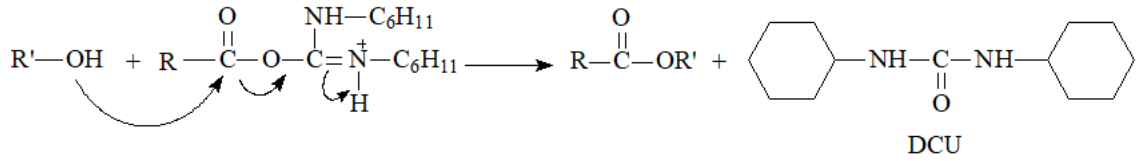
4.5.2.1. Steglich Esterleşme Reaksiyon Mekanizması

DCC ve karboksilik asit O-açilizoüre başlangıç maddesini oluşturur. Bu olay karşılığı olan karboksilik asit anhidrite benzeyen reaktivite oluşturur, (Şekil 2.61), (81).



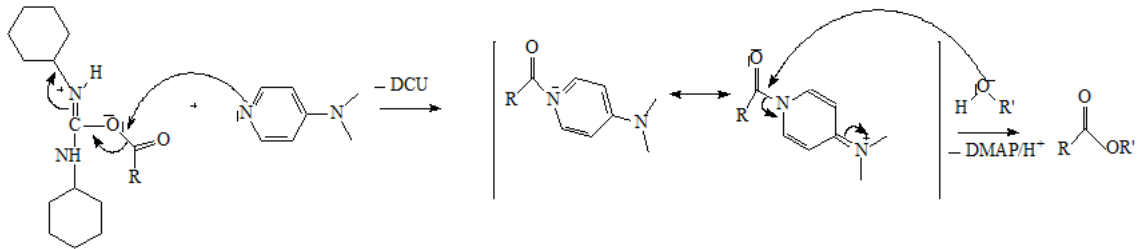
Şekil 2.61. DCC ile karboksilik asitlerin aktivasyonu.

Alkol bu durumda aktive olmuş karboksilik aside eklenir, stabil N,N-DCU ve ester oluşur, (Şekil 2.62), (81).



Şekil 2.62. DCU açığa çıkışı ve ester eldesi.

DMAP alkolden daha güçlü bir nükleofil olduğu için, O-açilüre ile reaktif amid veya aktif ester oluşturmak için hemen reaksiyona girer. Bu başlangıç molekülerini yan ürünler oluşturamazken alkollerle hızlıca reaksiyona girer. Bu şekilde DMAP bir açil taşıyıcısı olarak iş görür ve sonraki reaksiyonda alkol ile ester oluşturur (81) (Şekil 2.63).

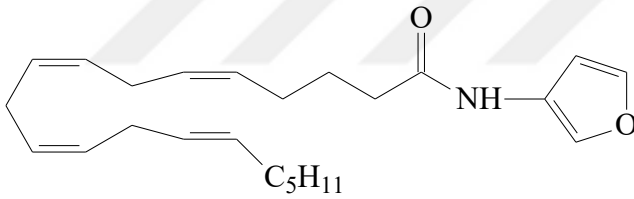


Şekil 2.63. DMAP'in açil taşıyıcısı aktivitesi (Desai'den, 81).

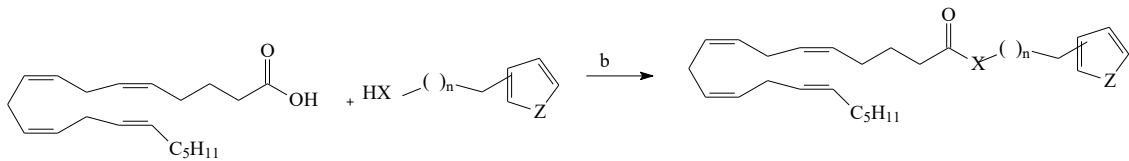
Steglich tarafından 1978 yılında yayınlanan bir makalede (82), bazı şeker ve aminoasit türevlerinin sentezinde, DCC metodunun başarılı bir şekilde kullanıldığı, fakat

karboksilatlar ve tiyolatların sentezi için değişken verimler oluşturması, sadece fenoller ve tiyofenollerin kullanıldığı durumlarda umut verici olabildiği ve istenmeyen N-açilürelerin oluşumuna neden olduğu için, henüz tam olarak bu sentezlere uygulanamamakta olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada bu tarz reaksiyonlarda açilasyon ajanı olarak kullanılan piridin yerine, 10^4 kat daha etkili, katalitik etki gösterebilecek ajan olan DMAP karboksilik asitlerin esterifikasyonu için kullanılmıştır. Sonuçta %3-10 mol DMAP'ın DCC ile aktive edilen karboksilik asit ile alkollerin veya tiyollerin esterleşmesini hızlandırdığı, yan ürün oluşumunu azalttığı ve oda sıcaklığında iyi verim sağladığı bildirilmiştir (82).

Lopez-Rodríguez ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (83), araşidonik asitin uygun amin veya alkollerle DCC ve katalitik miktarlarda DMAP varlığında direk kondenzasyonu ile ester türevleri sentezlenmiştir. Bu çalışmada UCM707 bileşiinin, (şekil 2.64), araşidonil klorür kullanılarak sentezlendiği açilasyon reaksiyonu sonucu ester elde etme metoduna göre, (verim: %45) DCC/DMAP kullanılarak ester elde etme metodunda verim arttırılmıştır (verim: %65), (şekil 2.65), (83).



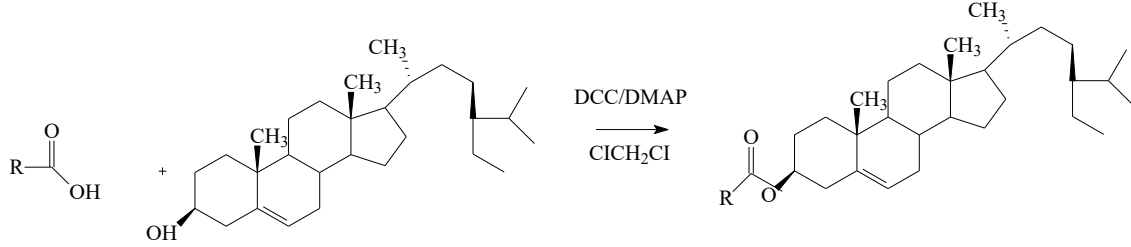
şekil 2.64. UCM707 bileşiinin kimyasal formülü (Lopez-Rodríguez'den, 83).



şekil 2.65. *Steglich esterleşmesi* örnek reaksiyon (Lopez-Rodríguez'den, 83). X: O, NH. n: 0, 1. Z: N-CH₃, O, S. b: DCC, DMAP, CH₂Cl₂, karışır.

Başka bir çalışmada (84), katalizörlerin organik kimyacılar arasında kullanımının, klasik organik reaksiyonları güçlendirdiği, reaksiyon zamanını azalttığı ve verimi arttırdığı için çok popülerleşmesinden yola çıkılarak, katalizörler kullanılarak (DMAP, DCC) β -sitosterol ester türevleri sentezlenmiştir. Yağ alkenoatların sentezi için katalizörlerin kullanımı %74-88 oranında verim sağlamıştır. Bu çalışmada 5 mmol yağ

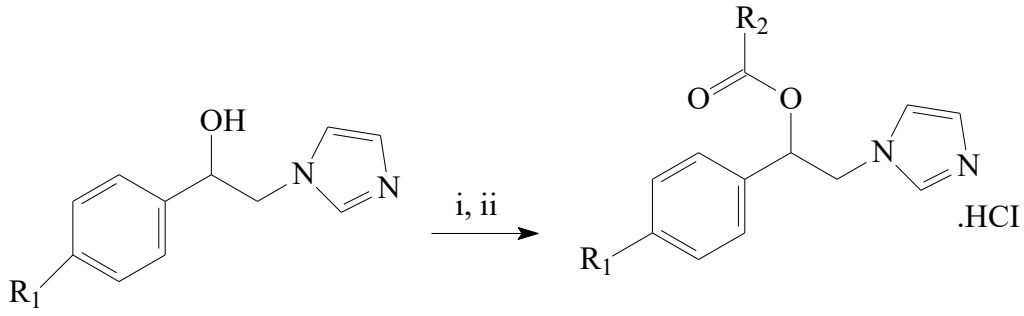
asidi, 5.5 mmol DCC ve 5 mmol β -sitosterol 20 mL DCM içinde karıştırılmış ve 4-DMAP'ın katalitik miktarları eklenmiş ve oda sıcaklığında esterleşme reaksiyonunun gerçekleştiği bildirilmiştir, (Şekil 2.66), (84).



Şekil 2.66. β -sitosterol ve yağ asidi *steglich esterleşmesi* (Farshori'den, 84).

Önemli bir bitki hormonu olan absisik asitin (ABA) ester türevlerinin sentezlenmesinde bu yöntem kullanılmıştır. ABA foto-izomerizasyon ve katabolizma ile kolayca inaktive olmasından dolayı çok duyarlı bir hormondur bundan dolayı ester türevlerinin sentezi için ılıman ester yöntemi olan steglich yöntemi tercih edilmiştir. Bu yöntemde %77-92 verim elde edilmiştir. 0.45 mmol 4-DMAP 10 mL DCM içinde 0.38 mmol ABA solüsyonuna eklenir ve sonra 0.45 mmol DCC eklenir. Bir saat karıştırıldıktan sonra 5 mL DCM içinde 1.14 mmol fenol solüsyonu eklenir ve karışım oda ısısında 16 saat karışır sonra süzülür, süzüntü DCM ile yıkanır. Filtrat solüsyonu doymuş Na₂CO₃ ile yıkanır ve Na₂SO₄ ile kurutulur. Çözücü vakumla uçurulur DCM:MeOH (50:1) ile silikajel kolon kromatografisinde saflaştırılarak istenen türevlerin elde edildiği bildirilmiştir (85).

Başka bir çalışmada (8), genel yapı olarak bu çalışmada sentezlediğimiz bileşiklere benzeyen fakat 1,2,4-triazol halkası yerine, imidazol halkası içeren 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol ester türevlerinin sentezlenmesinde de bu yöntemin kullanıldığı ve %10-%41 arasında değişen verimlerle istenen bileşiklerin sentezlendiği bildirilmiştir, (Şekil 2.67), (8).

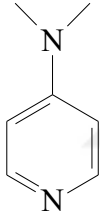


Şekil 2.67. İmidazol halkası içeren 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol ester türevlerinin *steglich esterleşme* reaksiyonu (Doğan'dan, 8). i: DCC, DCM. R₁: H/Cl. R₂: alkil/aril/arilalkil karboksilik asitler. ii: eter, gaz HCl

4.5.2.2. *Steglich Esterleşmesinde Kullanılan Katalizörler*

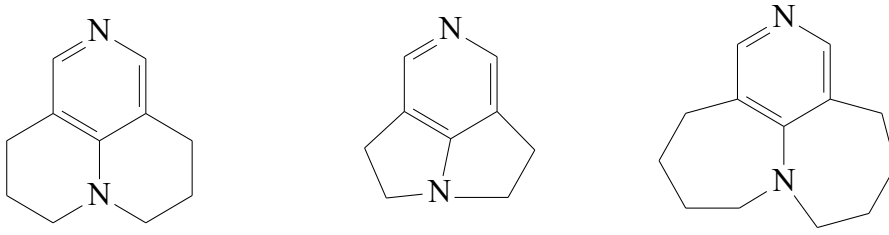
DMAP

DMAP, (Şekil 2.68), alkollerin anhidritler ile esterleşme reaksiyonlarında ve açıl transferinin katıldığı daha birçok sentetik transformasyonlarda kullanılan bir katalizördür (86).



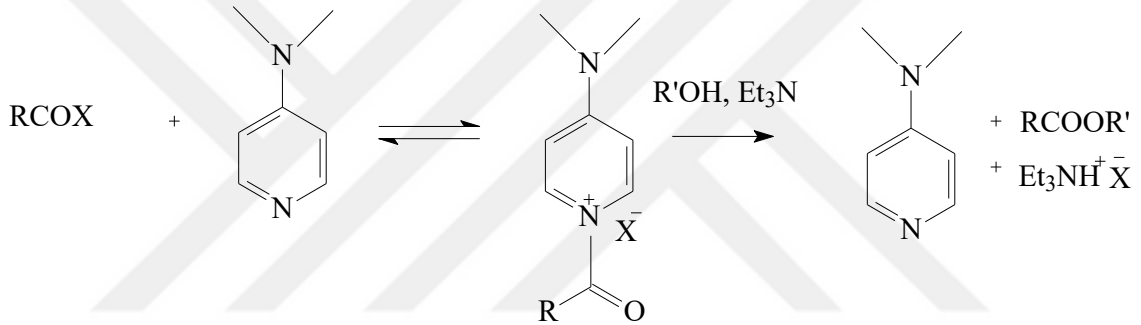
Şekil 2.68. DMAP molekül formülü.

Alkol veya amin bileşikleri ile bir açıl vericisi arasındaki reaksiyon eğer alkol veya amin türevinin sterik engeli varsa veya az reaktifse genellikle yavaş yürür. Böyle zor açılışları kolaylaştırmak için piridin kullanılmıştır. Steglich ve Hofle tarafından 4-DMAP'ın piridinden çok daha başarılı bir şekilde açılışları kolaylaştırdığı bildirilmiştir (87). DMAP'ın amino ve hidroksil gruplarının karbamilasyon, sililasyon, sülfonilasyon ve fosforilasyonu gibi geniş çeşitlilikteki reaksiyonları katalizlediği bildirilmiştir (88, 89). Kiral DMAP analogları geliştirilmiş, alkol ve aminlerin katıldığı asimetrik sentezlerde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. DMAP'ın konformasyonel olarak sabitlenmiş analogunun esterleşme reaksiyonlarında DMAP'den daha güçlü katalizörler olduğu bildirilmiştir, (Şekil 2.69), (90).



Şekil 2.69. DMAP'in konformasyonel sabitlenmiş analogları (Singh'den, 90).

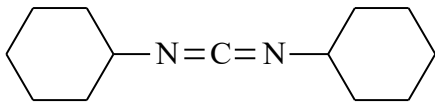
Şekil 2.70'de gösterildiği gibi DMAP ve diğer nükleofilik katalizörler tarafından katalizlenen açılasyon mekanizmasında ilk basamak DMAP ile bir açıl vericisi bir açil-piridinyum anyon ara bileşiğini oluşturur ve bu reaksiyonu alkol/aminin irreversibl olarak bu ara bileşiğe hücumu izler ve sonuç ürün olarak ester/amid ve DMAP oluşur, (Şekil 2.70), (90).



Şekil 2.70. DMAP'in katalizör aktivitesi (Singh'den, 90).

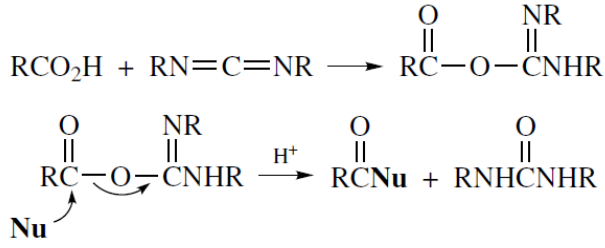
DCC

DCC, (Şekil 2.71), karboksilik asitleri reaktif açılasyon ajanlarına dönüştüren bir reajandır.



Şekil 2.71. DCC molekül formülü.

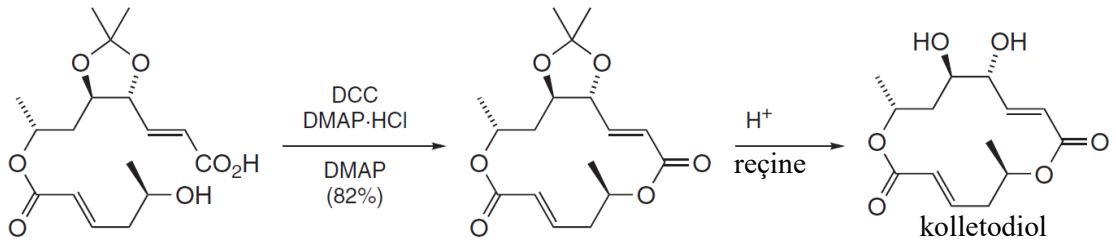
Aminoasitlerden polipeptidlerin sentezinde açılasyon aşamasında yaygın bir şekilde kullanılır. Reaktif türler bir O-açılıredir. Bu çevrede açıl grubu yüksek reaktiftir; çünkü açıl oksijen bağının bölünmesi izoürenin karbon-azot çifte bağını daha stabil karbonil grubuna dönüştürür (91) (Şekil 2.72).



Şekil 2.72. DCC ile karboksilik asitlerin aktivasyonu (Francis'den, 92). Nu: Nükleofil.

DCC ile karboksil grubunun aktivasyonu, DMAP tarafından katalizlenen karboksilik asitlerin alkollerle reaksiyonunun *insitu* aktivasyonu için kullanışlı bir metod sağlar. Reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleşir (92).

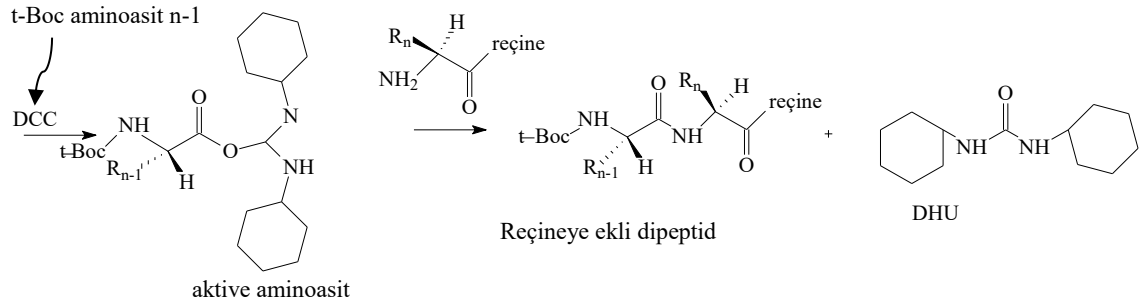
Keck, Steglich prosedürüne dayanan DCC dehidrasyon kaplı reaksiyonun potansiyelini araştırmış ve DMAP veya DMAP.HCl tuzu varlığında DCC'nin intramoleküler siklizasyonu indüklediği ve makrosiklik moleküller oluşturduğunu gözlemlemiş ve bu sayede kolletodiolün total sentezinin yüksek verimde gerçekleştiği bildirilmiştir (93) (Şekil 2.73).



Şekil 2.73. DCC'nin intramoleküler siklizasyonu indüklemesi ve makrolakton sentezi (Janecki'den, 94).

Peptid sentezi, aminoasitin tek bir amino grubu diğer aminoasitin tek bir karboksil grubuyla reaksiyona uygun olduğunda gerçekleşir. İstenmeyen reaksiyonları engellemek için bazı grupların bloke ve bazı grupların da aktive edilmesi gerekir. İstenen peptidin ilk aminoasitinin α -amino grubunun tertbütioksikarbonil (t-boc) grubu ile bloke edilip bir t-boc aminoasiti oluşturulur. Aynı aminoasitin karboksil grubu DCC gibi bir ajanla reaksiyonu ile aktive edilebilir. Diğer aminoasitin serbest amino grubu aktive olmuş karboksil grubuna bağlanıp peptid bağı oluşturur ve DCU açığa çıkar. Sonuç dipeptidin karboksil grubu DCC ile aktive edilir ve aminoasidin serbest amino grubu ile reaksiyona girer ve üç üyeli peptid oluşur. Bu süreç istenen peptid oluşuncaya kadar devam eder.

Seyreltik asit ile peptidin muamelesi sonucu ilk amino asitten koruyucu grup olan t-boc ayrılırken peptid yapısı sağlam kalır, (Şekil 2.74), (95).



Şekil 2.74. DCC'nin peptid bağlarını oluşturmak için aminoasiti aktive etmesi (Berg'den, 95).

Peptid büyüdüğünde çözünür olmayan matrisde etkililik artırılır. Bu katı faz metodunun en büyük avantajı istenen ürün her bir aşamada boncuklara eklenir, hızlıca fitrelenip yıkanır ve başlangıçları saflaştırmaya gerek kalmaz (95).

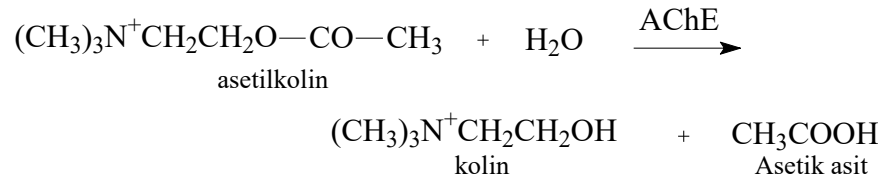
4.6. Biyolojik Çalışmalar

Sentezlediğimiz bileşikler yapılarındaki ester, alkol ve triazol halkalarından dolayı enzim inhibisyon aktiviteleri, antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri olması beklenmektedir. Bizde bu kısımda olası aktivitelerle ilgili genel bilgiler vereceğiz.

4.6.1. Enzim (Asetil ve Butiril Kolinesteraz Enzimleri) İnhibisyonu

4.6.1.1. Asetilkolinesteraz (AChE) Enzimi

AChE enzimi bir serin hidrolazdır, hidrolitik bir enzimdir. Nöromediyatör olan asetilkolinin (ACh) eter bağı koparır (96) (Şekil 2.75).



Şekil 2.75. AChE enzimi aktivitesi (Miao'dan, 97).

Aktif bölge merkezi; altını katalitik üçlemenin (Ser203, His447, Glu334), bir açıl cebinin ve bir kolin alt noktasının döşediği iki nm'lik bir boğazın zemininde bulunur. Bir periferik nokta ise boğazın ağız bölümünde bulunur. Ligandların AChE ile etkileşimi değerlendirilirken bu çevrelerle etkileşiminin düşünülmesi yararlı olabilir (98). 14 adet

aromatik rezidü yarığın duvarlarını oluşturur ve negatif yüklü asidik rezidüler ile etkileşimden pozitif yüklü substrat olan ACh'ni korur. AChE'm fazlaca geniş dipol momenti yarığın eksenini boyunca yönlendirilmiştir. Pozitif yüklü substrat elektrostatik etkileşimden dolayı yarığın içine çekilebilir.

Enzimin total yükü negatiftir. Reaksiyon ürünlerinden olan kolin pozitif yüklüdür ve onun yarıktan dışarı difüzyonu elektrostatik ilgiden dolayı engellenir. Bu zorluk back door hipotezinin doğmasına neden olmuştur.

Back door hipotezi; Aktif bölgeden reaksiyon ürünlerinin kaçmasıdır. Bu hipoteze göre Trp84 aminoasidine ait indol halkası yarığın içindedir ve rezidü proteinin dış bölgesinde lokalize olmuştur. Aktif bölgeden çıkışta konformasyonel değişikliğin rol oynayabildiği düşünülmektedir. Bu kanal Trp84 yakınlarındaki aktif bölgenin ince duvarının içinde oluşmuştur. Bunun girişi Gly441, Tyr442 ve Trp84'ün yanındadır (96).

Katalitik mekanizma diğer hidrolazlarınkine benzer; glutamattan karboksilat anyonunu, histidinin imidzolünü, serinin hidroksilini kapsayan bir yükü değiş (charge-relay) sistemi üzerinden aşırı nükleofilik hale gelir. ACh'e enzimatik atak sırasında, enzim ile substrat arasında tetrahedral bir ara ürün olan, trigonal geometride bir ester oluşur ve bu beraberinde kolinin serbestleştirildiği bir asetil enzim konjugatına yıkılır. Asetil enzim, asetat ve aktif enzim oluşması ile sonuçlanan hidrolize çok dayanıksızdır. AChE bilinen en etkili enzimlerden biridir. Bir molekül AChE bir dakikada $6 \cdot 10^5$ ach molekülünü hidroliz edebilir. Tek bir molekül için devir süresi $100 \mu s$ dir (98).

Elektriksel uyarının bir nörondan diğer nörona veya sinir terminalinden kas liflerinin çalışmasını kontrol eden hedef hücreye sinaptik transferi AChE olmadan imkansızdır. Sinapslar presinaptik membran, postsinaptik membran ve sinaptik boşluktan oluşur. Presinaptik membran sinir terminalini sarar ve nörosekretuar aparat olarak da adlandırılabilir. Burada nöromediyatör saklanır ve salınır. Mediyatör hedef hücreyi uyarır veya inhibe eder. ACh internöron sinapsların bir mediyatörüdür. ACh reseptörleri postsinaptik membranda bulunur. ACh'e cevap olarak reseptörler Na ve K iyonlarına geçirgenliği değiştirir ve postsinaptik kas lifinde aksiyon potansiyeli oluşur. Postsinaptik membranlar AChE'dan yüksek oranda bulundurulur. Bu enzim ACh'in moleküler makası gibidir. Bir sinir impulsu hücreye geldiğinde bu hücre bir sonraki sinir impulsuna karşı

duyarsızlaşır. Sonraki impulsların normal uyarılma aktivitesi sadece eski mediatör hücreden uzaklaştırıldığında veya deaktive edildiğinde mümkün olabilir (96).

Bazı konjenital ve kazanılmış hastalıklar AChE'in değişmiş etkisinden kaynaklanır. Sekrete enzimin konjenital eksikliği motor nöronal sistemin ve sinir sonu dallanmalarının organizasyonunun devamlılığında bozulmaya neden olur. Kolinesteraz (ChE) fonksiyonundaki konjenital bozukluklar nöromüsküler bozukluklara neden olur bu semptomlar genellikle myastenia gravis veya myastenik sendromlara benzer. Organofosfat pestisitleri ve sinir gazı (sarin) veya diğer kronik pridostigmin terapisi AChE'in kronik inhibisyonuna neden olur. Kronik yorgunluk ve kas güçsüzlüğü kronik ChE inhibisyonu ile ilişkilidir (99).

AChE aktivitesini inhibe eden farmakolojik ajanlar vardır. Bunların efektör organlardaki etkileri; Anti-ChE ajanların karakteristik farmakolojik etkileri, esas olarak kolinerjik aşırım yerlerinde ACh'nin AChE tarafından hidrolizini önlemeye bağlıdır. Böylece transmitter birikir ve salıverilen ACh'ne yanıtı arttırır. Potansiyel olarak aşağıdaki etkileri oluşturabilirler;

- Otonomik efektör organlarda muskarinik reseptör yanıtlarının stimülasyonu
- Tüm otonom gangliyonlarda ve iskelet kaslarında (nikotinik etkiler) stimülasyon ve onu izleyen depresyon veya felç.
- MSS de kolinerjik reseptör noktalarında, bazen depresyonun izlediği stimülasyon.

Periferde tedavide kullanımı;

- İntestinal kanal ve mesane düz kasının atonisi
- Glokom
- Myastenia gravis,
- Kompetitif nöromüsküler bloke edici ilaçlarla oluşan paralizinin geriye döndürülmesi

MSS de tedavide kullanımı;

- Alzheimer Hastalığının (AH) demans belirtilerinin tedavisi (98)

AH yaş ile ilişkili kognitif (bilişsel) azalmanın en yaygın nedeni olup ilerleyici ve nörodejeneratif bir özellik göstermektedir. AH beyindeki nöronların zarar görmesi sonucu aralarındaki iletişim bozukluğuna dayalı olarak ortaya çıkmaktadır (100). AH'nın

tedavisinde birçok terapötik hedef sinaptik boşlukta ACh düzeyini arttırmak için AChE'in inhibisyonuna hedeflenmiştir. AChE inhibitörleri günümüzde AH'nda en çok reçete edilen ilaçlardır (101). Beyinde ACh düzeyini arttırmak ve β -amiloid'in (A β) AChE ile etkileşimini azaltmak için bu ilaçlar dikkat çekmektedir. AChE'in periferel anyonik bölgesinde (PAB) amiloid fibril formasyonu aminoasitlerin geniş bir bölümünde oluşabilir (102). Heterosiklik bileşiklerin AH'nın tedavisi için önemli terapötik yaklaşımlar içinde olduğu bildirilmiştir (103).

Heterosiklik yapılar aynı zamanda AH'nın tanısında da kullanılırlar, tiyoflavin-t amiloid agregasyonunu belirlemede en çok kullanılan ajandır (104).

4.6.1.2. AChE İnhibitörlerinin Etki Mekanizması

Etki mekanizmaları 3 sınıfta incelenir;

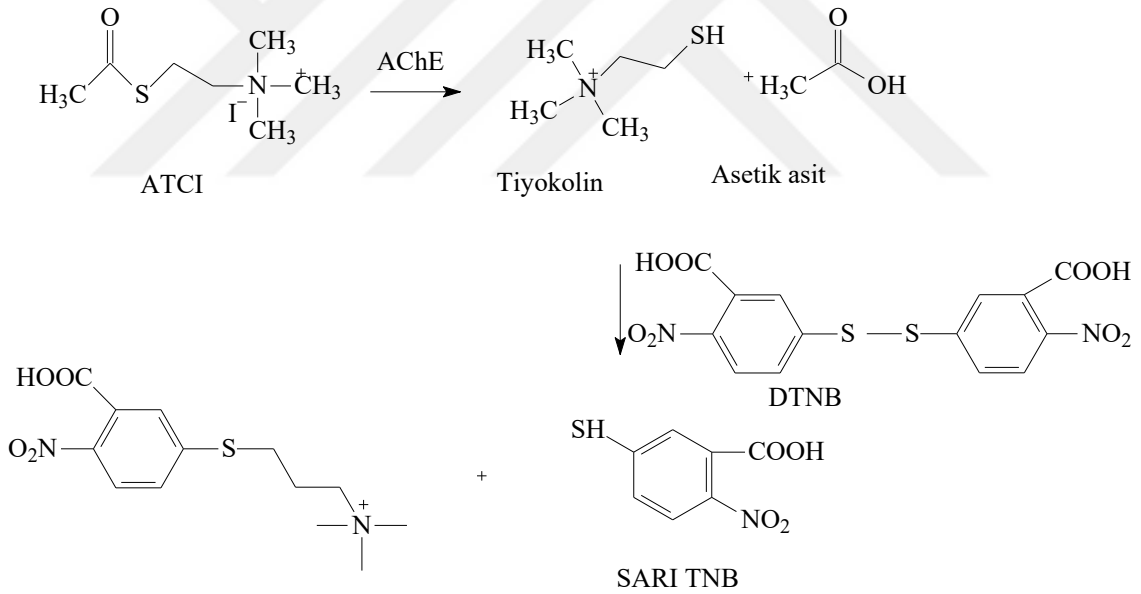
1-Non-kovalent geri dönüşlü inhibitörler; edrofonyum ve takrin gibi kolin alt noktasına bağlanırlar. Diğer geri dönüşlü inhibitörler ise donepezil, propidium ve peptidik yılan zehri fasciculundur.

2-Karbamoilleyici inhibitörler; karbamoil ester bağı içerirler. Fizostigmin ve neostigmin bu gruptandır. AChE tarafından hidrolize edilerek karbamoillenmiş enzim üretirler. Asetil enzimin tersine metilkarbamoil AChE ve dimetilkarbamoil AChE çok daha karardır. Dolayısıyla enzimin karbamoillenmiş biçimde tutulması ACh'ni enzimle katalizlenen hidrolizden uzun bir süre alıkoyar.

3-Organofosfat inhibitörler; diizopropilflorofosfat gibi, aktif merkezde serinin fosforillenmesi veya fofonillenmesi sonucu, AChE ile çok karardlı konjugatlar oluştururlar. Fosforillenmiş enzimdeki alkil grupları etil veya metil ise aktif enzimin kendiliğinden yenilenmesi uzun saatler gerektirir. İkincil veya üçüncül alkil grupları fosforillenmiş enzimin karardlılığını daha da arttırır ve aktif enzimin belirgin yenilenmesi genellikle gözlenmez. Fosforillenmiş enzimin karardlılığı eskime (aging) vasıtasıyla güçlendirilir, bu durum alkil gruplarından birinin kaybı nedeniyle oluşur. Karbamoil ester ve organofosfat anti-ChE ajanlar için kullanılan geri dönüşlü ve geri-dönüşsüz terimleri sırasıyla, yalnızca konjuge enzimin dekarbamoillenme veya defosforillenme hızındaki nicelik farkını yansıtır. Her iki kimyasal sınıfta esasen ACh'nin yaptığı gibi aktif merkezdeki serinle kovalent olarak etkileşir (98).

4.6.1.3. AChE İnhibisyonu Aktivite Tayin Yöntemleri

AChE aktivitesi tayini ilaç tasarımı ve keşfi için çok önemlidir. Geçmiş yıllarda AChE aktivite tayini için birçok yöntem geliştirilmiştir. En çok kullanılanı asetiltiyokolin iyodür (ACTI) ve 5,5'-ditiyo-bis-2-nitrobenzoik asit'in (DTNB) substrat olarak kullanıldığı Ellman'ın metodudur. Bu metod günümüzde bazı değişiklikler yapılarak kullanılmaktadır. Bu yöntemin bazı dezavantajları vardır. Özellikle organofosfat insektisitlerine karşı antidotların denenmesi için oldukça sınırlı bir yöntemdir. Bu antidotlar DTNB'yi parçalayan oksim gruplarına sahiptir. Oksimolizis denen bir süreçte yanlış pozitif sonuç verebilirler. Bu yöntemde 96-well microplate okuyucu kullanılır. Enzim ACTI'yi tiyokolin ve asetik aside parçalar. Tiyokolin DTNB ile reaksiyona girer ve sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB) oluşur. Oluşan ürünlerdeki sarı rengin yoğunluğu 405 nm de okunur ve bu enzim aktivitesine orantılıdır. İnhibisyon % = $1 - (A \text{ örnek} / A \text{ kontrol}) * 100$ denklemi ile yorum yapılır, (Şekil 2.76), (105).



Şekil 2.76. Ellman'ın metodu şeması (Ali-Shtayeh 'den, 105).

1,2,4-Triazol halkası taşıyan bazı üre ve tiyoüre türevlerinin AChE inhibisyonunu test etmek için Mohsen ve arkadaşları (106) Elmanın metodunun modifiye şeklini kullanmışlardır. Bu çalışmada enzim solüsyonları %1 lik konsantrasyonda jeatin solüsyonunda bir mL'sinde 2.5 U olarak hazırlanmıştır. 50 µL AChE ve bileşik solüsyonu %2 lik DMSO içinde 10-bir ve 10-altı mM konsantrasyonlarda üç mL fosfat tamponuna eklenmiş ve beş dk için 25 °C'de inkübasyona bırakılmıştır. Enzim inhibitör karışımına

50 µL DTNB ve 10µL ATC eklenmesi ile reaksiyon başlatılmıştır. Sarı anyon üretimi UV 1700 UV-Vis spektrofotometresinde 412 nm'de 10 dk boyunca kaydedilmiştir. Kontrol olarak inhibitörsüz özdeş solüsyon hazırlanıp aynı protokol uygulanmıştır. Kör okuyucu üç mL fosfat, 50 µL %2 DMSO, 10 µL substrat ile hazırlanmıştır. Tüm deneyler üç kere tekrarlanmış ve % inhibisyon hesaplanarak yorum yapıldığı bildirilmiştir (106).

Ulviye Acar ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada bazı yeni triazol türevleri sentezlemiş ve AChE inhibisyonu aktiviteyi bu yöntemle gözlemlemişlerdir (107).

