



GİRESUN
ÜNİVERSİTESİ



FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KLİK REAKSİYONU İLE YENİ 1,2,3-TRIAZOL SÜBSTİTÜE
FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE ASETİLKOLİNESTERAZ
ENZİMİ ÜZERİNE AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi
Nezaket ÇAKIR
162106008**

2020

GİRESUN

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

**KLİK REAKSİYONU İLE YENİ 1,2,3-TRİAZOL SÜBSTİTÜE
FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE ASETİLKOLİNESTERAZ
ENZİMİ ÜZERİNE AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nezaket ÇAKIR

Enstitü Anabilim Dalı : Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Tayfun ARSLAN

Ocak 2020

T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KLİK REAKSİYONU İLE YENİ 1,2,3-TRIAZOL SÜBSTİTÜE
FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE ASETİLKOLİNESTERAZ
ENZİMİ ÜZERİNE AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nezaket ÇAKIR

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Bu tez 06/01/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zekeriya
BIYIKLIOĞLU

.....
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Tayfun
ARSLAN

.....
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Selbi
KESKİN

.....
Üye

Doç. Dr. Bahadır
KOZ

.....
Enstitü Müdürü

BEYAN

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

Nezaket ÇAKIR

06/01/2020

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, **TÜBİTAK (Proje No: 116R054)** tarafından desteklenmiş olup Giresun Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamı destekleyen bu iki kuruma teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Doç. Dr. Tayfun ARSLAN'a teşekkür ederim.

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

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

Nezaket ÇAKIR

Ocak 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
TABLolar LİSTESİ	VII
ÖZET.....	VIII
SUMMARY.....	IX
BÖLÜM 1. GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1. Ftalosiyeninler	2
2.2. Ftalosiyeninlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	3
2.3. Klık Kimyası	3
2.4. Bakır Katalizli Azid-Alkin Siklokatılma Reaksiyonunun (CuAAC) Mekanizması	5
2.5. Triazol Halkasına Sahip Ftalosiyeninlerin Sentezi.....	6
2.6. Alzheimer Hastalığı.....	14
2.7.Çalışmanın Amacı	16
BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	19
3.1. Materyal	19
3.1.1.Saflaştırma.....	19

3.1.2. Kromatografik Ayrımlar	19
3.1.2.1. Kolon ve İnce Tabaka Kromatografisi.....	19
3.1.3. Spektrumlar	19
3.1.4. Biyolojik Aktivitede Kullanılan Kimyasallar ve Enzimler	20
3.2. Yöntem.....	20
3.2.1. 2-(2-Azido-Etoksi)- Etanol Bileşiğinin Sentezi	20
3.2.2. 2-(2-(4-(Dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-Triazolil)Etoksi)Etanol (2) Bileşiğinin Sentezi	20
3.2.3.4-[2-(2-{4-[(Dimetilamino)metil-1H-1,2,3-Triazol-1-il}Etoksi)Etoksi] Ftalonitril (6) Bileşiğinin Sentezi.....	21
3.2.4. Metalsiz Ftalosiyanin (6a) Bileşiğinin Sentezi.....	21
3.2.5.Çinko (II) Ftalosiyanin (6b) Bileşiğinin Sentezi	22
3.2.6. Kobalt (II) Ftalosiyanin (6c) Bileşiğinin Sentezi	22
3.2.7. Suda Çözünür Metalsiz Ftalosiyanin(10a) Bileşiğinin Sentezi	22
3.2.8. Suda Çözünür Çinko (II) Ftalosiyanin(10b) Bileşiğinin Sentezi	22
3.2.9. Suda Çözünür Kobalt (II) Ftalosiyanin (10c) Bileşiğinin Sentezi	23
3.2.10.Asetilkolinesteraz (AChE) Enzim Aktivitesi Tayini	23

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI25

2-(2-Azido-Etoksi)- Etanol (1) 'e ait veriler.....	27
2-(2-(4-((Dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etanol (2)'e ait veriler	27
4-[2-(2-{4-[(Dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}etoksi)etoksi] ftalonitril (6)'e ait veriler	28
6a Nolu Metalsiz Ftalosiyanin Bileşiğine ait veriler	29
6bNolu Çinko (II) Ftalosiyanin Bileşiğine ait veriler	29
6c Nolu Kobalt(II) Ftalosiyanin Bileşiğine ait veriler.....	30
10a Nolu Ftalosiyanin Bileşiğine ait veriler	31
10b Nolu Ftalosiyanin Bileşiğine ait veriler	32
10c Nolu Ftalosiyanin Bileşiğine ait veriler	32

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ34

KAYNAKLAR	43
EKLER	50
ÖZGEÇMİŞ	68



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

A°	: Angstrom
AChE	: Asetil kolinesteraz
AD	: Alzheimer Hastalığı
BSA	: Bis-(trimetilsilil) asetilen
CuAAc	: Bakır katalizli azid-alkin siklo katılma reaksiyonu
DBU	: 1.8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-ene
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMF	: Dimetilformamid
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTNB	: 5,5 ditiyobis(2-nitro benzoik asit)
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
IC ₅₀	: Yarı-maksimum inhibisyon konsantrasyonu
OLED	: Organik ışıık yayan diyet
PDT	: Foto dinamik terapi
RuAAc	: Rutenyum katalizli azid-alkin siklo katılma reaksiyonu
S _N Ar	: Nükleofilik aromatik yerdeğıştirme
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
TNB	: 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit
Tris-HCl	: Hidroksi metil-aminometan

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Fftalosiyaninlerin Genel Yapısı	2
Şekil 2. Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma	4
Şekil 3. Bakır Katalizli Siklokatılma (CuAAC)	4
Şekil 4. Rutenyum Katalizli azid-alkin Siklokatılma (RuAAC).....	4
Şekil 5. CuAAC Reaksiyon Mekanizması	6
Şekil 6. Tetra-Triazol Sübstitüe Ftalosiyaninlerin Sentezi	7
Şekil 7. Glukoz Konjuge Çinko Ftalosiyanin Sentezi	8
Şekil 8. 1,2,3-triazol Sübstitüe Metalloftalosiyaninlerin Sentezi	8
Şekil 9. Oktatriazol Ftalosiyaninlerin Sentezi	9
Şekil 10. Tetratriazol Fonksiyonlu Ftalosiyaninlerin Sentezi	9
Şekil 11. Katyonik Ftalosiyaninlerin Sentezi	10
Şekil 12. Oktatriazol İçeren Ftalosiyaninlerin Sentezi	11
Şekil 13. Triazol Grubu İçeren Asimetrik Ftalosiyaninlerin Sentezi	12
Şekil 14. Alzheimer Tedavisinde Kullanılan Kolinesteraz İnhibitörleri	14
Şekil 15. 1 ve 2 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Şeması	16
Şekil 16. 6, 6a, 6b, 6c Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Şeması	17
Şekil 17. 10a, 10b, 10c Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Şeması	18
Şekil 18. 6a, 6b, 6c Nolu Ftalosiyaninlerin UV-Vis Spektrumları	38
Şekil 19. 10a, 10b, 10c Nolu Ftalosiyaninlerin UV-Vis Spektrumları ..	40
Şekil 20. AChE Enziminin İnhibisyonu için Önerilen Mekanizma	42

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Sentezlenen tüm bileşiklerin IC ₅₀ değerleri	41
--	----



Klik Reaksiyonu ile Yeni 1,2,3-Triazol Sübstitüe Ftalosiyaninlerin Sentezi Ve Asetilkolinesteraz Enzimi Üzerine Aktivitelerinin İncelenmesi

ÖZET

Bu çalışmanın ilk aşamasında literatüre uygun bir şekilde 2-(2-kloro-etoksi)-etanol bileşiğinden 2-(2-azido-etoksi)-etanol (1) bileşiği sentezlendi. İkinci aşamada ise 2-(2-(4-((Dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazolil)ethoksi)etanol (2) bileşiği, 3-dimetilamino-1-propin ile 2-(2-azido-etoksi)-etanol (1)'in klik reaksiyonundan sentezlendi. Çalışmanın üçüncü aşamasında, 4-nitroftalonitril ile 2 bileşiğinin S_NAr tipi yer değiştirme reaksiyonundan ftalosiyaninlere geçişimizi kolaylaştıracak olan dinitril türevi (6) sentezlendi. Son olarak, dinitril türevi (6)'nın direk siklotetramerizasyonu ile 1,2,3-triazole sübstitüe yeni metalsiz ve metalli ftalosiyaninler (6a-c) ve onların suda çözünür türevleri (10a-c) ilk kez sentezlendi ve asetilkolinesteraz enzimi üzerine inhibisyon etkileri incelendi.

Anahtar Kelimeler: Klik reaksiyonu, Ftalosiyanin, Asetilkolinesteraz, İnhibisyon

Synthesis of New 1,2,3-Triazole Substituted Phthalocyanines By Click Reaction And Investigation Of Their Activities On Acetylcholinesterase Enzyme

SUMMARY

In this study, firstly, 2-(2-azido-ethoxy)-ethanol (1) was synthesized from the 2-(2-chloro-ethoxy)-ethanol according to the literature. Secondly, 2-(2-(4-((Dimethylamino)methyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)ethoxy)ethanol (2) was synthesized by the click reaction between 3-dimethylamino-1-propyne and 2-(2-azido-ethoxy)-ethanol (1). In the third stage of the study, the dinitrile derivative (6), which would facilitate our transition to the phthalocyanines, was synthesized by the S_NAr type substitution reaction of compound 2 with 4-nitrophthalonitrile. In the last part of the work, 1,2,3-triazole substituted novel metal-free and metallo phthalocyanines (6a-c) and their water soluble derivatives (10a-c) were synthesized by the cyclotetramerization of the dinitrile (6) for the first time and inhibition effects on acetylcholinesterase enzyme were investigated.

Keywords: Click reaction, Phthalocyanine, Acetylcholinesterase, Inhibition

BÖLÜM 1.GİRİŞ

Ftalosiyanimler (Pc), yüksek kimyasal ve fiziksel kararlılığa sahip mavi-yeşil renkli sentetik bileşiklerdir. Ftalosiyanimler yüksek konjugasyona sahip 18 π elektron sisteminde, 16 üyeli düzlemsel bir makro halkadan oluşmaktadır. Yapısal olarak hemoglobin, klorofil a ve B12 gibi porfirinlere benzedikleri halde doğada bulunmazlar. Ftalosiyanimler genel olarak metalsiz ve metalli ftalosiyanimler olmak üzere iki kısımdır [1, 2].

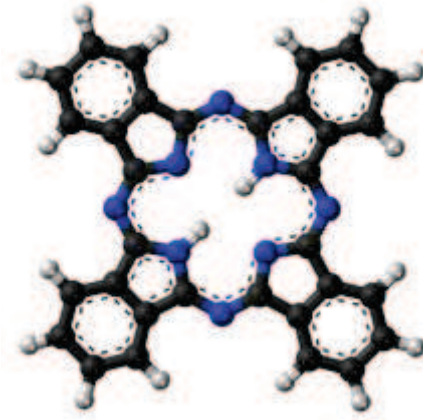
Klik reaksiyonu ilk olarak 2001 yılında K.B. Sharpless tarafından keşfedilmiştir [3]. Klik kimyası geniş kullanım alanı olan, çok yüksek verimli, yan ürünsüz ya da kromotografik yöntemler kullanılmadan ayrılabilen yan ürünlü ve stereospesifik bir reaksiyon olarak bilinmektedir. Klik kimyası siklokatılma, nükleofilik halka açılması, aldol tipi olmayan karbonil kimyası, karbon-karbon çoklu bağlarına katılma gibi pek çok reaksiyon tipini içermektedir (Şekil 2). Bu nedenle organik sentezlerde, polimer kimyasında, materyal bilimlerde ve ilaç kimyası gibi birçok alanda büyük bir öneme sahiptir [4,5]. En çok bilinen klik reaksiyonu azid ve uç alkin arasında gerçekleşen bakır katalizli Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonudur [6]. Klik reaksiyonu, yapısal olarak çeşitli ve fonksiyonel gruplarla kaynaşmış yeni ftalosiyanimlerin sentezine yeni bir yaklaşım kazandırmıştır. Yüksek verimli olması ve reaksiyon şartlarındaki uygunluğundan dolayı bu reaksiyon yeni ftalosiyanimlerin sentezi için çok elverişli bir reaksiyondur.

Dünya çapında milyonlarca kişi her yıl Alzheimer, Parkinson ve Demans gibi çeşitli nörodejenaratif hastalıklardan muzdarip olmaktadır. Özellikle günümüzde sıklıkla duyduğumuz tedavisi bulunamayan Alzheimer gün geçtikçe etkisini daha da artırmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün raporuna göre 2050 yılında 131.5 milyonu aşkın kişinin bu hastalıktan etkileneceği öngörülmektedir. Yine DSÖ'ne göre, bu hastalığın 2015 rakamlarına göre, yıllık maliyeti 818 milyar doları bulmaktadır. Nörodejeneratif hastalıkların en popülerleri olan Alzheimer hastalığı üzerine yapılan çalışmalarla hala tam ve kesin bir tedavi bulunamamıştır [7].

BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Ftalosiyaninler

Ftalosiyaninler, ilk kez 1907’de *orto*-siyanobenzamid’in sentezi sırasında yan ürün olarak keşfedildiğinden beri periferel süstitüeli metalsiz ve metalli ftalosiyanin türevleri, nonperiferel süstitüeli türevleri ve kuaternize türevleri çok yaygın olarak çalışılmaktadır (Şekil 1) [1, 8-10]. Ftalosiyaninlerin en büyük dezavantajı bilinen organik çözücülerde çözünürlüklerinin düşük olmasıdır. Bu yüzden hacimli veya uzun alkil zincirli grupların süstitüsüonu ile ftalosiyaninlerin apolar çözücülerde çözünmesi sağlanırken, sülfonil, karboksil veya kuaterner amino gruplarının ilave edilmesiyle suda çözünür ftalosiyaninlere ulaşılır [8, 11]. Bu gruplar sayesinde çözünürlüğü artan ftalosiyaninler, son derece geniş bir uygulama alanı bulmaktadır. Ftalosiyaninler günümüzde birçok alanda kullanılmaktadırlar. Kendiliğinden ışık yayan bileşiklerde (OLED), fotodinamik tedavide (PDT), endüstride organik boyar madde olarak, bazı reaksiyonlarda katalizör olarak da kullanılmaktadırlar [12-14]. Son zamanlarda fotokopi makinelerinde fotoiletken ajan olarak, kimyasal sensörlerde algılayıcı bileşikler olarak, elektrokromik gösterge cihazlarında renk değıştirici olarak da kullanılmaktadırlar [11-15].



Şekil 1. Ftalosiyaninlerin genel yapısı. [1, 8-10].

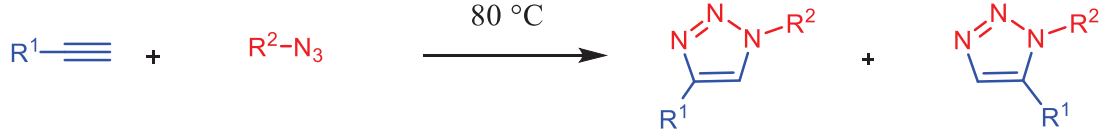
2.2. Ftalosiyeninlerin Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Ftalosiyeninlerin kimyasal özellikleri genellikle merkez atoma ve süstitüentlere bağılı olarak değışir [16]. Metalo ftalosiyeninlerin bazı özellikleri ile birbirinden ayrılan iki çeşidi vardır. Birinci çeşit ftalosiyeninler alkali ve toprak alkali metalleri içerip organik çözücülerde çözünmezler, vakumda yüksek sıcaklıkta süblime olmazlar, asitlerle kolayca metalsiz ftalosiyenlere dönüşebilirler. İkinci çeşit ftalosiyeninler ise kloro naftalin, kinolin gibi çözücülerde kısmi olarak çözünürler. Bu ftalosiyeninler vakumda asitlere karşı fazlasıyla dayanıklıdır. Ftalosiyeninlerin kararlılığı merkez kavitenin çapı ile metal atomunun atomik çapının uygun olmasına bağılıdır. Ftalosiyeninlerin merkez kavitesinin apı 1.35 Å'dur. Metallerin atomik çapları bu değıerden önemli düzeyde büyük veya küçük olduğı zaman metal atomları ftalosiyeninden kolaylıkla ayrılabilir. Ftalosiyeninlerin en belirgin iki özelliğı yüksek termal kimyasal kararlılığı ve keskin renge sahip olmalarıdır. Ftalosiyeninlerin çoğunun rengi merkez atoma bağılı olan grubun özelliğine, materyalin kimyasal ve kristal yapısına bağılı olarak koyu maviden bronz yeşilene kadar çok farklılık göstermektedir. Ftalosiyeninlerin genelinin erime noktası yoktur. Ftalosiyeninler 500 °C'nin üstünde ve yüksek vakum altında buharlaşır ve süblimleşir. Fakat bazı ftalosiyeninler vakum altında 900 °C'de bile kararlı olabilirler [17-19]. Ftalosiyeninler, doğada bulunmamalarına rağmen, çok geniş spektrumlu biyolojik ve farmasötik aktiviteye gösterebilmektedirler. Metalsiz ve metalli ftalosiyeninler üzerine çoğı kez bilimsel çalışma yapılmış ve hala yoğun bir şekilde artarak devam etmektedir.

2.3. Klık Kimyası

1963 yılında Rolf Huisgen tarafından çeşitli organik azidler ve alkinler arasındaki 1,3-dipolar siklokatalıma tepkimesinin mekanizması ilk kez incelenmiştir [6]. Yüksek sıcaklıkta katalizörsüz olarak gerçekleşen bu reaksiyon sonucunda 1,4 ve 1,5-

disübstitüe katılma ürünleri karışım halinde elde edilmiştir ve bu reaksiyon Huisgen siklokatılma reaksiyonu olarak bilinmektedir (Şekil 2) [20, 21].



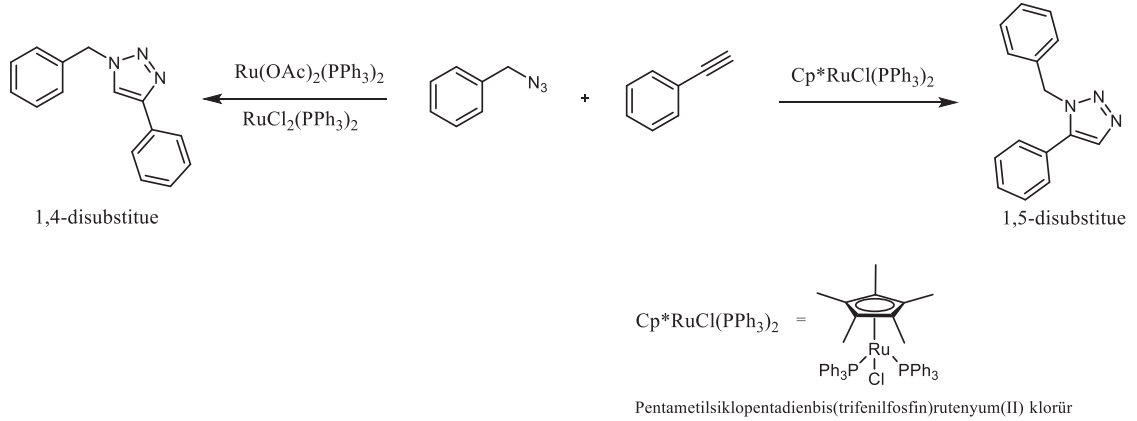
Şekil 2. Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma [20, 21]

2001 yılında ise 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu, Sharpless tarafından bakır katalizli olarak gerçekleştirilmiştir. Oda sıcaklığında ve çok yüksek verimde, yan ürünsüz olarak gerçekleşen bu reaksiyon sonucunda 1,4-disübstitüe katılma ürünü elde edilmiştir (Şekil 3)[3, 20].



Şekil 3. Bakır katalizli siklokatılma (CuAAC) [3, 20]

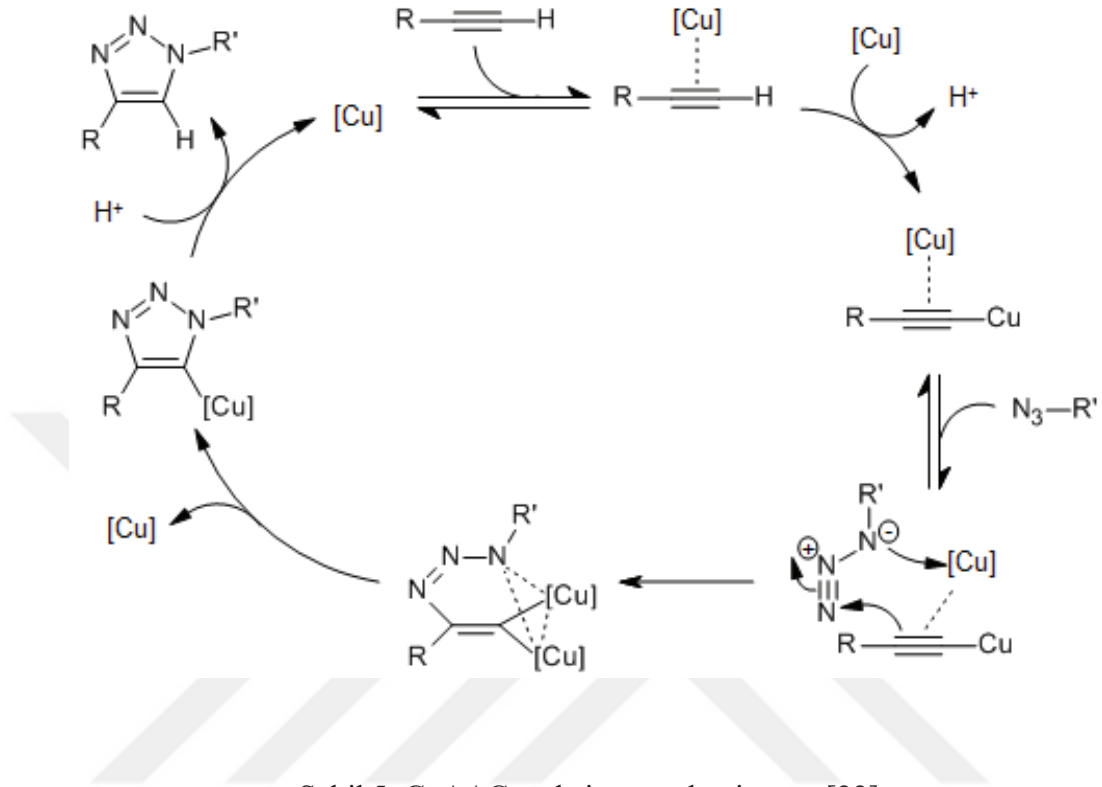
2005 yılında Fokin ve araştırma grubu tarafından rutenyum katalizörü kullanılarak farklı azid ve alkinler arasındaki katılma reaksiyonları incelenmiş ve stereospesifik olarak 1,5-disübstitüe katılma ürünü çok yüksek verimle elde edilmiştir. Daha sonra farklı rutenyum katalizörlerinin kullanılmasıyla da 1,4-disübstitüe katılma ürünlerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir (Şekil 4)[20].



Şekil 4. Rutenyum katalizli azid-alkin siklokatılma (RuAAC) [20]

2.4. Bakır Katalizli Azid-Alkin Siklokatılma Reaksiyonunun (CuAAC) Mekanizması

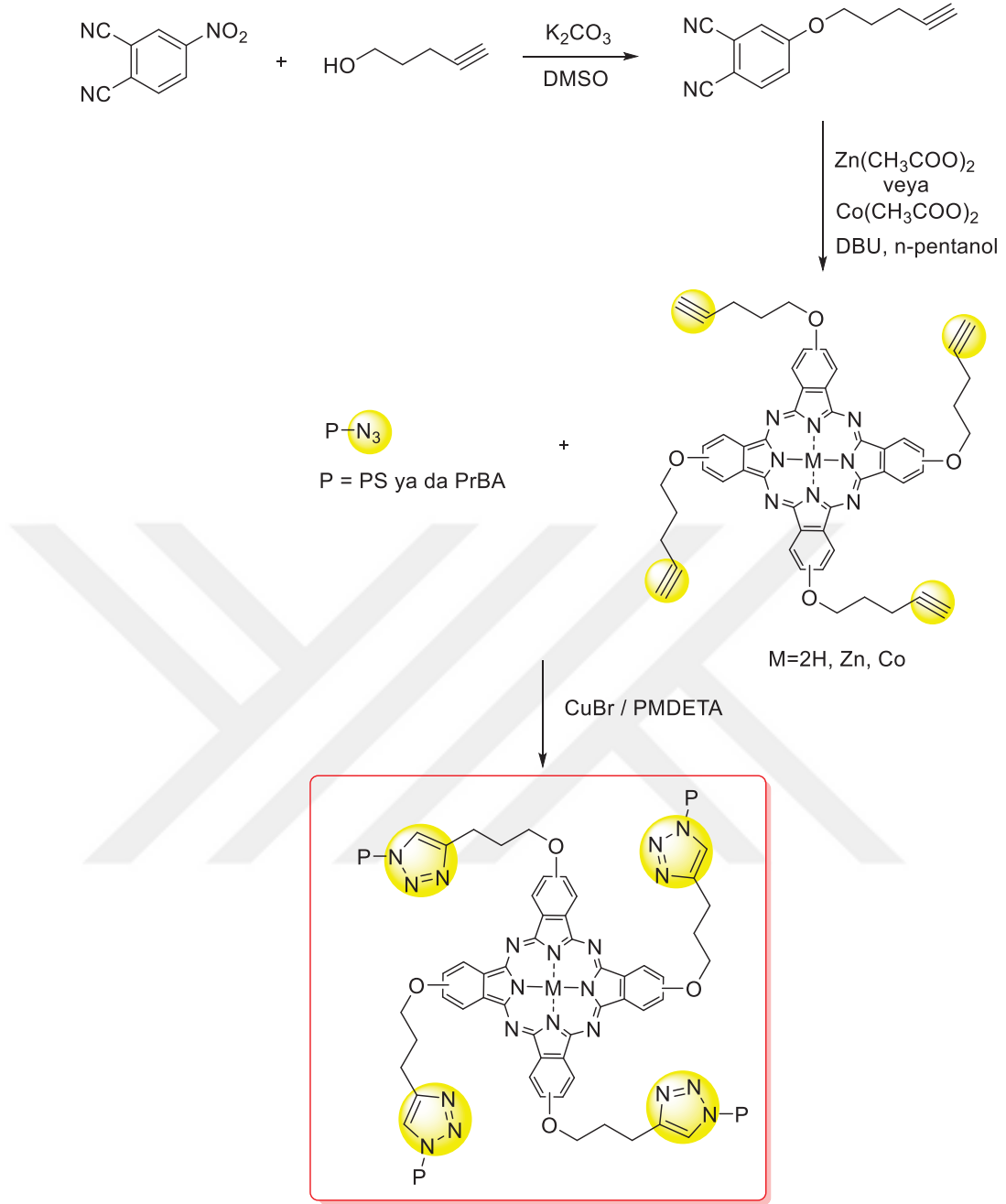
CuAAC reaksiyonu katalizörsüz gerçekleşen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonuna kıyasla 10^7 - 10^8 kat daha hızlı gerçekleşmektedir. Bu reaksiyon çok geniş pH aralığında (pH 4-12), oda sıcaklığında ve sulu ortamda gerçekleştirilebilmektedir. Reaksiyon sonucu elde edilen ürünler kromatografi veya yeniden kristalizasyona ihtiyaç duymadan basit filtrasyon veya ekstraksiyon ile izole edilebilirler. Aktif Cu (I) katalizörü, indirgeyici madde olarak sodyum askorbat kullanılarak Cu (I) tuzlarından veya Cu (II) tuzlarından üretilebilir. Fokin ve ekibinin önermiş olduğu mekanizmaya göre reaksiyonun ilk basamağında Cu(I) alkin dimerinin π kompleksinin oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 2.10). Daha sonra, uçtaki protonun asetilenden ayrılması ile Cu-asetilen kompleksi oluşmakta ve ardından bir dizi atak sonucu metallo halka daralır. Triazol halkası oluşur oluşmaz Cu dimeri ikinci bir terminal alkin ile kompleksleşir ve bu kompleks uygun olmayan yapısı nedeni ile halkaya dahil olamaz. Son protonlama basamağı ile de Cu(I), başka substratlara (alkin) bağlanmak ve yeni bir katalitik döngüye katılmak üzere 1,2,3-triazol bileşiğinden ayrılır (Şekil 5) [22, 23].



Şekil 5. CuAAC reaksiyon mekanizması [22]

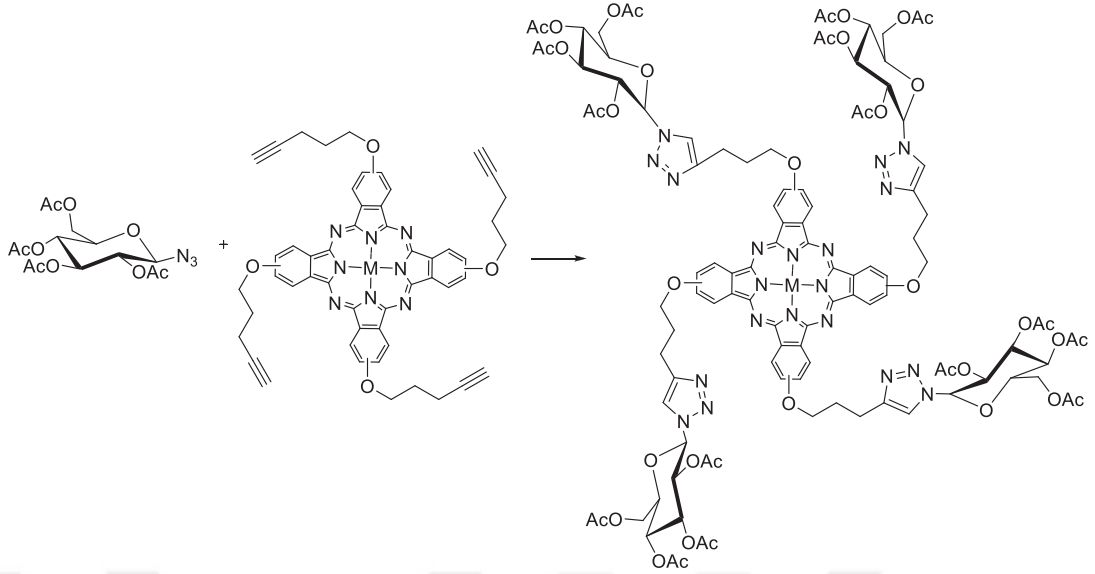
2.5. Triazol Halkasına Sahip Ftalosiyanın Sentezi

Ftalosiyanimler ve triazol halkası oldukça önemli biyoaktif bileşikler arasındadırlar. Son zamanlarda tıbbi uygulamalarıyla da öne çıkan ftalosiyanimler üzerine olan ilgi daha da artmıştır. Özellikle çeşitli fonksiyonel gruplar içeren çinko, silisyum ve alüminyum ftalosiyanimler fotodinamik terapide yaygın bir şekilde kullanılırlar [13, 23]. 2013 yılında yapılan bir çalışmada terminal alkin ile azid ucuna sahip polimerik kük reaksiyonundan tetra triazol sübstütie ftalosiyanim türevleri sentezlenmiştir (Şekil 6) [9].



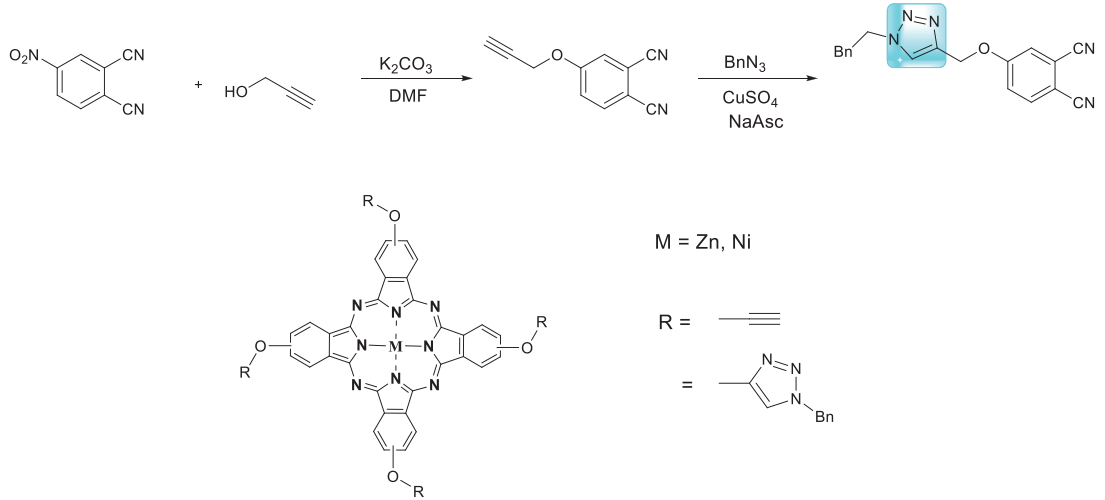
Şekil 6. Tetra-triazol sübstütie ftalosiyaninlerin sentezi [9]

Aynı grubun 2014 yılında yaptığı bir diğer çalışmada ise glukoz konjuge çinko ftalosiyanin bileşiği yine klik reaksiyonu kullanılarak sentezlenmiştir. Bu yeniperiferik olmayan terminal alkinil sübstitüeli ftalosiyaninler şimdi yeni bir elektrot modifikasyon tekniği olan “klik elektrokimya” için kullanılmaktadır (Şekil 7) [5]



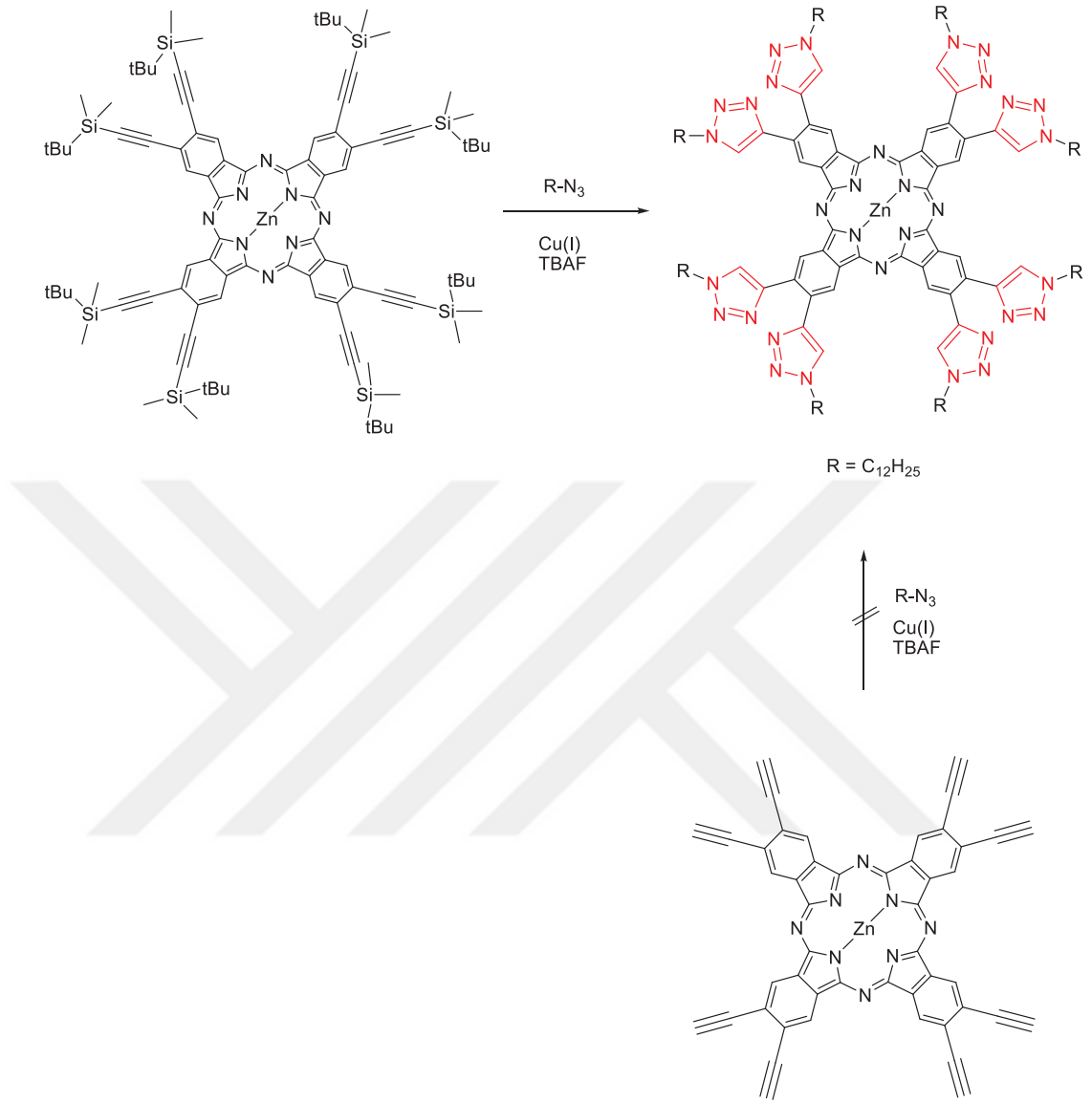
Şekil 7. Glukoz konjuge çinko ftalosiyinin sentezi [5]

2014 yılında yapılan bir başka çalışmada ise 1,2,3-triazol sübstitue çinko ve nikel metalloftalosiyeninler klik reaksiyonu kullanılarak sentezlenmiş. Elektrokimyasal ve spektroeletrokimyasal özellikleri incelenmiştir (Şekil 8) [25].



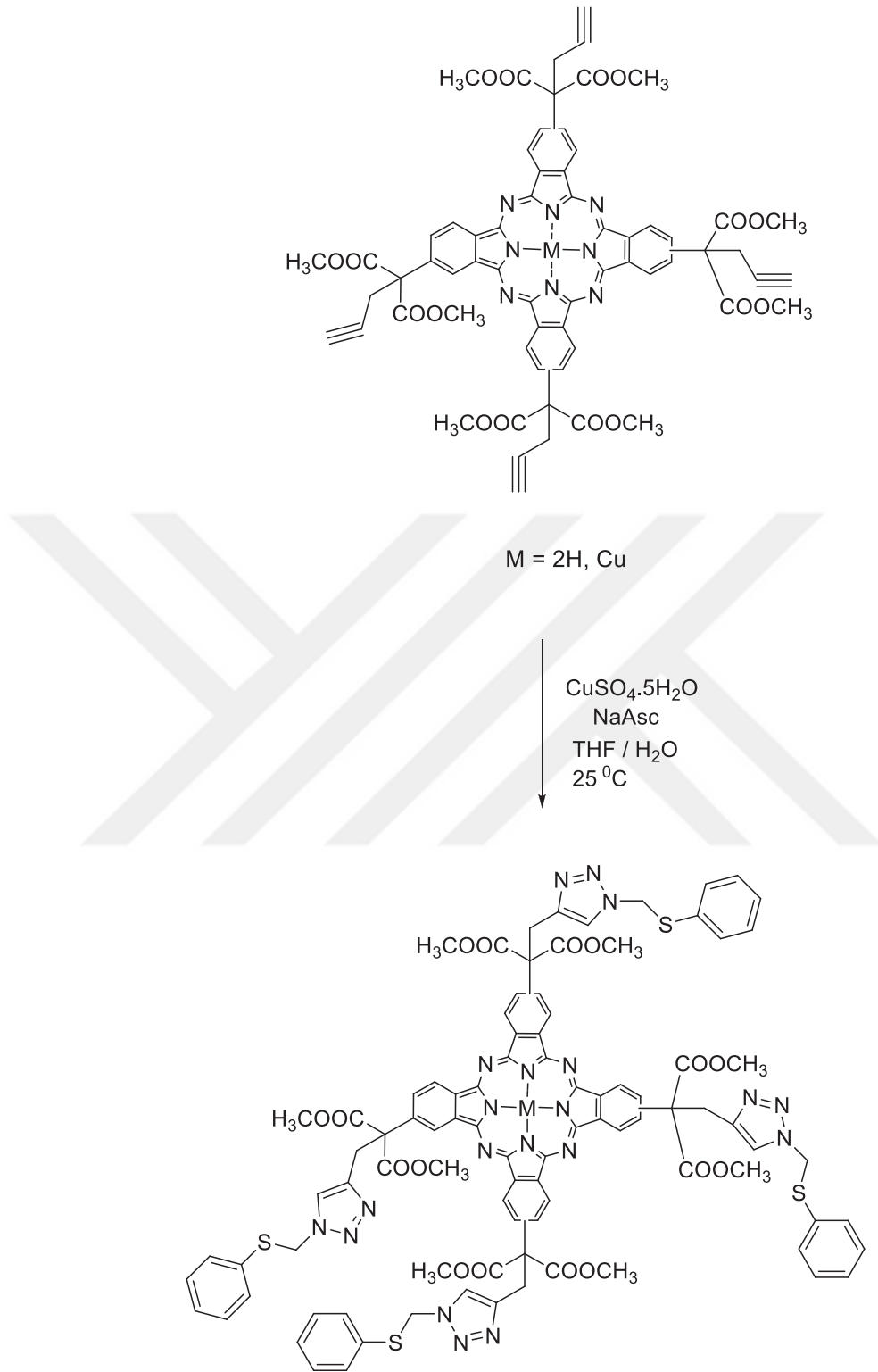
Şekil 8. 1,2,3-triazol sübstitue metalloftalosiyeninlerin sentezi [25]

2008 yılındaki bir başka çalışmada ise klik reaksiyonuyla okta asetilen ftalosiyinin sonradan modifikasyonu ile oktriatriazol ftalosiyenin sentezlenmiştir (Şekil 9) [26].



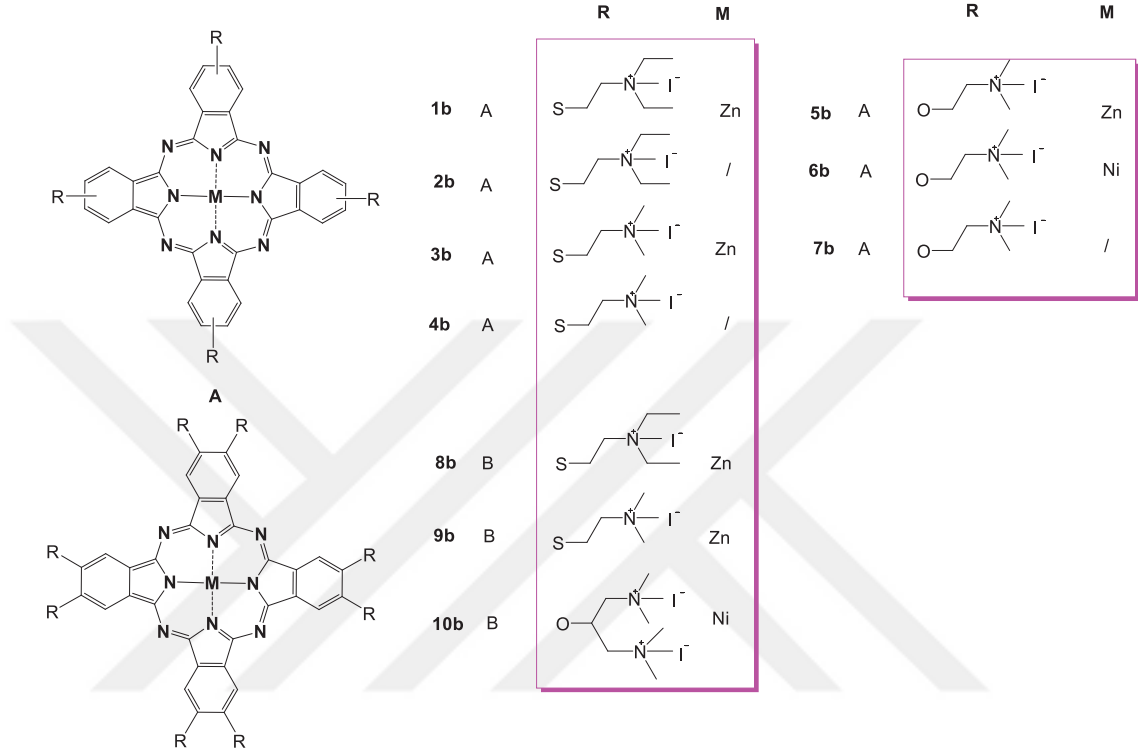
Şekil 9. Oktatriazol ftalosiyanın sentezi [26]

Şener ve grubunun yaptığı çalışmada ise dimetil-3,4-(disiyanofenil) propargilmalonat'tan yola çıkılarak tetraalkinil fonksiyonel gruba içeren ftalosiyanınlar sentezlenmiştir. Bu ftalosiyanınların azidometil fenil sülfid ile klik reaksiyonundan tetratriazol fonksiyonlu metalli ftalosiyanınlar sentezlenmiştir (Şekil 10) [27]



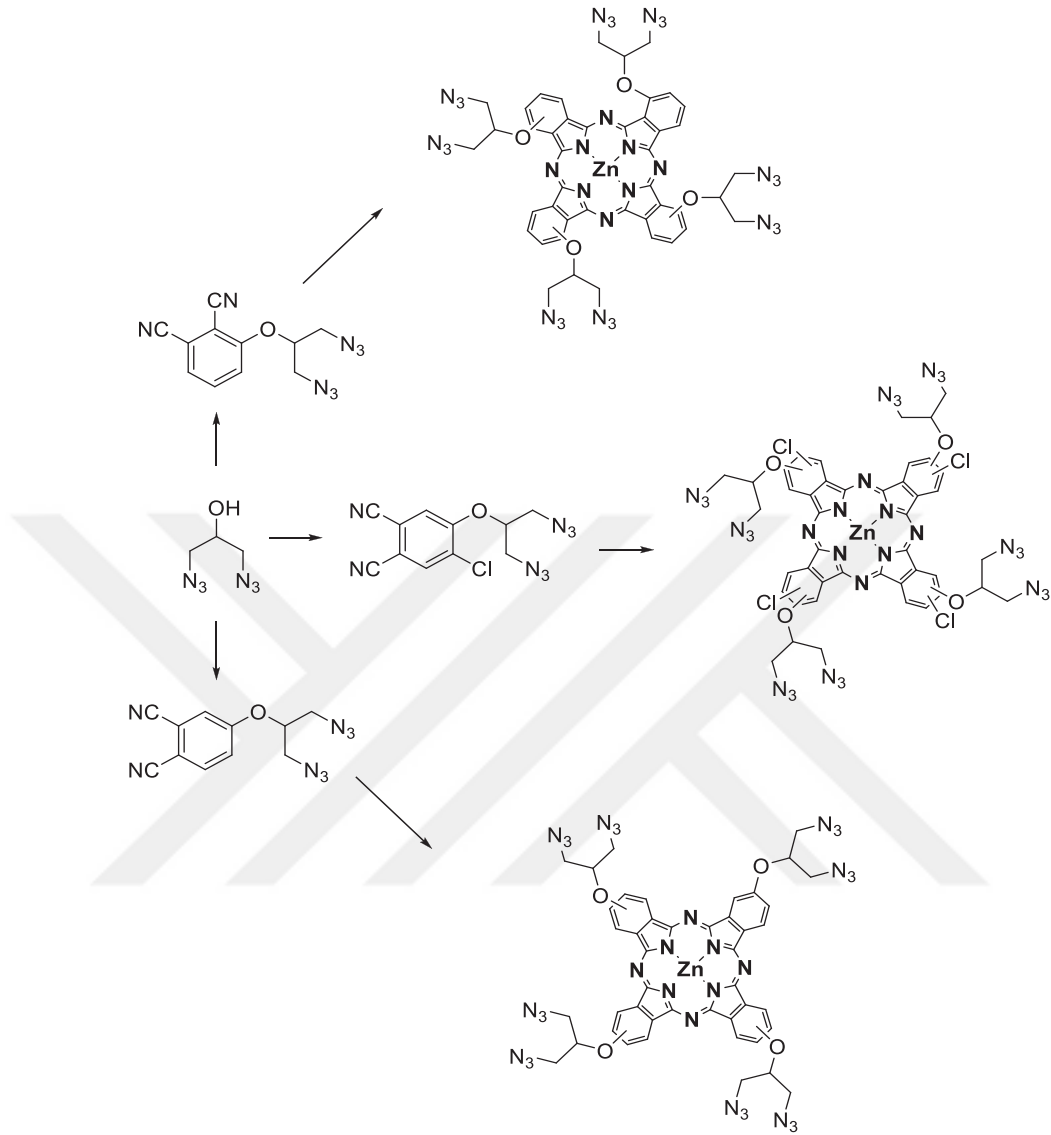
Şekil 10. Tetratiazol fonksiyonlu ftalosiyanınların sentezi [27]

2009 yılında yapılan bir çalışmada ise katyonik metallsiz, çinko ve nikel metalli ftalosiyeninler sentezlenerek bu yapıların mikromolar seviyesinde etkili olan asetilkolinesteraz (AChE) enziminin kuvvetli inhibitörleri olduğu tespit edilmiştir (Şekil 11) [28].



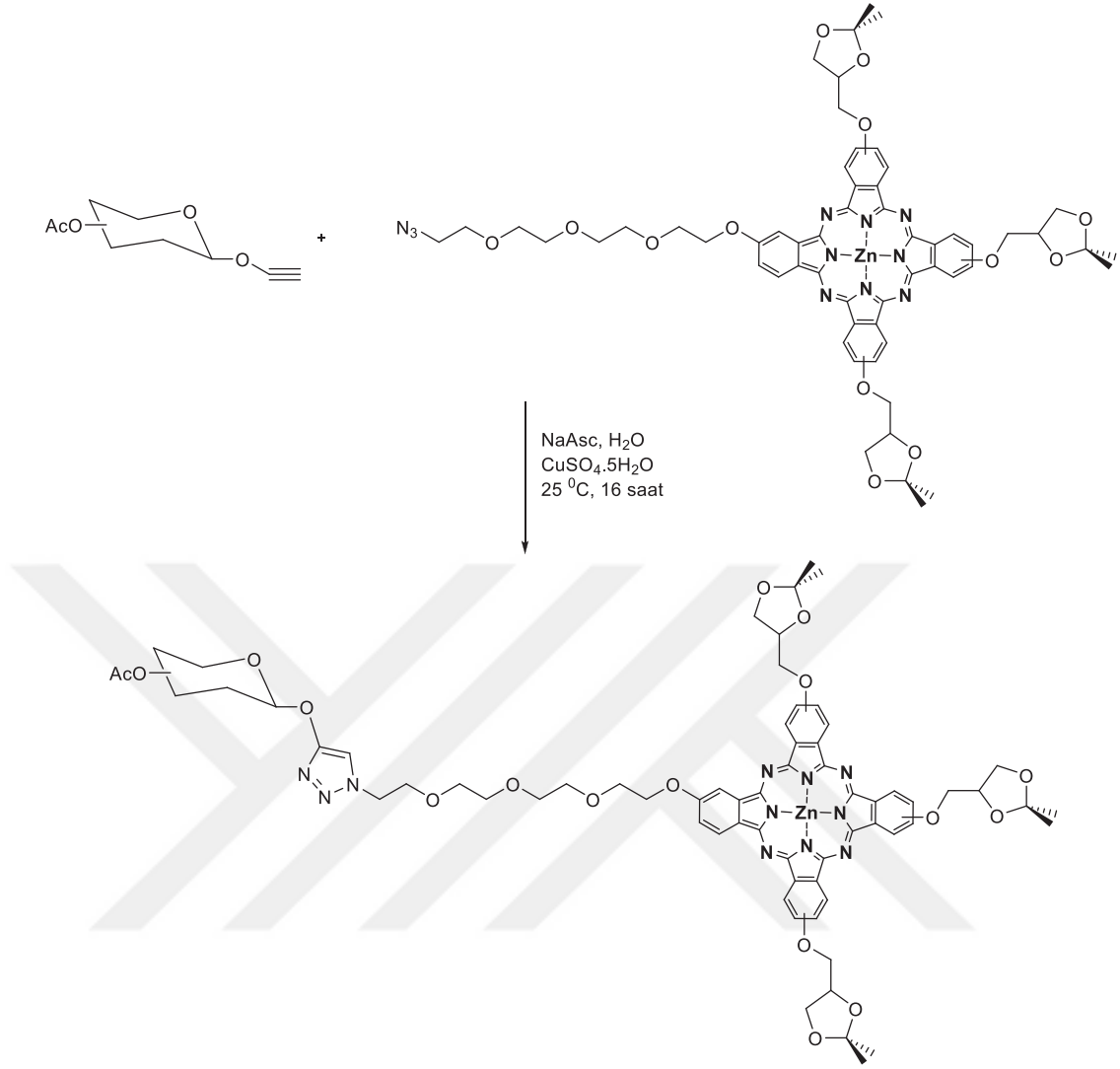
Şekil 11. Katyonik ftalosiyeninlerin sentezi [28]

2016 yılında Durmuş ve ekibi tarafından yapılan çalışmada ise azid bileşiklerinin metal tuzlarıyla mikrodalga şartları altında reaksiyonuyla çinko (II) ftalosiyenin kompleksleri sentezlenmiş ve onların fotokimyasal özellikleri incelenmiştir (Şekil 12) [29].



Şekil 12. Oktatriazol içeren ftalosiyanın sentezi [29]

Ahsen ve grubunun 2010 yılında yapmış olduğu çalışmada ise farklı karbonhidratlarla konjuge edilmiş ve triazol grubu içeren asimetrik ftalosiyanınlar sentezlenmiş ve fotodinamik terapide kullanılmak üzere fotosensitizer özelliği incelenmiştir (Şekil 13) [30].