Bu çalışmamızda AChE ve BChE inhibisyonu aktivitesi Ellman metodunun modifiye şekli olduğu için daha kapsamlı bilgi verilmiştir. ChE inhibisyonu ve aktivitesini belirlemede daha bir çok metod kullanılmaktadır (108). Aşağıda birkaç yöntem daha kısaca anlatılmıştır;

i) Au nanopartiküllerin kullanıldığı kalorimetrik deney: Asetiltiyokolin ile değişik miktarlarda AChE içeren ve içermeyen Au nanopartikül solüsyonlarındaki renk değişikliğinin ölçülmesi esasına dayanır. AChE aktivitesi ve AChE inhibitörlerinin aktivitesinin ölçülmesine olanak sağlar (108).

ii) Florometrik yöntem: Resorufin bütirat ve indoksil asetat non-florojenik substratlar olup ChE ile hidroliz edildiğinde yüksek derecede florsan maddelere dönüşürler (108). N-metil indoksil asetat klorlu pestisitler ve organofosfor insektisitleri için geliştirilmiş bir florometrik deney substratıdır (109).

iii) Mass spektrometrik yöntemler: Elektrosprey iyonizasyon/mass spektrometre esasına dayanan yöntem, doğal ekstrelerden AChE inhibitörlerini belirleyebilen bir yöntemdir (110).

iv) Kolorimetrik çubuklar veya şeritler: Pestisitlerin kalitatif ve semikantitatif olarak saptanmasında kullanılır. Bu yöntemde pH indikatörü emdirilmiş kağıtta ACh'in enzimatik reaksiyona girmesiyle açığa çıkan asetik asit miktarı ile orantılı olarak renk değişikliği gözlenir (108). Bu yöntemin başka bir metodunda filtre kağıdı stripi eğer test pozitifse pembeden-menekşe rengine, eğer negatifse sarı renge döner (111).

v) Biyosensörler: Organofosfat, karbamat pestisitlerinin, ChE inhibitörlerinin biyoanalitik olarak saptanması yöntemidir. Biyosensörler ChE enziminin çeşitli güç

çeviriciler ile (elektrokimyasal, optik ve piezoelektriksel) kullanılmasına olanak sağlar. Yüksek spesifite ve duyarlılık, hızlı yanıt alma, uygun boyutları sayesinde biyosensörler klinik, gıda ve çevre alanında önemli takip cihazları haline gelmişlerdir (108).

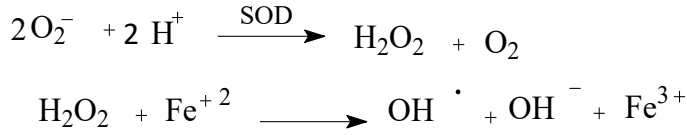
4.6.2. Antioksidan aktivite

4.6.2.1. Oksidatif Stres

Oksidatif stres insan hastalıklarındaki patolojik süreçte rol alır. Mesela kanser, amfizem, siroz, ateroskleroz, ve artrit gibi hastalıkların hepsi oksidatif hasarla korelasyonludur. Ayrıca çeşitli stimülasyonlarla aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumu organizmanın antioksidan kapasitesini artırır ve bu inflamasyon, diabet, genotoksisite, ve kanser gibi çeşitli patofizyolojik süreçlere neden olur (112). Hayvan organizmasında oksidatif stresin en büyük kaynağı mitokondriyal elektron transportudur. %2-%5 elektronun transportu süperoksit ve hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşumuna neden olur. Nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen fosfat (NADPH) oksidaz, amin oksidazlar ve ksantin oksidaz enzimleri ROS üretimine neden olurlar. Mikrozomal karma fonksiyonlu oksidazlar da ROS üretebilirler (113).

ROS moleküler oksijenden türeyen bileşiklerdir. Kararsız elektronları vardır. Moleküler oksijen (O_2) bir elektron (e^-) ile redüklendiğinde süperoksit (O_2^-) oluşur, bu radikal birçok biyolojik oksidatif kaskadlarda üretilir. O_2 iki e^- ile indirgenildiğinde H_2O_2 oluşur. H_2O_2 iki hidroksil (OH^\cdot) radikalini oluşturmak üzere homolitik parçalamaya uğrar. O_2 dört e^- ile indirgenildiğinde iki molekül su oluşur, bu oluşan ürün stabil bir moleküldür (113).

H_2O_2 az reaktif olup yarı ömrü uzundur ve üretildiği yerden hücre membranı boyunca uzak bölgelere difüze olabilir. H_2O_2 demir ve bakır gibi redükte metal iyonları ile reaksiyona girer ve yüksek derecede reaktif olan OH^\cdot radikalini oluşturur (Şekil 2.77). Süperoksit ve H_2O_2 in aksine OH^\cdot radikali organik bileşiklerle çok çabuk reaksiyona girer. ROS'lar normal metabolizma sonucu oluşurlar, ve hücre sinyal yollarında görevleri vardır. Fakat ROS'lar kontrol edilemeyen düzeylerde üretilirse proteinlere, DNA ve lipitlere zarar verirler (113).



Şekil 2.77. OH⁻ radikali oluşumu (Helaine'den, 113).

Radikallerin proteinlerle reaksiyonu reaktif aminoasit yan zincirlerinin oksidasyonuna neden olur. Protein çapraz bağlanmasına, denatürasyona ve diğer yanındaki proteinlerin de hasarına neden olur. DNA'nın oksidasyonu iplik kırılmalarına ve okside bazların salınımına özellikle de 8-oxo-deoksiganidinin neden olur (113).

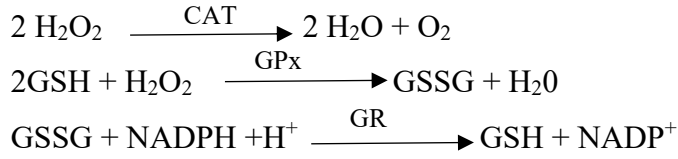
4.6.2.2. Antioksidanlar

Biyolojik sistemlerde oksidatif hasarı ROS oluşumunu engelleyerek veya ROS ları biyolojik bileşiklerle reaksiyona girmeden etkisiz hale getirerek oksidatif hasarı azaltırlar. Endojen ve ekzojen bileşikler olabilirler. Enzimatik ve enzimatik olmayan olarak sınıflandırılırlar (Tablo 2.4) (114).

Tablo 2.4. Antioksidan sınıflandırması (Rice-evans'dan, 114).

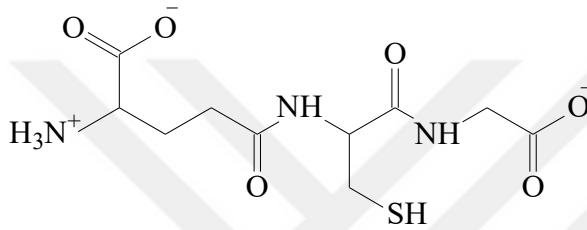
Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	
	Doğal	Sentetik
Süperoksit dismutaz	Vitamin C	Bütillenmiş hidroksianisol
Selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz	α-tokoferol	Bütillenmiş hidroksi tolüen
Glutatyon S transferaz	Polifenolik bileşikler	Gallik asit türevleri
Katalaz	Karotenoidler	Tersiyer bütihidrokinon
Glutatyon redüktaz		Norhidroguareyetik asit

Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksidin H₂O₂ ye dönüşümünü sağlar (Bkz. Şekil 2.77) ve organizmada H₂O₂ katalaz (CAT) enzimi ile inaktive edilir. Glutatyon peroksidaz (GPx) glutatyonu (GSH) kullanarak H₂O₂ yi yıkar. Okside glutatyan (GSSG) NADPH ve Glutatyon redüktaz (GR) ile redüklenir, (Şekil 2.78), (113).



Şekil 2.78. Enzimatik antioksidan rekasiyonları (Helaine'den, 113).

Bazı antioksidanlar ROS oluşumunu engeller; örneğin; metal iyon şelatörleri transferrin ve seruloplazmin gibi, metal iyonlarını fenton kimyasına katılmaktan korurlar ve OH⁻ oluşumunu azaltırlar. GSH, (Şekil 2.79), ve ürik asit hayvanlar ve bitkilerde bulunan serbest radikal gidericisidir (113).



Şekil 2.79. Glutatyon moleküler yapısı.

4.6.2.3. Antioksidan Aktivite Ölçüm Yöntemleri

Antioksidan aktivite tayin yöntemleri, antioksidanın etkilerinin kimyasal prensibine dayanmaktadır. Kimyasal reaksiyonuna göre iki gruba ayrılır.

- i) Hidrojen atomu transferi reaksiyonuna dayananlar (HAT).
- ii) Elektron transferi reaksiyonuna dayananlar (ET).

HAT reaksiyonuna dayanan analiz yöntemlerinin çoğu azo bileşiklerinin bozunması sonucu oluşan peroksil radikallerinin antioksidan ve substrat tarafından yarışmalı bir şekilde giderilmesi prensibine dayanır.

HAT analiz yöntemleri:

- a) İndüklenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein otooksidasyonu,
- b) Oksijen radikal absorbans kapasitesi (ORAC)
- c) Total radikal yakalama antioksidan kapasitesi (TRAP)
- d) Crocin bleaching deneyleri olarak sıralanabilir.

ET esaslı yöntemler, indirgendiğinde rengi değişen bir oksidanın, antioksidan tarafından indirgenmesi ile oluşan renk değişiminin derecesini ölçme prensibine

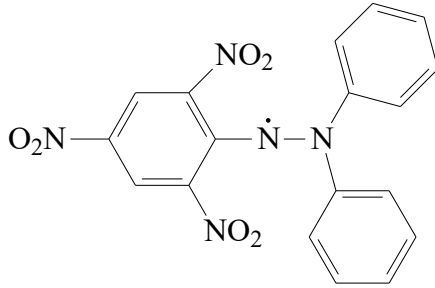
dayanır. Renk değişiminin derecesi örnekteki antioksidan derişimi ile bağlantılandırılır.

ET esaslı analiz yöntemleri:

- Folin-Ciocalteu reaktifi (FCR) ile toplam fenolik madde analizi
- Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAC) ölçümü
- Ferrik iyonu indirgeme antioksidan gücü (FRAP) ölçümü
- Cu (II) kompleksini oksidan olarak kullanılan “toplam antioksidan potansiyel” ölçüm yöntemi
- 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) kullanarak “toplam antioksidan potansiyel” ölçüm yöntemi (115).

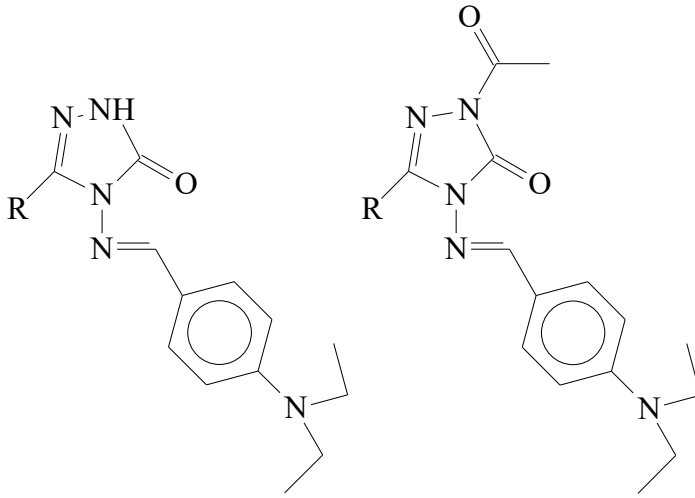
DPPH Radikal Süpürücü Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemi

Yöntemin esası DPPH, (Şekil 2.80), içeren çözelti ile hidrojen atomu verme eğilimi olan bir molekülün (antioksidan) çözeltisinin karıştırılması sonucu DPPH radikalinin indirgenmesine ve çözeltinin başlangıçta mor olan renginin kaybolmasına dayanır. Mor renkli çözeltinin 515 nm civarındaki absorbansının azalması ölçülerek reaksiyon takip edilir. Antioksidan aktivite başlangıçtaki DPPH derişiminin %50 sinin azalması için harcanan antioksidan miktarını ifade eden IC₅₀ (etkin konsantrasyon) değeri ile verilir (116).



Şekil 2.80. DPPH radikalinin kimyasal yapısı.

Alkan ve arkadaşları (112), bazı yeni 3,4-disübstitüe-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevlerinin, (Şekil 2.81), antioksidan aktivitelerini incelerken bu yöntemi kullanmışlardır. Bu bileşiklerin antioksidan özellikleri tayin edilirken antioksidanların DPPH’ye hidrojen verme kabiliyetinden dolayı radikal süpürücü etkisi araştırılmıştır. DPPH’nin stabil diamagnetik bir molekül olmak için elektron veya hidrojen radikali alan stabil serbest bir radikal olduğunu bildirmişlerdir (112).



Şekil 2.81. Antioksidan etkileri incelenen 1,2,4-triazol türevi bileşiklerin genel yapısı (Alkan'dan, 112).

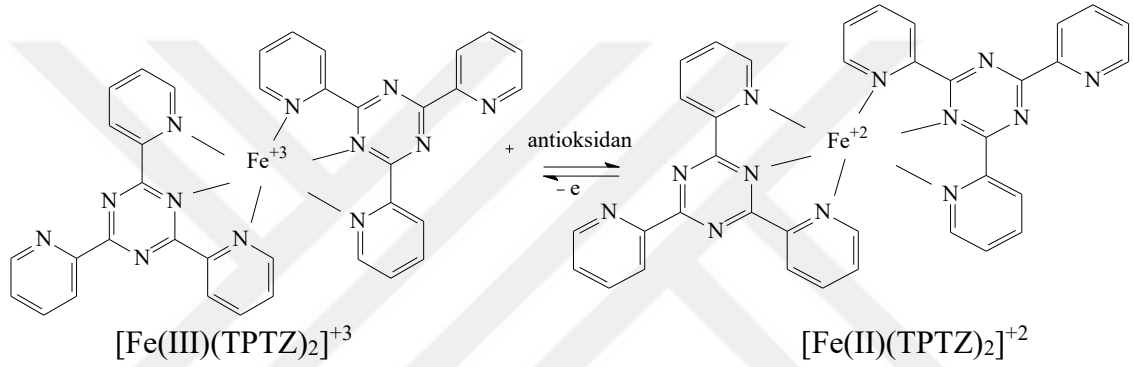
Antioksidanlarla indüklenen DPPH radikallerini redüksiyon kapasitesi 517 nm de absorbansındaki azalma ile tespit edilmiştir. Stabil DPPH radikalının EtOH'da maksimum absorpsiyonu 517 nm dedir. Antioksidanlarla radikal arasındaki reaksiyondan dolayı DPPH radikalının absorbansı azalmıştır. Rengin mordan sarıya dönmesi gözlenmiştir. Bütilhidroksi anisol (BHA) ve a-tokoferol (antioksidan bileşikler) referans olarak kullanılmıştır. Konsantrasyon-bağımlı bir şekilde DPPH serbest radikal süpürücü aktivite tayin edilmiştir.

Özet olarak DPPH'ın EtOH'da 0.1 mM solüsyonu hazırlanmıştır. Bu solüsyonun bir mL si değişik konsantrasyonlarda (50-250 µg/ml) üç mL DMSO de hazırlanmış örnek solüsyonlara eklenmiştir. Karışım kuvvetlice çalkalanır, 30 dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra spektrofotometrede 517 nm de absorbans ölçülür. Düşük absorbans yüksek serbest radikal süpürücü aktiviteyi belirtir. Reaksiyon ortamındaki DPPH konsantrasyonu (mM) kalibrasyon eğrisinden, absorbans "0.0003.DPPH-0.0174" eşitliğinden hesaplanmıştır.

DPPH radikalını süpürme kapasitesi; % DPPH süpürücü etki= $(A_0-A_1/A_0).100$ (A_0 = kontrol reaksiyonun absorbansı ve A_1 = örnek veya standartların varlığındaki absorbans), eşitliğinden hesaplanmıştır (112).

Ferrik İyonu İndirgeme Antioksidan Gücü Ölçümü -Demir İndirgeyici Antioksidan Kapasite Ölçümü- (FRAP)

Bu yöntemin ilkesi; antioksidan içeren bir örneğin eklenmesi sonucu, oksidan olarak kullanılan ferrik-tripiridiltriazin kompleksinin, renkli hali olan ferro (Fe^{2+}) haline indirgenmesine dayanmaktadır. Bu yöntem ile, bir mmol/L demir sülfat'a (FeSO_4) eşdeğer, ferrik indirgeme yeteneğine sahip antioksidanların konsantrasyonu belirlenir. FRAP yöntemi nispeten basit bir yöntem olup, kolaylıkla standardize edilebilmektedir. FRAP yönteminin dezavantajı ise, bu yöntemin GSH gibi bazı antioksidanlarla çok yavaş reaksiyona girmesidir (117). Bu yönteme ilişkin reaksiyon Şekil 2.82'de sunulmuştur.



Şekil 2.82. Ferrik-tripiridiltriazin kompleksi ile antioksidan arasındaki reaksiyon (Apak'dan, 118).

Bir çalışmada (112) sentezlenmiş bileşiklerin antioksidan etkisini demir iyonu şelatlama aktivitesini test ederek belirlemişlerdir. Kullandıkları yöntemde bileşikler 50-250 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda iki mM demir (II) klorür (FeCl_2) solüsyonuna eklenmiştir. Beş mM ferrozin eklenmesi ile reaksiyonu başlatılır ve reaksiyon kuvvetlice çalkalanır ve 10 dk oda ısısında inkübasyona bırakılır. Sonra bir spektrofotometrede 562 nm'de absorbans ölçülür. Ferrozin- Fe^{2+} kompleks formasyonunun $\%inhibisyonu = (A0 - AI/A0) \cdot 100$ formülü ($A0$ kontrol grubunun absorbans, AI örnekler ve standartların varlığındaki absorbans) ile değerlendirildiklerini bildirmişlerdir (112).

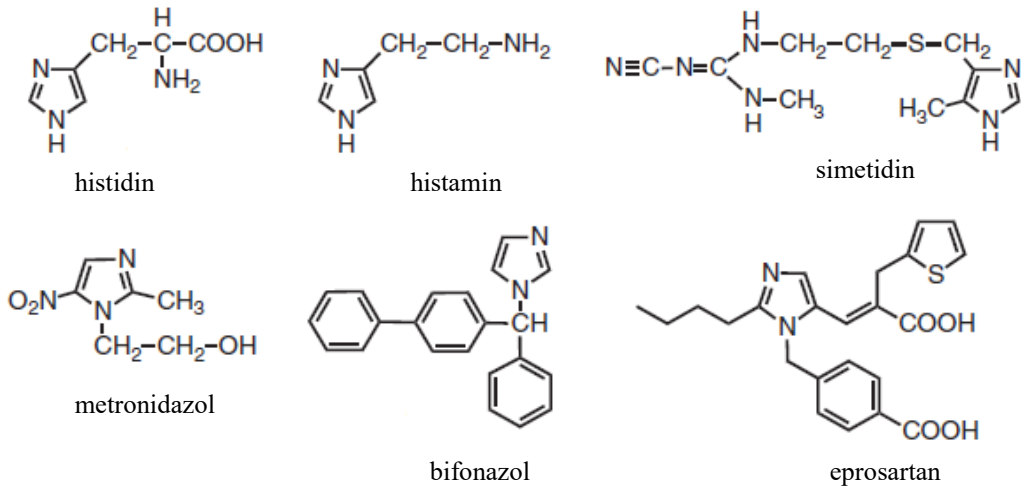
4.7. Heterosiklik Yapıların Çeşitli Farmakolojik Aktiviteleri

İmidazol ve triazol halkaları kematerapötik değerlerinden dolayı medisinal kimyada önemli farmakofor gruplardır (2). Özellikle triazol halkasının antibakteriyel, antifungal, antimikobakteriyel, antitüberküler, anti-HIV, SSS depremanı, antiinflamatuvar, antikanser, analjezik, antikonvülzan, herbisidal, insektisidal, antihipertansif, hipoglisemik, antiparazidik, sedatif ve hipnotik ve bitki büyüme aktivitatörleri gibi etkileri olan geniş spektrumlu farmakolojik özellikleri bulunan bileşiklerin yapısında bulunduğu bildirilmektedir (107) .

4.7.1. İmidazol Halkası İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

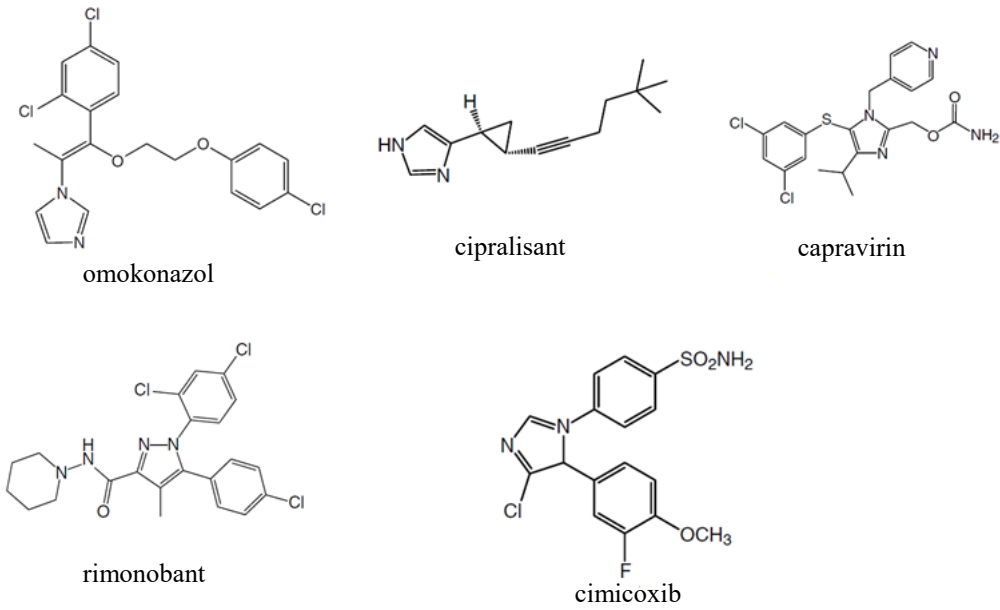
İmidazoller birçok medisinal ajan içinde önemli etkileri olan heterosiklik bileşiklerdir. Literatürlerden taranan bilgilere göre antitüberküler, antifungal, analjeziki antiHIV, antibakteriyel ve antikanser etkinlikleri dikkat çekmektedir (10). İmidazolden oluşan en önemli doğal ürün histidin aminoasitidir. Histidin enzimatik dekarboksilasyonu sonucu histamin adlı biyolojik amin oluşur. Bu madde vazodilatör etkilidir, ayrıca düz kasları kasar ve gastrik asit sekresyonunu artırır (18).

Bunların dışında Vitamin B12 nin, DNA bazlarından olan pürinlerin yapısında ve biotinde de bulunmaktadır (10). Yapısında imidazol halkası içeren ve gastrik ve duodenal ülserlerde kullanılan simetidin, trikomanyazis ve amoebal enfeksiyonlarda kullanılan metronidazol, antifungal etkisi olan bifonazol, Anjiotensin dönüştürücü enzim II inhibitörü olup hipertansiyonda kullanılan eprosartan etken madde isimleri olan farmakolojik ajanlar vardır, (Şekil 2.83), (18).



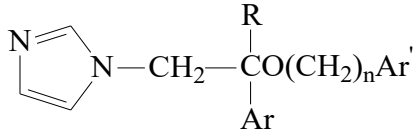
Şekil 2.83. İmidazol halkası taşıyan önemli biyolojik aktivitesi olan moleküller (Eicher'den, 18).

Antifungal ajan olarak kullanılan omokonazol, H₃ reseptör antagonisti olan ve ACh, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin salımını modüle eden bir bileşik olan cipralisant, HIV pozitif hastalarda kullanılan reverse transkriptazın non-nükleozit inhibitörü olan capravirin, siklooksijenaz-2 inhibitörü olan ilaç cimicoxib, kannabinol reseptör antagonisti olan ve iştah baskılayıcı ve kilo verdirici ajan olan rimonabant, yapılarında imidazol halkası içeren ve belirtilen farmakolojik aktiviteleri onaylanmış bileşiklerdir, (Şekil 2.84), (119).



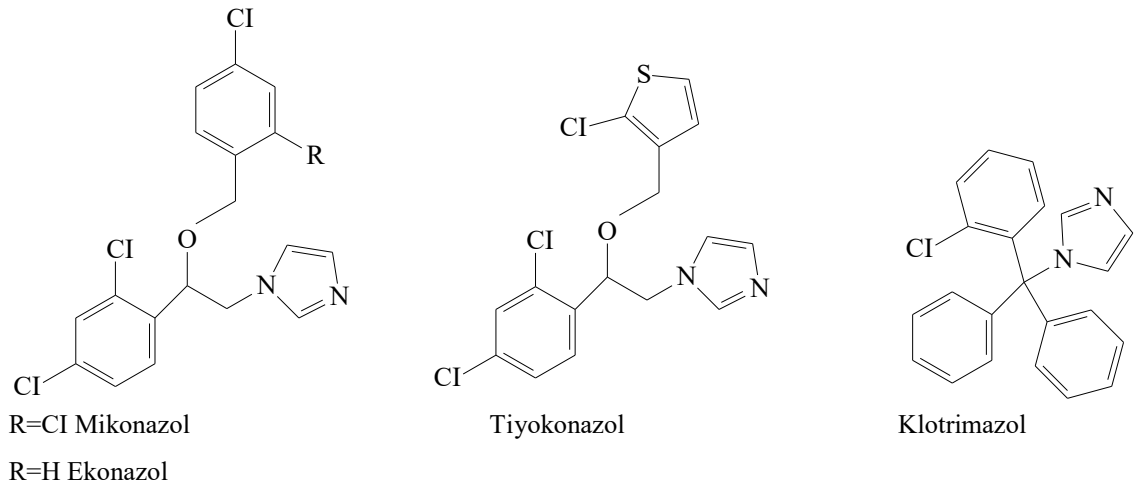
Şekil 2.84. İmidazol halkası içeren farmakolojik aktivitesi onaylanmış bileşik örnekleri (Lednice'den, 119).

Godofrel ve arkadaşları henüz azol grubu antifungal ajanların klinik kullanıma yeni başladığı 1969 yılında, yaptıkları bir çalışmada imidazol halkası ve aril grubu arasında iki karbonlu alkil zinciri bulunan eter türevlerinin dermatofitlere, *Candida albicans* ve Gram + bakterilere de etkili olduklarını açıklamışlardır. En etkili türevlerin R grubu Hidrojen olan, Aril (Ar) ve Ar' gruplarında para ve orto-para konumunda halojen sübstitüenti olan türevler olduğunu bildirmişlerdir, (Şekil 2.85), (68).



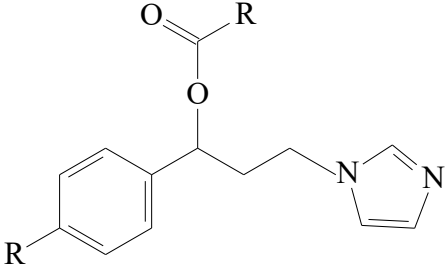
Şekil 2.85. Antimikrobiyal etkili α -arilimidazol-1-etanollerin eter türevlerinin ana yapısı (Godofrel'den, 68).

Günümüzde antifungal ajan olarak kullanılan imidazol halkası içeren bileşiklerden, (Şekil 2.86), yola çıkarak 2013 yılında Attia ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 1-aril-3-(1H-imidazol-1-il)-propan-1-ol ester türevleri sentezlenmiş ve sentezledikleri ester türevlerin hepsinin antifungal ajan olan flukonazolden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. (120) (Tablo 2.5).



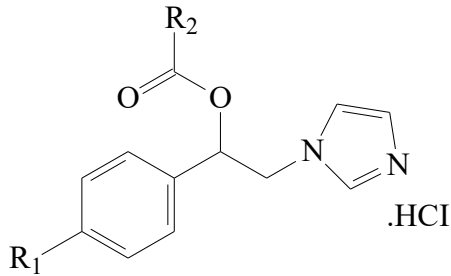
Şekil 2.86. İmidazol halkası içeren günümüzde kullanılan antifungal etkili ajanlar

Tablo 2.5. Çalışma sonucunda Flukonazol'den daha güçlü antifungal aktivite gösteren bileşikler (Attia'dan, 120).



R	H	Cl	OCH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H
R'	3,4Cl C ₆ H ₃	4- ClC ₆ H ₄	4- ClC ₆ H ₄	4- ClC ₆ H ₄	4- FC ₆ H ₄	4- CH ₃ C ₆ H ₄	4- CF ₃ C ₆ H ₄	2- C ₄ H ₃ O	3- C ₅ H ₄ N	4- C ₃ H ₄ N	5- ClC ₄ H ₂ S

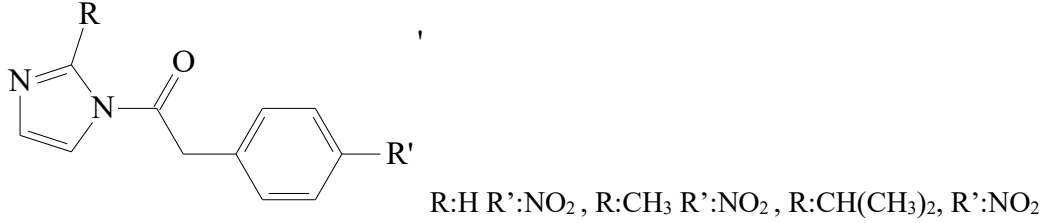
Bir çalışmada (8), 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol ester türevleri sentezlenmiş ve antifungal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre fenil grubundaki 4-Cl süstitüentinin aktiviteye olumlu katkı sağladığı, aromatik veya alifatik yapılu ester türevlerinin aktivitede anlamlı derecede değişiklik yapmadığı ve bu yapıdaki bileşiklerin artmış güvenli profilleri ile yeni antifungal ajanlar olarak geliştirilebileceği bildirilmiştir. En aktif türev Şekil 2.87'de R₂'de bifenil süstitüenti olan türev olduğu belirtilmiştir (8).



Şekil 2.87. Antifungal aktivite gösteren 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanol ester türevlerinin genel yapısı (Doğan'dan, 8).

Bir çalışmada (121) ana yapısı Şekil 2.88'de gösterilen bazı imidazol türevlerinin antioksidan ve selektif nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) inhibitörü aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda bileşiklerden nitrofenil keton grubu ile sade imidazol veya metil-imidazol veya izopropilimidazol halkası içeren üç bileşiğin nNOS inhibitörü etki ve antioksidan etki gösterdikleri bildirilmiştir. Fakat gözlenen antioksidan etki referans bileşikten daha düşük bulunmuştur. Nitrofenilketon grubu içeren

bileşiklerden sade imidazol veya metil-imidazol halkası içeren iki bileşikte kimyasal modifikasyon yapılarak antioksidan etkisi artırılmış yeni bileşiklerin sentezlenebileceği bildirilmiştir (121).

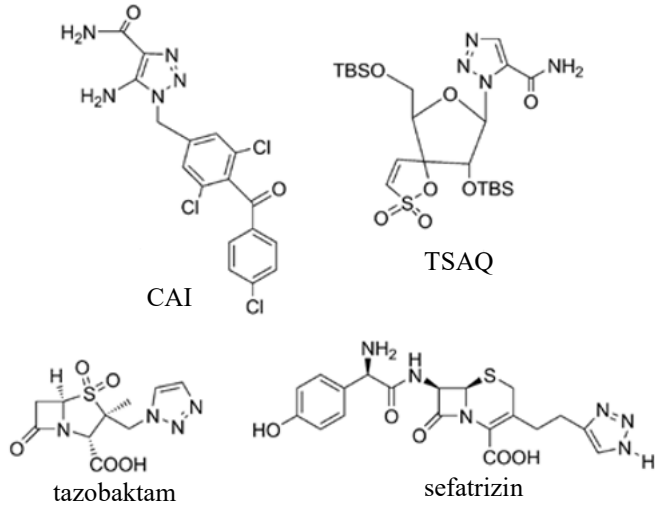


Şekil 2.88. Antioksidan etki gösteren imidazol türevleri (Sorrenti'den, 121).

4.7.2. 1,2,3-Triazol Halkası İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

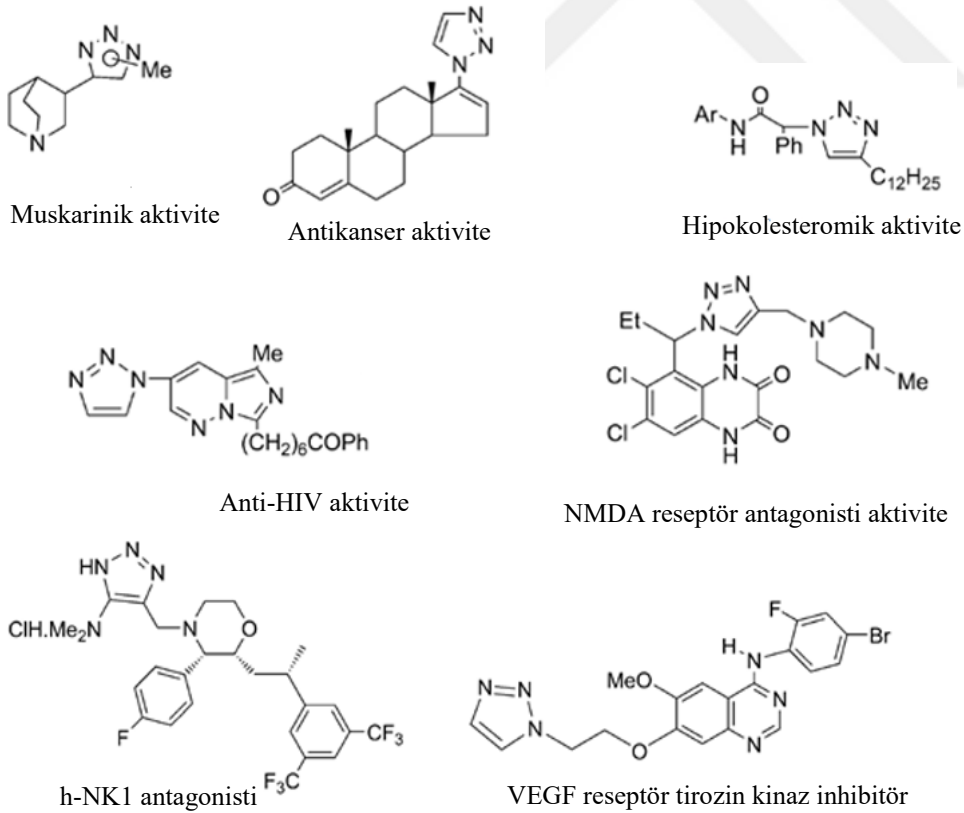
Klinikte yer alan birçok ilaç molekülünün yapısında 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol bulunduğu gözlenmiştir. Geniş bir spektrumda triazol ve türevlerinin sentezi ve farmakolojik önemleri araştırılmış ve araştırılmaya devam edilmektedir (122). Ayrıca metabolik parçalanmaya dayanıklı olmaları ve H bağı oluşturabilme yetenekleri nedeniyle biomoleküler hedeflere bağlanabilme ve molekülün çözünürlüğünü artırabilme özelliklerinden dolayı 1,2,3-triazol halkalarının ilgi çekici bağlayıcı gruplar olduğu bildirilmiştir (123,124).

Günümüzde klinik kullanıma girmiş veya klinik çalışmalarının son safhasında olan çok az bileşik bulunmaktadır. 1,2,3-triazol yapısı temel alınmış olan potent farmasötiklere antikanser bileşik olan karboksiamidotriazol (CAI), nükleozit türevi non-nükleozit reverse transkriptaz inhibitörü olan TSAO, β -laktam antibiyotik olan tazobaktam ve sefalosporin olan sefatrizin Şekil 2.89'da sunulmuştur (125).



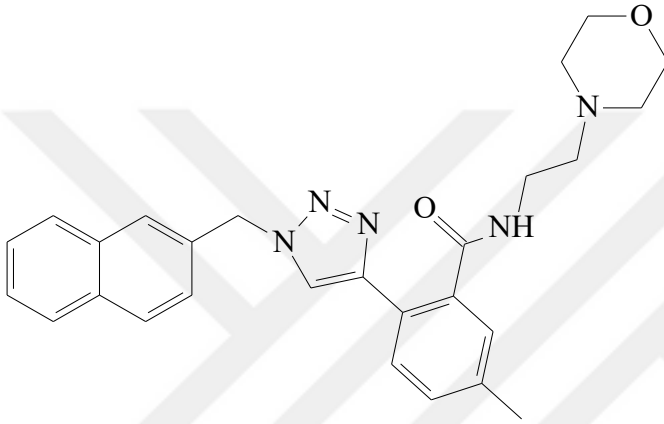
Şekil 2.89. 1,2,3-Triazol yapısının temel alındığı farmasötikler (Agalave'den, 125).

Fazla sayıda ve çeşitli biyolojik aktiviteleri olan 1,2,3-triazol halkası içeren molekül bulunmaktadır. Bunların birkaç örneğinin aşağıda şekilleri ve aktiviteleri belirtilmiştir, (Şekil 2.90), (125).



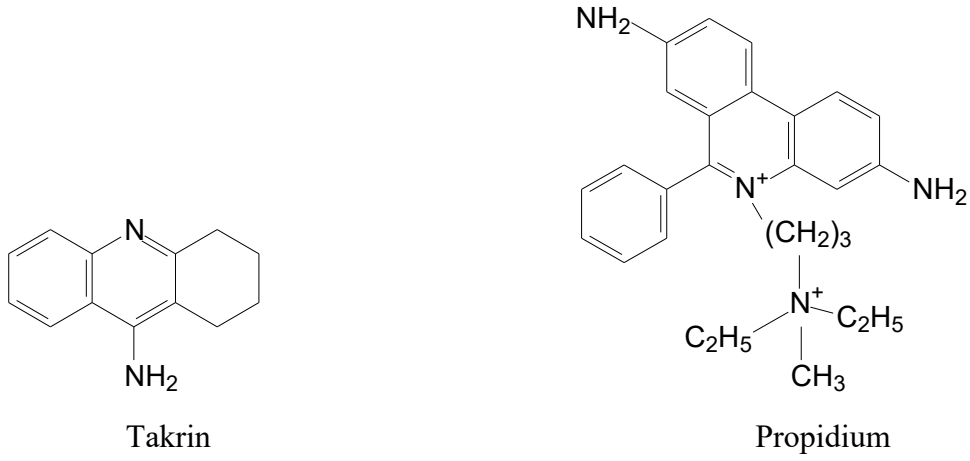
Şekil 2.90. Çeşitli biyolojik aktivitesi olan 1,2,3-triazol halkası içeren moleküller (Agalave'den, 125). Ph: -fenil. Me: -metil. Et: -etil. Ar: -aril.

AChE enzim inhibisyonu etkilerinin de test edildiği bazı çalışmalar vardır. Bir çalışmada (126), 1,2,3-triazol ve morfolinoetanamin yan zinciri içeren bileşikler sentezlenmiş ve triazol grubu içermeyen başlangıç maddesi ile AChE inhibisyonu etkileri karşılaştırılmıştır. Yapıya triazol halkası eklenmesinin ve triazol halkasına bağlı aromatik halkada elektron çekici sübstitüent bulunmasının veya triazol halkasına bağlı daha büyük aromatik yapıların bulunmasının AChE inhibitör etkiyi arttırdığı bildirilmiştir. Bu çalışmada en güçlü AChE inhibitör etki gösteren bileşik Şekil 2.91’de gösterilmiştir (126).

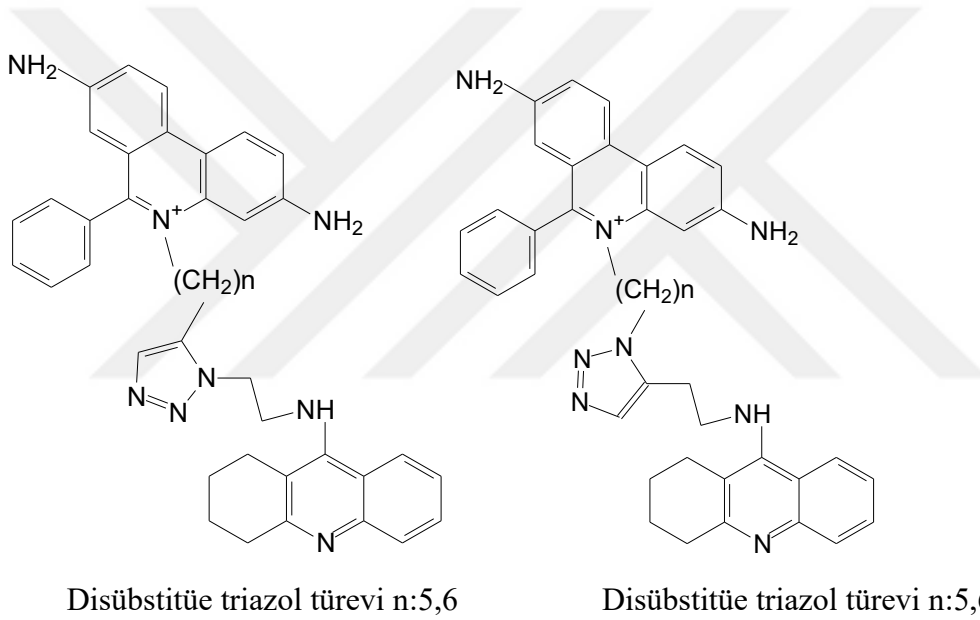


Şekil 2.91. Güçlü AChE inhibitör etki gösteren molekül (Li’den, 126).

Başka bir çalışmada (127), ChE’lara yüksek afinite ile reversibl bağlanan yapısal üç farklı grubun; 61 aminoasit içeren geniş yılan venom toksinleri fasciculinler, düşük molekül ağırlıklı geçiş durum analogları trifloroasetofenonlar ve 1,2,3- triazol grubu içeren büyük moleküller olduğu bildirilmiş ve heterosiklik azot atomu içeren Takrin ve Propidium’un, (Şekil 2.92), AChE’in PAB’ye ve AChE aktif merkeze bağlandığı bilgisinden yola çıkılarak bu bileşiklerin 1,2,3- triazol halkasına disüstitüe türevlerini sentezlenmiş ve sonuçta dört adet molekülün AChE inhibitör etkinliğinin çok iyi olduğunu gözlemlemişlerdir, (Şekil 2.93), (127).



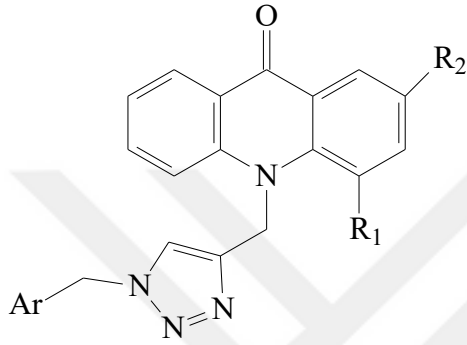
Şekil 2.92. Takrin ve propidium kimyasal formülü



Şekil 2.93. AchE aktivite gösteren takrin ve propidiumun triazol halkası ile birbirine bağlanması ile sentezlenen moleküller (Radic'den, 127).

Yine tetrahidroakridon türevi olan takrinin AChE inhibitör etkisinden yola çıkarak akridonla ilişkili anti-ChE etki göstermesi beklenen 1,2,3-triazol grubu içeren bileşikler sentezlenmiş ve bileşiklerin iyi aktivite gösterdiği bulunmuştur. Tetrahidroakridon grubuna –metoksi süstitüsüyonu olan ve 4-klorofenil halkası içeren bileşiğin, (Şekil 2.94.: bileşik 1), en güçlü etkiyi, tetrahidroakridon grubuna metil süstitüsüyonu olan ve 4-klorofenil halkası içeren bileşiğin, (Şekil 2.94.: bileşik 2) de bilinen AchE inhibitörü olup AH'nın tedavisinde kullanılan rivastigmin ile aynı etkiyi gösterdiği bildirilmiştir. Bu bileşiklerdeki benzil grubunun dördüncü konumuna süstitüe olan Cl grubunun etkiyi

arttırdığı ve güçlü elektron çekici $-NO_2$ grubunun ise etkiyi azalttığı bildirilmiştir. Moleküler modelleme çalışmasında akridon grubunda dördüncü pozisyondaki metoksi grubu ile enzimin katalitik anyonik bölgede (KAB) hidrojen bağı etkileşimleri, benzen grubundaki klorür sübstütüsyonunun 1,2,3-triazol halkası ve akridon halkasının $\pi-\pi$ bağı etkileşimini etkilediği açıklanmıştır (128).

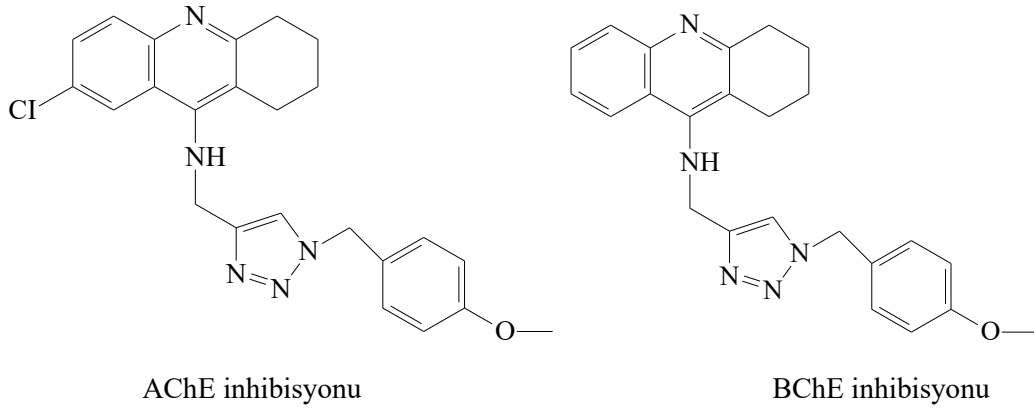


Bileşik 1, $R_1:H$ $R_2:O-CH_3$ $Ar:4-Cl-C_6H_5$

Bileşik 2, $R_1:H$ $R_2:CH_3$ $Ar:4-Cl-C_6H_5$

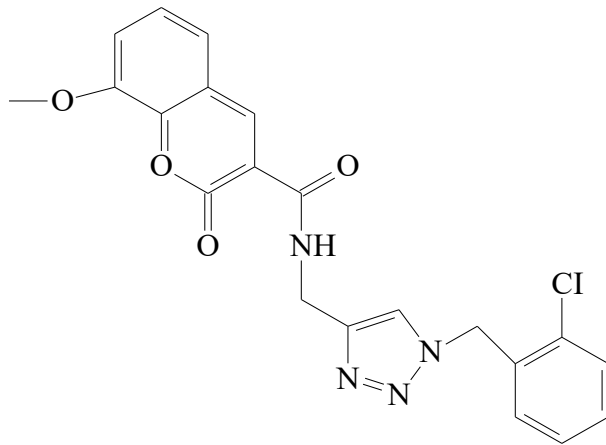
Şekil 2.94. AChE inhibitör etki gösteren 1,2,3-triazol ve tetrahydroakridon grubu içeren moleküller (Mohammadi'den, 128).

Başka bir çalışmada (129), yeni takrin-1,2,3-triazol hibrit türevlerinin anti-ChE aktivitesi değerlendirilmiştir. Sentezlenen bütün bileşikler kontrol grubu olan rivastigminde daha güçlü anti-ChE aktivite göstermiştir. Akridon grubunun yedinci pozisyonunda klor sübstütüsyonu ve 1,2,3-triazol halkasına bağlı fenil grubunda 4-metoksi sübstütüsyonu olan bileşiğin en güçlü AChE aktiviteyi, sübstütüsyonu olmayan akridon grubu ile 1,2,3-triazol halkasına 4-metilfenil bağlı olan bileşiğinde en iyi BChE aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.95). AChE inhibitör aktivite için; fenil grubundaki metoksi grubunun klor, flor, metil ve hidrojen ile yerdeğiştirmesinin etkiyi azalttığı, sübstütüsyonu olmayan akridon grubu içeren bileşiklerden 4-metilfenil grubu olan bileşiğin en iyi aktiviteyi gösterdiği açıklanmıştır. Moleküler modelleme çalışmalarında bu iki enzime karşı en aktif çıkan bileşiklerin enzimlerin KAB ve PAB ile etkileştiği ve etkileşmenin aril ve akridon grubunun elektronik özellikleri ile ilgili olduğu açıklanmıştır (129).



Şekil 2.95. Anti-ChE aktivite gösteren takrin-1,2,3-triazol hibrit bileşikler (Najafi'den, 129).

Kromenon halkasının 1,2,3-triazol halkası ile birleştirildiği başka bir çalışmada (130), 1,2,3-triazol halkasına bağlı 2-klorofenil grubu ve kromenon halkasının 8. pozisyonunda metoksi grubunun bağlı olduğu türevin sentezlenen bileşikler arasında en iyi aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.96). Moleküler modelleme çalışmalarında enzimin KAB'de bulunan Trp84 ile 1,2,3-triazol halkasına bağlı 4-klorofenil halkasının π - π bağı etkileşimi gösterdiği, 2-klorofenil grubunun Trp 84 aminoasitlerle hidrofobik etkileşim gösterdiği, enzimin PAB'de Trp279 ile kromenon grubunun π - π bağı etkileşimi gösterdiği, amid grubundaki karbonilin PAB'de Trp121 ile hidrojen bağı yaptığı ve PAB'de Phe330 ile 1,2,3-triazolun π - π bağı etkileşimi gösterdiği bildirilmiştir (130).



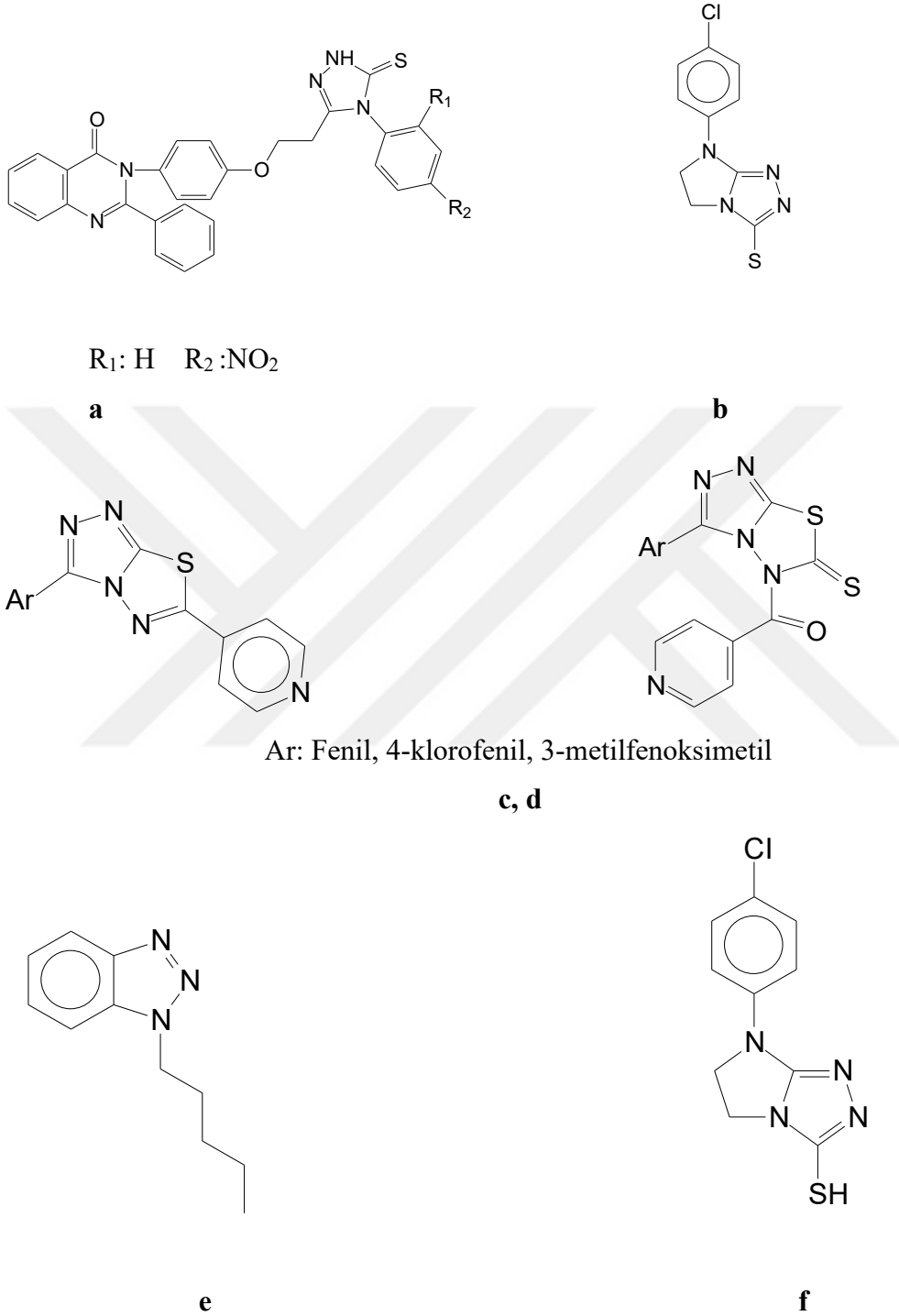
Şekil 2.96. En iyi aktivite gösteren kromenon 1,2,3-triazol türevi (Saaedi'den, 130).

4.7.3. 1,2,4-Triazol Halkasını İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

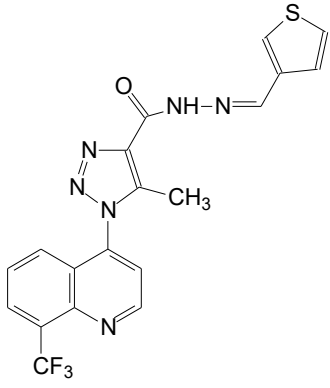
1,2,4-Triazol halkası geniş çeşitlilikte terapötik etkili ilaç adaylarının yapısına eklenmiştir. Günümüzde insanlar için kullanılan yapısında 1,2,4-triazol ile birleştirilmiş heterosiklik grup bulunduran ilaçlara örnek olarak; alprozalam, triazolam, estazolam (hipnotik, sedatif, trankilizan), trazodan (antideprasan, anksiyolitik), trapidil (hipotansif), terkonazol (antifungal), hegzokenazol (antifungal), etizolam (amnestik, anksiyolitik, antikonvülzan, hipnotik, sedatif, myorelaksan), rizotriptan (antimigren) verilebilir (11).

Triazol halkasını içeren bileşiklerin son yıllardaki gelişmelerini ve biyolojik aktivitelerini özetleyen bir derlemede, Şekil 2.97’de şekilleri gösterilen bileşiklerden 1,2,4 triazol halkasına nitro benzen ve oksijenli grubun bağlı olduğu bileşiğin (Şekil 2.97.: a) *Aspergillus niger* karşı iyi antifungal aktivite gösterdiği, 7-(4-klorofenil)-5H-6,7-dihidroimidazo[2,1-c][1,2,4]-triazol-3-tiyol (Şekil 2.97.: b) bileşiğinin antifungal aktivitesini mikonazol ile kıyasladığında daha güçlü etki gösterdiği, 1,2,4-triazol halkası içeren triazol-tiyodiazol ve triazol-tiyodiazolidin halka sistemi içeren (Şekil 2.97.: c, d) bileşiklerin antitüberküloz, antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin yüksek olduğu, benzotriazol türevlerinden beş karbonlu alkil zincirinin bağlı olduğu (Şekil 2.97.: e) bileşiğin antifungal aktivitesinin yüksek olduğu, 3-süstitüe-7-aril-5H-6,7-dihidroimidazo [2,1c][1,2,4]triazol türevlerinden 3-tiyo ve 7-(4-klorofenil) içeren (Şekil 2.97.: f) bileşiğin *Candida albicans* mantar türüne karşı iyi aktivite gösterdiği, triazol halkasına kinolin ve başka grupların bağlı olduğu (Şekil 2.97.: g) ve triazol halkasının tiyodiazin halkası ile birleştiği ve indol halkasının bağlı olduğu (Şekil 2.97.: h) bileşiklerin belirgin derecede antifungal ve antibakteriyel aktivite gösterdiği, 3-[1-(4-(2-metilpropil)fenil)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyon (Şekil 2.97.: i) sentezlenmiş ve bu bileşiğin 4-kloro türevinin güçlü antiinflamatuvar etkiler gösterdiği, 3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-6(substitüe fenil)-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazinler’in de antikanser aktiviteleri araştırılmış ve 4-kloro türevinin (Şekil 2.97.: j) nin çok iyi antikanser etki gösterdiği, bir grup kondanze triazol-tiyodiazinon türevlerinde bir bileşiğin (Şekil 2.97.: k) güçlü insektisidal etki gösterdiği, süstitüe difenil-1,2,4-triazol-3-on türevlerinin sentezlendiği bir çalışmada bir fenil halkasında 1,5-dimetil süstitüsüyonu olan bileşiğin (Şekil 2.97.: l) dört adet epilepsi hayvan modelinde iyi aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir. Sonuçta triazol halkası içeren bileşikler üzerinde yapılan modifikasyonların birçok biyolojik

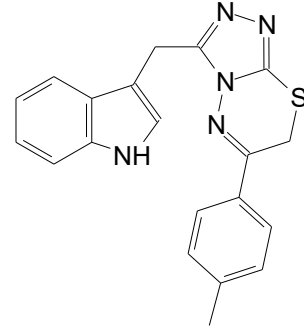
aktivite gösterdiğini ve bu halka üzerinde yapılması gereken başka birçok modifikasyonlara ihtiyaç duyulduğu açıklanmıştır, (Şekil 2.97), (11).



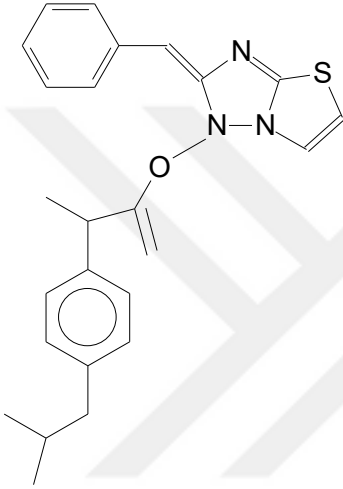
Şekil 2.97. Biyolojik aktivitesi olan triazol halkası içeren bileşikler (Sahu'dan, 11).



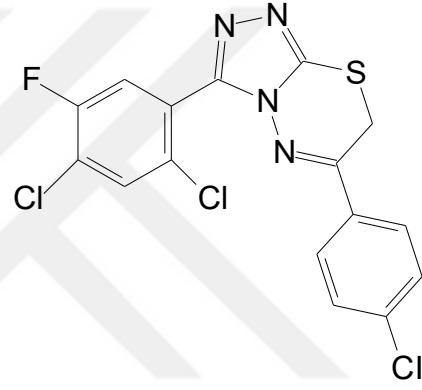
g



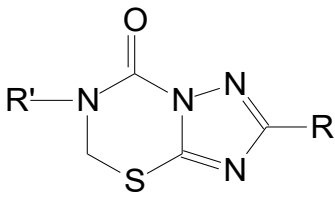
h



i

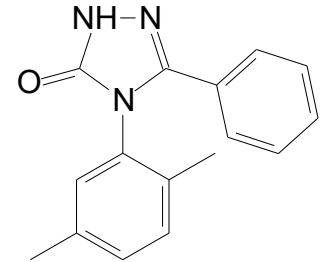


j



R=2,4-diCl-5-C₆H₂; R'=C₆H₅

k

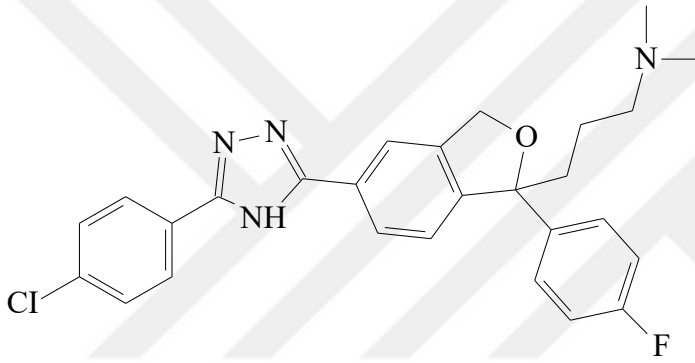


l

Şekil 2.97 devam. Biyolojik aktivitesi olan triazol halkası içeren bileşikler (Sahu'dan, 11).

Yeni bir seri essitolapromın triazol ile sübtitüe edildiği ve ChE inhibisyonunun değerlendirildiği bir çalışmada triazol halkasına bağlı elektron verici grupların inhibitör etkiyi arttırdığı ve bu grupların pozisyonlarının da etkide önemli olduğu gözlemlenirken,

elektron çeken NO₂ gibi grupların özellikle –para ve –orto pozisyonunda olması AChE inhibitör etkiyi azalttığı bildirilmiştir. Yapı-aktivite çalışmalarında molekülün büyüklüğünün, polarizabilitesinin, elektronegativitesinin önemli olduğu açıklanmıştır. Bu çalışmada AChE’ı en güçlü inhibe eden 4-klorofenil grubunun triazol grubuna bağlı olduğu bileşiğin (Şekil 2.98) moleküler modelleme çalışmaları yapılmış ve triazol halkasındaki azotun, enzimin Tyr341 ile güçlü Hidrojen bağı yaptığı, izobenzofuran halkasındaki oksijen atomu ile enzimin Gly121 Hidrojen bağı yaptığı, triazole komşu 4-klorofenil halkasının enzimin Trp286 ile hidrofobik etkileşimi olduğu, molekülün terminal grupları olan 4-klorofenil ve 4-florofenil halkalarının sırasıyla Tyr341 ve Trp86 ile aren-aren etkileşimi gösterdiği açıklanmıştır (131).

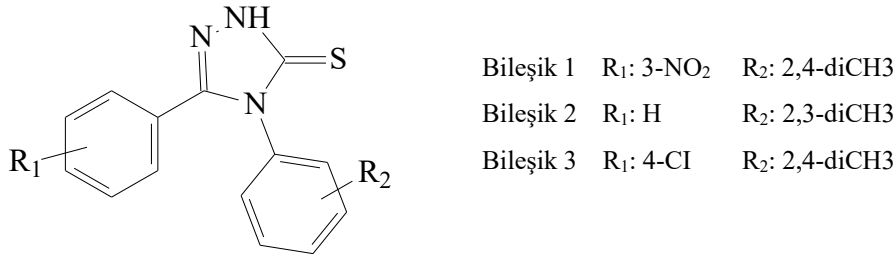


Şekil 2.98. Essitalopromın 1,2,4-triazol ile kombine edildiği AChE aktivite gösteren bileşik (Nisa’dan, 131).

Başka bir çalışmada (132), azol grubu içeren bileşiklerin HO enzim inhibisyonu etkisi gösterdiği bilindiğinden, ariloksialkil türevleri 1,2,4-triazol ve imidazol ile sübstitüe edilmiş ve sonuçta imidazol ve oksibütül grubunun aktivite için daha etkili olduğu ve HO inhibitör etkinlik için azol grubunun, hidrofobik aril grubunun ve bu iki aromatik grup arasındaki alkil zincirinin etki için önemli olduğu bildirilmiştir (132).

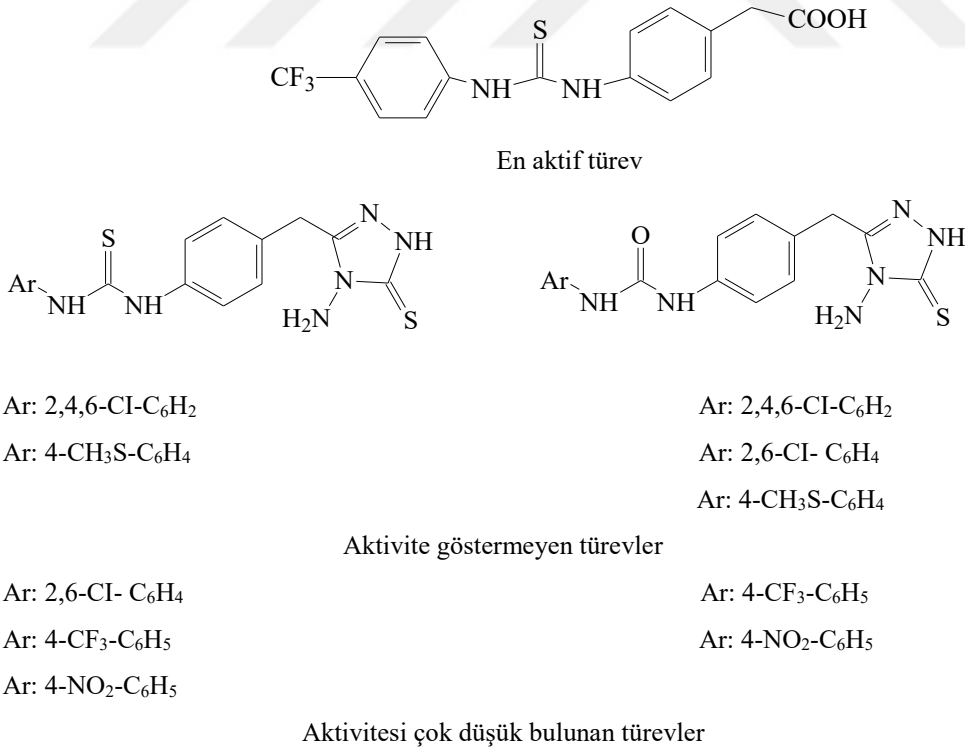
Azol grubu taşıyan bileşiklerin gösterdiği iyi biyolojik aktivitelerden dolayı ve 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyodiazollerin üreaz enzim inhibisyonu ve antioksidan aktivitelerinin bilinmesinden yola çıkılarak yeni bir seri bileşikler sentezlenmiştir. Sonuçta triazol türevlerinin tiyodiazol türevlerinden daha etkin üreaz inhibitör etkinliği olduğu ve 3-nitrofenil ve 2,4-dimetilfenil grubu içeren, (Şekil 2.99.: Bileşik 1), sadece bir fenil grubunda 2,3-dimetil substitüsyonu olan, (şekil 2.99.: Bileşik 2), 4-klorofenil ve 2,4-dimetilfenil grubu içeren, (şekil 2.99.:Bileşik 3), bileşiklerin potent üreaz inhibitörü

olarak bildirilirken, 1,3,4-tiyodiazol türevinin 4-nitrofenil ve 2,4-dimetil fenil grubu olan bileşiği en iyi antioksidan etkiyi gösterdiği bildirilmiştir (133).



Şekil 2.99. Üreaz inhibitör etkinlik gösteren 1,2,4-triazol türevleri (Khan'dan, 133).

Bir çalışmada üre, tiyoüre ve 1,2,4-triazol gruplarının anti-AChE etkinliği bilindiğinden 1,2,4-triazol halkası içeren üre ve tiyoüre türevleri sentezlenmiş ve fenil halkasındaki halojen atomlarının anti-AChE aktiviteye katkı sağladığı bildirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 1,2,4-triazol halkası içeren türevlerin anti-ChE aktivitesi 1,2,4-triazol halkası yerine -COOH grubu bulunan türevlere göre daha düşük bulunmuş ve bazı 1,2,4-triazol halkası içeren bileşiklerde hiç aktivite gözlenmemiştir, (Şekil 2.100), (106).



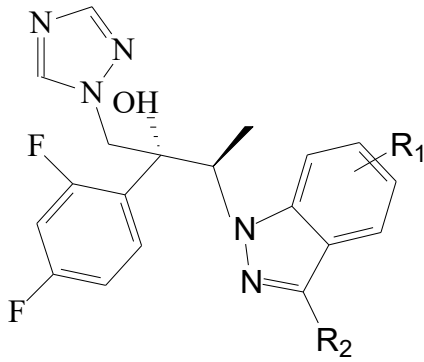
Şekil 2.100. Anti-ChE aktivitesi düşük bulunan veya hiç etkisi bulunmayan 1,2,4-triazol halkası içeren moleküller (Mohsen'den, 106).

Başka bir çalışmada 3-alkil(aril)-4-(4-dietilaminobenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on türevleri sentezlenmiş ve antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin orta derece etki gösterdiği bildirilmiştir (Bkz. Şekil 2.81) (112).

1,2,4-triazol halkasını içeren bileşiklerin birçok biyolojik aktivitesinin yanında antioksidan özellik gösterdiği de bilinmektedir (134).

Bir çalışmada 1,2,4-triazol içeren yeni flavon türevleri sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri test edilmiştir. Sonuçta bileşiklerin antioksidan özelliklerinin olduğu fakat kontrol grubuna göre daha az gözlemlendiği bildirilmiştir (135).

Bir çalışmada yeni indazol-ilişkili triazoller antifungal aktiviteleri test edilmek üzere sentezlenmiş ve invitro antifungal aktiviteleri yüksek olan bileşiklerin toksisite testleri yapılmış ve en az toksik olan bileşiklerin invivo antifungal etkileri test edilmiştir. Sonuçta Şekil 2.101'de gösterilen indazol halkasında süstitüsüyonu olmayan (Şekil 2.101.: Bileşik 1) ve indazol halkasına 5. pozisyonunda brom atomu bağlanmış (Şekil 2.101.: Bileşik 2) bileşiklerinin oral uygulamada geniş spektrum, potent antifungal, ve düşük hepatotoksik etkilerinin olduğu bildirilmiştir (136).



R₁:H R₂:H

Bileşik 1

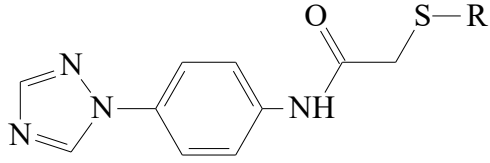
R₁:5-Br R₂:H

Bileşik 2

Şekil 2.101. Antifungal etkili indazol ilişkili 1,2,4-triazol türevleri (Park'dan, 136).

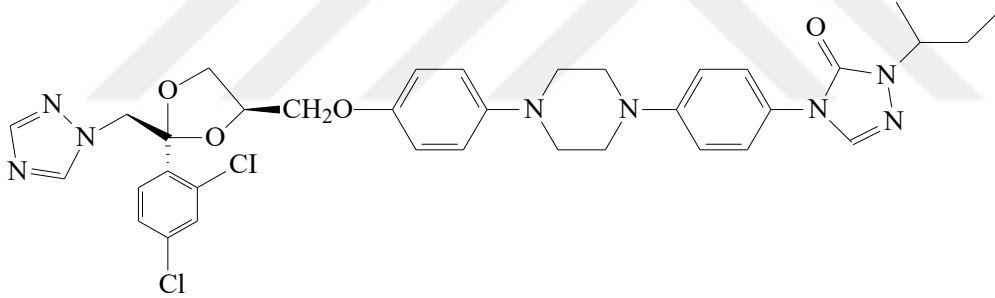
Tebukonazolün AChE enzimini belirgin derecede inhibe etmesinden (9) yola çıkarak Acar ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada bazı yeni 1,2,4-triazol türevlerini sentezleyip AChE enzim inhibisyonunu gözlemlemişler. Fakat elde

ettikleri bileşiklerin anlamlı derecede AChE enzimini inhibe etmediğini bildirmişlerdir (Şekil 2.102) (107).

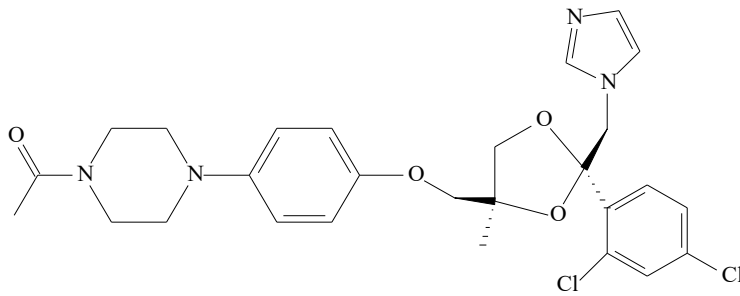


Şekil 2.102. AChE inhibitörü aktivite göstermeyen 1,2,4-triazol türevlerinin genel yapısı (Acar'dan, 107).

Günümüzde insanların tedavisinde kullanılan antifungal aktiviteli mikonazol (Bkz. Şekil 2.86) ve ketokonazolün (Şekil 2.103) keşfinden sonra azol grupları önem kazanmış ve flukonazol (Bkz. Şekil 1.1) ile itrakonazol, (Şekil 2.103), sentezlenmiş, en son elde edilen ilaç vorikonazol (Bkz. Şekil 1.1) olmuştur. Bu grup ilaçlar diğer antifungal ilaçlar arasında en başarılı ajanlar olduğundan bu iki aromatik halka son yıllarda çok dikkat çekmektedir (2, 137). Bu bileşiklerin yapısı bu çalışmada sentezlenen bileşiklere çok benzemektedir.