Şekil 13. Triazol grubu içeren asimetrik ftalosiyanın sentezi [30]

Campidelli ve grubu tarafından gerçekleştirilen çalışmada 4-(trimetilsilil)etinilanilin ile SWNT'lerin fonksiyonelleştirilmesi yapılmış ve bu bileşiğin, bir azid grubu içeren ftalosiyanın türeviyle klik reaksiyonu sonucu nanokarbon yüzeye bağlanmış ftalosiyanın türevleri sentezlenmiştir [31]. 2014 yılında Torres ve grubu tarafından yapılan çalışmada ise alkilsülfonil grubuna sahip bir azid uç taşıyan çinko ftalosiyanın ile fonksiyonel nanokarbon yüzeylerin klik reaksiyonu sonucu yeni ftalosiyanın türevlerini sentezlemişlerdir [32]. McGrath ve çalışma arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise periferel pozisyonlarda alkin sübtütie metalsiz ftalosiyanın ile farklı azid türevlerinin klik reaksiyonunu incelemişlerdir [33]. McGrath ve grubunun 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada ise yakın IR bölgede absorpsiyon yapan

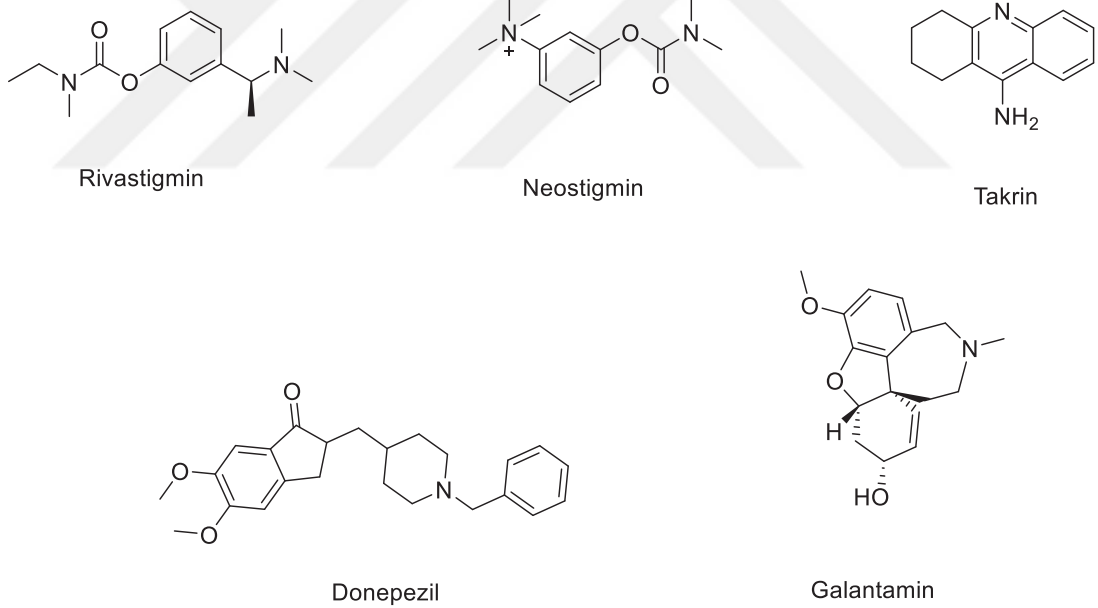
çözünebilir ftalosiyeninleri klik kimyası kullanarak sentezlemişlerdir [34]. Schotten ve ekibinin yaptığı çalışmada ise okta-propargiloksi türevi çinko ftalosiyeninler galaktoz azid ve glukoz azid bileşikleriyle klik reaksiyonu sonucu yeni 1,4-substütie triazol izomerleri sentezlenmiştir [35]. 1998 ve 2000 yıllarında yapılan çalışmalarda ise ftalosiyeninler gibi tetrapirolik makromoleküller olan porfirinlerin AChE enziminin çok iyi inhibitörleri oldukları rapor edilmiştir [36, 37] . Ayrıca bu tetrapirollerin Alzheimer hastalığıyla ilişkili olan amiloid- β -peptid ile etkileştiği, Fe- içeren ftalosiyeninlerin ise toksik olan amiloid- β -peptid ($A\beta_{1-40}$) oligomerleriyle etkileşerek inhibe ettiği belirlenmiştir [38, 39]. 2015 yılında yapılan bir başka çalışmada ise suda çözünür Zn-ftalosiyeninler amiloid- β -peptid $A\beta_{1-40}$ ve $A\beta_{1-42}$ çok iyi inhibe etmesine rağmen Pd-ftalosiyenin dimerinin sadece $A\beta_{1-40}$ yüksek konsantrasyonlarda inhibe ettiği belirlenmiştir [40]. Son zamanlarda tıbbi uygulamalarıyla da öne çıkan ftalosiyeninler üzerine olan ilgi daha da artmıştır. Özellikle çeşitli fonksiyonel gruplar içeren çinko, silisyum ve alüminyum merkez atomuna sahip ftalosiyeninler fotodinamik terapide yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

2.6. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer Hastalığı (AD), oksidatif stres, çevresel koşullar, genetik ve endojen faktörler, mitokondriyal anormallikler veya nöroinflamasyon olarak bilinen etiyolojik faktörler ve yaşlanma ile ilgili nörodejeneratif bir hastalıktır. Özellikle gelişmiş ülkelerde, bu hastalığın etkisi yaşlanan nüfusun artmasıyla doğru orantılıdır [8, 41]. Günümüzde kullanılan AD ilaçları hastalığın erken ve orta evre formlarının bazı semptomlarını bir süre stabilize edebilmektedirler fakat uzun vadede bu ilaçlar yetersiz kalmaktadır. Alzheimer hastalığının seyrini değiştiren kesin bir tedavi henüz bulunamamıştır. Ancak hastaların yaşam kalitesini arttıran, son evreye gelme süresini uzatan belirti giderici ilaçlar bulunmaktadır. Bunların başında FDA'dan (U.S. Food and Drug Administration) tarafından onay almış ilaçlar bulunmaktadır. Bunlardan

bazıları takrin, donepezil, neostigmin, rivastigmin ve galantamin isimli ilaçlardır (Şekil 14) [42].

Çağımızın hastalığı olarak bilinen Alzheimer, katyonik nörotransmitter Asetilkolinin (ACh) seviyesindeki azalmayla doğrudan ilişkilidir [43]. Asetilkolinin seviyesi ise onun hidrolizinden başlıca sorumlu olan Asetilkolinesteraz (AChE) enzimine bağlıdır. Bu enzim iki sinir hücresi arasındaki iletişimi sağlayan asetilkolini hidroliz ederek, kolin ve asetik aside dönüştürür. AChE enzimi tarafından ACh hidroliz edildiğinde sinirler arasında iletişim sağlanamaz, dolayısıyla beyindeki ACh miktarı düşer. Beyindeki asetilkolin miktarını arttırmak için ise kolinesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu yüzden AChE inhibitörleri Alzheimer tedavisi için önerilen ilk ve en gelişmiş ilaç grubudur [44,45].

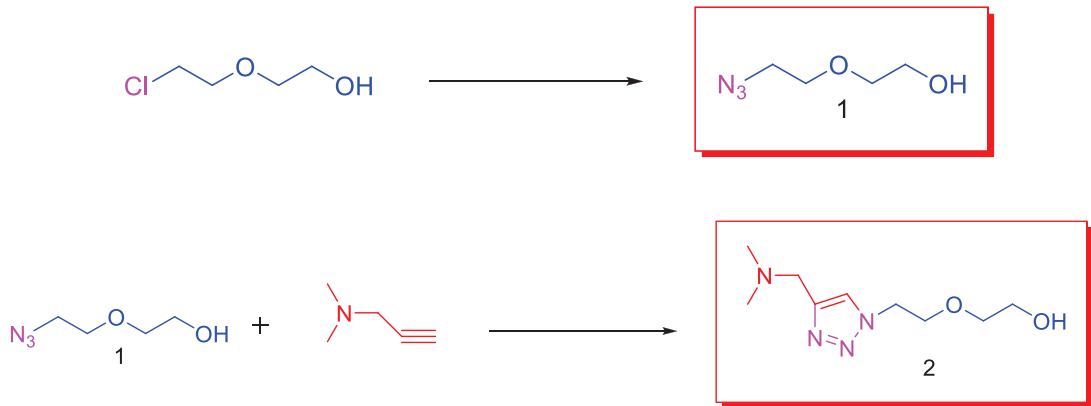


Şekil 14. Alzheimer tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri [45]

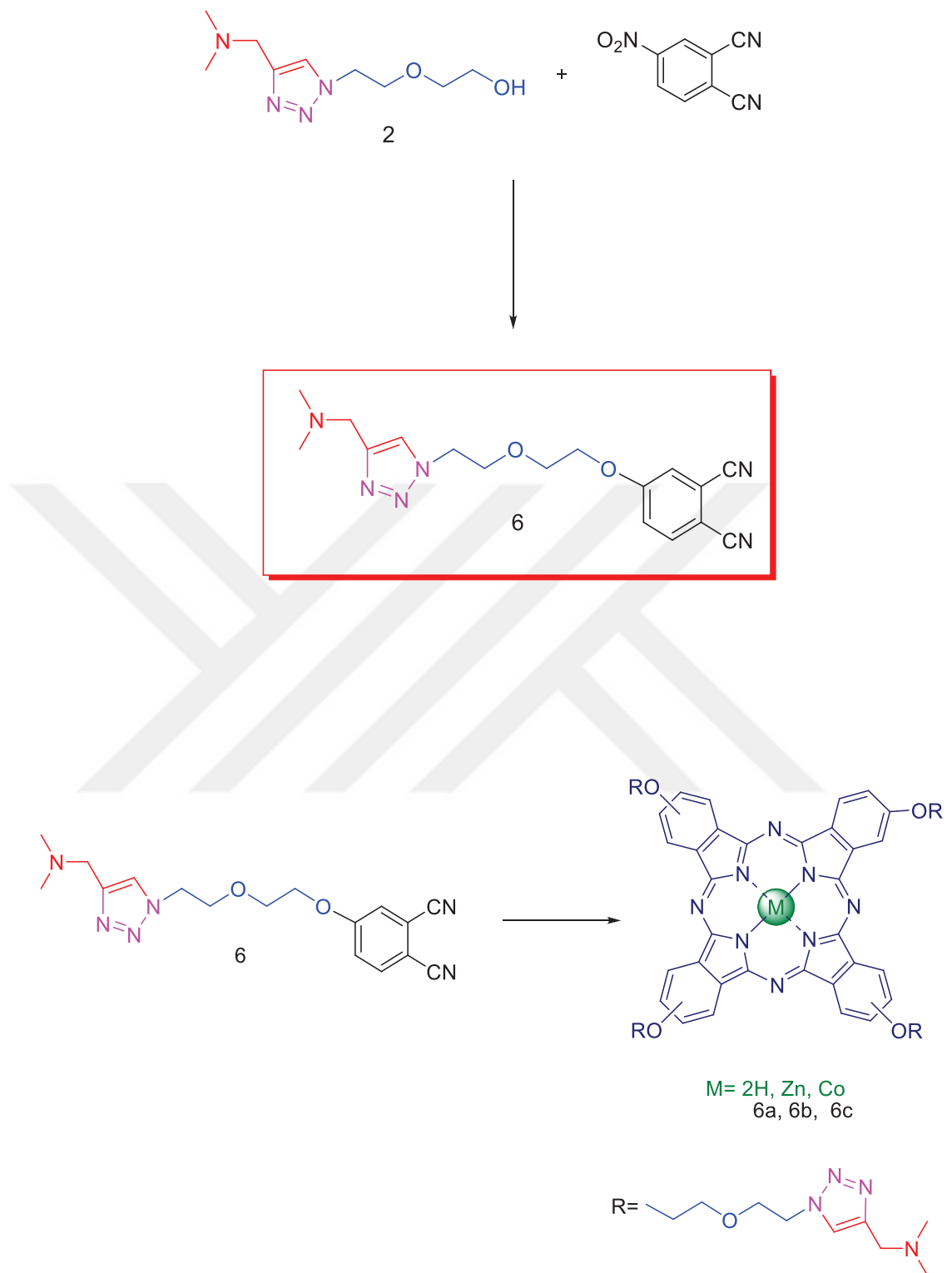
2.7. Çalışmanın Amacı

Son yıllarda elektriksel iletkenlik, katalitik aktivite, elektrokromik, elektrokimyasal özellik gibi değişik alanların tespit edilmesi metallsiz ve metalli ftalosiyaniinlere yeni uygulama alanları kazandırmıştır. Ftalosiyaniin çekirdeğinin periferel pozisyonlarına değişik türde sübstitüentlerin eklenmesi hem sentetik açıdan hem de yeni uygulama alanlarının keşfi ve geliştirilmesi açısından büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada çok kullanışlı sentetik bir yöntem olan klik reaksiyonu kullanılarak metalli ve metallsiz ftalosiyaniin ve öncül bileşiklerin (**2**, **6**, **6a**, **6b**, **6c**, **10a**, **10b**, **10c**) sentezi, sentezlenen ftalosiyaniinler ve öncül bileşiklerin AChE enzimi üzerine inhibisyon etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır (Şekil 15-17). Başta Alzheimer hastalığı olmak üzere değişik nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde gereken yeni ilaçların bulunması için yeni bilgiler elde edilmesi planlanmaktadır. Dolayısıyla sentezlenecek yeni moleküllerin uygun olanlarının anti-kolinesteraz inhibitör özelliklerinin görülmesi ftalosiyaniin kimyası açısından önemlidir. Ayrıca bu çalışmayla ftalosiyaniinlerin uygulama alanına bir yenilik getirilmesi amaçlanmaktadır.

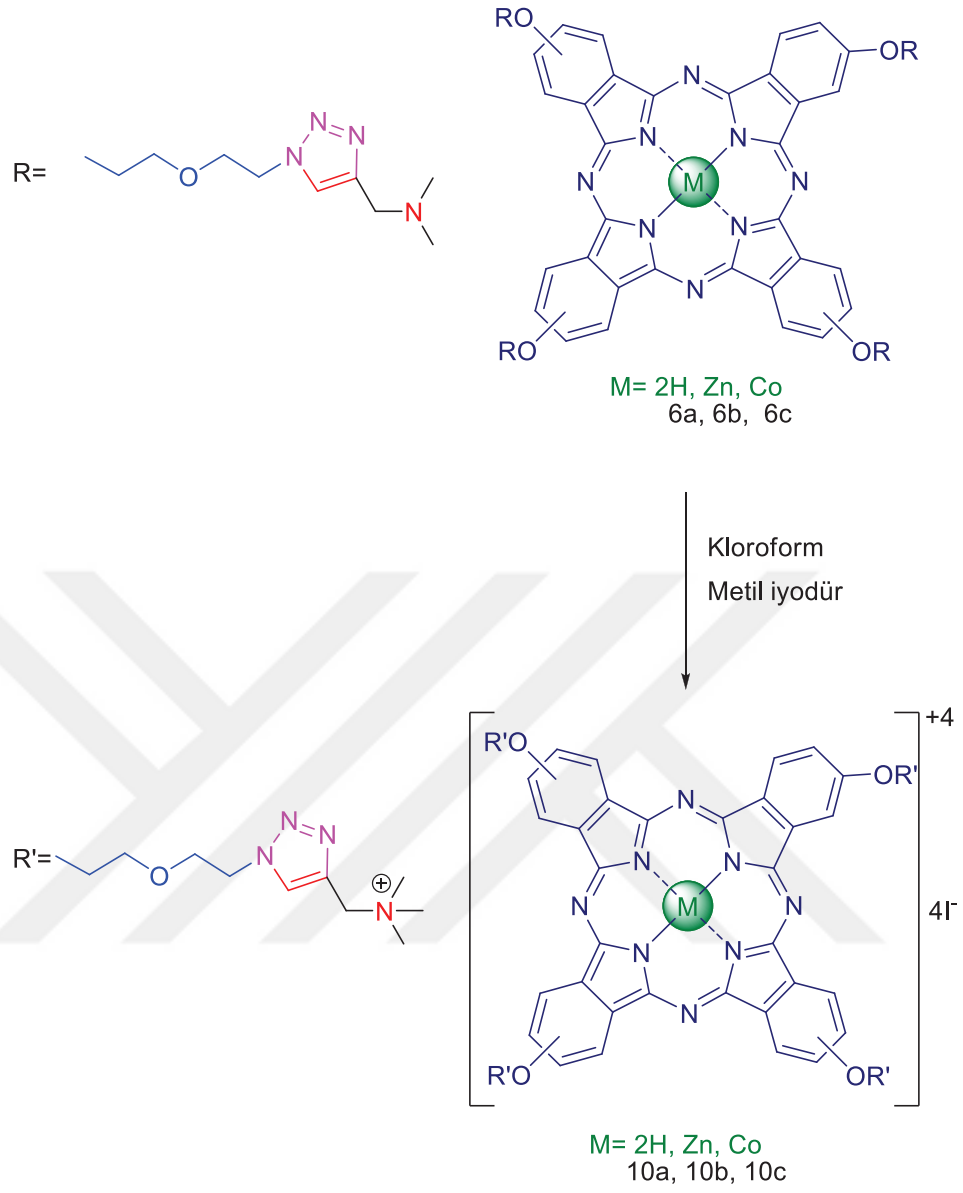
Hedef bileşiklerinin sentez tasarımı ise şu şekildedir;



Şekil 15. 1 ve 2 nolu bileşiklerin genel sentez şeması



Şekil 16. **6**, **6a**, **6b**, **6c** nolu bileşiklerin genel sentez şeması



Şekil 17. **10a, 10b, 10c** nolu bileşiklerin genel sentez şeması

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı [46].

3.1.2. Kromatografik Ayrımlar

3.1.2.1. Kolon ve İnce Tabaka Kromatografisi

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

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

Florosil Mesh:60-100/pr (Sigma)

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

3.1.3. Spektrumlar

¹H-NMR Brüker 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Brüker 100 MHz Spektrometre

Perkin Elmer 1600 FT-IR (ATR) Spektrometre

Agilent 1260 Infinity Series Q-TOF LC/MS

Bruker microflex LT MALDI-TOF MS

3.1.4. Biyolojik Aktivitede Kullanılan Kimyasallar Ve Enzimler

Deneylerde kullanılan AChE (electric eel), asetiltiyokilin iyodat, ditiyonitrobenzoik asit Sigma-Aldrich'ten temin edildi. NaOH, Tris, NaCl, NaCH₃COO, HCl, glisin, H₃PO₄, NaN₃, gliserol, KH₂PO₄, KHPO₄, CH₃COOK, KI, EtOH, E.Merck AG'den temin edilmiştir. 2-(2-azido-etoksi)-etanol (1) bileşiği literatüre göre sentezlenmiştir [47].

3.2. Yöntem

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

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

3.2.2. 2-(2-(4-((Dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etanol (2)

Bileşiğinin Sentezi

2-(2-Azido-etoksi)- etanol (1) (500 mg, 1 mmol), 3-dimetilamino-1-propin (317 mg 1 mmol) t-BuOH:H₂O (10:10 mL) karışımında çözüldü. Üzerine CuSO₄.5H₂O (0.1 mmol) ve sodyum askorbat (0.4 mmol) ilave edilip oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon gidişatı ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Daha sonra karışımın üzerine 25 mL su ilave edildi ve CH₂Cl₂ (3x20 mL) ve doymuş Na₂CO₃ ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar toplanarak susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda çözücü uçuruldu. Elde edilen yağimsı maddeler, kolon kromatografisi ile (CH₂Cl₂:MeOH, 97:3) saflaştırıldı (720 mg %88).

3.2.3.4-[2-(2-{4-[(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}etoksi)etoksi]

ftalonitril (6)

4-(2-(2-(4-((Dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etanol(2)(1.5g,7 mmol),4-nitroftalonitril (1.21 g 7 mmol) ve 15 ml kuru DMF konularak 60 °C'de inert ortamda 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra ortama susuz K₂CO₃ (2.9 g, 21 mmol) 2 saatte eşit kısımlar halinde ilave edildi. Reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi kontrolü yapılarak, azot gazı atmosferinde 60 °C'de 96 saat karıştırmaya devam edildi. Daha sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve buzun üzerine döküldü. Buz tamamen eriyene kadar aynı sıcaklıkta yaklaşık 2 saat karıştırıldı. Ham ürün kloroform ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve susuz sodyum sülfat yardımıyla kurutuldu. Çözücü evapore edildi. Sonunda elde edilen ham ürün alüminyum oksit dolgulu kolondan kloroform yardımı ile saflaştırıldı (1.65 g, % 70).

3.2.4 Metalsiz Ftalosiyenin (6a) Bileşiğinin Sentezi

Bir Schlenk tüpüne, 4-[2-(2-{4-[(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}etoksi)etoksi] ftalonitril (6) (0.15 g , 0.44 mmol), üzerine 5 mL n-pentanol ve 3 damla DBU eklendi ve reaksiyon ortamına azot gazı verilerek çözünmüş oksijen tamamıyla reaksiyon ortamından uzaklaştırıldı. Daha sonra karışım inert ortamda 160 °C' de 1 gün karıştırıldı. Sonra oda sıcaklığına soğutulan yeşil renkteki ham ürüne etanol eklenmek suretiyle çöktürüldü, ham ürün süzüldü ve vakum altında kurutuldu. Ham ürün alüminyum oksit yüklü kolondan CHCl₃:CH₃OH (100:3) çözücü sistemi ile saflaştırıldı (0.07 g,%47).

3.2.5. Çinko (II) Ftalosiyanin (6b) Bileşiminin Sentezi

Bir Schlenk tüpüne, 4-[2-(2-{4-[(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}etoksi)etoksi] ftalonitril (**6**) (0.15 g, 0.44 mmol), $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ (0.04 g, 0.22 mmol), üzerine 5 ml n-pentanol ve 3 damla DBU eklendi ,reaksiyon ortamına azot gazı verilerek çözünmüş oksijen tamamıyla reaksiyon ortamından uzaklaştırıldı. Daha sonra karışım inert ortamda 160 °C’ de 1 gün karıştırıldı. Sonra oda sıcaklığına soğutulan ham ürüne etanol eklenmek suretiyle çöktürüldü, yeşil katı ham ürün süzüldü ve vakum altında kurutuldu. Ham ürün alüminyum oksit yüklü kolondan $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (100:1) çözücü sistemi ile saflaştırıldı (0.03 g % 19).

3.2.6. Kobalt (II) Ftalosiyanin (6c) Bileşiminin Sentezi

Bir Schlenk tüpüne, 4-[2-(2-{4-[(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}etoksi)etoksi] ftalonitril (**6**) (0.15 g,0.44 mmol), CoCl_2 (0.026 g, 0.22 mmol), üzerine 5 ml n-pentanol ve 3 damla DBU eklendi ve reaksiyon ortamına azot gazı verilerek çözünmüş oksijen tamamıyla reaksiyon ortamından uzaklaştırıldı. Daha sonra karışım inert ortamda 160 °C’ de 1 gün karıştırıldı. Sonra oda sıcaklığına soğutulan yeşil katı ham ürüne etanol eklenmek suretiyle çöktürüldü, ham ürün süzüldü ve vakum altında kurutuldu. Ham ürün alüminyum oksit yüklü kolondan $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (100:2) çözücü sistemi ile saflaştırıldı (0.064 g, %36).

3.2.7. Suda Çözünür Metalsiz Ftalosiyanin (10a) Bileşiminin Sentezi

Bir reaksiyon balonuna metalsiz ftalosiyanin **6a** (40 mg, 0.029 mmol) konularak 4 ml kloroformda çözüldü. Üzerine 3 ml metil iyodür ilave edilerek ağzı kapalı bir şekilde oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Ortamda çöken ürün süzülerek kloroform ve dietil eterle yıkanarak vakum etüvünde kurutuldu (0.035 g, % 83).

3.2.8.Suda Çözünür Çinko (II) Ftalosiyanin (10b) Bileşiminin Sentezi

Bir reaksiyon balonuna çinko ftalosiyanin **6b** (50 mg, 0.035 mmol) konularak 4 ml kloroformda çözüldü. Üzerine 3.2 ml metil iyodür ilave edilerek ağzı kapalı bir

şekilde oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Ortamda çöken ürün süzülerek kloroform ve dietil eterle yıkanarak vakum etüvünde kurutuldu (0.027 g, % 52).

3.2.9 Suda Çözünür Kobalt (II) Ftalosiyanın (10c) Bileşiğinin Sentezi

Bir reaksiyon balonuna kobalt ftalosiyanın **6c** (33 mg, 0.023 mmol) konularak 3 ml kloroformda çözüldü. Üzerine 2.5 ml metil iyodür ilave edilerek ağzı kapalı bir şekilde oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Ortamda çöken ürün süzülerek kloroform ve dietil eterle yıkanarak vakum etüvünde kurutuldu (0.032 g, % 92).

3.2.10. Asetilkolinesteraz (AChE) Enzim Aktivitesi Tayini

Asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi spektrofotometrik olarak modifiye edilmiş, Ellman yöntemi kullanılarak belirlendi [48]. Bu metoda göre substrat olarak kullanılan asetiltiyokolin, asetilkolinesteraz tarafından hidrolizlenir ve hidroliz sonucu açığa çıkan tiyokolin Ellman reaktifi olan 5,5'-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB) ile reaksiyona girerek sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit'in (TNB) meydana gelir. Bu bileşiğin oluşum hızı (rengin şiddeti), 405 nm. dalga boyunda absorbans ölçümü yapılarak belirlendi. Bu bileşiğin sarı renginin şiddeti, AChE aktivitesi ile doğru orantılıdır. İnhibisyon çalışmalarında, sentezlenen bileşiklerin tümü uygun çözücülerinde (Suda çözünürler suda, çözünmeyenler DMSO'da) içinde çözülecek ve tampon çözelti (50 mM Tris-HCl, pH 8.0) ile gerekli konsantrasyonlara seyreltildi. 96-kuyucuklu plakalarda; 116 µL, 1.5 mM DTNB, 40 µL *EeAChE* (50 mM Tris-HCl, pH = 8.0, 0.1% (w/v) BSA içinde, son konsantrasyon 0,22 U/ml olacak şekilde), tüm bileşiklerin çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan örnek çözeltilerinin 20 µL' si ile 25 °C'da 15 dakika inkübe edildi. Süre sonunda kuyucuklara 24 µL, 15 mM asetiltiyokolin iyodür (substrat) çözeltisi eklenecek (son konsantrasyon 1,8 mM) ve 405 nm dalga boyunda, üç dakika boyunca 30 s aralıklarla absorbans ölçümü yapıldı. Negatif kontrol olarak deneme 20 µL kullanılan bileşiğin örnek çözeltisi yerine 20 µL tampon çözeltisi (50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 0.1 M NaCl ve 0.02 M MgCl₂.6H₂O içeren) eklenerek absorbans ölçümü yapıldı. Pozitif kontrol olarak 20 µL galantamin çözeltisi (50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 0.1 M NaCl ve 0.02 M MgCl₂.6H₂O içeren) ile absorbans ölçümü yapıldı. Enzimatik olmayan reaksiyonların varlığını tayin etmek üzere deneme 40 µL *EeAChE* (50 mM Tris-HCl,

pH = 8.0, 0.1% (w/v) BSA içinde, son konsantrasyon 0,22 U/ml olacak şekilde) yerine 40 µL tampon çözelti (50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 0.1% (w/v) BSA içeren) kullanılarak tekrarlandı [49, 50].

Enzim inhibisyonu ise aşağıdaki denkleme göre hesaplandı;

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

Bu denklemde belirtilen;

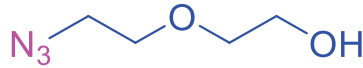
ΔA_{405} kontrol: Kontrol çözeltisinin 405 nm’de okunan absorbans değerini,

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

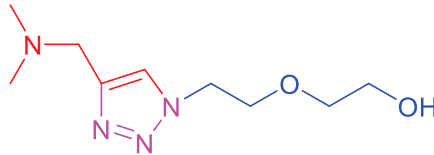
BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu tez çalışmasında öncelikle 2-(2-kloro-etoksi)-etanol (**1**) bileşiğinin 3-dimetilamino-1-propin ile *t*-BuOH:H₂O çözücüsü ortamında, CuSO₄.5H₂O katalizörlüğünde klik reaksiyonuyla **2** nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra bu bileşiğin 4-nitroftalonitril ile reaksiyonundan 4-[2-(2-{4-[(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}etoksi)etoksi] ftalonitril (**6**) bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Son olarak ftalonitril bileşiğinin *n*-pentanol çözücüsünde, DBU varlığında direk siklotetramerizasyonu ve metal tuzları kullanılarak ftalosiyanın bileşikler sentezlenmiştir. Sentetik basamağın son aşamasında ftalosiyanın kloroform çözücüsünde metil iyodür ile suda çözünür türevleri **10a-c** sentezlenmiştir. Literatür araştırması sonucunda **2**, **6**, **6a-c**, **10a-c** bileşiklerinin sentezleriyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında ¹H ve ¹³C NMR, FT-IR, MS ve UV-vis verileri kullanılmıştır.