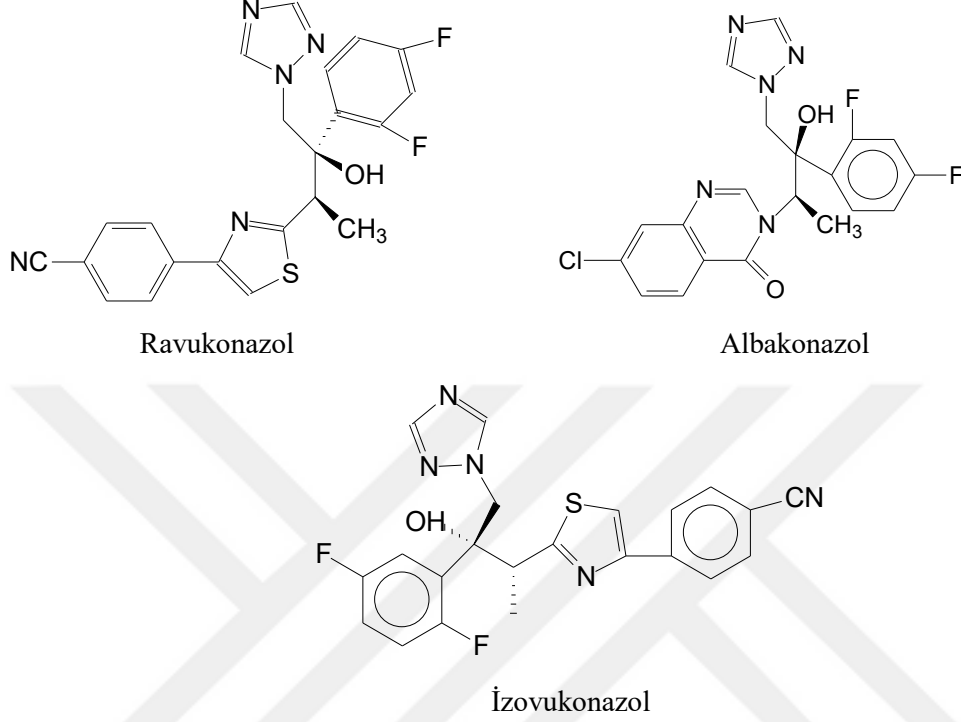
İtrakonazol



Ketokonazol

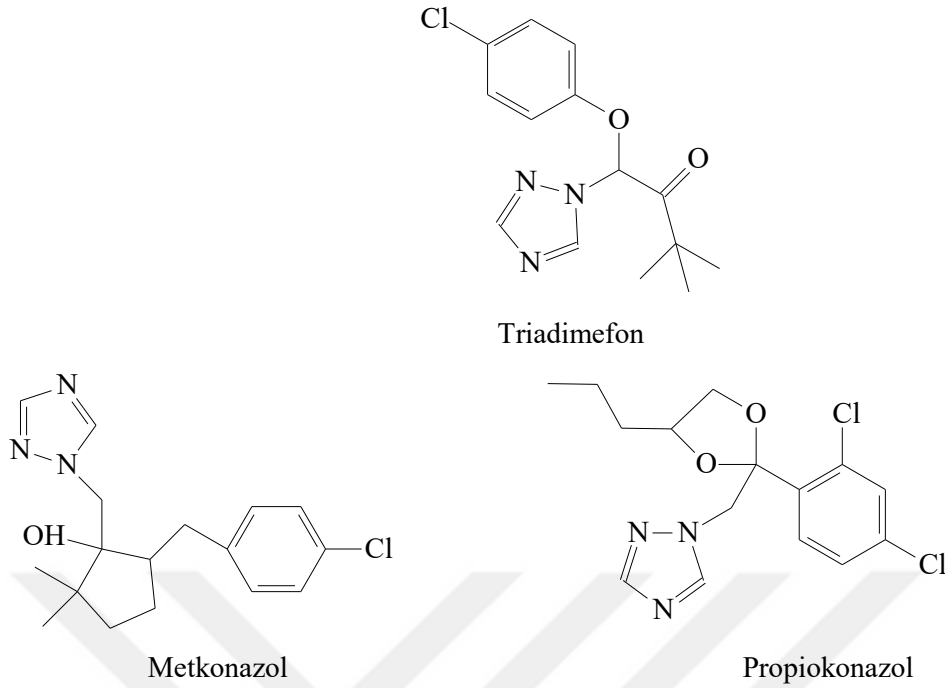
Şekil 2.103. İtrakonazol ve ketokonazol kimyasal formülü.

Günümüzde triazol halkası içeren ve yapısı sentezlenen bileşiklerimize benzeyen üç yeni bileşik de izovukonazol, albakonazol, ravukonazol isimleriyle son klinik çalışma evresindedir (138) (Şekil 2.104).

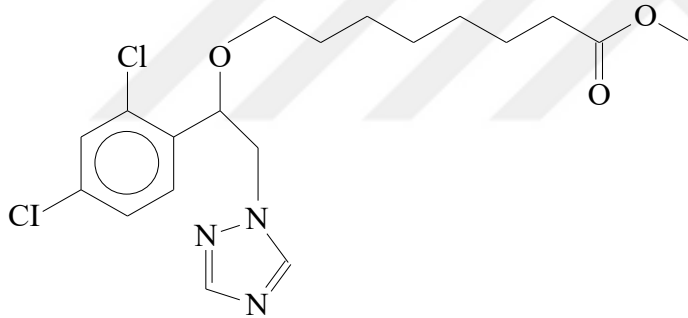


Şekil 2.104. Klinik çalışma aşamasında olan 1,2,4-triazol antifungal ajanlar.

Triazol halkası taşıyan bileşikler bitkiler için de önemlidir. 1976 yılında 1,2,4-triazol halkası içeren triadimefonun keşfiyle başlamış ve triazol içeren tebukonazol (Bkz. Şekil 1.4), propiyokonazol, metkonazol etken maddeli başka bileşiklerde sentezlenmiş ve bitkilerde mantar hastalıkları önemli ölçüde kontrol altına alınmıştır (139) (Şekil 2.105). 2011 yılında 2,4-dikloro fenil halkası ve 1,2,4-triazol bileşiği arasında alkil köprüsünde oksijenli fonksiyonel grup içeren bir bileşiğin, (Şekil 2.106), bitkilerde jasmonik asit sentezinde anahtar bir enzim olan allenoksit sentaza karşı inhibitör etkisi keşfedilmiş ve bu nedenle bitkilerde fungusit ve bitki büyüme regülatörleri olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (67).

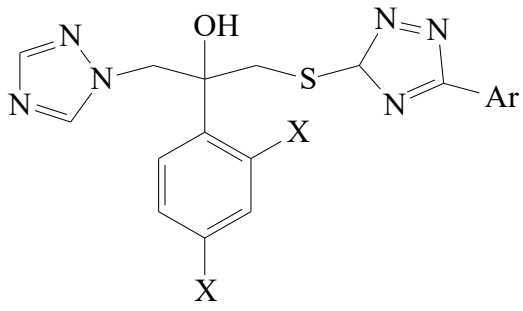


Şekil 2.105. Bitkilerde 1,2,4-triazol halkası içeren antifungal bileşikler (Tang'dan, 139).



Şekil 2.106. Bitkilerde allenoksit sentaz inhibitör aktivitesi olan bileşik (Oh'dan, 67).

Başka bir araştırmacı grubu (140), flukonazol yapısından yola çıkarak molekülün içerdiği aril halkalarının sübstituentlerini değiştirmiş, Flukonazol yapısına 3-merkaptol-1,2,4-triazol yapısını değişik modifikasyonlarla farklı analoglar sentezlemiş ve elde edilen bileşiklerin 14α -demetilaz enzimi ile etkileşmesini moleküler modelleme yöntemi ile belirlemişler. Molekülün aromatik fenil grubunda 2,4 pozisyonunda F veya Cl atomu bulunan ve yan zincirdeki 1,2,4-triazol halkasında aril grubu olarak 2,4-diklorofenil olan (Şekil 2.107), bileşiklerin bazı mantar türlerine karşı flukonazolden daha etkili olduğunu, ve sentezledikleri bileşiklerin yan zincirinde triazol halkasına sübstitüe halde bulunan 2,4-diklorofenil grubunun 14α -demetilaz enziminin lipofilik bölgesinde etkili olduğunu bildirmişlerdir (140).



X: F, Ar: 2,4-diklorofenil

X: Cl, Ar: 2,4-diklorofenil

Şekil 2.107 Antifungal etkili flukonazol analogları (Hashemi'den, 140).

5. MATERYAL ve YÖNTEM

5.1. Kimyasal Çalışmalar

5.1.1. Materyal

Bileşiklerimizin sentezinde kullanılan başlangıç bileşiklerinden 2-bromo-1-(2,4-klorofenil)etanon, 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanon, 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol literatür yöntemlerine göre tarafımızdan hazırlanmıştır.

Çalışmalarımızda kullanılan tüm kimyasal maddeler Fluka, Aldrich ve Merck firmalarının ürünüdür.

5.1.2. Başlangıç Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri

2-Bromo-1-(2,4-diklorofenil)etanon sentezi (141)

Reaksiyon düzeneği, üç boyunlu cam balonda, damlatma hunisi ile buz banyosunda olacak şekilde kurulur. 0°C’de 0.3 mol 2,4-dikloroasetofenon bileşiği, 100 mL glisiel asetik asit içinde çözülür üzerine üç damla hibrobromik asit eklenir. 0.3 mol Br₂ bileşiğinin 25 mL asetik asit içerisindeki çözeltisi damla damla eklenir. Oluşan karışım turuncu-kırmızı renge dönüşür. Reaksiyondan HBr gazı çıkışı sağlanır. Brom ilavesi tamamlandıktan sonra, iki saat kapağı kapalı ve yarım saat kapağı açık bir şekilde oda sıcaklığında karıştırılır. Bu süre sonunda reaksiyon rengi tekrar ilk baştaki açık sarı rengine döner ve karışım buzlu suya dökülür. Katılaştıran bileşik süzülür, NaHCO₃ ile yıkanır ve karanlıkta kurutulur. Metanol/su karışımından kristallendirilerek saflaştırılır. Verim %58. Erime noktası 32 °C.

2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il) -1-(2,4-diklorofenil)etanon sentezi (8)

Reaksiyon 250 ml’lik balon da, buz banyosunda kurulur. 0°C’de 0.04 mol 1,2,4-triazol bileşiği, 10 mL DMF ile karıştırılır ve üzerine 0.04 mol bromlama reaksiyonundan elde ettiğimiz başlangıç bileşiğimizin DMF içindeki çözeltisi eklenir. Reaksiyon bir saat 0°C’de, daha sonra bir gün boyunca oda ısısında karışmaya devam eder. Ertesi gün reaksiyon karışımı buza dökülüp katılaştırılır. Vakum yardımıyla, Buchner hunisi, Nuche erleni ile, süzülür ve karanlıkta kurutulur. Etanol ile kristallendirilerek saflaştırılır. Verim %70. Erime noktası 150 °C.

5.1.3. Sonuç Bileşiklerin Sentezleri

2-(1H-1,2,4-Triazol-1-il) -1-(2,4-diklorofenil)etanol Sentezi (65)

Reaksiyon düzeneği 100 mL cam balonda, buz banyosunda kurulur. 0 °C'de, 30 mmol önceki basamakta N-açılasyon reaksiyonu sonucu elde ettiğimiz bileşik 300 mL metanolde çözülür ve 30 mmol NaBH₄ yavaş yavaş eklenir ve reaksiyon bir saat boyunca karışır, redüksiyonun tamamlandığı H₂ gazı çıkışı ile anlaşılır. Evaporatörde reaksiyon kuruluğa kadar uçurulur. Madde katı şekilde elde edilir. Eterde yıkanarak saflaştırılır.

Ester Türevi Sonuç Bileşiklerin Sentezi (74)

Reaksiyon düzeneği 100 mL cam balonda, buz banyosunda kurulur. 0 °C'de 2.5 mmol uygun karboksilik asit türevi bileşik ve 2.5 mmol 1-(2,4-diklorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanol (redüksiyon reaksiyonu ile elde ettiğimiz alkol türevi maddemiz), kuru DCM içerisinde reaksiyona sokulur. 2.5 mmol DCC ve 0.17 mmol 4-DMAP beherde kuru DCM içerisinde buz banyosunda çözülür. Çözülen karışım reaksiyon balonuna damla damla eklenir. 0 °C'de beş dk, oda ısısında altı saat reaksiyon karışır. Reaksiyon ortamında çöken DCU süzülerek uzaklaştırılır. Süzüntü uçurulur ve oluşan yağsı madde CHCl₃:MeOH (9:1) ile kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Elüent uçurulur ve artık madde eter/gHCl'li eter ile katılaştırılır.

5.1.4. Analitik Yöntemler

5.1.4.1. Erime Noktası Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri “Thermo Scientific Capillary Melting Point Apparatus” erime derecesi tayin cihazı ile belirlenmiştir. Belirtilen erime dereceleri düzeltilmemiş değerlerdir.

5.1.4.2. Kolon kromatografisi ile Saflaştırma

50 cm x 2 cm boyutlarındaki cam kolona, uygun miktarda Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) (230-400 mesh ASTM) (Merck) hareketli faz (CHCl₃:MeOH 90:10) içinde çözülerek edilerek doldurulur. Madde karışımı uygun miktarda hareketli faz içinde çözülerek kolona tatbik edilir. Kolondan alınan hareketli faz fraksiyonlar halinde toplanır ve her bir fraksiyon ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek aynı olanlar birleştirilir; takiben çözücü vakumda uçurulur.

5.1.4.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Kontroller

Materyal

İTK plakları Kieselgel 60 F254 (Merck) alüminyum plaklar olup hazır olarak temin edilmiştir. Kromatografik kontrollerde, mobil faz olarak $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (9:1) çözücü sistemi kullanılmıştır. Çözücü sistemi için kullanılan kimyasallar Merck firmasına aittir.

Yöntem

Kromatografi tankları çözelti sistemleri ile hazırlandıktan sonra tankların doygunluğa ulaşması için 24 saat oda sıcaklığında bekletilmiştir. Elde edilen sentez ürünleri ile başlangıç maddelerinin uygun çözücülerdeki çözeltileri plaklara tatbik edildikten sonra oda sıcaklığında sekiz cm sürüklenmiş ve R_f değerleri saptanmıştır.

2-Bromo-1-(2,4-diklorofenil)etanon için $\text{MeOH}:\text{Aseton}$ (4:6)

2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) -1-(2,4-diklorofenil)etanon için $\text{MeOH}:\text{EtOAc}$ (altı:dört)

2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) -1-(2,4-diklorofenil)etanol için $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (dokuz:bir)

2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) -1-(2,4-diklorofenil)etanol esterler için $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (dokuz:bir) çözücü sistemleri kullanılmıştır.

Lekelerin belirlenmesi için UV ışığı (254 nm) ve iyot buharı (iyot buharı ile doyurulmuş kapalı bir küvet içerisine yerleştirilen plakların iyot buharı ile teması sağlanmıştır) belirteci kullanılmıştır.

5.1.4.4. Spektrometrik Kontroller

IR spektrumları

Bileşiklerin IR spektrumları, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda, Perkin Elmer 100 FT-IR spektrometresinde ATR (azaltılmış toplam yansımaya-attenuated total reflectance-) tekniğiyle alınmıştır ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirilmiştir.

^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları

Bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında (GRÜMLab) ve Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda, Varian Mercury 400 MHz NMR cihazında DMSO-

d_6 (Merck) ve $CHCl_3-d_1$ (Merck) çözücüsü içerisinde alınmıştır, δ (ppm) skalasında değerlendirilmiştir.

LC-MS ve kütle spektrumları

Bileşiklerin kütle spektrumları, Rize Recep Tayyip Erdoğan Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda, pozitif iyon elektrosprey iyonizasyon (ESI+) yöntemi ile Micromass ZQ LC-MS Spectrometer cihazı ve Mass Lynx 4.1 yazılımı kullanılarak alınmıştır.

LC-MS spektrumları Rize Recep Tayyip Erdoğan Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda Waters Alliance and Micromass ZQ kütle spektrometresinde ESI+ yöntemi ile alınmıştır.

5.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

5.2.1. Materyal

Biyolojik aktivite çalışmalarında kullandığımız cihazların adı, modeli ve firması Tablo 3.1'de sunulmuştur.

Tablo 3.1. Biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılan cihazlar

Cihazın Adı	Modeli	Markası
Su banyolu çalkalayıcı	WNB 7-45	Memmert
Vorteks	WM-10 WİSD	Wisemix
Terazi	PA 2140	Ohaus
Buzdolabı	190507962400	İndesit
Isıtıcı sallayıcı kuru blok	MS-100	Thermo-shaker
Spektrofotometre	MULTISKAN GO	Thermo scientific
Saf su cihazı	61316	Biotech
pH metre	Starter 3000	Ohaus
Magnetik karıştırıcı	MS-H-Pro	Dragon lab
Derin dondurucu		Arçelik

Sentezini yaptığımız bileşiklerin AChE ve BChE enzim inhibisyonu ve antioksidan aktivite çalışmaları, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

5.2.2. Yöntem

5.2.2.1. AChE ve BChE Enzim İnhibisyonu Aktivite Testi

AChE ve BChE enzim inhibitör aktiviteleri Ellman tarafından geliştirilmiş olan spektrofotometrik metodun uygulanmasıyla ölçülmüştür (142). Enzim olarak elektrik balığından elde edilen AChE ve at serumundan elde edilen BChE enzimleri, substrat olarak ATCI ve bütürlitiyokolin klorür (BTCI) kullanılmıştır. Aktivitenin ölçümü için sarı renkli DTNB kullanılmıştır. Kontrol olarak DMSO, standart olarak ise Galanthus bitkisinden izole edilen alkaloid tipi ilaç olan Galantamin kullanılmıştır.

50 µL 0.1 M fosfat tampon çözeltisi (Ph 8) üzerine 125 µL DTNB, 25 µL farklı konsantrasyonlarda (100, 250, 500 ve 1000 µM) DMSO içinde hazırlanmış olan örneklerden ve 25 µL AChE/BChE enzim çözeltisi ilave edilmiştir. Bu solüsyon 15 dk süre ile 25 °C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında 25 µL ATCI/BTCI ilave edilmiştir. Reaksiyon sonucu 412 nm'de ölçülmüştür. Aynı işlemler standart olarak kullanılacak olan Galantamin için de uygulanmıştır. Deney sonucu formül 3.1'e göre hesaplanmıştır.

$$\%I = \left[(A_{kontrol} - A_{örnek}) \cdot \frac{100}{A_{kontrol}} \right] \quad \%I = \text{yüzde inhibisyon} \quad A = \text{absorbans}$$

Formül 3.1. Yüzde enzim inhibisyonu

Elmann metodu enzim inhibisyon deneyi reaktifleri

i) Fosfat Tamponu (pH:8): 8.75 g sodyum fosfat dihidrat (NaH₂PO₄·2H₂O) 950 mL destile suda çözüldü. 1N NaOH çözeltisiyle pH sekize ayarlandı ve hacmi destile suyla bir L'ye tamamlandı.

ii) DTNB çözeltisi: Üç mM DTNB çözeltisi kullanıldı.

iii) Substrat (ACTI ve BTCI): 15 mM ACTI ve BTCI çözeltisi hazırlandı.

iv) Enzim : 0.2 U/mL AChE ve BChE çözeltileri fosfat tamponu kullanılarak hazırlandı.

5.2.2.2. Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemi

DPPH radikal süpürme aktivitesinin belirlenmesi

Sentezlenen bileşiklerin DPPH radikal süpürme aktivitesi, Blois yöntemine göre yapılmıştır (143). Bu yöntemde UV/Vıs spektrofotometresinde gözlenen absorbans,

radikal süpürücülerin hidrojen atomu veya elektron verebilme yatkınlıkları etkisiyle DPPH'nin metanoldeki çözeltisinin mor renginin açılması ile azalır.

0.4 mM DPPH'in metanoldeki çözeltisi üzerine 100, 250, 500 and 1000 µM konsantrasyonlarında bileşikler ilave edilerek karanlıkta ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyonun ardından 517 nm'de absorbands ölçülmüştür. Örnek absorbandsı (Aörnek) 0.4 mM bir mL DPPH'in metanoldeki çözeltisinin 517 nm'deki absorbandsı ölçülmüştür. Standart olarak gallik asit kullanılmıştır. DPPH serbest radikal süpürme aktivitesi, DPPH radikallerinin %50 oranında inhibisyonu (IC₅₀) şeklinde farklı konsantrasyonları için Formül 3.2'den hesaplanmıştır.

$$DPPH \text{ radikal süpürme aktivitesi (\%)} = \left[\frac{A_0 - AI}{A_0} \right] \cdot 100$$

A₀ = Kontrol absorbands değeri AI = Örnek veya standartın absorbands değeri

Formül 3.2. % DPPH radikal süpürme aktivitesi tayini

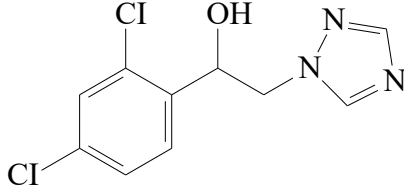
Demir indirgeyici antioksidan kapasite ölçümü (FRAP)

Bileşiklerin ve standart olarak kullanılan BHA'un bir mL'si 2.5 mL Ph 6.6 fosfat tamponuna ve 2.5 mL %1 (a/h)'lik potasyum ferrisiyanid çözeltisine ilave edilmiştir. Karışım 50 °C'de 20 dk inkübe edildikten sonra üzerine 2.5 mL %10'luk trikloroasetik asit ilave edilmiştir. Karışım hızla çalkalandıktan sonra suyla dilüe edilerek bir mL %0.15 FeCl₃ ilave edilmiştir. 30 dakika inkübasyonun ardından 700 nm'de absorbands okunmuş ve µM BHA eşdeğeri cinsinden hesaplanmıştır (144).

6. BULGULAR

6.1. Kimyasal Çalışmalar

2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol (Bileşik 1) (65)



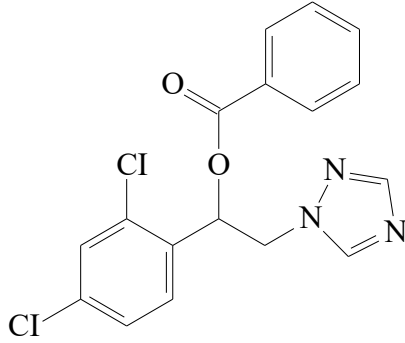
Şekil. 3.1. Bileşik 1'in molekül yapısı

1.241 g (0.0048 mol) 1-(2,4-diklorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-etanon'dan hareketle NaBH₄ varlığında, metanol içerisinde genel redüksiyon sentez yöntemine göre elde edilir. Eterde yıkanarak saflaştırılır. Beyaz renkli toz halinde bir maddedir. Verim: 1.02 g (% 83). Erime noktası: 180 °C.

IR spektrumunda 3344 (O-H gerilimi ve C-H gerilim, aromatik), 2607 (C-H gerilim, alifatik), 1653, 1589, 1544 (C=C ve C=N, gerilim), 1253, 1128, 1076 (C-O eğilim), 991 (C-Cl eğilim), 817 ve 771 cm⁻¹'de (1,4-disübstitüe benzen C-H deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 400 MHz); δ (ppm) 4.24-4.25 (1H, dd, CH₂-N, H_A, J_{AX}: 6 Hz), 4.47-4.49 (1H, dd, CH₂-N H_B, J_{BX}: 6 Hz), 5.52 (1H; t; -CH-O H_X), 6.37-7.86 (3H; m; fenil protonları), 7.88 (1H; s; triazol H₅), 8.48 ppm'de (1H; s; triazol H₃) pikler görülür.

2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)-etil benzoat (Bileşik 2)



Şekil 3.2. Bileşik 2'nin molekül yapısı

0.3839 g (0.00311 mol) benzoik asit ve 0.8 g (0.00311 mol) 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-2,4-diklorofeniletanolden hareketle DCC ve DMAP varlığında kuru DCM içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edilir. Eterde yıkanarak saflaştırılır. Beyaz katı toz halinde bir maddedir. Verim: 19.3 mg (% 1.7). Erime noktası: 154 °C.

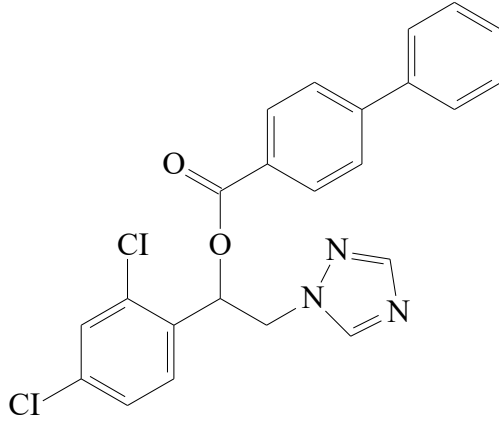
IR spektrumunda; 3323 (C-H gerilim, aromatik), 2927, 2848, (C-H gerilim, alifatik), 1624, 1558, 1541 (C=C ve C=N, gerilim) 1643 (C=O gerilim, ester), 1375, 1346, 1309, 1271 (C-O eğilim), 941 (C-Cl eğilim), 742 ve 719 cm⁻¹'de (1,4-disüstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (CH₃OH-d₄, 400 MHz); δ 4.24-4.28 (1H; dd; CH₂-N, H_A, J_{AX}: 4 Hz), 4.42-4.46 (1H, dd, CH₂-N H_B, J_{BX}: 8 Hz), 5.04-5.07 (1H; dd; -CH-O H_X, J_{AX}: 4 Hz, J_{BX}: 8 Hz), 6.95-6.97 (5H, m, CO-C₆H₅ protonları), 7.40-7.47 (4H, m, triazol H₅ ve 2-4-diklorofenil protonları), 8.07 ppm'de (1H, s, triazol H₃) pikler görülür.

¹³C-NMR spektrumunda (CH₃OH-d₄, 400 Mhz); δ 64.83 (CH₂-N), 72.65 (CH-O), 108.2 (CO-C₆H₅, C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6), 128.82 (diklorofenil C-1, C-3, C-5, C-6), 129.77 (diklorofenil C-2, C-4), 143.98 ppm'de (triazol C-3, C-5, ester C=O) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI⁺), m/e 384 ([M+23]⁺, %3), 362 ([M]⁺, % 2.5), 297.08 (%7), 287.69 (%42), 279.08 (%12), 259 (%15), 246.67 (%23), 224.83 (%100, temel pik), 222.52 (%5), 174.01 (%3) de pikler görülür.

2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)-etil 4-bifenilkarboksilat (Bileşik 3)



Şekil 3.3. Bileşik 3'ün molekül yapısı

1.982 g (0.01 mol) 4-bifenilkarboksilik asit ve 2,58 (0.01 mol) 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-2,4-diklorofeniletanolden hareketle DCC ve DMAP varlığında kuru DCM içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edilir. Suda yıkanarak ve eterde çözülmüş ve çöken kısım atılarak saflaştırılmıştır. Beyaz katı toz olarak elde edilmiştir. Verim: 52,7 mg (% 11.8). Erime noktası 151 °C .

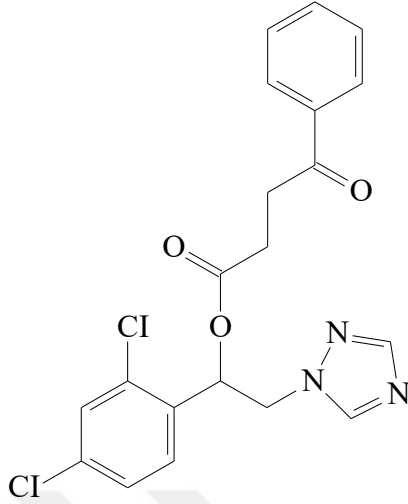
IR spektrumunda; 3070 (C-H gerilim, aromatik), 2929, 2848 (C-H gerilim, alifatik), 1708 (C=O gerilim, ester), 1286, 1267, 1112, 1047 (C-O gerilim), 856 (C-Cl eğilim), 746 ve 700 cm⁻¹'de (1,4-disüstitüe benzen deformasyon) pikler görülür.

¹H-NMR spektrumunda (CHCl₃-d₁, 400 MHz); δ 3.23 (2H, d, -CH₂-N), 3.99 (1H, t, -CH-O), 7.30-7.69 (13H, m, triazol H₅ ve fenil protonları), 8.15 ppm'de (1H, s, triazol H₃) pikler görülür.

¹³C-NMR spektrumunda (CHCl₃-d₁, 400 MHz); δ 52.88 (CH₂-N), 77.39 (CH-O), 127.10 (bifenil C-2, C-3, C-5 ve C-6), 127.33 (bifenil C-1 ve C-4), 128.97 (2,4-diklorofenil C-1, C-3, C-5 ve C-6), 130.14 (diklorofenil C-2), 140.01 (diklorofenil C-4), 145.67 (triazol C-3 ve C-5) ve 167.07 ppm'de (ester C=O) pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 468.14 ([M+Na]⁺, % 35), 426.77 (%45), 392.82, (%100 temel pik), 368.74 (%47), 345.57 (%57), 317.85 de pikler görülür.

2-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)-etil 4-okso-4-fenilbutanoat (Bileşik 4)



Şekil 3.4. Bileşik 4'ün molekül yapısı

0.5541 g (0.00311 mol) 3-benzoil propionik asit ve 0.8 g (0.00311 mol) 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-2,4-diklorofeniletanol'den hareketle DCC ve DMAP varlığında kuru DCM içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edilir. Eter/gaz HCl ile HCl tuzuna geçirilerek katılaştırılmıştır. Beyaz katı toz halinde bir maddedir. Verim: 44.1 mg (% 3.4). Erime noktası: 153 °C.

IR spektrumunda; 3332 (C-H gerilim, aromatik), 3105, 3043, 2906, 2812, 2675 (C-H gerilim, alifatik), 1614, 1591, 1556 (C=C ve C=N, gerilim), 1643 (C=O gerilim, ester), 1446, 1404, 1217 (C-O gerilim), 1066, 997, 943 (C-Cl eğilim), 759, 742 cm⁻¹ de (1,4-disüstitüe benzen deformasyon) pikler gözlenmiştir.

¹H-NMR spektrumunda (CHCl₃-d₁, 400 MHz); δ 2.02 (2H, t, -CH₂-CH₂-CO-C₆H₅), 2.98 (2H, t, -CH₂-CH₂-CO-C₆H₅), 3.24-3.41 (2H, m, CH₂-N), 4.54 (1H, t, -CH-O), 6.71-6.83 (5H, m, CO-C₆H₅ protonları), 8.13-8.069 (4H, m, triazol H₅ ve 2-4-diklorofenil protonları), 8.18 ppm'de (1H, s, triazol H₃) pikler görülür.

¹³C-NMR spektrumunda (CHCl₃-d₁, 400 Mhz); δ 40.25 (CH₂-CH₂-CO, C-3 ve C-2) 76.59 (CH₂-N), 77.36 (CH-O), 106.73 (CO-C₆H₅, C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6), 138.95 (triazol C-3, C-5 ve diklorofenil C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6), 157.355 ppm'de (keton C=O ve ester C=O), pikler görülür.

Kütle spektrumunda (ESI+), m/e 444 ([M+23+2]⁺, %5), 228.9 (%100, temel pik), 168.55 (% 25), 156.79 (%13), 213.7 (%78), 235.62 (%78), 251.58 (%33), 258.79 (%18),

267.82 (%70), 276.57 (%35), 284.76 (%13), 305.97 (%23), 308.91 (%15), 324.87(%10), 336.84 (%7), 355. 53 (%3), 364.57 (%3), 390.61 (%7), 408.11 (%5), 412.94 (%25) de pikler görülür.

6.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Çalışmamızda sentezlenen dört bileşikte (Bileşil 1-4) yaptığımız biyolojik aktivite çalışmaları sonucu çalışılan aktiviteler gözlenmemiştir. Çalışmamıza yapı-aktivite ilişkisini zenginleştirmek üzere kattığımız başka bir çalışmada sentezlenen (8) (Bileşik 5-8) maddelerde çok düşük aktivite gözlenmiştir.

6.2.1. Enzim İnhibisyonu Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerde (Bkz. Tablo 1.1) hiç aktivite gözlenmemiş olup, daha önceki çalışmada (8) sentezlenen 4 adet imidazol türevi bileşiklerde (Bkz. Tablo 1.2) ise çok düşük derecede aktivite gözlenmiştir. Veriler Tablo 4.1’de tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4.1. ChE enzim inhibisyonu sonuçları

Bileşik	AChE (μM cinsinden IC_{50} değeri)	BuChE (μM cinsinden IC_{50} değeri)
Bileşik 1	ND*	ND
Bileşik 2	ND	ND
Bileşik 3	ND	ND
Bileşik 4	ND	ND
Bileşik 5	>1000 μM	>1000 μM
Bileşik 6	>1000 μM	>1000 μM
Bileşik 7	>1000 μM	>1000 μM
Bileşik 8	>1000 μM	>1000 μM
Galantamin	21.30 \pm 0.03	37.03 \pm 0.05

*ND: No Data (Aktivite gözlenmedi)

6.2.2. Antioksidan Aktivite Çalışmaları

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerde (Bkz. Tablo 1.1) DPPH metoduna göre antioksidan etki gözlenmemiş, fakat daha önceki çalışmada (8) sentezlenen bileşiklerde (Bkz. Tablo 1.2) DPPH radikal süpürücü aktivite metodunda çok düşük antioksidan etki

gözenmiştir. FRAP metodunda ise bu çalışmamızda ve daha önceki çalışmada (8) sentezlenen bileşiklerde aktivite gözlenmemiştir. Veriler Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Antioksidan aktivite sonuçları.

Bileşik	DPPH (μM cinsinden IC_{50})	FRAP (μM BHAE/ mM bileşik)
Bileşik 1	ND*	ND
Bileşik 2	ND	ND
Bileşik 3	ND	ND
Bileşik 4	ND	ND
Bileşik 5	>1000 μM	ND
Bileşik 6	>1000 μM	ND
Bileşik 7	>1000 μM	ND
Bileşik 8	>1000 μM	ND
Gallik Asit	68.83 \pm 0.02	-

* ND: No Data (Aktivite gözlenmedi)

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda biri literatürde kayıtlı (65) (Bileşik 1), üçü yeni (Bileşik 2-4) olmak üzere toplam dört bileşik sentezlenmiş ve biyolojik aktivite çalışması yapılmıştır.

Bu tez kapsamında, başlangıç maddeleri olan 2-bromo-(2,4-diklorofenil)etanon, 2-(1*H*-triazol-1-il)-(2,4-diklorofenil)etanon ve 2-(1*H*-triazol-1-il)-(2,4-diklorofenil)etanol literatür yöntemlerine göre tarafımızdan hazırlanmış ve 2-(1*H*-triazol-1-il)-(2,4-diklorofenil)etanol'un (Bileşik 1) enzim inhibisyonu ve antioksidan aktivitesi incelenmiştir.

2-(1*H*-triazol-1-il)-(1,4-diklorofenil)etanol'ün çeşitli karboksilik asitlerle esterleştirilmesi ile hazırlanan, üç yeni bileşiğin (Bileşik 2-4) sentezi yapılarak enzim inhibisyonu ve antioksidan aktiviteleri incelenmiştir.

Bileşiklerimiz, nafimidonun da dahil olduğu aril(alkil)azol grubu antikonvülsan/antimikrobiyal etkili bileşikler arasında yer almaktadır. Biz de çalışmamızda nafimidon molekülünde lipofilik aril grubu olarak yer alan naftalen yerine izosteri 2,4-diklorofenil halkasının, imidazol yerine heterosiklik halka olarak 1,2,4-triazol halkasının getirildiği, ara zincirde oksijenli fonksiyonel grup olarak alkol ve ester yapısı taşıyan, yeni aril(alkil)triazol türevlerinin sentezini yapmayı amaçladık.

Bileşiklerimizin sentezlenmeleri ve saflaştırmalarda yaşadığımız sıkıntılardan dolayı hedeflediğimiz bileşiklerden sadece üç ester türevi elde edilebildi. Bu aril(alkil)azol grubu bileşiklerin enzim inhibisyonu ve antioksidan aktiviteleri incelenmediği için, alkol türevi olan 2-(1*H*-triazol-1-il)-(2,4-diklorofenil)etanol (Bileşik 1) ve üç yeni ester türevi bileşiği (Bileşik 2-4) sentezleyerek aktivitelerinin incelenmesi gerçekleştirildi.