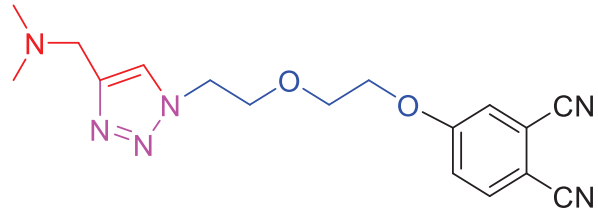
Çalışmada sentezlenen bileşikler;



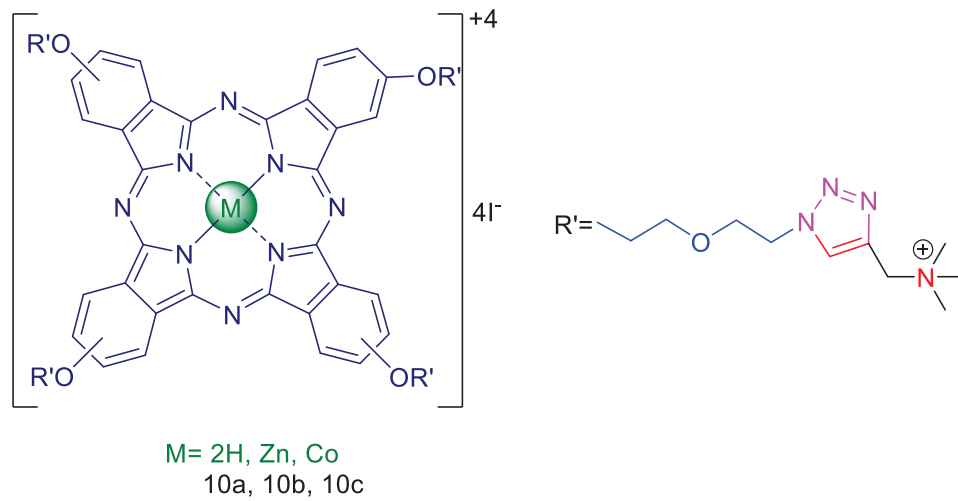
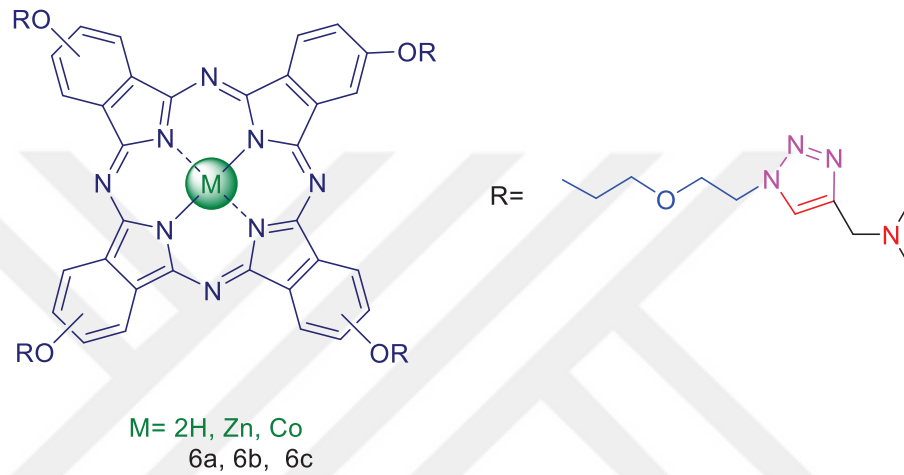
2-(2-azidoetoksi)etanol (**1**)



2-(2-(4-((Dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etanol (**2**)



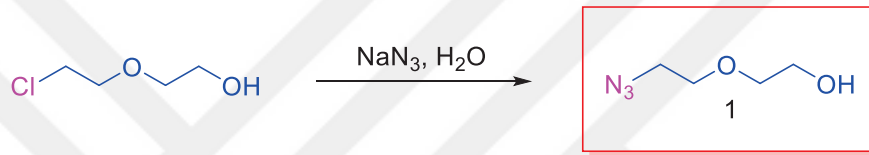
4-[2-(2-{4-[(Dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}etoksi)etoksi] ftalonitril (**6**)



Suda çözünen ve çözünmeyen ftalosiyanın bileşikleri (**6a-c**, **10a-c**)

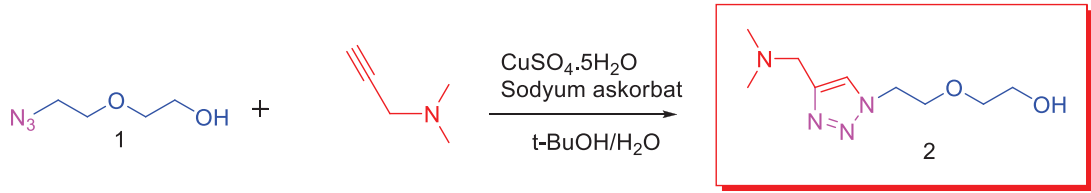
2-(2-Azido-Etoksi)- Etanol (1) 'e ait veriler

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



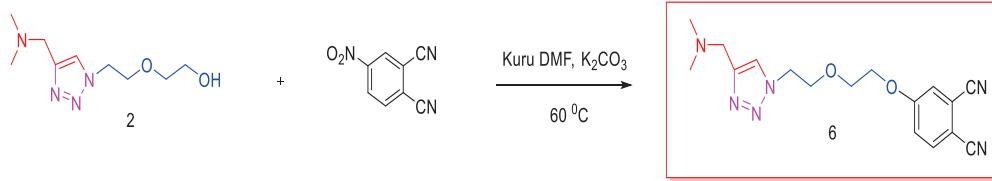
2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazolil)ethoksi)etanol (2) 'ye ait veriler

2-(2-Azido-etoksi)-etanol (500 mg., 1 mmol) ve 3-dimetilamino-1-propin (317 mg., 1 mmol) t-BuOH:H₂O (10:10 mL) karışımında çözüldü. Üzerine CuSO₄.5H₂O (0.1 mmol) ve sodyum askorbat (0.4 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon gidişatı TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Daha sonra karışımın üzerine 25 mL su ilave edildi ve CH₂Cl₂ (3×20 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar birleştirildi ve susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve düşük basınç altında uçuruldu. Elde edilen yağimsı madde, kolon kromatografisi ile (CH₂Cl₂:MeOH, 97:3) saflaştırıldı. (0,72 g, % 88). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.96 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.50 (br, 2H), 3.44 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H). ¹³C-NMR (100 MHz, Aseton-d₆): δ 141.78, 125.15, 72.59, 69.09, 60.87, 52.59, 49.90, 42.95. HRMS: (ESI, m/z) [M+H]⁺: 215.1622, [M+Na]⁺: 237.1450



4-[2-(2-{4-[(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}etoksi)etoksi]ftalonitril (**6**)'ya ait veriler

Üç boyunlu 200 mL'lik bir balona azot atmosferinde ftalonitril öncüsü 2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etanol (**2**) (1,5 g, 7 mmol), 4-nitroftalonitril (1,21 g, 7 mmol) ve 15 ml kuru DMF konularak 60 °C'de 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra ortama susuz K_2CO_3 (2,9 g, 21 mmol) 2 saatte 8 eşit kısım halinde ilave edildi. Reaksiyon ortamı TLC kontrolü yapılarak, azot gazı atmosferinde 60 °C'de 96 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu ve buzun üzerine döküldü. Buz tamamen eriyene kadar oda sıcaklığında yaklaşık 2 saat karıştırıldı ve ham ürün elde edildi. Ürünü su fazından ayırmak için sulu çözelti 100 mL kloroform ile ekstrakte edildi. Kloroform fazı bir ayırma hunisi vasıtasıyla ayrıldı ve susuz sodyum sülfat ile kurutuldu. Çözücü evapore edildi. Sonunda elde edilen ham ürün sabit faz olarak alüminyum oksit hareketli faz olarak kloroform kullanılan kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. (1.65 g, % 70). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 4 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.50 (br, 2H), 2.12 (s, 6H). ^{13}C -NMR (100 MHz, Aseton- d_6): δ 162.29, 141.75, 135.59, 124.96, 120.10, 120.02, 116.92, 115.86, 115.48, 106.81, 69.31, 68.76, 68.68, 54.62, 49.78, 43.11. HRMS: (ESI, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 341.1862, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 363.1693



6a Nolu Metallsız Ftalosiyenin Bileşiğine ait veriler

Bir Schlenk tüpüne, 4-[2-(2-{4-[(dimetilamino)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}etoksi)etoksi]ftalonitril **6** (150 mg, 0.44 mmol), üzerine 5 ml *n*-pentanol ve 3 damla 1.8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-ene (DBU) konularak sistemin azot gazı atmosferinde birkaç kez çözünmüş oksijeni giderildi. Reaksiyon karışımı azot gazı atmosferinde 160 °C' de 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon içeriği oda sıcaklığına soğutulup yeşil renkli içeriğe 100 ml hekzan ilave edildi. Çöken ham ürün süzüldü ve vakumda kurutuldu. Ham ürün alüminyum oksit yüklü kolondan CHCl₃:CH₃OH (100:3) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. Verim: 70 mg (% 47), E. N > 300 °C. IR (KBr Tablet), ν/cm^{-1} : 3291 (N-H), 3045 (Ar-H), 2919-2851 (Alif. C-H), 1608, 1455, 1343, 1323, 1278, 1221, 1115, 1095, 1012, 949, 849, 821, 744. ¹H-NMR (CDCl₃), (δ :ppm): 7.90 (bs, 4H, Ar-H), 7.66 (m, 4H, Ar-H), 7.08 (m, 8H, Ar-H), 4.17 (m, 8H, CH₂-O), 3.64 (m, 8H, CH₂-O), 3.53 (m, 8H, CH₂-O), 3.44 (m, 8H, CH₂-N), 2.94 (m, 8H, CH₂-N), 2.25 (s, 24H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃), (δ :ppm): 166.24, 144.92, 137.32, 129.62, 124.02, 123.93, 117.88, 113.52, 110.45, 104.36, 69.89, 69.73, 67.77, 54.66, 48.84, 45.06. UV-Vis (CHCl₃), $\lambda_{\text{maks}}(\log \epsilon)\text{nm}$: 703 (5.01), 667 (4.97), 641 (4.73), 608 (4.59), 340 (5.01). MALDI-TOF-MS m/z : 1363 [M]⁺.

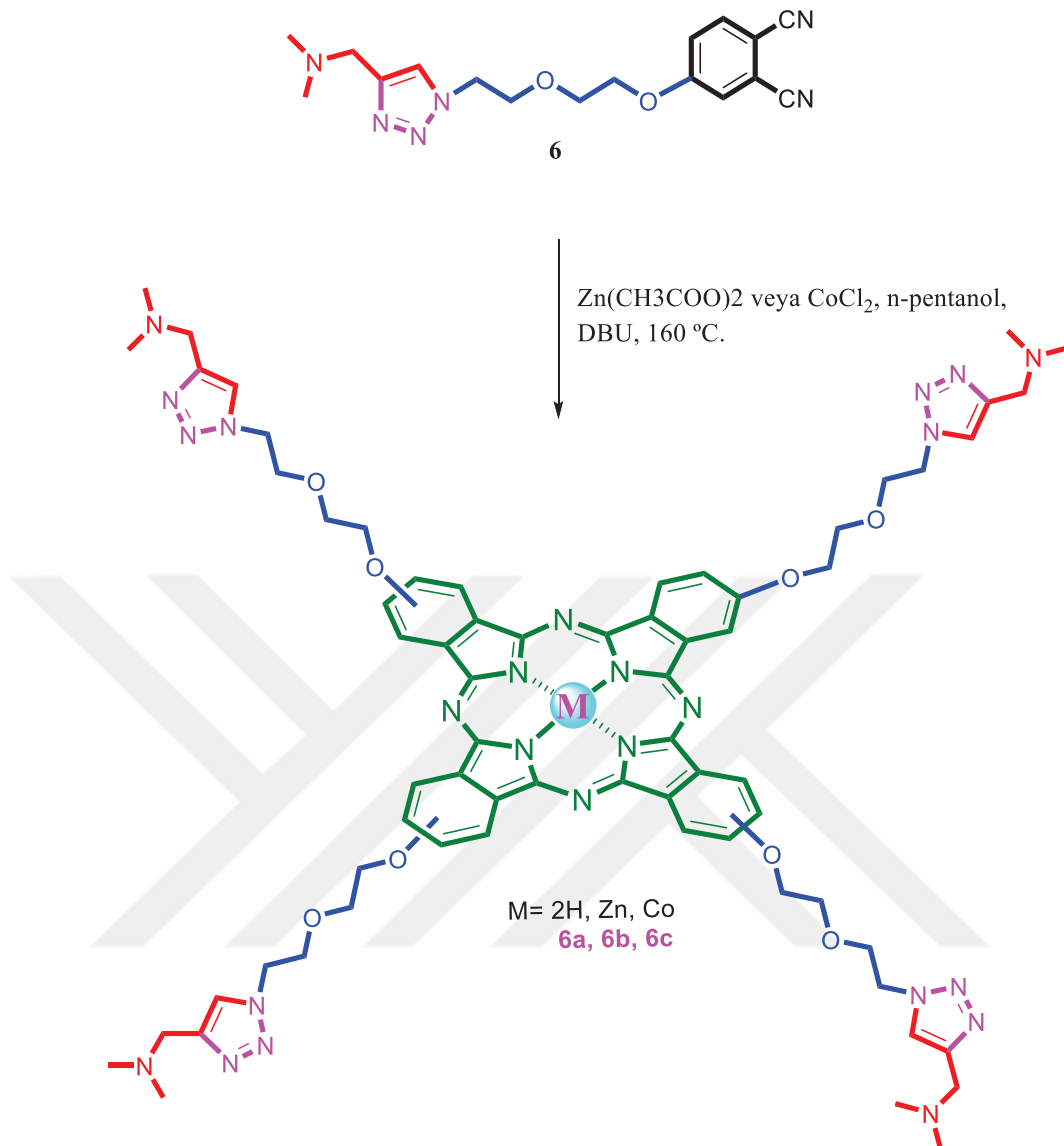
6b Nolu Çinko(II) Ftalosiyenin Bileşiğine ait veriler

Bir Schlenk tüpüne, 4-[2-(2-{4-[(dimetilamino)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}etoksi)etoksi]ftalonitril **6** (150 mg, 0.44 mmol), üzerine 5 ml *n*-pentanol, 3 damla 1.8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-ene (DBU) ve 40.34 mg (0.22 mmol) Zn(CH₃COO)₂ konularak sistemin azot gazı atmosferinde birkaç kez çözünmüş oksijeni giderildi. Reaksiyon karışımı azot gazı atmosferinde 160 °C' de 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon

içeriği oda sıcaklığına soğutulup yeşil renkli içeriğe 100 ml hekzan ilave edildi. Çöken ham ürün süzüldü ve vakumda kurutuldu. Ham ürün alüminyum oksit yüklü kolondan $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (100:1) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. Verim: 30 mg (% 19), E. N > 300 °C. IR (ATR), ν/cm^{-1} : 3065 (Ar-H), 2919-2851 (Alif. C-H), 1606, 1487, 1453, 1394, 1367, 1335, 1279, 1222, 1116, 1090, 1049, 954, 849, 810, 745. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), (δ :ppm): 8.76 (bs, 4H, Ar-H), 7.64-7.46 (m, 12H, Ar-H), 4.45 (bs, 16H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.84 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{-O,N}$), 2.39 (bs, 8H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 1.27 (s, 24H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), (δ :ppm): 160.38, 140.31, 135.31, 131.95, 131.92, 125.14, 123.86, 120.68, 118.47, 105.57, 69.64, 69.43, 67.75, 50.07, 44.81, 43.82. UV-Vis (CHCl_3), $\lambda_{\text{maks}}(\log\epsilon)\text{nm}$: 683 (5.00), 614 (4.37), 355 (4.71). MALDI-TOF-MS m/z : 1426 $[\text{M}]^+$.

6c Nolu Kobalt (II) Ftalosiyanin Bileşiğine ait veriler

Bir Schlenk tüpüne, 4-[2-(2-{4-[(dimetilamino)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}etoksi)etoksi]ftalonitril **6** (170 mg, 0.5 mmol), üzerine 4 ml *n*-pentanol, 3 damla 1.8-diazabisiklo[5.4.0]undek-7-ene (DBU) ve 32.5 mg (0.25 mmol) CoCl_2 konularak sistemin azot gazı atmosferinde birkaç kez çözünmüş oksijeni giderildi. Reaksiyon karışımı azot gazı atmosferinde 160 °C' de 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon içeriği oda sıcaklığına soğutulup yeşil renkli içeriğe 100 ml hekzan ilave edildi. Çöken ham ürün süzüldü ve vakumda kurutuldu. Ham ürün alüminyum oksit yüklü kolondan $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (100:3) çözücü sistemi ile saflaştırıldı. Verim: 64 mg (% 36), E. N > 300 °C. IR (ATR), ν/cm^{-1} : 3070 (Ar-H), 2921-2867 (Alif. C-H), 1608, 1520, 1455, 1408, 1337, 1279, 1227, 1119, 1093, 1062, 961, 849, 817, 753. UV-Vis (CHCl_3), $\lambda_{\text{maks}}(\log\epsilon)\text{nm}$: 672 (5.01), 610 (4.71), 330 (4.97). MALDI-TOF-MS m/z : 1420 $[\text{M}]^+$.



10a Nolu Ftalosiyenin Bileşğine ait veriler

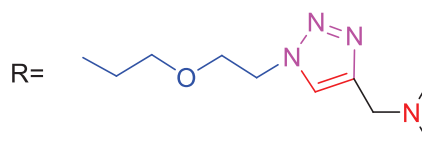
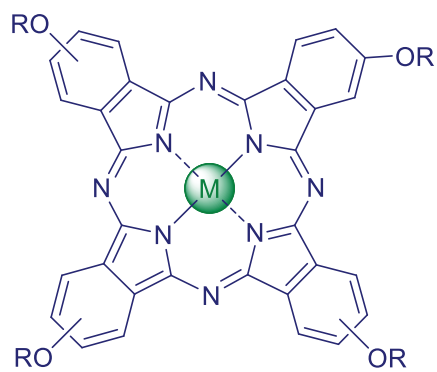
Bir reaksiyon balonuna bir balona metalsiz ftalosiyenin **6a** (40 mg, 0.029 mmol) konularak 4 ml kloroformda çözüldü. Üzerine 3 ml metil iyodür ilave edilerek ağzı kapalı bir şekilde oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Ortamda çöken ürün süzülerek kloroform ve dietil eterle yıkanarak vakum etüvünde kurutuldu. Verim: 35 mg (% 83), E. N > 300 °C. IR (ATR), ν/cm^{-1} : 3298 (N-H), 3008 (Ar-H), 2931-2870 (Alif. C-H), 1607, 1473, 1343, 1322, 1281, 1232, 1114, 1051, 1016, 973, 949, 893, 827, 746. UV-Vis (DMF), $\lambda_{\text{maks}}(\log \epsilon)\text{nm}$: 703 (5.02), 672 (5.06), 642 (4.72), 612 (4.62), 344 (5.02). MALDI-TOF-MS m/z: 355 $[\text{M}-4\text{I}]^{+4}$.

10b Nolu Ftalosiyanin Bileşğine ait veriler

Bir reaksiyon balonuna çinko ftalosiyanin **6b** (50 mg, 0.035 mmol) konularak 4 ml kloroformda çözüldü. Üzerine 3.2 ml metil iyodür ilave edilerek ağzı kapalı bir şekilde oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Ortamda çöken ürün süzülerek kloroform ve dietil eterle yıkanarak vakum etüvünde kurutuldu. Verim: 27 mg (% 52), E. N > 300 °C. IR (ATR), ν/cm^{-1} : 3007 (Ar-H), 2928-2856 (Alif. C-H), 1715, 1605, 1484, 1395, 1336, 1282, 1229, 1115, 1092, 1051, 972, 954, 893, 829, 745. UV-Vis (DMF), $\lambda_{\text{maks}}(\log\epsilon)\text{nm}$: 680 (5.02), 612 (4.48), 355 (4.76). MALDI-TOF-MS m/z: 371 [M-4I]⁺⁴.

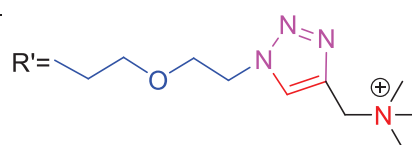
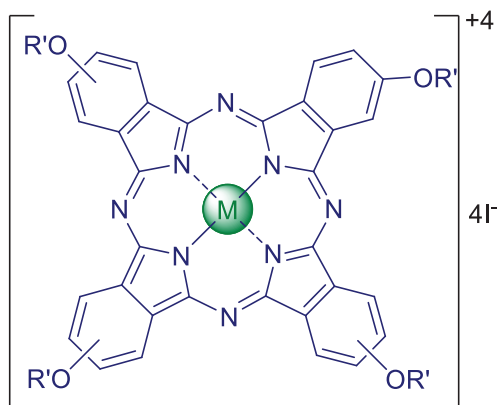
10c Nolu Ftalosiyanin Bileşğine ait veriler

Bir reaksiyon balonuna kobalt ftalosiyanin **6c** (33 mg, 0.023 mmol) konularak 3 ml kloroformda çözüldü. Üzerine 2.5 ml metil iyodür ilave edilerek ağzı kapalı bir şekilde oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Ortamda çöken ürün süzülerek kloroform ve dietil eterle yıkanarak vakum etüvünde kurutuldu. Verim: 32 mg (% 92), E. N > 300 °C. IR (ATR), ν/cm^{-1} : 3006 (Ar-H), 2931-2871 (Alif. C-H), 1607, 1522, 1471, 1409, 1338, 1279, 1231, 1118, 1094, 1061, 962, 893, 822, 750. UV-Vis (DMF), $\lambda_{\text{maks}}(\log\epsilon)\text{nm}$: 669 (5.02), 606 (4.53), 329 (4.87).MALDI-TOF-MS m/z: 370 [M-4I]⁺⁴.



M= 2H, Zn, Co
6a, 6b, 6c

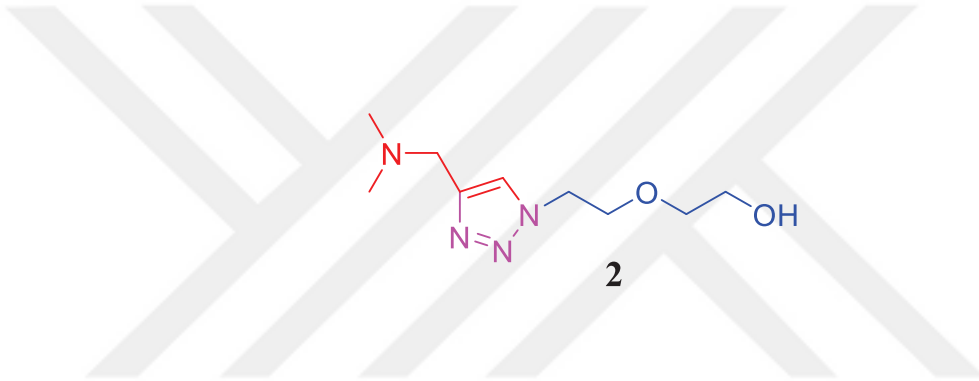
CHCl₃
MeI



M= 2H, Zn, Co
10a, 10b, 10c

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

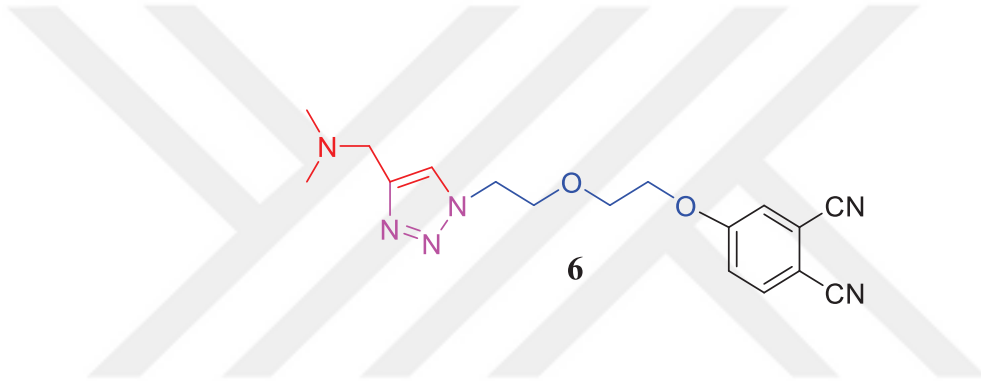
Bu tez kapsamında, ilk olarak çıkış bileşiği olan 2-(2-Azido-etoksi)-etanol (**1**) bileşiğinin sentezi ilgili literatüre göre yapılmıştır. Bu bileşik için elde edilen spektroskopik veriler literatürle uyum içerisindedir [47]. Daha sonra 2-(2-azido-etoksi)-etanol (**1**) bileşiğinin, terminal alkin 3-dimetilamino-1-propin ile klik reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve literatürde bilinmeyen 1,2,3-triazol halkasına sahip 2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etanol (**2**) bileşiği sentezlenmiştir.



2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazolil)ethoksi)etanol (**2**)

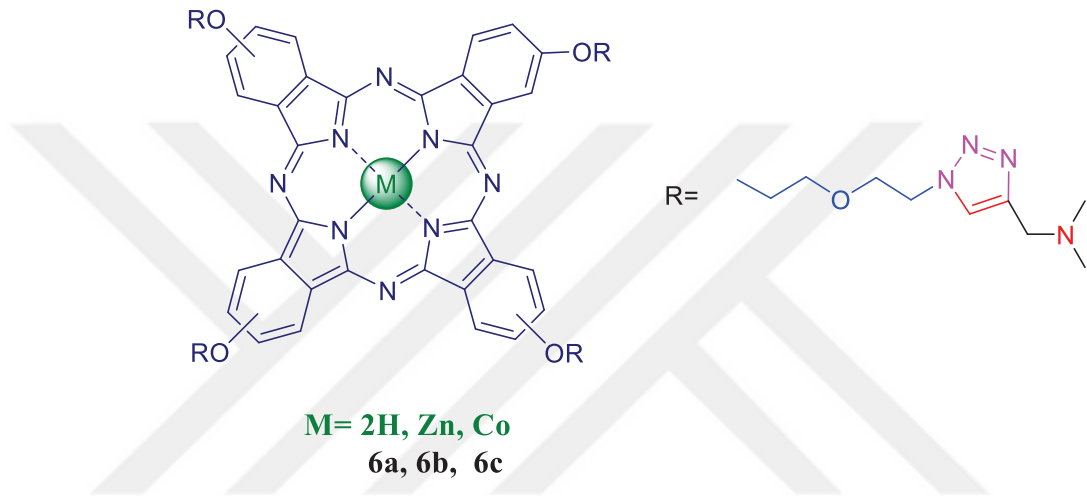
2-(2-azido-etoksi)-etanol (**1**) bileşiği ile 3-dimetilamino-1-propin alkini arasındaki klik reaksiyonu $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ve sodyum askorbat varlığında oda sıcaklığında gerçekleştirilerek, 2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazolil)etoksi)etanol (**2**) bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen **2** nolu bileşiğin FT-IR spektrumunda başlangıç bileşiklerinde var olan azid grubu gerilim titreşiminin kaybolması ve triazol halkasına ait $\text{N}=\text{N}$ çiftli bağ pikinin 1590 cm^{-1} de görülmesi sentezlenen bileşiğin yapısını IR spektrumu yönünden desteklemektedir. Bileşiğin DMSO-d_6 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 7.96 ppm (1H) deki geniş singlet triazol halkasına aittir. 4.50 ppm'deki triplet $-\text{CH}_2-\text{N}-$ protonuna, 3.83 ppm'deki triplet $-\text{CH}_2-\text{O}-$ protonuna, 3.68 ppm'deki triplet $-\text{CH}_2-\text{OH}-$ protonuna, 3.44 ppm'deki triplet $-\text{CH}_2-\text{O}-$ protonuna ait sinyallerdir. DMSO-d_6 içerisinde kalan 3.52 ppm civarındaki sinyal ise triazol halkasına komşu alifatik $-\text{CH}_2-\text{N}-$ ye aittir. $^{13}\text{C-NMR}$ (Aseton- d_6)

spektrumunda triazol halkasının kuaterner karbon atomuna ait sinyal 141.7 ppm'deki görülmektedir. 125.1 ppm'deki sinyal ise triazol halkasının diğer karbonuna (CH) aittir. 72.5 ve 69.0 ppm'de (CH₂O) eterik karbon atomları görülmektedir. 60.8 ppm'deki sinyal CH₂OH karbon atomuna aittir. N,N-dimetil amino grubunun bağlı olduğu karbon 52.5 ppm'de ve triazol halkasına komşu CH₂N karbonu ise 49.9 ppm'de rezonans olmuştur. 42.9 ppm'de ise metil karbonları görülmektedir. Bunlara ilaveten, bu bileşiğin kütle spektrumunda M+1 (m/z) 215.1564 pikinin varlığı, önerilen yapıyı desteklemektedir. 2-(2-(4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazolil)ethoksi)etanol (**2**)'e ait FT-IR, ¹H / ¹³C-NMR ve HRMS spektrumları Ek şekiller kısmında verilmiştir.