Çalışmamızda yapı-aktivite ilişkisi kurabilmek için triazol halkasının yerine imidazol halkası taşıyan Doğan ve arkadaşları (8) tarafından sentezlenmiş olan dört bileşik (Bileşik 5-8) de biyolojik aktivite çalışmalarımıza dahil edilmiştir. Bu bileşikler Doğan ve ark. tarafından sentezlenmiştir.

ChE'lar (AChE ve BChE) santral ve periferik sinir sisteminde impuls transmisyon süreçlerinde önemli rol oynarlar. Bu özelliklerinden dolayı bu enzimleri etkileyen bileşiklerin klinik-tanı ve farmako-terapötik alanlarda kullanımları vardır. (145). ChE

inhibitörleri parasempatik sinir sistemi (kolinerjik) aktivitesini indirek olarak etkiler. ACh'nin parçalanmasını engeller ve ortamda eğer ACh varsa etki gösterirler. ChE inhibitörleri AH'nın tedavisinde (takrin, 7-metoksitakrin, donepezil, metrifonat, rivastigmin), myastenia gravisin tanı ve tedavisinde (distigmin, edrofonyum, neostigmin, fizostigmin, pirostigmin, pridostigmin), barsak ve mesane atonsi tedavisinde ve intaoküler basıncın düşürülmesinde kullanılırlar (146). Santral kolinerjik mekanizmalar; i) ACh sentezinin arttırılması, ii) ChE aktivitenin inhibisyonu, iii) otoreseptör veya heteroreseptör feedback mekanizmalarının selektif blokajı ile potent analjezi sağlanabileceği de bildirilmektedir (147). Bu nedenle daha güvenli, etkili, seçici, daha az toksik anti-ChE etkili bileşiklerin tasarlanması büyük önem taşımaktadır.

ChE inhibisyonu yöntemleri çevresel, tarımsal ve askeriye için sinir gazı gibi, organofosfat pestisitler ve karbamatların tespitinde de yaygın kullanım alanına sahiptir. Bu bileşikler hem çevre için hem de insan sağlığı için büyük riskler içerirler, karsinojenik hastalıklar, nörolojik bozukluklar, üreme bozuklukları, sitotoksik etkiler, immünolojik ve respiratuvar hastalıklara yol açarlar (145).

Aerobic organizmalar çeşitli metabolik yollarla ROS üretme yeteneğine sahiptirler. Fakat ROS üretiminin fazlasının hücreler, dokular ve organlar üzerinde zararlı etkileri vardır. Antioksidanlar ROS'ların zararlı etkilerinden organizmayı korur ve oksidatif stresle ilişkili olan ateroskleroz, inme, diyabet, kanser, AH ve Parkinson hastalığı gibi hastalıklara karşı koruma sağlar. E ve C vitaminleri, karotenoidler, fenolik bileşikler, bilinen doğal moleküller olup vücudu serbest radikallerden korurlar ve bazı hastalıkların gelişmesini geciktirirler. Ayrıca AH gelişiminde de beyinde oksidatif hasar geliştiği bildirilmektedir. Antioksidanlar AH'nda oksidatif stres ile ilgili beyin hasarını azaltırlar (142).

İmidazoller iyi bilinen heterosiklik halkalardır ve birçok medisinal ajanda önemli farmakofor grup olarak bulunurlar. Literatürler incelendiğinde imidazol halkası içeren bileşiklerin; i) antibakteriyel aktivite ii) antikanser aktivite iii) antitüberküler aktivite iv) antifungal aktivite v) analjezik vi) anti-HIV aktivite gibi çeşitli farmakolojik etkiler gösterdiği bildirilmektedir (10). Triazol bileşiklerinin bazı özgün özellikleri; hidrojen bağı oluşumu, dipol-dipol ve π bağı etkileşimleri medisinal kimya alanındaki önemlerini arttırmaktadır. 1,2,3-triazol halkasının esas alındığı bileşikler anti-HIV, antikanser,

antibakteriyel, antitümör, anti-inflamatuvar, analjezik, antifungal, antikonvülsan, antioksidan, antitrombotik, antidepresan aktiviteleri için birçok medisinal yapılarda bulunmaktadır. Triazol halkasını içeren bileşiklerin histon deasetilaz, fosfodiaesteraz dört, alkalın fosfotaz, sistein proteaz ve AChE gibi enzimler üzerinde inhibitör etkileri olduğu bildirilmektedir (148). Ayrıca 1,2,4-triazol halkasının etkilerini özetleyen bir derlemede antifungal, antiinflamatuvar, antitüberküler, antikanser, antiviral, antikonvülsan, antidepresan, antimalarial ve antimikrobiyal etkileri olan 1,2,4-triazol halkası içeren bileşikler sentezlendiği bildirilmiştir (11).

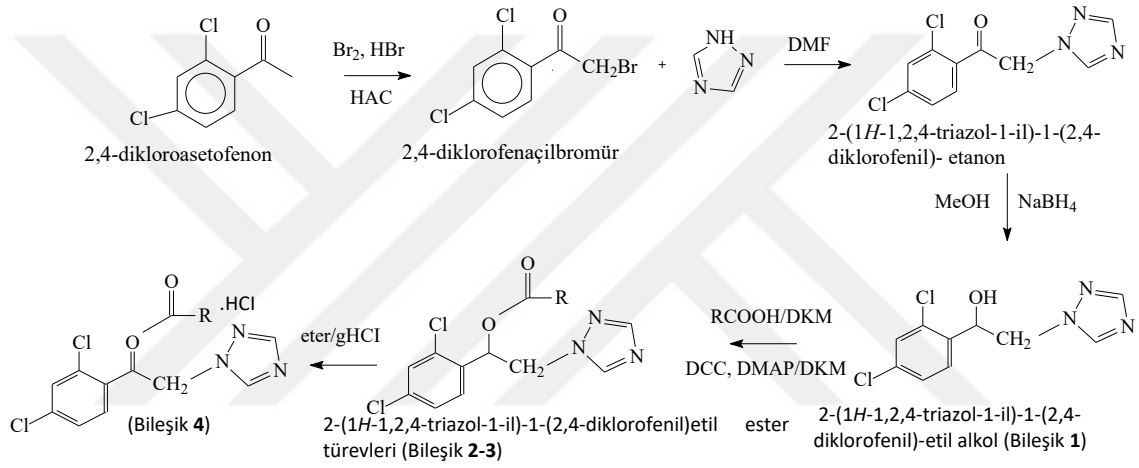
1,2,4-Triazol halkası taşıyan bileşiklerde yapılarında 2,4-diklorofenil ve bu iki aromatik grup arasında, üzerinde oksijenli fonksiyonel grup taşıyan ara zincirle bağlayan bileşikler son yıllarda dikkat çekici biyolojik aktivite göstermişlerdir (139, 67, 140, 149)

2-(1*H*-1,2,4-Triazol)-1-(2,4-diklorofenil) etil asetat ve propionat bileşiklerinin antifungal aktiviteleri patent almıştır (64). Flukonazol ve vorikonazol (Bkz. Şekil 1.1) günümüzde klinikte mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ve yapısı bu çalışmada sentezlenen bileşiklere benzeyen antifungal ajanlardır. Ayrıca azol grubu antifungallerden tebukunazolun (Bkz. Şekil 1.4) AChE enzim inhibisyonu aktivite gösterdiği de bildirilmiştir (107). Günümüzde triazol halkası içeren ve yapısı sentezlenen olan bileşiklere benzeyen üç yeni bileşik de izovukonazol, albakonazol, ravukonazol isimleriyle son klinik çalışma evresindedir (Bkz. Şekil 2.104) (138). Bir çalışmada AChE'ı en güçlü inhibe eden 4-klorofenil grubunun triazol grubuna bağlı olduğu bileşiğin (Bkz. Şekil 2.98) moleküler modelleme çalışmaları yapılmış ve triazol halkasındaki azotun enzimin Tyr341 ile güçlü Hidrojen bağı yaptığı, izobenzofuran halkasındaki oksijen atomu ile enzimin Gly121 Hidrojen bağı yaptığı, triazole komşu 4-klorofenil halkasının enzimin Trp286 ile hidrofobik etkileşimi olduğu, molekülün terminal grupları olan 4-klorofenil ve 4-florofenil halkalarının sırasıyla Tyr341 ve Trp86 ile aren-aren etkileşimi gösterdiği açıklanmıştır (131).

Taranan literatürlerden yola çıkarak genel yapı bakımından antifungal etki ve AChE enzim inhibisyonu etkisi gösterebileceğini beklediğimiz biri daha önce sentezlenmiş (65) ve antifungal etkili bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılmış olan 1-(2,4-diklorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-etil alkol (Bileşik 1), diğerleri daha önce sentezlenmemiş 1-(2,4-diklorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-


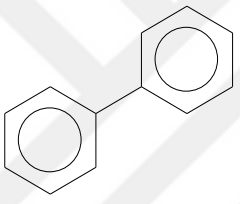
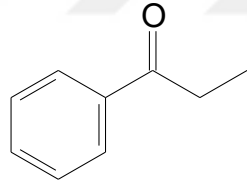
etil esterleri (Bileşik 2-4) sentezlenip, bu bileşiklerin ve daha önce sentezlenen Tablo 1.2’de yapıları sunulan dört adet imidazollü türevlerin AChE inhibitör etkisi ve antioksidan etkileri incelenmiştir. Sentezi yapılan maddelerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS spektrometrik yöntemlerle yapıları kanıtlanmıştır.

Sentezini yaptığımız bileşiklerin yapıları, bileşiklerin sentezinde uygulanan reaksiyonlar Şekil 4.1’de, tepkime şemasına göre elde edilen bileşiklerin yapıları, tepkime verimleri, erime dereceleri, molekül ağırlıkları ve kapalı formülleri Tablo 5.1’de sunulmuştur.



Şekil 4.1. 2-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)-(2,4-diklorofenil)etanol ve ester türevi bileşiklerinin sentezi (Bileşik 1-4).

Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin (Bileşik 1-4) reaksiyon verimleri ve erime noktaları.

Bileşik No	R	X	Verim (%)	Erime Derecesi (°C)	M.A. g/mol	Kapalı Formül
1	-	-	90	181	258.1	C ₁₀ H ₉ Cl ₂ N ₃ O
2		-	1.7	154	362.1	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₂
3		-	11.8	151	438.1	C ₂₃ H ₁₈ Cl ₂ N ₃ O ₂
4		HCl	3.4	153	418.1	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃

7.1. Kimyasal Çalışmalar

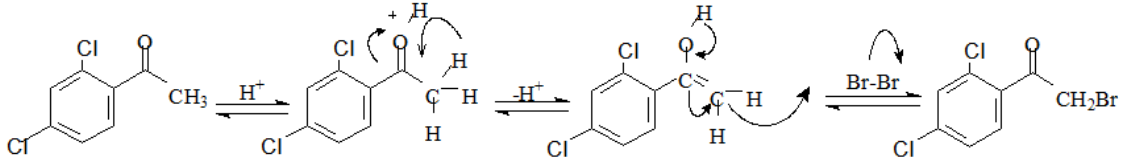
7.1.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

2,4-Diklorofenaçil bromür sentezi

Bileşiklerimizin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullandığımız 2-bromo-1-(2,4-diklorofenil)etanon, Immediate ve Day'in (141) 2-asetilnaftalenin bromlanması için geliştirdiği yönteme göre, 2,4-dikloroasetofenonun asetik asitli ortamda eser miktarda hidrojen bromür varlığında bromlanmasıyla %57 verimle elde edildi.

Oluşan ürün sodyum bikarbonat çözeltisi ile nötral pH oluncaya kadar yıkandı. 2,4-dikloroasetofenonun Br₂ varlığında asetik asit içinde bromlanması ve oluşan HBr gazının ortamdaki uzaklaştırılması ile reaksiyon ürünleri lehine dönmüş ve verim artırıldı.

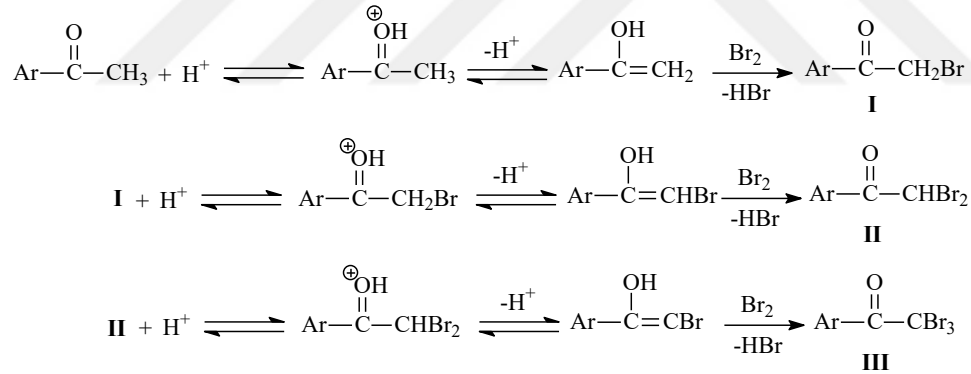
Literatür verilerine göre bu yöntemde %90 verimle ürün elde edilmiştir (38). Literatür verilerine göre etanolden kristallendirilerek ürünün saflaştırıldığı bildirilmektedir (40). Fakat saflaştırma aşaması ileriki basamaklarda eterde yıkanarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon mekanizması aşağıdaki şekilde gerçekleştiği düşünülmektedir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Bromlama reaksiyonu.

Ketonların asit katalizli bromlama reaksiyonu karbonil grubunun oksijen atomunun protonlanması ile başlar; takiben ara şeklin deprotonizasyonu ile oluşan enol şekli bromla reaksiyona girer bir (I) bromo türevi oluşur (150).

Ortamdaki asit miktarının artması durumunda bromlama devam ederek di- (II) ve tri- (III) bromo türevleri oluşur (151) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Ketonların asit katalizli bromlama reaksiyonu.

2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)-etanon sentezi (triazol halkasının N-alkilasyon reaksiyonu)

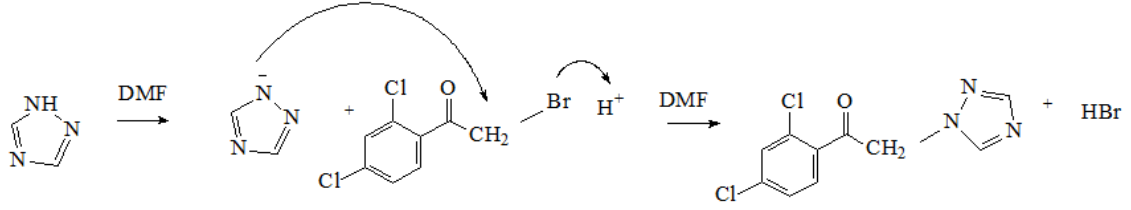
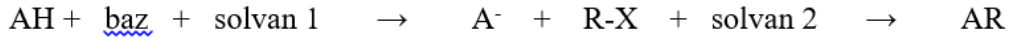
Reaksiyonun ikinci aşamasında, Godefroi ve arkadaşlarının (68) uyguladığı yöntem kullanılarak, 1-(2,4-diklorofenil)-2-bromo-etanon ve 1,2,4-triazolun DMF içinde N-alkilasyon reaksiyonuyla, keton türevi olan 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)-etanon elde edilmiştir.

Bu reaksiyonda, 1,2,4-triazol halkasındaki N-N atomları arasındaki bağın nükleofilitesinin fazla olmasından dolayı, N-1 alkilasyonun gerçekleşmesi olasılığı daha yüksektir. 1-Alkil-1*H*-1,2,4-triazoller, genellikle 1,2,4-triazolun alkilasyon reaksiyonu ile elde edildiği ve dialkilasyon oluşumu ortama TEA gibi tersiyer bir amin eklenmesi ile baskı altına alınıp mono-sübstitüe ürünün verimini arttırdığı bildirilmektedir (152).

1,2,4-triazollerin alkilasyonunun ve açılasyonunun öncelikli ve yüksek oranda 1-sübstitüe bileşikleri oluşturduğu bildirilmektedir (32). Ayrıca 1,2,4-triazolun ortamdaki tautomerik formunda 1*H* formu daha baskın olarak bulunur (31). Bu çalışmada kullanılan sentez yönteminde tersiyer bir amid DMF kullanılarak HBr oluşumu sağlanmış ve verim artırılmış ve 1-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol türevi elde edilmiştir. Erime derecesi literatür verileri ile uyumlu olarak 150 °C bulunmuştur.

Birçok alkilasyon reaksiyonu iki basamakta yürümektedir; deprotonasyon ve nükleofilik yerdeğiştirme şeklindedir. Bir seferde yürüyen reaksiyonlarda iki basamak için aynı çözücü kullanılır. Reaksiyonda baz, çözücü ve elektrofil seçimi ile verim artırılabilir (17).

Biz bu reaksiyonda deprotonasyon ve nükleofilik yerdeğiştirme için aynı çözücüyü kullandık. Reaksiyondaki baz ve çözücü olarak DMF kullanıldı, böylece ilk basamakta N-H asit olan 1,2,4-triazol, DMF içinde çözünerek deprotonasyon sağlandı. Sonra reaksiyon karışımına 2,4,-diklorofenaçilbromür bileşigimizi ekledik. Bileşigimizdeki Br sübstitüenti elektrofil görevi görerek hem oluşan ürünle hem de çözücü ile reaksiyona girmeden ortamdaki deprotonasyon sonucu oluşan H⁺ iyonu ile birleşerek HBr oluşturdu. DMF 1,2,4-triazol anyonunun nükleofilitesini arttırdığı için 1,2,4-triazol anyonu 2,4-diklorofenaçil kationuna katılarak 1-(2,4,-diklorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon oluştu. Bu reaksiyonda düşük sıcaklıklarda çalışılması, bazik karakter göstermesi ve reaksiyondaki substratları çözdüğü için DMF kullanarak verimi arttırdık. Reaksiyon denklemi aşağıdaki şekilde gösterilebilir (Şekil 4.4).



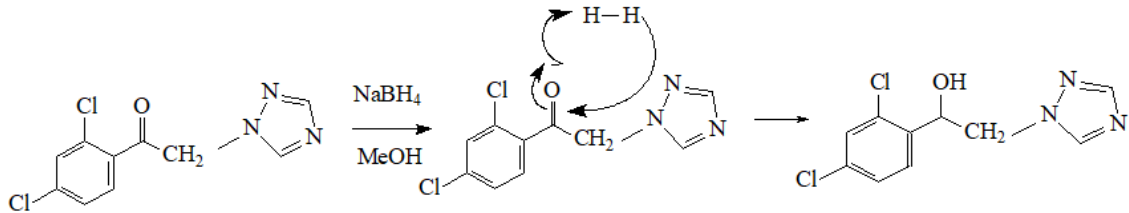
Şekil 4.4. N-alkilasyon reaksiyonu.

7.1.2. Sonuç Bileşiklerin Sentezi

2-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanol sentezi (Sodyum Borohidrür ile redüksiyon)

Bileşik 1, 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)-etanonun metanol içinde çözülüp redüksiyon ajanı olan NaBH₄ kullanılarak literatür verilerine dayanarak sentezlenmiştir (65, 87).

Reaksiyona NaBH₄ yavaş yavaş eklenip reaksiyona plastik balon takılmıştır. Balonda oluşan H₂ gazı reaksiyon ortamına geri döndürülmüş ve keton türevinin indirgenmesi gerçekleşmiştir. Reaksiyondan gaz çıkışı bittiğinde indirgenme reaksiyonu tamamlanmış ve verim artmıştır. Saflaştırma eterde yıkanarak yapılmıştır. Erime noktası 180 °C olarak bulunmuştur. Reaksiyonun mekanizması Şekil 4.5’de gösterildiği şekilde yürümüştür.



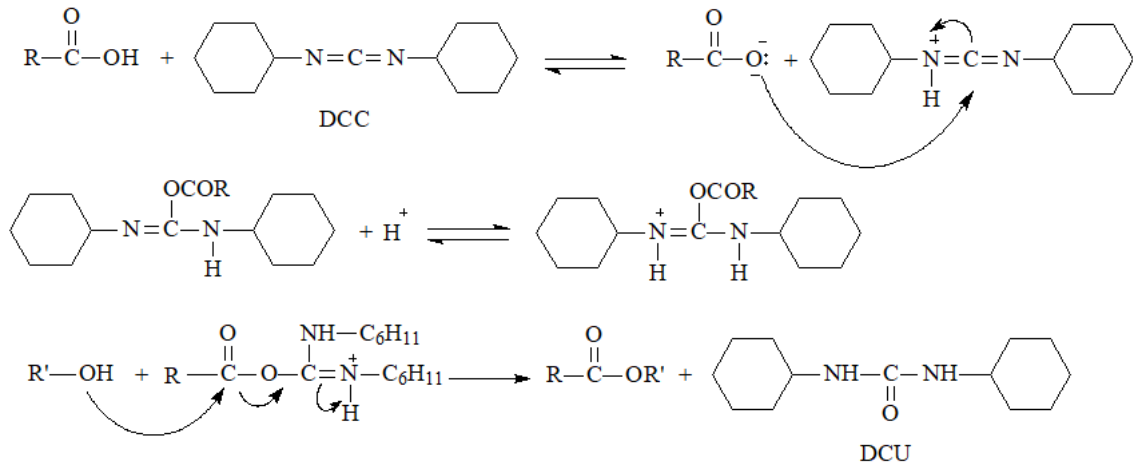
Şekil 4.5. NaBH₄ ile redüksiyon.

Ester türevlerinin sentezlenmesi (Steglich Esterleşmesi)

Bileşik 2-4 için, karboksilik asitlerin alkollerle DCM varlığında, sterik engel oluşturan ve asite dayanıksız olan substratların kolaylıkla esterlere dönüşümünü sağlayan, *Steglich esterleşmesi* yöntemine göre esterleşme reaksiyonu kullanılmıştır. DMAP açıl taşıyıcısı olarak, DCC ortamda oluşan suyu uzaklaştırmak için kullanılmıştır. Bu şekilde

reaksiyonun ürünler lehine kayacağı düşünülmektedir. Literatür verilerine dayanarak sentez yapılmıştır (8, 83, 74).

Reaksiyonda açıl transfer ajanı olarak kullanılan DMAP, alkollerden daha kuvvetli bir nükleofil olduğu için O-açilizoüre ile reaksiyona girerek “aktif ester” oluşumunu sağlamaktadır. İnamoleküler yan ürün oluşturmayan bu ara ürünün hızla alkolle reaksiyona girmesiyle yüksek verimlerle ester türevleri elde edilmektedir. Reaksiyonun mekanizması Şekil 4.6’da gösterilen şekilde olduğu öngörülmektedir.



Şekil 4.6. Steglich esterleşmesi yöntemi mekanizması.

Sentezde kullandığımız alkol bileşiği DCM içinde tam çözünmemiştir. Reaksiyon gerçekleştikçe çözünme yavaş yavaş gerçekleşmiş ve DCU katı bir şekilde çökmüştür. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek tamamlandığı kanısına varılmıştır. Reaksiyon tamamlandığında çözücüde kalan DCU'nin çökmesi için bir gece dondurucuda bekletilip filtre edilmiştir. İTK kontrollerinde DCU kirliliğinde bir miktar sonuç bileşiği kaldığı ve verimin bu nedenle çok azaldığı düşünülmektedir (Verim = %1.7-11.8). Bileşik 1 ve 2 eterde yıkanarak saflaştırılmıştır ve katılaştırılmıştır. Bileşik 3 ise eterde çözünmüş ve çözünmeyen kısım atılmış ve kalan çözeltinin çözücüsü uçurulduktan sonra su ile yıkanarak saflaştırılmış ve katı halde elde edilmiştir. Bileşik 4 eter/g.HCl ile tuzuna geçirilerek katılaştırılmıştır.

Bu reaksiyonun dezavantajı reaksiyon sırasında çöken DCU kirliliği içinde bir miktar ürün kaybedilmesi ve DCU kirliliğinden ürünün saflaştırılmasının zorluğudur.

7.2. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması

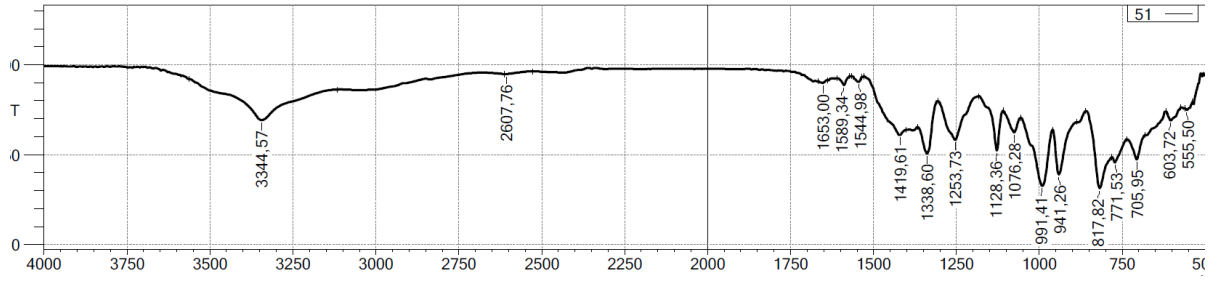
Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS spektrometrik yöntemler ile kanıtlanmıştır.

7.2.1. IR Spektrumları

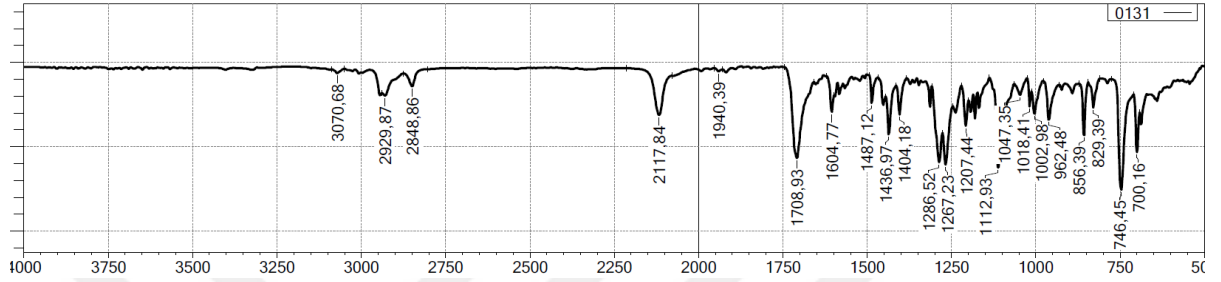
Bileşiklerin IR spektrumlarında karboksilik asit ve alkole ait O-H gerilim bantlarının gözlenmemesi ester yapısındaki Bileşik 2-4'ün oluştuğunu gösteren önemli bulgulardan biridir.

Bileşiklerin yapılarını kanıtlayan ester türevlerine ait -C=O grubunun 1708-1643 cm⁻¹ gerilimleri, 3323-3070 cm⁻¹ de gözlenen aromatik C-H gerilimi, 2927-2607 cm⁻¹ de gözlenen alifatik C-H gerilimi, 1653-1544 cm⁻¹ de gözlenen aromatik N-H gerilimi, 1286-1128 cm⁻¹ de gözlenen C-O eğilim titreşimleri literatür verilerine uygundur (153).

Ester türevlerinde alkol türevinde görülmeyen güçlü C=O gerilimi 1708-1643 cm⁻¹ de görülmüştür. Alkol türevinde gözlenen 3344 cm⁻¹ gözlenen spesifik -OH grubu piki ester türevlerinde yok olmuştur (Şekil 4.7). Ayrıca başlangıç maddesi olan 1-(2,4-diklorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etanon bileşiğinde gözlenen 1693 cm⁻¹ de güçlü C=O gerilimi, alkol türevinde gözlenmemiş ve başlangıç bileşiğinde gözlenmeyen spesifik yaygın 3344 cm⁻¹ de -OH piki gözlenmiştir. Ester türevlerinde güçlü C=O pikinin tekrar oluşması ve spesifik -OH pikinin yok olması alkol bileşiği sentezi ve ester bileşikleri sentezlerinin gerçekleştiğini kanıtlamıştır.



Bileşik 1



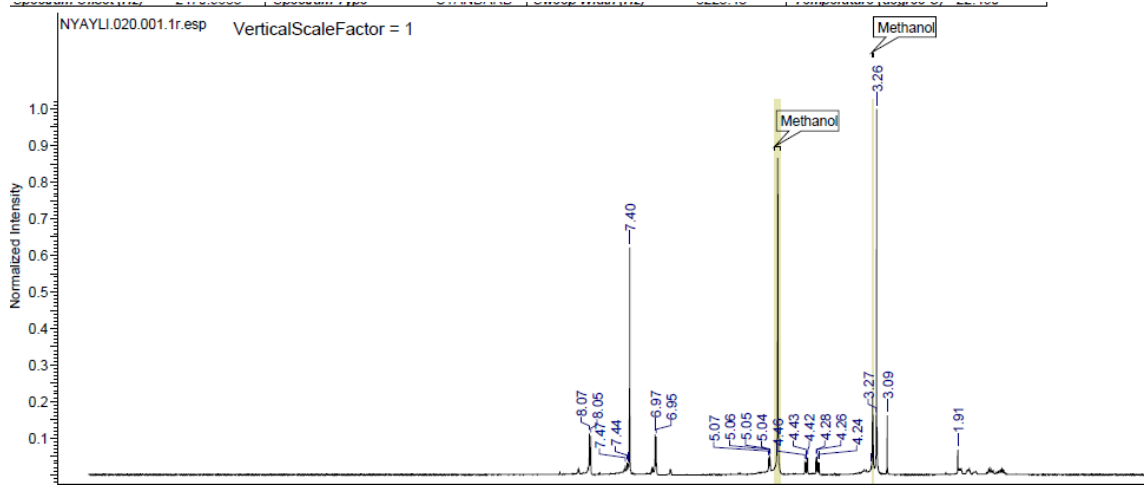
Bileşik 3

Şekil 4.7. Bileşik 1 ve Bileşik 3'ün IR spektrumları.

7.2.2. ¹H-NMR Spektrumu

Alkol türevi olan Bileşik 1'de, $-\text{CH}_2\text{-N}$ protonları 4.49 ppm'de, triazol protonlarının 7.88-8.48 ppm'de, CH-OH protonlarının 5.25 ppm'de, 2,4-diklorofenil halkasındaki protonların 6.37-7.86 ppm'de gözlenmesi literatür verileri ile uyumludur (153). Bu bileşik orijinal olmadığı için yapılan çalışmalarla kıyaslandığında da 4.28 ppm'de $-\text{CH}_2\text{-N}$ protonlarının, CH-OH protonlarının 4.59 ppm'de, OH protonlarının 4.08 ppm'de, triazol halkasının protonlarının 8.2 ppm'de, 2,4-diklorofenil halkasındaki protonlarında 7.3 -7.50 ppm'de pik verdiği bildirilmekte olup sentezlenen bileşikle uyumlu olduğu görülmektedir (65).

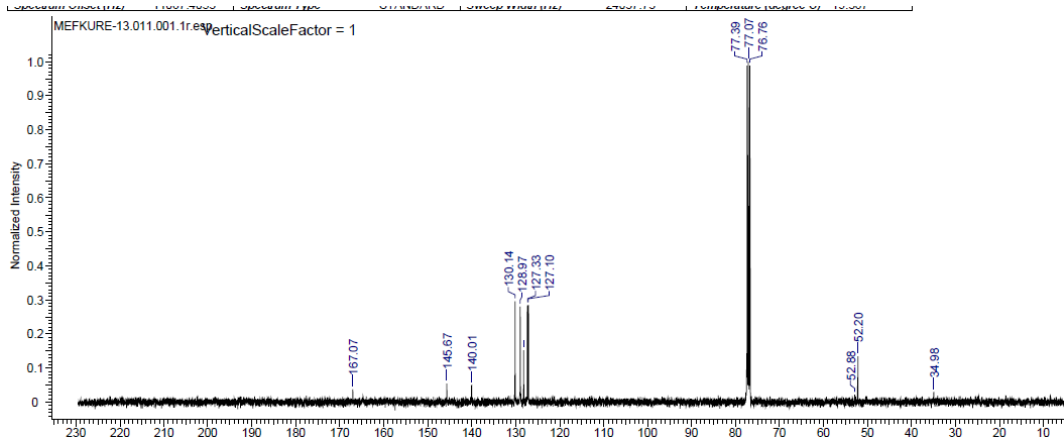
Ester türevleri olan Bileşik 2'de $\text{CH}_2\text{-N}$ protonlarının 4.24 ppm'de, Bileşik 3'de $\text{CH}_2\text{-N}$ protonlarının 3.23 ppm'de, Bileşik 4'de ise 3.24 ppm'de pik verdiği gözlenmiştir. CH-O protonlarının Bileşik 1'de 5.25 ppm'de, Bileşik 2'de 5.04 ppm'de, Bileşik 3'de 3.99 ppm'de, Bileşik 4'de 4.59 ppm'de gözlenmiştir. CH-O protonlarının daha yüksek bölgeye kaymasının alkol türevinin ester türevine dönüştüğünü kanıtlamaktadır. Sentezlediğimiz ester türevleri aromatik yapıda oldukları için alkol türevi olan Bileşik 1'de 7.86-6.86 ppm'de gözlenen proton pikleri diğer ester türevleri ile kıyaslandığında bu bölgedeki piklerin sayısının arttığı gözlenmiştir (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Bileşik 2'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

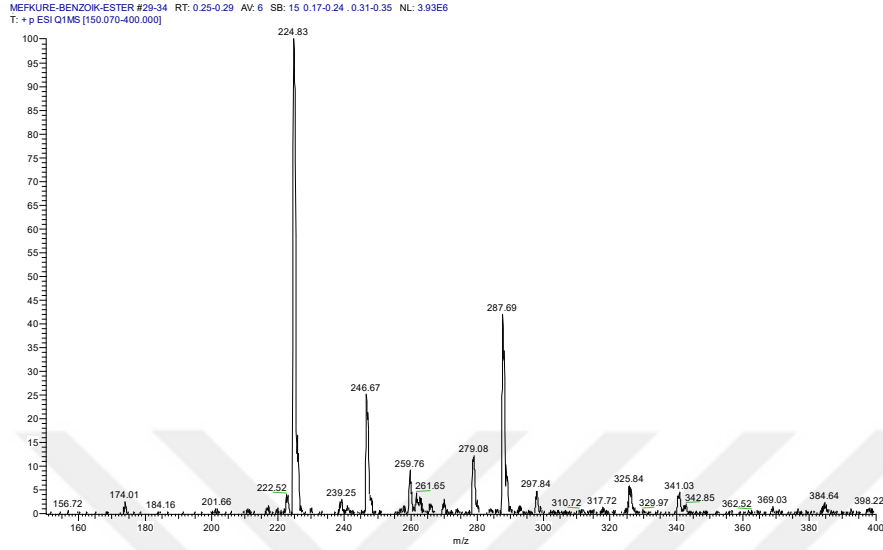
7.2.3. $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları

Bileşik 2, Bileşik 3 ve Bileşik 4 ilk defa tarafımızdan sentezlenen yeni moleküller olduğu için $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu çekilmiştir. Bileşik 3'de $\text{CH}_2\text{-N}$ karbonu 52.88 ppm'de, Bileşik 2'de 64.83 ppm, Bileşik 4'de 76.59 ppm'de gözlenmiştir. CH-O karbonu Bileşik 2'de 72.65 ppm, Bileşik 3'de 77.39 ppm, Bileşik 4'de 77.36 ppm'de gözlenmiştir. Bileşik 4'de $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$ karbonları aynı yerde 40.25 ppm'de gözlenmiştir, bundan dolayı C=O ester ve C=O keton piki de aynı yerde 157 ppm'de gözlenmiştir. Bileşik 2'de ester piki 143.98 ppm'de gözlenirken, Bileşik 3'de 167.07 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik yapısı büyük olan Bileşik 3'de ester piki en yakın bölgeye kaymıştır. Aromatik yapılar, Bileşik 2'de fenil grubunun karbon atomları 108.2, Bileşik 3'de bifenil grubunun C atomları 127.10-127.33'de, Bileşik 4'de 106.73 ppm'de gözlenmiştir. Ester piklerinin ve aromatik karbon atomlarının varlığı maddelerimizin yapısını kanıtlamaktadır (Şekil 4.9)



Şekil 4.9. Bileşik 3'ün $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

Bileşik 2'ye ait ESI+ tekniğiyle alınan kütle spektrumu örnek olarak aşağıda (Şekil 4.11) verilmiştir.



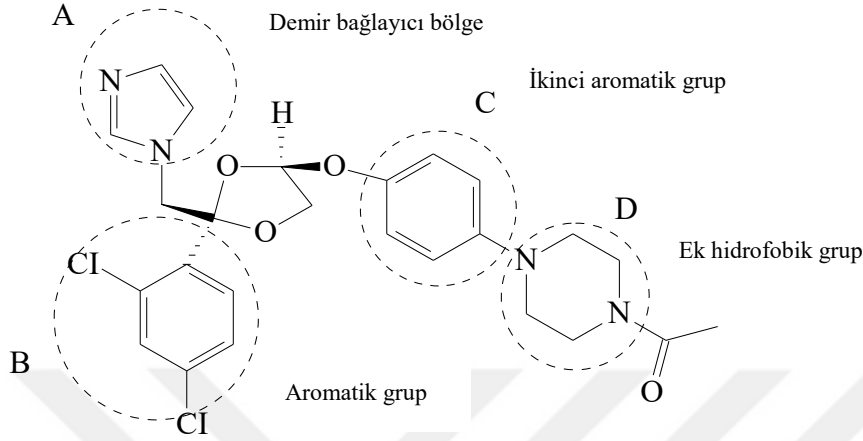
Şekil 4.11. Bileşik 2'nin LC-MS spektrumu.

7.3. Biyolojik Aktiviteler

7.3.1. Enzim inhibisyonu

İmidazol halkası ve aril grubu arasında iki karbonlu alkil zinciri bulunan eter türevlerinin dermatofitlere, candida albicans ve gram + bakterilere etkili oldukları bildirilmiştir. Aril grubunda para ve/veya orto pozisyonlarında halojen bulunmasının aktiviteyi arttırdığını açıklanmıştır (68). 2012 yılında ketokonazolün fungal enfeksiyonlara etkisi açısından önemli farmakofor yapılarının, (Şekil 3.12), değerlendirilmesi amacı ile yapılan bir çalışmada (7) 2-(1H-imidazol-1-il)-1-feniletanol türevlerinin üç adet aromatik ester serisi sentezlenmiştir. Bu çalışmanın daha önce literatürde bildirilen; i) 2-(1H-imidazol-1-il)-1-feniletanol alkil esterleri düşük antifungal etki göstermiştir ii) bifenil grubunu içeren bazı azol bileşikleri *Trypanozoma crusei* ve *T. brucei* CYP51 enzimini inhibe ederek etkili bulunmuştur iii) 2-(1H-imidazol-1-il)-1-naftalen-2-il) etanol bileşiğinin alkil ve aril esterlerinin antifungal aktivite çalışmalarında B pozisyonundaki aromatik halka bulunması etkiyi etkilememiştir iv) B pozisyonunda bulunan aril grubunun ikinci veya dördüncü pozisyonlarında bulunan halojen atomları etki için şart değildir, bilgilerinin ışığında yapıldığı açıklanmıştır, (Şekil 4.12), (7).

Bu çalışma sonucunda sentezlenen bifenil esterlerinin hepsinin özellikle levojis enansiyomerlerinin flukonazolden daha etkili ve daha az toksik olduğu ve ester grubunda bifenil grubunun varlığının etkiyi arttırdığı bildirilmiştir (7).



Şekil 4.12. Ketokonazolun fungal enfeksiyonlara karşı önemli farmakofor grupları (Vita'den, 7).

Aynı çalışmacı grubunun 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada bu türevler değişik parazitik protozoa türlerine karşı, başka türevler sentezlenerek kıyaslanmış ve yan zincirdeki aromatik halka büyüdükçe etkinin arttığı ve bu moleküllerin *T. Cruzei*'nin sterol 14-a-demetilazı inhibe ettiği ve CYP51 kavitesinin en derin segmentine bağlanıp protein kısmına hem grubunun desteğini bozarak veya CYP51 substratının kanala girişini bloke ederek etki gösterdiği bildirilmiştir (154).

Daha önceki bir çalışmada (8) 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol ester türevlerinde fenil grubundaki 4-Cl süstitüentinin aktiviteye olumlu katkı sağladığı, aromatik veya alifatik yapıli ester türevlerinin aktivitede anlamlı derecede değişiklik yapmadığı ve bu yapıdaki bileşiklerin artmış güvenli profilleri ile yeni antifungal ajanlar olarak geliştirilebileceği bildirilmiştir. Bu yapıların enzimin hidrofobik kısımları ile etkileşim sağladığı ve azot içeren aromatik halkanın CYP51 enziminde bulunan hem grubunun demir atomunu etkileyerek inhibisyon sağladığı moleküler modelleme teknikleri ile bulunmuştur (8).

Bu çalışmamızda, başka bir çalışmada (8) antifungal etkileri gözlenen 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol ve 3-benzoilpropionat türevlerinin (Bkz. Tablo 1.2) AChE enzime etkisi analiz edilmiştir. Antifungal etkili ajanlar olan azol sınıfındaki

ilaçlardan triazol halkası içeren yapıların daha güvenli ve daha etkili olduğundan ve 1,2,4-triazol halkasını içeren moleküllerin birçok etkisi olduğundan (107) ve günümüzde faz çalışmasında olan bu çalışmamızda sentezlediğimiz yapılara benzeyen moleküller olduğundan (138) dolayı bu ester türevlerinin imidazol grubu yerine 1,2,4-triazol halkası içeren aril grubu olarak 2,4-diklorofenil halkası içeren ve aromatikliğin biyolojik aktivitede önemli olduğu bilindiğinden bifenil, benzoil ve 3-benzoil propionil ester türevlerini yeni türevler olarak sentezledik. Sentezlediğimiz bu yeni bileşiklerin ve bu bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullandığımız alkol türevinin AChE ve BChE enzimine etkisini inceledik. Antifungal etki gözlenen imidazollü türevlerin (8) aktivitesi IC₅₀ değeri 1000 µM'dan daha fazla konsantrasyonlarda aktivite gösterdiği ve bu aktivitenin standart olarak kullanılan Galantamin bileşiğine göre çok düşük olduğunu gözlemledik. İlk defa bu tez çalışmasında sentezlenen üç adet yeni ester türevinde ve daha önce sentezlenmiş fakat AChE inhibitör etkinliği analiz edilmeyen alkol bileşiğinin anti-ChE aktivitesi gözlenmemiştir. Bizim bu çalışmada birçok etkisi bulunan bu yapının AChE enzim inhibisyonu etkisini denememizin nedeni;

i) 1,2,3- triazol grubu içeren büyük moleküllerin AChE enzim inhibisyonu sağladığı ve heterosiklik azot atomu içeren Takrin ve Propidium'un AChE'in PAB'ye ve AChE aktif merkeze bağlandığının bilinmesinden yola çıkarak bir çalışmacı grubu bu iki yapıyı birbirine 1,2,3-triazol halkası ile bağlamış ve AChE inhibitör etkinin arttığını bildirmesinden (127)

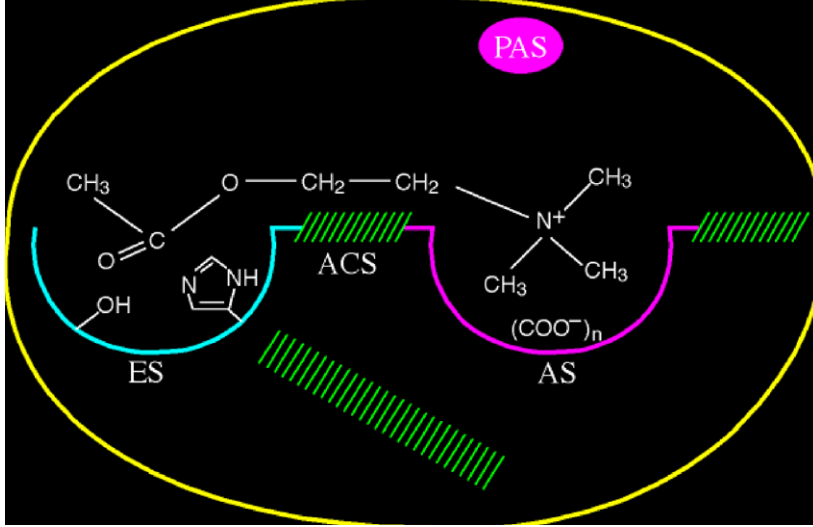
ii) Tetrahydroakridona birinci pozisyona 4-klorofenil-metil-1,2,3-triazol süstitüsüyonu ve dördüncü pozisyona metil süstitüsüyonu ile anti-AChE aktivitenin rivastigmininden daha güçlü olduğunun ve elektron çekici grupların etkiyi arttırdığının (128)

iii) Essitolaprom ilacına 1,2,4-triazol halkasının süstitüe edildiği türevlerde AChE ile etkileşmenin moleküler modelleme çalışmaları sonucu triazol halkasındaki azotun enzimin Tyr341 ile güçlü Hidrojen bağı yaptığı, izobenzofuran halkasındaki oksijen atomu ile enzimin Gly121 ile hidrojen bağı yaptığı , triazole komşu 4-klorofenil halkasının enzimin Trp286 ile hidrofobik etkileşimi olduğu ,molekülün terminal grupları olan 4-klorofenil ve 4-florofenil halkalarının sırasıyla Tyr341 ve Trp86 ile aren-aren etkileşimi gösterdiğinin (131)

iv) Yapısı sentezlediğimiz bileşiklere benzeyen ve antifungal bir tarım ilacı olan tebukonazolün (Bkz. Şekil 1.4) doza bağımlı olarak 150-300 µg/ml konsantrasyonlarda invitro ortamda AChE enzimini belirgin derecede inhibe ettiğinin bildirilmesinden (9) dolaydır.

Sentezlenen moleküllerde ve Doğan ve ark. (8) sentezlediği ester türevlerinde yan zincir olarak hidrofobik grupların enzimin hidrofobik kısımları ile etkileşerek, triazol halkasının ve/veya serbest -OH grubunun enzimin tirozin ve glisin rezidüleri ile H bağları yaparak, 2,4,-diklorofenil türevi ve 4-klorofenil halkalarının hem hidrofobik hem de elektron çekici özelliklerinden dolayı, etki gösterebileceği düşünülmekteydi. Eğer anlamlı derecede etki gözlenseydi imidazol ve triazol halkalarının etkiye katkısı ve elektronegativitenin artması ile nasıl değişiklik olduğu yorumlanacaktı. Fakat sonuçlara göre bileşiklerimiz beklenen etkiyi göstermemiş olup aril(alkil)azol yapısında imidazol halkasının bulunması 1,2,4-triazol halkasına göre etkiyi arttırmıştır. Bunu nedeni enzimin aktif bölgesinde bulunan Ser203, His447, Glu334 aminoasitleri ve aktif bölgenin boğazında bulunan PAB ile etkileşmemiş olmasından olabilir. Moleküldeki aromatik grupların fazla olması sterik engeli arttırdığından moleküllerin enzimin aktif bölge yarığında geçemeyip bu yarığın duvarlarındaki 14 adet aromatik rezidü ile etkileşmesini engellemiş olabilir (Resim 1.1). Bu sonuçlara göre bu ana yapıyı taşıyan moleküllerin antibakteriyel, antifungal etkileri olmasına rağmen birçok molekül tarafından etkilenen AChE enzime karşı 1,2,4-triazol türevleri aktivite göstermemiştir. İmidazol türevleri ise çok düşük aktivite göstermiştir fakat bu aktivite anlamlı değildir. Alkol türevinin ve ester türevlerinin aktivitelerinin çok az gözlenmesi veya gözlenmemesi, bu bileşiklerdeki iki aromatik halkanın yapıya sterik engel oluşturarak enzimle etkileşimi engellediğini düşündürmüştür

AChE enzim aktivitesi için bu ana yapıyı taşıyan bileşiklerin değişik modifikasyonlarının sentezlenip denenmesi anlamlı bir çalışma olmayacak olup, bu ana yapıyı taşıyan bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel etkilerini araştırmanın anlamlı olacağı düşünülmektedir. AChE etki için yan zincirde alkil zinciri bulunan ester türevlerinin denenip enzim ile etkileşmenin artırılabilceği de düşünülebilir.



Resim 1.1. AChE enzimi ve ACh etkileşmesi (Dvir'den, 155). ES: Esteratik bölge, AS: Anyonik substrat bağlayıcı bölge, ACS: Aromatik katyon bağlayıcı bölge PAS: Periferik anyonik bağlayıcı bölge. Histaminin İmidazol bölgesi ve Serinin OH bölgesi. Çizgili yerler hidrofobik etkileşmelerin olacağı bölgelerdir.

7.3.2. Antioksidan Aktivite

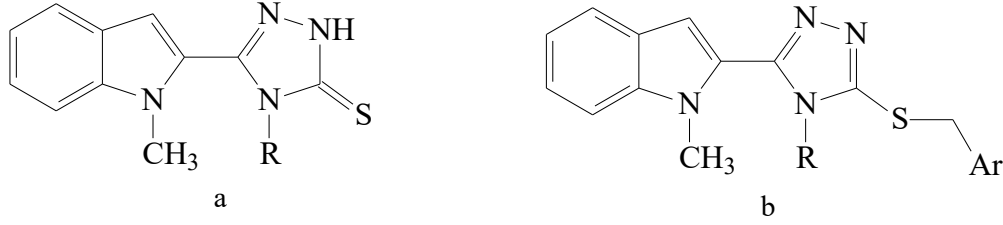
Reaktif oksijen türleri (ROS) organizmada normal şartlar altında oluşan ve fizyolojik önemi olan birçok biyolojik reaksiyona katılır. Fizyolojik koşullarda ROS üretimi ile doğal antioksidan sistemler arasında bir denge vardır. Oksidatif stres ROS oluşumu çok arttığında görülür ve inflamasyon, diyabet, genotoksisite ve kanser gibi birçok patofizyolojik anomalilere neden olur. Antioksidanlarla tedavi bu durumlar için umut verici bir terapötik yaklaşımdır. Bu nedenle son zamanlarda yeni ve etkili antioksidan bileşiklerin geliştirilmesi için çalışmalar sürmektedir (156). Tablo 5.2'de hayvan ve bitki organizmasında oluşan ROS lar, özellikleri, rekativiteleri, üretim yeri ve detoksifiye edilme şekillleri özetlenmiştir (157).

Tablo 5.2. ROS'ların özellikleri (Mittler'den, 157).

ROS	Yarılanma ömrü	Göç etme uzaklığı	Aktivite şekli	Üretim yeri	Süpürücü sistemleri
Süperoksit (O₂⁻)	1-4 µs	30 nm	Fe-S proteinleriyle etkileşir. H ₂ O ₂ ile oksidasyon-redüksiyon	Apoplast, kloroplast, mitokondri, peroksizomlar, elektron transfer zincirleri	SOD, flavanoidler, askorbat
OH radikali	1 ns	1 nm	DNA, RNA, lipidler, proteinler gibi birçok biyomolekül ile reaktivite	Fenton reaksiyonu, (H ₂ O ₂ ve demir)	Flavanoidler, prolin, şeker, askorbat
H₂O₂	> 1 ms	> 1 µm	proteinlerin sistein ve metyonin rezidülerine hücum eder. Hem proteinleri ve DNA ile reaksiyona girer.	Peroksizomlar, mitokondri, sitozoli apoplast	Askorbat peroksidaz, CAT, GPx, peroksidaz, peroksiredoksi, askorbat, glutatyon
Singlet oksijen (¹O₂)	1-4 µs	30 nm	Lipitleri, proteinleri (Trp, His, Tyr, Met, Cys rezidüleri), DNA'nın G rezidülerini oksitler	Membranlar, kloroplastlar, çekirdek	Karotenoidler, alfa-tokoferol,

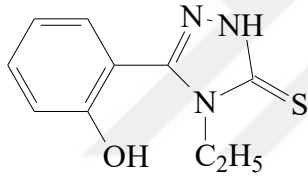
Bir çalışmada 2-sübstitüe indol yapısı içeren bileşiklerin biyolojik sistemlerde antioksidan etkiyi arttırdığı bildirilmiştir (158). N-sübstitüe indol ester türevlerinin süperoksit radikaline karşı güçlü antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (159). Ayrıca 2-fenil-indol türevlerinin lipid peroksidasyonunu inhibe edici etkisinin bütilhidroksitoluen kadar fazla olduğu ve elektron çekici grupların süstitüsyonunun antioksidan etkiyi arttırdığı açıklanmıştır (160). 1,2,4-triazol içeren indol türevlerinin iskemik myokardın oksidatif hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu ve süperoksit anyonunu ve hidroksil radikalini süpürdüğü bildirilmiştir (161). İndol yapısının antioksidan etkisi olduğu ve 1,2,4-triazol halkasının birçok biyolojik aktivitesi olduğu bilindiğinden bu halkaların süstitüe olduğu bileşikler sentezlenmiş ve DPPH yöntemi ile antioksidan aktivite tayini yapılmıştır. 18 adet bileşikten serbest 1,2,4-triazol-5(4*H*)-tion halkası taşıyan bileşiklerin güçlü antioksidan etkisi olduğu halde, (Şekil 4.13.: a), bu yapıdaki 1,2,4-triazol halkasına bağlı S atomuna aril grubunun süstitüe edildiği bileşiklerden sadece S-benzil grubuna p-

OCF₃ süstitüsyonlu bileşigin (Şekil 4.13.: b)orta derecede antioksidan etki gösterdiği diğer bileşiklerin anlamlı derece aktivite göstermediği açıklanmıştır (156).



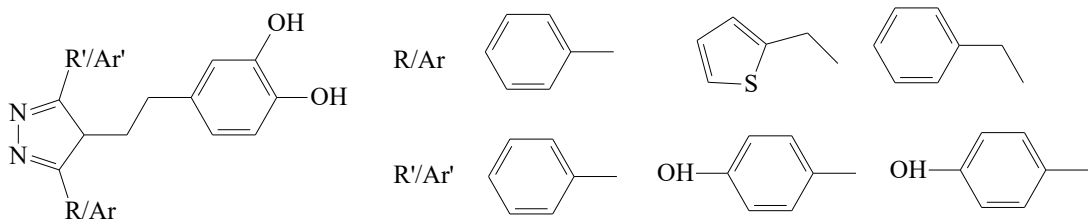
Şekil 4.13. Antioksidan etki gözlenen indol-triazol bileşikleri (Baytaş'dan, 156).

Başka bir çalışmada (162) 4-etil-5-(2-hidroksifenil)-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tion, (Şekil 4.14), bileşiginin antioksidan aktivitesi değerlendirilmiş ve DPPH radikalini süpürücü aktivitesi askorbik asitle kıyaslandığında anlamlı derecede aktif olduğu bildirilmiştir. Bunun genel yapısında bulunan fenolik hidroksil grubunun hidrojen verici aktivitesi ile mümkün olduğu açıklanmıştır (162).



Şekil 4.14. Antioksidan etkili 1,2,4-triazol türevi bileşik (Koparir'dan, 162).

Başka bir çalışmada 4-(2,3-diaril-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)etil)benzen-1,2-diol bileşiklerinin antioksidan aktivitesi DPPH radikalini süpürme testi ile analiz edilmiş ve üç adet türevin, (Şekil 4.15), yüksek derecede antioksidan etkili olduğu bildirilmiştir (163).



Şekil 4.15. Antioksidan etkili 1,2,4-triazol türevi bileşikler (Sancak'dan, 163).

Bu çalışmalardan 1,2,4-triazol halkası içeren bileşiklerin antioksidan etkileri araştırıldığında, yapıdaki 1,2,4-triazol halkasına süstitüe aromatik grupların varlığında

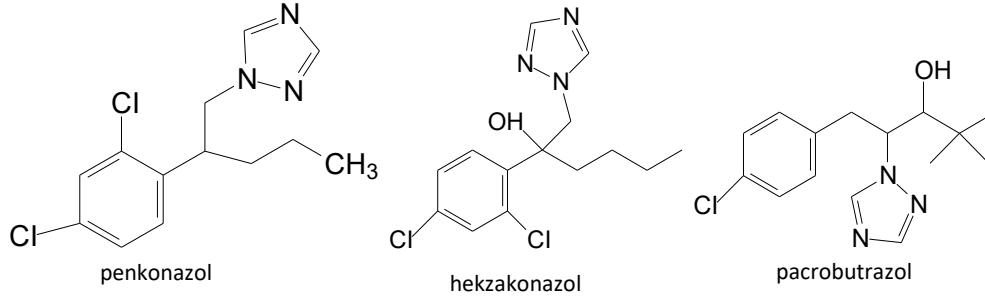
ve molekülde fenolik –OH grubunun varlığında antioksidan etkinin daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Bu tezde sentezlediğimiz bileşiklerde DPPH ve FRAP metodlarına göre antioksidan etki gözlenmemiştir. Önceki çalışmada sentezlenen ve antimikrobiyal etkili bulunan imidazol türevi bileşiklerde (Bkz. Tablo 1.2) DPPH metoduna göre aktivite çok düşük gözlenmiş olup FRAP metoduna göre antioksidan etki gözlenmemiştir. Bunun nedeni bileşiklerde 1,2,4-triazol halkası ile diğer aromatik yapıların arasında alkil zinciri bulunması, bununla beraber üç adet alkol türevinde bulunan –OH grubunun alkil zincirine süstitüe olması ve molekülde hiç fenolik –OH grubu bulunmaması olabilir.

Son yıllarda ROS'ların antifungal etkili azol grubu bileşiklerin etki mekanizmasında yeri olduğu ileri sürülmektedir (164). Fakat bu olası mekanizma tam olarak anlaşılammış olup azol grubundan özellikle triazol ve klorofenil halkaları taşıyan yapısı sentezlenen bileşiklere benzeyen flukonazol (Bkz. Şekil 1.1) tarafından ROS oluşumu hala araştırılmaktadır (165). *Candida glabrata* türünde flukonazol tarafından ROS oluşumunu ve oksidatif stres cevabını anlamak için; bir çalışmacı grubu flukonazola duyarlı ve flukonazole rezistan *C. glabrata* türlerinde flukonazolun indüklediği ROS oluşumunu ve antioksidan savunma sistemlerini belirlemişlerdir. Ayrıca bu türlerde flukonazolun subinhibitör konsantrasyonlarda proteinler, lipitler ve nükleik asitlerde oksidatif hasara neden olup olmadığını araştırmışlardır. Sonuç olarak *C. glabrata*'da organik peroksitlerin ve O₂· oluşumunun flukonazolun antifungal mekanizmasında rol oynayabileceği bildirilmiştir. Ayrıca *C. glabrata* da ROS'lara karşı oluşan antioksidan cevabın patojenite ile ilişkili olabileceği ve bu cevabın inhibisyonunun patojenik türlerin virülensini zayıflatabileceği ve antifungal etkili geniş spektrumlu yeni bileşikler için önemli bir mekanizma olabileceği açıklanmıştır (165).

Organizmada antioksidan etki gösteren antimikrobiyal ajanlar *C. glabrata* türünün o ajana karşı duyarlılığını arttırabilir. Fakat önceki çalışmada (8) sentezlenen ve *C. glabrata* türüne karşı antifungal etki gösteren bileşiklerde DPPH ve FRAP metoduna göre anlamlı derecede antioksidan aktivite gözlenmemiştir. Bu ana yapıdaki elektronegativiteyi arttırmamızın ve imidazol halkasını 1,2,4-triazol halkası ile yer değiştirmemizin antioksidan aktiviteye katkı sağlamadığı hatta azalttığı gözlenmiştir.

Başka bir çalışmada yapısı bu tez çalışmasında ilk defa sentezlenen ester türevlerine benzeyen, Penkonazol (Şekil 4.16) isimli antifungal etkili tarım ilacının hem tuz-stresi

altındaki hemde stressiz olan *Mentha pulegium L* bitkisinde organlarda oluşan malondialdehit düzeylerini düşürdüğü, antioksidan enzimleri indüklediği ve bu sonuçlara göre penkonazolun stres altındaki *M. Pulegium* bitkilerinde antioksidan sistemleri arttırdığı ve sinyal fonksiyonu için H₂O₂ düzeyini regüle ettiği bildirilmiştir (166).



Şekil 4.16. Penkonazol, hekzakonazol, pacrobutrazol kimyasal formülleri.

Bu çalışmaya göre bu ana yapıyı taşıyan bir molekülün daha stres altında olan bir organizmada antioksidan sistemleri arttırdığını görmekteyiz. Bu çalışmalara benzer başka bir çalışmada (167) triadimefon (Bkz. Şekil 2.105) ve hekzakonazolun (Bkz. Şekil 4.16) düşük konsantrasyonlarda *Solenostemon rotundifolius* gibi yemeklik bitkilerde enzimatik ve non-enzimatik antioksidan süreçleri arttırdığı bildirilmiştir (167). Yapısı bu gruba benzeyen bileşiklerden propiokonazol (Bkz. Şekil 2.105) uygulanan *Vigna* bitkilerinde askorbat peroksidaz, SOD, CAT aktivitelerinin arttığı (168) ve pacrobutrazol (Bkz. Şekil 4.16) uygulanan bitkilerin ROS'ları detoksifiye eden daha etkili serbest radikal süpürücü sisteminin olduğu bildirilmiştir (169). Bu çalışmalardan bu ana yapıyı içeren bileşiklerin kendisinin organizmada antioksidan etki göstermeyip, mevcut antioksidan sistemleri *in vivo* ortamda aktive ettiğini görmekteyiz. Biz *in vitro* ortamda aktivite araştırdığımız için aktivite gözlenmemiş olabilir.

Enfeksiyon sürecinde organizmanın savunma mekanizmalarının uyarılması ile serbest radikallerin oluştuğu bilinmektedir. Bu nedenle hem antioksidan hemde antimikrobiyal etkisi olan bileşikler enfeksiyon hastalıklarında daha etkili olabilirler.

Enfeksiyon hastalıklarında antioksidanların mikroorganizmalara etkisini ve antibakteriyellerin mikroorganizmalara duyarlılıklarına ve dirençlerine antioksidanların etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur (170, 171,172, 173).

Triazol grubu antifungal olan flukonazol ve itrakonazolun antioksidan etki gösteren bir bileşik olan propil gallat ile kombinasyonunun *in vitro* ortamda *C. glabrata*

uygulanmasının bu moleküllerin bu türe karşı MIC -minimum inhibitör konsantrasyon-değerini anlamlı derece azalttığı bildirilmiştir (174). İmidazol grubu antifungal olan mikonazol, ketokonazol ve ekonazolun propil gallat ile kombinasyonu da bu türe karşı aynı etkiyi göstermiştir (175). Bu etkilerin sebebi antioksidanın sitokrom P450 enzim sistemi ile etkileşip antimikrobiyal ilacın bu enzime penetrasyonunu arttırması ile açıklanmıştır (174, 175). Bu çalışmalara göre organizmada hem antioksidan hemde antifungal etkili moleküllerin geliştirilmesi moleküllerin mikrop duyarlılığını arttırabilir.

Başka bir çalışmada mikroorganizmaların anti-bakteriyel preparatlara karşı duyarlılığına antioksidanların etkisinin mikroorganizmaların solunum tipiyle bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu görüşe göre antioksidanların etkisiyle ortamdaki oksijenin konsantrasyonu azalır. Sonuçta zorunlu aerob olan mikroorganizmaların artışları antibakteriyellere karşı duyarlılığını arttırabileceği ve mikroorganizmanın solunum tipine göre anaerobiyozaya gidildikçe antioksidanların katılımıyla mikroorganizmanın miktarının artacağı ve antibiyotiklere duyarlılığı azaltabileceği; özetle etkenin solunum tipi dikkate alınarak antioksidanların uygulanması ile başarılı sonuçlar elde edilebileceği açıklanmıştır (176).

Önceki çalışmada (8) sentezlenen bileşikler DPPH metoduna göre çok düşük antioksidan aktivite gösterirken, FRAP metoduna göre antioksidan etki göstermemiştir. Bu tez çalışmamızda sentezlediğimiz bileşikler invitro ortamda DPPH ve FRAP metoduna göre antioksidan etki göstermemiştir. Hem antioksidan hemde antimikrobiyal etkili bileşikler sentezlenebilirse ve bunların sadece antimikrobiyal etkili bileşiklerle antimikrobiyal etkisi karşılaştırılırsa daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Bizim bu tez çalışmamızda sentezlediğimiz bileşiklerde; i) 1,2,4-triazol halkasına aromatik sübstitüentli yapılar ii) ester grubunda aromatik olmayan yapılar iii) alkol türevimizde alkil zincirinde bulunan –OH grubu yerine fenolik –OH grubu sübstitüsyonu iv) birinci pozisyondaki 2,4-diklorofenil (aril) grubu hidroksifenil olsaydı antioksidan etki gözlenebilirdi.

7.4. Sonuç ve Öneriler

Biri literatürde kayıtlı alkol türevi, diğer üçü ester türevi yeni bileşikler olmak üzere dört bileşik sentezi yapılarak, daha önce değerlendirilmeyen biyolojik aktivitelerine bakılmıştır. Yapılarına baktığımızda triazol halkasının, ara zincirde oksijenli fonksiyonel grubun ve halojenli aromatik halkanın olduğu görülmektedir. Antioksidan aktivite için yapıda hidroksil veya halojenli sübstitüe bulunmasının olumlu olduğu bilinmektedir. Ancak bileşiklerimizdeki iki aromatik halkanın yapı için sterik engel oluşturmuş, olabileceği bu yüzden aktif bulunmadığı düşünülmüştür.

Ayrıca daha önce sentezlenmiş ve antifungal/antikonvülsan aktiviteleri tespit edilmiş olan 1-fenil/1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol ve bunların ester türevi bileşiklerin (8) enzim inhibisyonu ve antioksidan aktiviteleri daha önce incelenmemiştir. Bu çalışmadaki bileşikler, bizim bileşiklerimizdeki triazol halkası yerine imidazol halkası, 2,4-diklorofenil halkası yerine fenil ve 4-klorofenil halkası taşımaktadır. Biz de bu tez çalışması kapsamında karşılaştırma yapabilmek için alkol türevi ve 3-benzoil propionik asit ester türevleri bileşiklerinin aktivitelerini inceledik. Aktivitenin çok düşük bulunması veya gözlenmemesi, tez bileşiklerimiz için kurduğumuz hipotezi (sterik engel) güçlendirmiştir.

Sonuç olarak, literatürde kayıtlı ancak enzim inhibisyonu ve antioksidan aktivitesi incelenmemiş alkol türevi olan 2-(1*H*-triazol-1-il)-(2,4-diklorofenil)etanol (Bileşik **1**) ve bu bileşiğin ester türevleri yeni üç türev (Bileşik **2**, **3** ve **4**) sentezlenmiş ve yapıları spektral verilerle kanıtlanmıştır. AChH ve BChE enzim inhibisyonu ve antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiş ve aktivite gözlenmemiştir.

Alkol türevlerinin ve daha apolar hale gelen ester türevlerinin hem AChE, BChE enzim inhibisyonları aktivitelerinin olmaması, hem de antioksidan aktivite göstermemeleri yapıların uzaysal konumlarının araştırılması gerektiğini düşündürmüştür.

Bileşiklerin ester sentezlerinde aromatik halka içeren asitler ile çalışıldığından, alkil ve arilalkil asit türevleri denenerek, sterik engelin kısmen azaltılmasının aktiviteye etkisi araştırılabilir.

Aril/alkil/arilalkil asitlerle farklı ester türevleri de sentezlenerek istatistiksel olarak anlamlı sayıda bileşik elde edildiğinde aril(alkil)azol türevlerinde beklenen antikonvülsan ve antifungal/antimikrobiyal aktiviteleri de değerlendirilebilir.

8. KAYNAKLAR

1. Potts KT (1960). The chemistry of 1,2,4-triazoles. Department of organic chemistry. University of Adelaide, Adelaide, Australia.
2. Yu S, Chai X, Hu H, Yan Y, Guan Z, Zou Y, Sun Q, Wu Q (2010). Synthesis and antifungal evaluation of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14 α -demethylase. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45: 4435-4445.
3. Coppola G. (2011). Update on rufinamide in childhood epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 7: 399-407.
4. Karakurt A, Dalkara S, Özalp M, Özbey S, Kendi E, Stables JP (2001). Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry* 36: 421-433.
5. Calıs U, Dalkara S, Ertan M, Sunal R (1988). The significance of the imidazole ring in anticonvulsant activity of (arylalkyl)imidazoles. *Archiv Der Pharmazie* 321: 841-846.
6. Karakurt A, Aytemir MD, Stables JP, Ozalp, M, Kaynak FB, Ozbey S, Dalkara S (2006). Synthesis of some oxime ether derivatives of 1-(2-naphthyl)-2(1,2,4-triazol-1-yl)ethanone and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Archiv Der Pharmazie* 339: 513-520.
7. Vita DD, Scipiona L, Tortorella S, Mellini P, Rienzo BD, Simonetti G, D'auria D, Panella S, Cirilli R, Santo RD, Palamara AT (2012). Synthesis and antifungal activity of a new series of 2-(1*H* -imidazol-1-il)-1-phenylethanol derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 49:334-342.
8. Dogan IS, Sarac S, Sari S, Kart D, Gokhan SE, Vural, I, Dalkara S (2017). Newazole derivatives showing antimicrobial effects and their mechanism of antifungal activity by molecular modeling studies. *European Journal of Medicinal Chemistry* 127: 124-138.

9. Kolesarova V, Sinko G, Sivikova K, Dianovsky J (2013). Invitro inhibition of blood cholinesterase activities from cattle by triazole fungicides. *International Journal of Cytology, Cytosystematic and Cytogenetics* 66: 436-350.
10. Verma A, Joshi S, Singh D (2013). Imidazole: Having versatile biological activities. *Journal of Chemistry*. Hindawi Publishing Corporation. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/329412>
11. Sahu JK, Ganguly S, Kaushik A (2013). Triazoles: A valuable insight into recent developments and biological activities. *Chinese Journal of Natural Medicines* 11: 456-465.
12. Quin LD, Tyrell JA (2010). *Fundamentals of heterocyclic chemistry: Importance in nature and in the synthesis of pharmaceuticals*. John Wiley & Sons. 1-5.
13. American Chemical Society (1984). *Ring systems handbook*. Chemical Abstracts. Columbus, Ohio. p:2.
14. Lipkus H, Yuan Q, Kucas KA, Funk SA, Bartelt III WF, Schenck RJ, Trippe AJ (2008). Structural diversity of organic chemistry. A scaffold analysis of the CAS registry. *Journal of Organic Chemistry* 73: 4443-51.
15. Pizzarello S, Huang Y, Becker L, Poreda RJ, Nieman RA, Cooper G, Williams M (2001). The Organic Content of the Tagish Lake Meteorite. *Science* 293: 2236-2239.
16. Eicher T, Hauptmann S, Speicher A (2012). *The chemistry of heterocycles: Structure, reactions, synthesis and application*. Wiley-VCH Verlag: p:3.
17. Begtrup M, Larsen P (1990). Alkylation, Acylation and Silylation of Azoles. *Acta Chemica Scandinavica* 44: 1050-1057
18. Eicher T, Hauptmann S, Speicher A (2012). *The chemistry of heterocycles: Structure, reactions, synthesis and application*. Wiley-VCH Verlag: p:217-229
19. Joule J, Mills K (2010). *Heterocyclic Chemistry 5th Edition*. Blackwell Publishing Ltd. United Kingdom: p:462

20. Begtrup M, (1975). Azolium anions and their reactions with electrophilic reagents. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 9: 334.
21. Zifcsak CA, Hlasta D (2005). Synthesis of 2-(α -substituted-amidoalkyl)-imidazoles. *Tetrahedron Letters* 46: 4789-4792.
22. Ruggli P, Ratti R, Henzi E (1929). Über Benzoylderivate des Diamino-äthylens und ihre Umwandlung in Imidazolone. (I. Mitteilung über Imidazol-Spaltungsprodukte). *Helvetica Chimica Acta* 12: 332-361.
23. Iddon B, Ngochindo RI (1994). Synthesis and reactions of lithiated monocyclic azoles containing two or more hetero-atoms part iv: imidazoles. *Heterocycles* 38: 2487-2568.
24. Bellina F, Cauteruccio S, Fiore AD, Rossi R (2008). Regioselective synthesis of 4,5-diaryl-1-methyl-1H-imidazoles including highly cytotoxic derivatives by Pd-catalyzed direct C-5 arylation of 1-methyl-1H-imidazole with aryl bromides. *European Journal of Organic Chemistry* 32: 5436-5445.
25. Zhu Y, Shi Y, Wei Y (2010). Simple synthesis mannich bases as ligands in Cu-catalyzed N-arylation of imidazoles in water. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly* 141: 1009-1013.
26. Suresh P, Pitchumani K (2008). Per-6-amino- β -cyclodextrin as an efficient supramolecular ligand and host for Cu(II)-catalyzed N-arylation of imidazole with aryl-bromides. *The Journal of Organic Chemistry* 73: 9121-9124.
27. Nielsen K, Sotofte I, Johansen H (1993). Bonding in 1,2,3-triazoles VII. Effects of N-substitution. Ab initio calculations on model systems. *Acta Chemica Scandinavica* 47: 943-949.
28. Eicher T, Hauptmann S, Speicher A (2012). *The chemistry of heterocycles: Structure, reactions, synthesis and application*. Wiley-VCH Verlag. p:258-264.

29. Albert A, Taylor PJ, (1989). The tautomerism of 1,2,3-triazole in aqueous solution. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 2* 11: 1903-1905.
30. Ackermann, Vicente R, Born R (2008). Palladium-catalyzed direct arylations of 1,2,3-triazoles with aryl chlorides using conventional heating. *Advanced Synthesis and Catalysis* 350: 741-748.
31. Eicher T, Hauptmann S, Speicher A (2012). *The chemistry of heterocycles: Structure, reactions, synthesis and application*. Wiley-VCH Verlag. p:268-273.
32. Balasubramanian M, Keay JG, Scriven EFV, Shobana N (1994). Approches to the synthesis of 1-substituted 1,2,4-triazoles. *Heterocycles* 37: 1951-1975.
33. Rostamizadeh S, Tajik H, Yazdanfarahi S (2003). Solid State Synthesis of 1,2,4-Triazoles Under Microwave Irradiation. *Synthetic Communications* 33: 113-117
34. Yeung K, Farkas ME, Kadow JF, Meanwel NA (2005). A base-catalyzed, direct synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles from nitriles and hydrazides. *Tetrahedron Letters* 46: 3429-3432.
35. Su W, Yang D, Li J (2005). Novel Process for Synthesis of 1,2,4-Triazoles: Ytterbium triflate-catalyzed cyclization of hydrazonyl chlorides with nitriles. *Synthetic Communications* 35: 1435-1440
36. Stocks MJ, Cheshire DR, Reynolds R (2004). Efficient end regiospecific one-pot synthesis of substituted 1,2,4-triazoles. *Organic Letters* 6: 2969-2971.
37. Koziara A, Barbara M, Piotri M, Bogdan S, Andzej Z (1981). Examination of by-products formed upon reacting trialkyl phosphites with 2,4-dichlorophenacylidene bromide as a mechanistic probe of the Perkow reaction. *Polish Journal of Chemistry* 55: 399-409.
38. Santamaria A, Manas MM, Pleixats R (2007). Studies on the synthesis of 3-substituted benzo[b]furanes by intramolecular S_NAr on 2-(2'-fluoroaryl)-2-(1-azolylmethyl)oxiranes. *Arkivoc* (iv): 234-250.

39. Rotstein DM, Kertesz DJ, Walker KAM, Swinney DC (1992). Stereoisomers of ketoconazole: preparation and biological activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 35: 2818-2825.
40. Yurttaş L, Özkay Y, Duran M, Zitoni GT, Özdemir A, Cantürk Z, Küçükoğlu K, Kaplancıklı ZA (2017). Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new dithiocarbamate derivatives bearing thiazole/benzothiazole rings. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and The Related Elements* 191: 1166-1173
41. Ruan Y, Jin L, He J, Yang S, Bhadury PS, He M, Wang Z, Song B (2011). Synthesis and antifungal activity of new 1-(2,4-dichlorophenyl)-3-aryl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-2-en-1-one derivatives. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 5: 602-607.
42. Hill BGA, Kropa EL (1933). Some halogenated pinacolones. *Contribution from the hall laboratory of chemistry, Wesleyan University* 55: 2509-2512.
43. Yadav R, Kaur A, Yadav D, Paliwal S (2012). Synthesis and antimicrobial activity of some newer biphenyl imidazo [2,1-B] [1,3,4]thiadiazole derivatives. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences* 1: 57-62.
44. Yang Y, Zhang Y, Yang LY, Zhao L, Si L, Zhang H, Liu Q, Zhou J (2017). Discovery of imidazopyridine derivatives as novel c-Met kinase inhibitors: Synthesis, SAR study, and biological activity. *Bioorganic Chemistry* 70: 126-132.
45. Pericherla K, Khedar P, Khungar B, Kumar A (2012). Click chemistry inspired structural modification of azole antifungal agents to synthesize novel 'drug like' molecules. *Tetrahedron Letters* 53: 6761-6764.
46. Khedar P, Pericherla K, Singh RP, Jha PN, Kumar A (2015). Click chemistry inspired synthesis of piperazine-triazole derivatives and evaluation of their antimicrobial activities. *Medicinal Chemistry Research* 24: 3117-3126.
47. Chundawat TS, Kumari P, Sharma N, Bhagat S (2016). Strategic synthesis and in vitro antimicrobial evaluation of novel difluoromethylated 1-(1,3-diphenyl-1H-

pyrazol-4-yl)-3, 3-difluoro-1,3-dihydro-indol-2-ones. *Medicinal Chemistry Research* 25: 2335-2348.

48. Ito S, Umehara M, Hanada A, Yamaguchi S, Asami T (2013). Tebuconazole derivatives are potent inhibitors of strigolactone biosynthesis. *Journal of Pesticide Science* 38: 147-151.

49. Roman G, Vlahakis JZ, Vukomanovic D, Nakatsu K, Szarek WA (2010). Heme oxygenase inhibition by 1-aryl-2-(1H-imidazol-1-yl/1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanones and their derivatives. *ChemMedChem* 5: 1541-1555.

50. Yamada K, Yoshizawa Y, Oh K (2012). Synthesis of 2RS,4RS-1-[2-phenyl-4-[2-(2-trifluoromethoxy-phenoxy)-ethyl]-1,3-dioxolan-2-yl-methyl]-1H-1,2,4-triazole derivatives as potent inhibitors of brassinosteroid synthesis. *Molecules* 17: 4460-4473.

51. Wang Y, Damu GLV, Lv JS, Geng RX, Yang DC, Zhou CH (2012). Design, synthesis and evaluation of clinafloxacin triazole hybrids as a new type of antibacterial and antifungal agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 22: 5363-5366.

52. Liang-Zhong X, Wei-Hua L, Guo-Dung S, Kai L, Hua-SHUANG Y, Rong-Bao H (2005). Synthesis, structure and biological activities of novel triazole compounds containing 2-methylenethiazolidine ring. *Chinese Journal of Chemistry* 23: 1449-1452.

53. Santagada V, Perissutti E, Caliendo G (2002). The application of microwave irradiation as new convenient synthetic procedure in drug discovery. *Current Medicinal Chemistry* 9: 1251-1283.

54. Loupy A, Perreux L, Liagre M, Burle K, Moneuse M (2001). Reactivity and selectivity under microwaves in organic chemistry. Relation with medium effects and reaction mechanisms. *Pure and Applied Chemistry* 73: 161-166.

55. Perez ER, Loupy A, Liagre M, Plepis AMG, Cordeiro PJ (2003). Clean and efficient microwave-solvent-free synthesis of 1-(2',4'-dichlorophenacyl) azoles. *Tetrahedron Letters* 59: 865-870.

56. Lebouvier N, Giraud F, Corbin T, Na YM, Baut GL, Marchand P, Borgne ML (2006). Efficient microwave-assisted synthesis of 1-(1H-Indol-1-yl)-2-phenyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-ols as antifungal agents. *Tetrahedron Letters* 47: 6479-6483.
57. Giraud F, Loge C, Pagniez F, Crepin D, Pape PL, Borgne ML (2008). Design, synthesis, and evaluation of 1-(*N*-benzylamino)-2-phenyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ols as antifungal agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 18: 1820-1824.
58. Astleford BA, Goe GL, Keay JG, Scriven EFV (1988). Synthesis of 1-alkyl-1,2,4-triazoles: a new one-pot regioselective procedure. *Journal of Organic Chemistry* 54: 731-732.
59. Hashemi SM, Badali H, Faramarzi MA, Samadi N, Afsarian MH, Irannejad H, Emami S (2015). Novel triazole alcohol antifungals derived from fluconazole design, synthesis, and biological activity. *Molecular Diversity* 19: 15-27.
60. Shrestha S, Garzan A, Garneau-Tsodikova S (2017). Novel alkylated azoles as potent antifungals. *European Journal of Medicinal Chemistry* 133: 309-318.
61. Cleophax M, Liagre M, Loupy A, Petit A (2000). Application of focused microwaves to the scale-up of solvent-free organic reactions. *Organic Process Research and Development* 4: 498-504.
62. Röhrig UF, Majjigapu SR, Chambon M, Bron S, Pilotte L, Colau D, Eynde BJV, Turcatti G, Vogel P, Zoete V, Michielin O (2014). Detailed analysis and follow-up studies of a high-throughput screening for indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* 84: 284-301.
63. Li B, Zhang D, Zhang Y, Jiang D, Li S, Lei W, Wang H, Lin F (2016). Synthesis and evaluation of novel benzene-ethanol bearing 1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Medicinal Chemistry Research* 26: 44-51.

64. Kramer W, Timmler H, Buchel KH, Brandes W, Frohberger PE, Scheinpflug H (1981). Metal salt complexes of 1-phenyl-2-triazolyl-ethyl derivatives and their use as fungicides. Patent no: EP0000018B1
65. Wahbi Y, Caujolle R, Tournaire C, Payard M, Linas MD, Seguela JP (1995). Aromatic ethers of 1-aryl 2-(1 H-azolyl)ethanol: study of antifungal activity. *European Journal of Chemistry* 30: 955-962.
66. Chen PJ, Moore T, Nesnow S (2008). Cytotoxic effects of propiconazole and its metabolites in Mouse and human hepatoma cells and primary Mouse hepatocytes. *Toxicology In Vitro*. 22: 1476-1483.
67. Oh K, Nakai K, Yamada K, Yoshizawa Y (2011). Synthesis of novel triazole derivatives as potent inhibitor of allene oxide synthase (CYP74A), a key enzyme in jasmonic acid biosynthesis. *Journal of Pesticide Science* 37: 80-84.
68. Godefrol EF, Heeres J, Cutsem JV, Janssen PA (1969). The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole. *Research laboratoria, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium* 12: 784-791.
69. Solomons TWG (1984). *Organic Chemistry*. Third edition. Canada. John Wiley & Sons. 794-796.
70. Desai KR (2007). *Organic name reactions*, Global Media, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ktulibrary-ebooks/detail.action?docID=3011580> p:104.
71. Mukaiyama T (1979). New synthetic reactions based on the onium salts of azarenes [new synthetic methods (29)]. *Angewandte Chemie International Edition* 18: 707-721.
72. Barbosa SL, Dabdoub MJ, Hurtado GR, Klein SI, Baroni ACM, Cunha C (2006). Solvent free esterification reactions using lewis acids in solid phase catalysis. *Applied catalysis A: General* 313: 146-150.

73. Desai KR (2007). Organic name reactions, Global Media, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ktulibrary-ebooks/detail.action docID=3011580> p:13
74. Karakurt A, Özalp M, Işık Ş, Stables JP, Dalkara S (2010). Synthesis, Anticonvulsant and Antimicrobial Activities of Some New 2-acetylnaphthelene Derivates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 18: 2902-2911.
75. Desai KR (2007). Organic name reactions, Global Media, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ktulibrary-ebooks/detail.action docID=3011580> p:259-261.
76. Hassner, Alfred, and Irishi Namboothiri (2011). Organic synthesis based on name reactions, Elsevier Science, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ktulibrary-ebooks/detail.action docID=829958> p: 455-456.
77. Campagne JM, Moreau X, Parenty A (2006). Macrolactonizations in the total synthesis of natural products. *Chemical Reviews* 106: 911-939.
78. Meyer ME, Ferreira EM, Stolz BM (2006). 2-diazoacetoacetic acid, an efficient and convenient reagent for the synthesis of α -diazo- β -ketoesters. *Chemical Communications*. 1316-1318.
79. Nicolaou KC, Sarlah D, Wu TR, Zhan W (2009). Total synthesis of Hirsutellone B. *Angewandte Chemie* 48: 6870-6874.
80. Hassner A, Alexanian V (1978). Direct room temperature esterification of carboxylic acids. *Tetrahedron letters* 46: 4475-4478.
81. Desai KR (2007). Organic name reactions, Global Media, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ktulibrary-ebooks/detail.action docID=3011580> p:220-222.
82. Steglich W, Neises B (1978). Simple method for the esterification of carboxylic acids. *Angewandte Chemie International Edition in English* 17: 522-523

83. Lopez-Rodríguez ML, Viso A, Ortega-Gutiérrez S, Fowler CF, Tiger G, Lago, E, Fernández-Ruiz J, Ramos JA (2003). Design, synthesis and biological evaluation of new endocannabinoid transporter inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* 38: 403-412.
84. Farshori NN, Banday MR, Zahoor Z, Rauf A (2009). DCC/DMAP mediated esterification of hydroxy and non-hydroxy olefinic fatty acids with β -sitosterol: in vitro antimicrobial activity. *Chenese Chemical Letters* 21: 646-650.
85. Wan C, Zhang Y, Yang D, Han X, Li X, Li H, Xiao Y, Qin Z (2015). Synthesis and biological activity of abscisic acid esters. *Phytochemistry Letters* 12: 267-272).
86. Grondal C (2003). 4-Dimethylamino-pyridine (DMAP). *Synlett* 10: 1568-1569.
87. Höfle G, Steglich W (1972). 4-Dialkylaminopyridines as acylation catalysts. *Synthesis*: 619-621.
88. Chaudhary SK, Hernandez O (1979). 4-Dimethylaminopyridine: an efficient and selective catalyst for the silylation of alcohols. *Tetrahedron Letters* 2: 99-102.
89. Daskalov HP, Sekine M, Hata T (1980). New guanosine derivatives: facile O⁶-phosphorylation, thiophosphinylation sulfonylation and silylation of guanosine derivatives by 4-dimethylaminopyridine catalyzed reaction. *Tetrahedron Letters* 21: 3899-3902.
90. Singh S, Das G, Singh OV, Han H (2007). Conformationally restricted 4-dimethylaminopyridine (DMAP) analogs: synthesis and evaluation of catalytic effectiveness. *Tetrahedron Letters* 48: 1983-1986.
91. DeTar DF, Silverstein R (1966). Reactions of carbodiimides. I. The mechanisms of the reactions of acetic acid with dicyclohexylcarbodiimide. *Journal of American Chemical Society* 88: 1013-1019.
92. Francis A, Sundberg RJ (2001). *Advanced Organic Chemistry*. Kluwer Academic Publishers. p: 169.

93. Keck GE, Boden EP, Wiley MR (1989). Total synthesis of (+)-colletodiol: new methodology for the synthesis of macrolactones. *Journal of Organic Chemistry* 54: 896-906.
94. Janecki T (2013). *Natural lactones and lactams*. John Wiley & Sons, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ktulibrary-ebooks/detail.action?docID=1372258> p: 199-200.
95. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2002). *Biochemistry*, 5th edition. New York. Section 4.4 peptides can be synthesized by automated solid-phase methods.
96. Ebeling W, Schimansky-Geier L, Romanovsky YM (2003). *Stochastic Dynamics of Reacting Biomolecules*, World Scientific Publishing Company, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ktulibrary-ebooks/detail.action?docID=1681729> p: 209-244.
97. Miao Y, He N, Zhu JJ (2010). History and developments of assays for cholinesterase activity and inhibition. *Chemical Reviews* 110: 5216-5234.
98. Hilal-Dandan R, Brunton LL (2017). *Goodman Gillman'ın Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı*. 2.Baskı. Çeviri editörü: Prof Dr Ş. Remzi Erdem. Güneş tıp kitabevler. Ostim Ankara s: 148-155
99. Jeevendra Martyn JA (2015). *Miller's Anesthesia*. Chapter 18 Neuromuscular Physiology and Pharmacology p: 423-443.
100. Selekler K (2004). Alzheimer hastalığının öncesi: hafif kognitif bozukluk. *Hacettepe Tıp Dergisi* 35: 199-206.
101. Colovic MB, Krstic DZ, Lazarevic-pasti TD, Bondzic AM, Vasic VM (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Current Neuropharmacology* 11: 315-335.

102. Ferrari GVD, Canales MA, Shin I, Weiner LM, Silmaan I, Inestrosa NC (2001). A structural motif of acetylcholinesterase that promotes amyloid β -peptide fibril formation. *Biochemistry* 40: 10447-10457.
103. Martorana A, Giacalone V, Bonsignore R, Pace A, Gentile C, Pibiri I, Buscemi S, Lauria A, Piccionello AP (2016). Heterocyclic scaffolds for the treatment of Alzheimer's Disease. *Current Pharmaceutical Design* 22: 3971-3995.
104. Levine H (1993). Thioflavine T interaction with synthetic Alzheimer's disease β -amyloid peptides: detection of amyloid aggregation in solution. *Protein Science* 2: 404-410.
105. Ali-Shtayeh MS, Jamous RM, Zaitoun SYA, Qasem IB (2014). In-vitro screening of acetylcholinesterase inhibitory activity of extracts from Palestinian indigenous flora in relation to the treatment of Alzheimer's disease. *Functional Foods in Health and Disease* 4: 381-400.
106. Mohsen AU, Kaymakcioğlu BD, Celen AO, Kaplancikli ZA (2014). Some urea and thiourea derivatives bearing 1,2,4-triazole ring and their anti-acetylcholinesterase activities. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences* 4: 85-89.
107. Acar U, Abumohsen U, Özkay Y, Karaca H, Kaplancıklı ZA (2015). Synthesis and biological screening of some novel triazole derivatives. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* 12: 221-230.
108. Miao Y, He N, Zhu JJ (2010). History and new developments of assays for cholinesterase activity and inhibition. *Chemical Reviews* 110: 5216-5234.
109. Sadar MH, Kuan SS, Guilbault GG (1970). Trace analysis of pesticides using cholinesterase from human serum, rat liver, electric eel, bean leaf beetle, and White fringe beetle. *Analytical Chemistry* 42: 1770-1774.
110. Liesener A, Perchuc AM, Schöni R, Schebb NH, Wilmer M, Karst U (2007). Screening of acetylcholinesterase inhibitors in snake venom by electrospray mass spectrometry. *Pure Applied Chemistry* 79: 2339-2349.

111. Fischl J, Pinto N, Gordon C (1968). Rapid detection of organic phosphorus poisons. *Clinical Chemistry* 14: 371-373.
112. Alkan M, Yüksek H, Gürsoy-Kol Ö, Calapoğlu M (2008). Synthesis, acidity and antioxidant properties of some novel 3,4-disubstituted-4,5-dihidro-1 *H* 1,2,,4-triazol-5-one derivates. *Molecules* 13: 107-121.
113. Helaine MA, Hagerman AE (2006). Oxidative stress, exercise and aging. World Scientific Publishing Company. p: 1-23
114. Rice-Evans CA, Miller NF, Paganga G (1997). Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in Plant Science* 2: 152-159.
115. Huang D, Ou B, Prior RL (2005). The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 6: 1841-1856.
116. Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C (1995). Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie* 28: 25-30.
117. Guo C, Yang J, Wei J, Li Y, Xu J, Jiang Y (2003). Antioxidant activities of peel, pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. *Nutrition Research* 23: 1719-1726.
118. Apak R, Güçlü K, Demirata B, Özyürek M, Çelik SE, Bektaaşoğlu B, Berker KI, Özyurt D (2007). Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays to phenolic compounds with the CUPRAC Assay. *Molecules* 12: 1496-1547.
119. Lednice D (2007). The organic chemistry of drug synthesis. John Wiley & Sons, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/ktulibrary-ebooks/detail.action docID=331557> p: 94-99.
120. Attia MI, Radwan AA, Zakaria AS, Almutairi MS, Ghoneim SW, (2013). 1-Aryl-3-(1H-imidazol-1-yl)propan-1-ol esters: synthesis, anti-Candida potential and molecular modeling studies. *Chemistry Central Journal* 7: 168.

121. Sorrenti V, Salerno L, Giacomo CD, Acquaviva R, Siracusa MA, Vanella A (2006). Imidazole derivatives as antioxidants and selective inhibitors of Nnos. Nitric Oxide 14: 45-50.
122. Kharb R, Sharma PC, Yar MS, (2011). Pharmacological significance of triazole scaffold. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry 26: 1-21.
123. Dalvie DK, Kalgutkar AS, Khojasteh-Bakht SC, Obach RS, O'Donnell P, (2002). Biotransformation reactions of five-membered aromatic heterocyclic rings. Chemical Research in Toxicology 15: 269-299.
124. Horne SW, Yadav MK, Stout CD, Ghazdiri R (2004). Heterocyclic peptide backbone modifications in an α -helical coiled coil. Journal of American Chemical Society 126: 15366-15367.
125. Agalave SG, Maujan SR, Pore VS (2011). Click Chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. Asian Journal of Chemistry 6: 2696-2718.
126. Li JC, Zhang J, Rodrigues MC, Ding DJ, Longo JPF, Azevedo RB, Muehlmann LA, Jiang CS, (2016). Synthesis and evaluation of novel 1,2,3-triazole-based acetylcholinesterase inhibitors with neuroprotective activity. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 26: 3881-3885.
127. Radic Z, Manetsch R, Krasinski A, Raushel J, Yamauchi J, Garcia C, Kolb H, Sharpless KB, Taylor P (2005). Molecular basis of interactions of cholinesterases with tight binding inhibitors. Chemico-Biological Interactions 157-158: 133-141.
128. Mohammadi M, Saeedi M, Zafarghandi NS, Mahdavi M, Sabourian R, Razkenari EK, Alinezhad H, Khanavi M, Foroumadi A, Shafiee A, Akbarzadeh T, (2015). Potent acetylcholinesterase inhibitors: Design, synthesis, biological evaluation, and docking study of acridone linked to 1,2,3-triazole derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry 92:799-806.
129. Najafi Z, Mahdavi M, Saeedi M, Razkenari-Karimpour E, Asatouri R, Vafadarnejad F, Moghadam FH, Khanavi M, Sharifzadeh M, Akbarzadeh T (2017).

Novel tacrine-1,2,3-triazole hybrids: in vitro, in vivo biological evaluation and docking study of cholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 125: 1200-1212.

130. Saeedi M, Safavi M, Razkenari-Karimpour E, Mahdavi M, Edraki N, Moghadam FH, Khanavi M, Akbarzadeh T (2017). Synthesis of novel chromenones linked to 1,2,3-triazole ring system: investigation of biological activities against Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*, 70: 86-93.

131. Nisa M, Munawar MA, Chattha FA, Kousar S, Munir J, Ismail T, Ashraf M, Khan MA, (2015). Synthesis of novel triazoles and a tetrazole of escitalopram as cholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23: 6014-6024.

132. Salerno L, Pittala V, Romeo G, Modica MN, Siracusa MA, Giacomo CD, Acquaviva R, Barbagallo I, Tibullo D, Sorrenti V, (2013). Evaluation of novel aryloxyalkyl derivatives of imidazole and 1,2,4-triazole as heme oxygenase-1 (HO-1) inhibitors and their antitumor properties. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 21: 5145- 5153.

133. Khan I, Ali S, Hameed S, Rama NH, Hussain MT, Wadood A, Uddin R, UI-Haq Z, Khan A, Ali S, Choudhary MI, (2010). Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1,2,4-triazole and 1,3,4- thiadiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45: 5200-5207.

134. Şahin O, Kantar C, Şaşmaz S, Gümrükçüoğlu N, Büyükgüngör O (2014). Synthesis, spectroscopic and structural studies of 4-amino-3-(ethyl)-5-(4-chlorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid ethyl ester. *Journal of Molecular Structure* 1067: 83-87.

135. Zf D, L S, Sn L (2015). Synthesis and antioxidative activity of flavone derivatives containing 1,2,4-triazole structure. *Yao Xue Xue Bao* 50(7): 861-867.

136. Park JS, Yu KA, Kang TH, Kim S, Suh YG (2007). Discovery of novel indazole-linked triazoles as antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17: 3486-3490.

137. Ökay Y, Tunalı Y, Karaca, H., Işıkdag İ (2011). Antimicrobial Activity of a New Combination System of Benzimidazol and Various Azoles. Arch Pharm. Chem. Life Sci 11: 264-271.
138. Pasqualotto AC, Denning DW, (2008). New and emerging treatments for fungal infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1: 19-30.
139. Tang R, Jin L, Mou C, Yin J, Bai S, Hu D, Wu J, Yang S, Song B 2013. Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety. Chemistry Central Journal 7: 30.
140. Hashemi SM, Badali H, Irannejad H, Shokrzadeh M, Emami S (2015). Synthesis and biological evaluation fluconazole analogues with triazole-modified scaffold as potent antifungal agents. Bioorganic and Medicinal Chemistry 23: 1481-1491.
141. Immediata T, Day A (1940). Beta-naphthyl derivatives of ethanolamine and N-substituted ethanolamines. Department of Chemistry and Chemical Engineering of the University of Pennsylvania. 512-527.
142. Orhan DD, Şenol FS, Hosbas S, Orhan İE (2014). Assessment of cholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant properties of *Viscum album* L. Samples collected from different host plants and its two principal substances. Industrial Crops and Products 62:341-349.
143. Blois MS (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical, Nature 181:1199-1200.
144. Oyaizu M (1986). Studies on products of browning reactions-antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine, Japanese Journal of Nutrition 44: 307-315.
145. He P, Davies J, Greenway G, Haswell SJ (2010). Measurement of acetylcholinesterase inhibition using bienzymes immobilized monolith micro-reactor with integrated electrochemical detection. Analytica Chimica Acta 659: 9-14.

146. Aronson JK (2015). Acetylcholinesterase inhibitors. *Meyler's Side Effects of Drugs*. Sixteenth Edition. Elsevier Science, 20-22.
147. Gomathi R, Manian S (2015). Analgesic and acetylcholinesterase inhibition potential of polyphenols from *Scolopia crenata* (Flacourtiaceae): An endemic medicinal plant of India. *Industrial Crops and Products* 73: 134-143.
148. Dheer D, Singh V, Shankar R (2017). Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chemistry* 71: 30-54.
149. Zai-feng L, Fu-ying L (2005). Synthesis and bioactivity of some imidazole-and triazole ether compounds. *Jingxi Huagong* 22: 619-624.
150. Emami S, Foroumadi A, Falahati M, Lotfali E, Rajabalian S, Ebrahimi SA, ve diğerleri (2008) 2-Hydroxyphenacyl azoles and related azolium derivatives as antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18: 141-146.
151. Terent'ev AO, Khodykin SV, Krylov IB, Ogibin YN, Nikishin GI. (2006). A convenient synthesis of 2,2-dibromo-1-arylethanones by Bromination of 1-arylethanones with H₂O₂-HBr system. *Synthesis* 7: 1087-1092.
152. Holm SC, Straub BF (2011). Synthesis of N-substituted 1,2,4-triazoles. A review. *Organic Preparations and Procedures International*, 43: 319-347.
153. Pretsch E, Clerk T, Seibl J, Simon W (1983). Tables of spectral data for structure determination of organic compounds Springer-Verlag, Berlin.
154. Vita DD, Moraca F, Zamperini C, Pandolfi F, Santo RD, Matheussen A, Maes L, Tortorella S, Scipione L, (2016). In vitro screening of 2-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylethanol derivatives as antiprotozoal agents and docking studies on *Trypanosoma cruzi* CYP51. *European Journal of Medicinal Chemistry* 113: 28-33.
155. Dvir H, Silman I, Harel M, Rosenberry TL, Sussman JL (2010). Acetylcholinesterase: From 3D structure to function. *Chemical Biological Interactions* 187: 10-22

156. Baytaş S, Kapçak E, Çoban T, Özbilge H (2012). Synthesis and antioxidant and antimicrobial evaluation of novel 4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole derivatives. *Turk Journal of Chemistry* 36:867-884.
157. Mittler R (2017). ROS are good. *Trends in Plant Medicine* 22:11-19.
158. Antosiewicz J, Damianib E, Jassemc W, Wozniaka M, Orenab M, Grecib L (1997). Influence of structure on the antioxidant activity of indolinic nitroxide radicals. *Free Radical Biology and Medicine* 22: 249-255.
159. Ölgen S, Çoban T (2003). Antioxidant evaluations of novel N-H nad N-substituted indole esters. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 26: 736-738.
160. Suzen S, Bozkaya P, Coban T, Nebioğlu D (2008). Investigation of the in vitro antioxidant behavior of some 2-phenyindole derivatives: discussion on possible antioxidant mechanisms and comparison with melatonin. *Journal Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 21: 405-411.
161. Andreadou I, Kakoulidou AT, Spyropoulou E, Siatra T (2003). Reactions of indole derivatives with cardioprotective activity with reactive oxygen species. Comparison with melatonin. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 51: 1128-1131.
162. Koparir M, Orek C, Koparir P, Sarac K (2013). Synthesis, experimental, theoretical characterization and biological activities of 4-ethyl-5-(2-hydroxyphenyl)-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 105: 522-531.
163. Sancak K, Ünver Y, Ünlüer D, Düğdü E, Kör G, Çelik F, Birinci E (2012). Synthesis and characterization, and antioxidant activities of new trisubstituted triazoles. *Turkish Journal of Chemistry* 36: 457-466.
164. Da Silva C, Neto J, Sidrim J, Angelo M, Magalhes H, Cavalcanti B, et al. (2013). Synergistic effects of amiodarone and fluconazole on *Candida tropicalis* resistant to fluconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57: 1691-700.

165. Mahl CD, Behling CS, Hackenhaar FS, Silva MNC, Putti J, Salomon TB, Alves SH, Fuentefria A, Benfato MS (2015). Induction of ROS generation by fluconazole in *Candida glabrata*: activation of antioxidant enzymes and oxidative DNA damage. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 82: 203-208.
166. Merati MJ, Hassanpour H, Niknam V, Mirmasoumi M (2014). Exogenous application of penconazole regulates plant growth and antioxidative responses in salt-stressed *Mentha Pulegium* L. *Journal of Plant Interactions* 9: 791-801.
167. Kishorekumar A, Jaleel CA, M2.anivannan P, Sankar B, Sridharan R, Murali PV, Panneerselvam R (2008). Comparative effects of different triazole compounds on antioxidant metabolism of *Solenostemon rotundifolium*. *Colloids and Surfaces* 62: 307-311.
168. Manivannan P, Jaleel A, Kishorekumar A, Sankar B, Somasundaram R, Sridharan R, Panneerselvam R (2007). Propiconazole induced changes in antioxidant metabolism and drought stress amelioration in *Vigna unguiculata* (L.) Walp. *Colloids Surf B Biointerfaces* 57: 69-74.
169. Manivannan P, Jaleel A, Kishorekumar A, Sankar B, Somasundaram R, Sridharan R, Panneerselvam R (2008). Protection of *Vigna unguiculata* (L.) Walp. Plants from salt stress by paclobutrazol. *Colloids Surf B Biointerfaces* 61: 315-318.
170. Rawal B (1978). Bactericidal action of ascorbic acid on *Pseudomonas aeruginosa*: alteration of cell surface as a possible mechanism. *Chemotherapy* 24: 166-171.
171. Amabile-Cuevas C, Pina-Zentella R, Wah-Laborde M (1991). Decreased resistance to antibiotics and plasmid loss in plasmid-carrying strains of *Staphylococcus aureus* treated with ascorbic acid. *Mutation Research* 264: 119-125
172. Pillai S, Pillai C, Shankel D, Mitscher L (2001). The ability of certain antimutagenic agents to prevent development of antibiotic resistance. *Mutation Research* 496: 61-73.
173. Belicova A, Dobias J, Ebringer L, Krajcovic J (2000). The effect of ascorbic acid

on the antibacterial activity of selected antibiotics and synthetic chemotherapeutic agents in in vitro conditions. *Ceska a Slovenska Farmacie* 49: 134-138.

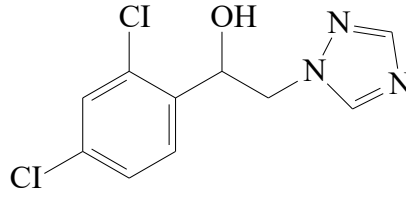
174. D'Auria FD, Tecca M, Strippoli R, Simonetti N (2000). In vitro activity of propyl gallate-azole drug combination against fluconazole-and itraconazole-resistant *Candida albicans* strains. *Letters in Applied Microbiology* 32: 220-223.

175. Strippoli V, D'Auria FD, Tecca M, Callari A, Simonetti G (2000). Propyl gallate increases antifungal imidazole activity against *C. albicans*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 16: 73-76.

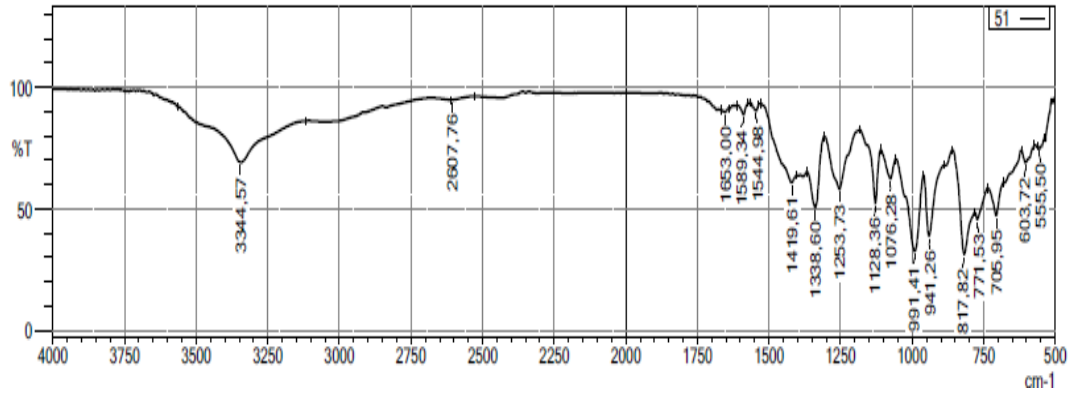
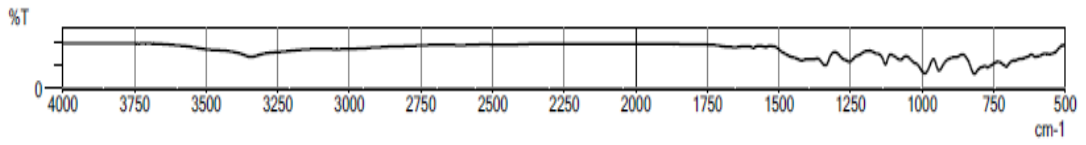
176. Qurbanov AI, Attar A (2007). Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılığına antioksidanların etkisinin incelenmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 64: 14-20.



EK 1, Bileşiklerin IR Spektral Bulguları

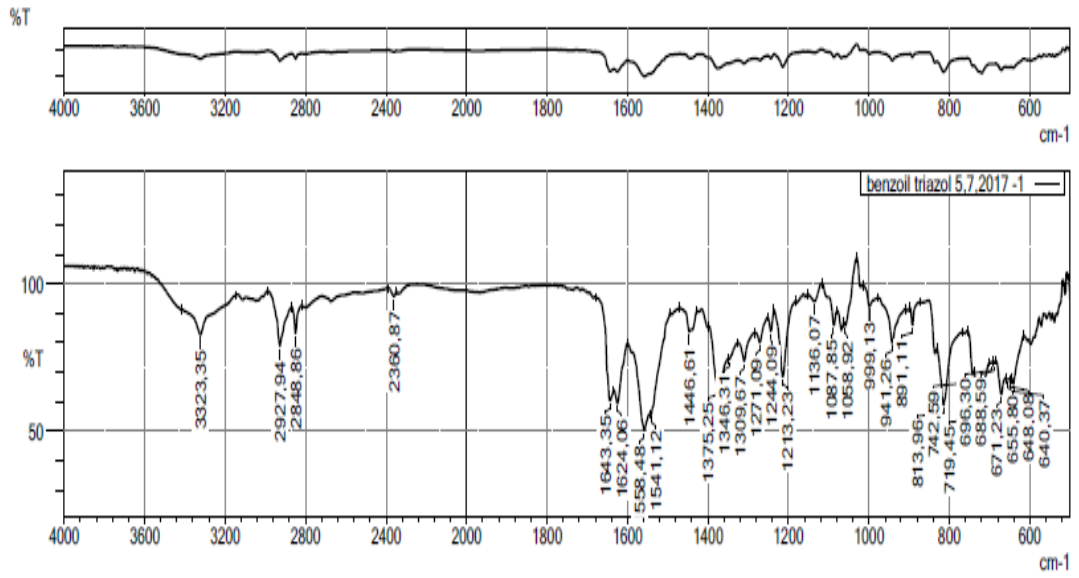
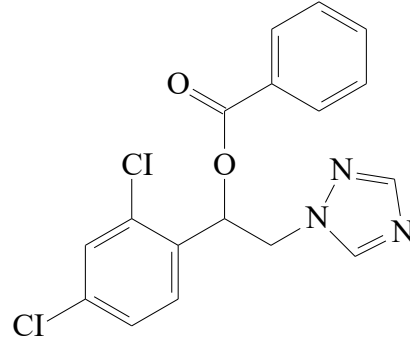


9.11.2016 13:59:55



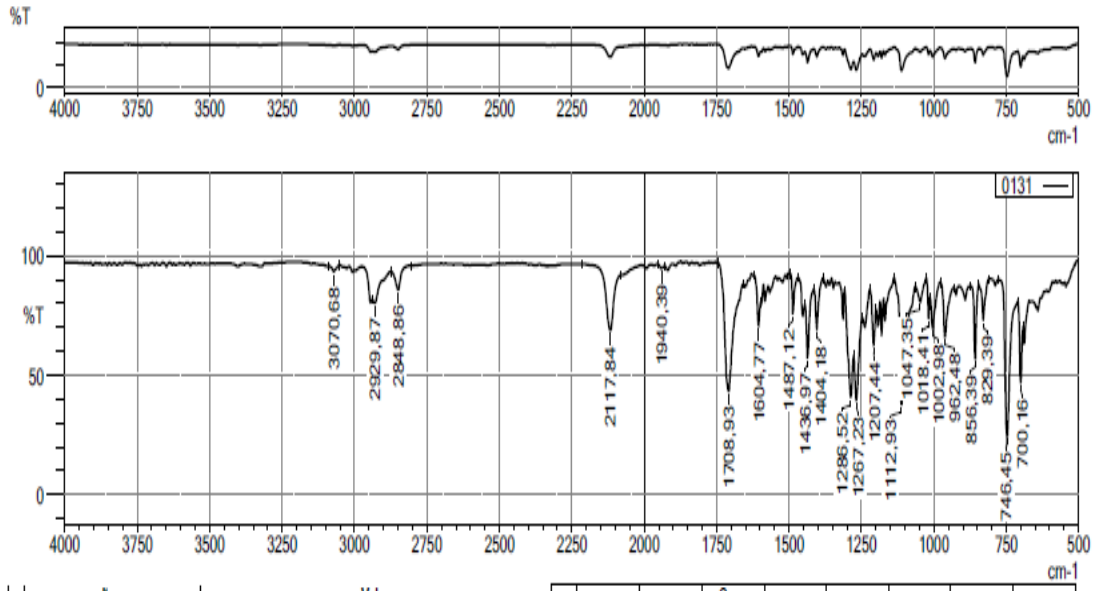
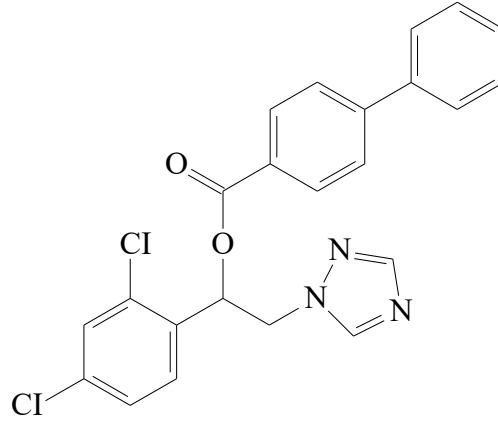
Bileşik 1

EK 1 (Devam), Bileşiklerin IR Spektral Bulguları



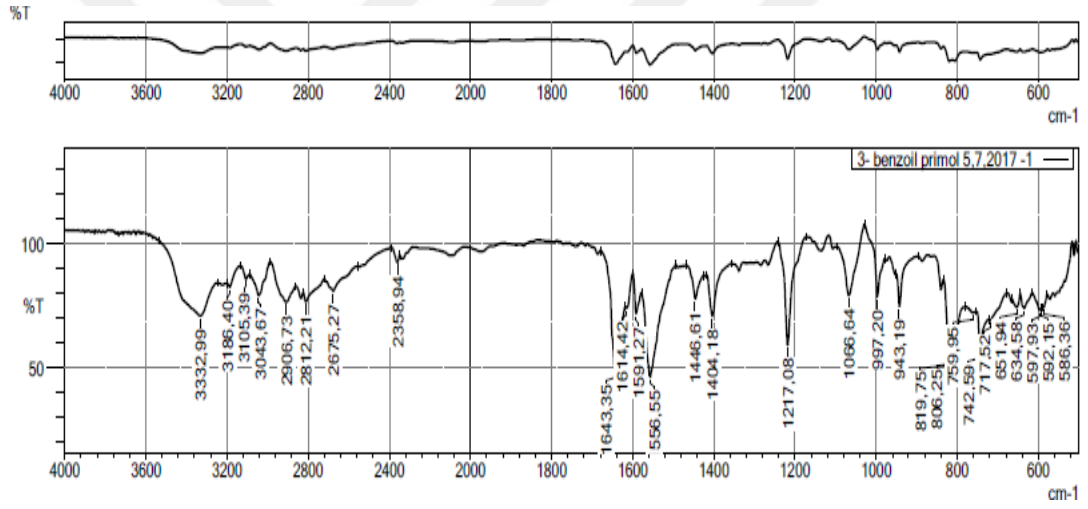
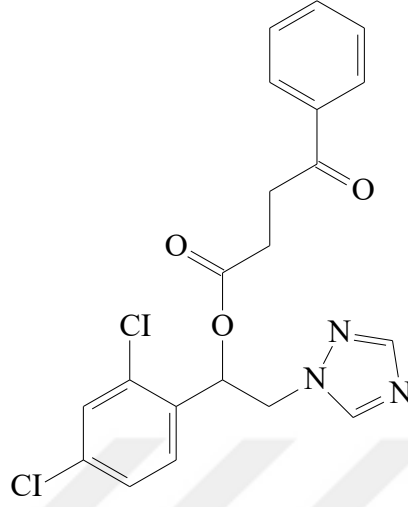
Bileşik 2

EK 1 (Devam), Bileşiklerin IR Spektral Bulguları



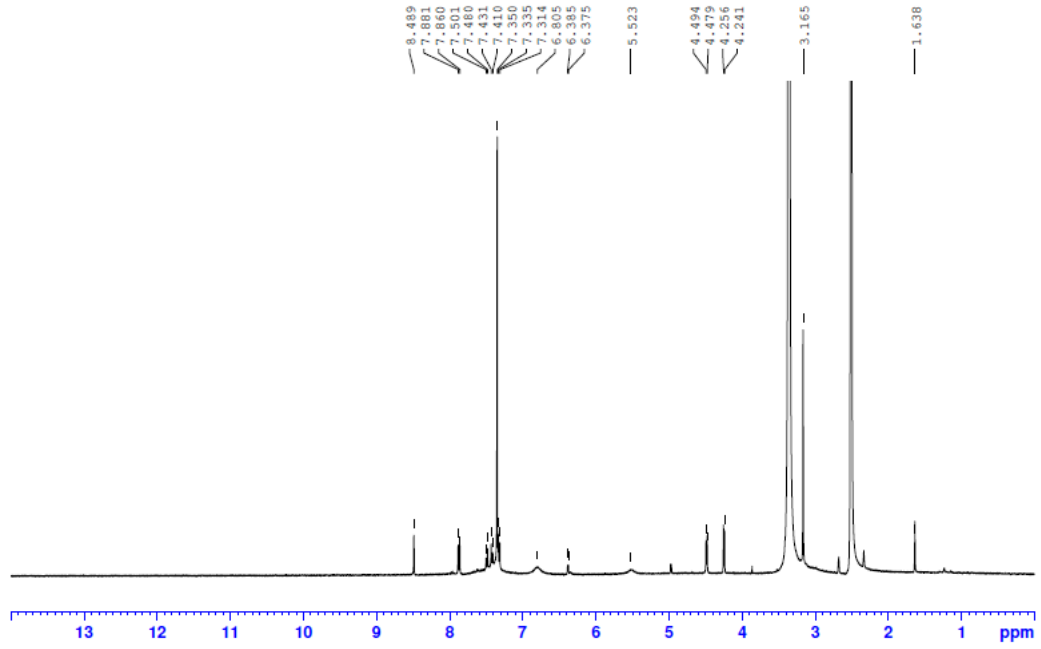
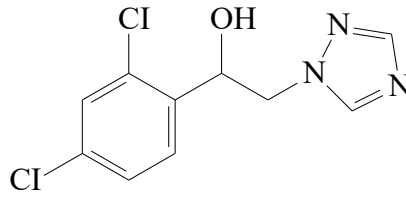
Bileşik 3

EK 1 (Devam), Bileşiklerin IR Spektral Bulguları



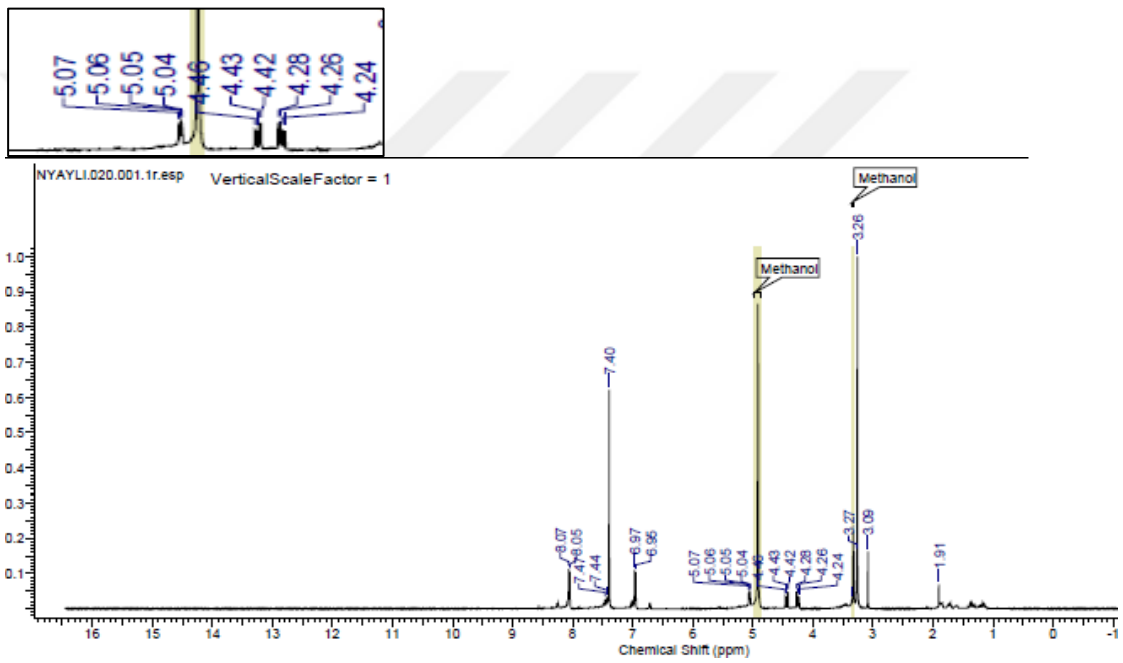
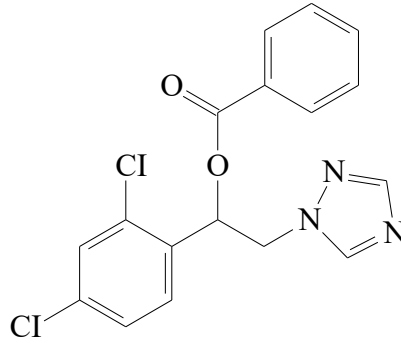
Bileşik 4

EK 2, Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrumları



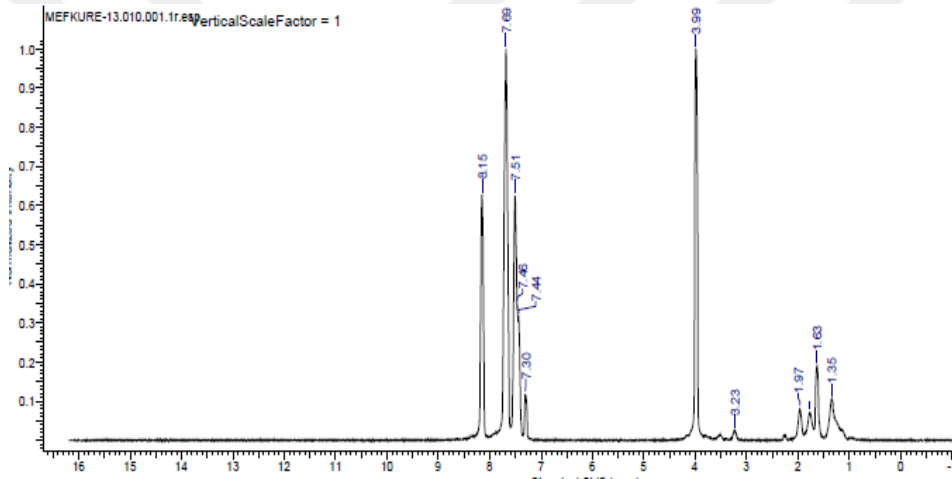
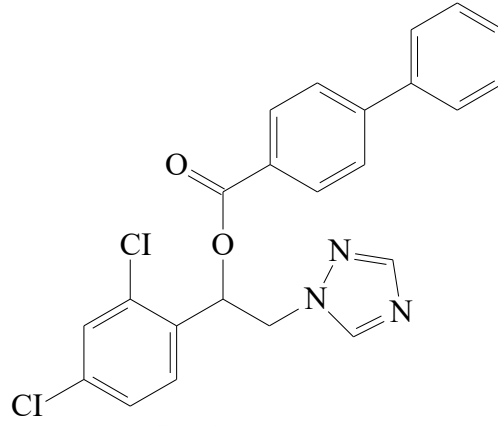
Bileşik 1

EK 2 (Devam), Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrumları



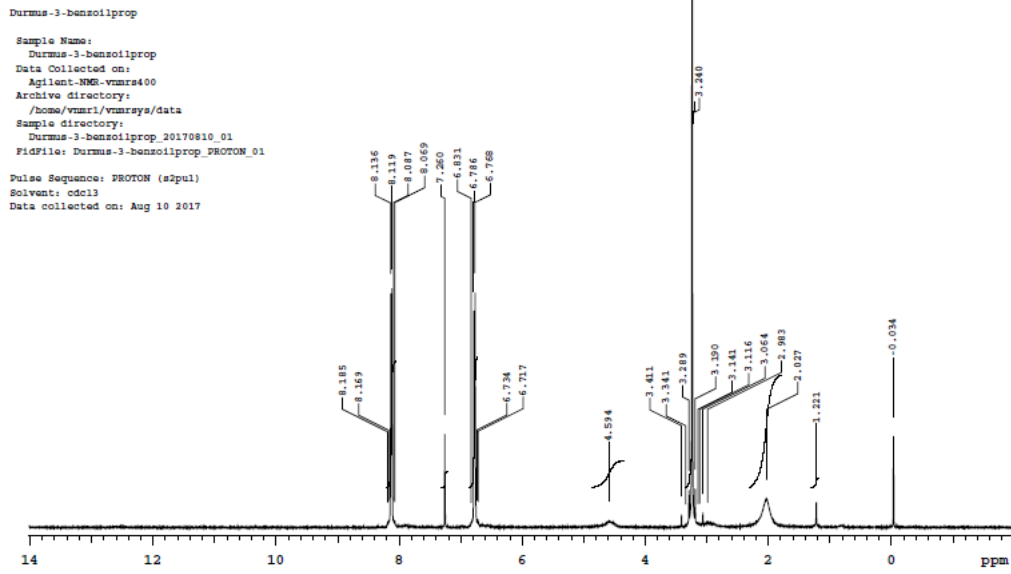
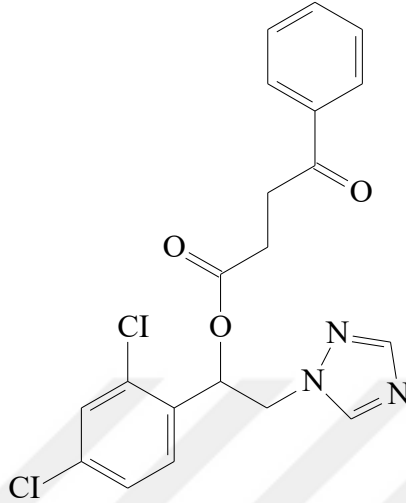
Bileşik 2

EK 2 (Devam), Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrumları



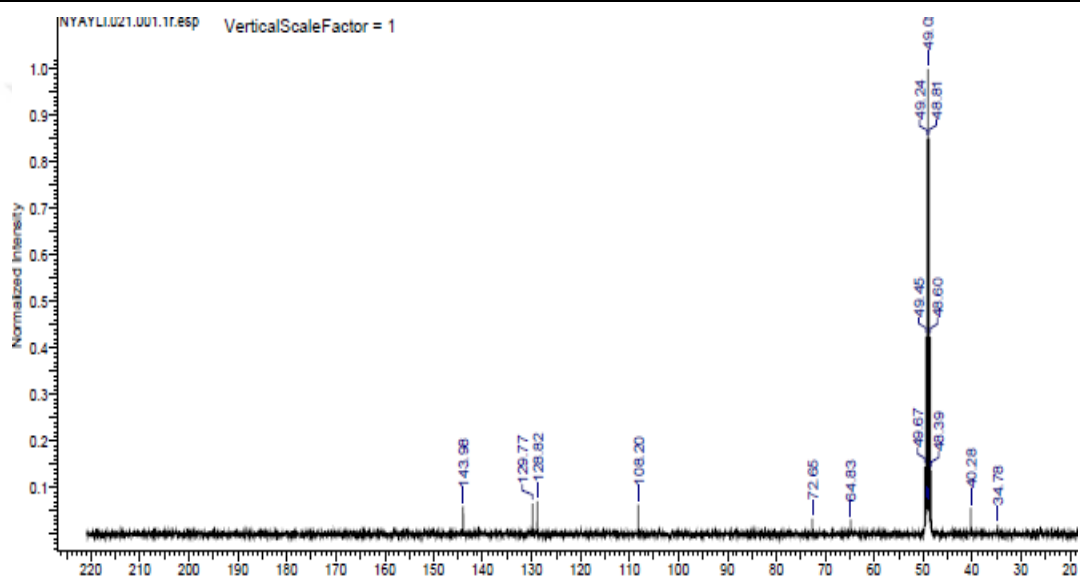
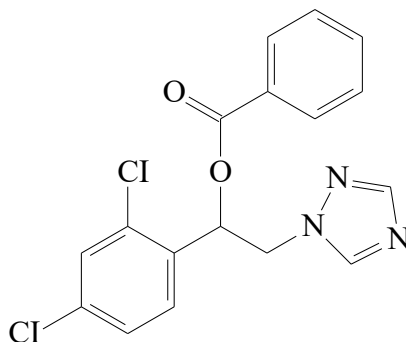
Bileşik 3

EK 2 (Devam), Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrumları



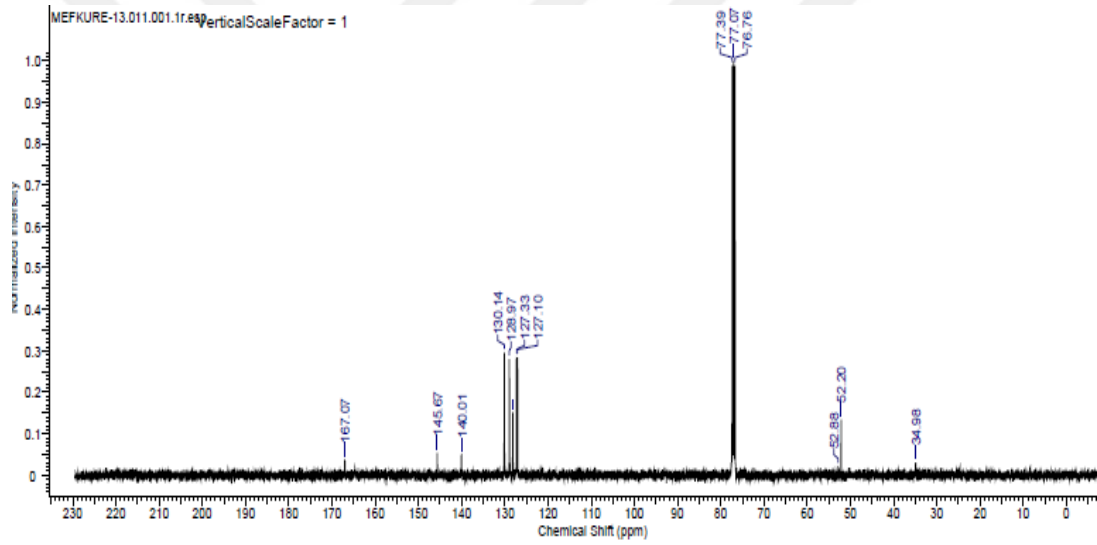
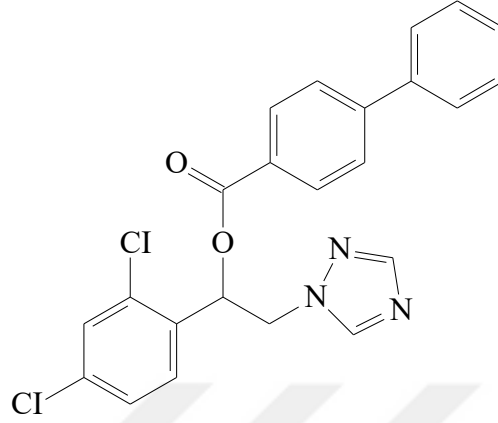
Bileşik 4

EK 3, Bileşiklerin ¹³C-NMR Spektrumları



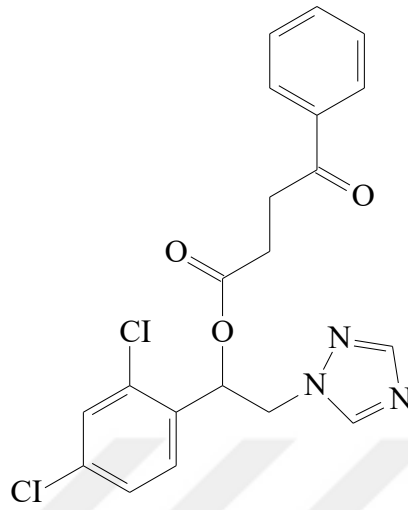
Bileşik 2

EK 3 (Devam), Bileşiklerin ^{13}C -NMR Spektrumları

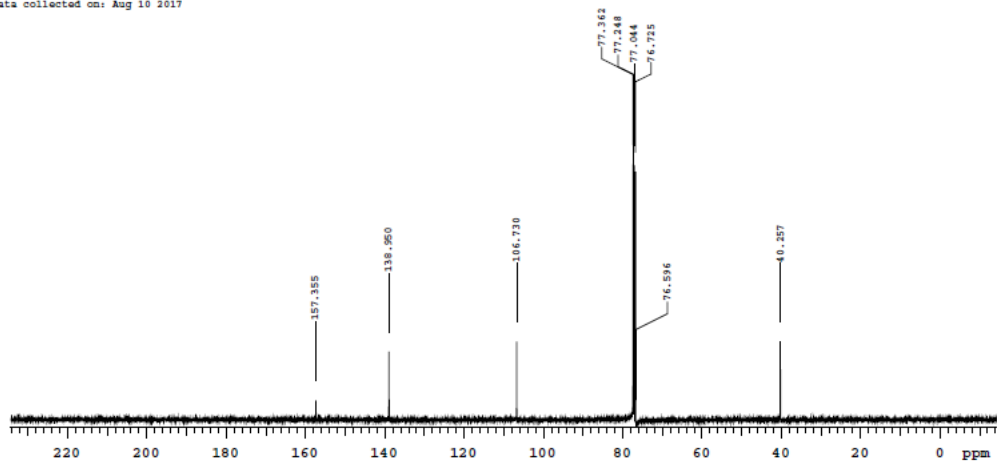


Bileşik 3

EK 3 (Devam), Bileşiklerin ^{13}C -NMR Spektrumları

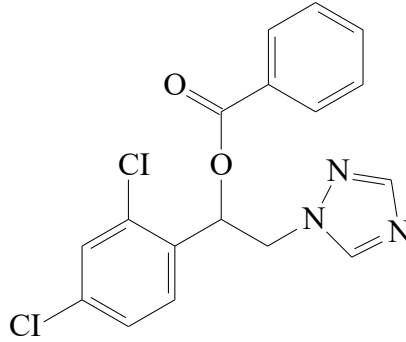


Data collected on: Aug 10 2017

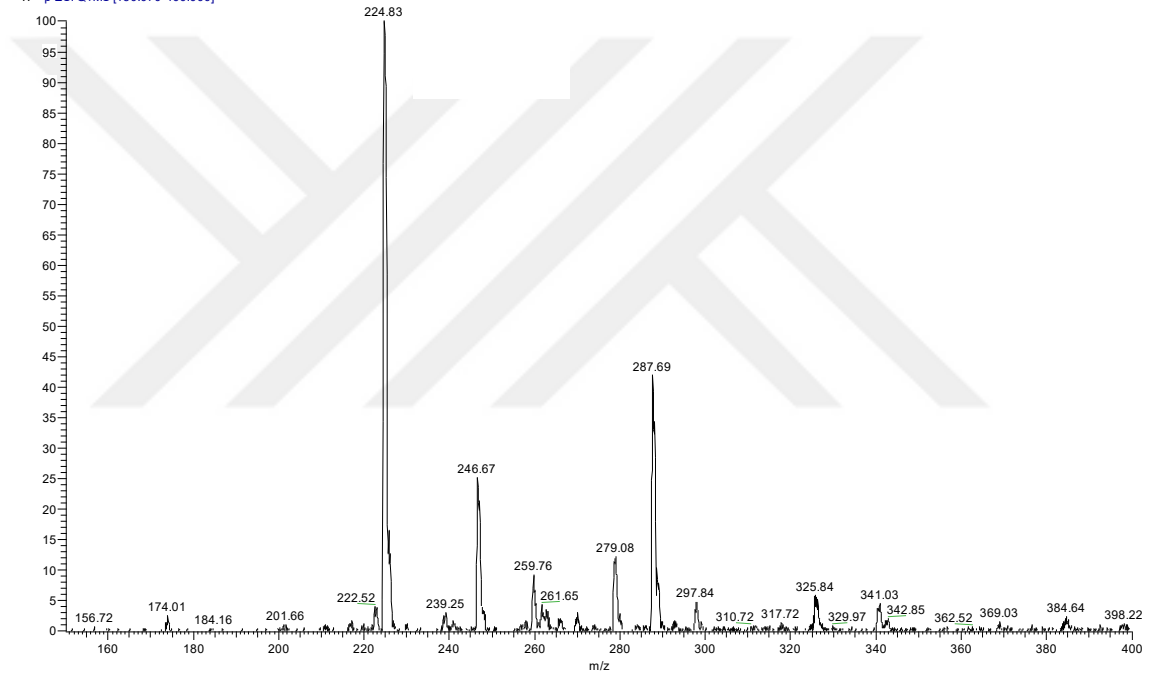


Bileşik 4

EK 4, Bileşiklerin LC-MS Spektrumları

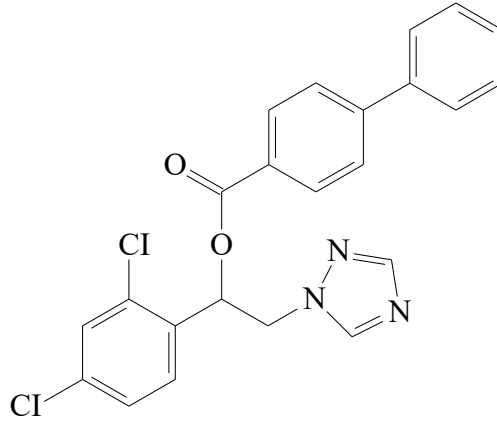


MEFKURE-BENZOİK-ESTER #29-34 RT: 0.25-0.29 AV: 6 SB: 15 0.17-0.24 0.31-0.35 NL: 3.93E6
T: +p ESI Q1MS [150.070-400.000]

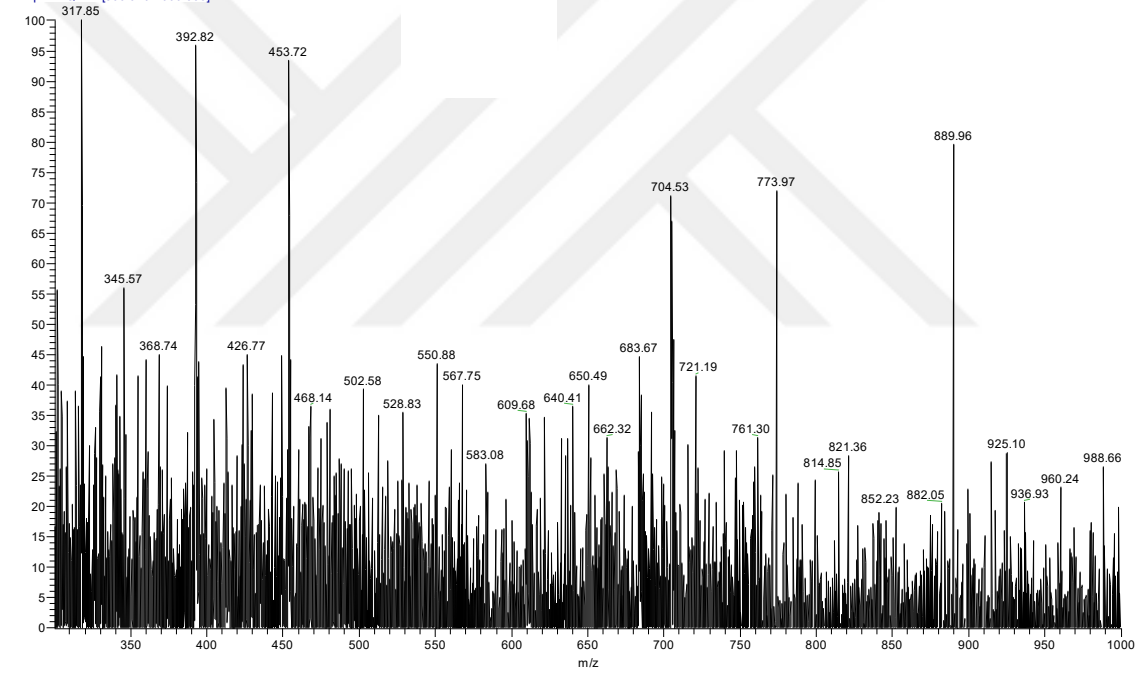


Bileşik 2

EK 4 (Devam), Bileşiklerin LC-MS Spektrumları

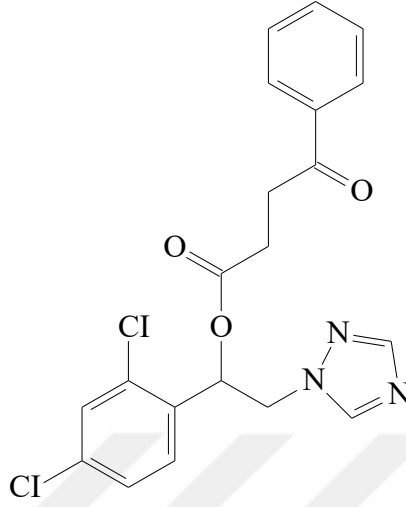


INCISELIN #26-28 RT: 0.23-0.24 AV: 3 NL: 2.92E5
T: + p ESI Q1MS [300.070-1000.000]

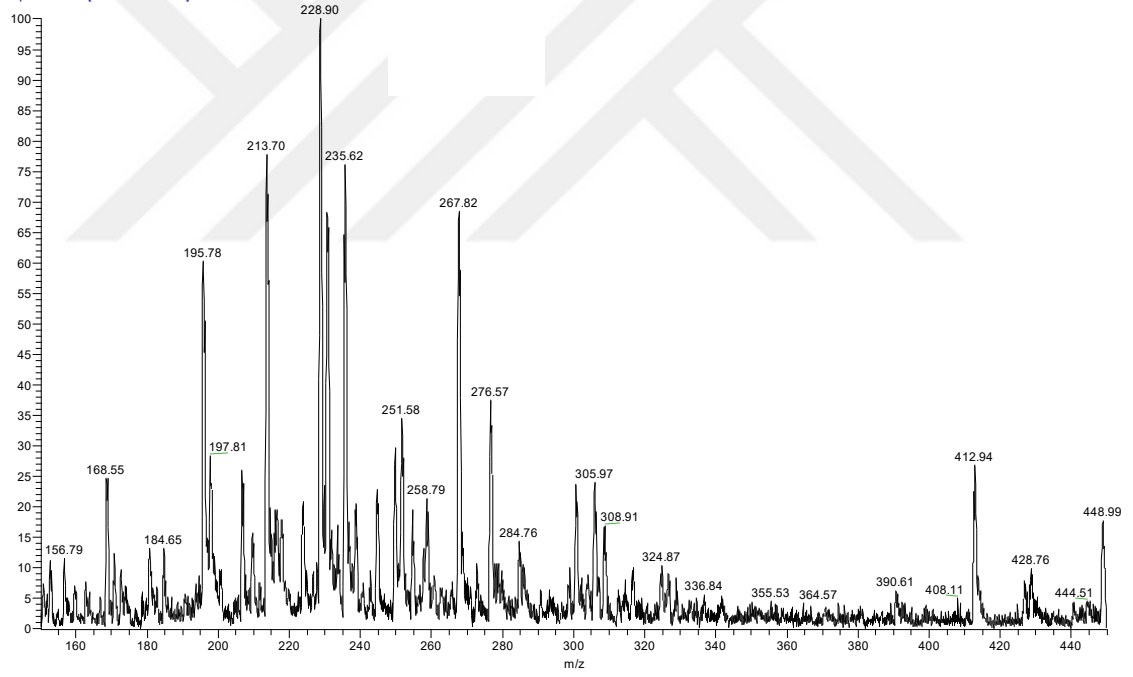


Bileşik 3

EK 4 (Devam), Bileşiklerin LC-MS Spektrumları



MEFKURE-3-BENZOIL-PROP #39-116 RT: 0.34-1.01 AV: 78 NL: 1.49F5
T: +p ESI Q1MS [150.070-450.000]



Bileşik 4

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı: Durmuş Mefkûre

Uyruğu: TC

Doğum Tarihi ve Yeri: 28/07/1986- Trabzon

Telefon: 05343282322

e-posta: mefkure19@hotmail.com

Yazışma adresi: Trabzon Fatih Devlet Hastanesi Eczane Birimi

EĞİTİM BİLGİLERİ

Lisans: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Lise: Trabzon Tefvik Serdar Anadolu Lisesi

MESLEKİ DENEYİM

Trabzon Fatih Devlet Hastanesinde hastane eczacısı. 2010-2017 yılları arasında ve halen eczacı

YABANCI DİL

İngilizce