6 nolu ftalonitril türevi bileşik, **2** nolu hidroksil grubu içeren bileşiğin 4-nitroftalonitril ile S_NAr tipi yer değiştirme reaksiyonu ile hazırlanmıştır. Önce başlangıç bileşikler kuru DMF içerisinde çözülmesi sonra azot atmosferinde kuru K₂CO₃'ün 2 saatte eşit miktarlarda ortama ilavesi ile 60 °C de 4 gün karıştırılması sonucu % 70 verimle elde edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen **6** nolu ftalonitril türevi bileşiğin FT-IR spektrumlarında başlangıç bileşiklerinde var olan -OH ve -NO₂ grubu gerilim titreşimlerinin kaybolması ve bunların yerine yapıda sadece 2230.38 cm⁻¹ de -C≡N gruplarına ait gerilim titreşimlerinin varlığı, sentezlenen bileşiğin IR spektrumu yönünden desteklemektedir. **6** nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumlarında başlangıç maddesi olan **2** nolu bileşiğe kıyasla aromatik bölgedeki sinyallerinin arttığı gözlenmiştir. **6** nolu bileşiğin başlangıç bileşiği olan **2**'nin ¹H-NMR spektrumundan farklı olarak aromatik bölgede 8.00 (d, J= 8 Hz. 1H), 7.67 (d, J=4 Hz. 1H) ve 7.43 (dd, J=4 1H) sinyaller gözlenmiş olup, bunlar nitril grubunun bağlı olduğu benzen halkasına aittir. **6** nolu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu (115.48,

115.86) ppm' de $C\equiv N$ grubunun karbon atomlarına ait piklerinin çıkması yapıyı ^{13}C -NMR spektrumu yönünden desteklemektedir. Ayrıca **6** nolu bileşik için Q-TOF LC/MS (ES^+) tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumunda $341.1862 [M+H]^+$, moleküler iyon piklerinin gözlenmiş olması önerilen yeni bileşiğin yapısını kütle spektrumu yönünden desteklemektedir. Bileşiğe ait FT-IR, $^1H/^{13}C$ -NMR ve HRMS spektrumları Ek şekiller kısmında verilmiştir.



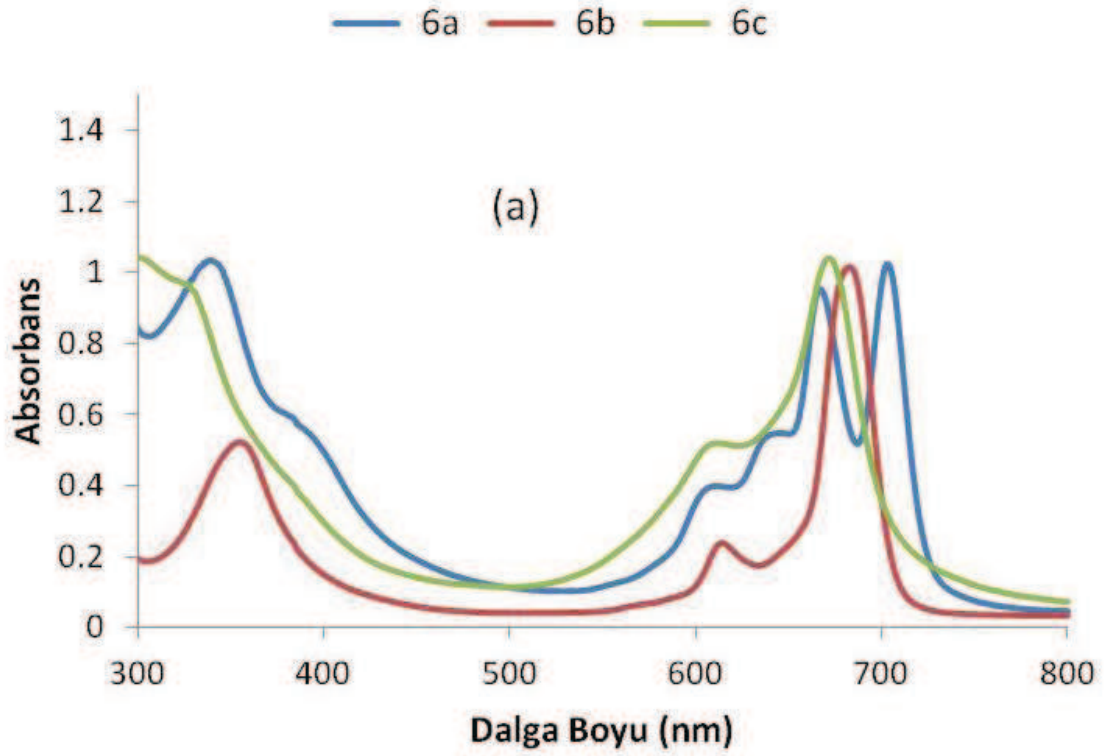
6a nolu periferel tetra süstitüe metalsiz ftalosiyanın, **6** nolu dinitril türevli bileşiğin direk siklotetramerizasyonu ile hazırlanmıştır. **6** nolu dinitril türevli bileşikler n-pentanol içerisinde, azot atmosferinde ve DBU kullanılarak 160 °C de 1 gün karıştırılması ile periferel tetra süstitüe metalsiz ftalosiyanın sentezlenmiştir. Metalsiz ftalosiyanın bileşiğinin FT-IR spektrumunda **6** nolu ftalonitril türevli bileşiğe ait 2230 cm^{-1} de $C\equiv N$ gerilim titreşiminin kaybolması ve **6a** nolu ftalosiyanın halkasında 3291 cm^{-1} 'de N-H gerilme titreşiminin görülmesi siklotetramerizasyon reaksiyonu sonucu metalsiz ftalosiyanın komplekslerinin oluştuğunu göstermektedir. Metalsiz ftalosiyanın bileşiğinin (**6a**) 1H -NMR spektrumu ile ftalonitril başlangıç bileşiği olan (**6**) 1H -NMR spektrumlarında fazla fark olmamakla birlikte değerler şöyle sıralanabilir. **6a** nolu bileşik için aromatik protonlar; $\delta = 7.90$ (bs, 4H, Ar-H), 7.66 (m, 4H, Ar-H), 7.08 (m, 8H, Ar-H), alifatik protonlar; $\delta = 4.17$ (m, 8H, CH_2-O), 3.64 (m, 8H, CH_2-O), 3.53 (m, 8H, CH_2-O),

3.44 (m, 8H, CH₂-N), 2.94 (m, 8H, CH₂-N), 2.25 (s, 24H, CH₃). Metalsiz ftalosiyenin **6a**'nın ¹³C-NMR spektrumunda ftalosiyenin öncüsü **6** nolu bileşiğin C≡N grubuna δ = (115.48, 115.86), ppm' deki karbon atomlarına ait sinyallerin kaybolması ve diğer karbon atomlarına ait rezonansların **6a**, δ = 166.24, 144.92, 137.32, 129.62, 124.02, 123.93, 117.88, 113.52, 110.45, 104.36, 69.89, 69.73, 67.77, 54.66, 48.84, 45.06, ppm'de ortaya çıkması sentezlenen metalsiz ftalosiyenin (**6a**) yapısını desteklemektedir. Metalsiz ftalosiyenin (**6a**) kütle spektrumu MALDI-TOF tekniği ile alınmıştır ve 1363 [M]⁺'de moleküler iyon piki gözlemlenmiştir. Bu değerler yapıyı kütle spektroskopisi yönünden desteklemektedir. Ek şekiller kısmında verilmiştir.

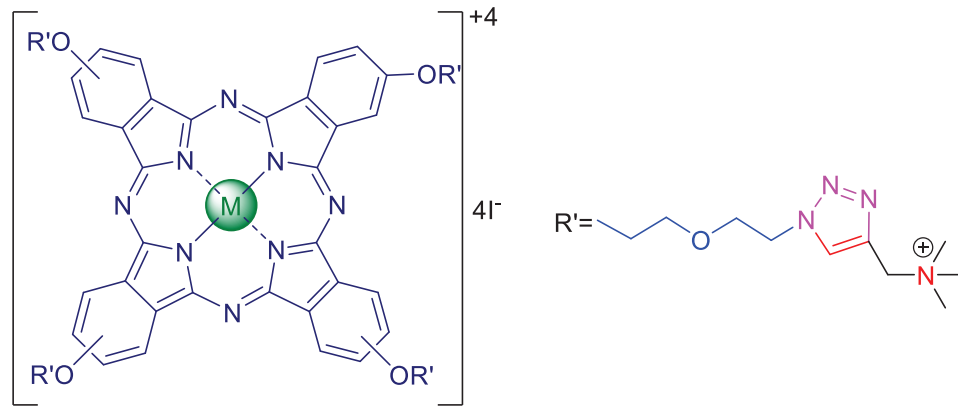
Periferal tetra süstitüe çinko ftalosiyenin (**6b**), dinitril türevi **6** nolu bileşiklerin n-pentanol içerisinde, azot atmosferinde kuru Zn(CH₃COO)₂ ve DBU varlığında direk siklotetramerizasyonu sonucu 160 °C de sentezlenmiştir. Çinko ftalosiyenin bileşiğinin FT-IR spektrumunda **6** nolu ftalonitril türevli bileşiğin 2230 cm⁻¹ de C≡N gerilim titreşiminin kaybolması, siklotetramerizasyon reaksiyonu sonucu çinko ftalosiyenin bileşiğinin oluştuğunu göstermektedir. Periferal tetra süstitüe çinko ftalosiyenin bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu ile ftalonitril başlangıç bileşiğinin ¹H-NMR spektrumları arasında fazla fark yoktur. Bu bileşiklerin aromatik protonlarına ait pikler 9.12-7.46 ppm aralığında, alifatik protonlarına ait pikler ise 4.80-0.98 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Periferal tetra süstitüe çinko ftalosiyenin bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda başlangıç bileşiğindeki C≡N gruplarına ait karbon rezonanslarının kaybolması yapıyı desteklemektedir. **6** nolu dinitril türevi üzerinden sentezlenen periferal tetrasüstitüe çinko ftalosiyenin kütle spektrumu MALDI-TOF tekniği ile alınmıştır. **6b** nolu çinko ftalosiyenin bileşiğinin kütle spektrumunda 1426 [M]⁺ moleküler iyon piki gözlemlenmiştir. Bu değerler önerilen yeni bileşiklerin yapısını MS yönünden desteklemektedir. Ek şekiller kısmında verilmiştir.

6c nolu kobalt kompleksinin paramanyetik özelliğinden dolayı NMR spektrumu alınamamıştır [51]. Bu bileşiğinin MALDI-TOF ile alınmış kütle spektrumunda 1420 [M]⁺ moleküler iyon piki gözlemlenmiştir. Bu değer önerilen yeni bileşiğin yapısını MS yönünden desteklemektedir. Ek şekiller kısmında verilmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen **6a**, **6b**, **6c** nolu ftalosiyeninlerin UV-Vis spektrumları oda sıcaklığında DMF içerisinde alınmıştır (şekil 16). **6a**, **6b**, **6c** nolu ftalosiyeninlerin UV-Vis spektrumlarında Q bantları **6a** için dublet (703, 667 nm), **6b**, **6c** için singlet olarak sırasıyla 683, 672 nm’de ortaya çıkmıştır. Ayrıca **6a**, **6b**, **6c** nolu ftalosiyeninlerin UV-Vis spektrumlarındaki B bantları ise sırası ile 340, 355, 330 nm’de gözlemlenmiştir.



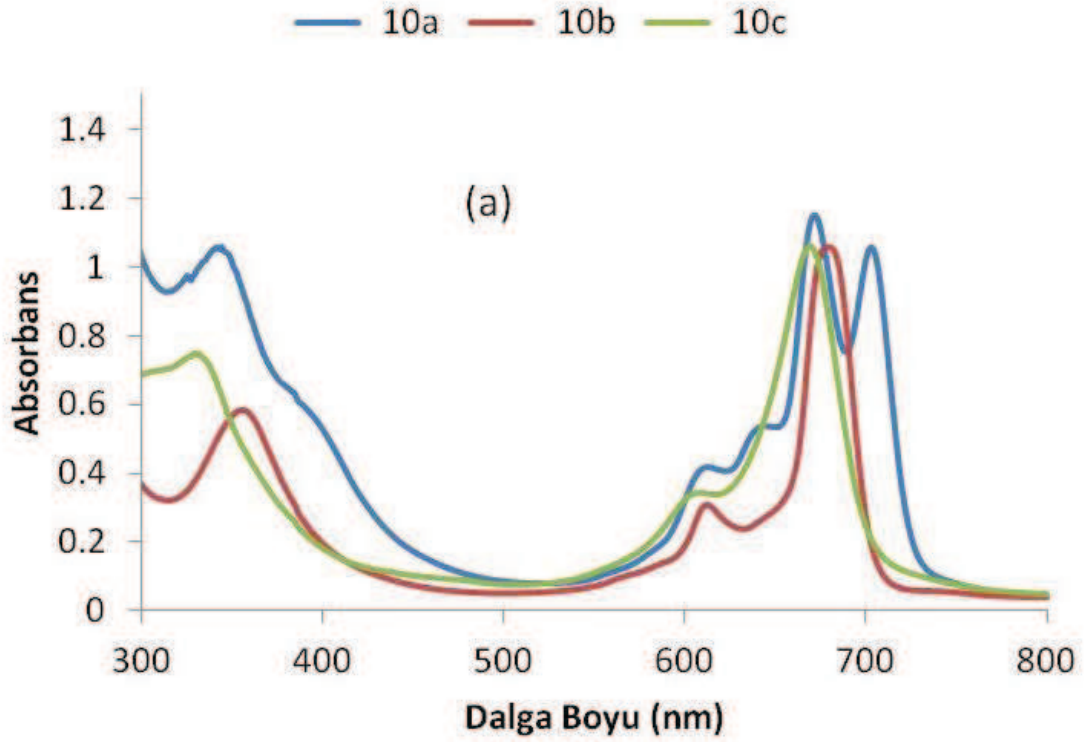
şekil 18. **6a**, **6b**, **6c** nolu ftalosiyeninlerin UV-vis spektrumları



M= 2H, Zn, Co
10a, 10b, 10c

10a, 10b, 10c nolu periferel tetra süstitüe suda çözünebilen metalsiz, çinko ve kobalt ftalosiyeninler, **6a, 6b, 6c**, nolu metalsiz ve metalli ftalosiyeninlerin kloroform içerisinde çözümlere aşırı metil iyodür ile oda sıcaklığında 1 ile 4 gün arasında karıştırılmaları sonucu sentezlenmiştir. Suda çözünür metalsiz ftalosiyeninlerin FT-IR spektrumlarında **10a** için 3298 cm^{-1} 'de, N-H gerilme titreşimleri görülmüştür. Suda çözünebilen metalsiz ve metalli tüm ftalosiyeninlerin kütle spektrumları MALDI-TOF tekniği kullanılarak alınmıştır. **10a** nolu metalsiz ftalosiyenin kütle spektrumu 355 [M-4I]^{+4} , **10b** nolu çinko ftalosiyenin için 371 [M-4I]^{+4} , **10c** nolu kobalt ftalosiyenin için 370 [M-4I]^{+4} iyon sinyalleri gözlenmiştir. Bulunan bu değerler önerilen yapıları desteklemektedir. Ek şekiller kısmında verilmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen suda çözünebilen **10a, 10b, 10c**, nolu ftalosiyeninlerin UV-vis spektrumları oda sıcaklığında DMF içerisinde alınmıştır (Şekil 17). **10a, 10b, 10c**, nolu suda çözünebilen ftalosiyeninlerin UV-vis spektrumlarında Q bantları **10a** için dublet olarak (703, 672 nm), **10b, 10c**, için singlet olarak sırası ile 680, 669, nm'de ortaya çıkmıştır. Ayrıca **10a, 10b, 10c**, nolu suda çözünebilen ftalosiyeninlerin UV-vis spektrumlarındaki B bantları ise sırası ile 344, 355, 329 nm'de gözlemlenmiştir.



Şekil 19. **10a**, **10b**, **10c** nolu ftalosiyanınların UV-vis spektrumları

Bu tez çalışmasının uygulama basamağında yeni bir şekilde sentezlenen tüm bileşiklerin Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi üzerine inhibisyon etkileri incelenmiştir. AChE aktivitesi kolorometrik Ellman metodu yardımıyla belirlendi [48]. AChE enzimi için hem uygun inhibitörler tespit edilmiştir. Bu amaçla enzim aktiviteleri üzerine inhibisyon etkisi gösteren maddeler için IC_{50} değerleri belirlenmiştir. Tüm bileşikler için belirlenen (**2**, **6**, **6a-c**, **10a-c**) IC_{50} değerlerine ait grafikler ekte verilmiştir. Sentezlenen ftalosiyanınlar ve öncül bileşikleri için AChE enzimini 0,0400-9,762 μ M aralığına sahip düşük mikromolar düzeydeki IC_{50} değerlerine sahip olduğu gözlemlendi. Ayrıca Lineveawer-Burk grafikleri çizilerek K_i sabitleri ve inhibisyon tipleri **10a** ve **10b** için yarışmalı olarak tespit edildi. Bu değerler Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının tedavisinde kullanılan rivastigmin ve neostigmin ile mukayese edildiklerinde oldukça etkili oldukları görülmektedir. Her iki pozitif AChE inhibitörü AChE enzimini sırasıyla 0,0600 ve 0,1360 μ M gibi IC_{50} değerleri ile inhibe etmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Sentezlenen tüm bileşiklerin IC₅₀ değerleri

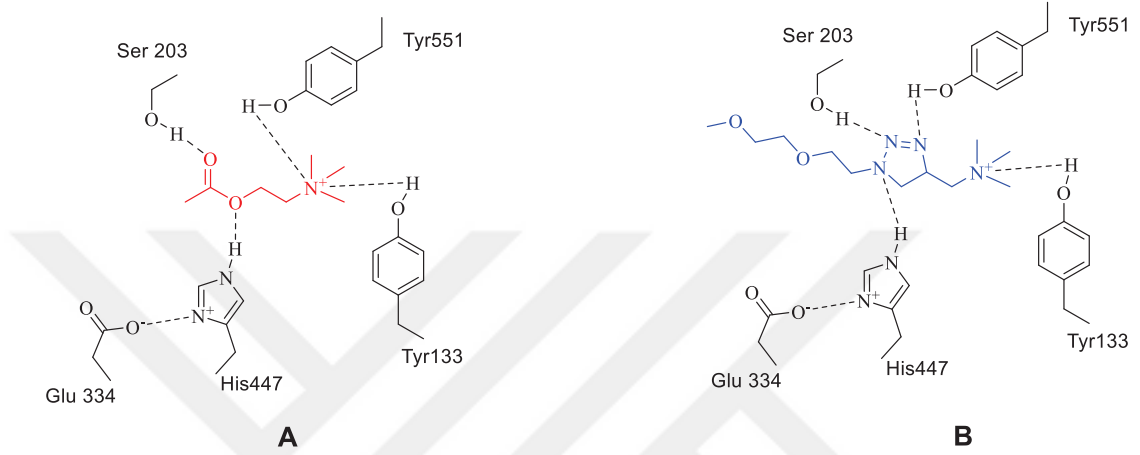
Bileşik No	AChE
	IC ₅₀ (μM) ^{a,b}
2	9.7620
6	3.4480
6a	0.2237
6b	0.4642
6c	0.1509
10a	0.0400
10b	0.0828
10c	0.2663
Rivastigmin	0.0600
Neostigmin	0.1360

a : AChE için 50% inhibitör konsantrasyonu

b : Üç denemenin ortalaması, hata oranı 2-5 %.

AChE'a karşı en güçlü inhibisyonu, suda çözünür tetra substitute metalsiz ftalosiyenin **10a** (IC₅₀ = 0.040 μM.) bileşiği göstermiştir. En düşük inhibisyonu ise ftalosiyenin öncüsü **2** nolu bileşik (IC₅₀ = 9.7620 μM.) göstermiştir. Tüm bileşiklerin IC₅₀ değerleri ise **10a** > **10b** > **6c** > **6a** > **10c** > **6b** > **6** > **2** şeklinde sıralanmaktadır. Referans olarak kullanılan ilaçlar, rivastigmin ve neostigminin yapıları göz önüne alındığında, sentezlemiş olduğumuz bileşiklerdeki N, N-dimetilamino gruplarıyla benzerlik göstermektedir. Bu grubun varlığından dolayı bileşiklerin AChE'a karşı inhibitör özelliği gösterdiği düşünülmektedir. AChE enzimi katalitik aktif bölge (CAS) ve periferik anyonik bölge (PAS) olmak üzere iki

aktif uç kısma sahiptir [52, 53]. Sentezlenmiş bileşiklerde bulunan N, N-dimetilamino ve triazol halkasının azot atomları ile AChE enziminin aktif bölgesi arasında hidrojen bağları oluşumuyla enzimin inhibe edildiği düşünülmektedir. Enzimin inhibisyonu için önerilen mekanizma Şekil 18’de verilmiştir.



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

Şekil 20. AChE enziminin inhibisyonu için önerilen mekanizma [53]

Sonuçlara bakıldığında tüm bileşikler mikromolar seviyede AChE enzimini inhibe etmişlerdir. Bu bileşikler arasında en iyi inhibisyonu **10a** ve **10b**, en düşük inhibisyonu ise **2** nolu bileşikler göstermiştir. Bu değerler göz önüne alındığında sentezlemiş olduğumuz bileşikler nörodejeneratif hastalıkların başında gelen Alzheimer hastalığında aktif olarak kullanılan ve yüksek yan etkiye sahip, hastalığın ileri aşamalarında etki gösteremeyen ilaçlar (rivastigmin ve neostigmin) ile kıyaslandığında *in vitro* çalışmalar sonucu daha düşük mikromolar seviyede inhibisyon etkisi gösterdiğinden, ilk kez sentezlenmiş olan bu bileşiklerin Alzheimer için ilaç geliştirilmesinde kullanılma potansiyelinin olduğu *in vitro* çalışmalarla ortaya konulmuştur.

KAYNAKLAR

- [1] Braun, A., Tcherniac, J., 1907. "Über die Producte der Einwirkung von Acetanhydrid auf Phtalamid," *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 40, 2709-2714.
- [2] Ziolo, R. F., Extine, M., 1981. "New Alkali Metal Phthalocyanine (Pc) Complexes. Structure of the Quasi-Multimacrocyclic $K_2Pc(DMF)_4$ and the $KPcK$ Template", *Inorganic Chemistry*, 20, 2709-2711.
- [3] Kolb, H. C., Finn, M. G., Sharpless, K. B., 2001. "Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions", *Angewandte Chemie International Edition*, 40 (11), 2004-2021.
- [4] Bock, V. D., Hiemstra, H. J., Maarseveen, H., 2006. " Cu^I -Catalyzed Alkyne–Azide "Click" Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective", *European Journal of Organic Chemistry*, 1, 51–68.
- [5] Kanat, Z., Dinçer, H. 2014. "The synthesis and characterization of nonperipherally tetra terminal alkynyl substituted phthalocyanines and glycoconjugation via the click reaction", *Dalton Transactions*, 43, 8654-8663.
- [6] R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1963, 2, 565–598.
- [7] Z. Sang, K. Wang, X. Han, M. Cao, Z. Tan, W. Liu, 2019, "Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Ferulic Acid Derivatives as Multi-Target-Directed Ligands for the Treatment of Alzheimer's Disease", *ACS Chem. Neurosci.* 10, 1008–1024.
- [8] T. Arslan, N. Cakir, T. Keles, Z. Biyiklioglu, M. Senturk, 2019, "Triazole substituted metal-free, metallo-phthalocyanines and their water soluble derivatives as potential cholinesterases inhibitors: Design, synthesis and in vitro inhibition study". *Bioorg. Chem.* **90**, 103100.

- [9] Dinçer, H., Mert, H, Şen, B. N, Dag, A, Bayraktar, S., 2013. "Synthesis and characterization of novel tetra terminal alkynyl-substituted phthalocyanines and their star polymers via click reaction", *Dyes and Pigments*, 98, 246-254.
- [10] Biyiklioglu, Z., Ozturk, I., Arslan, T., Tunçel, A., Ocakoglu, K., Hosgor-Limoncu, M., et al. (2019). Synthesis and antimicrobial photodynamic activities of axially {4-[(1E)-3-oxo-3-(2-thienyl)prop-1-en-1-yl]phenoxy} groups substituted silicon phthalocyanine, subphthalocyanine on Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Dyes and Pigments* , 166, 149-158.
- [11] Arslan, T., Biyiklioglu, Z., & Şentürk, M. (2018). The synthesis of axially disubstituted silicon phthalocyanines, their quaternized derivatives and first inhibitory effect on human cytosolic carbonic anhydrase isozymes hCA I and II. *RSC Advances* , 8 (19), 10172-10178.
- [12] A. J. Pearson, T. Plint, S.T. E. Jones, B. H. Lessard, D. Credgington, T. P. Bender, N. C. Greenham, 2017, "Silicon phthalocyanines as dopant red emitters for efficient solution processed OLEDs", *J. Mater. Chem. C*, 5, 12688-12698.
- [13] Makhseed, S, Machacek M , Alfadly W , Tuhl, Ahmad , Vinodh M , Simunek, T, Novakova, V., Kubat, P., Rudolf, E., Zimcik P., 2013. "Water-soluble non-aggregating zinc phthalocyanine and *in vitro* studies for photodynamic therapy", *Chemical Communications*, 49, 11149-11151.
- [14] Çakır, D., Arslan, T., & Biyiklioglu, Z. (2015). Effect of substituent position and metal type on the electropolymerization properties of chalcone substituted metallophthalocyanines. *Dalton Transactions* , 44 (48), 20859-20866.
- [15] Chen, X., Thomas, J., Gangopadhyay, P., Norwood, R. A., Peyghambarian, N., & McGrath, D. V. (2009). Modification of Symmetrically Substituted Phthalocyanines Using Click Chemistry: Phthalocyanine Nanostructures by Nanoimprint Lithography. *Journal of the American Chemical Society* (131), 13840-13843.

- [16] Sharp, J.H. ve Lardon, M., Spectroscopic characterization of a new polymorph of metal-free phthalocyanine, *J. Phys. Chem.*, 72 (1968) 3230-3233.
- [17] A.K. Altunbaş, 2012. Periferel Konumda Oksa-Aza Grubu Taşıyan Metalli Ftalosiyenin Sentezi Ve Karakterizasyonu, Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya ABD, Yüksek Lisans Tezi.
- [18] V. Çakır, 2014, Tetra Süstitüe Ftalosiyeninlerin Sentezi Ve Elektropolimerizasyon Özelliklerinin İncelenmesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya ABD, Doktora Tezi.
- [19] Lawton, E. A., 1958. "Thermal Stability of Copper Phthalocyanine", *Journal of Physical Chemistry*, 62, 384.
- [20] J. E. Hein, V. V. Fokin, 2010, "Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylidesw *Chem. Soc. Rev.*, 39, 1302–1315.
- [21] Haldón, E., Nicasio, M. C., & Pérez, P. J. (2015). Copper-catalysed azide-alkyne cycloadditions (CuAAC): an update. *Org. Biomol. Chem.*, 13 (37), 9528-9550.
- [22] E. Halay, 2014, 1,4-Disüstitüe-1,2,3-Triazol Halkası İçeren Pürin Ve Pirimidin Esaslı Yeni Nükleozitlerin Klik Reaksiyonu Yoluyla Sentezi, Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya ABD, Doktora Tezi.
- [23] E. Çalışkan, 2015, Klik Kimyası İle Ftalosiyenin Fonksiyonlu Fotokürlenebilir Kopolimer Sentezi Ve Polimer Dağılmış Sıvı Kristal Film Hazırlanması, Hitit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği ABD, Yüksek Lisans Tezi.
- [24] Mao, J., Zhang, Y., Zhu, J., Zhang, C., and Guo Z., 2009. "Molecular combo of photodynamic therapeutic agent silicon(IV) phthalocyanine and anticancer drug cisplatin", *Chemical Communications*, 908-910.

- [25] Karaca, H., Sezer, S., Yaman, S. Ö., Tanyeli, C., 2014. "Concise synthesis, electrochemistry and spectroelectrochemistry of phthalocyanines having triazole functionality", *Polyhedron*, 72, 147-156.
- [26] Juricek, M., Kouwer, P.H.J., Rehak, J., Sly, J., Rowan, A.E., 2008. A Novel Modular Approach to Triazole-Functionalized Phthalocyanines Using Click Chemistry, *Journal of Organic Chemistry*, 74, 21-25.
- [27] Yılmaz, Y., Şener, M. K., Erden, İ., Avcıata, U., 2009, "Derivatization and in situ metallation of phthalocyanines using click chemistry", *Polyhedron*, 28, 3419-3424.
- [28] Tian, T., Weng, L., Wang, X., Wang, S., Zhang, L., Zhou, X., 2009. "Cationic tetrapyrrolic macromolecules as new acetylcholinesterase inhibitors", *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*. 13, 893-902.
- [29] Sarı, S., Durmuş, M., Bulut, M., 2016, "Microwave assisted synthesis of novel zinc(II) phthalocyanines bearing 1,3-diazido-2-propanoxy functional groups and investigation of their photochemical properties", *Tetrahedron Letters*, 57, 1124-1128.
- [30] Zorlu, Y., Dumoulin, F., Bouchu, D., Ahsen, V., Lafont, D., 2010. "Monoglycoconjugated water-soluble phthalocyanines. Design and synthesis of potential selectively targeting PDT photosensitisers", *Tetrahedron Letters*, 51, 6615-6618.
- [31] Campidelli, S., Ballesteros, B., Filoramo,† A., David D. D., Torre, G., Torres, T., Rahman, G. M. A., Ehli, C., Kiessling, D., Werner, F., Sgobba, V., Guldi, D. M., Cioffi, C., Prato, M., Bourgoın, J. P., 2008. "Facile Decoration of Functionalized Single-Wall Carbon Nanotubes with Phthalocyanines via "Click Chemistry", *Journal of American Chemical Society*, 130, 11503-11509.

- [32] Ragoussi, M., E., Katsukis, G., Roth, A., Malig, J., Torre, G., Guldi, D. M., Torres, T., 2014. "Electron-Donating Behavior of Few-Layer Graphene in Covalent Ensembles with Electron-Accepting Phthalocyanines", *Journal of American Chemical Society*, 136, 4593-4598.
- [33] Chen, X., Thomes, J., Gangopathyay, P., Norwood, R. A., Peygehambarian ve McGrath, D. V., 2009. "Modification of Symmetrically Substituted Phthalocyanines Using Click Chemistry: Phthalocyanine Nanostructures by Nanoimprint Lithography", *Journal of American Chemical Society*, 131, 13840-13843.
- [34] Mayukh, M., Lu, C.W., Hernandez, E., McGrath, V., 2011. "Peripheral Substitution of a Near-IR-Absorbing Soluble Phthalocyanine Using 'Click' Chemistry", *Chemistry-A European Journal*, 17, 8472-8478.
- [35] Berthold, H. J., Franke, S., Thiem, J., Schotten, T., 2010. "Ex post glycoconjugation of phthalocyanines", *Journal of Organic Chemistry*, 75, 3859-62.
- [36] Moon, S.C., Shin, J.H., Jeong, B.H., Kim, H.S., Yu, B.S., Lee, J.S., Lee, B.S., Namgoong, S.K., 2000, "Synthesis of Tetrakis(multifluoro-4-pyridyl)porphyrin Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10, 1435-1438.
- [37] Lee, B.H., Park, M.B., Soo Yu, B., 1998, "Inhibition of electric eel acetylcholinesterase by porphyrin compounds", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8, 1467-1470.
- [38] Lee, E.N., Cho, H.J., Lee, C.H., Lee, D., Chung, K.C., Paik, S.R., 2004, "Phthalocyanine Tetrasulfonates Affect the Amyloid Formation and Cytotoxicity of R-Synuclein", *Biochemistry*, 43, 3704-3715.

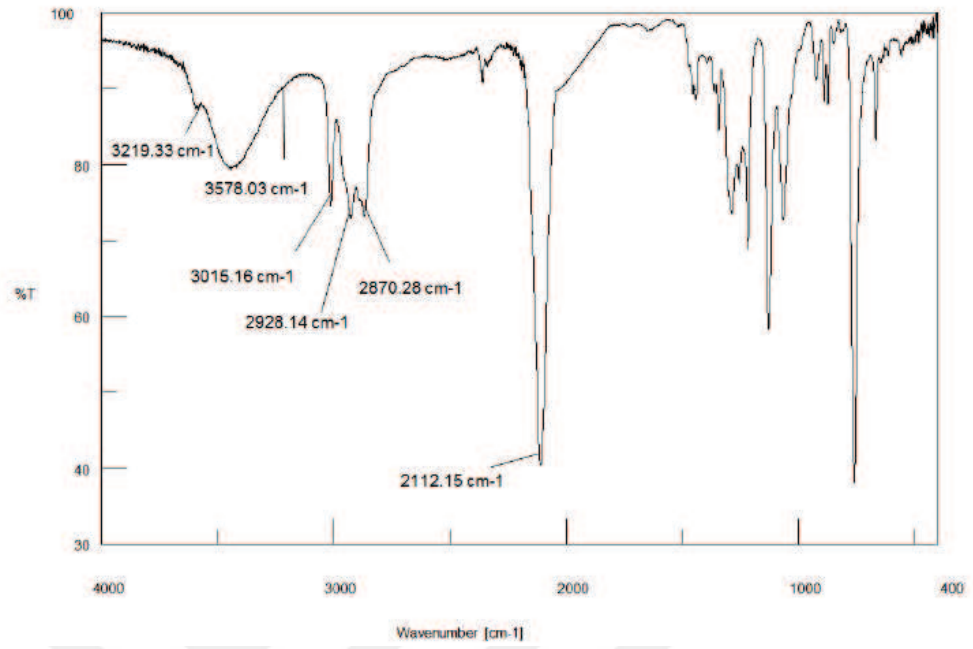
- [39] Howletta, D, Cutler, P, Heales, S, Camilleri, P., 1997, "Hemin and related porphyrins inhibit p-amyloid aggregation", *FEBS Letters*, 417, 249-251.
- [40] Tabassum, S, Sheikh, A.M, Yano, S., Ikeue, T, Handa, M, Nagai, A., 2015, "A carboxylated Zn-phthalocyanine inhibits fibril formation of Alzheimer's amyloid b peptide", *FEBS Journal*, 282, 463–476.
- [41] S.L. Murph, J.Q. Xu, K.D. Kochanek, Deaths Final data for 2010, *Natl. Vital. Stat. Rep.* 61 (2013) 1-117.
- [42] W. Fu, X. Wang, N. Y. Ip, 2019, "Targeting Neuroinflammation as a Therapeutic Strategy for Alzheimer's Disease: Mechanisms, Drug Candidates, and New Opportunities, *ACS Chem. Neurosci.* 10, 872–879.
- [43] Greig, N.H., Lahiri, D.K., Sambamurti, K., 2002. "Butyrylcholinesterase: an important new target in Alzheimer's disease therapy," *International Psychogeriatrics*, 14, 77–91, 2002.
- [44] Schuster, D., Spetea, M., Music, M., Rief, S., Fink, M., Kirchmair, J., Schütz, J., Wolber, G., Langer, T., Stuppner, H., Schmidhammer, H., Rollinger, J. M., 2010. "Morphinans and isoquinolines: acetylcholinesterase inhibition, pharmacophore modeling, and interaction with opioid receptors," *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18, 5071–5080.
- [45] K. Baumann, L. Kordic, M. Mocibob, G. Šinko, S. Tomic, 2019, "Synthesis and In Vitro Screening of Novel Heterocyclic β -d-Gluco- and β -d-Galactoconjugates as Butyrylcholinesterase Inhibitors, *Molecules*, 24, 2833.
- [46] Armarego, W.L.F., Perrin, D.D., *Purification of Laboratory Chemicals*, 1996.
- [47] Aucagne, V., Valverde, I. E., Marceau, P., Galibert, M., Dendane, N., Delmas, A. F., 2014. "Towards the Simplification of Protein Synthesis: Iterative Solid-Supported Ligations with Concomitant Purifications", *Angewandte Chemie International Edition*, 51, 11320-11324.

- [48] Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., Featherstone, R. M. 1961. "A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity", *Biochemical Pharmacology*. 7, 88-95.
- [49] Zilbeyaz K, Stellenboom N, Guney M, Oztekin A, Senturk M. Effects of aryl methanesulfonate derivatives on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *J Biochem Mol Toxicol* 2018;32:22210-13.
- [50] Cavdar, H., Senturk, M., Guney, M., Durdagi, S., Kayik, G., Supuran, C.T., Ekinici, D. Inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase with uracil derivatives: kinetic and computational studies, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 2019, 34:1, 429-437.
- [51] Bayrak, R., Akçay, H.T., Bıyıklıoğlu, Z., Degirmencioglu, I. 2016. "Substituted phthalocyanines and their electropolymerization properties", *Synthetic Metals*, 220, 643–652.
- [52] Y. Liu, B. Yan, D.A. Winkler, J. Fu, A. Zhang, Competitive inhibition mechanism of acetylcholinesterase without catalytic active site interaction: study on functionalized C60 nanoparticles via in vitro and in silico assays, *ACS. Appl. Mater. Interfaces*. 9 (2017) 18626-18638.
- [53] T.L. Rosenberry, X. Brazzolotto, I.R. Macdonald, M. Wandhammer, M. Trovaslet-Leroy, S. Darvesh, F. Nachon, Comparison of the Binding of Reversible Inhibitors to Human Butyrylcholinesterase and Acetylcholinesterase: A Crystallographic, Kinetic and Calorimetric Study, *Molecules*. 22 (2017) 2098-2119.

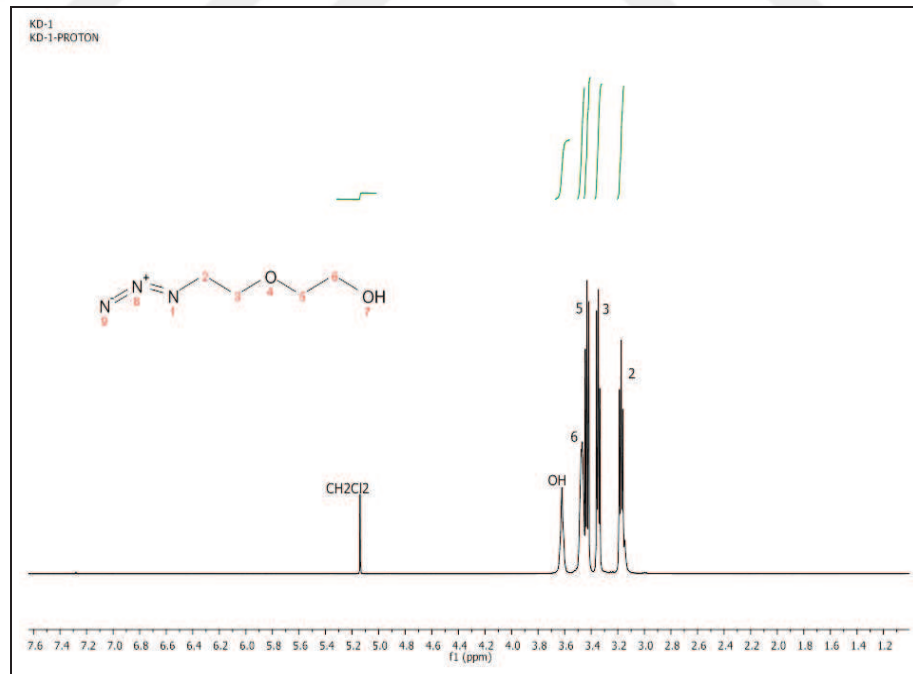
EKLER

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

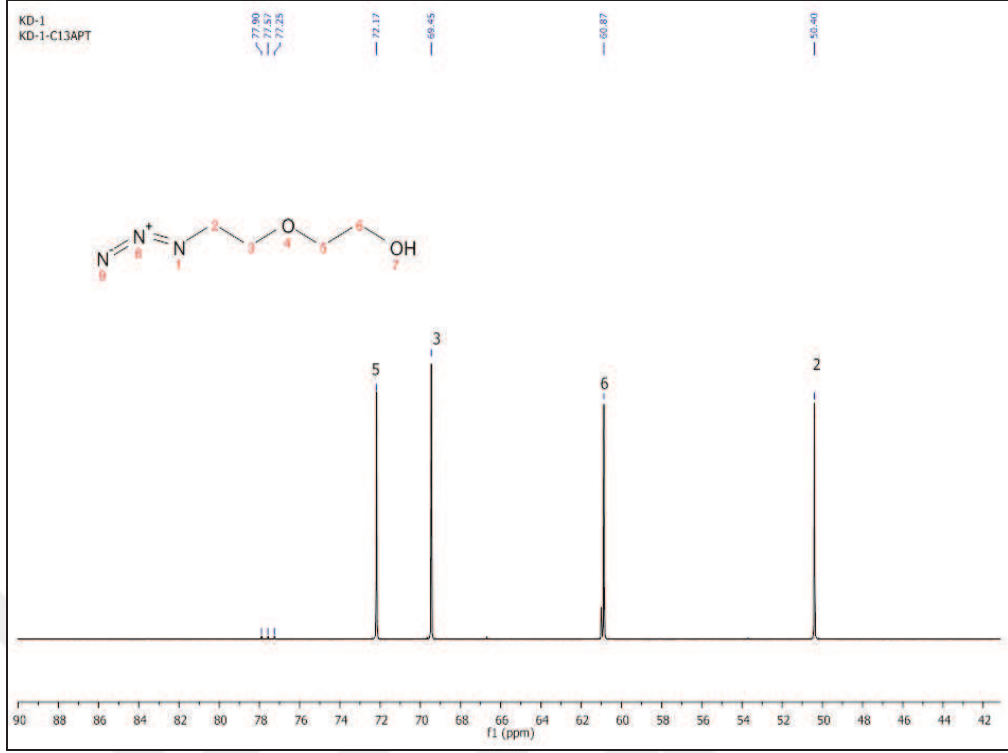




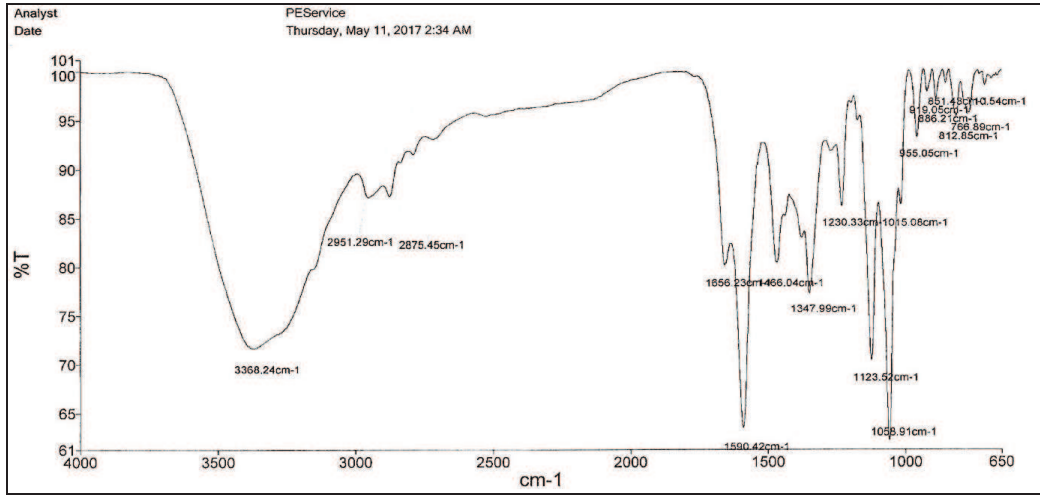
1 nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



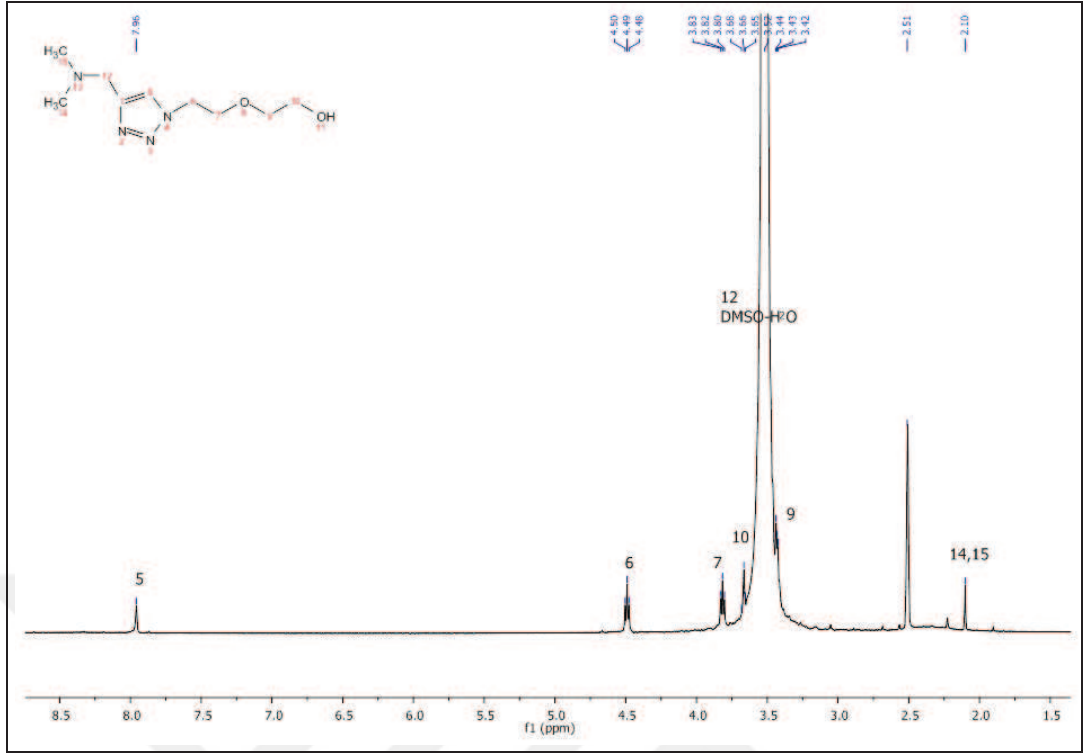
1 nolu bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



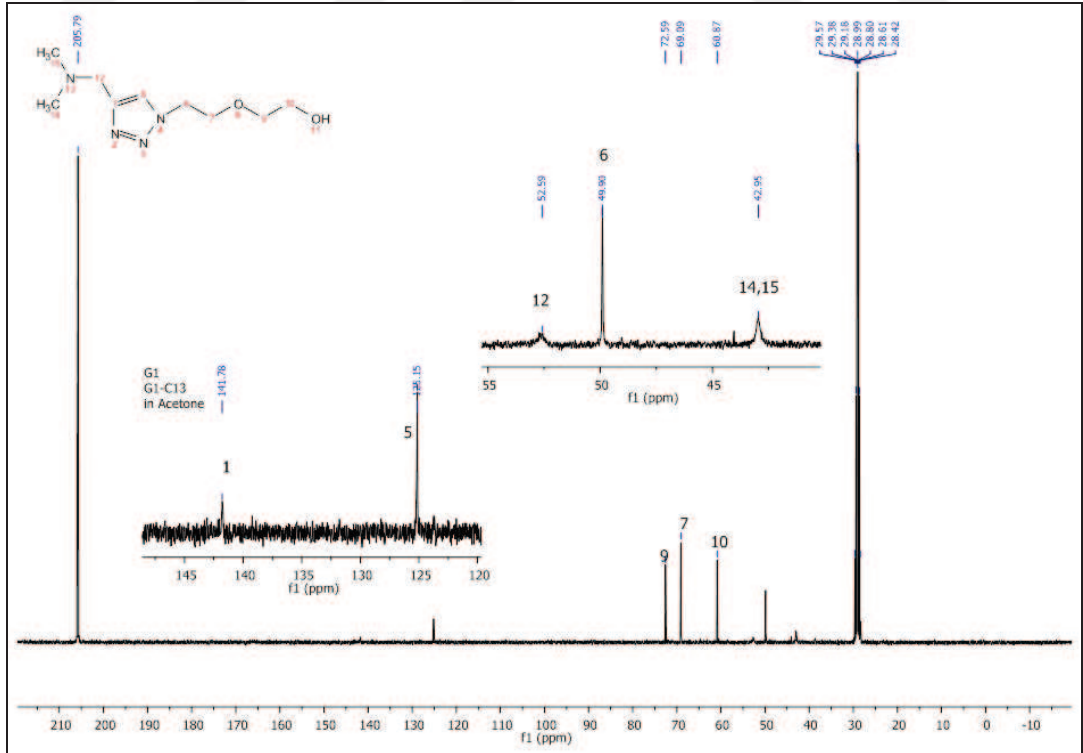
1 nolu bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu



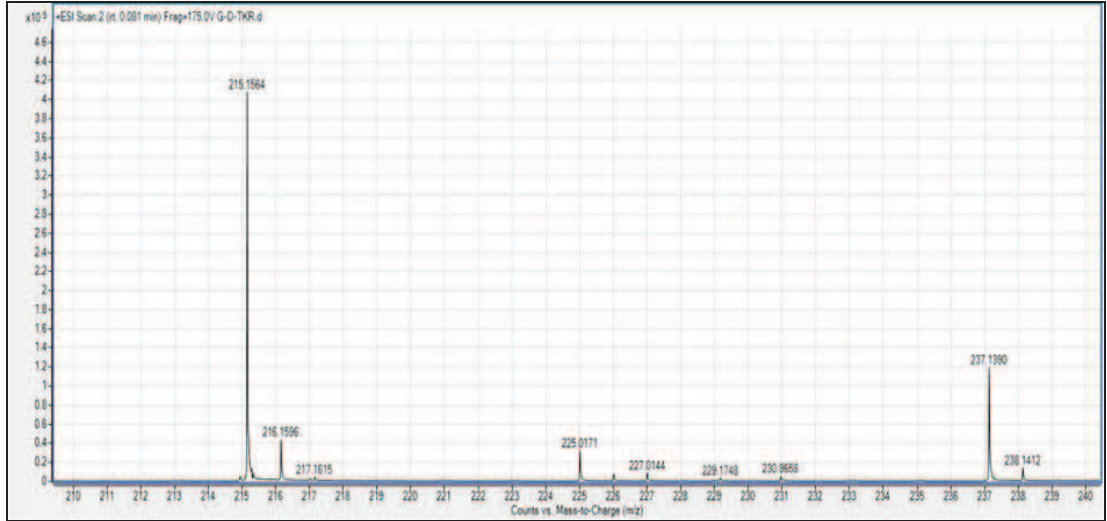
2 nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



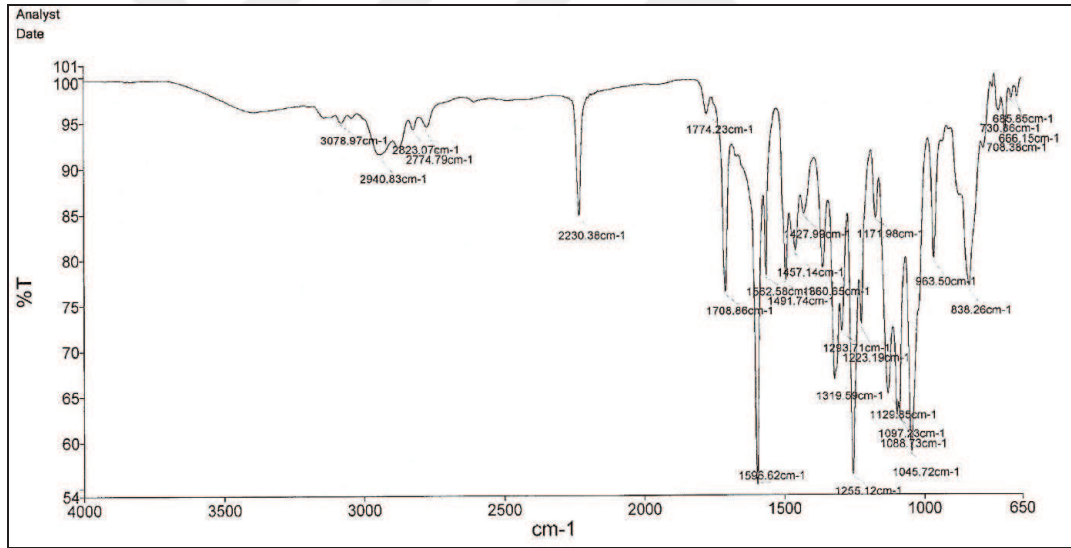
2 nolu bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



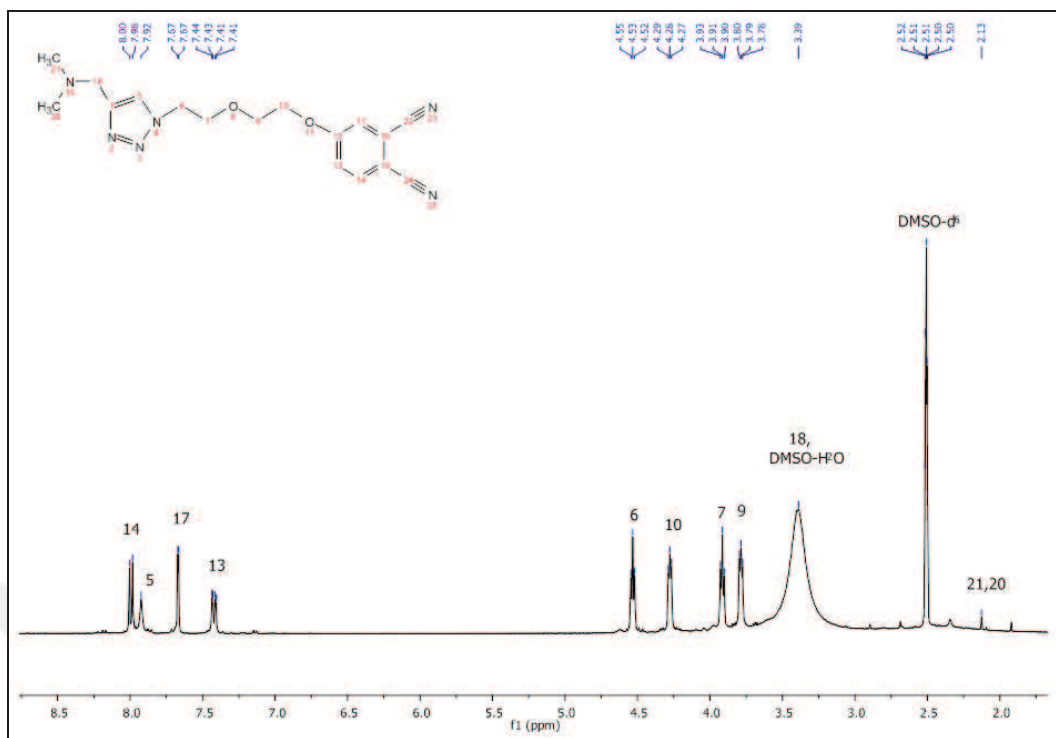
2 nolu bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu



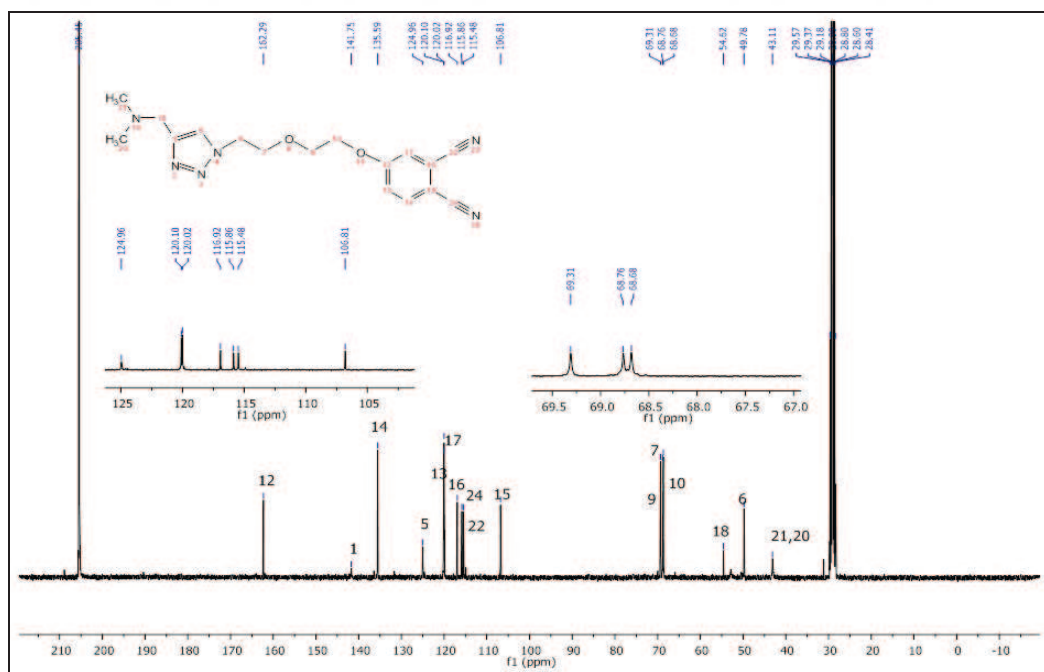
2 nolu bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu



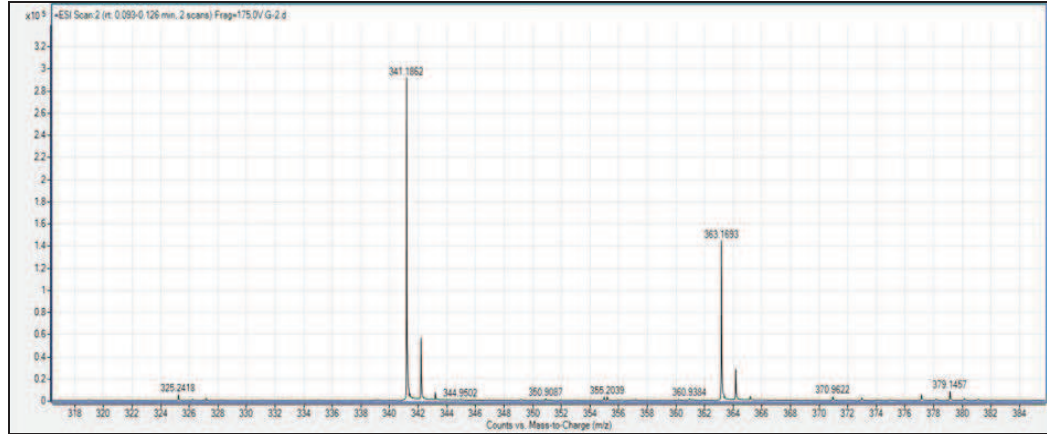
6 nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



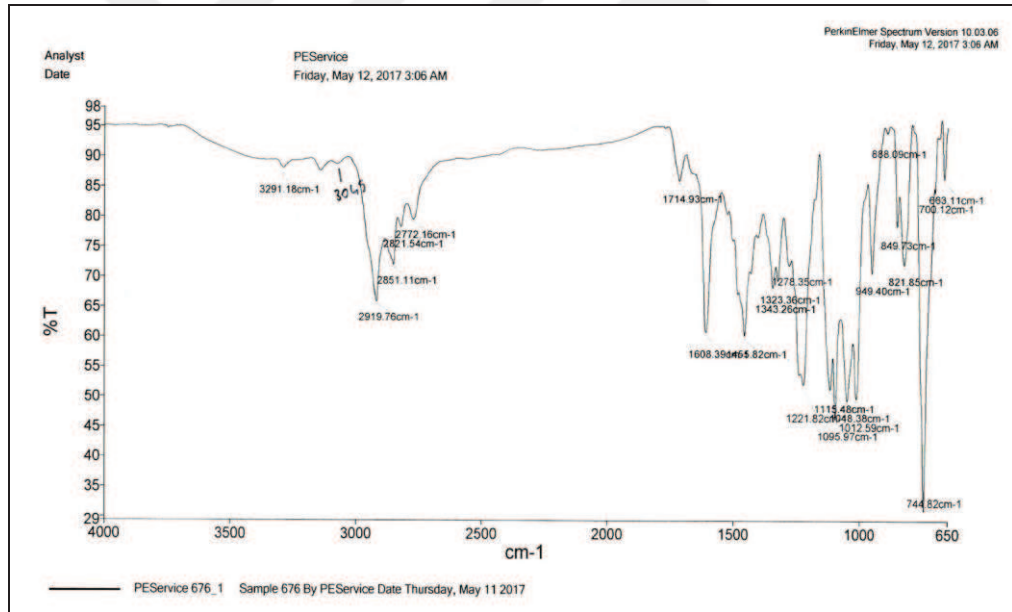
6 nolu bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



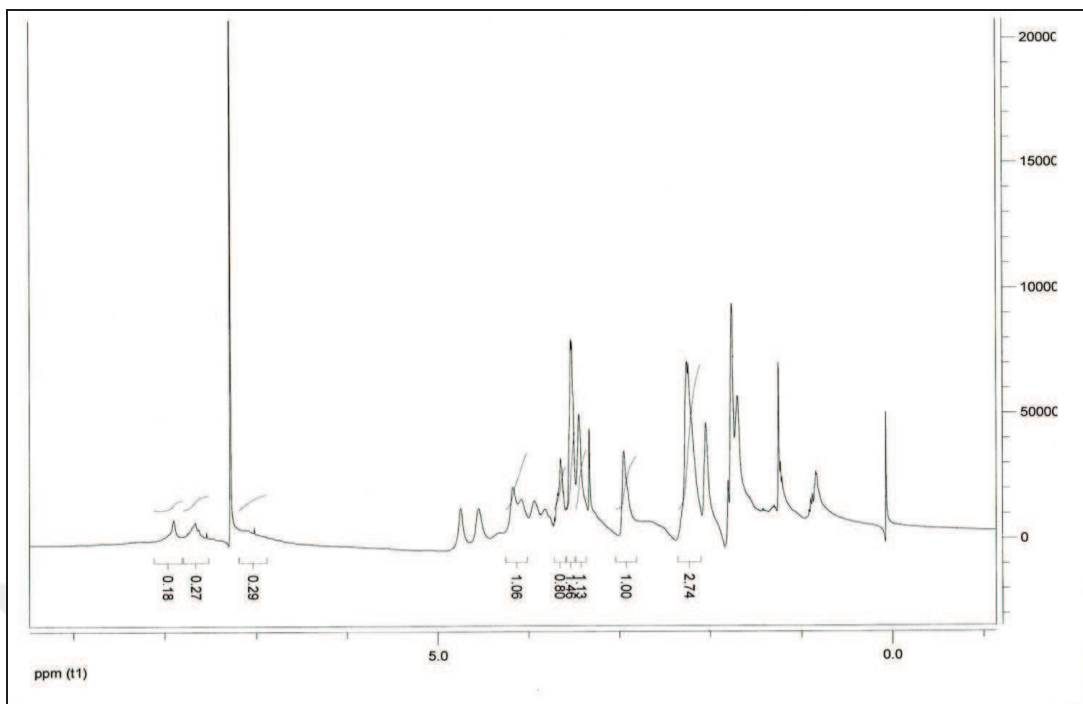
6 nolu bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu



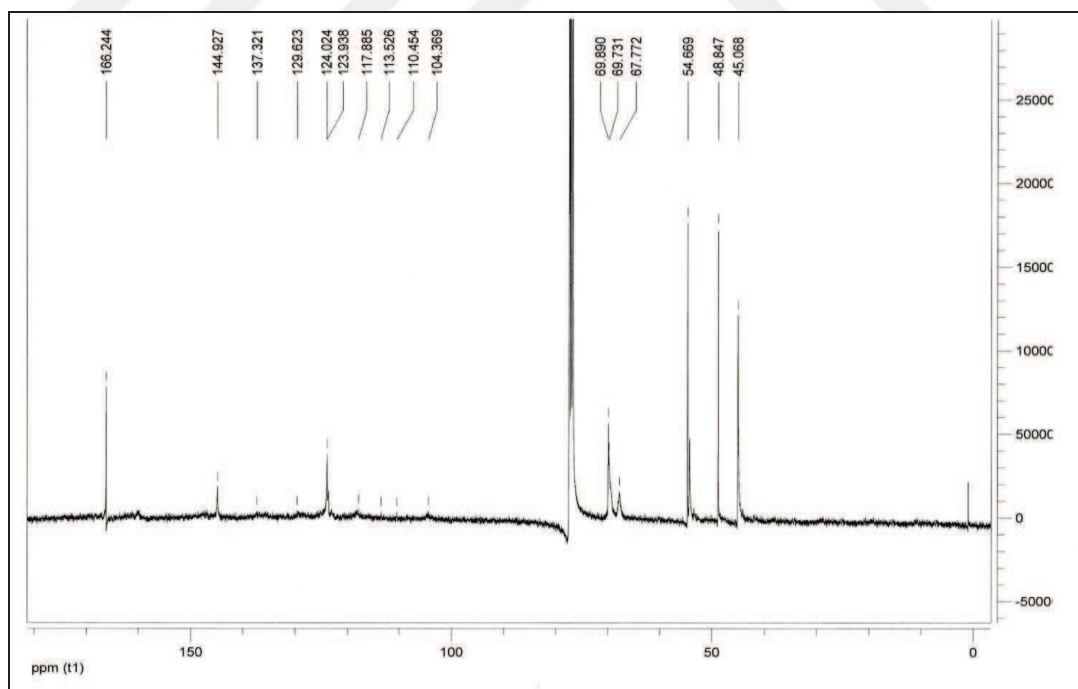
6 nolu bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu



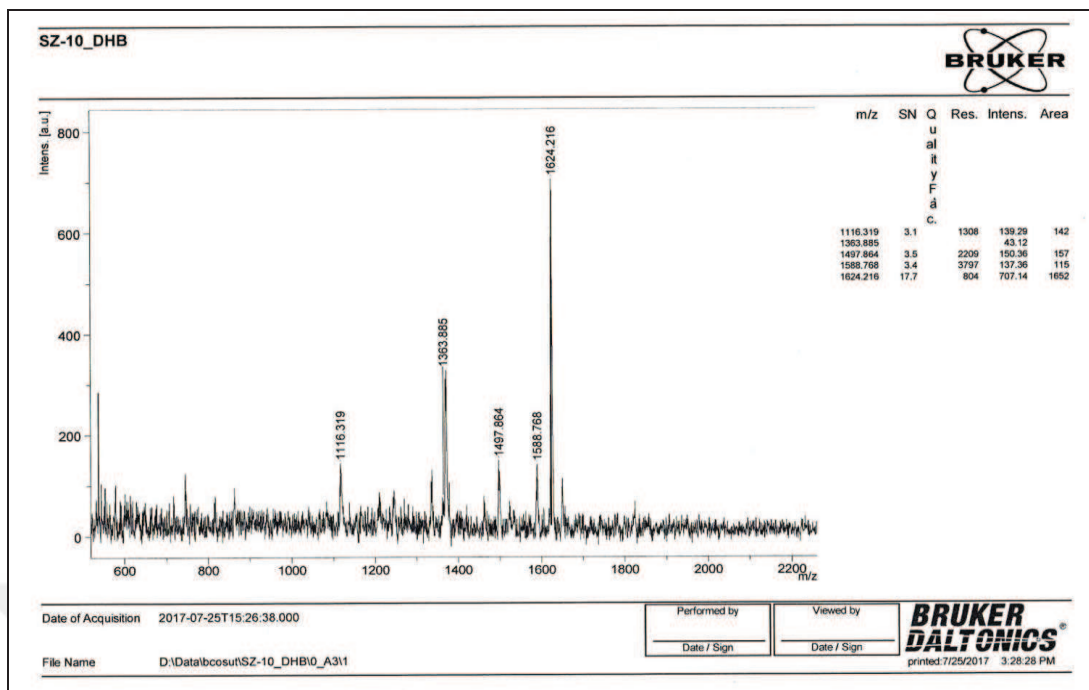
6a nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



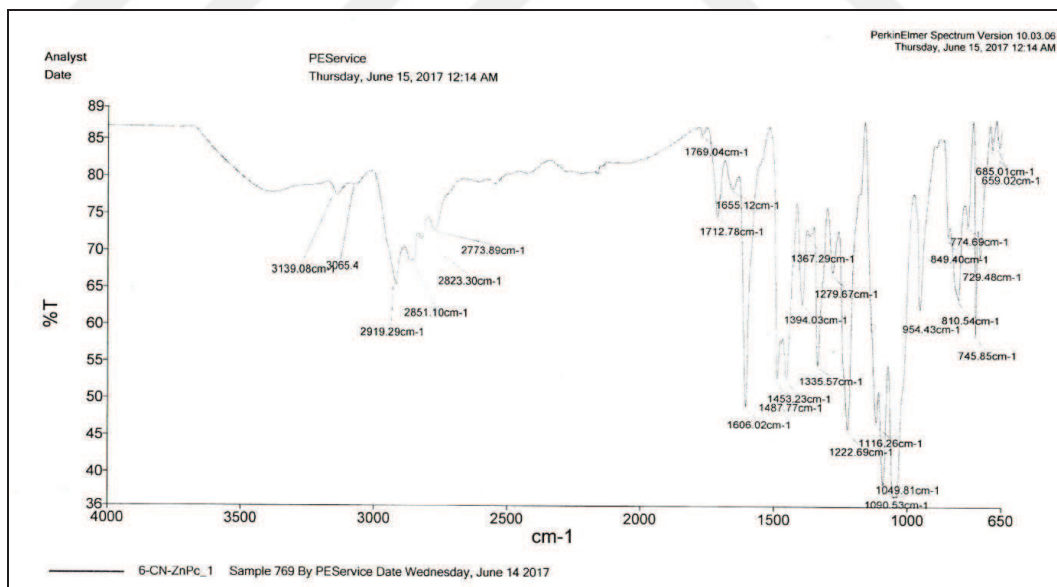
6a nolu bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



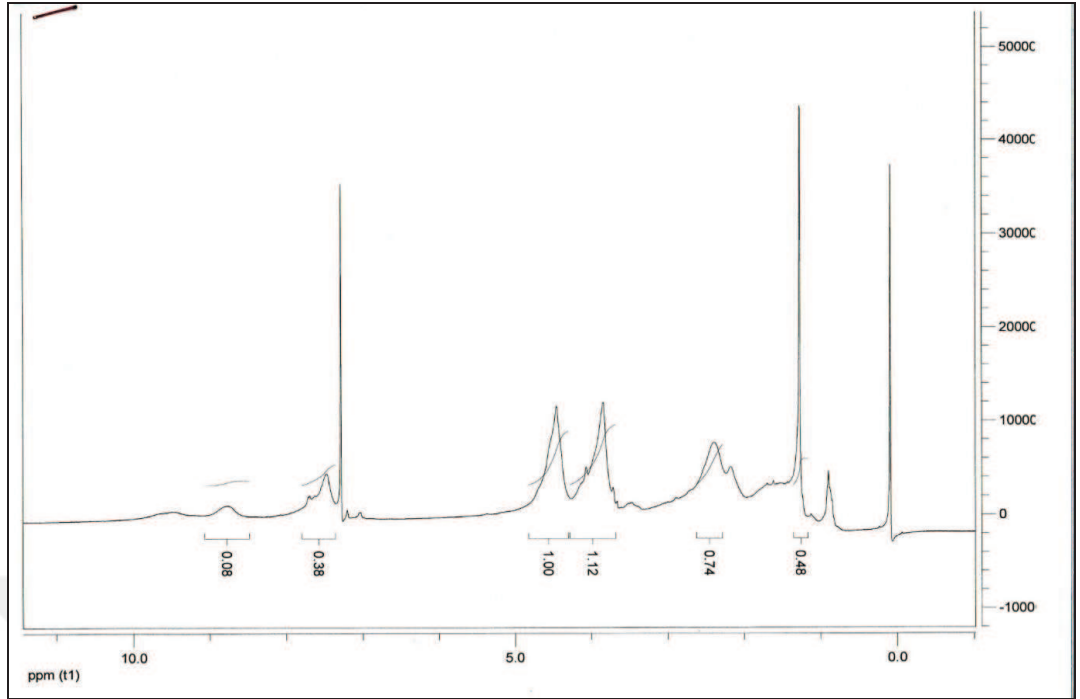
6a nolu bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu



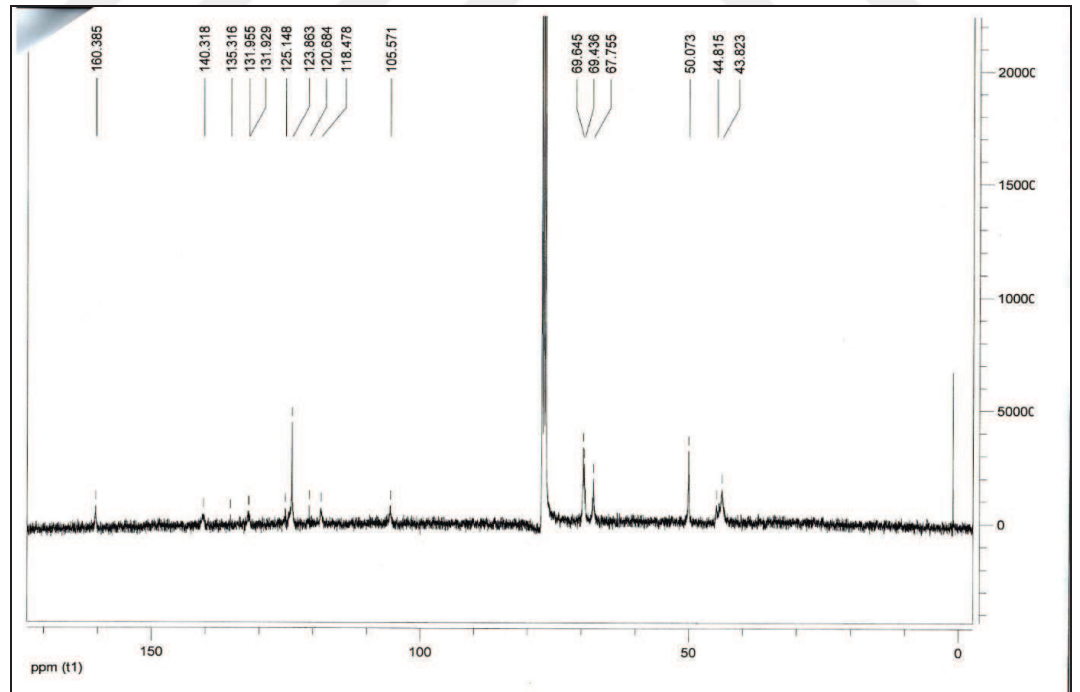
6a nolu bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu



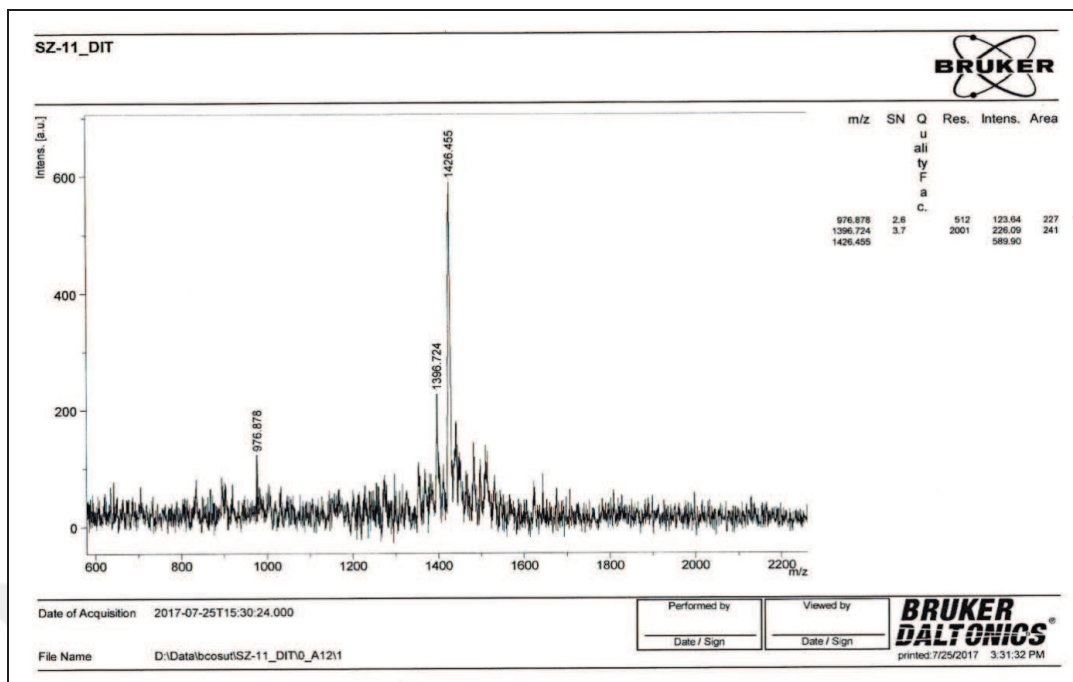
6b nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



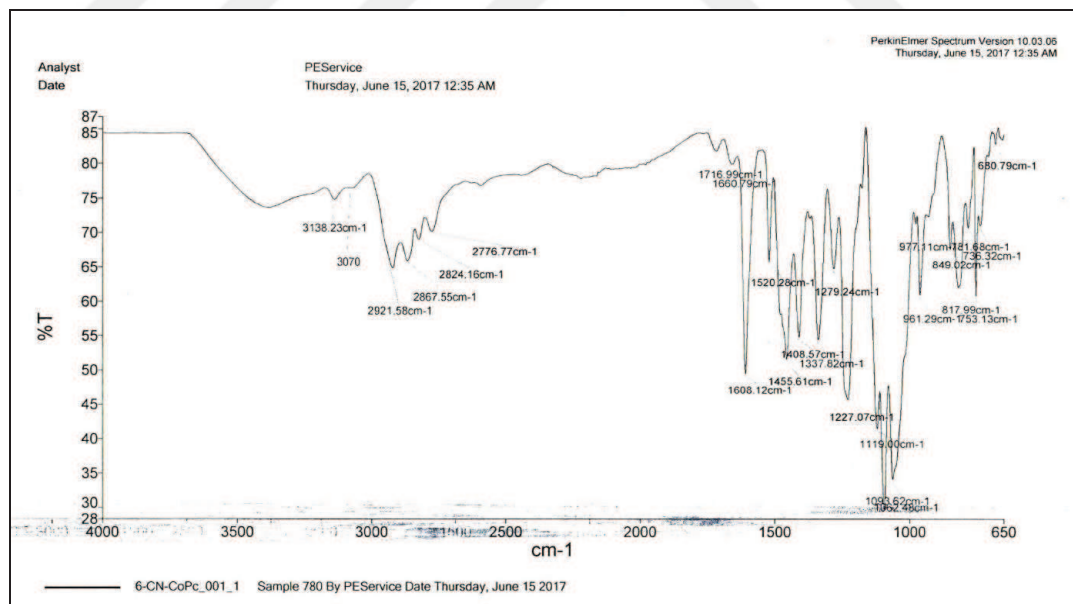
6b nolu bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



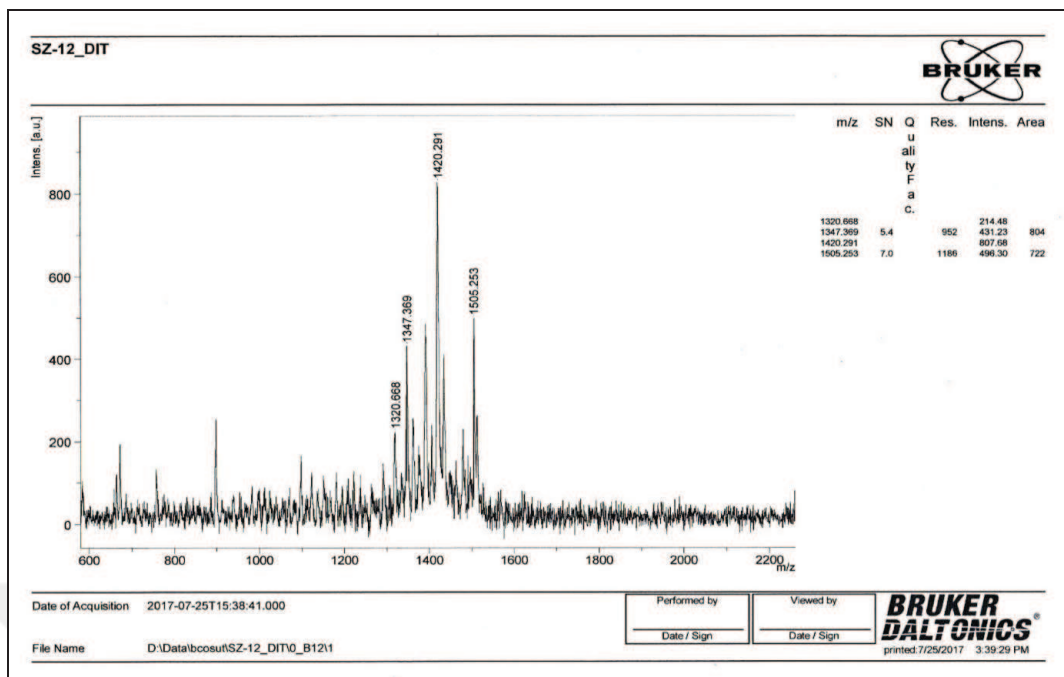
6b nolu bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu



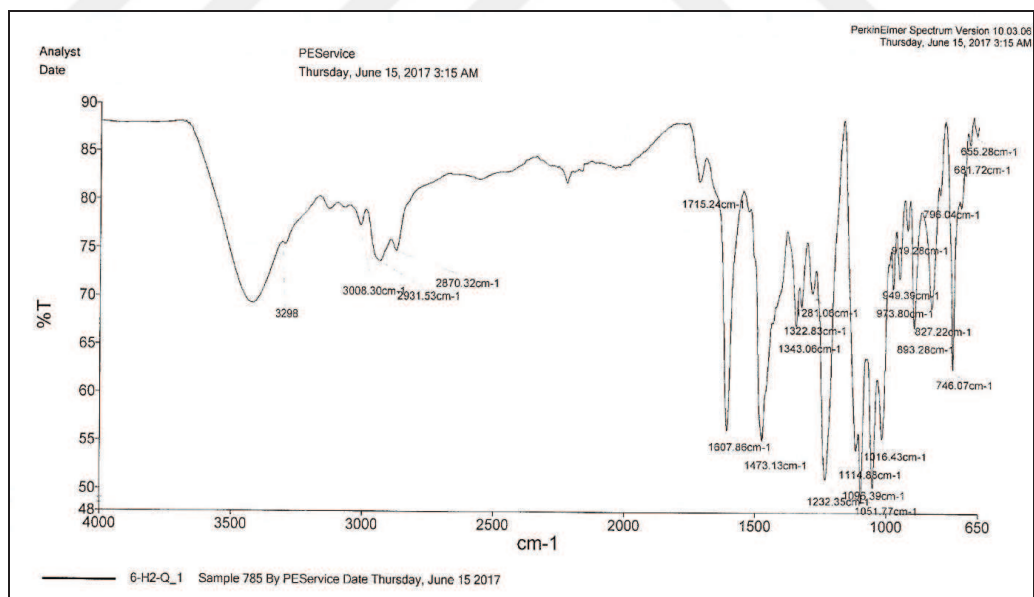
6b nolu bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu



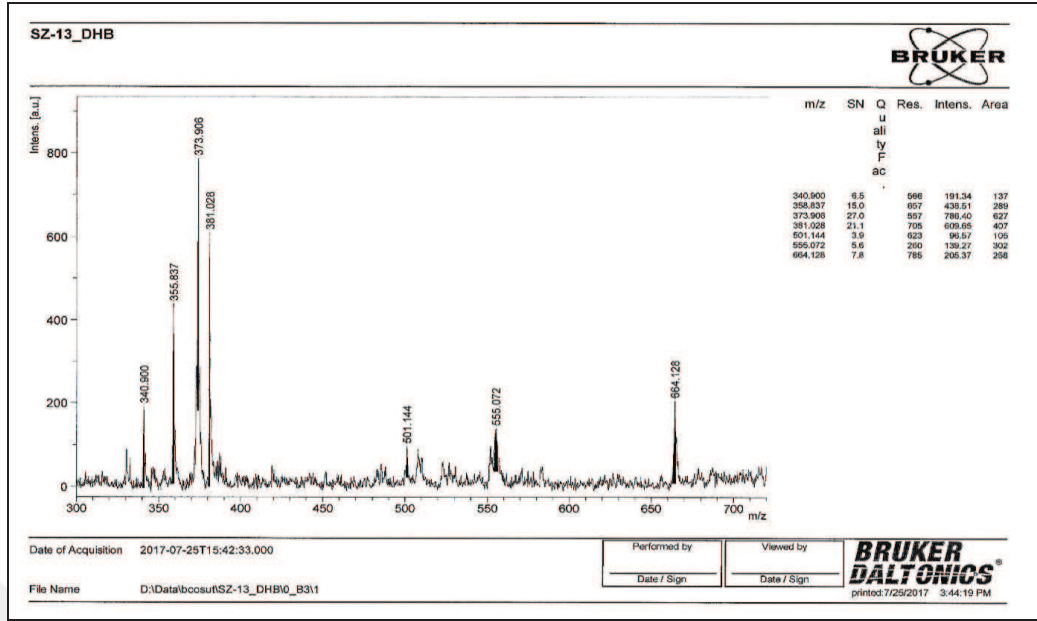
6c nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



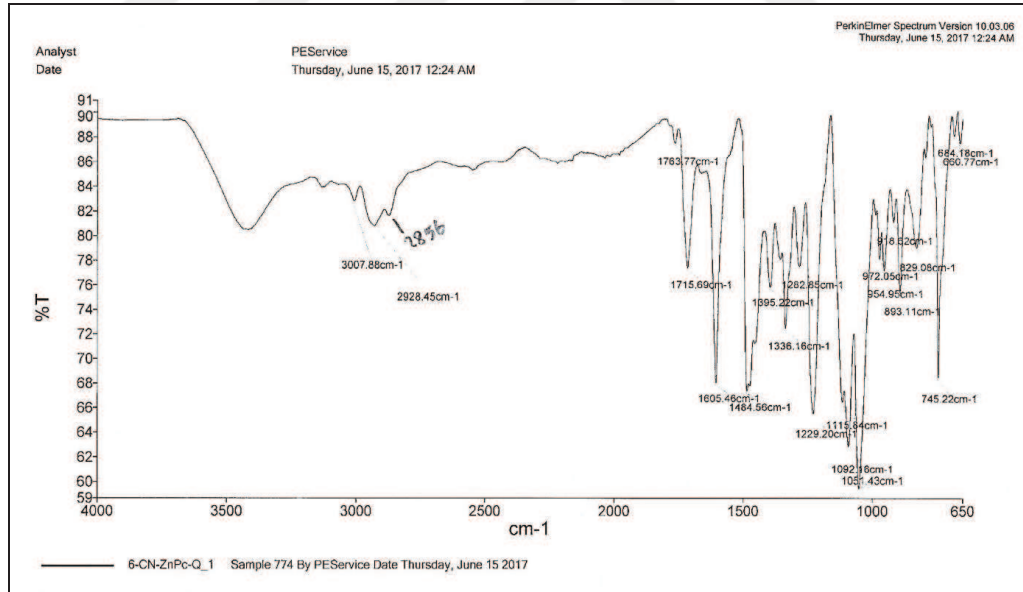
6c nolu bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu



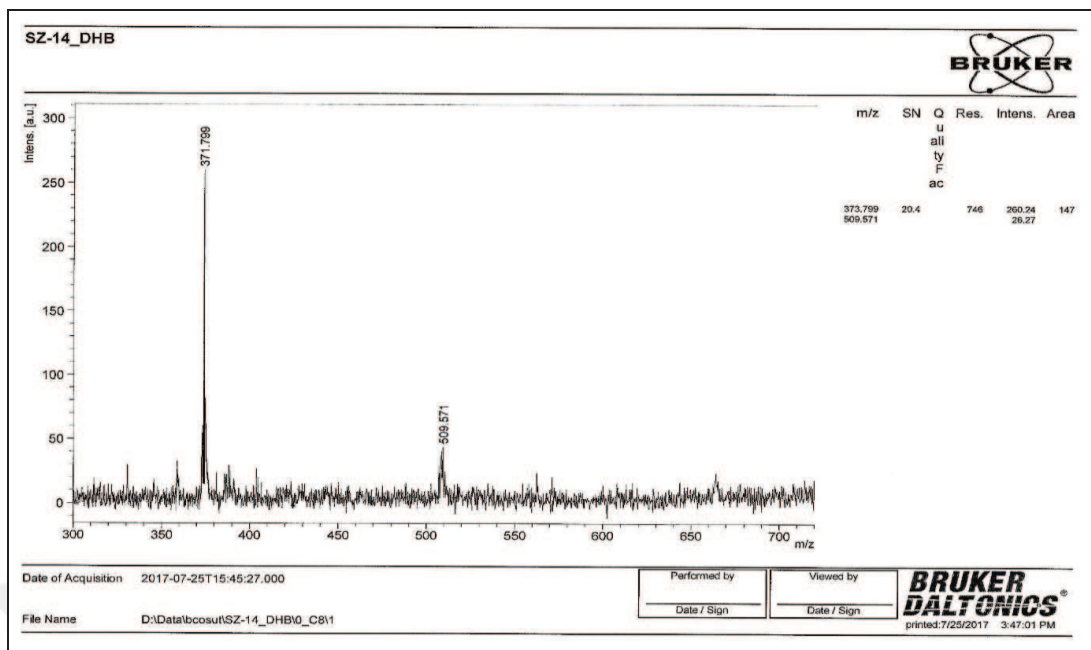
10a nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



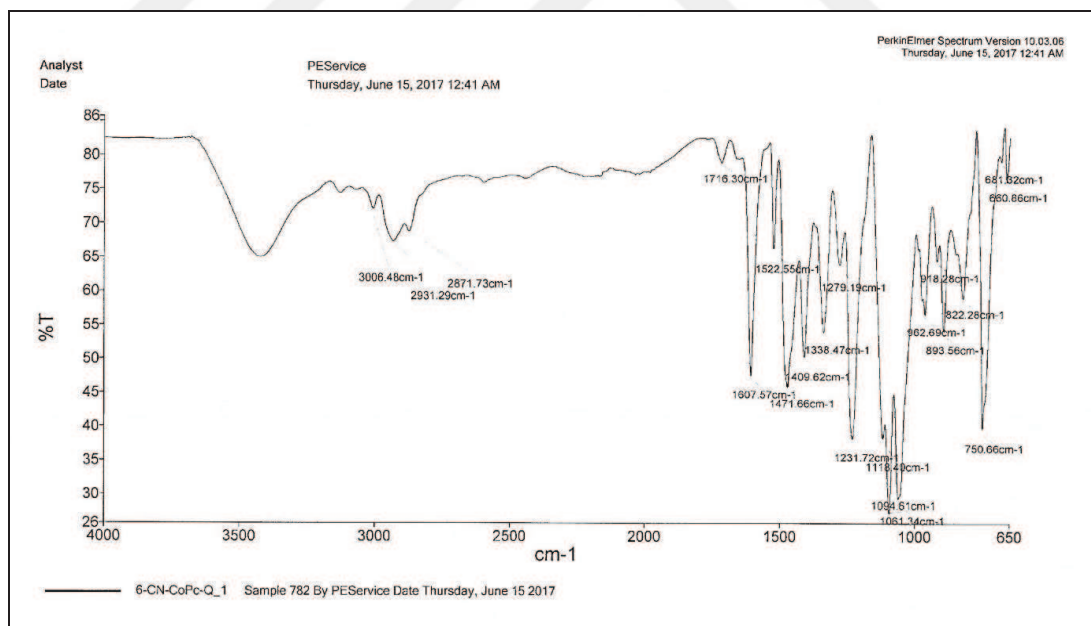
10a nolu bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu



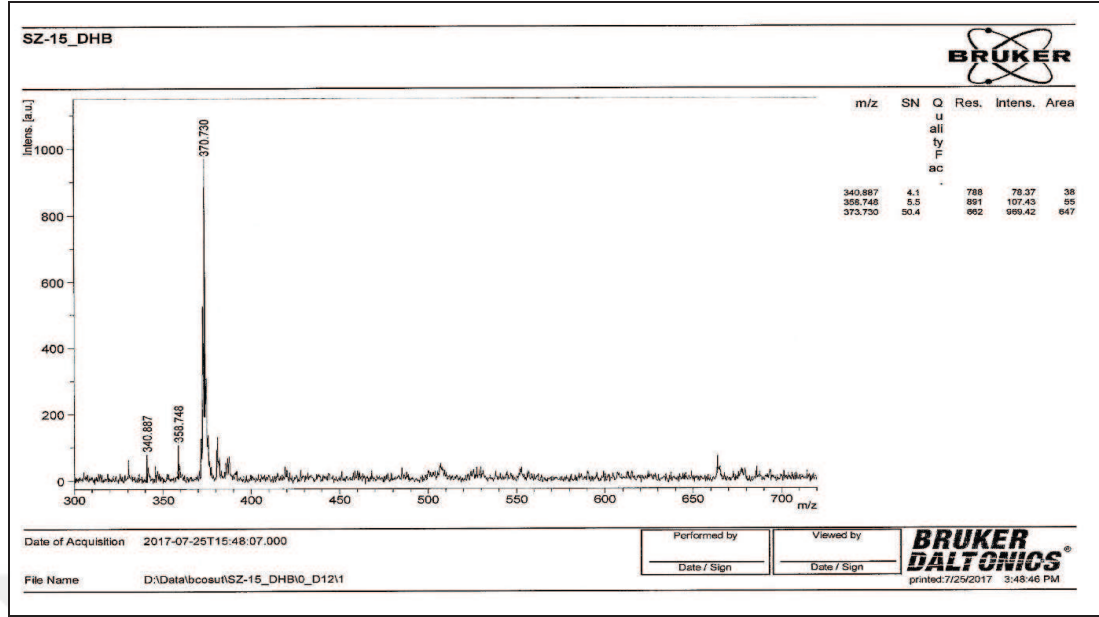
10b nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



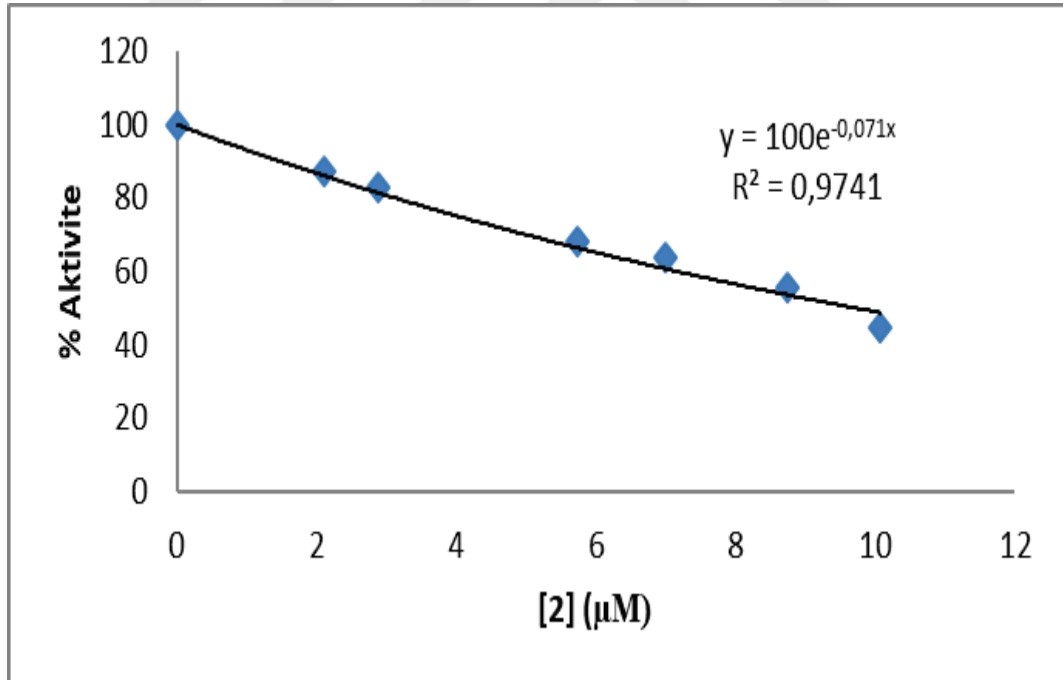
10b nolu bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu



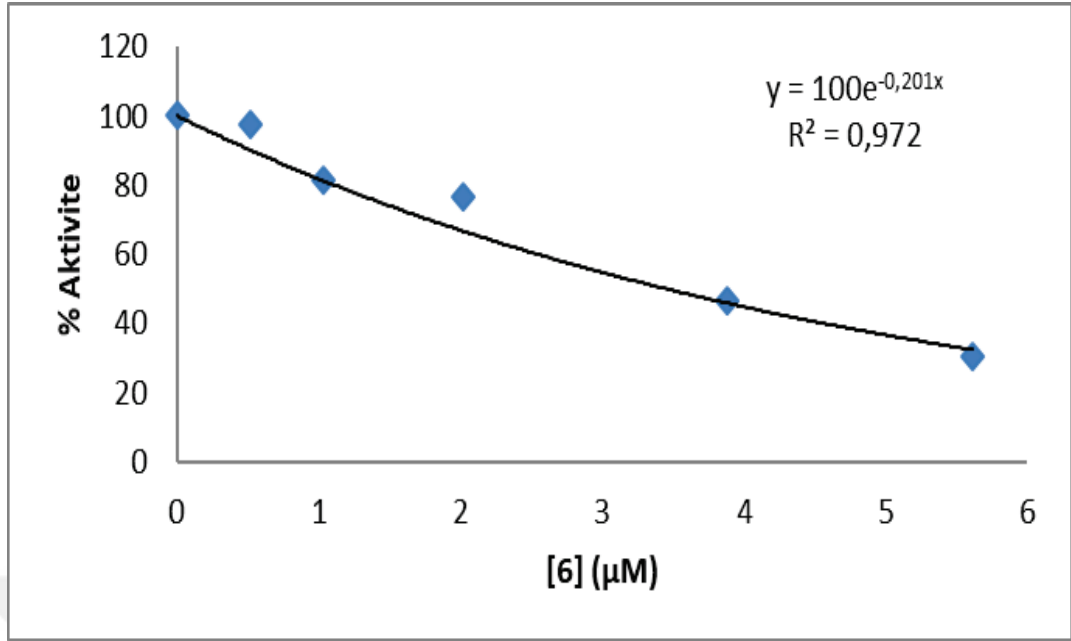
10c nolu bileşiğe ait FT-IR (ATR) spektrumu



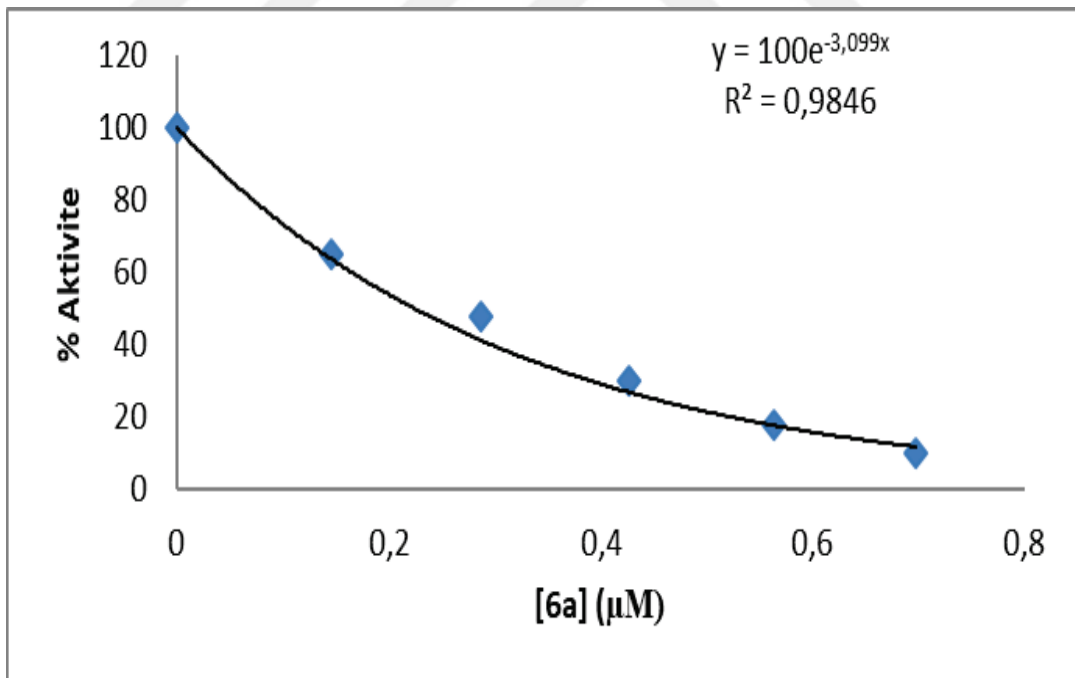
10c nolu bileşiğe ait MALDI-TOF spektrumu



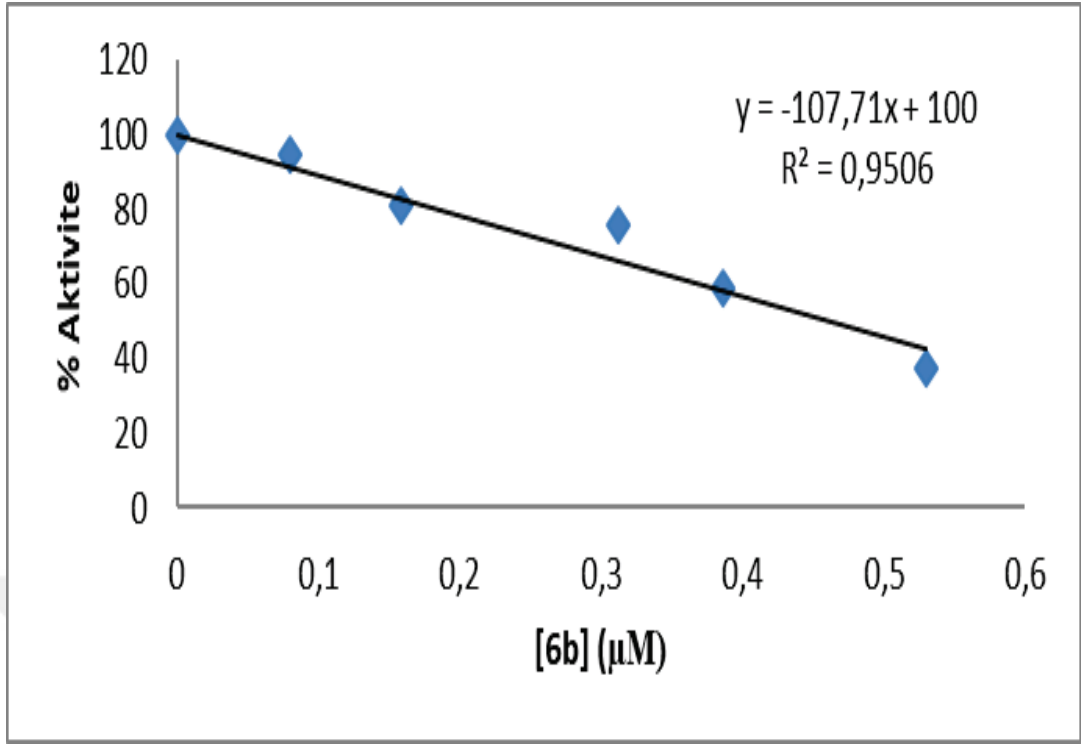
2 nolu bileşiğin AChE enzimi için IC₅₀ grafiği.



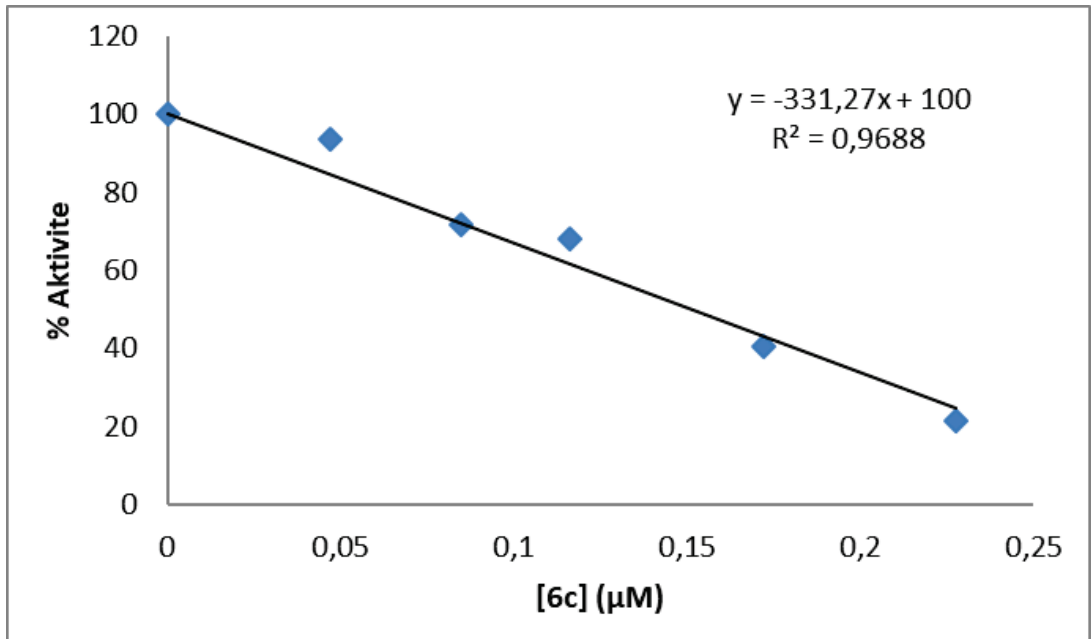
6 nolu bileşiğin AChE enzimi için IC₅₀ grafiği.



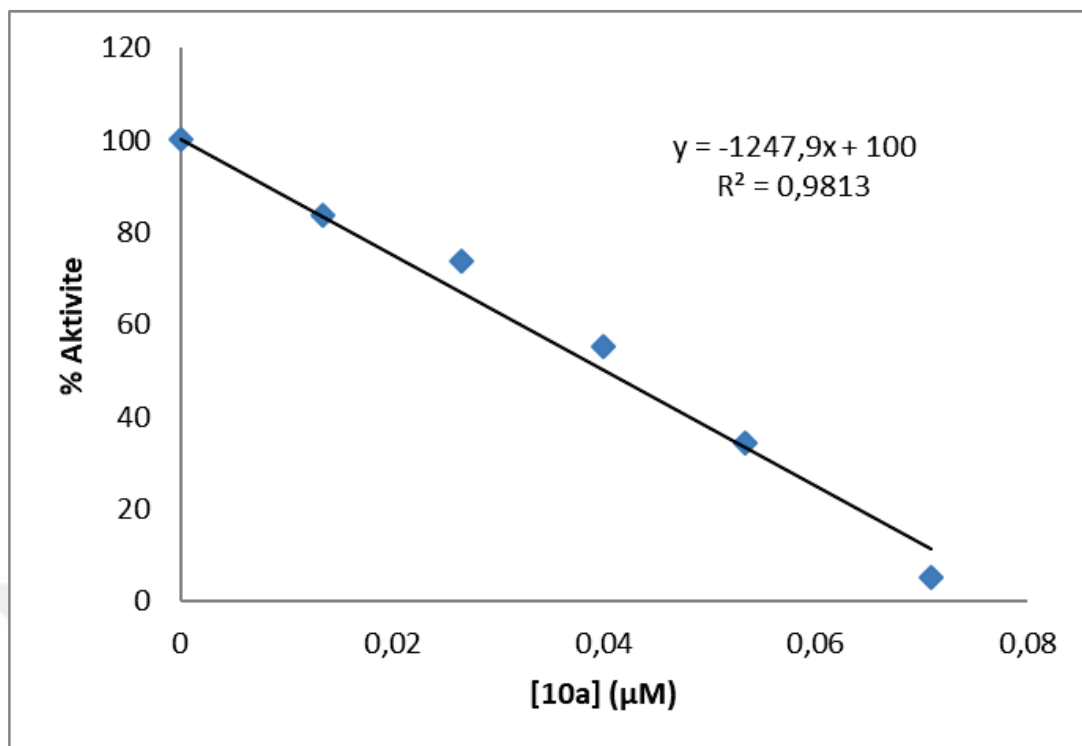
6a nolu bileşiğin AChE enzimi için IC₅₀ grafiği.



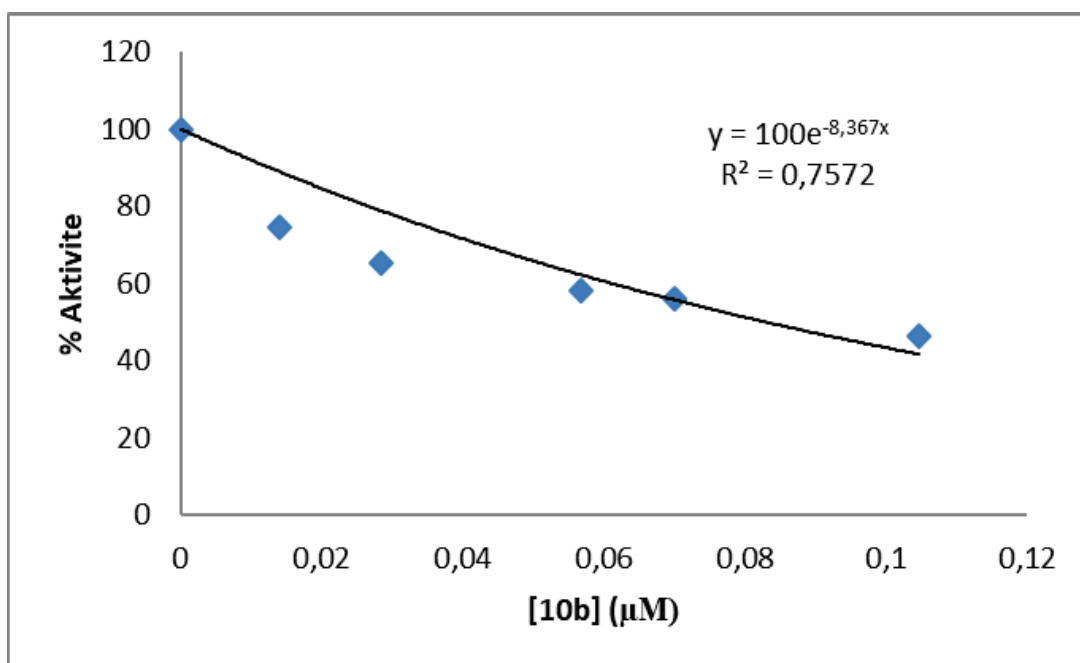
6b nolu bileşiğin AChE enzimi için IC₅₀ grafiği.



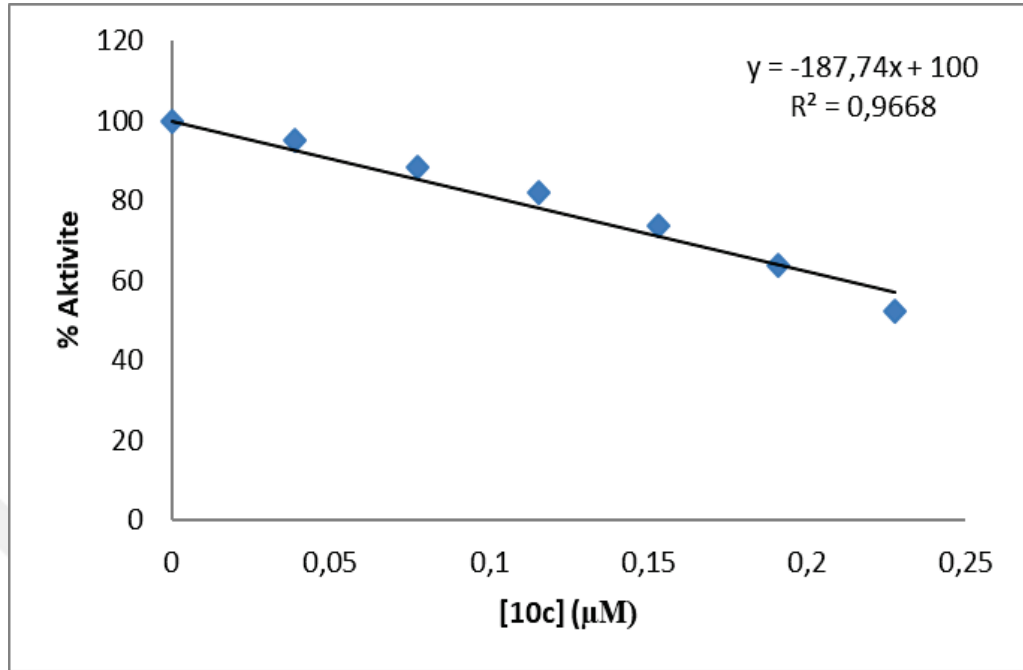
6c nolu bileşiğin AChE enzimi için IC₅₀ grafiği.



10a nolu bileşiğin AChE enzimi için IC₅₀ grafiği.



10b nolu bileşiğin AChE enzimi için IC₅₀ grafiği.



10c nolu bileşiğin AChE enzimi için IC₅₀ grafiği.

ÖZGEÇMİŞ

Nezaket ÇAKIR 1990 yılında Giresun'da doğdu. İlk,orta ve lise öğrenimini Giresun'da tamamladı.2010 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2015 yılında mezun oldu. 2017 Giresun Üniversitesi Kimya Bölümünü Organik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı.