



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**BAZI İNDOL-TRİAZOL BİLEŞİKLERİN  
SENTEZİ VE KARBONİK ANHİDRAZ  
ENZİMİ ÜZERİNE İNHİBİSYON ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ**

**Ahmet Burak SARIGÜNEY**

**DOKTORA TEZİ**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Aralık-2018  
KONYA  
Her Hakkı Saklıdır**

## TEZ KABUL VE ONAYI

Ahmet Burak SARIGÜNEY tarafından hazırlanan “Bazı İndol-Triazol Bileşiklerin Sentezi Ve Karbonik Anhidraz Enzimi Üzerine İnhibisyon Etkisinin İncelenmesi” adlı tez çalışması 21/12/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

### Jüri Üyeleri

### İmza

#### Başkan

Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ

.....

#### Danışman

Prof. Dr. Ahmet COŞKUN

.....

#### Üye

Prof. Dr. Abdurrahman AKTÜMSEK

.....

#### Üye

Doç. Dr. Erdal KOCABAŞ

.....

#### Üye

Dr. Öğr. Üyesi Mücahit YILMAZ

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Ahmet AVCI  
FBE Müdürü

## **TEZ BİLDİRİMİ**

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

## **DECLARATION PAGE**

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Ahmet Burak SARIGÜNEY

21.12.2018

## ÖZET

### DOKTORA TEZİ

## BAZI İNDOL-TRIAZOL BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE KARBONİK ANHİDRAZ ENZİMİ ÜZERİNE İNHİBİSYON ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Ahmet Burak SARIGÜNEY

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ahmet COŞKUN

2018, 119 Sayfa

#### Jüri

Prof. Dr. Ahmet COŞKUN  
Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ  
Prof. Dr. Abdurrahman AKTÜMSEK  
Doç. Dr. Erdal KOCABAŞ  
Dr. Öğr. Üyesi Mücahit YILMAZ

Bu tez çalışması kapsamında indol-triazol türevi bileşiklerin sentezlenmesi ve insan karbonik anhidraz I ve II izoformları üzerine inhibisyon etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Öncelikle elde edilmesi amaçlanan maddelerin enzim ile teorik bağlanma enerjileri moleküler docking ile hesaplandı. Sonrasında indol-3-propiyonik asit ve tiyokarbohidrazit kondenzasyonundan elde edilen 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyon çekirdeğinin schiff bazı, tiyadiazol, tiyadiazin ve tiyoeter türevleri elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR teknikleri ile karakterize edildi ve karbonik anhidraz enziminin esteraz aktivitesine bakılarak, hCA I ve hCAII üzerine inhibisyon etkileri incelendi. İnhibisyon etkileri IC<sub>50</sub> değerleri olarak ifade edildi.

**Anahtar Kelimeler:** docking, indol, inhibisyon, karbonik anhidraz, triazol

## ABSTRACT

### Ph.D THESIS

# SYNTHESIS OF SOME INDOLE-TRIAZOLE COMPOUNDS AND INVESTIGATION OF THEIR INHIBITION EFFECTS ON CARBONIC ANHYDRASE ENZYME

Ahmet Burak SARIGÜNEY

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF  
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY  
DOCTOR OF PHILOSOPHY  
IN CHEMISTRY

Advisor: Prof. Dr. Ahmet COŞKUN

2018, 119 Pages

#### Jury

Prof. Dr. Ahmet COŞKUN  
Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ  
Prof. Dr. Abdurrahman AKTÜMSEK  
Assoc. Prof. Dr. Erdal KOCABAŞ  
Asst. Prof. Dr. Mücahit YILMAZ

In this thesis, it was aimed to synthesize indole-triazole derivative compounds and investigate their inhibition effects against human carbonic anhydrase I and II isoforms. First of all, theoretical binding energies of intended compounds with enzyme was calculated with molecular docking. After that, Schiff base, thiadiazole, thiadiazine and thioether derivatives of 4-amino-1,2,4-triazole-3-thion scaffold was synthesized, which obtained from condensation of indole-3-propionic acid and thiocarbohydrazide. Chemical structures of synthesized compounds were characterized with FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR techniques and inhibition effects on hCA I and hCAII were determined by the esterase activity of the carbonic anhydrase enzyme. Inhibition effects were expressed as IC<sub>50</sub> values.

**Keywords:** docking, indole, inhibition, carbonic anhydrase, triazole

## ÖNSÖZ

Bu çalışmada, indol-3-propiyonik asitten yola çıkarak heterosiklik 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen bu 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri kullanılarak insan karbonik anhidraz I ve II izoenzimlerine karşı inhibisyon çalışmaları gerçekleştirilerek Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Doktora Tezi olarak sunulmuştur.

Bu çalışmamın gerçekleşmesinde bana her konuda yardımcı olan, bilgi ve desteğini bir gün bile benden esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Ahmet COŞKUN'a teşekkür ederim. Doktora sürecinde, ders aşaması ve sonrasında yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ hocama teşekkür ederim. Organik araştırma laboratuvarımızda gerçekleştirdiğim sentezler sırasında yardımlarından dolayı sayın Doç. Dr. Erdal KOCABAŞ'a teşekkür ederim. Enzim inhibisyon çalışmalarında katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Deniz EKİNCİ (Ondokuz Mayıs Üniversitesi) ve sayın Doç. Dr. Murat ŞENTÜRK'e (Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi) teşekkür ederim. Ayrıca moleküler Docking çalışmaları için sayın Prof. Dr. Serdar DURDAĞI'na (Bahçeşehir Üniversitesi) ve moleküllerin bağlanma enerjilerinin yorumlanması için yardımlarından dolayı sayın Dr. Öğr. Üyesi Mücahit YILMAZ'a teşekkür ederim. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları için Dr. Öğr. Üyesi Barış ANIL'a (Atatürk Üniversitesi) teşekkür ederim. Tez süresince iyi ve kötü günümde her zaman yanımda olan ve her türlü kahrımı çeken sevgili eşim Gülizar SARIGÜNEY'e ve beni bugünlere getiren ve benden hiçbir zaman maddi ve manevi desteğini esirgemeyen canım aileme sevgi, saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Ahmet Burak SARIGÜNEY  
KONYA-2018

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET .....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>v</b>
<b>ÖNSÖZ .....</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Heterosiklik Bileşikler .....	1
1.1.1. Triazol.....	3
1.1.2. İndol.....	8
1.1.3. Schiff Bazları .....	12
1.1.4. Tiyadiazol .....	13
1.1.5. Tiyadiazin .....	15
1.2. Karbonik anhidraz enzimleri .....	16
1.2.1. Karbonik Anhidraz İzoenzim Yapıları ve Reaksiyon Mekanizmaları.....	20
1.2.2. hCA Enzim izoformlarının lokalizasyonu ve Görevleri .....	21
1.2.3. Enzim İnhibisyon Türleri.....	22
1.2.4. Karbonik Anhidraz Enzimi İnhibisyon Mekanizmaları.....	24
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMASI .....</b>	<b>27</b>
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>38</b>
3.1. Sentez ve Karakterizasyon.....	38
3.1.1. 5-(2-(indol-3-il)etil)-4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol (1) .....	38
3.1.2. Etil 2-((5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiyo)asetat (2).....	39
3.1.3. 3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol-6-tiyol (3). 40	
3.1.4. 3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-6-(4-formilbenzil)-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] tiyadiazol (4).....	40

3.1.5. 3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-6-(4-klorofenil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (5) .....	41
3.1.6. 3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-6-(4-bromofenil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (6) .....	42
3.1.7. 3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-6-(4-nitrofenil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (7) .....	42
3.1.8. 3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin-6,7-dion (8).....	43
3.1.9. 5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metilbenzilidenamino)-1,2,4-triazol-3-tiyol (9) .....	43
3.1.10. 5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-1,2,4-triazol-3-tiyol (10) .....	44
3.1.11. 5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(benzilideneamino)-1,2,4-triazol-3-tiyol (11)..	45
3.1.12. 5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoksibenzilidenamino)-1,2,4-triazol-3-tiyol (12).....	45
3.2. Karbonik anhidraz aktivitesi tayini .....	46
3.2.1. Esteraz aktivitesi tayini .....	46
3.2.2. İnhibitörlerin IC <sub>50</sub> değerlerinin belirlenmesi .....	46
3.2.3.İnhibitörler için Moleküler Docking Çalışması .....	46
<b>4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....</b>	<b>47</b>
4.1. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının karakterize edilmesine ait çalışma sonuçları .....	47
4.2.İnhibitörler için IC <sub>50</sub> değerlerinin belirlenmesine ait çalışma sonuçları.....	65
4.3.Moleküler Docking Çalışmasına ait Bulgular .....	74
<b>5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>77</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>79</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>88</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>119</b>



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Sikloheksan, piperidin, benzen ve piridin halkaları .....	1
Şekil 1.2. Benzen ve piridin halkalarının aromatik yapısı.....	2
Şekil 1.3. 1,2,4-Triazol halkası.....	3
Şekil 1.4. 1.2.3-triazol ve 1.2.4-triazol halkaları .....	3
Şekil 1.5. 3-merkapt-1,2,4-triazollerde tautomerik formlar .....	4
Şekil 1.6. İndol halkası .....	8
Şekil 1.7. Schiff bazlarının genel sentez yöntemi .....	12
Şekil 1.8. Tiyadiazol molekül yapıları.....	14
Şekil 1.9. Tiyadiazin molekül yapıları.....	15
Şekil 1.10. Karbonik Anhidraz II Enzimi.....	16
Şekil 1.11. Karbondioksitin bikarbonata ve protona geri dönüşümlü hidrasyonu .....	17
Şekil 1.12. Örnek olarak eritrosit membranının klorür bikarbonat değiştiricisi (Ekinci, 2006). .....	17
Şekil 1.13. Karbondioksit hidrasyon reaksiyonunun iki basamaklı gösterimi .....	18
Şekil 1.14. $\alpha$ -CA'lar tarafından katalizlenen reaksiyonlar.....	19
Şekil 1.15. $\alpha$ -CA'ların katalitik mekanizması .....	21
Şekil 1.16. Enzim-Substrat etkileşimi .....	22
Şekil 1.17. Yarışmal inhibisyonda Enzim-Substrat etkileşimi.....	23
Şekil 1.18. Yarışmasız inhibisyonda Enzim-Substrat etkileşimi.....	23
Şekil 1.19. Yarı yarışmal inhibisyonda Enzim-Substrat etkileşimi.....	24
Şekil 1.20. İnhibisyon türleri için $V_{max}$ ve $K_m$ değerleri.....	24
Şekil 2.1. Kullanılan bileşikler ile Karbonik anhidraz I enzimi arasında etkileşimi öngören Moleküler Docking çalışması .....	34
Şekil 2.2. Kullanılan bileşikler ile Karbonik anhidraz II enzimi arasında etkileşimi öngören Moleküler Docking çalışması .....	34
Şekil 2.3. İnhibisyonu yüksek maddelerin karbonik anhidraz enziminin Çinko kısmıyla etkileşimi.....	35
Şekil 2.4. Sentezlenen bileşiklerin insan karbonik anhidraz I, II ve asetilkolinesteraz enzimlerine inhibisyon etkileri .....	37
Şekil 4.1. (1) numaralı bileşiğin $^1H$ -NMR spektrumu.....	48
Şekil 4.2. (1) numaralı bileşiğin $^{13}C$ -NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.3. (1) numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu .....	49
Şekil 4.4. (2) numaralı bileşiğin $^1H$ -NMR spektrumu.....	51

Şekil 4.5. (2) numaralı bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	52
Şekil 4.6. (2) numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu .....	52
Şekil 4.7. (3) numaralı bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	54
Şekil 4.8. (3) numaralı bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.9. (3) numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu .....	55
Şekil 4.10. (5) numaralı bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	57
Şekil 4.11. (5) numaralı bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	58
Şekil 4.12. (5) numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu .....	58
Şekil 4.13. (8) numaralı bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	60
Şekil 4.14. (8) numaralı bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	61
Şekil 4.15. (8) numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu .....	61
Şekil 4.16. (9) numaralı bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	63
Şekil 4.17. (9) numaralı bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	64
Şekil 4.18. (9) numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu .....	64
Şekil 4.19. hCA I için Aktivite (%) - [(1)] grafiği.....	65
Şekil 4.20. hCA I için Aktivite (%) - [(2)] grafiği.....	66
Şekil 4.21. hCA I için Aktivite (%) - [(3)] grafiği.....	66
Şekil 4.22. hCA I için Aktivite (%) - [(4)] grafiği.....	67
Şekil 4.23. hCA I için Aktivite (%) - [(6)] grafiği.....	67
Şekil 4.24. hCA I için Aktivite (%) - [(8)] grafiği.....	68
Şekil 4.25. hCA I için Aktivite (%) - [(9)] grafiği.....	68
Şekil 4.26. hCA I için Aktivite (%) - [(10)] grafiği.....	69
Şekil 4.27. hCA I için Aktivite (%) - [(11)] grafiği.....	69
Şekil 4.28. hCA I için Aktivite (%) - [(12)] grafiği.....	70
Şekil 4.29. hCA II için Aktivite (%) - [(1)] grafiği .....	70
Şekil 4.30. hCA II için Aktivite (%) - [(5)] grafiği .....	71
Şekil 4.31. hCA II için Aktivite (%) - [(6)] grafiği .....	71
Şekil 4.32. hCA II için Aktivite (%) - [(8)] grafiği .....	72
Şekil 4.33. hCA II için Aktivite (%) - [(11)] grafiği .....	72
Şekil 4.34. hCA II için Aktivite (%) - [(12)] grafiği .....	73
Şekil 4.35. (7) numaralı bileşik ve hCA I izoenzimi (5e2m) Docklama grafiği .....	75
Şekil 4.36. (7) numaralı bileşik ve hCA II izoenzimi (4xe1) Docklama grafiği .....	76

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 1.</b> $\alpha$ -CA izoenzimleri .....	19
<b>Çizelge 2.</b> Haggam'ın çalışmasında sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları.....	32
<b>Çizelge 3.</b> Awadallah'ın çalışmasında sentezlenen bileşiklerin karbonik anhidraz enzimine karşı inhibisyon sonuçları .....	33
<b>Çizelge 4.</b> Bulut'un çalışmasında sentezlenen bileşiklerin karbonik anhidraz enzimine karşı inhibisyon sonuçları .....	37
<b>Çizelge 5.</b> Sentezlenen bileşiklerin hCA I ve hCA II üzerindeki inhibisyon değerleri..	73
<b>Çizelge 6.</b> Sentezlenen bileşiklerin hCA I ve hCA II izoenzimlerine karşı olası bağlanma enerjileri .....	74



## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler

D	:	Debye
Da	:	Atomik kütle birimi, Dalton
E	:	Molar absorpsiyon katsayısı
eV	:	Elektron Volt
$\mu$ M	:	Mikro Molar
nm	:	nanometre
ppm	:	Milyonda bir
$\delta$	:	Kimyasal Kayma

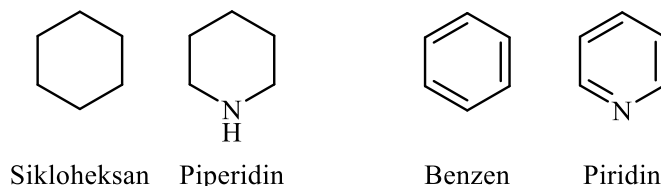
### Kısaltmalar

AZA	:	Asetazolamit
CA	:	Karbonik Anhidraz
CAI	:	Karbonik Anhidraz İnhibitörü
CARP	:	Karbonik Anhidraz İlişkili Protein
DMSO-d <sub>6</sub>	:	Dötorodimetilsülfoksit
FT-IR	:	Forier Dönüşümlü Kızılötesi
hCA I	:	İnsan Karbonik Anhidraz I Enzimi
hCA II	:	İnsan Karbonik Anhidraz II Enzimi
HOMO	:	En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
IC <sub>50</sub>	:	% 50 İnhibisyona Sebep Olan İnhibitör Konsantrasyonu
İTK	:	İnce Tabaka Kromatografisi
K <sub>m</sub>	:	Michaelis Sabiti
MO	:	Molekül Orbital Teorisi
MOE	:	Molecular Operating Environment
PDB	:	Protein Data Bank
UV	:	Ultraviyole Spektroskopisi
V <sub>max</sub>	:	Substrat konsantrasyonuna bağlı maksimum hız
<sup>1</sup> H NMR	:	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
<sup>13</sup> C NMR	:	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Heterosiklik Bileşikler

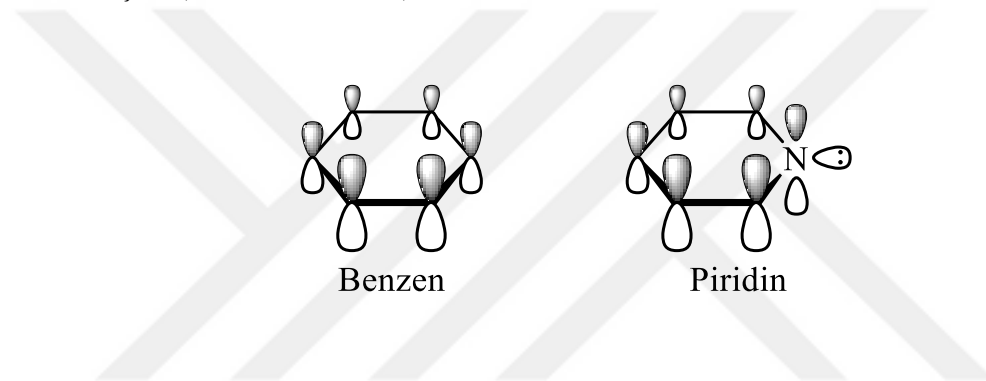
Yapısında bir ya da birkaç karbon atomunun yerine başka elementlerin yer aldığı halkalı bileşiklere heterosiklik bileşikler adı verilir. Yaşam tamamen pürin ve pirimidin bazları gibi heterosiklik bileşiklere dayalıdır. Rus kimyacı Beketov heterosiklik bileşikleri mücevherli yüzüklere benzeterek karbonların yüzüğü oluşturduğunu, farklı bir atomun yani heteroatomun mücevher kısmı olduğunu söylemiştir. Farklı olmalarının ve dikkat çekici özellikler göstermelerinin sebebi heteroatomdur. Genellikle yapıdaki heteroatom sadece oksijen, azot ve kükürt olarak sınırlanmış olsa da elde edilebilecek bileşik türevleri neredeyse sayısızdır. Örneğin; Sikloheksanın bir karbonunu azot ile değiştirirsek heterosiklik bir bileşik olan piperidin elde ederiz. Benzer şekilde benzenden piridin elde edilebilir. Heterosiklik olarak sınıflandırılan organik bileşikler muhtemelen organik bileşiklerin en çeşitli ve büyük kısmıdır. Organik kimya alanında günümüzde yapılan çalışmaların yarısına yakını bu alanla ilgilidir. Heteroatomların türü, sayısı ve pozisyonu sınıflandırılmalarını sağlamaktadır (Pozharskii ve ark., 1997).



Şekil 1.1. Sikloheksan, piperidin, benzen ve piridin halkaları

Siklik hidrokarbonlar, sikloalkanlar (siklopropan, siklopentan vb.), sikloalkenler (sikloheksen vb.) ve aromatik hidrokarbonlar (benzen, naftalin vb.) olarak sınıflandırıldığı gibi heterosiklik bileşikleri de en basit anlamda heterosiklikalkanlar (piperidin vb.), heterosiklikalkenler (1,2,5,6-tetrahidropiridin vb.) ve heteroaromatik sistemler (pirimidin vb.) olarak sınıflandırılır. Daha ayrıntılı bir sınıflandırma heteroatoma göre yapılabilir. Heterosikloalkanlar ve heterosikloalkenler benzedikleri siklik olmayan bileşiklere benzer özellikler gösterirler. Örneğin piperidin halkası alifatik sekonder aminlere çok benzer kimyasal özellikler taşımaktadır (Pozharskii, 1997). Buna karşın heteroaromatik sistemler spesifik özellikler taşımaktadır. Örneğin

benzen ve piridin halkalarının elektron düzeni birbirine benzer. İki bileşikte de aromatik  $\pi$ -elektron altılısı vardır. Ancak yapıda azot bulunması siklik molekül yapısında birtakım değişikliklere sebep olmaktadır. Öncelikle azot atomunun dış kabuğunda beş elektron bulunurken karbon atomunda dört elektron bulunmaktadır. Azotun iki elektronu karbonlar ile iskelet yapısını oluşturan  $\sigma$ -bağlarını oluştururken üçüncü elektronu da aromatik  $\pi$ -bulutunda yer alır. Kalan iki elektron ortaklanmamış olup  $sp^2$  orbitallerinde halka düzleminde bulunmaktadır (Şekil 1.2). Sahip olduğu ortaklanmamış elektron çifti sayesinde piridin halkası diğer aromatik halkalar ve benzene göre fazladan birçok reaksiyon verir. İkinci olarak azot karbondan daha elektronegatif olduğu için elektron yoğunluğunu kendine çeker. Bu sebepten piridin halkasının  $\pi$ -elektron bulutu bozulmuştur (Pozharskii, 1997).



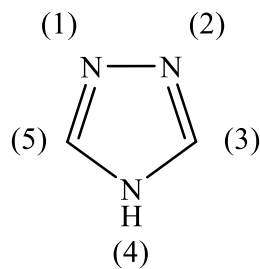
Şekil 1.2. Benzen ve piridin halkalarının aromatik yapısı

Beşli aromatik heterosiklik bileşikler benzenin bir C=C çift bağının yerini heteroatomun aldığı bileşik gibi düşünülebilir. Heteroatomun p-orbitalinde bulunan iki elektron halkada altılı elektron sistemini tamamlamak için halkaya katılmış şekildedir ve bu aromatiklik sağlar. Aromatik bileşikler termodinamik kararlılığa sahiptir. Isınmaya karşı dirençleri yüksektir ve indirgenme-yükseltgenmeleri zordur. Elektrofilik, nükleofilik ve radikalik tepkimeleri büyük çoğunlukla hidrojen atomu süstitüsüyonu ile gerçekleşir. Bunun sebebi özel elektronik konfigürasyonlarıdır (Joule ve Mills, 2013).

Çoklu heteroatom içeren halkalar nispeten doğada daha az bulunsalar da tıbbi kimya alanında geniş ve önemli çalışma alanları vardır. Genel olarak yapısında azot atomu içerenler biyoaktif bileşikler (Pardeshi ve ark., 2014), korozyon inhibitörleri (Sripriya ve ark., 2013), pestisitler (Sengupta ve Garg, 2014), boyalar (Er ve ark., 2013), asit-baz indikatörleri (Bulut ve ark., 2010) ve diğer birçok sanayi uygulaması (Cassani ve ark., 2013) anlamında önemlidir.

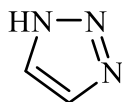
Bu tez çalışmasında sentezlenen bileşikler ana grup olarak triazol ve indol türevi oldukları için bu halkaların yapıları ayrıntılı olarak incelenmiş, sentezlenen yan gruplar (Schiff bazı, tiyadiazol ve tiyadiazin) hakkında da kısa bilgiler verilmiştir.

### 1.1.1. Triazol

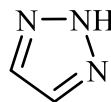


Şekil 1.3. 1,2,4-Triazol halkası

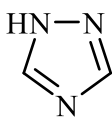
Triazoller beşli halkada üç adet azot ve iki adet karbon atomu içeren dikkate değer heterosiklik bileşiklerdir (Kharb ve ark., 2011). İlk olarak 1885 yılında Bladin  $C_2H_3N_3$  kapalı formülüne sahip halka sistemine triazol ismini vermiştir (Singh ve Kandel, 2013). 1889 yılında Andreocci, pirol halkası türevi olarak gördüğü için triazollere pirodiazol ismini kullanmıştır (Potts, 1961).



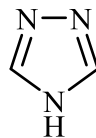
1H-1,2,3-triazol



2H-1,2,3-triazol



1H-1,2,4-triazol

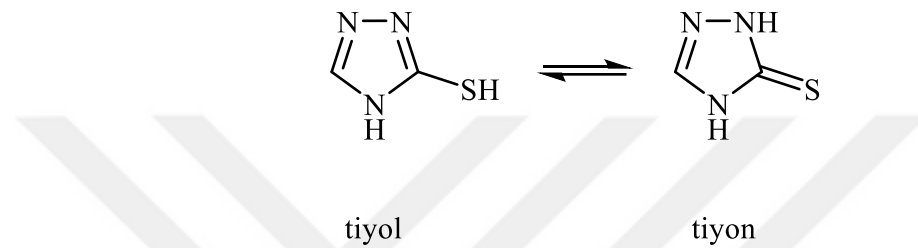


4H-1,2,4-triazol

Şekil 1.4. 1.2.3-triazol ve 1.2.4-triazol halkaları

Triazollerin 1,2,3-triazoller ve 1,2,4-triazoller olarak iki tane izomeri bulunmaktadır. 1,2,3-triazolün; 1H-1,2,3-triazol ve 2H-1,2,3-triazol olmak üzere iki tautomeri vardır (Ozimiński ve ark., 2003). 1,2,4-triazolün ise 1H-1,2,4-triazol ve 4H-1,2,4-triazol olmak üzere iki tautomeri vardır (Chawla ve Kaur, 2013). Birçok çalışma 1H-1,2,4-triazol'ün daha kararlı olduğunu ortaya koymuştur (Pinto ve ark., 2007).

Süstitüe 1,2,4-triazollerden 3-merkpto-1,2,4-triazollerde iki tautomerik formda bulunurlar. Hareketli hidrojen, azot üzerinde (tiyon) ya da kükürt üzerinde olabilir (tiyol). Baskın olan tiyon formudur.



**Şekil 1.5.** 3-merkpto-1,2,4-triazollerde tautomerik formlar

Triazol çekirdeğinin kararlı olmasının temel sebebi aromatikliğidir.  $\pi$ -bağlarından gelen elektronlar ve bir azot atomundan gelen elektron çifti sayesinde aromatik yapı oluşur (Kotelevskii ve Prezhdo, 2001). Aynı zamanda tautomerik formlardan gelen rezonans da kararlılığı etkiler.

Triazoller antibakteriyel (Al-Majidi ve Saeed, 2013), antifungal (Lima-Neto ve ark., 2012), antioksidan (Jamkhandi ve Disouza, 2013), antimalaryal (Patil ve ark., 2010) ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Ticari olarak Fluconazole ve Itraconazole gibi ilaçlar da 1,2,4-triazol türevleridir.

Bu tez çalışmasının ana konusu 1,2,4-triazol halkasıdır. 1,2,4-triazol halkasının iyonlaşma potansiyeli 10.00 eV'dur. HOMO seviyesi 1,2,3-triazol kadar düşüktür. Dipol momenti gaz fazında 2.72 D'dir. Dioksanda ölçülen maksimum UV absorpsiyon şiddeti 205 nm'de ( $\log \epsilon = 0.2$ ) gözlenmektedir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda  $\delta = 8.17$  ppm'de C-H ve  $\delta = 15.1$  ppm'de N-H pikleri bulunmaktadır.  $^{13}\text{C-NMR}$ 'da tautomerlikten dolayı sadece  $\delta = 147.4$  piki görülür.

Yapıda bulunan her karbon atomu iki azot atomuna bağlıdır. Bu yüzden karbon atomlarının elektron noksanlığı bulunur. MO hesaplamaları 3 ve 5 pozisyonları için



0.744  $\pi$ -elektron yoğunluğu ortaya koymuştur. Azot atomlarının elektron yoğunluğu nispeten daha yüksektir. 1,2,4-triazoller zayıf bazlardır. N-H hidrojeni asidiktir (Eicher, 2013).

Neredeyse tüm 1,2,4-triazol türevleri oda şartlarında katıdır. Renkleri beyaz ve koyu kahverengi tonlar arasında değişiklik göstermektedir. Etanol, kloroform, dimetil sülfoksit ve dimetil formamit gibi polar çözücülerde genellikle iyi çözünürler. Asidik ve bazik ortamlarda protonlanarak ya da proton kaybederek tuz oluşturabildiklerinden çözünme eğilimi gösterirler.

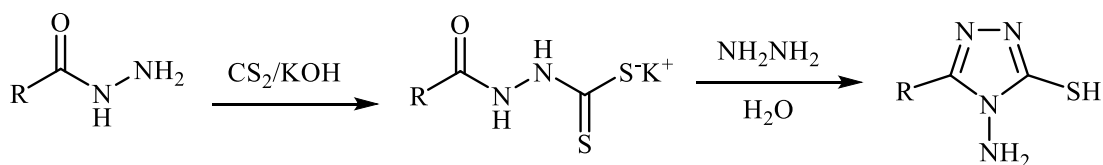
Triazol bileşiklerinin karakterizasyonunda infrared spektroskopisi çok önemlidir. 1570-1550  $\text{cm}^{-1}$ 'de absorpsiyon bantları N=N bağı, 1600-1411  $\text{cm}^{-1}$  bölgesindeki bantlar da C=N bağı gösteren karakteristik verilerdir. 5-süstitüe-4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiklerinin tautomeri formu 1258-1166  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=S bağı ve 2700-2550  $\text{cm}^{-1}$  civarında karakteristik SH bandı ile anlaşılabilir. Primer N-H gerilim titreşimleri 3350 ve 3250  $\text{cm}^{-1}$  civarında iki zayıf pik olarak gözlenir. N-H bandı 3200-3100  $\text{cm}^{-1}$  bölgesinde bulunur.  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR teknikleri yapıların belirlenmesinde önemlidir. Özellikle tiyon-tiyol tautomerisinin karakterize edilebilmesi için  $^{13}\text{C}$ -NMR tekniği güçlü bir araçtır. Tiyon formunda 164-173 ppm civarında C=N (imin) ve 150-160 ppm civarında C=S (tiyonil) kimyasal kaymaları elde edilir. Tiyol formunda ise 50-75 ppm civarında tiyonil grubu yerine C-S kayması gözlemlenir. Kütle spektroskopisinde 1,2,4-triazoller  $\text{N}_1\text{-N}_2$  ve  $\text{N}_4\text{-N}_5$  bağlarının arasındaki boşluktan dolayı güçlü bir moleküler iyon pikine sahiptir.

#### 1.1.1.1. 1,2,4-Triazoller için sentez metotları

1,2,4-triazollerin sentez yöntemleri genellikle hidrazin ya da hidrazin türevlerinden yola çıkılarak gerçekleştirilmektedir.

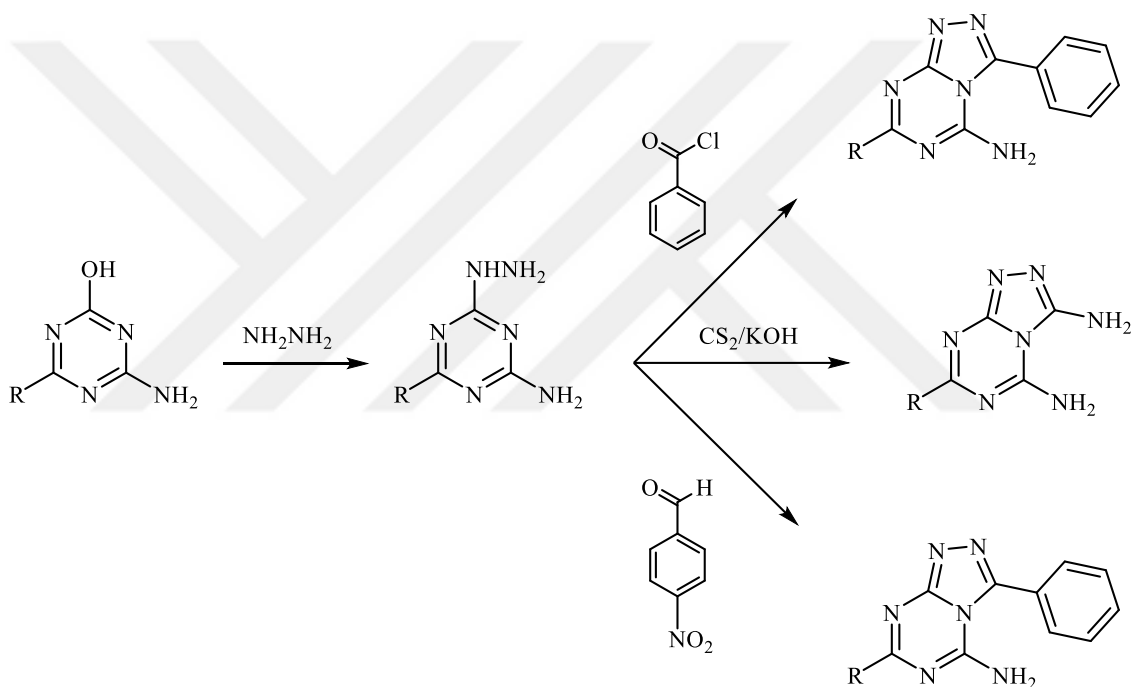
*Karboksilik asit hidrazitlerden;*

Asit hidrazitlerden potasyum hidroksitli ortamda karbondisülfürle potasyum ditiyokarbozinat tuzu elde edilir. Bu tuz hidrazin hidratla reaksiyona sokularak 1,2,4-triazoller elde edilir (Abood Aday, 2013).



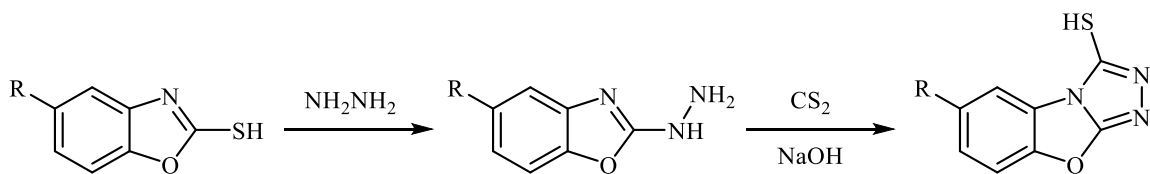
*1,3,5-triazinlerden;*

2-amino-4-hidroksi-1,3,5-triazin halkasının hidroksil grubunun hidrazin grubu ile yer değiştirmesi sonucu 2-amino-4-hidrazine-1,3,5-triazinler hazırlanır ve karbondisülür, asit klorürler ve aldehitler ile reaksiyonlarından 1,2,4-tirazol türevleri elde edilebilir (Adil Salih ve Abd El-Latif Ibraheem, 2008).



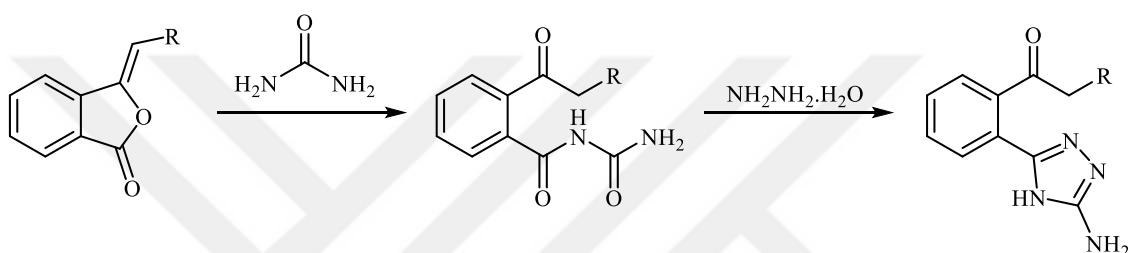
*Oksazollerden;*

2-merkpto-benzoksazol halkasının merkpto grubu hidrazin grubu ile değiştirilerek elde edilen ürün, karbondisülür ile reaksiyona sokulur ve 1,2,4-triazoller elde edilir (Askar ve ark., 2013).



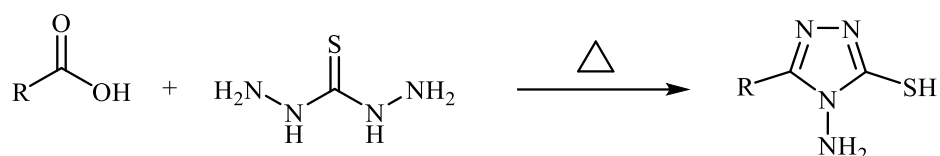
*Üreden;*

3-Benziliden fitalit ve ürenin mikrodalga yardımıyla gerçekleştirilen reaksiyonundan elde edilen üre türevi, hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak 1,2,4-triazol türevi elde edilir (Younis, 2011).



*Tiyokarbohidrazitlerden;*

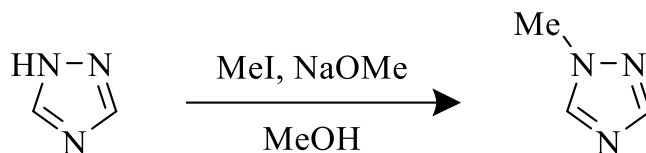
Karboksilik asitlerin tiyokarbohidrazitle çözücüsüz ortamda eritilmesi ile 1,2,4-triazoller elde edilir.



### 1.1.1.2. Triazol halkası reaksiyonları

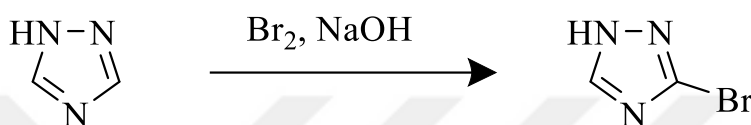
*Elektrofilik katılma;*

1,2,4-triazolün azot atomlarından alkilasyon ya da açılması N-N sisteminin yüksek nükleofilitesinden dolayı 1 konumunda meydana gelir (Balasubramanian ve ark., 1994).

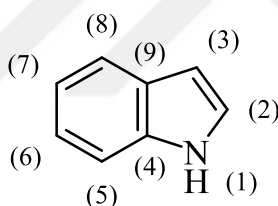


*Elektrofilik sübstütüsyon;*

Karbon atomunda elektrofilik sübstütüsyon çok yavaş gerçekleşmektedir. Klor ve Brom ilavesi 1-halo ara basamağı üzerinden 3-kloro ya da 3-bromo-1,2,4-triazolleri vermektedir. 3-halo-1,2,4-triazoller nükleofilik olarak sübstütüe olabilirler.



### 1.1.2. İndol



Şekil 1.6. İndol halkası

İndol türevlerinin sentezlenmesi ve aktivitelerinin incelenmesi yüzyılı aşkın süredir devam etmektedir. İlk olarak 1866 yılında sentezlenen ve kapalı formülü  $C_8H_7N$  olan bisiklik yapıda aromatik bir bileşik olan indol halkasını bir benzen ve bir pirol halkasının birleşimi oluşturur. Halkanın aromatikliğinin kaynağı, azot atomu üzerindeki elektronların  $\pi$ -elektronlarına dâhil olması ile 10  $\pi$ -elektronuna sahip olmasıdır. Doğada bazı bakteriler tarafından üretildiği bilinmektedir. Hücre içi sinyal molekülü olarak bakteriyel fizyolojide spor üretimi, plasmit kararlılığı, ilaç direnci, biyofilm oluşumu ve zarar verebilme gibi rollerde görev alır (Lee ve Lee, 2010). Pirol halkasından daha az reaktiftir.

İndol türevleri boya ve pigment endüstrisinde, tarımda, veterinerlikte, diyet ürünlerinde ve psikiyatrik ilaçlarda kullanılmaktadır (Barden, 2010). Ticari olarak satılan Ziprasidone, Molindone, Sertindole, Lurasidone gibi ilaçlar indol türevleridirler.

İndol halkası oda sıcaklığında katıdır. Beyaz ile kehribar sarısı aralığında renklerde yapraksı kristal yapıdadır. Erime noktası 52 °C, kaynama noktası ise 253 °C'dir. Kömür ve yasemin çiçeği yağında bulunur. Hayvansal ve çamura benzeyen kötü bir kokuya sahiptir. Kanola tarlalarının kokusunun büyük oranda indolden kaynaklandığı bulunmuştur. % 0.1'den düşük konsantrasyonlarda çiçek kokusuna benzediği için parfümlerde kullanılır. Alkollerde ve propilen glikolde çözünürken, suda neredeyse çözünmez.

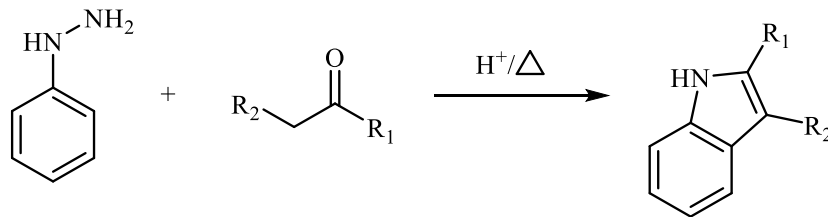
İndol halkasında 3 nolu karbonun elektron yoğunluğu daha fazladır. 5 ve 7 numaralı karbonlar ise 4 ve 6 numaralı karbonlara göre daha yüksek elektron yoğunluğuna sahiptir, bu sebeple aromatik elektrofilik yer değiştirme reaksiyonları bu karbonlar üzerinden meydana gelmektedir.

Etanolde çözüldüğünde UV spektrumunda 216, 266, 270, 276, 278 ve 287 nm'de absorpsiyon pikleri verirler. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda N-H protonu 10.1 ppm'de diğer protonlar aromatik bölgede gözlemlenir. <sup>13</sup>C-NMR'da 100-134 ppm aralığında yedi adet pik bulunur.

### 1.1.2.1. İndol İçin Sentez Metotları

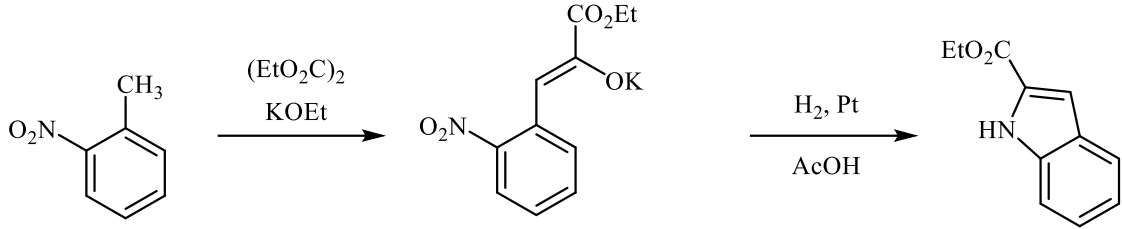
*Fenil hidrazinlerden;*

Fenil hidrazinler aldehit veya ketonlarla kondenzasyon reaksiyonu ile aril hidrazonları verirler. Fischer indol sentezi adı verilen bu yöntem ile aril hidrazonların da asit katalizörlüğünde ısıtılması ve yapıdan amonyak ayrılması şeklinde indol türevleri elde edilebilir (Robinson, 1963).



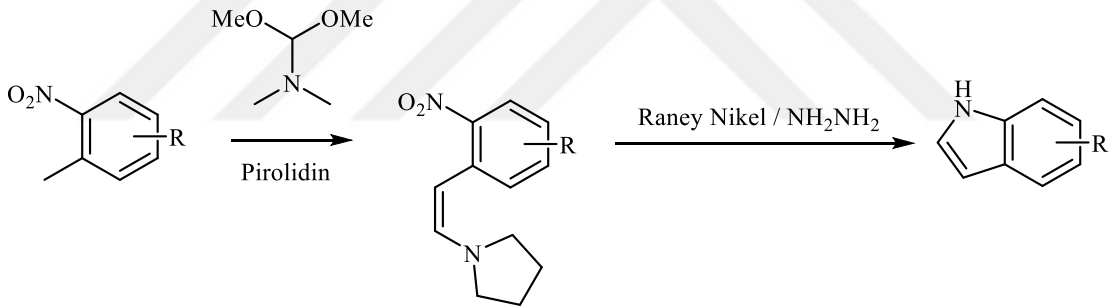
### 2-nitrotoluenen;

Benzen halkasında birbirine göre orto konumlanan metil ve nitro gruplar içeren 2-nitro toluen etil okzalat türevleri ile reaksiyona sokularak elde edilen üründe nitro grubu amine indirgenerek kondenzasyon ile indol halkası sentezlenebilir (Li, 2009).



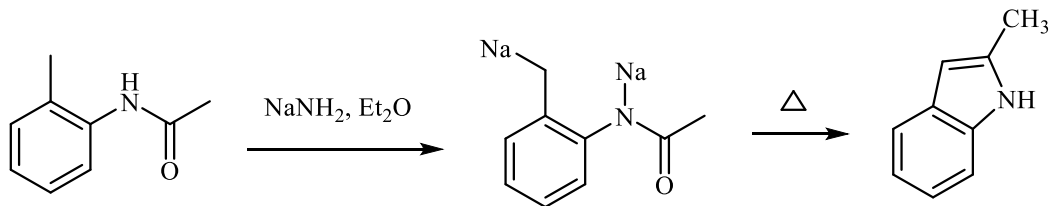
### Leimgruber-Batcho İndol Sentezi;

2-nitrotoluenin pirolidin içerisinde N,N-dimetil formamit dimetil asetal ile reaksiyonundan elde edilen ürün indirgenerek indol halkası elde edilir (Siu ve ark., 2004).



### Madelung Sentezi;

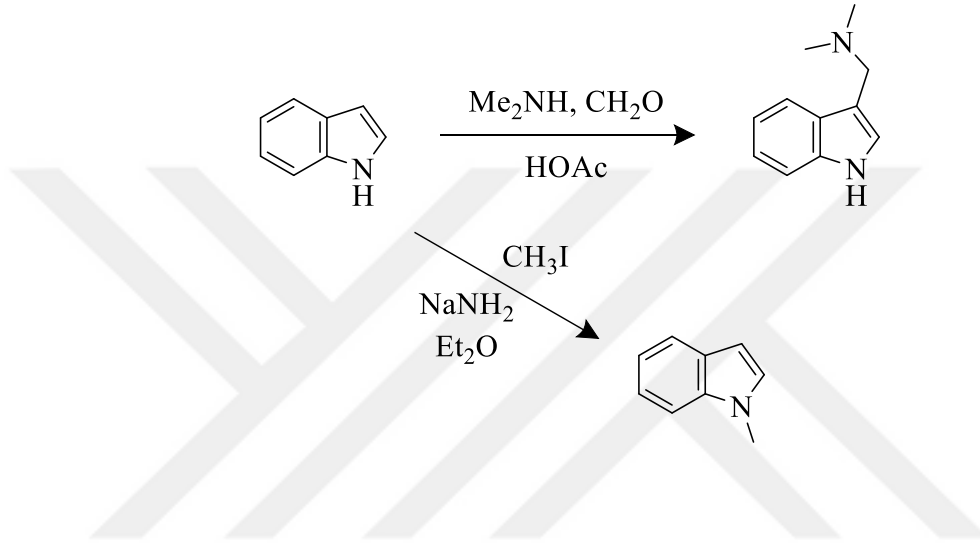
Orto-N-asilamino toluen türevlerinin kuvvetli bazlar kullanılarak halka kapatılma reaksiyonları ile 2-süstitüe indol türevleri elde edilir (Houlihan ve ark., 1981).



### 1.1.2.2. İndol Halkası Reaksiyonları

#### *Elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları;*

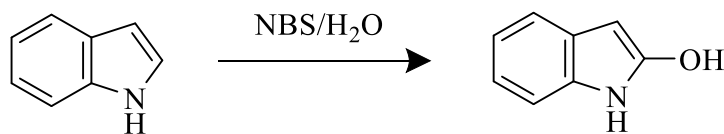
Konjüge asidinin pKa'sı -3,5 olan indol halkasının bazlığı pirol halkasına benzer özelliktedir. Aromatik özelliğinden dolayı N atomu üzerindeki elektronlar protonlamaya açık değildir. Protonlanma daha çok C-3 konumunda 3H-indolyum şeklinde gerçekleşir. 16,97 pKa ile yine pirola benzer şekilde N-H protonu ile asidik özellik gösterir.



Birçok elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonunda indol pirolden yavaş ancak benzo[b]furandan hızlı reaksiyon verir. Hidrojen atomunun sübstitüsyonu tercihen 3-pozisyonda gerçekleşir. İki temel reaksiyon tipi vardır; 3-konumuna saldırı ile düşük enerjili iminyum yapısı oluşurken, 2-konumuna saldırı ile yüksek enerjili ortokinonit iminyum yapısı oluşur.

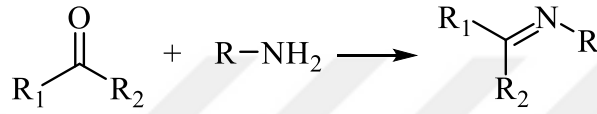
#### *Katılma reaksiyonları;*

İndollerin basınç altında hidrojenasyonu 2,3-dihidroindollerini oluşturur. İndol halkası türevleri kolayca oksitlenebilir. N-bromosüksinimit gibi yükseltgen maddeler ile kolaylıkla oksindoller elde edilebilir.



### 1.1.3. Schiff Bazları

Yapısında imin (C=N) grubu bulunan organik bileşiklere “Schiff bazları” adı verilmektedir. İlk olarak 1864 yılında Hugo Schiff tarafından sentezlenmişlerdir. Genel formülleri RCH=NR’dır ve formüldeki R’ler aril veya alkil süstitüentleri ifade etmektedir. Schiff bazları aldehitler ya da ketonlar gibi karbonil bileşikleri ile primer aminlerin kondenzasyonu sonucu elde edilirler ve başlangıç bileşiğine göre aldimin ya da ketimin olarak adlandırılabilirler. Azot atomu üzerinde aril grubu içeren Schiff bazları alkil grubu içerenlere göre daha kararlıdır (Özelcanat, 2008).



Şekil 1.7. Schiff bazlarının genel sentez yöntemi

İminler yapısında bulunun azot atomu üzerinde bulunan bir çift elektron sayesinde kuvvetli ligandlar olarak kabul edilir ve ligand olarak ilk defa Pfeiffer ve arkadaşları tarafından 1933 yılında kullanılmıştır (Pfeiffer ve ark., 1933). O zamana kadar kullanılan küçük moleküller yerine ligand olarak kullanılabilmeleri açısından önemlidirler. Bu sebepten oluşum mekanizmaları ve kompleks oluşturabilme özellikleri çok geniş çaplı olarak incelenmiştir. Karbona göre daha elektronegatif olan azot atomu imin bağının polarlanmasına sebep olmaktadır. Bundan dolayı C=N bağı etrafındaki dönme C=C bağındakine göre daha kolay gerçekleşmektedir ve stereoisomerleri birbirine dönüşebilirler. Schiff bazlarının kararlı olmalarının sebebi azot atomu üzerinde hidrojen bulundurmamalarıdır. Azota elektronegatifliği yüksek bir süstitüent bağlandığında kararlılık daha da artmaktadır. Düşük pH’larda ise kendisini oluşturan amin ve karbonil bileşiklerine dönüşürler.

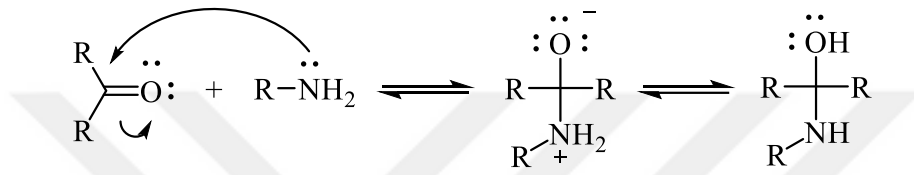
Schiff bazlarının kullanım alanları oldukça geniştir. İlaç sanayisinde özellikle de kemoterapik alanda kullanıldığı bilinmektedir. Eser elementlerle yaptıkları şelatlardan dolayı biyolojik aktiviteleri yüksek olması sebebiyle farmasotik çalışmalarda yer bulmaktadırlar. Bunlar dışında, polimer stabilizatörü olarak plastik sanayiinde, pigment ve boya sanayiinde, elektronik endüstrisinde ve sıvı kristal teknolojileri gibi alanlarda genişçe kullanılmaktadırlar (Sarigüney, 2012).



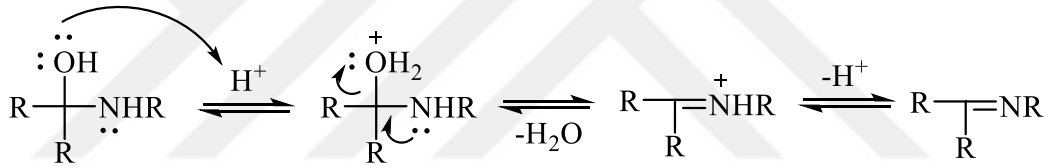
### 1.1.3.1. Schiff Bazları için Sentez Metotları

Schiff bazlarının oluşum mekanizması iki basamakta gerçekleşmektedir. İlk basamakta primer aminle karbonil grubunun kondenzasyonu ile bir karbonilamin ara bileşiği elde edilmektedir. İkinci basamakta ise ara bileşik dehidrate olarak schiff bazı oluşur (Sarıgüney, 2012). Azometin bileşiklerinin sentezi ortam pH'ı ile yakından ilgilidir. Genel olarak pH 4-5 aralığında reaksiyon en yüksek verimle gerçekleşir.

#### 1. Basamak katılma

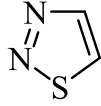


#### 2. Basamak ayrılma

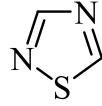


### 1.1.4. Tiyadiazol

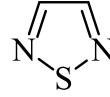
Yapısında iki azot ve bir kükürt içeren beşli heterosiklik halka sistemlerine tiyadiazol adı verilmektedir. Yapısında iki adet çiftli bağ bulunan tiyadiazol halkası aromatik bir halkadır. Doğada; 1,2,3-tiyadiazol, 1,2,4-tiyadiazol, 1,2,5-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol olmak üzere dört izomerik formu bulunmaktadır. Bu tez kapsamında sentezlenen ve hakkında daha geniş bilgi verilecek olan 1,3,4-tiyadiazol diğer izomerlere göre daha fazla çalışılmıştır (Hu ve ark., 2014). İlk olarak 1882 yılında Hermann Emil Fischer tarafından sentezlenmiş ancak yapısı 1956 yılında Goerdeler ve arkadaşları tarafından aydınlatılmıştır (Goerdeler ve ark., 1956). 1,3,4-tiyadiazolün kaynama noktası 203 °C, erime noktası 45 °C'dir.



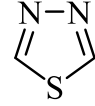
1,2,3-tiyadiazol



1,2,4-tiyadiazol



1,2,5-tiyadiazol



1,3,4-tiyadiazol

**Şekil 1.8.** Tiyadiazol molekül yapıları

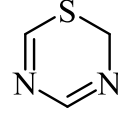
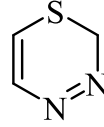
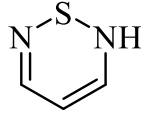
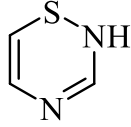
1,3,4-tiyadiazol halkası kükürt atomunun indüktif etkisinden dolayı zayıf bazik karakterlidir. Asidik çözeltilerde göreceli olarak kararlı olmasının yanı sıra bazik çözeltilerde halka açılmasına yatkındır. Halka yapısında bulunan azot atomlarının elektron çekici özelliğinden dolayı halka elektronca fakir olduğu için elektrofilik yer değiştirmeye karşı inert ve nükleofilik saldırıya yatkındır. 2-pozisyonunda halojen içeren türevleri nükleofillerle reaksiyona girmeye daha yatkın olduğu için ara ürün olarak kullanılmaktadır. 1,3,4-tiyadiazol kimyasının gelişmesi, fenilhirazinler ve hidrazinlerin keşfedilmesiyle olmuştur. Nükleofilik saldırı 2 ve 5 konumlarına olduğunda çok çeşitli türevler elde edilebilir. Bu sebeple farmasotik, tarımsal ve materyal kimyasında genişçe çalışılmışlardır. Bunun dışında antimikrobiyal (Sah ve ark.), antitüberküloz (Kolavi ve ark., 2006), antioksidan (Khan ve ark., 2010), antienflamatuar (Hafez ve ark., 2008), antikonvulsant (Gupta ve ark., 2008), antidepresan (Purohit ve ark., 2011), antihipertensif (Hasui ve ark., 2011), antikanser (Noolvi ve ark., 2011) ve antifungal (Zoumpoulakis ve ark., 2012) çalışmaları içeren geniş biyolojik aktiviteye sahiptirler. En çok bilinen türevlerinden biri karbonik anhidraz enzimi inhibitörü olarak sıklıkla kullanılan asetazolamid'dir.

#### 1.1.4.1. Tiyadiazol Sentezi

1-4 dikarbonil ya da açıl hidrazitlerin  $P_2S_5$  ya da Lawesson reaktifi gibi fosforik sülfür reaktifleri ile sülfürlenmesi ile 1,3,4-tiyadiazoller elde edilebilir. Tiyohidrazinler ya da benzeri bileşiklerin halka kapanması ile de elde edilebilirler. Örneğin tiyosemikarbazitlerin dehidrasyonu ile halka kapanmasıyla 1,3,4-tiyadiazol türevleri elde edilir. Yine bir başka yöntem olarak 1,3,4-oksadiazollerin oksijen grubunun kükürt ile değiştirilmesi yöntemi ile elde edilebilirler.

### 1.1.5. Tiyadiazin

Tiyadiazin halkaları yapısında iki azot ve bir kükürt atomu içeren altılı halka sistemleridir. 1,2,4-tiyadiazin, 1,2,6-tiyadiazin, 1,3,4-tiyadiazin ve 1,3,5-tiyadiazin olmak üzere dört adet izoformu bulunmaktadır.



1,2,4-tiyadiazin

1,2,6-tiyadiazin

1,3,4-tiyadiazin

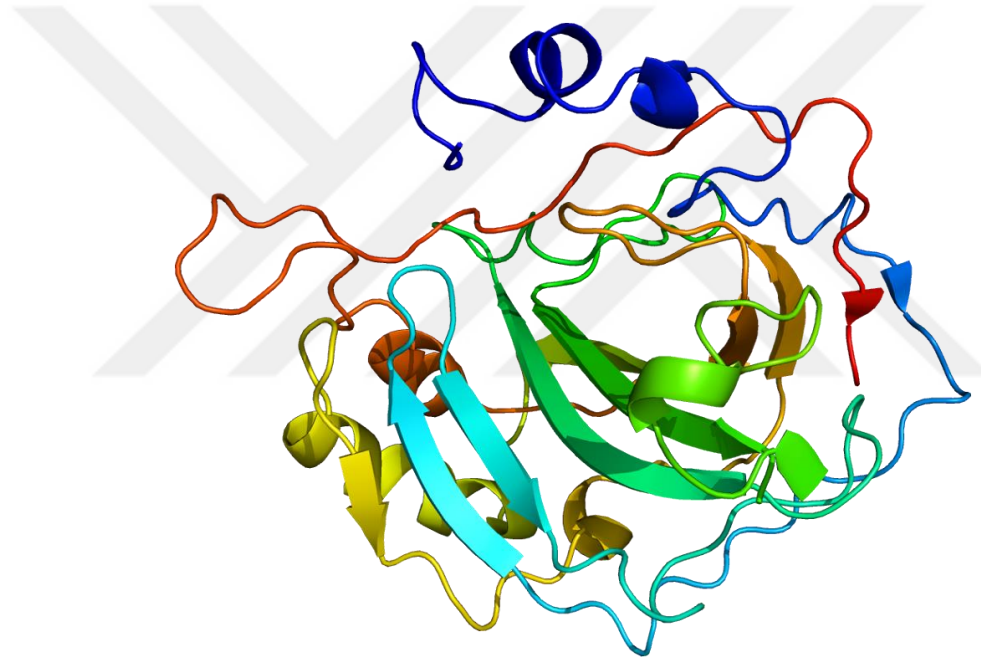
1,3,5-tiyadiazin

**Şekil 1.9.** Tiyadiazin molekül yapıları

Literatür araştırmalarına göre birçok tiyadiazin türevi, antifungal (Holla ve ark., 2001), antibakteriyal (Friedman ve ark., 2001), antimikrobiyal (Walker ve Smith, 1971), antienflamatuvar (Sahin ve ark., 2001), kardiyovasküler (Palaska ve ark., 2002), antiHIV (Mullican ve ark., 1993) ve antidepresan (Mullen ve ark., 1988) gibi çalışmalar için kullanılmaktadır.

## 1.2. Karbonik anhidraz enzimleri

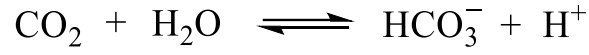
Enzimler canlılar tarafından sentezlenen ve metabolizmadaki kimyasal reaksiyonları hızlandıran biyolojik katalizörlerdir. Karbonik anhidraz enzimi (CA) ilk olarak memelilerin eritrositlerinden 1933 yılında saf olarak elde edilen, altı farklı gen ailesine sahip, ökaryot ve prokaryotlarda bulunan, çinko içeren metaloenzimlerdir (Lindskog, 1997). İlk defa sığır eritrositlerinde keşfedilen CA sonraki yıllarda insan eritrositleri, balık eritrositleri, sıçan eritrositleri, sıçan tükürüğü, sığır lökositleri, sığır kemiği, bitkisel kaynaklar ve çeşitli bakterilerden saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir (Göçer, 2014).



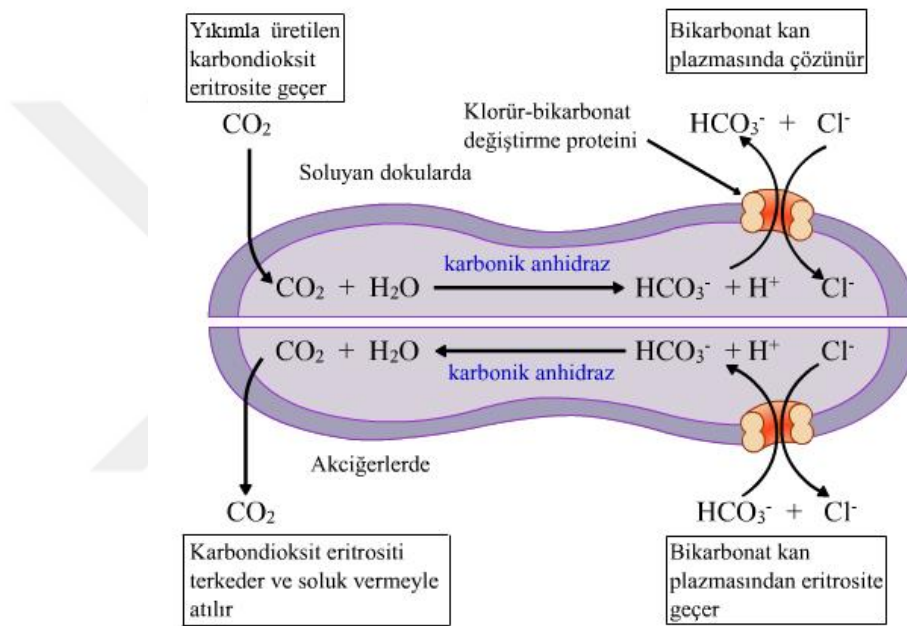
Şekil 1.10. Karbonik Anhidraz II Enzimi

Bu enzimler basit bir fizyolojik reaksiyon olan karbon dioksitin bikarbonata ve protona hidrasyonunu ve bikarbonatın dehidrasyonunu dönüşümlü olarak katalizler ve bu reaksiyon; solunum ve akciğerler ile dokular arasında  $\text{CO}_2$ /Bikarbonat taşınması, pH ve  $\text{CO}_2$  homeostazı, bazı doku ve organlarda elektrolit salınımı, biyosentetik reaksiyonlar, kemik emilimi, kireçlenme, tümörjenisite ve birçok başka fizyolojik ve patolojik süreçlerle ilgilidir (Chegwidden ve ark., 2000). Karbonik anhidraz, enzimler arasında en yüksek dönüşüm (turnover) sayısına sahip olanlar arasındadır ( $1,3-1,9 \times 10^6$

s<sup>-1</sup>) (Khalifah, 1971). Enzimin memelilerdeki mol kütlesi 30000 Da civarındadır (Krungrai ve ark., 2001).

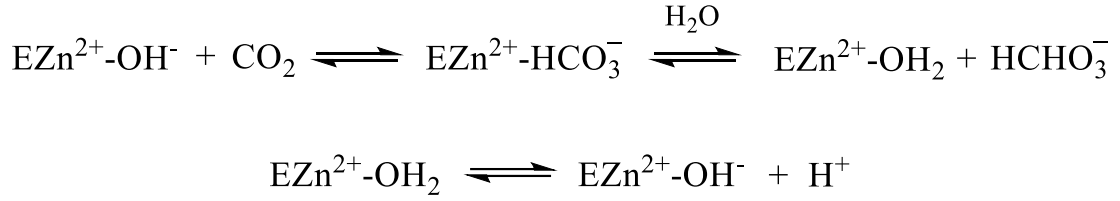


**Şekil 1.11.** Karbondioksitin bikarbonata ve protona geri dönüşümlü hidrasyonu



**Şekil 1.12.** Örnek olarak eritrosit membranının klorür bikarbonat değişiricisi (Ekinci, 2006).

Karbondioksitin bikarbonata geri dönüşümlü hidrasyonu iki basamaklı bir reaksiyonla gerçekleşir. İlk basamakta  $\text{HCO}_3^-$  iyonu oluşur. İkinci basamakta ise çinkoya bağlı su molekülünden bir proton başka bir akseptöre transfer olur.



**Şekil 1.13.** Karbondioksit hidrasyon reaksiyonunun iki basamaklı gösterimi

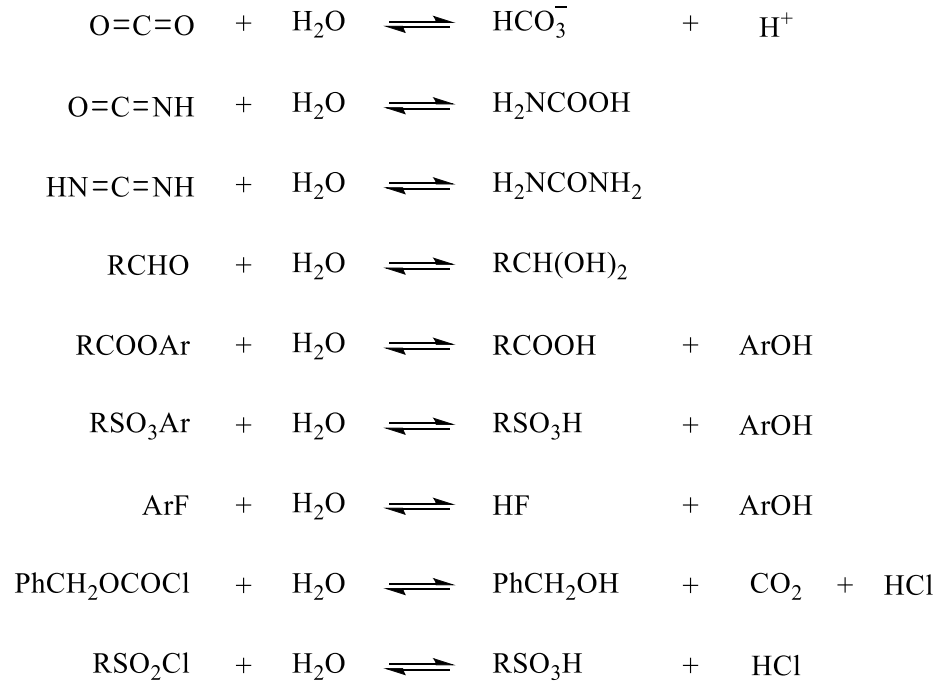
Aynı canlı türünde aynı reaksiyonu katalizleyen ancak fiziksel ve kimyasal özellikleri farklı olan enzimlere izoenzim adı verilir. İzoenzimlerin substrat ve inhibitörlere karşı ilgileri, aminoasit sayı ve sıraları, izoelektrik pH değerleri, her alt ünitenin ayrı geninin olması, dokulardaki lokalizasyonu ve elektroforetik hareketlilikleri farklıdır (Ekinci, 2006).

İnsanların da dâhil olduğu yüksek omurgalılarda 16 farklı  $\alpha$ -CA izoenzimi ya da CA ile ilişkili protein (CARP) tanımlanmıştır (Gul ve ark., 2016). Karbonik anhidraz enzimi gen aileleri;  $\alpha$ -CA (omurgalılar, algler, bakteriler ve yeşil bitkilerin sitoplazmaları),  $\beta$ -CA (bakteriler, algler ve hem çift hem tek çenekli bitkiler),  $\gamma$ -CA (arkea ve bazı bakteriler),  $\delta$ -CA (Su yosunları),  $\zeta$ -CA (Kemolitotrof bakteriler) ve  $\eta$ -CA (Plazmodyumlar) olarak sınıflandırılırlar.

Çizelge 1.  $\alpha$ -CA izoenzimleri

İzoenzim	Hücrealtı Lokalizasyonu	İzoenzim	Hücrealtı Lokalizasyonu
CA I	Sitozol	CARP VIII	Sitozol
CA II	Sitozol	CA IX	Transmembran
CA III	Sitozol	CARP X	Sitozol
CA IV	Membrana bağlı	CARP XI	Sitozol
CA VA	Mitokondri	CA XII	Transmembran
CA VB	Mitokondri	CA XIII	Sitozol
CA VI	Tükürük Salgısında	CA XIV	Transmembran
CA VII	Sitozol	CA XV	Membrana bağlı

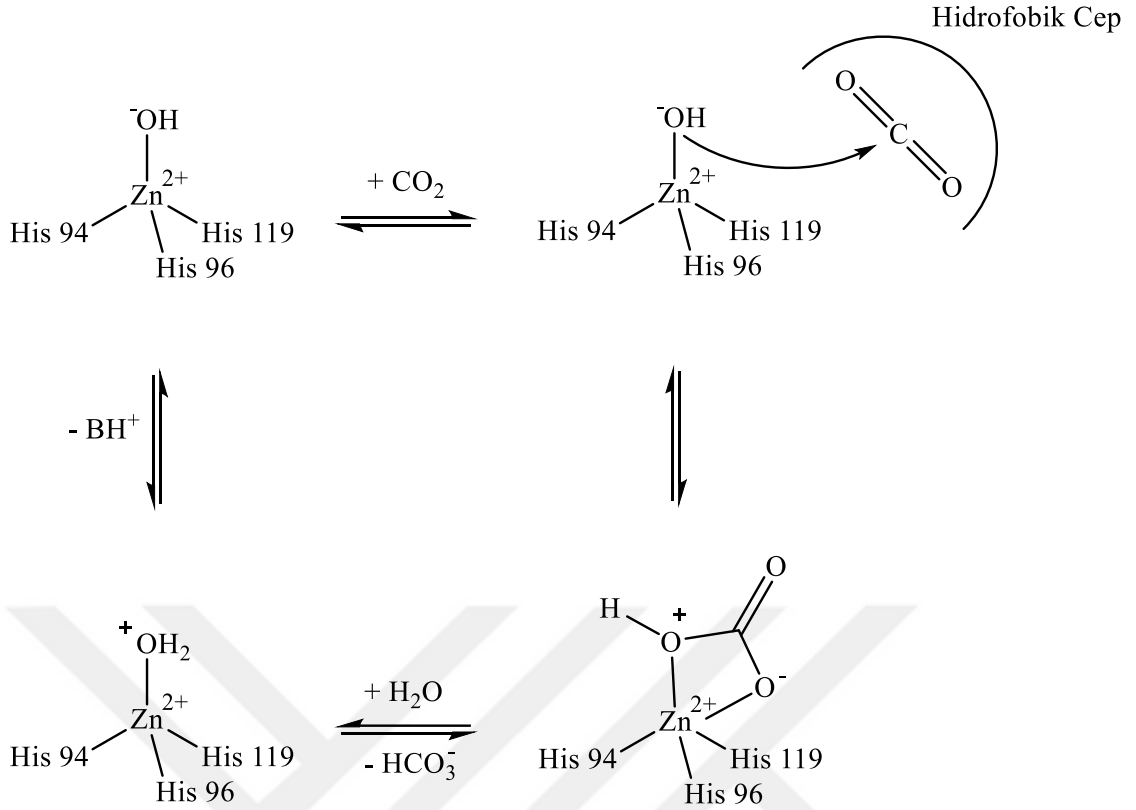
Karbondioksinin bikarbonata tersinir hidrasyonu dışında  $\alpha$ -CA'lar siyanatın karbamik asite ya da siyanamitin üreye hidrasyonu, aldehitlerin gemdiollere hidrasyonu, karboksilik ya da sülfonik asit esterlerinin hidrolizi gibi reaksiyonları da katalizlerler. Bu izoenzimlerin çoğu klinik uygulamaları olan inhibitörlerin tasarımı için önemli birer hedeftirler.

Şekil 1.14.  $\alpha$ -CA'lar tarafından katalizlenen reaksiyonlar

### 1.2.1. Karbonik Anhidraz İzoenzim Yapıları ve Reaksiyon Mekanizmaları

Bu çalışmada  $\alpha$ -CA kategorisinde olan hCA I ve hCA II izoenzimleri ile çalışıldığı için bu kategorinin bilgilerine değinilecektir. X-ışını kristalografisi çalışmalarında tüm katalitik olarak aktif karbonik anhidraz izoenzimlerinin aktif bölgelerinin merkezinde, üç histidin kökü (His 94, His 96, His 119) ve su molekülü/hidroksil iyonu ile koordine halde, aktif bölgedeki 15 Å derinliğindeki bir oyğun tabanında metal iyonu bulunduğu ortaya çıkmıştır (Stams ve Christianson, 2000). Çinkonun bir tarafında aktif bölgenin derinliklerinde hidrofobik aminoasitler (Val 121, Val 143, Leu 198, Thr 199-CH<sub>3</sub>, Val 207, ve Trp 209) ve aktif bölge çıkışına doğru hidrofilik aminoasitler (Tyr 7, Asn 62, His 64, Asn 67, Thr 199-O $\gamma$ , ve Thr 200-O $\gamma_1$ ) bulunmaktadır. Çinkoya bağlı su molekülü; Glutamik asitin (Glu 106) karboksilat kısmıyla sırayla köprü oluşturan Tirozin 199'un (Thr 199) hidroksil grubu ile hidrojen bağı yapmaktadır. Bu etkileşim çinkoya bağlı su molekülünün nükleofilik özelliğini arttırmakta ve moleküle uygun bir CO<sub>2</sub> molekülünü yönlendirmektedir (Supuran ve ark., 2004). Enzim, çinko (II) iyonu kısmına (Zn<sup>+2</sup>) hidroksil grubunun bağı olduğu aktif formunda CO<sub>2</sub> molekülüne saldırarak çinko iyonuna bağı HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> iyonunu oluşturur. Daha sonra bikarbonat, su molekülü ile yer değiştirir ve katalitik olarak aktif olmayan enzimin asidik formu oluşur. İkinci basamakta çinkoya bağı su molekülünden bir proton başka bir akseptöre transfer olur (Şekil 1.15).





Şekil 1.15.  $\alpha$ -CA'ların katalitik mekanizması

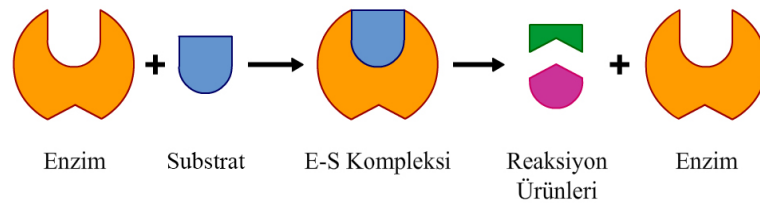
Karbonik anhidraz enziminin katalizindeki hız sınırlayıcı basamak ikinci reaksiyondur. Katalitik olarak çok aktif olan CA II, CA IV, CA V, CA VII ve CA IX da ikinci reaksiyon aktif bölge girişinde bulunan His 64 kökü ile desteklenir. CA II bu yüzden bilinen en aktif enzimlerden biridir.

### 1.2.2. hCA Enzim izoformlarının lokalizasyonu ve Görevleri

hCA I izoenzimi insan eritrositlerinde bulunur ve kandan saflaştırıldığında 12 mg/g hemoglobin olarak bulunmuştur. Yine insan eritrositlerinde hCA II izoenzimi de bulunmaktadır. İnsan kanından saflaştırıldığında 2 mg/g hemoglobin olarak bulunmuştur. Bu iki izoformun en önemli fonksiyonu dokuların kılcal damarlarında oluşan  $CO_2$ 'nin  $HCO_3^-$ 'e, akciğerlerde ise  $HCO_3^-$ 'ün  $CO_2$ 'ye dönüşmesini katalizlerler. hCA I eksikliği sendromu belirlenmiş ancak herhangi bir klinik semptomla alakası bulunamamıştır. Göz lensi, kornea ve silyer epitelyumunda hCA II kana nispeten bol miktarda bulunur. Glokoma hastalığının tedavisi için yapılan araştırmalar sonucunda önemli olduğu ortaya çıkmıştır. Böbrek korteksinde membrana yapışık halde bulunur ve

$\text{Na}^+$  ve  $\text{H}_2\text{O}$ 'nun geri emilmesini sağlar. Mutasyona uğradığında beyinde kalsifikasyon, osteoporoz ve renal tübüler asidoz görülür (Wambo ve ark., 2016). İskelet kaslarında hCA III bulunmaktadır ve laktik asit-laktat dengesinde önemli bir yer tutmaktadır. Kas dokusunun kapilerine  $\text{CO}_2$  difüzyonunu kolaylaştırıcı bir görevi bulunmaktadır (Cabiscol ve Levine, 1996). Bu enzim de hCA I ve hCA II gibi p-nitrofenilasetatı hidroliz etme aktivitesine, bununla birlikte fosfataz aktivitesine sahiptir (Engberg ve ark., 1985). hCA IV ve hCA VI sinyal izoenzimleri olup, hedef doku ve organlara sinyal iletiminde görevlidirler. hCA V ise bazı dokuların mitokondri matrikslerine yerleşmiş olarak, karbamoil fosfat sentetaz I ve piruvat karboksilaz enzimlerine bikarbonat iyonu sağlar. Bu izoenzim aynı zamanda lipogenez olayında da etkilidir (Hazen ve ark., 1996). Tükürük bezlerinde hCA VI ve hCA VII izoenzimleri bulunmaktadır. hCA VI insan tükürüğünden izole edilmiş olup, pH dengesini sağladığı düşünülmektedir. hCA VII ise tükürükte bikarbonat salgılanması için katkıda bulunmaktadır (Lakkis ve ark., 1996).

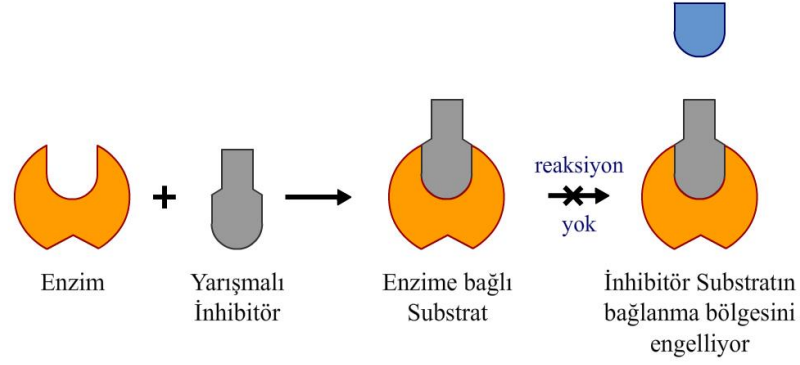
### 1.2.3. Enzim İnhibisyon Türleri



Şekil 1.16. Enzim-Substrat etkileşimi

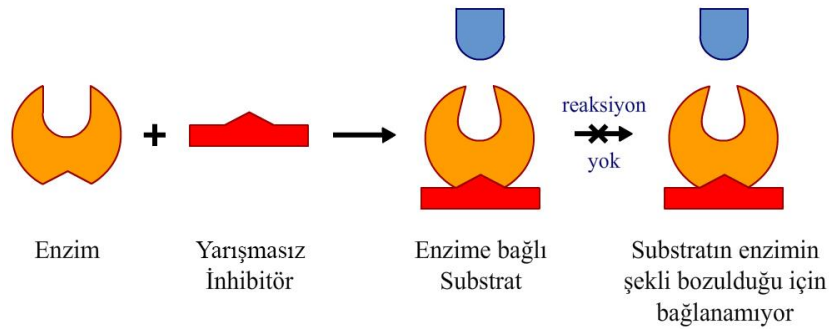
Enzimatik reaksiyonlar; substratın enzimin aktif bölgesine bağlanmasıyla enzim-substrat kompleksi (ES) oluşması, daha sonra ise serbest enzim ve ürünlere dönüşmesi şeklinde gerçekleşmektedir (Şekil 1.16). Enzimlerin inhibisyonu, dönüşümlü ve dönüşümsüz olmak üzere iki çeşittir. Dönüşümlü inhibisyonda enzim ve inhibitörün etkileşimi denge reaksiyonu şeklinde gerçekleşmektedir. Dönüşümlü inhibisyon üç ana başlıkta incelenir. Bu başlıklar; yarışmalı (kompetitif) inhibisyon, yarışmasız (nonkompetitif) inhibisyon ve yarı yarışmalı (unkompetitif) inhibisyonudur. Yarışmalı inhibitörlerin yapısı substrata benzerlik göstermektedir ve enzimin aktif bölgesine

bağlanırlar. Bu şekilde substrat enzime bağlanamaz (Şekil 1.17). Substratın konsantrasyonu arttırılırsa inhibisyonun etkisi azalır. Enzimin  $V_{max}$  (maksimum hız) değeri değişmezken  $K_m$  ( $V_{max}$  değerinin yarısına ulaşılması için gereken substrat miktarı) değeri artar.



Şekil 1.17. Yarışmalı inhibisyonda Enzim-Substrat etkileşimi

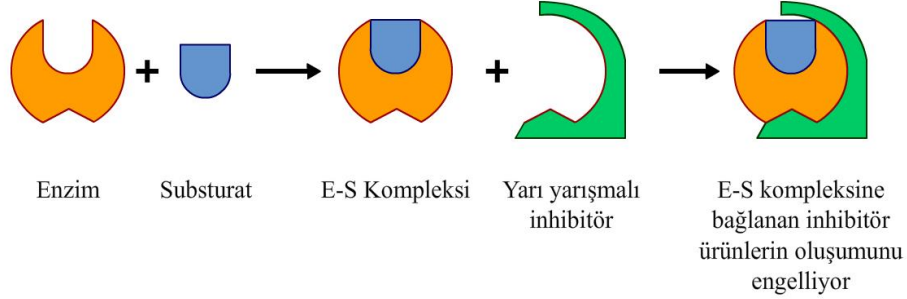
Yarışmasız inhibisyonda inhibitör ve substrat yapısı benzer değildir ve her ikisi de aynı anda enzime bağlanabilir. İnhibitör enzimin aktif bölgesi dışında bir yere bağlanarak enzimi inhibe eder (Şekil 1.18). Yarışmasız inhibisyonda enzimin katalitik aktivitesi inhibitör tarafından düşürülür, enzimin substratla reaksiyona girme hızında azalma meydana gelir. Substrat konsantrasyonu arttırılırsa da inhibisyon ortadan kalkmaz. Enzimin  $V_{max}$  değeri azalırken  $K_m$  değeri ise sabit kalır.



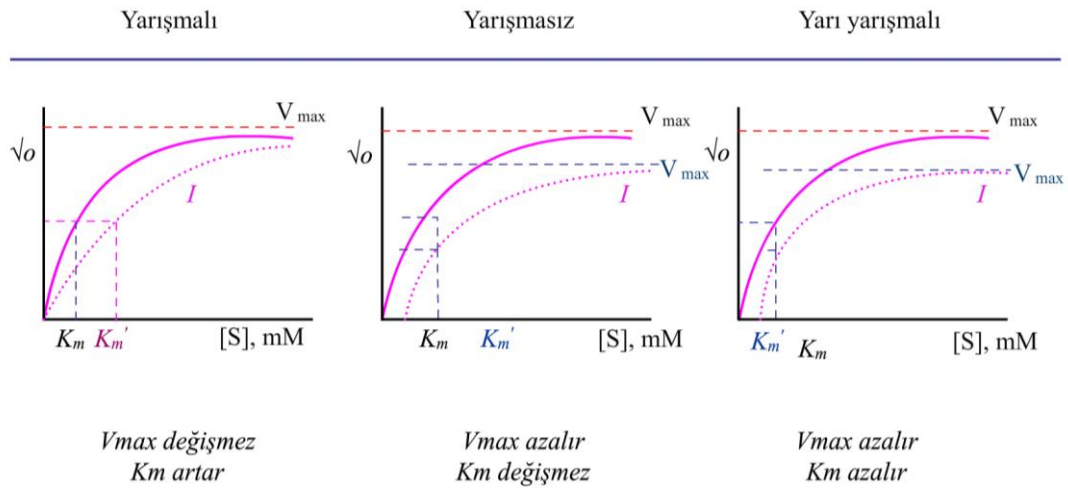
Şekil 1.18. Yarışmasız inhibisyonda Enzim-Substrat etkileşimi

Bir diğer inhibisyon türü yarı yarışmalı inhibisyonudur. Bu inhibisyonda inhibitör serbest enzime değil, enzim-substrat kompleksine bağlanır (Şekil 1.19). Daha çok

birden fazla substratlı sistemlerde geçerlidir,  $V_{max}$  azalır. Üçlü kompleksin oluşumu enzim-substrat kompleksinin oluşumunu azaltacağından enzim-substrat kompleksinin oluşma dengesi sağa kayar ve  $K_m$  değeri küçülür.



Şekil 1.19. Yarı yarışmalı inhibisyonda Enzim-Substrat etkileşimi



Şekil 1.20. İnhibisyon türleri için  $V_{max}$  ve  $K_m$  değerleri

## 1.2.4. Karbonik Anhidraz Enzimi İnhibisyon Mekanizmaları

### 1.2.4.1. Çinko Bağlayıcı Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

En az 20 farklı klinik uygulaması bulunan sülfonamidler en önemli CAI sınıfıdır. Bununla birlikte omurgalı canlılarda bulunan katalitik olarak aktif CA izoformlarının çoğunu inhibe ettikleri için birçok yan etki göstermektedirler. Aynı zamanda yalnızca  $\alpha$  değil diğer CA ailelerinin de inhibe etmektedirler. Bu yüzden izoform seçici yeni

inhibitörlerin sentezi önem kazanmaktadır. Primatlarda aktif kısımları birbiri ile aynı mimariye sahip 12 katalitik aktif izoform olduğu düşünülünce bu oldukça zor bir iştir. İnsanlarda bulunan tüm izoformlarda aktif bölgenin yarısı hidrofilik yarısı da hidrofobik köklerden oluşur ve merkezde çinko ligandı olarak üç adet korunmuş Histidin rezidüsü bulunmaktadır. Ancak aktif bölge oyuğunun orta ve çıkışa yakın kısımlarındaki aminoasit köklerinde önemli farklılıklar bulunmaktadır. Genel olarak sülfonamidler bu kısımlarla etkileşim göstermeyerek aktif bölgenin dibinde çinko atomuyla etkileşim göstermektedir. Bu aminoasit farklılıkları izoform seçici yeni türlerin sentezlenebilmesi için alternatif yaklaşımlar ortaya çıkarmaktadır. En yaygın yaklaşım “kuyruk” yaklaşımıdır. Aromatik veya heterosiklik bileşiklerin kuyruk kısımlarına farklı gruplar bağlanarak farklı aminoasit kökleri ile bağlanabilmeleri sağlanmaktadır.

Çinko bağlayıcı inhibitörlerin genel mekanizması enzim deprotonlanmış haldeyken anyonik halde Zn(II) iyonuna tetrahedral geometriyle bağlanmaları şeklindedir. X-Işını kristalografik kanıtlarının ortaya koyduğu kadarıyla Zn(II) ile bağlanan kısımlar aynı zamanda Thr199 ve Glu106 gibi rezidülerle de etkileşim göstererek “kapı koruyucu” olarak davranırlar.

#### **1.2.4.2. Çinko ile Koordine Su/Hidroksit İyonuna Bağlanan İnhibitörler**

Bu türe örnek olarak ilk kez fenol kullanılmıştır (Supuran, 2016). Bu mekanizma ile inhibisyon etkisi gösteren bileşikler aktif bölgenin iki yarısı ile de etkileşime girebilen bir iskelete bağlı, bağlanıcı bir grubun varlığıyla karakterize edilebilirler. Çinko bağlayıcı inhibitörlerden farkları, metal iyonu ile direk bir bağlantılarının olmayışıdır. Bağlanıcı grup olarak fenolik OH, primer amin, COOH, COOMe ve SO<sub>3</sub>H grupları kullanılabilir. İnhibitör molekülünün H atomu ile çinkoya bağlı OH grubu arasında hidrojen bağı oluşur. Buna ek olarak kapı koruyucu Thr 199 ‘un NH grubu ile kuyruk kısmı arasında ikinci bir hidrojen bağı oluşur.  $\alpha$  ve  $\beta$  CA’lardan farklı gen ailelerine ait enzimler için bu mekanizma pek çalışılmamıştır.

#### **1.2.4.3. Aktif Bölge Girişini Tıkayarak Karbonik Anhidraz İnhibisyonu**

Bu mekanizma ile çalışan inhibitörler çinko bağlayıcı ya da çinko ile koordine olan su molekülüne bağlanan inhibitörlere göre çok daha uzağa, aktif bölgenin girişine bağlanırlar. Bu moleküllerde aromatik heterosiklik veya alifatik bir iskelete bağlı

yapışkan bir grup bulunur. Bu mekanizma ilk olarak kumarinler için tanımlanmıştır. Bu mekanizmanın en önemli özelliği inhibitörün izoformlarda farklılıklar gösteren aktif bölge girişine bağlanmasıdır. Bu şekilde izoform seçici inhibitörlerin sentezlenmesi kolaylaşmaktadır.

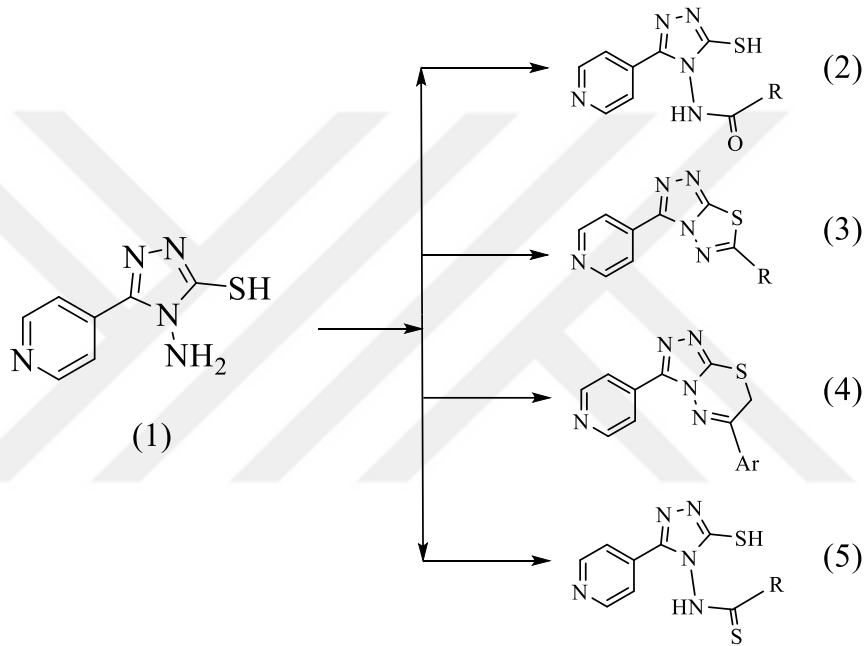
#### **1.2.4.4. Aktif Bölgenin Dışına Bağlanan Karbonik Anhidraz İnhibitörleri**

Bu tip inhibitörlerde bileşik, enzimin aktif bölgesinin dışına bağlanır ve enzimin proton alışverişini engeller. Enzimde bulunan His 64 kökü esnek yapıda olup, metale yakın olan “iç” ve aktif bölge dışına doğru olan “dış” olmak üzere iki konformasyonda bulunur. İç konformasyonunda çinko ile koordine olan su molekülünden bir proton alarak kökün imidazol kısmı protonlanır ve dış konformasyonda protonu çevreye verir. Bu tip inhibitörler bu süreci bloke ederek enzimin katalitik işlevini yavaşlatırlar (Supuran, 2016).

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

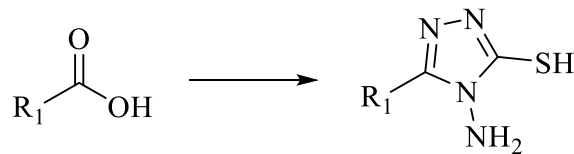
Sentezlenen madde türevleri ve yapılan enzim inhibisyon çalışmaları ile ilgili literatür araştırması aşağıda özetlenmiştir.

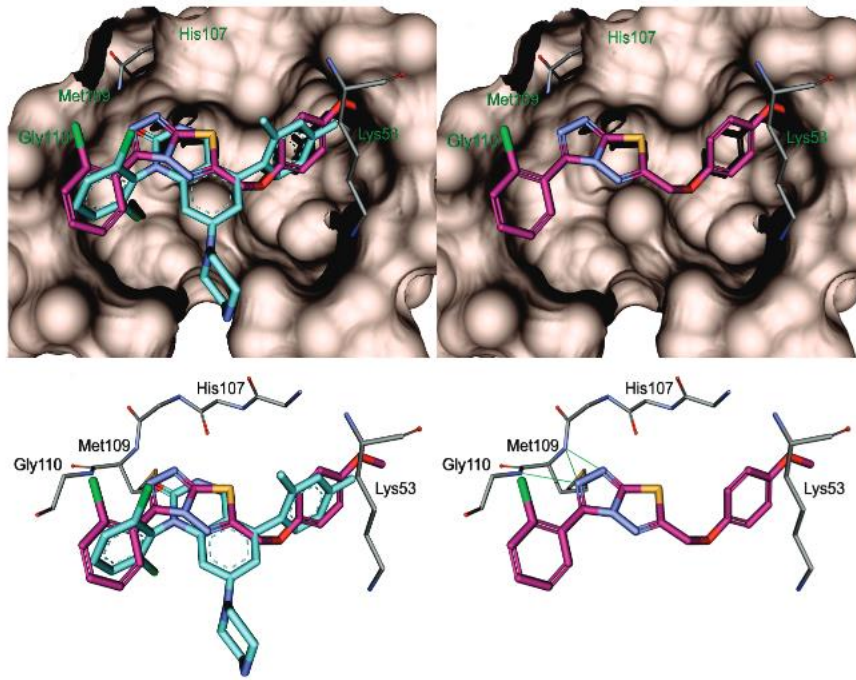
Kamel ve Abdo (2014) 1,2,4-triazol, triazoltiyadiazin ve triazoltiyadiazol türevleri sentezlemiş ve *in vitro* sitotoksitelerini ölçerek anti kanser özelliklerini çalışmışlardır.



Sentezledikleri maddelerden (3) p-klorofenil türevi CHS 282 kodlu mide kanseri standardı ile aynı sitotoksik etkiyi göstermiştir.

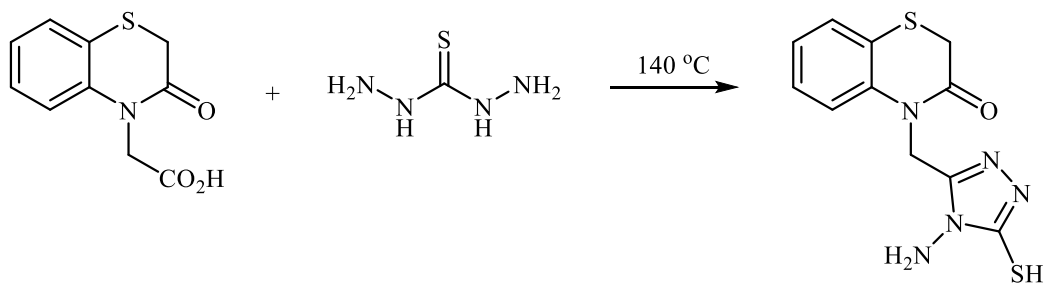
Cheeseright ve ark. (2009) eşit miktarlarda asit türevi ve tiyokarbhidraziti erime noktalarına kadar ısıtarak gerçekleştirdikleri reaksiyon ile 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol halkası elde etmişlerdir.





Bu halkadan elde edilen türevlerin, iltihap tedavisi için önemli olduğunu anlattıkları p38 Kinaz enzimini inhibe edebilme yeteneği üzerine yukarıdaki şekilde görüldüğü gibi teorik çalışmalar gerçekleştirmişlerdir.

Gowda ve ark. (2011) çalışmalarında 2-(3-okso-2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiyazin-4-il)asetik asit ile tiyokarbohidrazitin eritilmesi reaksiyonu ile 4-[(4-amino-5-sulfanill-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2H-1,4-benzotiyazin-3(4H)-on ve türevlerini sentezlemişlerdir.

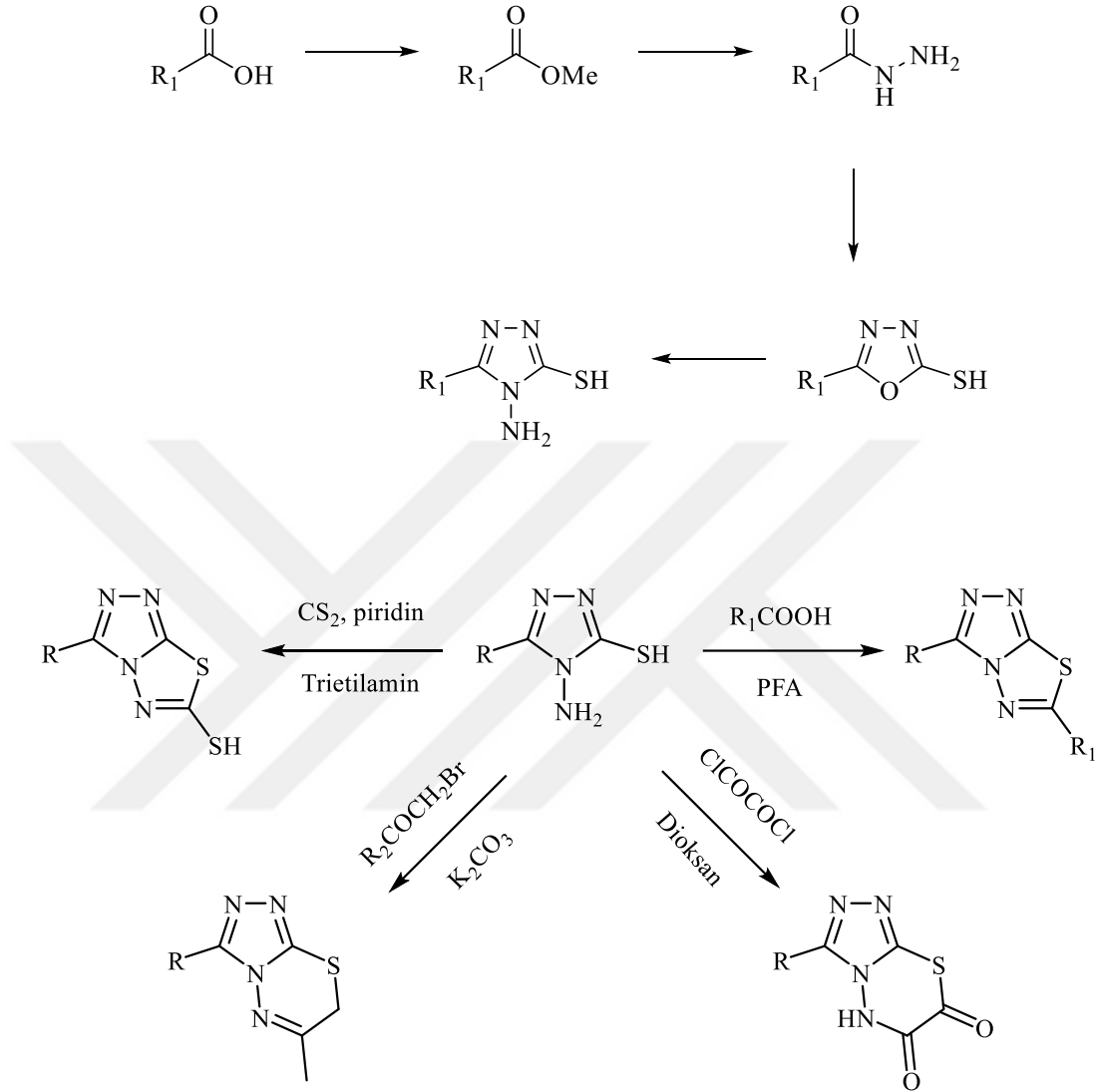


Elde ettikleri bileşiklerin analjezik ve antiinflamatuvar çalışmalarını yapan ekip tıbbi ilaç üretiminde kullanılabileceklerini ortaya koymuştur.

Hasan ve ark. (2011) organik asitleri konsantre sülfürik asit katalizörlüğünde metanol ile reaksiyona sokarak ester elde etmişler, elde edilen esteri hidrazin hidrat ile



geri soğutucu altında kaynatarak asit hidrazitleri, onları da potasyum hidroksitli ortamda karbon disülfid ile reaksiyona sokarak oksadiazol-2-tiyol türevlerini elde etmişlerdir.

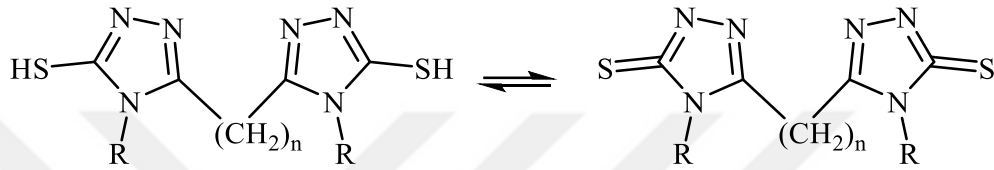


Bir sonraki basamakta hidrazin hidrat ile kondenzasyon yapılarak 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol türevi bileşikler elde edilen çalışmanın devamında antifungal aktivite tayini yapmışlardır.

Aggarwal ve ark. (2011) sentezledikleri nalidiksik asit temelli 4-amino-1,2,4-triazolden yola çıkarak piridinli ortamda karbon disülfid ile 3-sübstitüe-1,2,4-triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiyadiazol-6-tiyol, polifosforik asitli ortamda uygun karboksilik asitlerle 1-etil-7-metil-3-(6-fenil-1,2,4-triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiyadiazol-3-il)-1,8-naftiridin-4(1H)-on ve türevleri, kuru benzen içerisinde oksalil klorür ile 3-(1-etil-7-metil-4-okso-

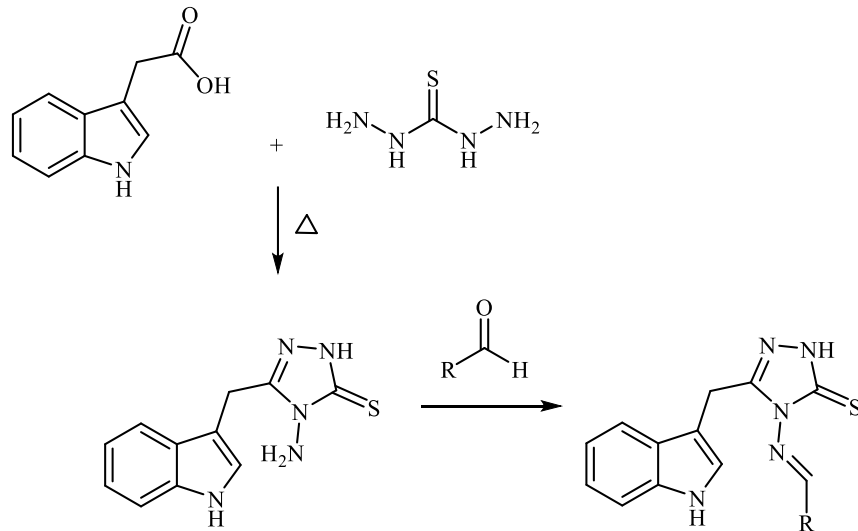
1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-yl)-5H-[1,2,4]-triazolo [3,4-b] [1,3,4]-tiyadiazin-6,7-dion, kuru asetonitril içerisinde kuru potasyum karbonatlı ortamda fenasil bromür türevleri ile 1-etil-7-metil-3-(6-fenil-7H-1,2,4-triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiyadiazin-3-yl)-1,8-naftiridin-4(1H)-on ve türevlerini elde etmişler ve antimikrobiyal özelliklerini çalışmışlardır.

Xu ve ark. (1999) uygun alifatik dikarboksilik asitler ile tiyokarbohidraziti eriterek gerçekleştirdikleri reaksiyon ile elde ettikleri madde türevlerinin yapılarını İnfrared spektroskopisi ve  $^1\text{H-NMR}$  teknikleri ile aydınlatmışlardır.



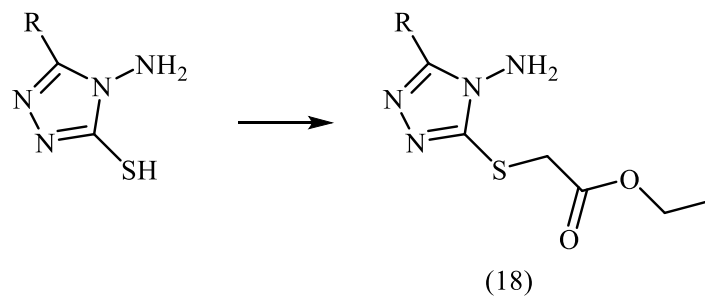
N-H gerilmesi titreşimi için karakteristik  $3080-3286\text{ cm}^{-1}$  absorpsiyon bantları görmüşlerdir.  $1220-1265\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlemedikleri bantları C=S bağına atfetmiş ve yapının tiyon tautomerik formda olduğunu açıklamışlardır.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda  $\delta$  13.46 ve 13.62 ppm'de -NH ve -NH<sub>2</sub> protonlarının singlet piklerini gözlemleyerek FT-IR çalışmasını ispatlamışlardır.

Kaplancıklı ve ark. (2008) bu tez kapsamındaki benzer şekilde indol-3-asetik asitten çıkarak 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol türevleri elde etmişler ve *Micrococcus luteus*, *Bacillus cereus*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* ve *Candida glabrata* mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal aktivite tayini yapmışlardır.



Tüm bileşiklerin FT-IR spektrumlarında  $1630-1430\text{ cm}^{-1}$  aralığında  $C=C$  ve  $C=N$  bantlarını, schiff bazı türevlerinde  $1380-1365\text{ cm}^{-1}$ 'de  $C=S$  gerilim bantlarını gözlemleyerek yapının tiyon formunda olduğunu ortaya koymuşlardır. İndol halkasına ait NH protonu  $\delta\ 10.90\text{ ppm}$ 'de rezonans olurken  $CH_2$  protonları  $\delta\ 4.20\text{ ppm}$ 'de rezonans olmuştur.

Haggam (2016) birçok 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol türevi sentezlemiş ve bunların antimikrobiyal aktivite çalışmalarını yapmışlardır.

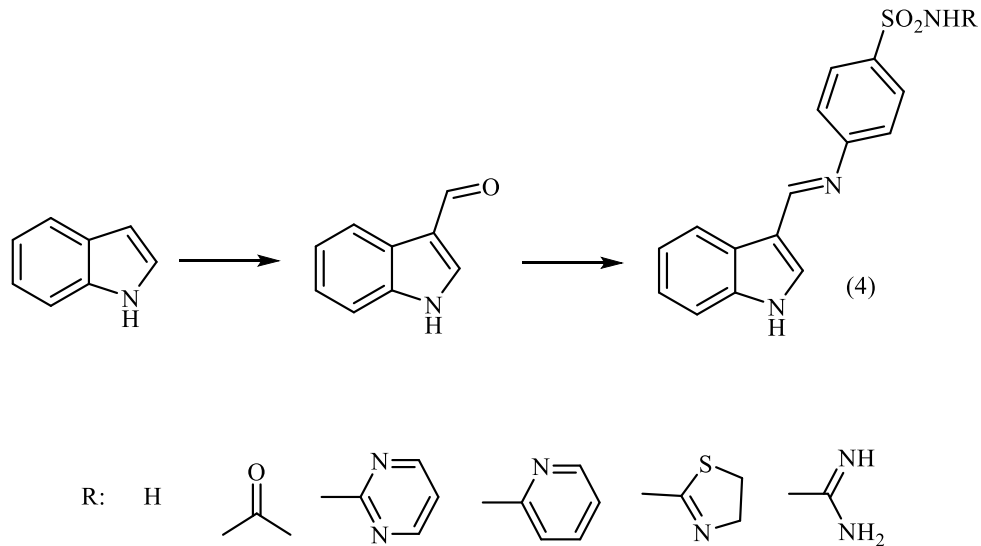


**Çizelge 2.** Haggam'ın çalışmasında sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bileşik No.	Gram +		Gram –	
	S. aureus	S. epidermidis	P. aeruginosa	E. coli
	ATCC 6538	ATCC 12228	ATCC 9027	ATCC 10536
3	7.0	12.0	4.0	6.0
4	9.0	14.0	4.0	11.0
6	10.0	11.0	3.0	7.0
7	7.0	10.0	7.0	12.0
8	7.0	9.0	3.0	9.0
9	7.0	12.0	3.0	7.0
10	11.0	14.0	4.0	10.0
13	8.0	10.0	3.0	8.0
14	8.0	13.0	4.0	7.0
18	3.0	3.0	3.0	3.0
Cefotaxime	10.0	16.0	5.0	10.0

Sentezlenen tüm bileşikler içerisinde etil kloroasetat veya etil bromasetat ile elde ettikleri 1,2-Bis-[4-amino-5-karboetoksümetiltiyo-4H-(1,2,4-triazolo-3-il)]-etan bileşiği referans olarak kullanılan nistatin ilacından bile daha yüksek aktivite göstererek bu halka sisteminin daha ayrıntılı çalışılabilmesi için yol açmıştır.

Awadallah ve ark. (2018) indole türevi bileşikler sentezleyerek bazı insan karbonik anhidraz enzimlerini inhibe edebilme özelliklerini çalışmışlardır.



**Çizelge 3.** Awadallah'ın çalışmasında sentezlenen bileşiklerin karbonik anhidraz enzimine karşı inhibisyon sonuçları

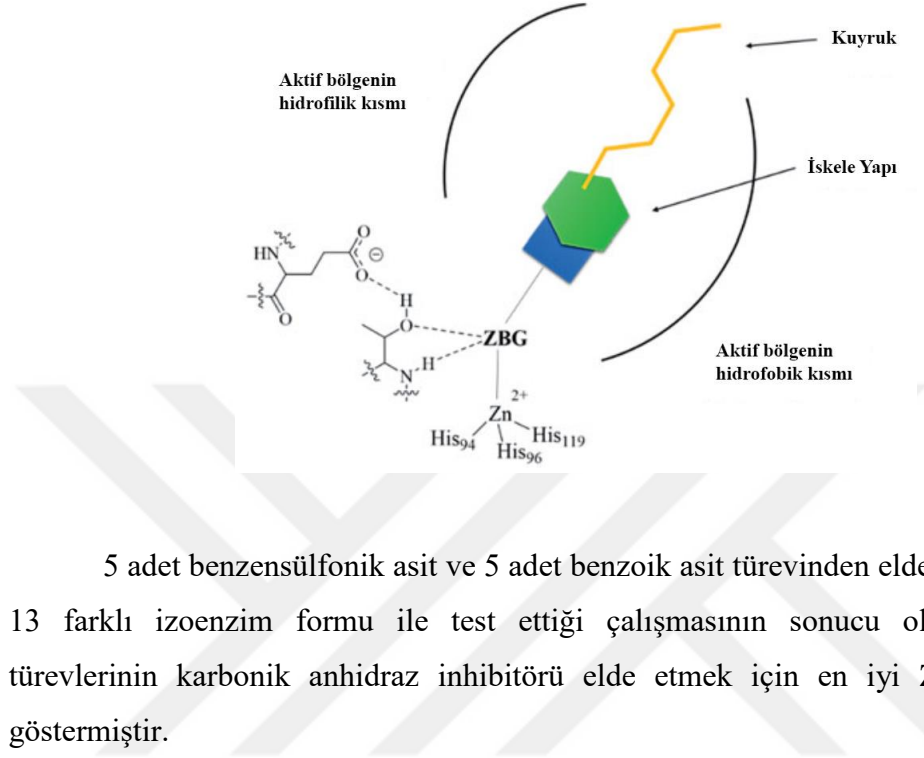
Bileşik	$K_{ia}$ (nM)			
	hCA I	hCA II	hCA IV	hCA IX
4a	88.5	575.8	2744.6	327.4
4b	8576.7	>10000	>10000	1615.9
4c	>10000	>10000	>10000	>10000
4d	>10000	>10000	>10000	>10000
4e	>10000	>10000	>10000	>10000
4f	7534.5	8288.3	>10000	1314.5

Referans inhibitör olarak asetazolamit kullanılan çalışmalarda insan karbonik anhidraz I, II, IV ve IX enzimlerine karşı en iyi etkiyi primer amin türevi olan sülfonamit yapılarıyla elde ettiklerini ortaya koymuşlardır.

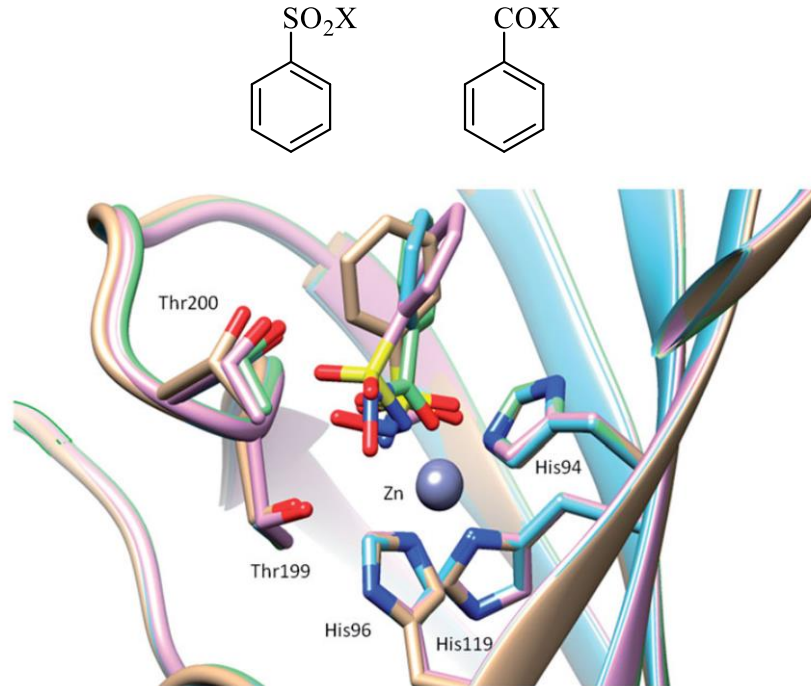
Türkoğlu ve ark. (2017) affinite kromatografisi ile insan karbonik anhidraz izoenzimlerini saflaştırmış ve urasil türevleri tarafından inhibisyonlarını spektrofotometrik olarak ölçmüşlerdir. 4-nitrofenilasetatın 4-nitrofenole 25 °C'de 3 dakika içerisinde dönüşümünde 348 nm'de absorbans değişimini ölçerek gerçekleştirilen inhibisyon ölçümü sonucunda sübstitüe hidroksilik bileşiklerin potansiyel olarak iyi karbonik anhidraz inhibitörü olduğunu ortaya koymuşlardır.



Supuran (2018) çalışmasında karbonik anhidraz enzimini inhibe edebilecek 10 adet bileşik ile inhibisyon mekanizmasının karbon veya kükürt temelli çinko bağlayıcı gruplardan (ZBG) hangisinin daha etkili olduğunu ortaya koymuştur.



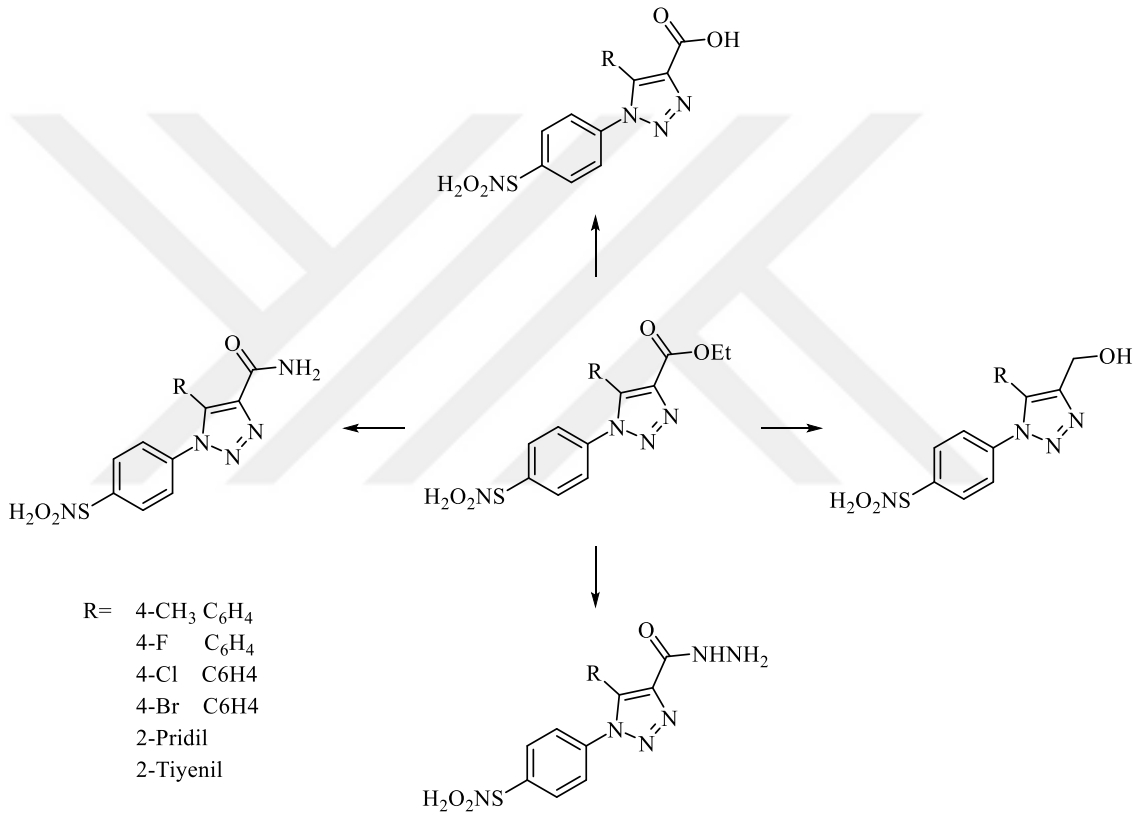
5 adet benzen-sülfonik asit ve 5 adet benzoik asit türevinden elde ettiği maddeleri 13 farklı izoenzim formu ile test ettiği çalışmasının sonucu olarak sülfonamit türevlerinin karbonik anhidraz inhibitörü elde etmek için en iyi ZBG olduklarını göstermiştir.



Şekil 2.3. İnhibisyonu yüksek maddelerin karbonik anhidraz enziminin Çinko kısmıyla etkileşimi

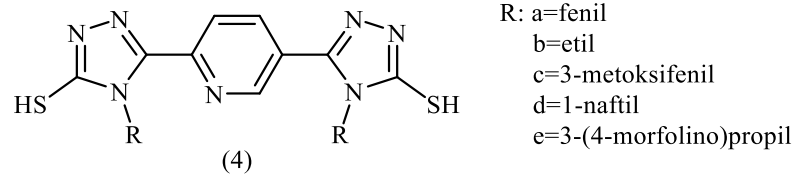
Çinkoya bağlı su molekülü ile etkileşim halinde olan türevlerin veya diğer yollarla bağlanan maddelerin inhibisyon mekanizmalarının farklı olduğunu ve bunların aydınlatılması gerektiğini belirtmiştir.

Vats ve ark. (2018) hidroksimetil, karboksilik asit, karboksilik asit hidrazit, karboksamit ve benzensülfonamit içeren 1,2,3-triazol karboksilat türevleri sentezlemişler ve hCA I, hCA II, hCA IV ve hCA IX izoformlarına karşı inhibisyon potansiyellerini ortaya koymuşlardır.



Bulut ve ark (2018) asitlerden yola çıkarak esterleri ve hidrazin hidrat ile elde ettikleri asit hidrazit türevlerinden 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol türevlerini elde etmiş ve antioksidan özellikleri yanında karbonik anhidraz ve asetilkolinesteraz enzimlerine karşı inhibisyon çalışmışlarını p-nitrofenil asetat ile spektrofotometrik olarak gerçekleştirmişlerdir.





**Şekil 2.4.** Sentezlenen bileşiklerin insan karbonik anhidraz I, II ve asetilkolinesteraz enzimlerine inhibisyon etkileri

**Çizelge 4.** Bulut'un çalışmasında sentezlenen bileşiklerin karbonik anhidraz enzimine karşı inhibisyon sonuçları

Bileşik	IC <sub>50</sub> (nM)						K <sub>i</sub> (nM)		
	hCA I	r <sup>2</sup>	hCA II	r <sup>2</sup>	AChE	r <sup>2</sup>	hCA I	hCA II	AChE
4a	5.02	0.9840	5.33	0.9628	41.92	0.9815	5.26	7.66	87.26
4b	6.93	0.9658	8.66	0.9863	60.95	0.9667	10.06	7.25	51.33
4c	2.72	0.9688	3.93	0.9912	14.05	0.9946	2.42	3.96	8.47
04d	3.28	0.9909	4.03	0.9853	20.48	0.9911	4.16	3.55	56.20
4e	3.6	0.9730	5.25	0.9704	34.21	0.9894	3.74	5.24	25.41
AZA	13.62	0.9712	19.81	0.9706	-	-	12.08	18.22	-
Tacrine	-	-	-	-	282.38	0.9807	-	-	158.28

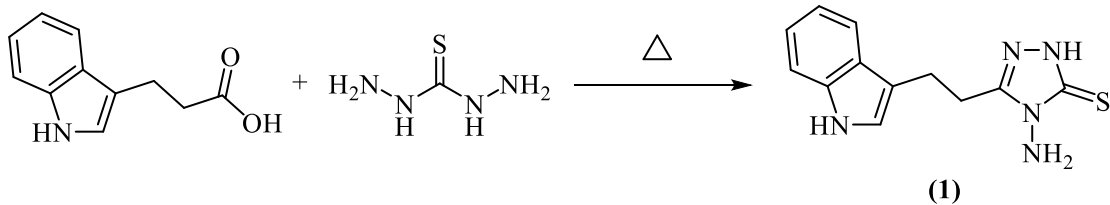
Sentezledikleri bileşikler çalışılan enzimlere karşı nanomolar seviyede güçlü inhibisyon etkileri göstermiştir. Buna bağlı olarak bazı hastalıkların tedavisi için kullanılabileceklerini ortaya koymuşlardır.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Tez kapsamında sentezlenen bütün bileşiklerin erime noktaları EZ-Melt Melting Pointing Apperatus erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. Infrared spektrumları ATR prob ile Thermo Nicolet IS5 FT-IR spektrometresinde alınmıştır.  $^1\text{H}$  (400 MHz) ve  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz) spektrumları Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Laboratuvarında Varian-Mercury NMR cihazında kaydedilmiştir. Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal malzemeler Sigma Aldrich ve Merck firmalarından sağlanmış, çözücüler ise yerli ve yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir. Gerçekleştirilen sentez çalışmaları NEÜ AKEF Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı II de, enzim inhibisyon aktivite çalışmaları Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarımsal Biyoteknoloji Bölümünde, Moleküler Docking çalışmaları Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik bölümünde gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Sentez ve Karakterizasyon

##### 3.1.1. 5-(2-(indol-3-il)etil)-4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol (1)



Yağ banyosunda 100 ml'lik basınca dayanıklı tüp içerisine 2,50 g (9,64 mmol) indol-3-propiyonik asit konulup ısıtılarak, erime noktası olan 133 °C'de erimesi sağlandı. Üzerine 1.02 g (9.64 mmol) tiyokarbohidrazit ilave edilerek karışım 2 saat karıştırıldı. 100 °C'nin altına kadar soğuması beklendikten sonra üzerine 50 ml sıcak saf su ilave edildi ve baget ile karıştırıldı. Oluşan katı madde süzülerek saf su ile yıkandı, etanol:su (1:1) karışımı ile kristallendirildi (Sevaille ve ark., 2017).

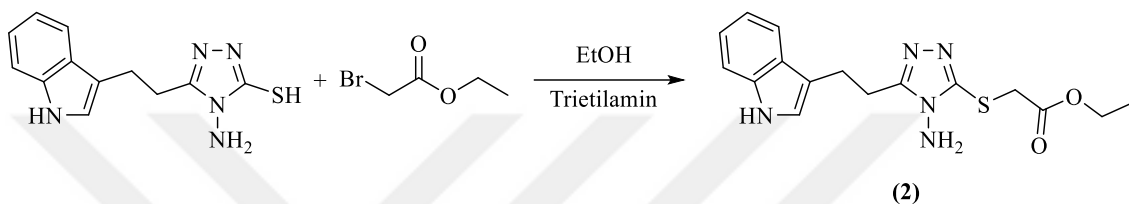
Verim: % 80. E.n.: 176 °C.

FT-IR (cm<sup>-1</sup>); 3416 (NH<sub>2</sub>), 3273 (NH), 2959 (Ar-CH), 1627 (C=C), 1594 (C=N), 1313 (C=S).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ );  $\delta$  13,48 (s, 1H, triazol-NH), 10,83 (s, 1H, indol -NH), 7,56 (d, 1H, Ar-H,  $J=7.9$ ), 7,36 (d, 1H, Ar-H,  $J=7.9$  Hz), 7,17 (s, 1H, Ar-H), 7,08 (t, 1H, Ar-H,  $J=7.4$  Hz), 6,99 (t, 1H, Ar-H,  $J=7.4$  Hz), 5,64 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,10 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=8.0$  Hz), 3,00 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=8.0$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ );  $\delta$  165.78, 151.95, 136.20, 126.88, 122.47, 120.97, 118.26, 118.19, 112.92, 111.38, 25.48, 21.55.

### 3.1.2. Etil 2-((5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tiyo)asetat (2)



50 ml'lik dibi düz balon içerisine 10 ml etanol, 0,186 g (0,72 mmol) (1), 100  $\mu\text{l}$  (0,72 mmol) trietilamin ve 80  $\mu\text{l}$  (0,72 mmol) etil bromoasetat ilave edilerek 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon İTK ile takip edilerek bitirildi. Oda sıcaklığına kadar soğutulan reaksiyon karışımının çözücüsü, düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen katı, etanolden kristallendirildi.

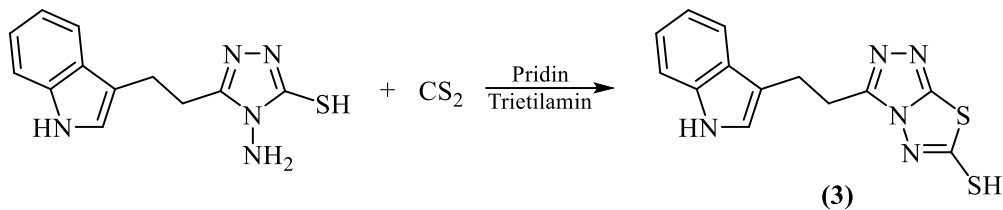
Verim: % 69. E.n.: 126-127 °C.

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ); 3382 ( $\text{NH}_2$ ), 3140 (NH), 2920 (Ar-CH), 1723 (C=O), 1620 (C=C), 1575 (C=N), 679 (C-S-C).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ );  $\delta$  10,87 (s, 1H, indol -NH), 7,56 (d, 1H, Ar-H,  $J=7.8$  Hz), 7,35 (d, 1H, Ar-H,  $J=7.8$  Hz), 7,19 (s, 1H, Ar-H), 7,08 (t, 1H, Ar-H,  $J=7.1$  Hz), 6,99 (t, 1H, Ar-H,  $J=7.1$  Hz), 6,22 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,11 (q, 2H, O- $\text{CH}_2$ ,  $J=6.6$  Hz), 3,96 (s, 2H, S- $\text{CH}_2$ ), 3,20 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.7$ ), 3,12 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.7$ ), 1,18 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=6.6$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ );  $\delta$  168.18, 156.40, 152.04, 136.21, 126.80, 122.56, 121.01, 118.26, 112.77, 111.41, 61.28, 32.89, 24.67, 21.63, 13.96.

### 3.1.3. 3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol-6-tiyol (3)



50 ml'lik dibi düz balon içerisine 0,210 g (0,82 mmol) (1) konularak 5 ml piridin ile çözüldü. Üzerine birkaç damla trietilamin ve 260 µl (4.37 mmol) karbondisülfür ilave edildi. 115 °C'de 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra soğumaya bırakıldı. Oda şartlarına gelen reaksiyon karışımı buz-su üzerine dökülerek seyreltik HCl çözeltisi ile hafifçe asidik oluncaya kadar asitlendirildi. Oluşan katı süzüldü ve saf su ile yıkandı, etanolden kristallendirildi.

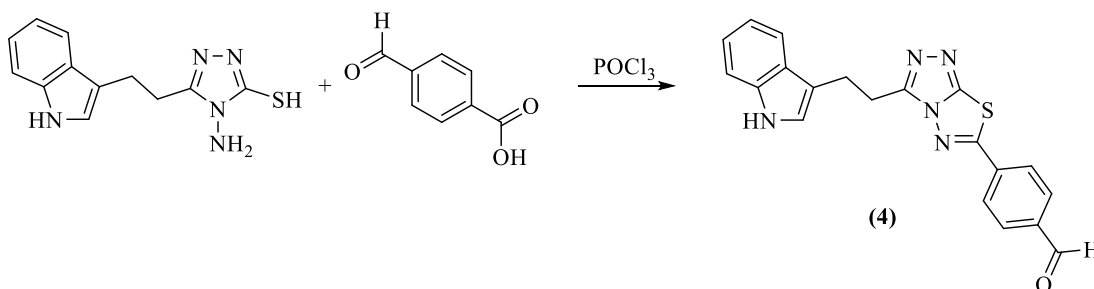
Verim: % 70. E.n.: 180-181 °C.

FT-IR (cm<sup>-1</sup>); 3274 (NH), 2956 (Ar-CH), 2771 (SH), 1627 (C=C), 1594 (C=N), 680 (C-S-C).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ 13,44 (s, 1H, -SH), 10.81 (s, 1H, indol -NH), 7.53 (d, 1H, Ar-H, J=7.7 Hz), 7.33 (d, 1H, Ar-H, J=7.7 Hz), 7.15 (s, 1H, Ar-H), 7.06 (t, 1H, Ar-H, J=7.5 Hz), 6.97 (t, 1H, Ar-H, J=7.5 Hz), 3.07 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.9 Hz), 2.97 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.9 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ 165.76, 151.93, 136.20, 126.88, 122.47, 120.95, 118.24, 118.18, 112.92, 111.38, 25.48, 21.55.

### 3.1.4. 3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-6-(4-formilbenzil)-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazol (4)



50 ml'lik dibi düz balon içerisine 0,174 g (0,67 mmol) (**1**), 0,1 g (0,67 mmol) 4-formilbenzoik asit ve 5 ml fosforil klorür konularak 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı soğumaya bırakılıp, buz-su karışımı üzerine dökülerek potasyum karbonat çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan katı süzülerek saf su ile yıkandı ve etanol ile kristallendirildi.

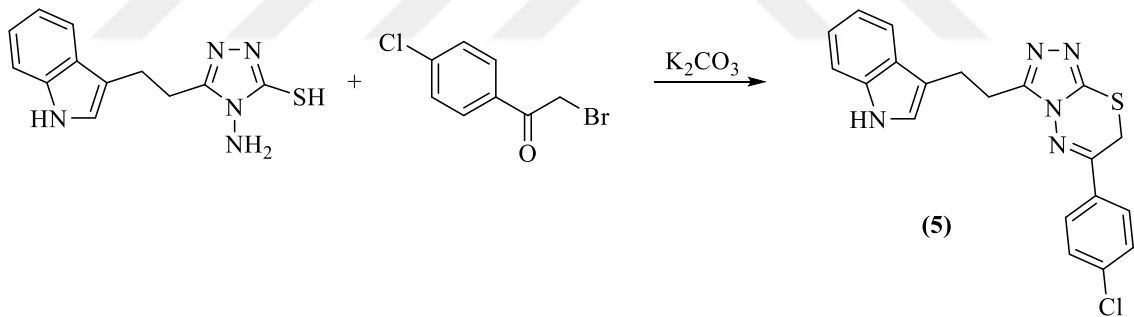
Verim: % 75. E.n.: 255 °C bozunma.

FT-IR (cm<sup>-1</sup>); 3341 (NH), 1701 (C=O), 1681 (C=C), 1608 (C=N), 666 (C-S-C).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ 10.73 (s, 1H, indol -NH), 10.01 (s, 1H, aldehit-H), 8.02 – 6.96 (m, 9H, Ar-H), 3.04 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.7 Hz), 2.91 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.7 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ 189.04, 163.17, 157.43, 145.60, 140.22, 136.84, 131.40, 129.01, 126.67, 123.51, 121.34, 119.12, 118.30, 111.26, 108.51, 26.09, 23.75.

### 3.1.5. 3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-6-(4-klorofenil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (**5**)



50 ml'lik dibi düz balon içerisine 0,163 g (0,63 mmol) (**1**), 0,2 g (1,45 mmol) susuz potasyum karbonat, 0,147 g (0,63 mmol) 2-bromo-4'-kloroasetofenon ve çözücü olarak 5 ml kuru asetonitril konuldu. 6-7 saat geri soğutucu altında kaynatılan reaksiyon FT-IR ile takip edilerek bitirildi. Reaksiyon karışımı soğuduktan sonra kırılmış buz üzerine döküldü. Elde edilen katı süzülerek saf su ile yıkandı, etanol:su (2:1) karışımı ile kristallendirildi.

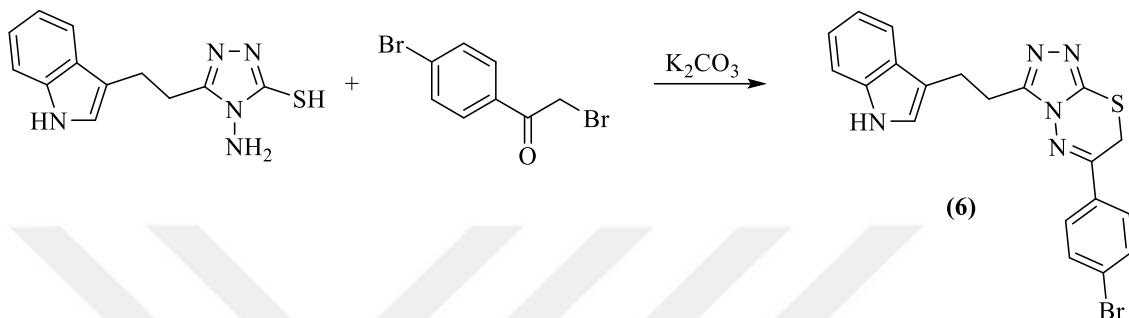
Verim: % 78. E.n.: 170-171 °C.

FT-IR (cm<sup>-1</sup>); 3308 (NH), 2912 (Ar-CH), 1688 (C=C), 1588 (C=N).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ 10.80 (s, 1H, indol -NH), 7.99 – 6.95 (m, 9H, Ar-H), 3.39 (s, 2H, tiyadiazin-H), 3.07-3.02 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ );  $\delta$  158.45, 156.19, 154.63, 150.38, 148.25, 136.20, 134.92, 130.93, 126.90, 125.12, 123.14, 122.42, 120.93, 118.21, 116.20, 113.45, 111.35, 41.95, 24.88, 22.18.

**3.1.6. 3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-6-(4-bromofenil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (6)**



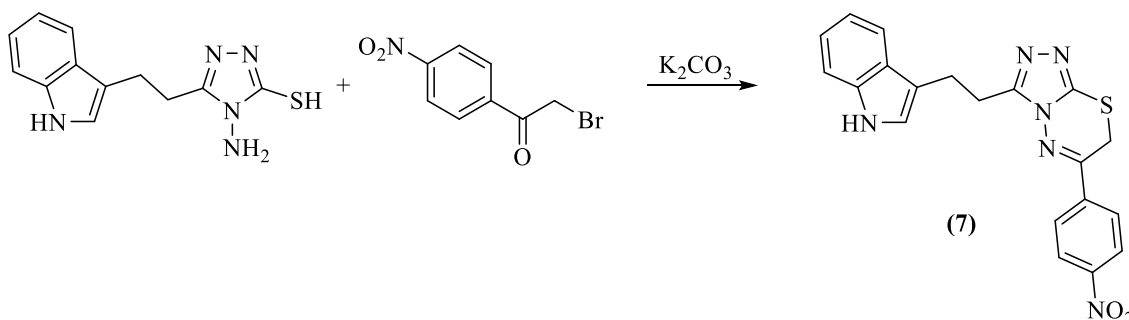
(5) numaralı maddenin sentez metodu uygulanmıştır.

Verim: % 76. E.n.: 168-169 °C.

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ); 3308 (NH), 2912 (Ar-CH), 1687 (C=C), 1583 (C=N).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ );  $\delta$  10.79 (s, 1H, indol -NH), 7.67 – 6.95 (m, 9H, Ar-H), 3.37 (s, 2H, tiyadiazin-H), 3.07 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.9$  Hz), 3.02 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.9$  Hz).

**3.1.7. 3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-6-(4-nitrofenil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (7)**



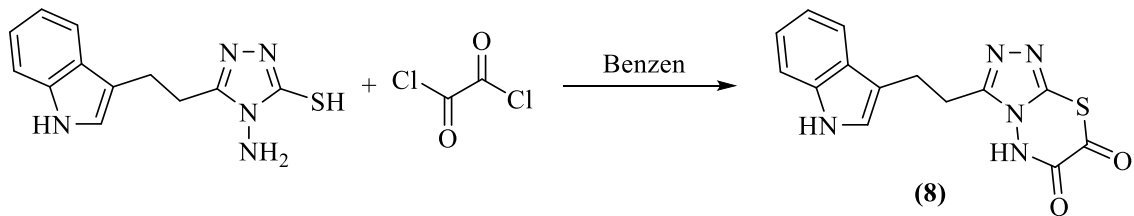
(5) numaralı maddenin sentez metodu uygulanmıştır.

Verim: % 64. E.n.: 123-124 °C.

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ); 3183 (NH), 2921 (Ar-CH), 1600 (C=C), 1518 (C=N), 1343 ( $\text{NO}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ );  $\delta$  10.68 (s, 1H, indol –NH), 8.36 (t, 2H, Ar-H,  $J=6.5$ ), 8.07 (t, 2H, Ar-H,  $J=6.5$ ), 7.67-6.93 (m, 5H, Ar-H), 3.41 (s, 2H, tiyadiazin-H), 3.23 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.8$  Hz), 3.13 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.8$  Hz).

### 3.1.8. 3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin-6,7-dion (8)



50 ml'lik dibi düz balon içerisine kuru 5ml benzen konularak, üzerine 0,20 g (0,79 mmol) (1) ve 134  $\mu\text{l}$  (1,58 mmol) okzalil klorür ilave edildi. Geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Reaksiyon İTK ile takip edilerek bitirildi. Oda sıcaklığına gelen reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen katı, etanolden kristallendirildi.

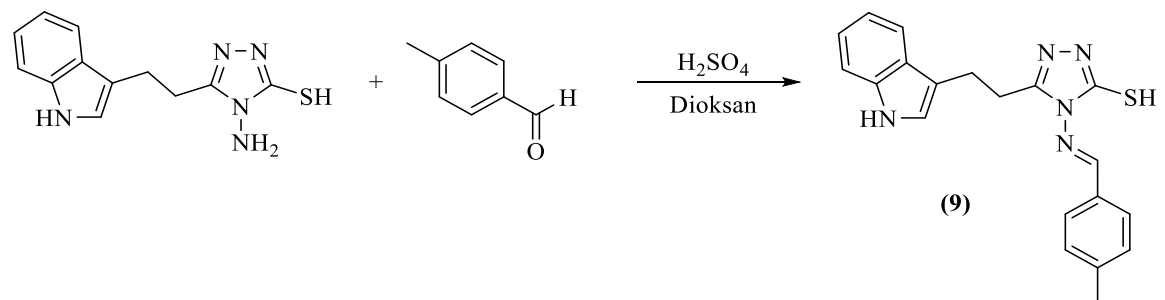
Verim: % 63. E.n.: 104-106 °C.

FT-IR ( $\text{cm}^{-1}$ ); 3415, 3274 (NH), 2961 (Ar-CH), 1753 (C=O), 1726 (C=O), 1630 (C=C), 1597 (C=N).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ );  $\delta$  10,82 (s, 1H, indol –NH), 7.66-6.91 (m, 6H Ar-H), 3.07-2.98 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ );  $\delta$  188.62, 157.05, 151.89, 136.21, 128.20, 122.85, 122.37, 120.90, 118.47, 111.32, 110.91, 29.58, 21.38.

### 3.1.9. 5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metilbenzilidenamino)-1,2,4-triazol-3-tiyol (9)



50 ml'lik dibi düz balon içerisine 0,179g (0,69 mmol) (**1**) ve 0,184 g (2,3 mmol) 4-metilbenzaldehit konularak 5 ml dioksan içerisinde süspanse edildi ve berrak bir çözelti elde edilinceye kadar ısıtıldı. Berraklaşan çözeltiliye birkaç damla sülfürik asit ilave edilerek 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. İTK ile takip edilen reaksiyon tamamlanınca, soğutularak saf su ile muamele edildi. Oluşan katı süzülerek saf su ile yıkandı, etanolden kristallendirildi.

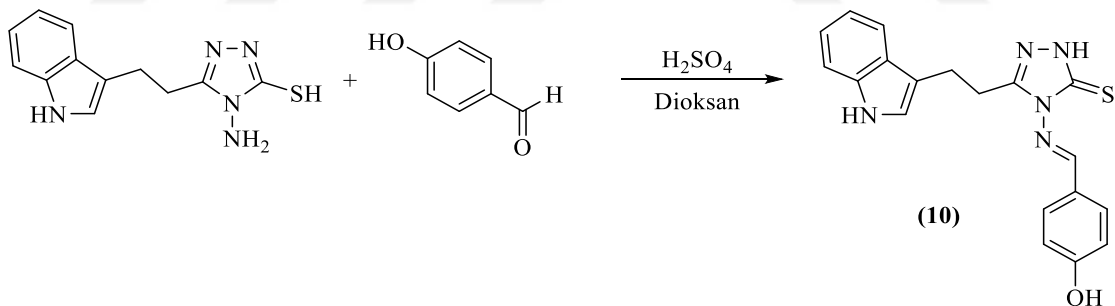
Verim: % 84. E.n.: 167 °C.

FT-IR (cm<sup>-1</sup>); 3312 (NH), 2928 (Ar-CH), 1603 (C=C), 1567 (C=N), 1300 (C=S).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ 13,40 (s, 1H, triazol-NH), 10.41 (s, 1H, indol-NH), 9.20 (s, 1H, schiff), 7.64 – 6.68 (m, 9H, Ar-H), 3.06 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.8 Hz), 2.77 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.8 Hz), 2.07 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ 165.74, 161.68, 156.04, 151.74, 135.61, 135.26, 130.76, 129.02, 127.47, 122.80, 120.72, 118.48, 117.87, 115.92, 115.25, 111.22, 110.05, 25.92, 20.82, 13.95.

### 3.1.10. 5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-hidroksibenzilidenamino)-1,2,4-triazol-3-tiyol (**10**)



(**9**) numaralı maddenin sentez metodu uygulanmıştır.

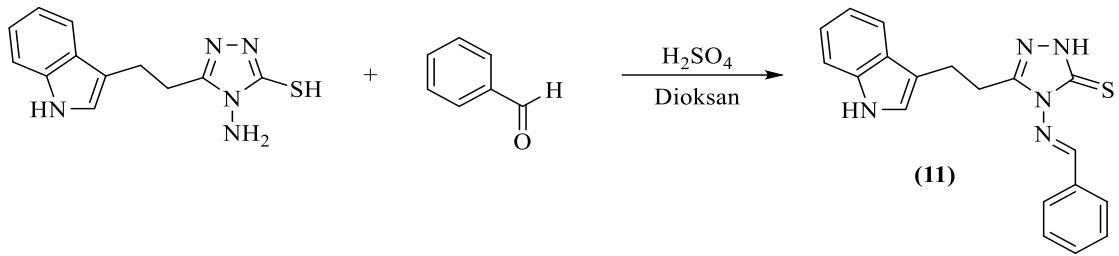
Verim: % 78. E.n.: 150-152 °C.

FT-IR (cm<sup>-1</sup>); 3271 (NH), 2930 (Ar-CH), 1598 (C=C), 1508 (C=N), 1302 (C=S).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ 13,46 (s, 1H, triazol-NH), 10.62 (s, 1H, indol-NH), 9.58 (bs, 1H, -OH), 9.22 (s, 1H, schiff), 7.62 – 6.69 (m, 9H Ar-H), 3.07 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.8 Hz), 2.79 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.8 Hz).



### 3.1.11. 5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(benzilideneamino)-1,2,4-triazol-3-tiyol (11)



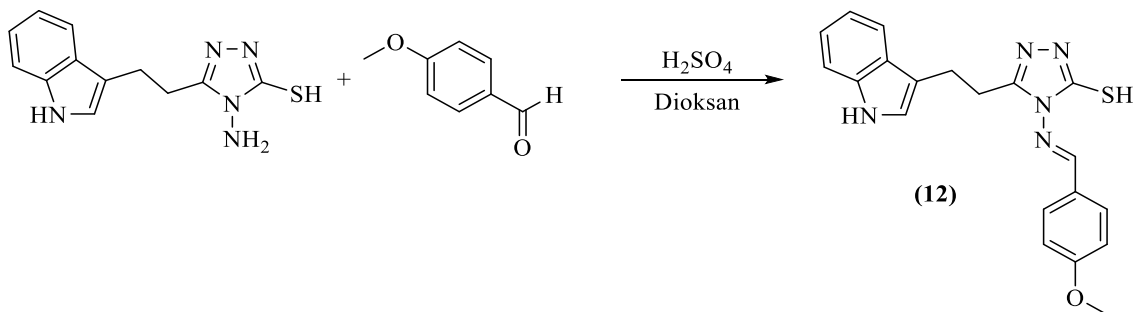
(9) numaralı maddenin sentez metodu uygulanmıştır.

Verim: % 73. E.n.: 130-131 °C.

FT-IR (cm<sup>-1</sup>); 3279 (NH), 2941 (Ar-CH), 1597 (C=C), 1574 (C=N), 1339 (C=S).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ 13,45 (s, 1H, triazol-NH), 10,53 (s, 1H, indol-NH), 9,22 (s, 1H, schiff), 7,66 – 6,70 (m, 10H, Ar-H), 3,05 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.8 Hz), 2,77 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.8 Hz).

### 3.1.12. 5-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-(4-metoksibenzilidenamino)-1,2,4-triazol-3-tiyol (12)



(9) numaralı maddenin sentez metodu uygulanmıştır.

Verim: % 68. E.n.: 127-129 °C.

FT-IR (cm<sup>-1</sup>); 3225 (NH), 1594 (C=C), 1511 (C=N), 1351 (C=S).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); δ 13,44 (s, 1H, triazol-NH), 10,61 (s, 1H, indol-NH), 9,21 (s, 1H, schiff), 7,63 – 6,68 (m, 9H, Ar-H), 3,94 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3,07 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.8 Hz), 2,76 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=7.8 Hz).

## 3.2. Karbonik anhidraz aktivitesi tayini

### 3.2.1. Esteraz aktivitesi tayini

Bu çalışmada karbonik anhidraz aktivitesi tayini, enzimin esteraz aktivitesine sahip olması esasına dayanılarak yapıldı. Karbonik anhidraz, substrat olarak kullanılan p-nitrofenil asetatı p-nitrofenole hidroliz etmekte ve UV spektroskopisinde 348 nm'de absorpsiyon ( $\epsilon_{348} = 5 \times 10^3 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) vermektedir (Verpoorte ve ark., 1967). 25 °C'de kuvartz küvetlere 1.5 ml substrat ve tamponlanmış enzim çözeltisi (0.05 M Tris-SO<sub>4</sub> pH= 7,4) konularak 3 dakika sonra 348 nm'de absorbans değeri köre karşı okundu. Deneyde kullanılan p-nitrofenil asetat çözeltisi günlük olarak hazırlandı. Çözelti hazırlanırken; p-nitrofenil asetat 27 mg tartılarak 1 ml aseton içinde çözüldü ve hızlıca karıştırılarak 49 ml saf suya yavaş yavaş ilave edildi.

### 3.2.2. İnhibitörlerin IC<sub>50</sub> değerlerinin belirlenmesi

Sentezlenen indol-triazol türevi bileşiklerin farklı konsantrasyonları için hCA I ve hCA II aktivite ölçümü yapılarak, % aktivite-[I] grafikleri çizildi. Elde edilen eğrilerin denklemlerinden IC<sub>50</sub> değerleri hesaplandı.

### 3.2.3. İnhibitörler için Moleküler Docking Çalışması

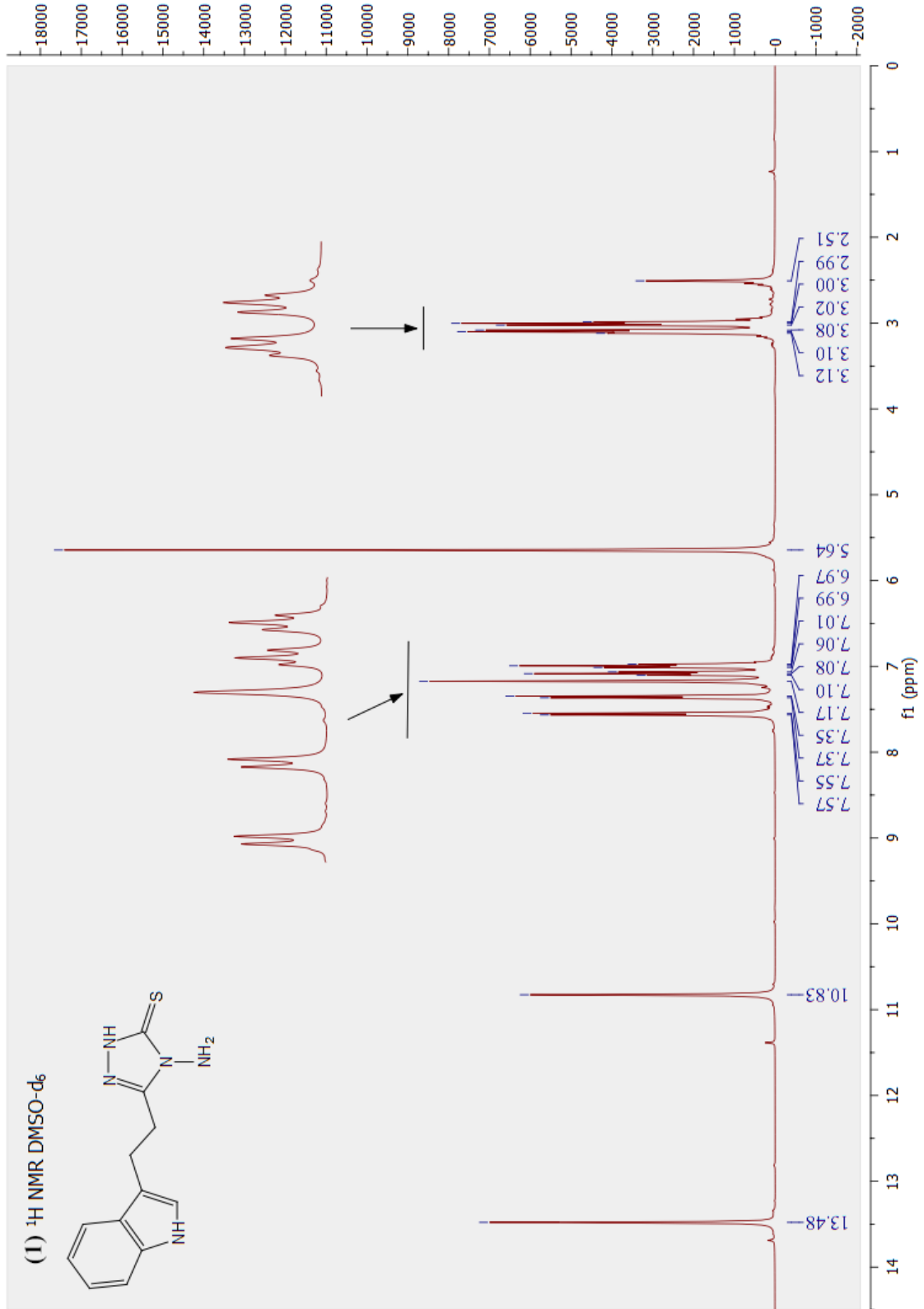
Sentezlenen inhibitör moleküllerinin hCA I ve h,CA II enzimlerinin aktif bölgelerine bağlanma şekillerini tahmin edebilmek için MOE docking protokolleri uygulandı. Enzimlerin aktif bölgeleri PDB dosyalarından elde edilen ligandlar ile tanımlandı. hCA I ve hCA II enzimlerinin kristal yapıları Protein Data Bank Serverdan temin edildi (PDB kodları; hCA I: 5e2m, hCA II: 4xe1). Aktif bölge rezidüleri etrafında docklama simülasyonları MOE programı ile gerçekleştirildi.

## 4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

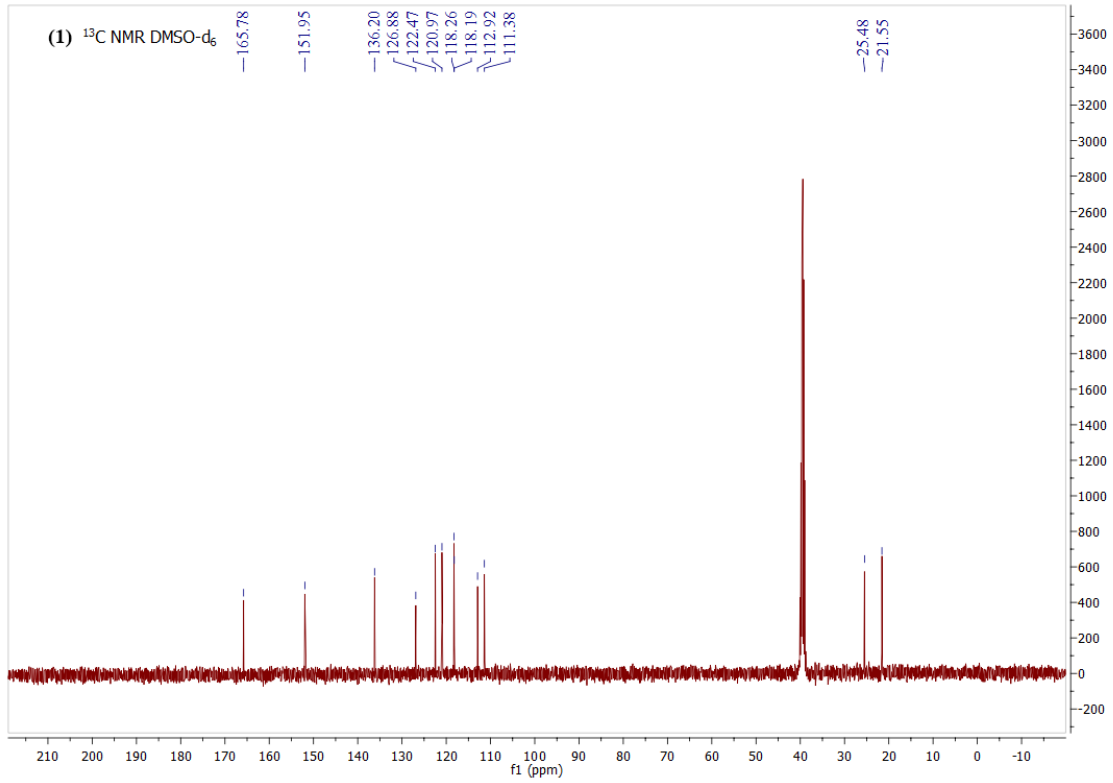
### 4.1. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının karakterize edilmesine ait çalışma sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  teknikleri kullanıldı. Çalışmamızda sentezlenen farklı madde türevlerinden birer tanesinin analiz sonuçları ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

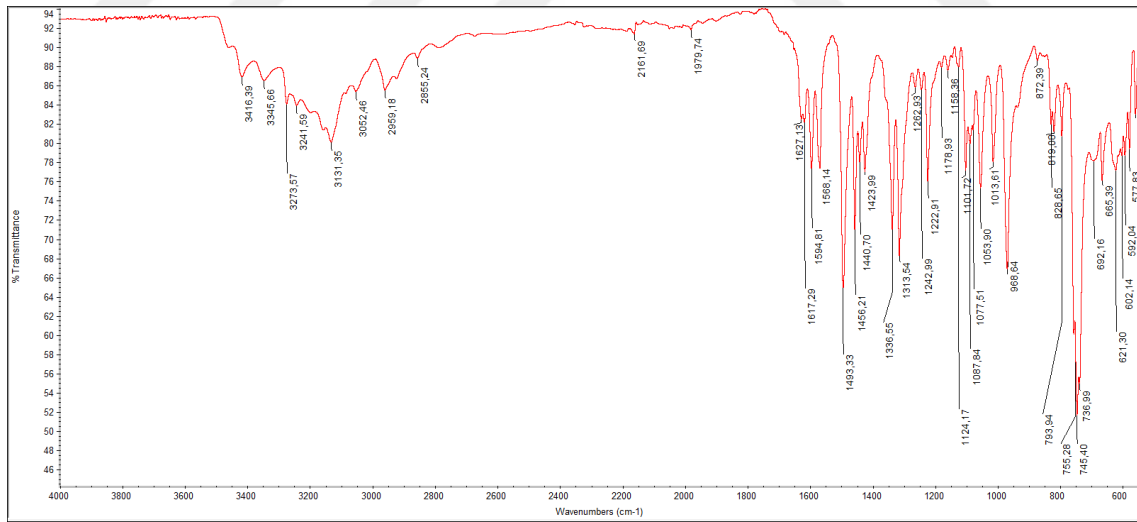
İndol-3-propiyonik asit ile tiyokarbohidrazitin kondenzasyonu ile elde edilen (1) numaralı bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu Şekil 4.1' de verilmiştir. Bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda triazol halkasına bağlı  $\text{NH}_2$  protonu 5.64 ppm'de, indol halkasında bulunan NH protonu 10.83 ppm'de ve triazol halkasına ait NH protonu 13.48 ppm'de görülmektedir. İndol halkasında bulunan azota komşu karbona bağlı proton 7.17 ppm'de rezonans olmuştur.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (Şekil 4.2) 165.8 ppm'de C=S, 151.9 ppm'de C=N karbon atomları rezonans olmuştur. Bu sonuçlar halkanın hangi tautomerik formda olduğu hakkında bilgi verip, yapının tiyon formunda olduğunu ortaya koymuş ve FT-IR analizi (Şekil 4.3) ile de desteklenmiştir. Triazol halkasına bağlı  $\text{NH}_2$  piki  $3416\text{ cm}^{-1}$ 'de, triazol halkasının N-H gerilme pikleri  $3273\text{ cm}^{-1}$ 'de, C=C piki ise  $1627\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir. S-H gerilme titreşimleri  $2560\text{-}2550\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde görülmeyip,  $1313\text{ cm}^{-1}$ 'de C=S piki tespit edilmiştir.



Şekil 4.1. (1) numaralı bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

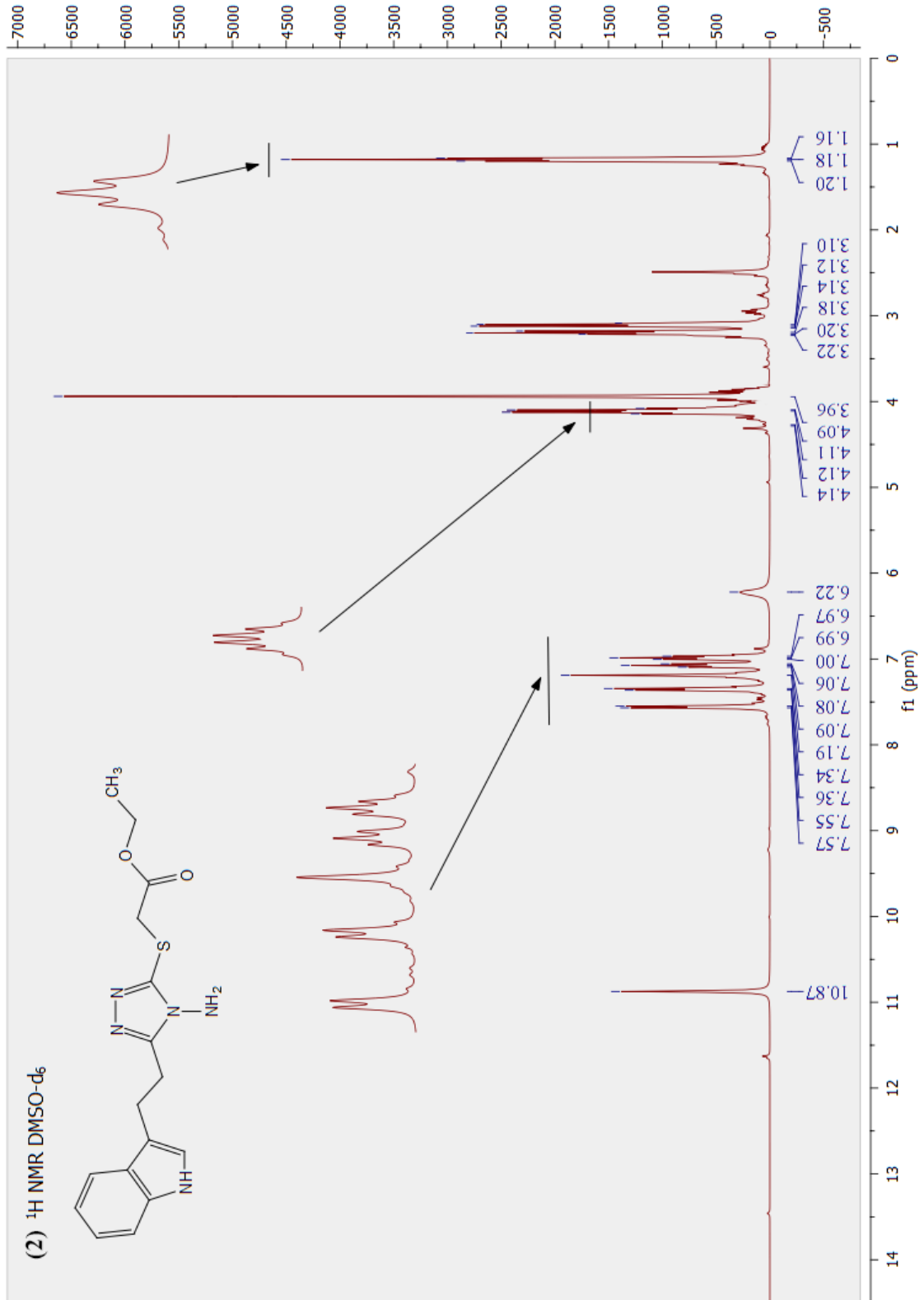


Şekil 4.2. (1) numaralı bileşğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

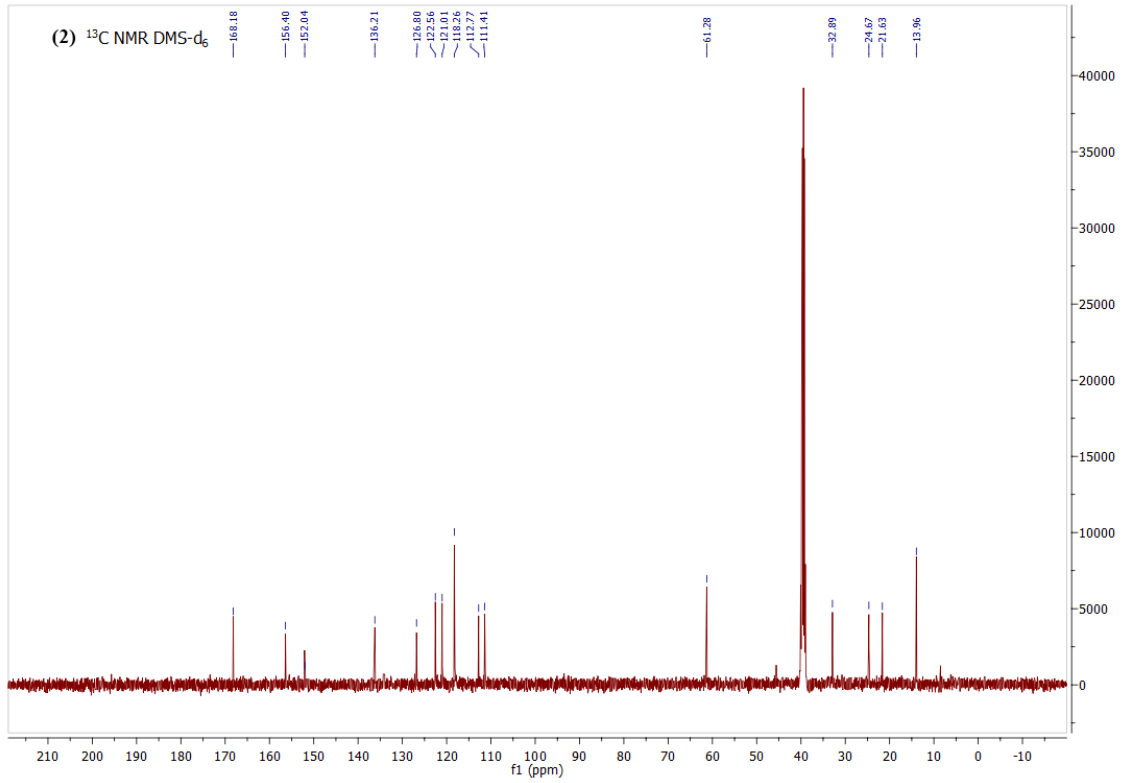


Şekil 4.3. (1) numaralı bileşğin FT-IR spektrumu

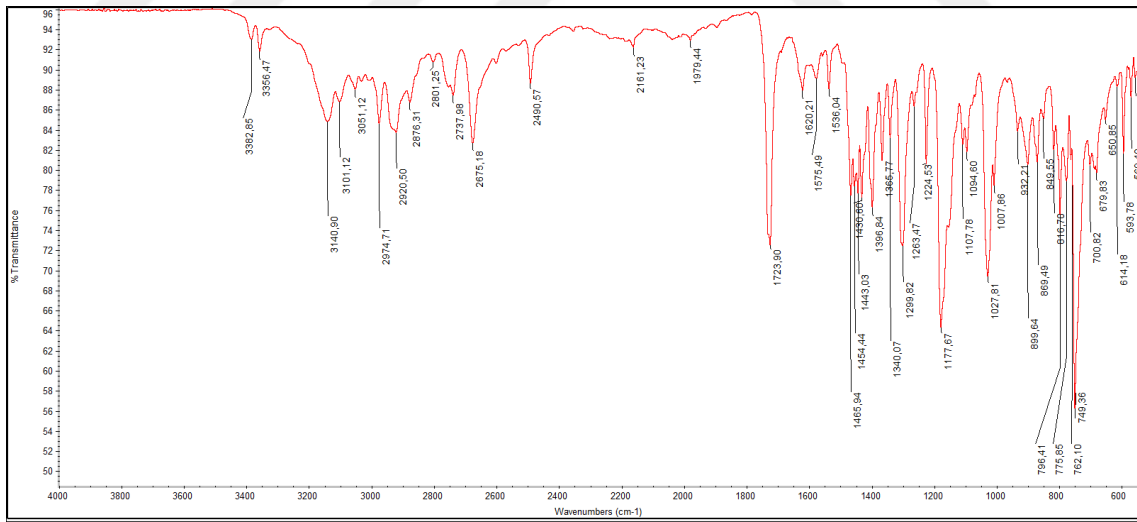
(2) numaralı bileşimin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 4.4) incelendiğinde triazol halkasına bağlı  $\text{NH}_2$  protonlarının 6.22 ppm'de yayvan bir pik verdiği görülmüştür. Kükürt ve karbonil grubu arasında kalan  $\text{CH}_2$  protonları 3.96 ppm'de singlet vermiş, ester oksijenine bağlı  $\text{CH}_2$  protonları 4.11 ppm'de quartet verirken, en uçta kalan  $\text{CH}_3$  protonları 1.18 ppm'de rezonans olmuşlardır. 7.19 ppm'de indol halkasının 2 konumundaki karbona bağlı proton rezonans olmuştur.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (Şekil 4.5);  $\text{C=O}$  karbonu 168.2 ppm,  $\text{N=C=S}$  karbonu 156.4 ppm, oksijene bağlı  $\text{CH}_2$  karbonu 61.3 ppm ve metil karbonu 13.9 ppm'de rezonans olmuşlardır. FT-IR spektrumunda (Şekil 4.6);  $3382\text{ cm}^{-1}$ 'de triazol halkasında bulunan  $\text{NH}_2$  gerilme pikleri görülürken, ester karbonil piki  $1723\text{ cm}^{-1}$ 'de, indol halkasının N-H gerilme piki  $3141\text{ cm}^{-1}$ 'de,  $\text{C=N}$  piki ise  $1575\text{ cm}^{-1}$ 'de, C-S-C gerilme titreşimleri ise  $679\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde görülmektedir.



Şekil 4.4. (2) numaralı bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu



Şekil 4.5. (2) numaralı bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

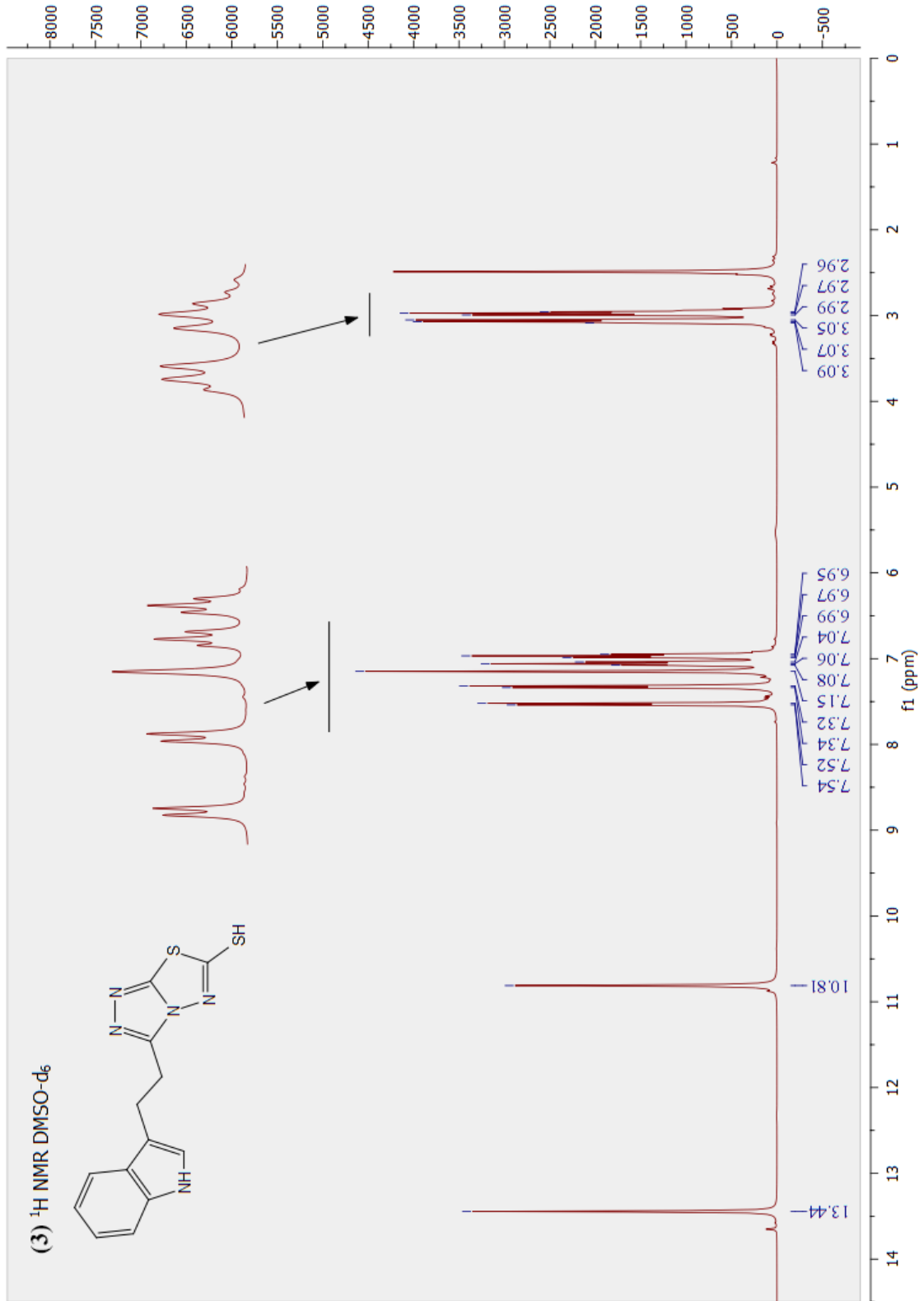


Şekil 4.6. (2) numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu

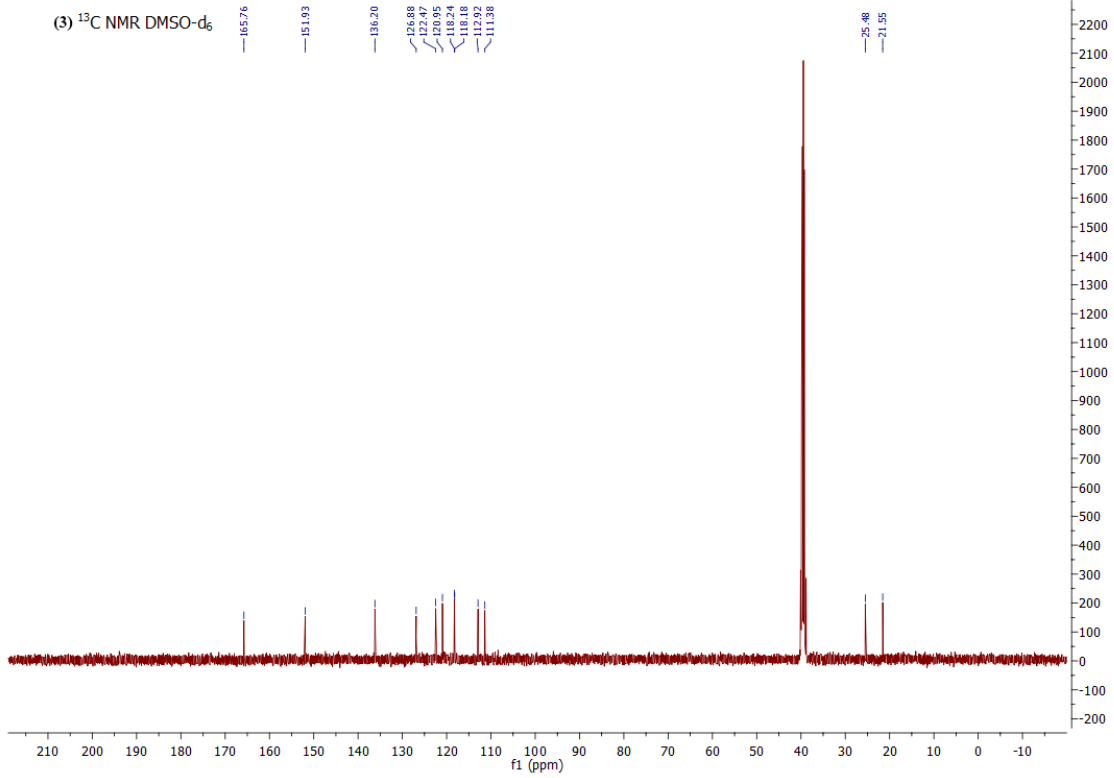


(3) numaralı bileşimin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (Şekil 4.7) triazol halkasına bağlı  $\text{NH}_2$  protonlarının kaybolduğu açıkça görülmüştür. İndol halkasında bulunan NH proton piki 10.81 ppm'de rezonans olmuş, yapıya yeni eklenen SH proton piki ise 13.44 ppm'de görülmektedir. 7.15 ppm'de indol halkasının 2 konumunda bulunan proton rezonans olmuştur.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (Şekil 4.8); SH grubuna bağlı karbon atomu 166 ppm'de, triazol halkasında bulunan C=N karbonu 152 ppm'de, rezonans olmuştur. İndol ve triazol halkaları arasında bulunan karbon atomları 25 ppm ve 21 ppm'de rezonans olmuşlardır. FT-IR spektrumunda (Şekil 4.9)  $3274\text{ cm}^{-1}$ 'de indol NH grubunun gerilme piki,  $2956\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik CH gerilme piki,  $2771\text{ cm}^{-1}$ 'de SH gerilme piki,  $1594\text{ cm}^{-1}$ 'de ise C=N gerilme piki bulunmaktadır.

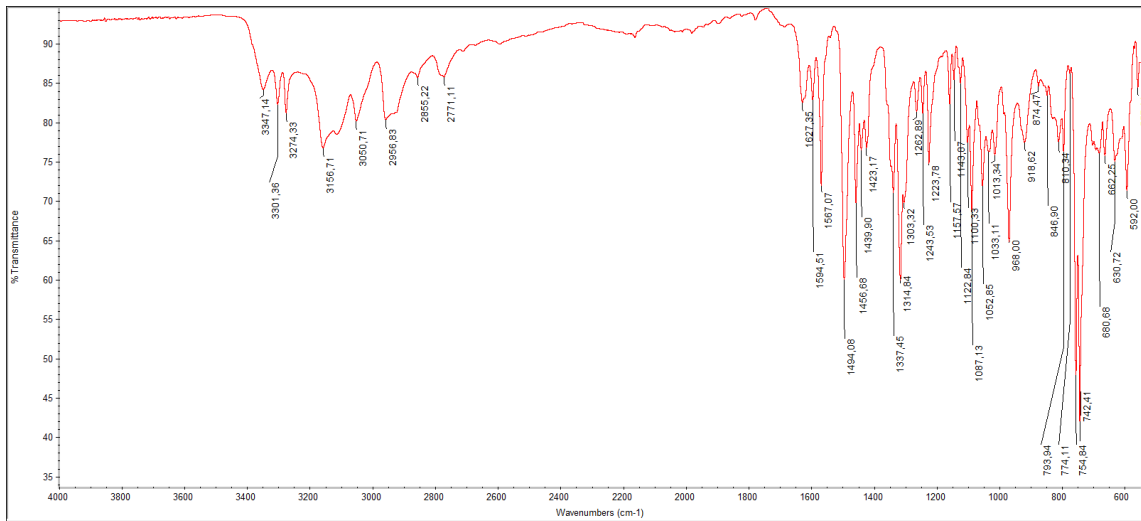




Şekil 4.7. (3) numaralı bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu



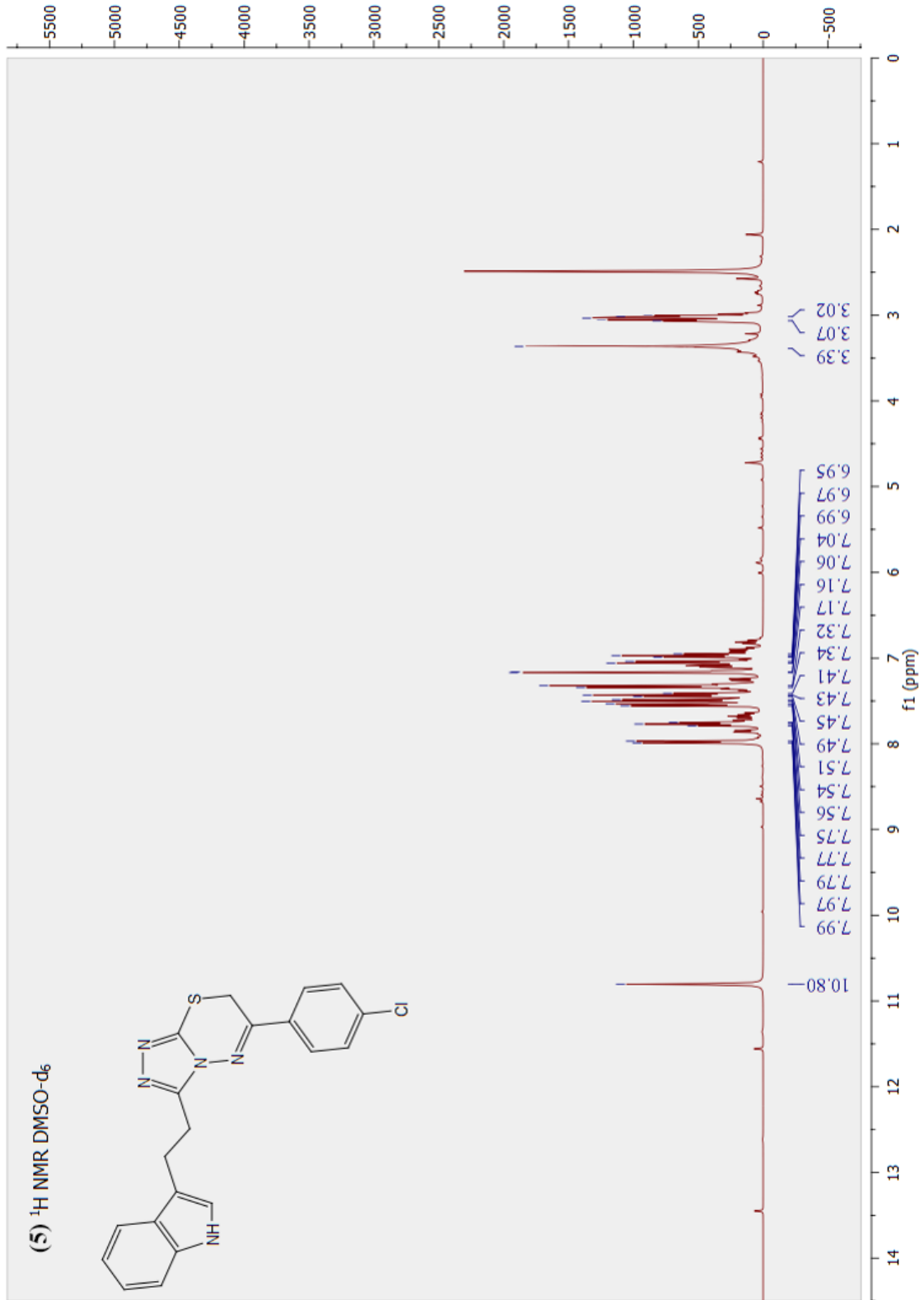
Şekil 4.8. (3) numaralı bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



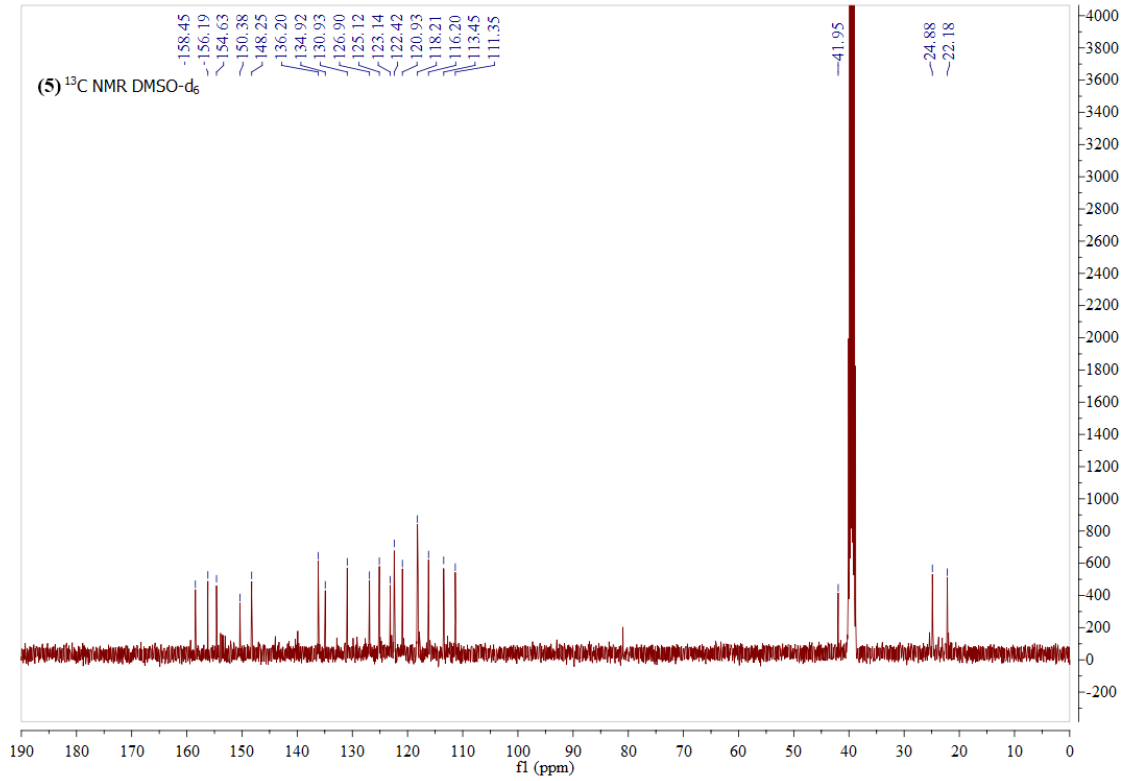
Şekil 4.9. (3) numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu

(5) numaralı bileşik için yapılan  $^1\text{H-NMR}$  spektrum (Şekil 4.10) değerlendirmesinde, indol halkasında bulunan NH proton piki 10.80 ppm'de, tiyadiazin halkasında bulunan  $\text{CH}_2$  protonları ise 3.39 ppm'de, aromatik bölgedeki protonlar ise 7.99-6.95 ppm aralığında rezonans olmuşlardır.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ((Şekil 4.11); tiyadiazin halkasında, azota ikili bağ ile bağlı olan karbon atomu 158 ppm'de rezonans olurken, tiyadiazin halkasında bulunan  $\text{CH}_2$  karbonu ise 42 ppm'de tespit edilmiştir. FT-IR analizinde (Şekil 4.12) yapıda indol halkasında bulunan NH grubunun gerilmesi  $3308\text{ cm}^{-1}$ 'de, aromatik CH gerilmeleri  $2912\text{ cm}^{-1}$ 'de, C=C pikleri  $1688\text{ cm}^{-1}$ 'de, C=N pikleri  $1588\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir.

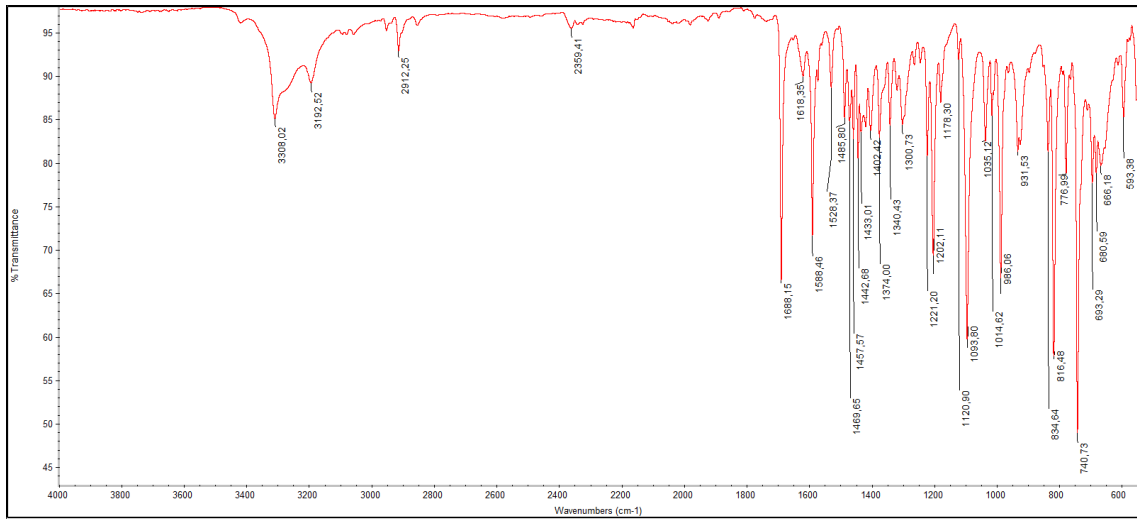




Şekil 4.10. (5) numaralı bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu



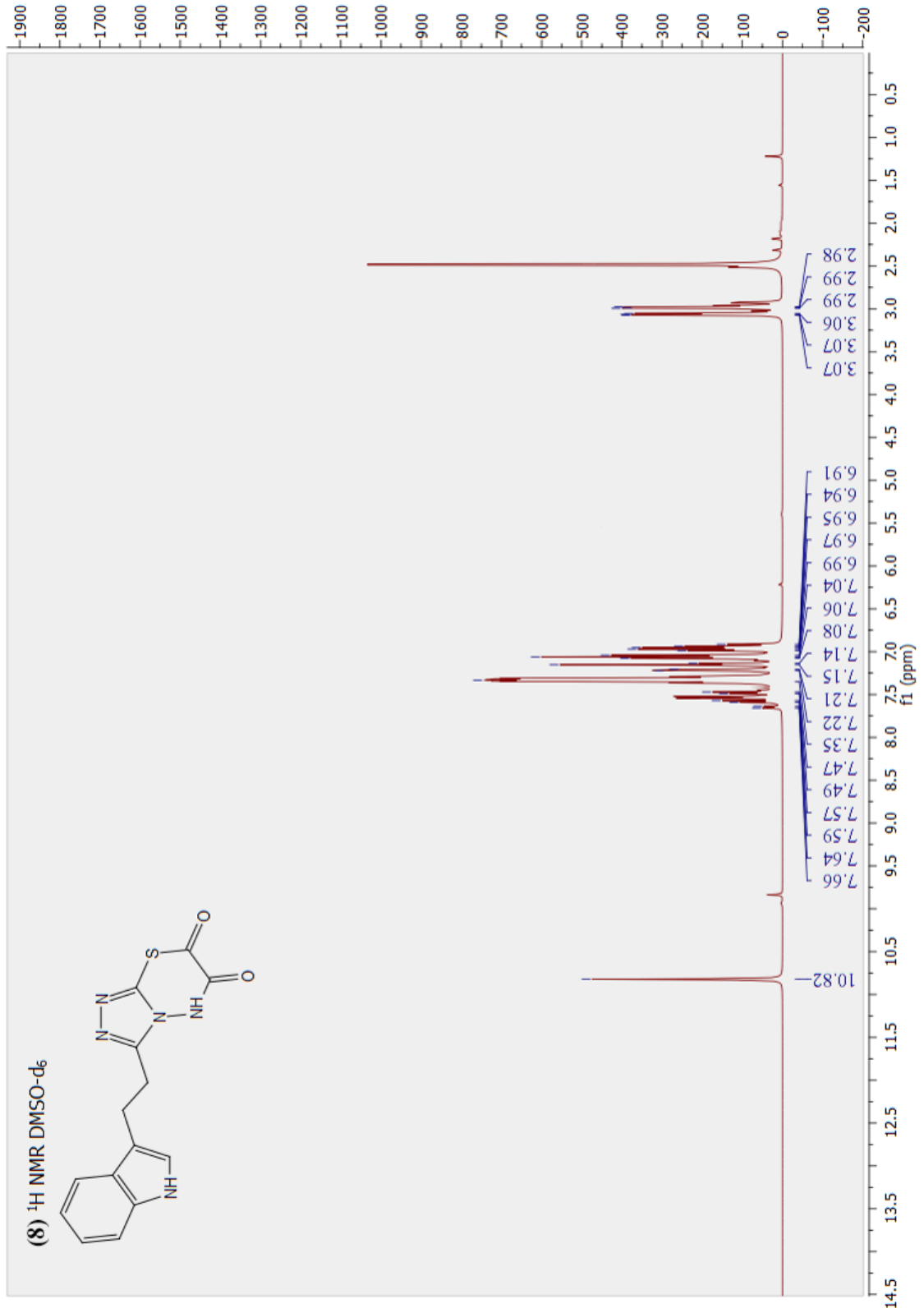
Şekil 4.11. (5) numaralı bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



Şekil 4.12. (5) numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu

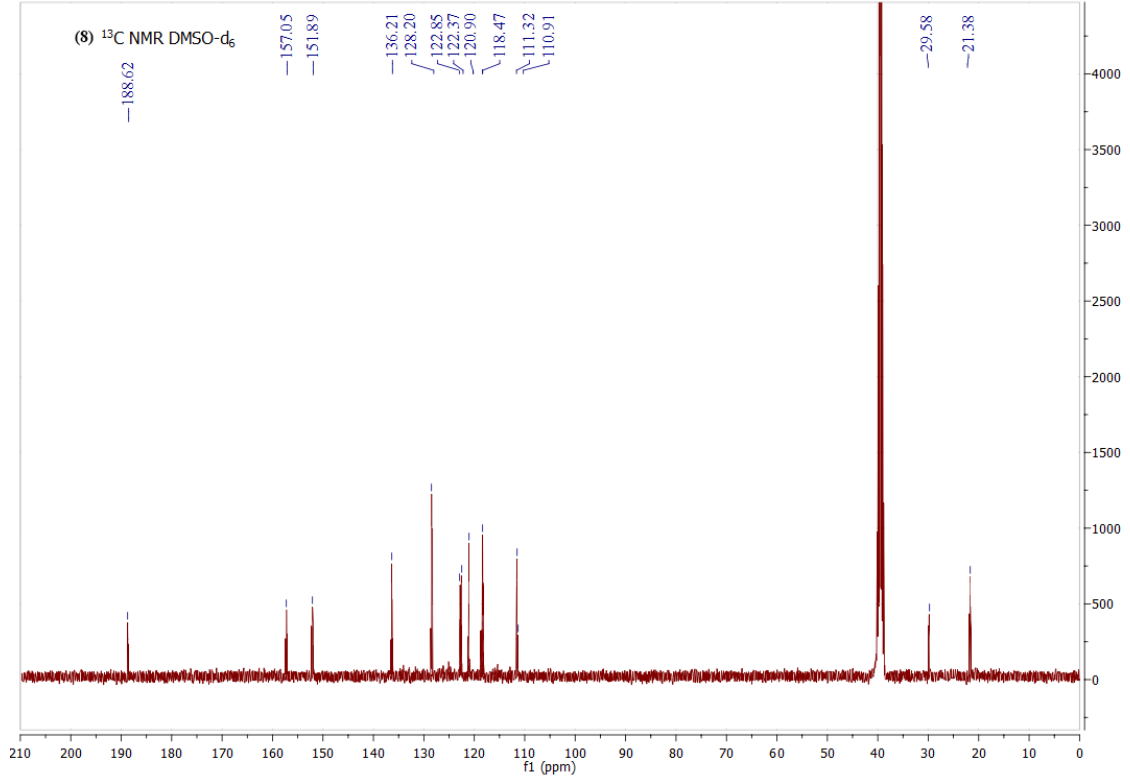
(8) numaralı bileşimin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda (Şekil 4.13) indol halkası NH protonu 10.82 ppm'de, aromatik bölge protonları ise 7.66-6.91 ppm aralığında rezonans olmuşlardır.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Şekil 4.14) incelendiğinde azot atomunun yanında bulunan karbonil karbonunun 157 ppm'de, kükürt atomunun yanında bulunan karbonil karbonunun ise 188 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. FT-IR spektrumunda (Şekil 4.15); indol NH gerilimi  $3274\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir.  $2961\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik CH gerilmeleri bulunan spektrumda  $1753\text{ cm}^{-1}$ 'de kükürt atomuna komşu karbonil ve  $1726\text{ cm}^{-1}$ 'de azot atomuna komşu karbonil gerilme pikleri bulunmaktadır.



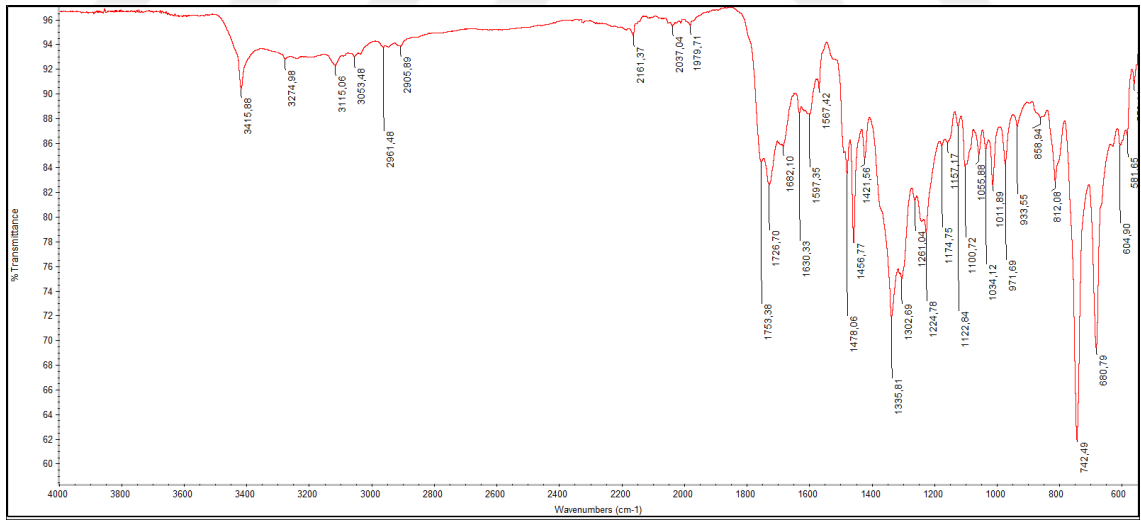


Şekil 4.13. (8) numaralı bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu





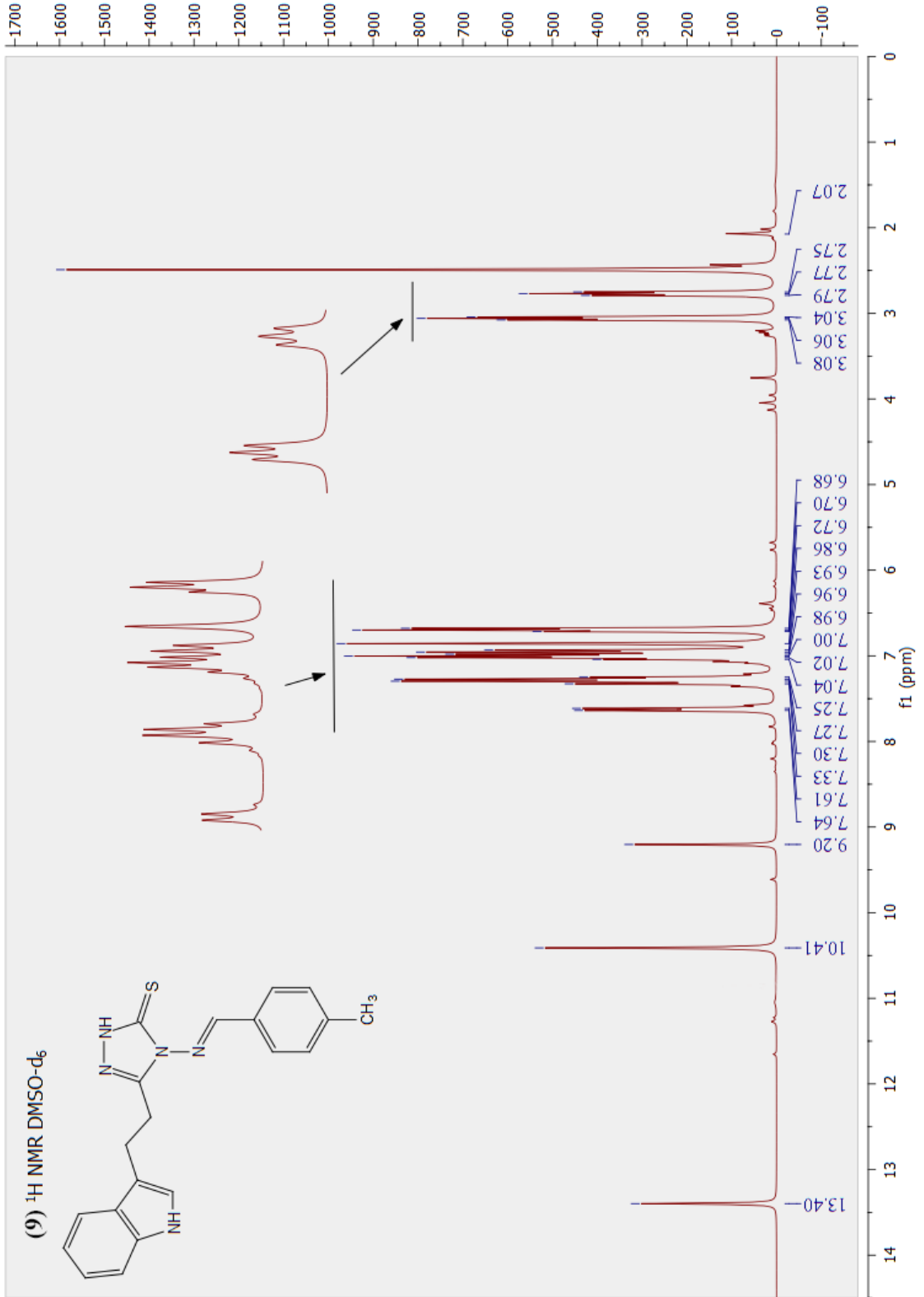
Şekil 4.14. (8) numaralı bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



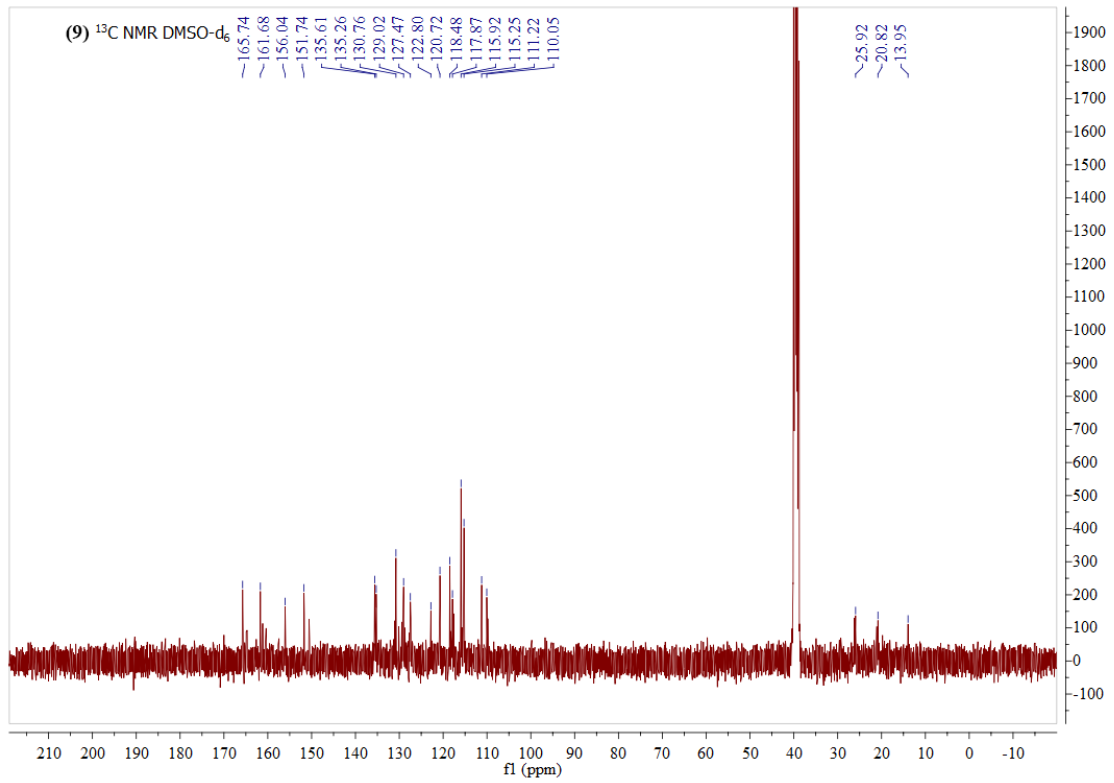
Şekil 4.15. (8) numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu

(9) numaralı bileşimin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (Şekil 4.16) 13.40 ppm'de triazol halkasına ait NH protonu piki, 10.41 ppm'de indol halkasında bulunan NH protonu piki ve 9.20 ppm'de karakteristik schiff bazı protonu piki bulunmaktadır. Aromatik bölgedeki protonlar 7.64-6.68 ppm aralığında rezonans olmuştur.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (Şekil 4.17) 165.7 ppm'de C=S, 156 ppm'de imin karbonu bulunmaktadır. 13.95 ppm'de benzen halkasına bağlı metil karbonu rezonans olmuştur. FT-IR spektrumunda (Şekil 4.18); indol halkasında bulunan NH gerilme pikleri  $3312\text{ cm}^{-1}$ 'de, aromatik CH gerilme pikleri  $2928\text{ cm}^{-1}$ 'de, C=C gerilme pikleri 1603 ve C=N gerilme pikleri  $1567\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmektedir.  $1300\text{ cm}^{-1}$ 'de C=S piki tespit edilmiştir.

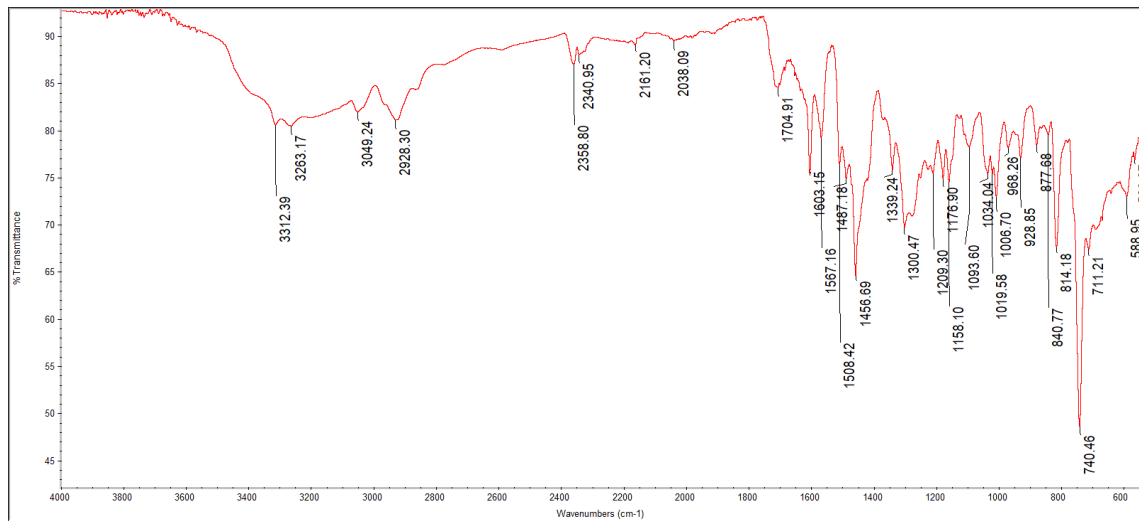




Şekil 4.16. (9) numaralı bileşiğin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu



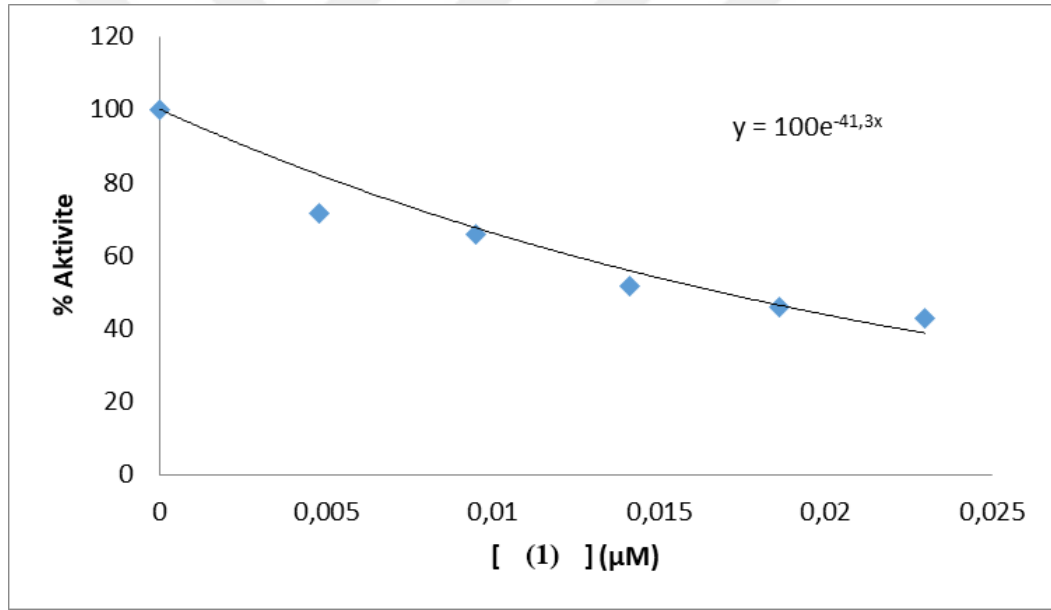
Şekil 4.17. (9) numaralı bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



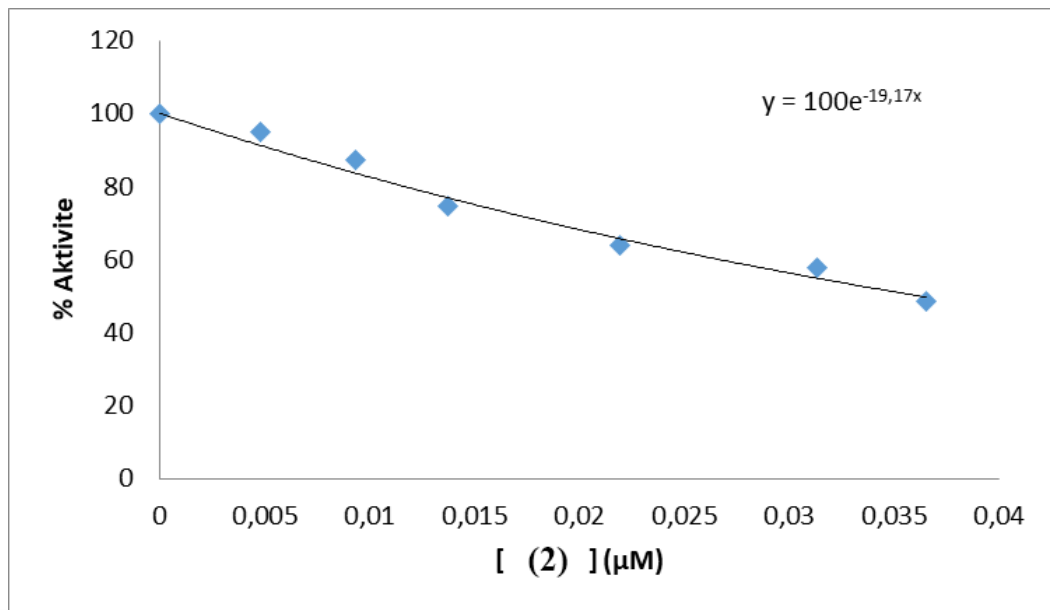
Şekil 4.18. (9) numaralı bileşiğin FT-IR spektrumu

#### 4.2.İnhibitörler için IC<sub>50</sub> değerlerinin belirlenmesine ait çalışma sonuçları

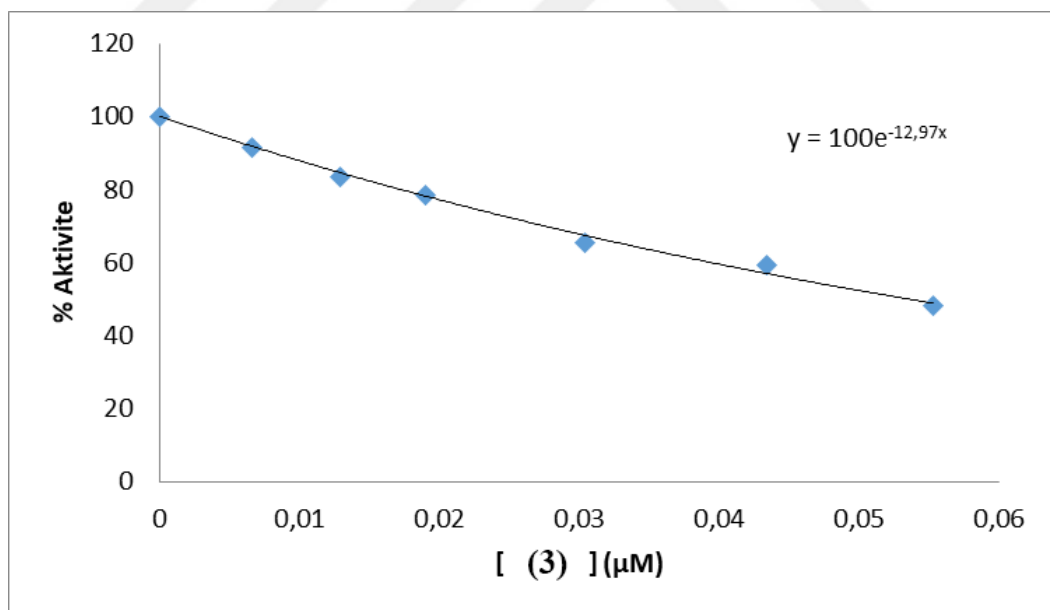
Tez kapsamında hedef molekül olarak sentezlenen bileşik türevlerinin farklı konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanarak insan karbonik anhidraz I ve II izoenzim aktiviteleri üzerine etkileri araştırıldı. İnhibisyon etkisi gösteren türevler için esteraz aktivitesi metodu ile çalışılan beş farklı inhibitör konsantrasyonuna karşı % aktivite grafikleri şekil 4.19-4.31’de gösterilmiştir.



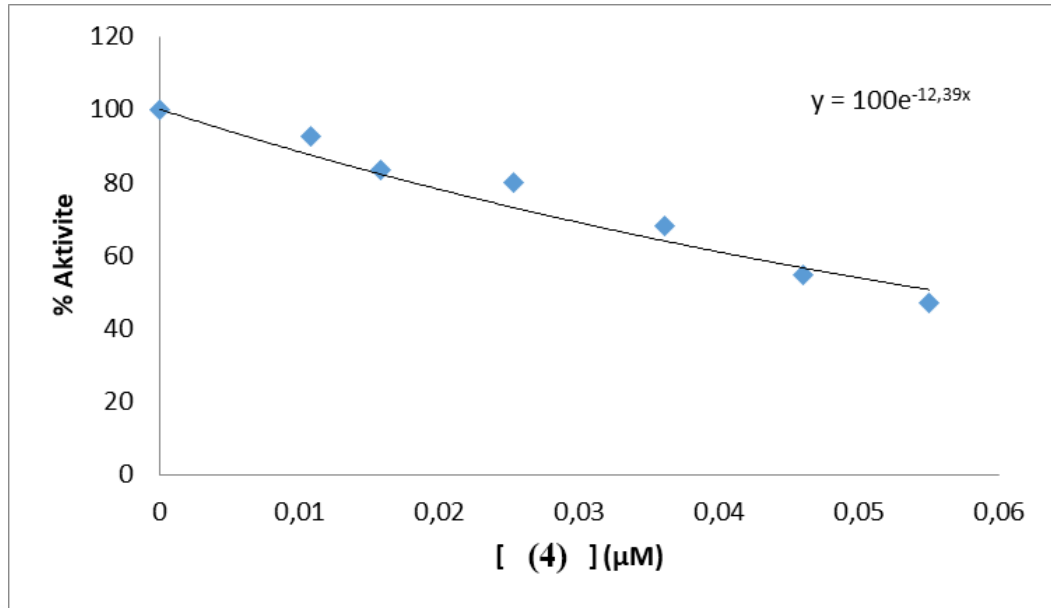
Şekil 4.19. hCA I için Aktivite (%) - [(1)] grafiği



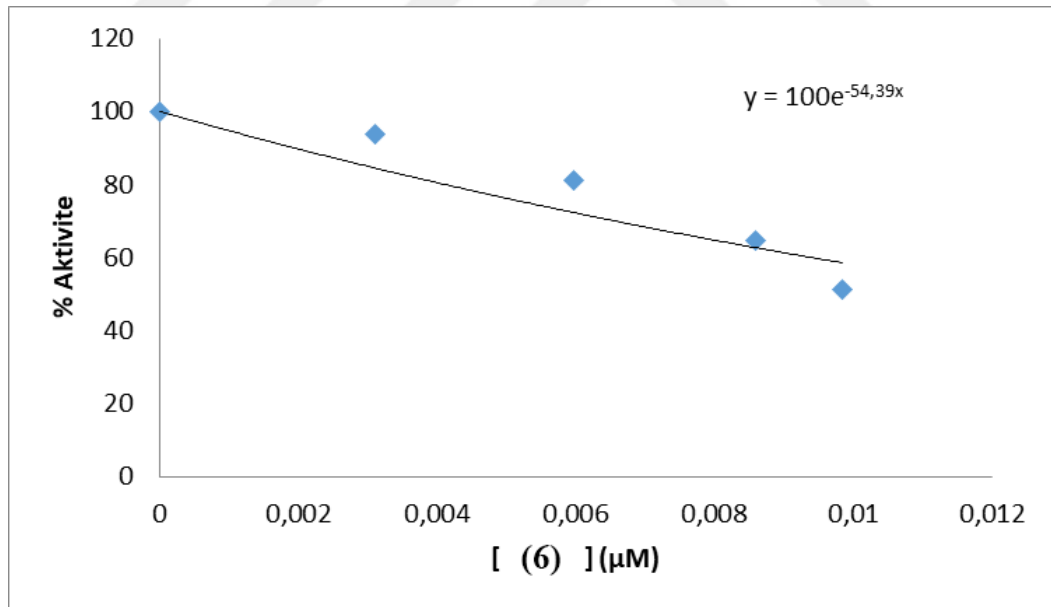
Şekil 4.20. hCA I için Aktivite (%) - [(2)] grafiği



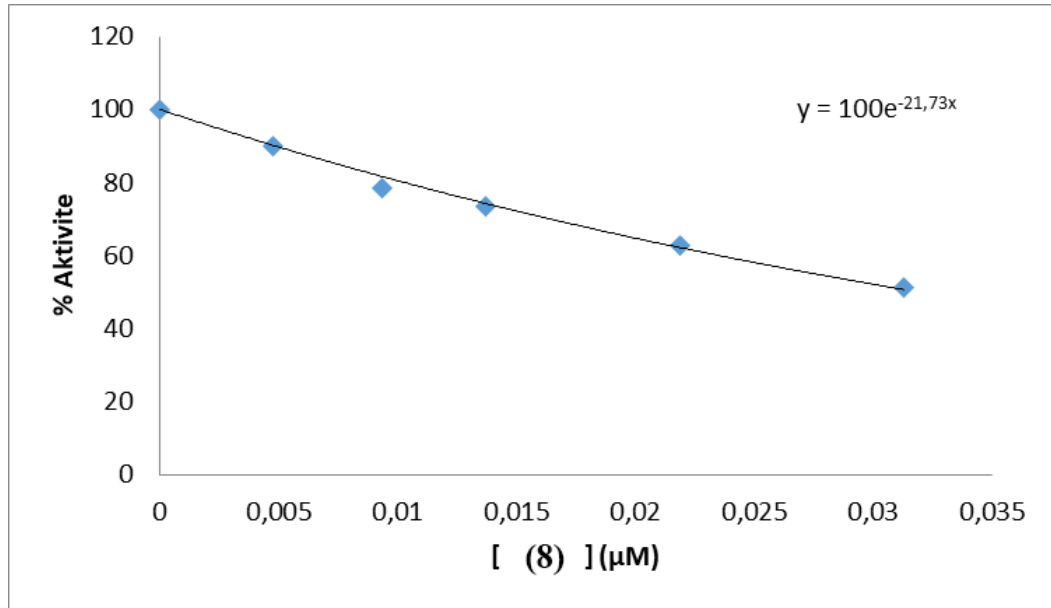
Şekil 4.21. hCA I için Aktivite (%) - [(3)] grafiği



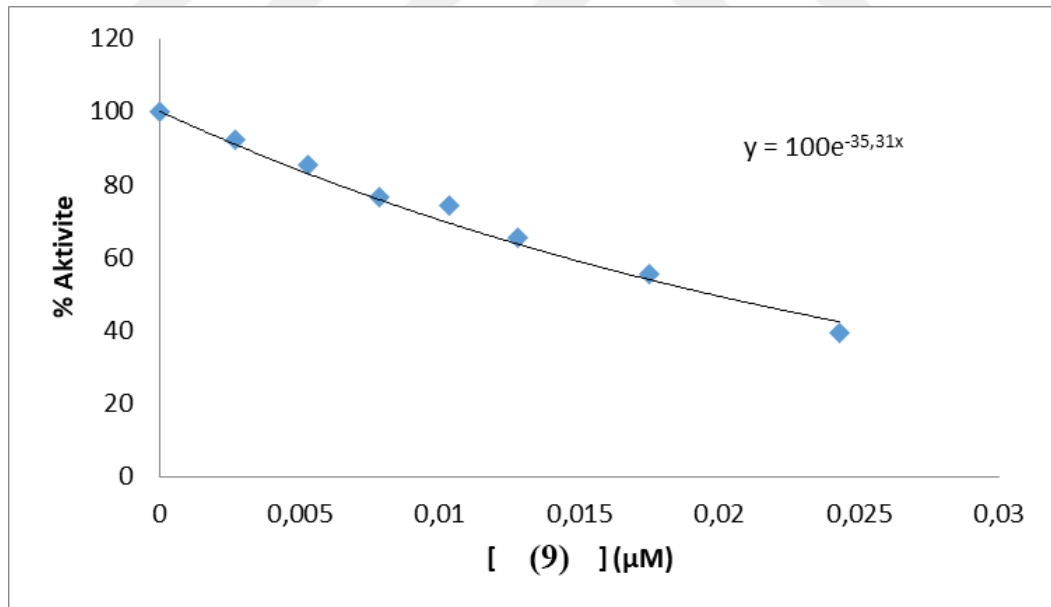
Şekil 4.22. hCA I için Aktivite (%) - [(4)] grafiği



Şekil 4.23. hCA I için Aktivite (%) - [(6)] grafiği

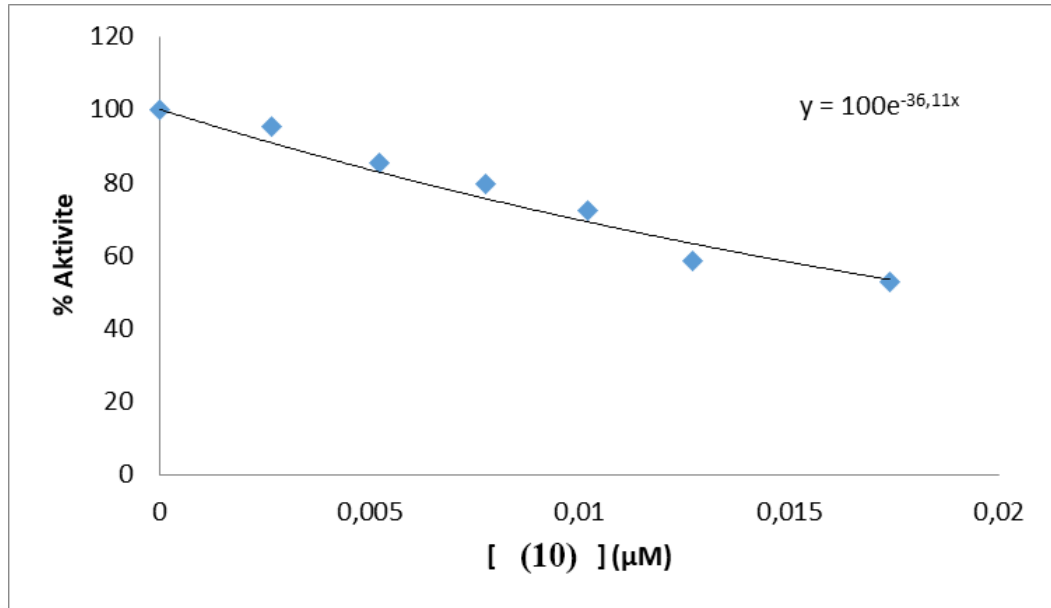


Şekil 4.24. hCA I için Aktivite (%) -  $[(8)]$  grafiği

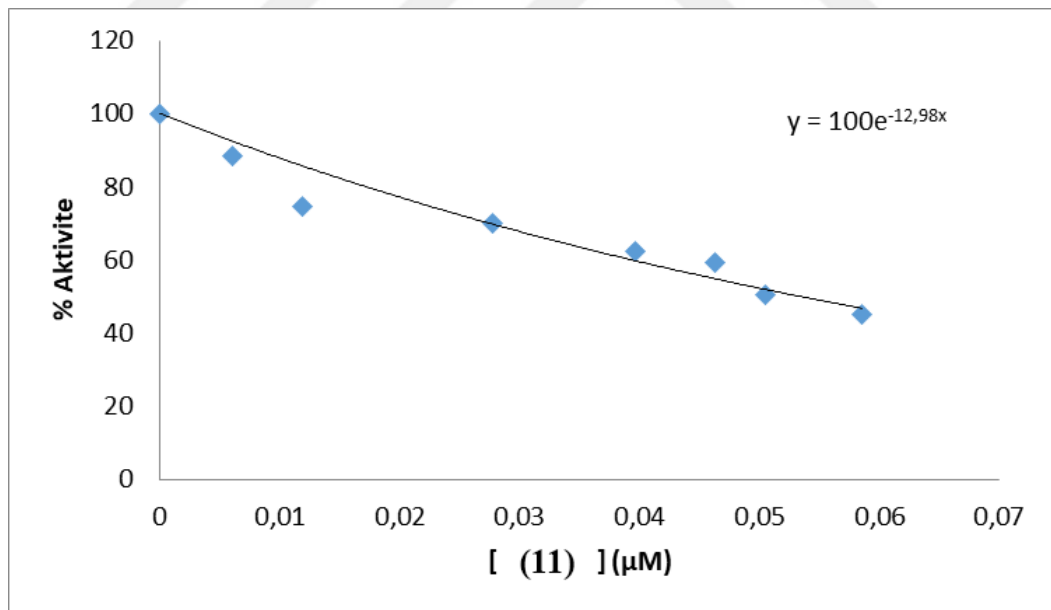


Şekil 4.25. hCA I için Aktivite (%) -  $[(9)]$  grafiği

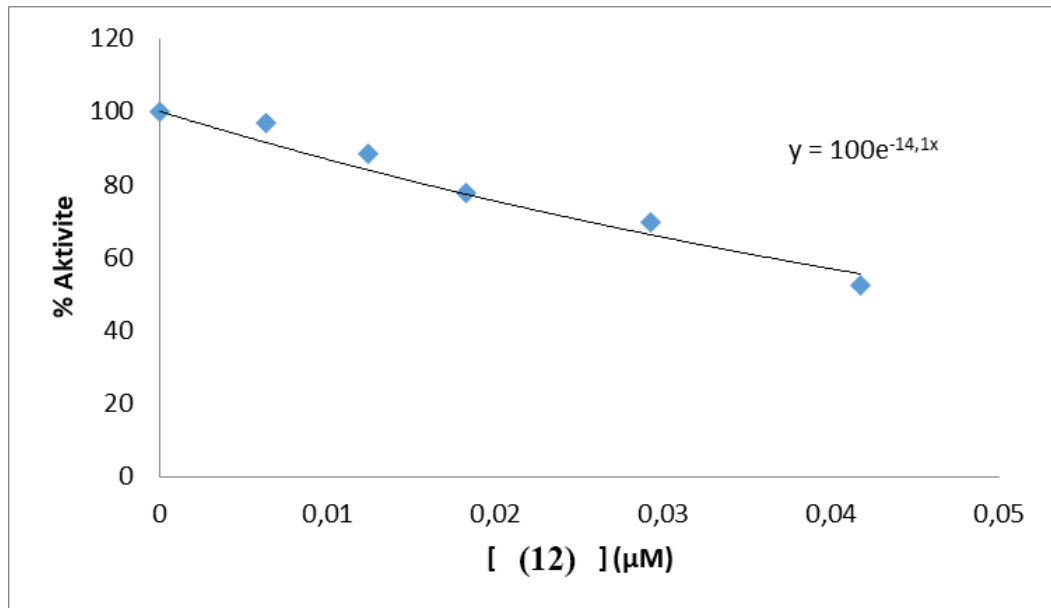




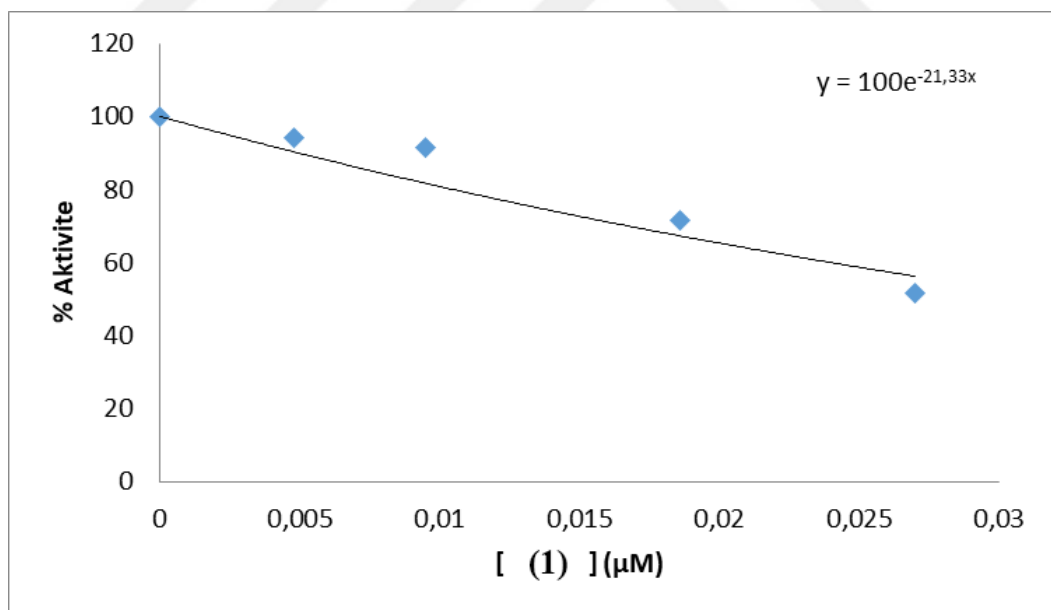
Şekil 4.26. hCA I için Aktivite (%) -  $[(10)]$  grafiği



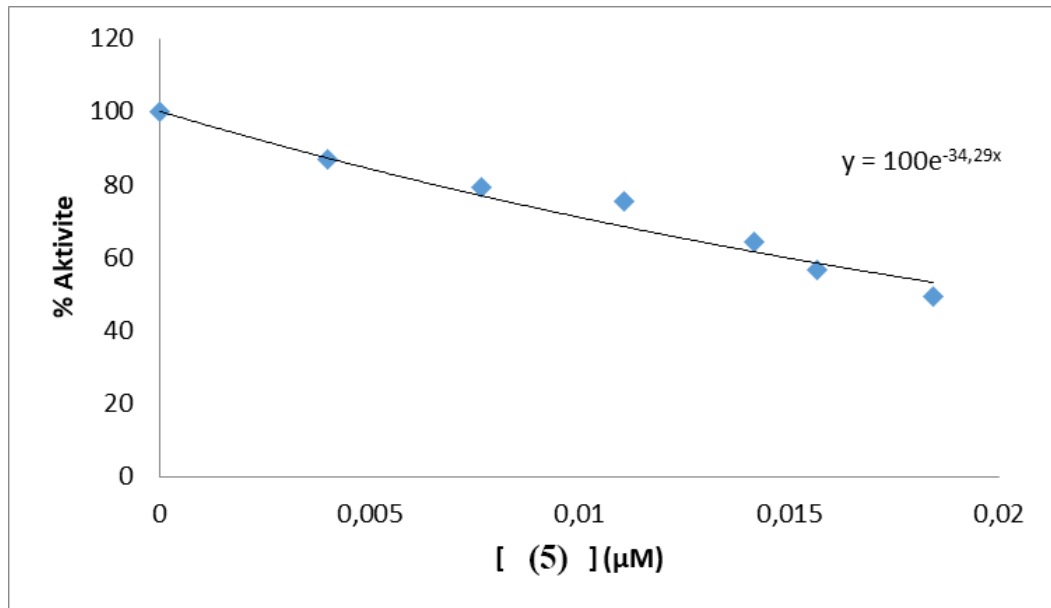
Şekil 4.27. hCA I için Aktivite (%) -  $[(11)]$  grafiği



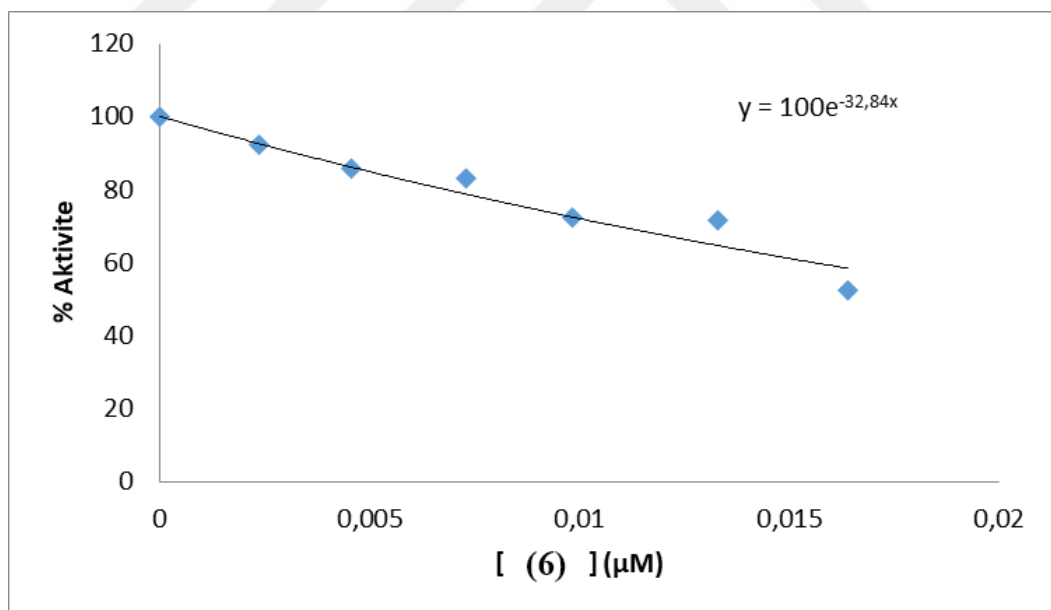
Şekil 4.28. hCA I için Aktivite (%)-[ (12) ] grafiği



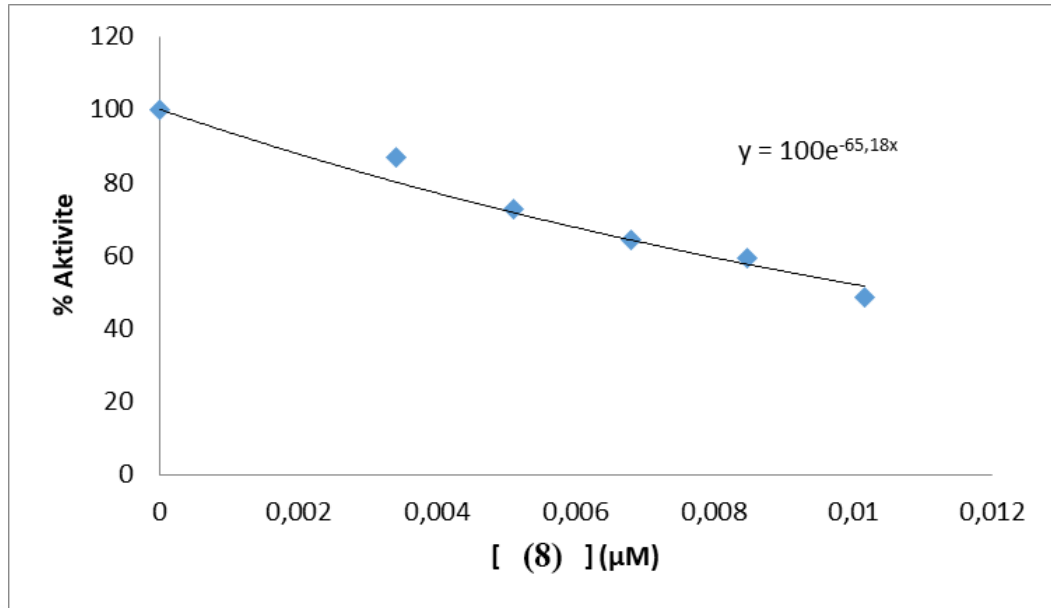
Şekil 4.29. hCA II için Aktivite (%)-[ (1) ] grafiği



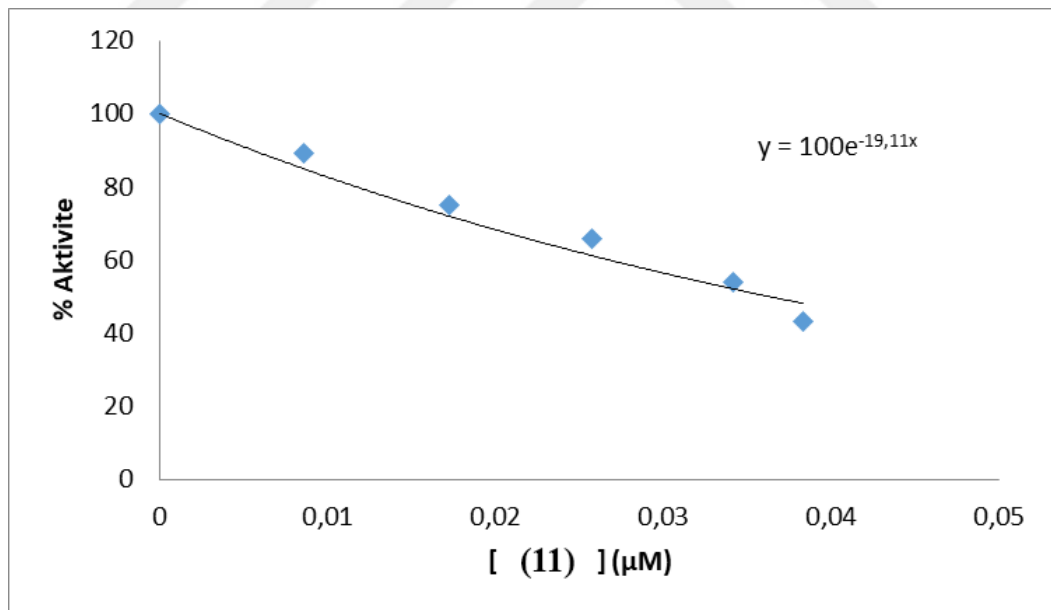
Şekil 4.30. hCA II için Aktivite (%)-[ (5) ] grafiği



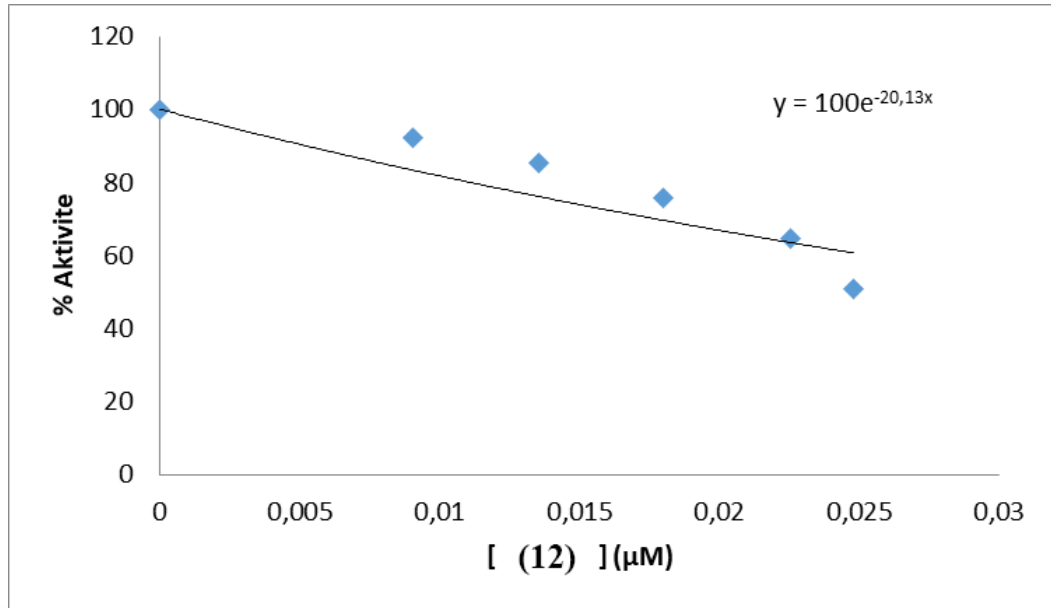
Şekil 4.31. hCA II için Aktivite (%)-[ (6) ] grafiği



Şekil 4.32. hCA II için Aktivite (%) - [(8)] grafiği



Şekil 4.33. hCA II için Aktivite (%) - [(11)] grafiği



Şekil 4.34. hCA II için Aktivite (%) - [(12)] grafiği

Eğrilerin denklemleri kullanılarak  $I_{50}$  değerleri hesaplandı ve tüm verilerin daha iyi karşılaştırılabilmesi için bu değerler Çizelge 2’de gösterildi.

Çizelge 5. Sentezlenen bileşiklerin hCA I ve hCA II üzerindeki inhibisyon değerleri

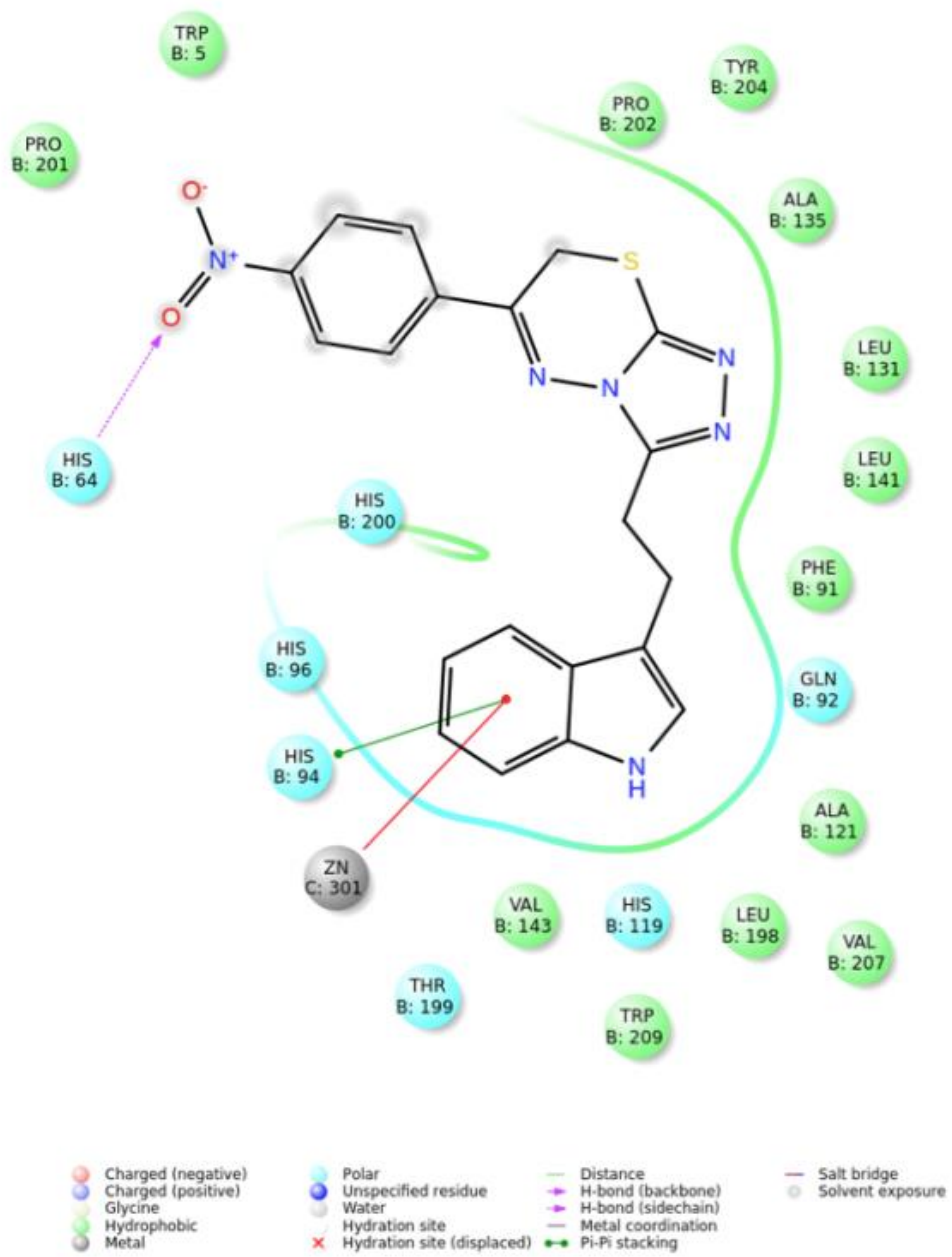
Bileşik	$IC_{50}$ (µM)	
	hCA I	hCA II
(1)	0,06178	0,03246
(2)	0,03616	-
(3)	0,05344	-
(4)	0,05594	-
(5)	-	0,02021
(6)	0,01277	0,02110
(7)	-	-
(8)	0,03190	0,01063
(9)	0,01963	-
(10)	0,01919	-
(11)	0,05540	0,03627
(12)	0,04892	0,03443
AZA	0,01262	0,01208

### 4.3.Moleküler Docking Çalışmasına ait Bulgular

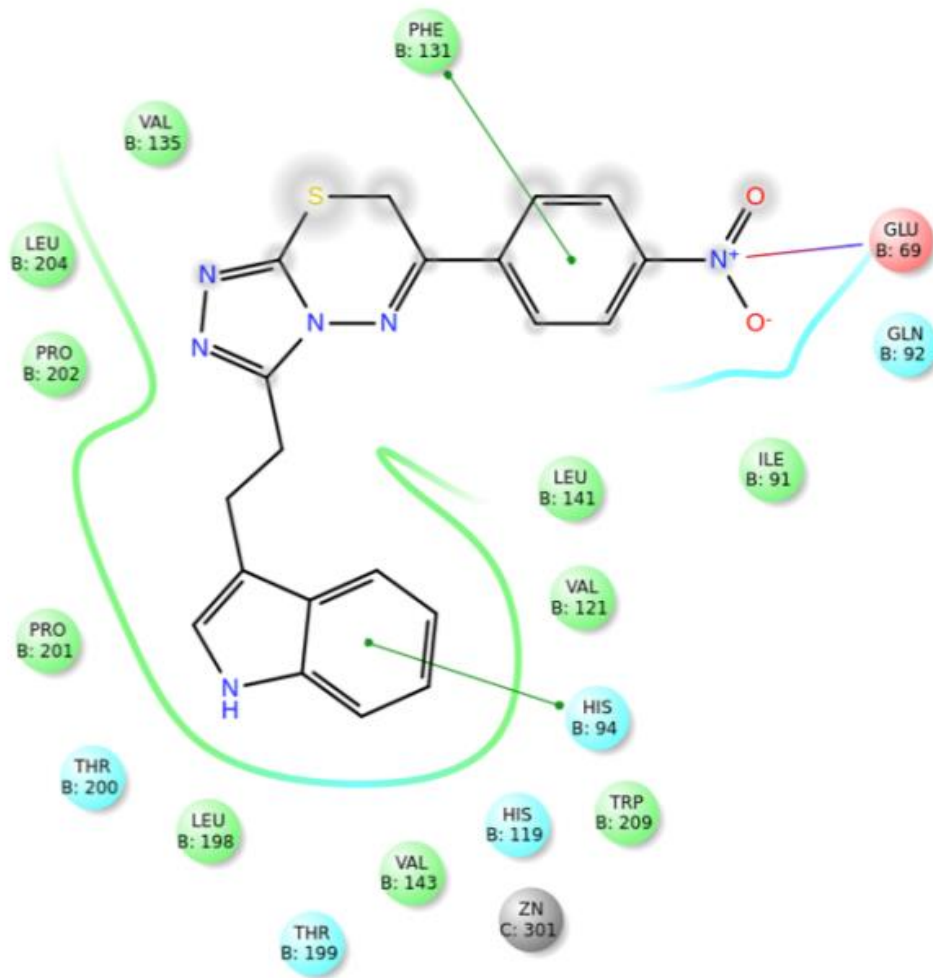
Docking; reseptör ve ligand moleküllerinin en iyi eşleşmesini bulmak amacıyla bilgisayarlı madde dizaynı için kullanılan bir terimdir. Ligand molekülü enzim ile bir araya geldiğinde enzimin aktif bölgesinde uygun şekilde yerleşmeye çalışır. Bilgisayar her adımda farklı açı ve pozisyonlar deneyerek en düşük enerjili hali bulmaya çalışır (Varnalı, 2012). Karbonik anhidraz enzimini inhibe edebilecek yeni moleküllerin sentezinde maliyet ve iş gücünü azaltmak için sentez çalışmasının öncesinde bu metottan faydalanılarak teorik moleküler docking çalışması Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Bölümünde gerçekleştirildi. Sentezlenecek ligand molekülleri ile hedef insan karbonik anhidraz enzim izoformlarına karşı bağlanma enerjileri hesaplandı. Hesaplanan teorik değerler aşağıda çizelge halinde verildi. Burada ligand ile protein molekülü arasında bağlanma enerjisinin düşük olması, daha kolay bağlanma meydana gelebileceğini gösterdiği için hedef izoformlar ile en iyi etkileşimin (7) molekülünde olacağı görülmektedir. Şekil 4.35-4.36'da (7) numaralı bileşiğin hCA I ve hCA II izoformları ile etkileşimi gösterilmiştir.

**Çizelge 6.** Sentezlenen bileşiklerin hCA I ve hCA II izoenzimlerine karşı olası bağlanma enerjileri

Bileşik	hCA I (kcal/mol)	hCA II (kcal/mol)
(1)	-4.56	-5.10
(2)	-6.60	-6.62
(3)	-4.91	-5.58
(4)	-5.96	-6.87
(5)	-6.24	-6.86
(6)	-6.60	-6.79
(7)	-6.87	-7.04
(8)	-5.40	-5.91
(9)	-6.25	-6.69
(10)	-6.04	-6.40
(11)	-6.06	-6.25
(12)	-6.22	-6.60



Şekil 4.35. (7) numaralı bileşik ve hCA I izoenzimi (5e2m) Docklama grafiği



Şekil 4.36. (7) numaralı bileşik ve hCA II izoenzimi (4xe1) Docklama grafiği



## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada indol ve triazol halkalarının çok yönlü yapılarından dolayı karbonik anhidraz enzimine inhibisyon özelliği gösterebileceği ihtimali düşünülerek, indol-3-propiyonik asit ile tiyokarbohidrazit kondenzasyon reaksiyonundan 5-(2-(indol-3-il)etil)-4-amino-1,2,4-triazol-3-tiyol molekülünün sentezlenmesi ve farklı schiff bazı, tiyadiazol, tiyadiazin ve tiyoeter türevlerinin elde edilmesi amaçlandı. Bu çalışmada sentezlenen (1) numaralı bileşik literatüre göre elde edildi (Sevaille ve ark., 2017). Diğer bileşikler ((2)-(12)) benzer çalışmalardan esinlenilerek orijinal olarak sentezlendi (Aggarwal ve ark., 2011).

Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR teknikleri ile aydınlatıldı ve detaylı bilgiler araştırma sonuçları kısmında sunuldu. Elde edilen bileşiklerin karbonik anhidraz inhibisyon aktiviteleri hCA I ve hCA II izoenzimleri üzerinde esteraz aktivitesine bakılarak test edilmiştir ve sonuçlar Çizelge 2’de verilmiştir.

Bilgisayar ile yapılan ön çalışma sonuçları nitro grubuna sahip (7) numaralı triazol-tiyadiazin türevi bileşiğin en yüksek aktiviteyi göstereceğini ortaya koymuştur. Ancak literatür bilgileri nitro grubunun sitozolik karbonik anhidraz izoenzimlerinin aktif bölgesine tam olarak uyum sağlamadığını, transmembran izoformlarla uyumlu olduğunu göstermiştir (Nocentini ve ark., 2016). Bu sebeple brom içeren (6) numaralı triazol-tiyadiazin türevi bileşik sitozolik hCAI’e daha kolay tutunmakta ve 0,012 µM ile en yüksek aktiviteyi göstermektedir.

Sentezlenen bileşiklerden (8) numaralı bileşik, hCA II’ye karşı en yüksek inhibisyon etkisini 0,010 µM ile göstermektedir. Bu sonuç Supuran’ın (2004) literatüründe belirttiği gibi, inhibitör moleküllerinde bulunan karbonil grubu oksijeninin, hCA II enziminin Gln 92 rezidüsünün amit azotuna bağlı hidrojenler ile güçlü hidrojen bağı oluşturarak enzim-substrat etkileşimini engellediği için ortaya çıkmaktadır (Supuran ve ark., 2004).

Yaptığımız literatür araştırmalarında, karbonik anhidraz enzim inhibisyon çalışmalarında, tiyadiazin halkasının kullanıldığı çalışmalara rastlanmamıştır. Bu yüzden mevcut beşli halka olan tiyadiazol halkası çalışmalarını ile çalışmamızda yer alan tiyadiazin halkasının enzim ihibisyonu kıyaslanmış ve tiyadiazin halkasının inhibisyon etkinliğinin yüksek olduğu bulunmuştur.

Tez kapsamında sentezlenen ana yapıların karbonik anhidraz enzimini inhibe etme mekanizması hakkında yaptığımız literatür araştırmalarında, indol halkasının hacimli yapısından dolayı enzimin aktif bölgesi ile etkileşim göstermese de yapısında bulunan -NH grubu ile enzimin Glu 69 rezidüsü ile hidrojen bağı yaparak ligand-reseptör kompleksinin kararlı hale gelmesine yardımcı olduğu görülmektedir (Imran ve ark., 2015). 1,2,4-Triazol molekülünün inhibisyon mekanizması hakkında yaptığımız araştırmalarda ise 4 numaralı azot atomu ile karbonik anhidraz enziminin çinko atomunun bozuk tetrahedral yapıda bağılandığı, su/hidroksil iyonu ile yer değıştirmiş durumda olan triazol molekülünün Thr-200 'ün Oγ 'i ve Thr-199'un amit azotu ile de eğilmiş hidrojen bağıları yaptığı belirtilmiştir. 1,2,4-triazol molekülü çinkoya bağılı su molekülünün yanında, derin su molekülerinin de (Wat-338 ve diğer iki su molekülü) yer değıştirmesine sebep olmaktadır (Supuran ve ark., 2003). Sentezlediğimiz inhibitör molekülleri ((**1**)-(12)), bikarbonat anyonunun bağılanacağı yeri işgal ettiğı için, inhibisyon türünün yarışmalı inhibisyon olduğu söylenebilir (Mangani ve Liljas, 1993). Bu konunun daha açıklayıcı olması için enzim kinetik çalışmaları gerçekleştirilebilir ve inhibisyon mekanizması aydınlatılabilir.

Bu çalışmadan elde edilen bulgu ve deneyimler, karbonik anhidraz enzimini inhibe edebilecek yeni ve farklı madde türevlerinin elde edilebileceğini ortaya koymuştur. Sentezlediğimiz bileşiklerin karbonik anhidraz enziminin diğer izoformlarına karşı inhibisyon etkileri incelenebilir.

Günümüzde, karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek tedavi edilebilen hastalıkların ilacı olarak asetazolamit gibi sülfonamit türevi bileşikler kullanılmaktadır. İzoform seçiciliğı düşük olan bu tür inhibitörler hedef olmayan diğer izoformları da inhibe ederek bir takım yan etkilere yol açmaktadır. Aynı zamanda nüfusun kayda değer bir kısmında sülfalalerjisi olduğı için, bu tür ilaçlar ile tedavi edilemezler (Lomelino ve ark., 2016). Sülfonamit türevi olmayan sentezlediğimiz bileşiklerin, birçok hastalığın tedavisi için ilaç olarak kullanılacak yeni yapıların elde edilebilmesine ışık tutacağı düşünölmektedir.

**KAYNAKLAR**

- Abood Aday, H., 2013, Synthesis and Characterization of the Triazole Derived from Thiosemicarbazide, 4-Amino-5-Phenyl-4H-1,2,4-Triazole-3-Thiol and Their Copper(II) and Nickel(II) Complexes, *Engineering And Technology Journal*, 31 (2), 216-221.
- Adil Salih, N. and Abd El-Latif Ibraheem, H., 2008, A New Derivatives of Benzodiazepine, Imidazole, Isatin, Maleimide, Pyrimidine and 1,2,4-Triazole: Synthesis and Characterization, *Baghdad Science Journal*, 5 (2), 305-312.
- Aggarwal, N., Kumar, R., Dureja, P. and Khurana, J., 2011, Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis of novel nalidixic acid based 1, 2, 4-triazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (9), 4089-4099.
- Al-Majidi, S. M. and Saeed, Z. S., 2013, Synthesis and Characterization of Some New 1, 2, 3-Triazole, Amic Acids, Imides, and Isoimides from Ethyl-p-aminobenzoate and Study Their Biological Activity, *Al-Nahrain Journal of Science*, 16 (2), 59-69.
- Askar, F. W., Hassan, H. A. and Jinzeel, N. A., 2013, Synthesis of Some Heterocyclic Compounds Derived from 2-Mercapto Benzoxazole, *Baghdad Science Journal*, 10, 766-778.
- Awadallah, F. M., Bua, S., Mahmoud, W. R., Nada, H. H., Nocentini, A. and Supuran, C. T., 2018, Inhibition studies on a panel of human carbonic anhydrases with N 1-substituted secondary sulfonamides incorporating thiazolinone or imidazolone-indole tails, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 33 (1), 629-638.
- Balasubramanian, M., Keay, J. G., Scriven, E. F. and Shobana, N., 1994, Approaches to the Synthesis of 1-Substituted 1,2,4-Triazoles, *Heterocycles*, 37 (3), 1951-1975 .
- Barden, T. C., 2010, Indoles: industrial, agricultural and over-the-counter uses, In: *Heterocyclic Scaffolds II*, Eds: Springer, p. 31-46.
- Bulut, N., Kocyigit, U. M., Gecibesler, I. H., Dastan, T., Karci, H., Taslimi, P., Durna Dastan, S., Gulcin, I. and Cetin, A., 2018, Synthesis of some novel pyridine compounds containing bis-1, 2, 4-triazole/thiosemicarbazide moiety and investigation of their antioxidant properties, carbonic anhydrase, and acetylcholinesterase enzymes inhibition profiles, *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 32 (1).

- Bulut, V. N., Duran, C., Gundogdu, A., Soylak, M., Yildirim, N. and Tufekci, M., 2010, A triazole derivative as a new acid-base indicator, *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 24 (3), 457-460.
- Cabiscol, E. and Levine, R. L., 1996, The phosphatase activity of carbonic anhydrase III is reversibly regulated by glutathiolation, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93 (9), 4170-4174.
- Cassani, S., Kovarich, S., Papa, E., Roy, P. P., van der Wal, L. and Gramatica, P., 2013, Daphnia and fish toxicity of (benzo) triazoles: Validated QSAR models, and interspecies quantitative activity–activity modelling, *Journal of hazardous materials*, 258, 50-60.
- Chawla, A. and Kaur, P., 2013, Microwave Synthesis as a Part of Green Chemistry for the Synthesis of Novel 1, 2, 4-Triazole Derivatives, *International research journal of pharmacy*, 4 (1). 49-72.
- Cheeseright, T. J., Holm, M., Lehmann, F., Luik, S., Gottert, M., Melville, J. L. and Laufer, S., 2009, Novel Lead Structures for p38 MAP Kinase via FieldScreen Virtual Screening, *Journal of Medicinal Chemistry*, 52 (14), 4200-4209.
- Chegwidden, W., Edwards, Y. and Carter, N., 2000, The Carbonic Anhydrases-New Horizons. Molecular Bases of Inherited Disease (Scriver, CR, Beaudet, AL, Sly, WS, and Valle, D., eds) 2165–2204, *McGraw-Hill*, Inc., New York.
- Eicher, T., 2013, Chemistry of Heterocycles : Structures, Reactions, Synthesis, and Applications 3rd, Completely Revised and Enlarged Edition, p.209.
- Ekinci, D., 2006, Fare genomunda bulunan karbonik anhidraz izoenzim ve karboksilaz enzim genlerinin cDNA'larının üretilmesi, antisens mRNA sentezi ve in situ hibridizasyonu ile gen ekspresyon analizi, Yüksek Lisans Tezi, *Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*.
- Ekinci, D., Fidan, İ., Durdagi, S., Kaban, Ş. and Supuran, C. T., 2013, Kinetic and in silico analysis of thiazolidin-based inhibitors of  $\alpha$ -carbonic anhydrase isoenzymes, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 28 (2), 370-374.
- Engberg, P., Millqvist, E., Pohl, G. and Lindskog, S., 1985, Purification and some properties of carbonic anhydrase from bovine skeletal muscle, *Archives of biochemistry and biophysics*, 241 (2), 628-638.

- Er, J. C., Tang, M. K., Chia, C. G., Liew, H., Vendrell, M. and Chang, Y.-T., 2013, MegaStokes BODIPY-triazoles as environmentally sensitive turn-on fluorescent dyes, *Chemical Science*, 4 (5), 2168-2176.
- Friedman, M. R., Toyne, K. J., Goodby, J. W. and Hird, M., 2001, The synthesis and transition temperatures of 2-(4-alkyl-and 4-alkoxy-phenyl)-5-cyano-1-benzofurans and related diaryl-1-benzofurans—an assessment of how deviations from linearity and conformational effects in a core unit affect mesogenicity, *Journal of Materials Chemistry*, 11 (11), 2759-2772.
- Goerdeler, J., Ohm, J. and Tegmeyer, O., 1956, Darstellung und Eigenschaften des 1.2.4-und des 1.3.4-Thiodiazols, *Chemische Berichte*, 89 (6), 1534-1543.
- Gowda, J., Khader, A., Kalluraya, B., Shree, P. and Shabaraya, A., 2011, Synthesis, characterization and pharmacological activity of 4-[[1-substituted aminomethyl-4-arylideneamino-5-sulfanyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl] methyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-ones, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (9), 4100-4106.
- Göçer, H., 2014, Sinefrin ve Fenilefrin: Aantioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesi ve İnsan Karbonik Anhidraz İzoenzimleri (hCA I ve hCA II) ile Asetilkolin Esteraz Enzimi Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*.
- Gul, H. I., Kucukoglu, K., Yamali, C., Bilginer, S., Yuca, H., Ozturk, I., Taslimi, P., Gulcin, I. and Supuran, C. T., 2016, Synthesis of 4-(2-substituted hydrazinyl) benzenesulfonamides and their carbonic anhydrase inhibitory effects, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 31 (4), 568-573.
- Gupta, A., Mishra, P., Kashaw, S., Jatav, V. and Stables, J., 2008, Synthesis of 3-aryl amino/amino-4-aryl-5-imino-D2-1,2,4-thiadiazoline and evaluated for anticonvulsant activity, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (4), 749-754.
- Hafez, H., Hegab, M., Ahmed-Farag, I. and El-Gazzar, A., 2008, A facile regioselective synthesis of novel spiro-thioxanthene and spiro-xanthene-9', 2-[1,3,4]thiadiazole derivatives as potential analgesic and anti-inflammatory agents, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 18 (16), 4538-4543.
- Haggam, R. A., 2016, Synthesis and cyclization of some 1,2-bis-(4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)-ethane derivatives under conventional and microwave

- conditions: antimicrobial activity, *Research on Chemical Intermediates*, 42 (10), 7313-7328.
- Hasan, A., Thomas, N. F. and Gopil, S., 2011, Synthesis, characterization and antifungal evaluation of 5-substituted-4-amino-1, 2, 4-triazole-3-thioesters, *Molecules*, 16 (2), 1297-1309.
- Hasui, T., Matsunaga, N., Ora, T., Ohyabu, N., Nishigaki, N., Imura, Y., Igata, Y., Matsui, H., Motoyaji, T. and Tanaka, T., 2011, Identification of benzoxazin-3-one derivatives as novel, potent, and selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists, *Journal of medicinal chemistry*, 54 (24), 8616-8631.
- Hazen, S. A., Waheed, A., Sly, W., LaNoue, K. and Lynch, C., 1996, Differentiation-dependent expression of CA V and the role of carbonic anhydrase isozymes in pyruvate carboxylation in adipocytes, *The FASEB journal*, 10 (4), 481-490.
- Holla, B. S., Akberali, P. and Shivananda, M., 2001, Studies on nitrophenylfuran derivatives: part XII. Synthesis, characterization, antibacterial and antiviral activities of some nitrophenylfurfurylidene-1, 2, 4-triazolo [3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazines, *Il Farmaco*, 56 (12), 919-927.
- Houlihan, W. J., Parrino, V. A. and Uike, Y., 1981, Lithiation of N-(2-alkylphenyl) alkanamides and related compounds. A modified Madelung indole synthesis, *The Journal of Organic Chemistry*, 46 (22), 4511-4515.
- Hu, Y., Li, C.-Y., Wang, X.-M., Yang, Y.-H. and Zhu, H.-L., 2014, 1, 3, 4-Thiadiazole: synthesis, reactions, and applications in medicinal, agricultural, and materials chemistry, *Chemical reviews*, 114 (10), 5572-5610.
- Imran, S., Taha, M., Ismail, N. H., Fayyaz, S., Khan, K. M. and Choudhary, M. I., 2015, Synthesis, biological evaluation, and docking studies of novel thiourea derivatives of bisindolylmethane as carbonic anhydrase II inhibitor, *Bioorganic chemistry*, 62, 83-93.
- Jamkhandi, C. and Disouza, J. I., 2013, Evaluation of antioxidant activity for some benzotriazole substituted with N-phenylacetamide and acetylcarbamic acid derivatives, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5 (2), 249-253.
- Joule, J. A. and Mills, K., 2013, *Heterocyclic Chemistry*, p.19-22.
- Kamel, M. M. and Abdo, N. Y. M., 2014, Synthesis of novel 1, 2, 4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 86, 75-80.

- Kaplancıklı, Z. A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A. and Revial, G., 2008, New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (1), 155-159.
- Khan, I., Ali, S., Hameed, S., Rama, N. H., Hussain, M. T., Wadood, A., Uddin, R., Ul-Haq, Z., Khan, A. and Ali, S., 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 (11), 5200-5207.
- Khalifah, R.G., 1971. Carbon dioxide hydration activity of carbonic anhydrase i stopflow kinetic studies on native human isoenzyme-B and isoenzyme-C. *Journal of Biological Chemistry*, 246 (8), 2561.
- Kharb, R., Sharma, P. C. and Yar, M. S., 2011, Pharmacological significance of triazole scaffold, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 26 (1), 1-21.
- Kolavi, G., Hegde, V., ahmed Khazi, I. and Gadad, P., 2006, Synthesis and evaluation of antitubercular activity of imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] thiadiazole derivatives, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14 (9), 3069-3080.
- Kotelevskii, S. I. and Prezhdo, O. V., 2001, Aromaticity indices revisited: refinement and application to certain five-membered ring heterocycles, *Tetrahedron*, 57 (27), 5715-5729.
- Krungkrai, S. R., Suraveratum, N., Rochanakij, S. and Krungkrai, J., 2001, Characterisation of carbonic anhydrase in Plasmodium falciparum, *International journal for parasitology*, 31 (7), 661-668.
- Lakkis, M. M., Bergenhem, N. C. and Tashian, R. E., 1996, Expression of Mouse Carbonic Anhydrase VII in E. coli and Demonstration of Its CO<sub>2</sub> Hydrase Activity, *Biochemical and biophysical research communications*, 226 (1), 268-272.
- Lee, J.-H. and Lee, J., 2010, Indole as an intercellular signal in microbial communities, *FEMS microbiology reviews*, 34 (4), 426-444.
- Li, J. J., 2009, Reissert indole synthesis, In: Name Reactions, Eds: *Springer*, p. 463-464.
- Lima-Neto, R. G., Cavalcante, N. N., Srivastava, R. M., Mendonça Junior, F. J., Wanderley, A. G., Neves, R. P. ve dos Anjos, J. V., 2012, Synthesis of 1, 2, 3-triazole derivatives and in vitro antifungal evaluation on Candida strains, *Molecules*, 17 (5), 5882-5892.
- Lindskog, S., 1997, Structure and mechanism of carbonic anhydrase, *Pharmacology & therapeutics*, 74 (1), 1-20.

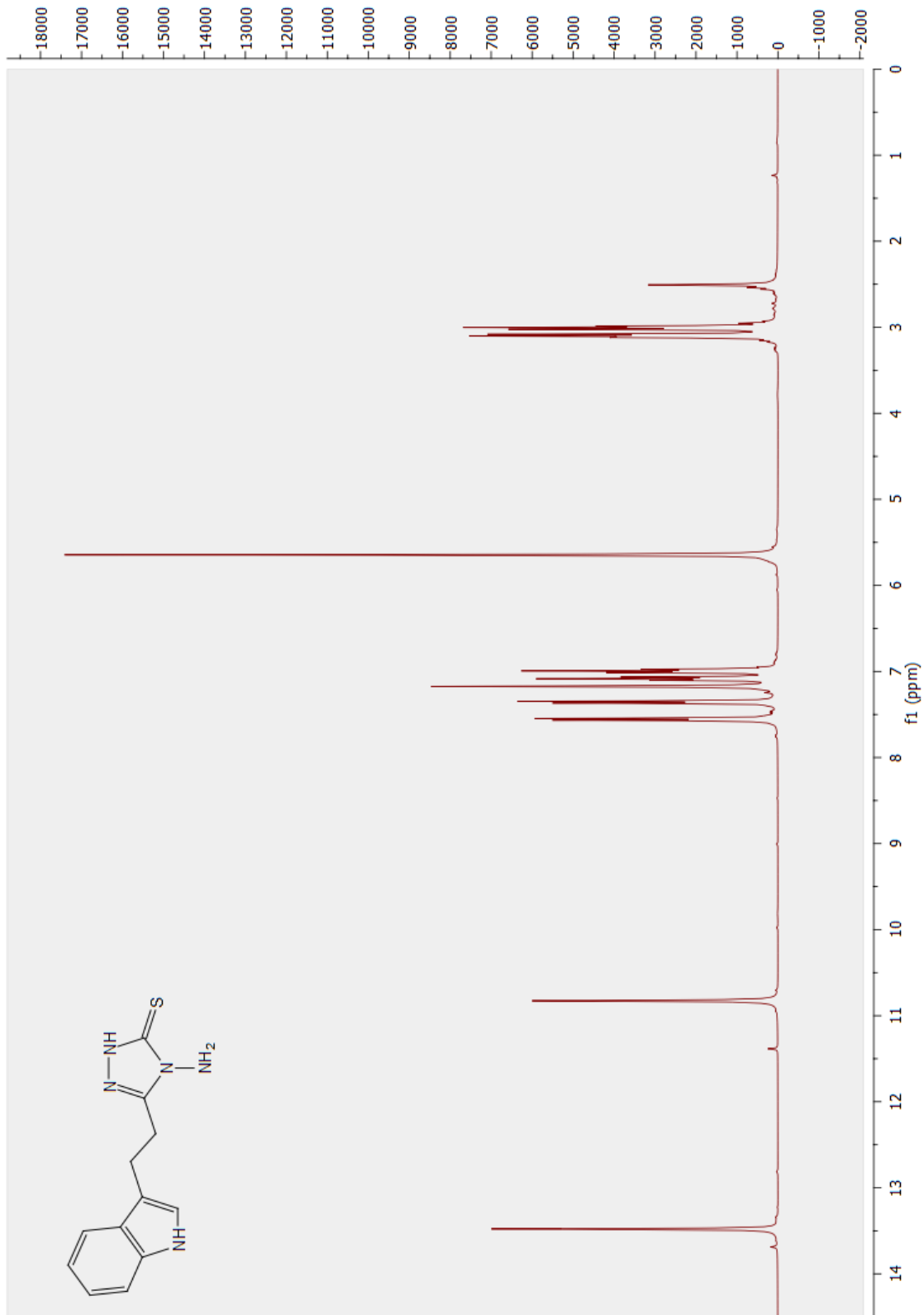
- Lomelino, C. L., Supuran, C. T. and McKenna, R., 2016, Non-classical inhibition of carbonic anhydrase, *International journal of molecular sciences*, 17 (7), 1150.
- Mangani, S. and Liljas, A., 1993, Crystal structure of the complex between human carbonic anhydrase II and the aromatic inhibitor 1, 2, 4-triazole, *Journal of Molecular Biology*, 232 (1), 9-14.
- Mullen, G. B., DeCory, T. R., Mitchell, J. T., Allen, S. D., Kinsolving, C. R. and Georgiev, V. S., 1988, Studies on antifungal agents. 23. Novel substituted 3, 5-diphenyl-3-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-alkylisoxazolidine derivatives, *Journal of medicinal chemistry*, 31 (10), 2008-2014.
- Mullican, M. D., Wilson, M. W., Conner, D. T., Kostlan, C. R., Schrier, D. J. and Dyer, R. D., 1993, Design of 5-(3, 5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1, 3, 4-thiadiazoles, -1, 3, 4-oxadiazoles, and -1, 2, 4-triazoles as orally active, nonulcerogenic antiinflammatory agents, *Journal of medicinal chemistry*, 36 (8), 1090-1099.
- Nocentini, A., Vullo, D., Bartolucci, G. and Supuran, C. T., 2016, N-Nitrosulfonamides: a new chemotype for carbonic anhydrase inhibition, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24 (16), 3612-3617.
- Noolvi, M. N., Patel, H. M., Singh, N., Gadad, A. K., Cameotra, S. S. and Badiger, A., 2011, Synthesis and anticancer evaluation of novel 2-cyclopropylimidazo [2, 1-b][1, 3, 4]-thiadiazole derivatives, *European journal of medicinal chemistry*, 46 (9), 4411-4418.
- Ozimiński, W. P., Dobrowolski, J. C. and Mazurek, A. P., 2003, DFT studies on tautomerism of C5-substituted 1, 2, 3-triazoles, *Journal of molecular structure*, 651, 697-704.
- Özelcanat, Ç., 2008, Yeni Tip Schiff Bazları ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, *Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*.
- Palaska, E., Şahin, G., Kelicen, P., Durlu, N. T. and Altinok, G., 2002, Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1, 3, 4-oxadiazoles, 1, 3, 4-thiadiazoles and 1, 2, 4-triazole-3-thiones, *Il Farmaco*, 57 (2), 101-107.
- Pardeshi, S., Patil, S., Patil, R. and Bobade, V., 2014, Synthesis and Antimicrobial Activities of Some 1, 2, 4-Triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazoles and 1, 2, 4-Triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazines Bearing Bistrifluoromethyl phenyl Moiety, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6 (4), 675-681.

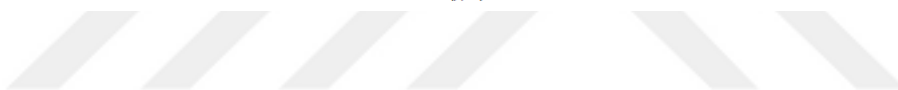
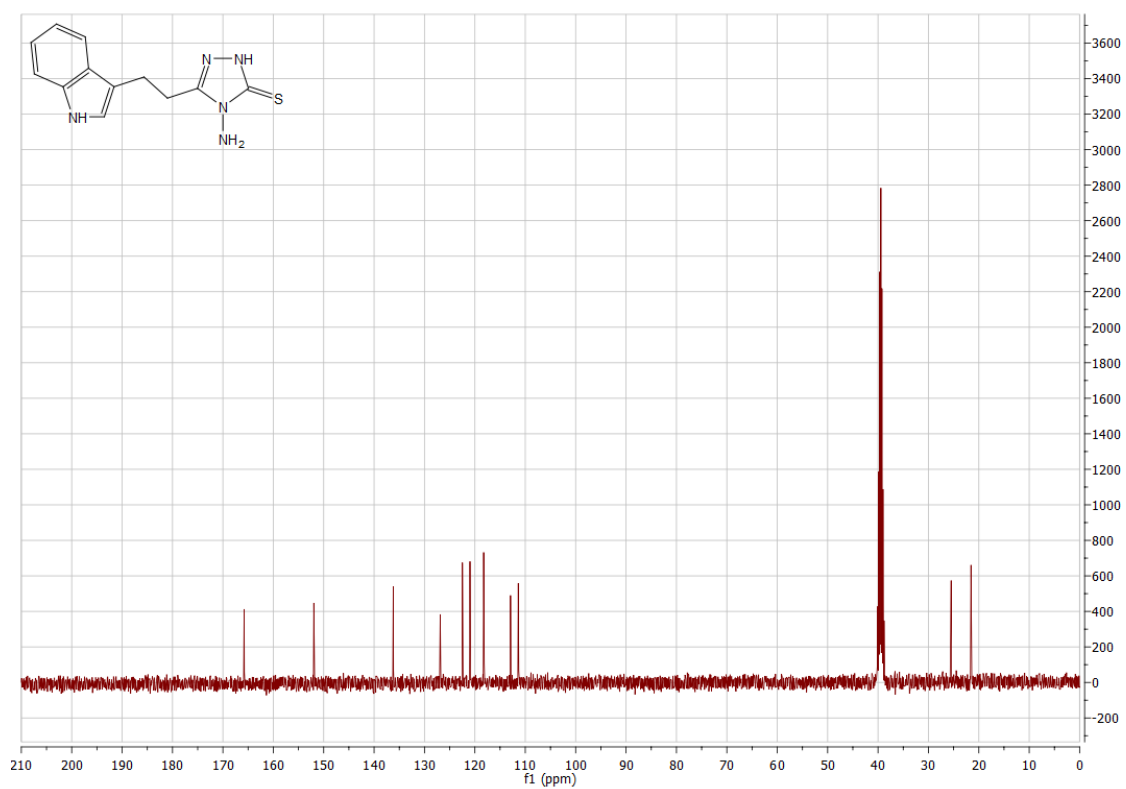


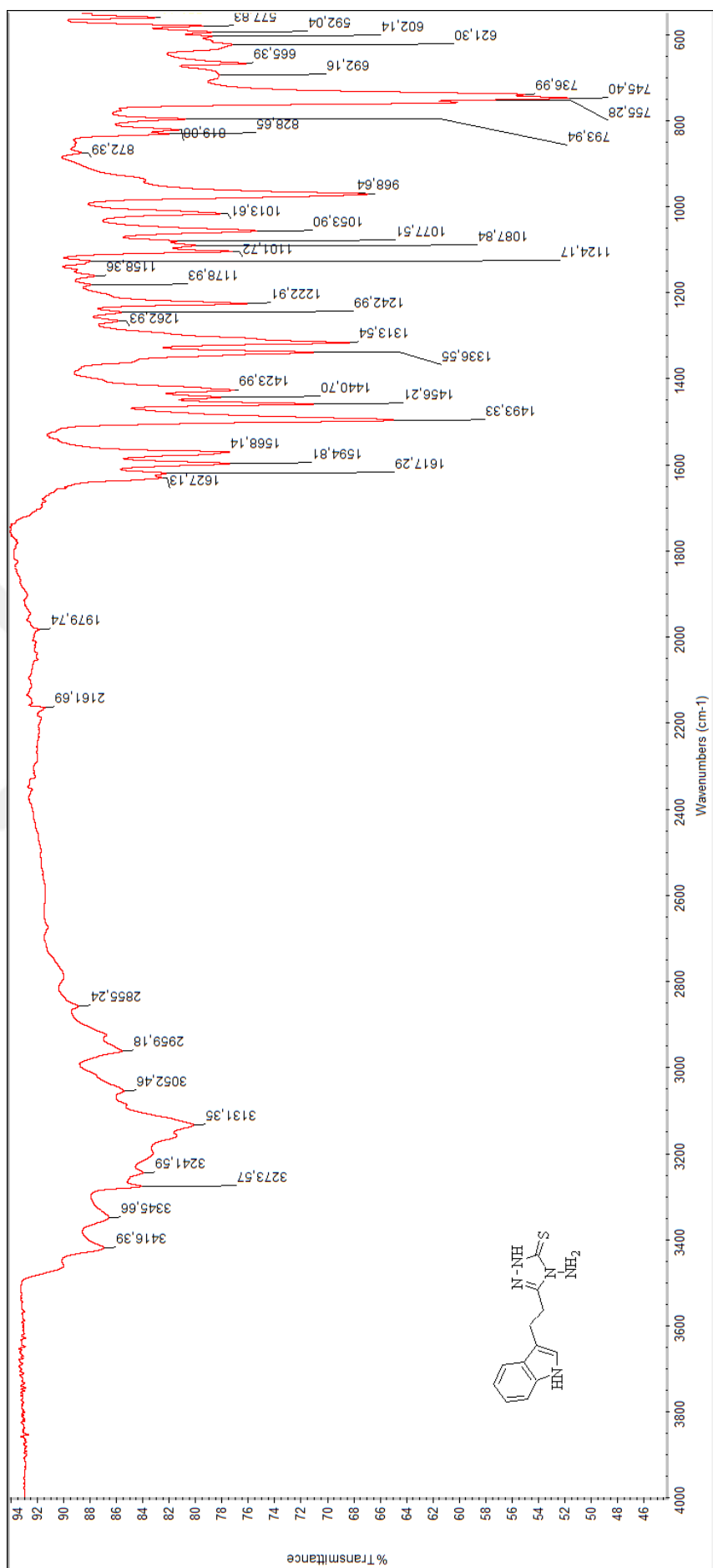
- Patil, V., Guerrant, W., Chen, P. C., Gryder, B., Benicewicz, D. B., Khan, S. I., Tekwani, B. L. and Oyelere, A. K., 2010, Antimalarial and antileishmanial activities of histone deacetylase inhibitors with triazole-linked cap group, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18 (1), 415-425.
- Pfeiffer, P., Breith, E., Lübbe, E. and Tsumaki, T., 1933, Tricyclische orthokondensierte nebenvaleanzringe, *European Journal of Organic Chemistry*, 503 (1), 84-130.
- Pinto, D., Santos, C. M. and Silva, A. M., 2007, Advanced NMR techniques for structural characterization of heterocyclic structures, *Recent Research Developments in Heterocyclic Chemistry*, 37 (661), 397-475.
- Potts, K. T., 1961, The Chemistry of 1,2,4-Triazoles, *Chemical reviews*, 61 (2), 87-127.
- Pozharskii, A. F., Soldatenkov, A. T. and Katritzky, A. R., 1997, Heterocycles in life and society an introduction to heterocyclic chemistry and biochemistry and the role of heterocycles in science, technology, medicine, and agriculture, Chichester; New York, *Wiley*, p.2-4.
- Purohit, D. H., Dodiya, B. L., Ghetiya, R. M., Vekariya, P. B. and Joshi, H. S., 2011, Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 1, 3, 4-Thiadiazoles and 1, 3, 4-Thiadiazines Containing 1, 2, 4-Triazolo Nucleus, *Acta Chimica Slovenica*, 58, 53-59.
- Robinson, B., 1963, The Fischer Indole Synthesis, *Chemical reviews*, 63 (4), 373-401.
- Sah, P., Bidawat, P., Seth, M. and Gharu, C., *Arabian Journal of Chemistry*. 2014, 7, 181.
- Sahin, G., Palaska, E., Kelicen, P., Demirdamar, R. and Altinok, G., 2001, Synthesis of Some New 1-Acylthiosemicarbazides, 1, 3, 4-Oxadiazoles, 1, 3, 4-Thiadiazoles and 1, 2, 4-Triazole-3-thiones and their Anti-inflammatory Activities, *Arzneimittelforschung*, 51 (06), 478-484.
- Sarıgüney, A. B., 2012, Yeni Anyon Seçici Moleküllerin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*.
- Sengupta, A. K. and Garg, M., 2014, Studies on Potential Pesticides-Part XIV: Synthesis and Biological Activities of some new Thiosemicarbazide and Triazole Derivatives, *Defence Science Journal*, 31 (2), 91-96.
- Sevaille, L., Gavara, L., Bebrone, C., De Luca, F., Nauton, L., Achard, M., Mercuri, P., Tanfoni, S., Borgianni, L. and Guyon, C., 2017, 1, 2, 4-Triazole-3-thione Compounds as Inhibitors of Zinc Metallo- $\beta$ -lactamases, *ChemMedChem*, 12 (12), 972-985.

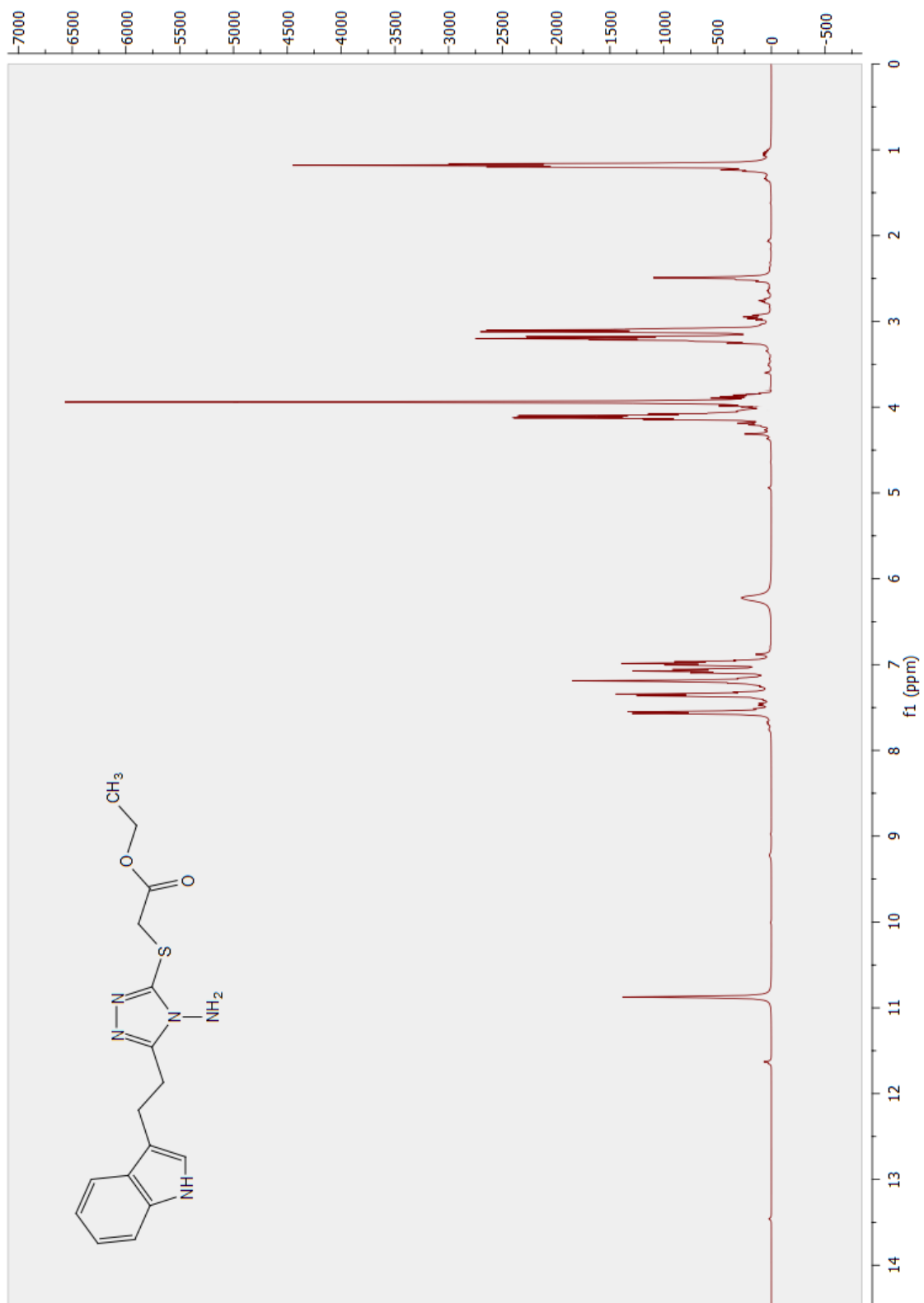
- Singh, A. K. and Kandel, K. R., 2013, Synthesis of Triazole derivative:[4-(benzylideneamino)-5-phenyl-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiol], *Journal of Nepal Chemical Society*, 30, 174-177.
- Siu, J., Baxendale, I. R. and Ley, S. V., 2004, Microwave assisted Leimgruber–Batcho reaction for the preparation of indoles, azaindoles and pyrrolylquinolines, *Organic & biomolecular chemistry*, 2 (2), 160-167.
- Sripriya, S., Subha, C. and Selvaraj, A., 2013, The inhibition chemistry of 2-amino, 5-phenyl 1,3,4-triazole for aluminium in hydrochloric acid solution, *IOSR-Journal of Applied Chemistry*, 6 (2), 25-29.
- Stams, T. and Christianson, D. W., 2000, X-ray crystallographic studies of mammalian carbonic anhydrase isozymes, In: *The Carbonic Anhydrases*, Eds: Springer, p. 159-174.
- Supuran, C. T., Scozzafava, A. and Casini, A., 2003, Carbonic anhydrase inhibitors, *Medicinal research reviews*, 23 (2), 146-189.
- Supuran, C. T., Scozzafava, A. and Conway, J., 2004, Carbonic anhydrase: its inhibitors and activators, *CRC press*, p.7-10.
- Supuran, C. T., 2016, How many carbonic anhydrase inhibition mechanisms exist?, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 31 (3), 345-360.
- Supuran, C. T., 2018, Carbon-versus sulphur-based zinc binding groups for carbonic anhydrase inhibitors?, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 33 (1), 485-495.
- Türkoğlu, E. A., Şentürk, M., Supuran, C. T. and Ekinçi, D., 2017, Carbonic anhydrase inhibitory properties of some uracil derivatives, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 32 (1), 74-77.
- Varnalı, F., 2012, Designing Inhibitors via Molecular Modelling Methods for Monoamine Oxidase Isozymes A and B, Master Thesis, *Kadir Has Üniversitesi, Computational Biology and Bioinformatics*.
- Vats, L., Sharma, V., Angeli, A., Kumar, R., Supuran, C. T. and Sharma, P. K., 2018, Synthesis of novel 4-functionalized 1, 5-diaryl-1, 2, 3-triazoles containing benzenesulfonamide moiety as carbonic anhydrase I, II, IV and IX inhibitors, *European journal of medicinal chemistry*, 150, 678-686.
- Verpoorte, J. A., Mehta, S. and Edsall, J. T., 1967, Esterase activities of human carbonic anhydrases B and C, *Journal of biological chemistry*, 242 (18), 4221-4229.

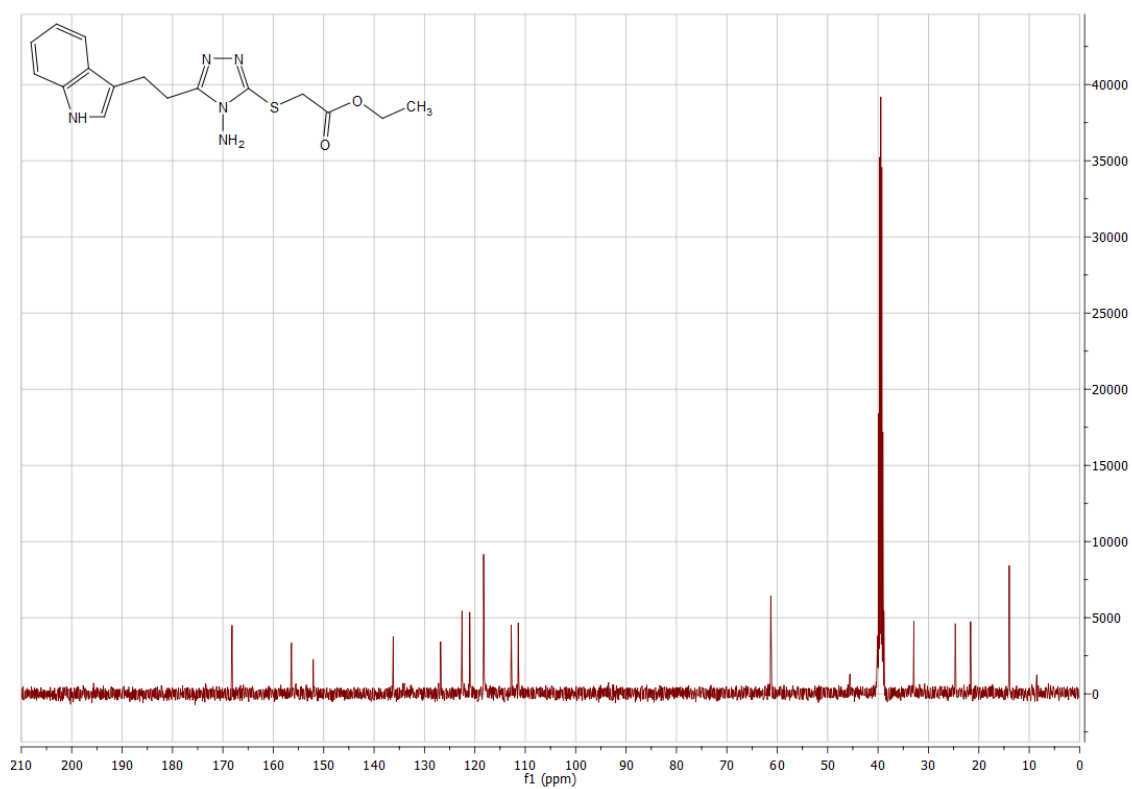
- Walker, G. N. and Smith, R. T., 1971, Synthesis of 5-phenyl-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1, 4-benzoxazepines and corresponding 3-ones, *The Journal of Organic Chemistry*, 36 (2), 305-308.
- Wambo, T. O., Chen, L. Y., McHardy, S. F. and Tsin, A. T., 2016, Molecular dynamics study of human carbonic anhydrase II in complex with  $Zn^{2+}$  and acetazolamide on the basis of all-atom force field simulations, *Biophysical chemistry*, 214, 54-60.
- Xu, P.-F., Sun, X.-W., Zhang, L.-M. and Zhang, Z.-Y., 1999, A Facile Synthesis of Bis (4-amino-5-mercapto-1, 2, 4-triazol-3-yl) alkanes and Bis (5-mercapto-4 H-1, 2, 4-triazol-3-yl) alkanes, *Journal of Chemical Research, Synopses* (2), 170-171.
- Younis, S., 2011, The Use of 3-Benzylidene Phthalide as Precursor to Synthesize New 1,3,4-Oxadiazole Derivatives, *Rafidain journal of science*, 22 (3), 62-75.
- Zoumpoulakis, P., Camoutsis, C., Pairas, G., Soković, M., Glamočlija, J., Potamitis, C. and Pitsas, A., 2012, Synthesis of novel sulfonamide-1, 2, 4-triazoles, 1, 3, 4-thiadiazoles and 1, 3, 4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies, *Bioorganic & medicinal chemistry*, 20 (4), 1569-1583.

**EKLER****EK-1**  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$  ve FT-IR Grafikleri.

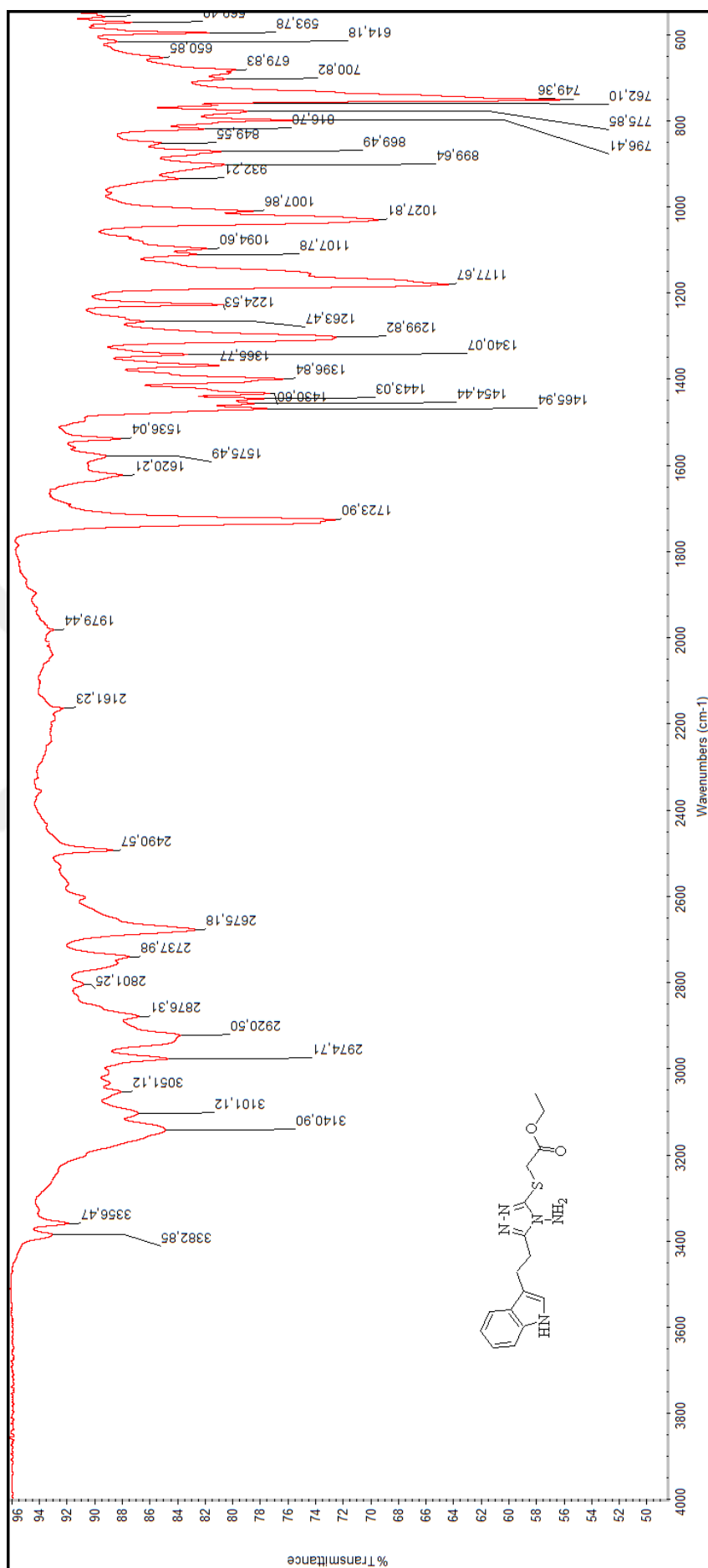


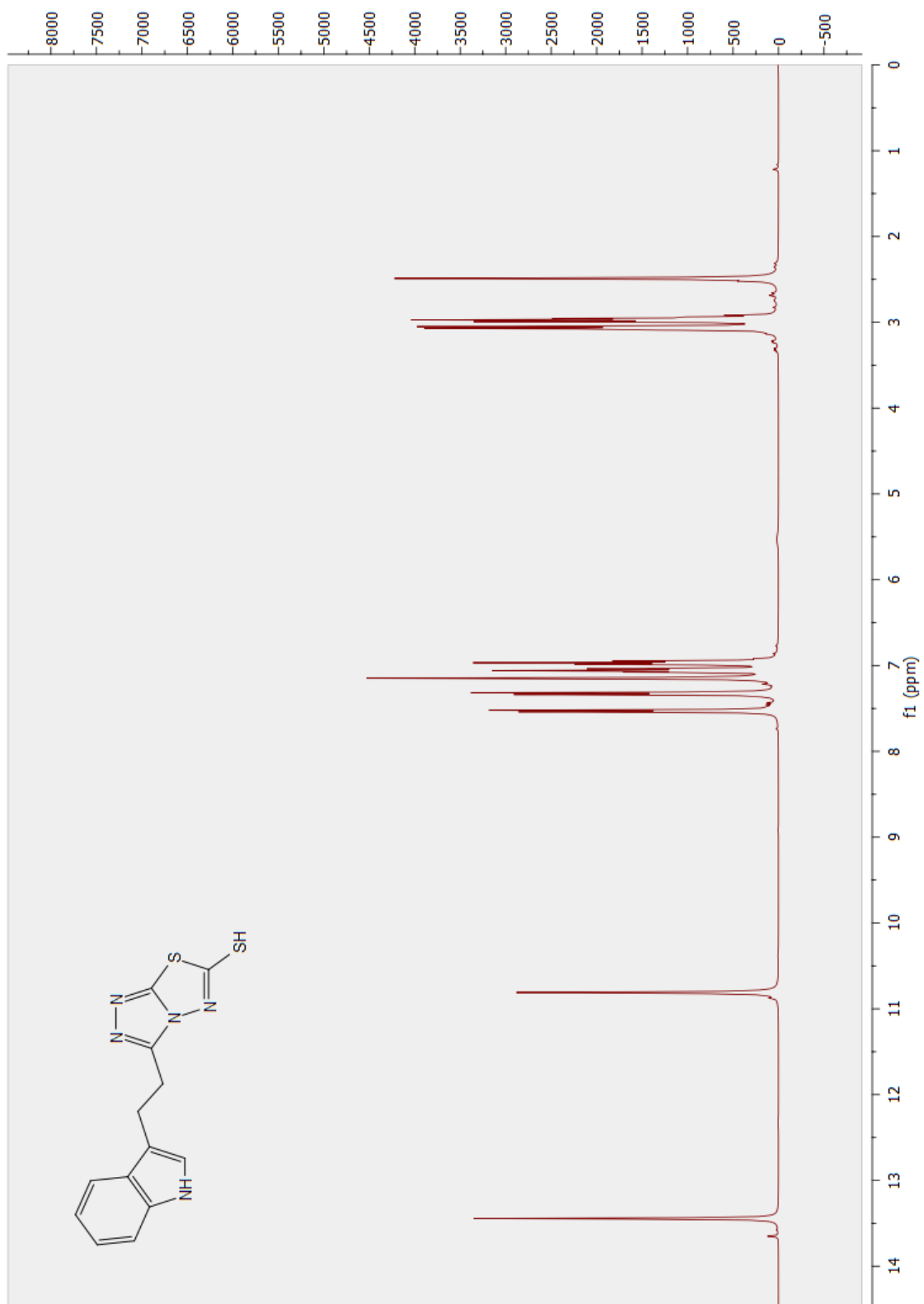


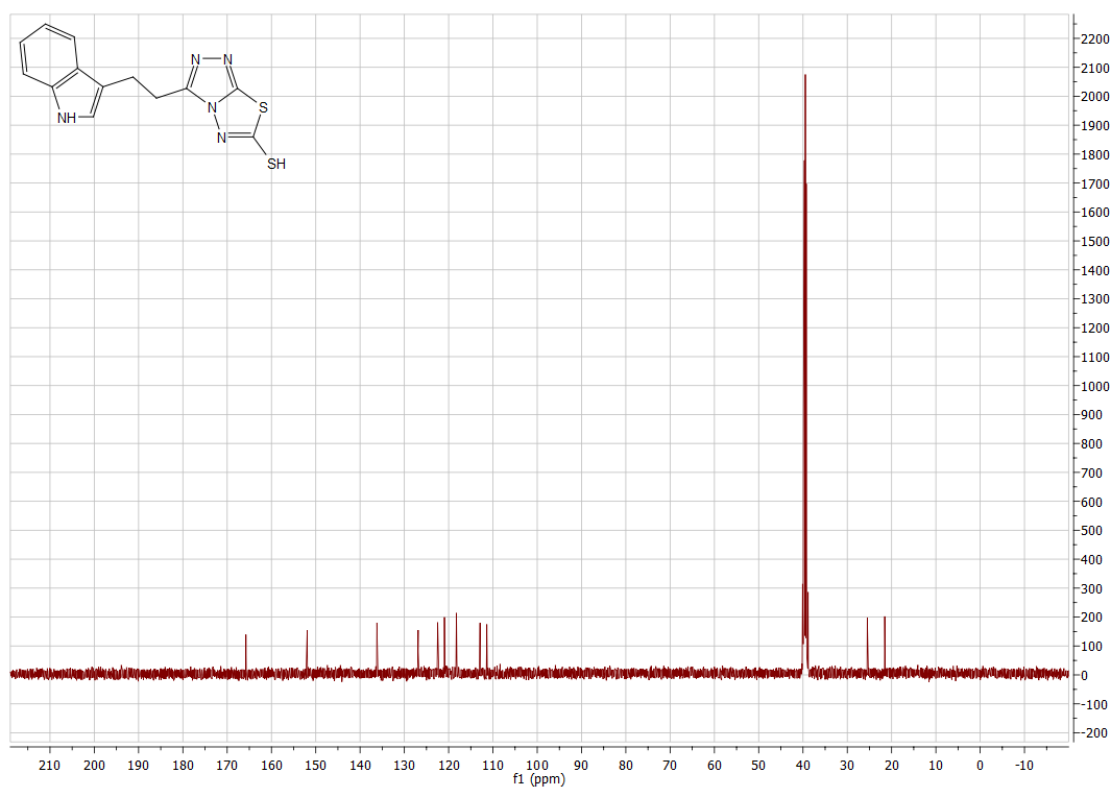


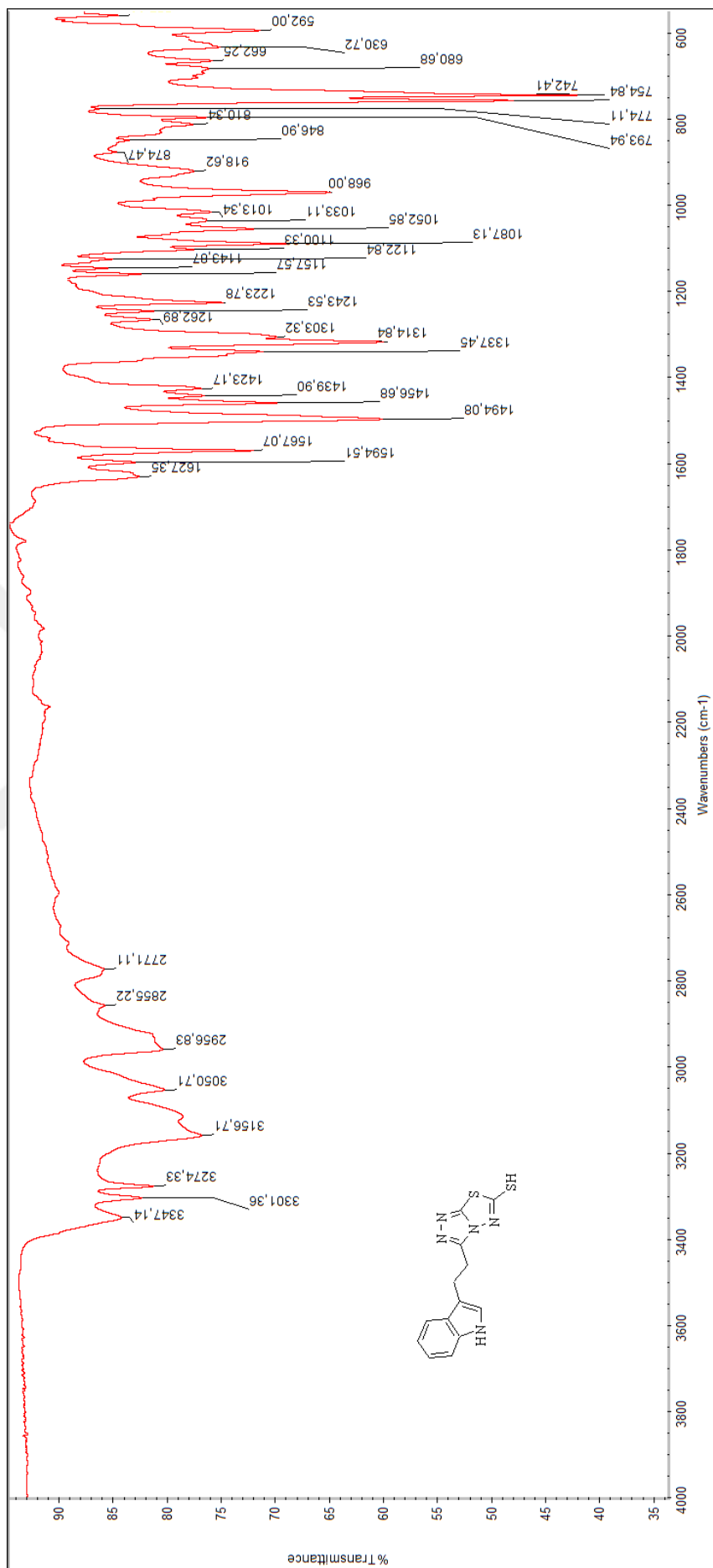


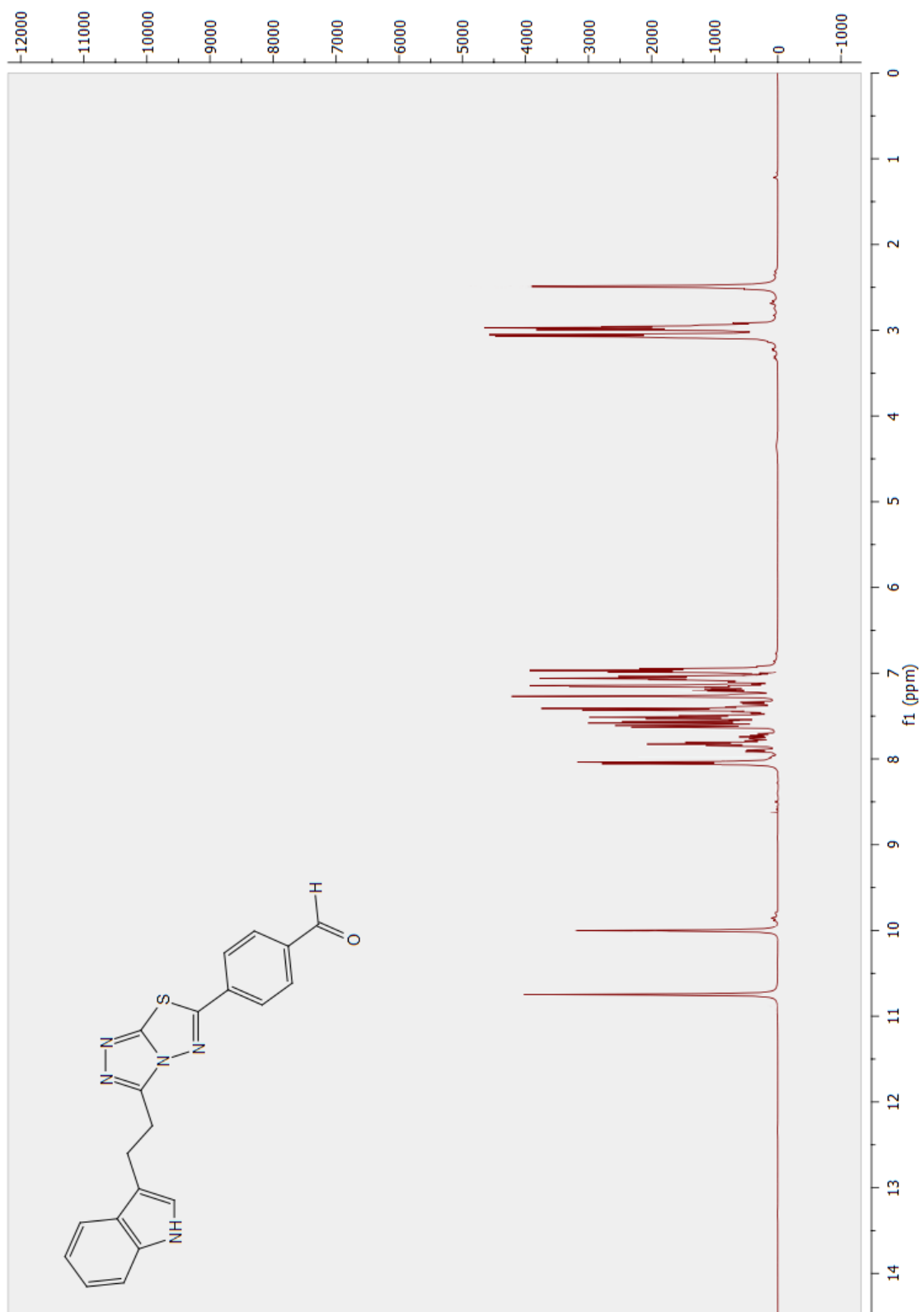


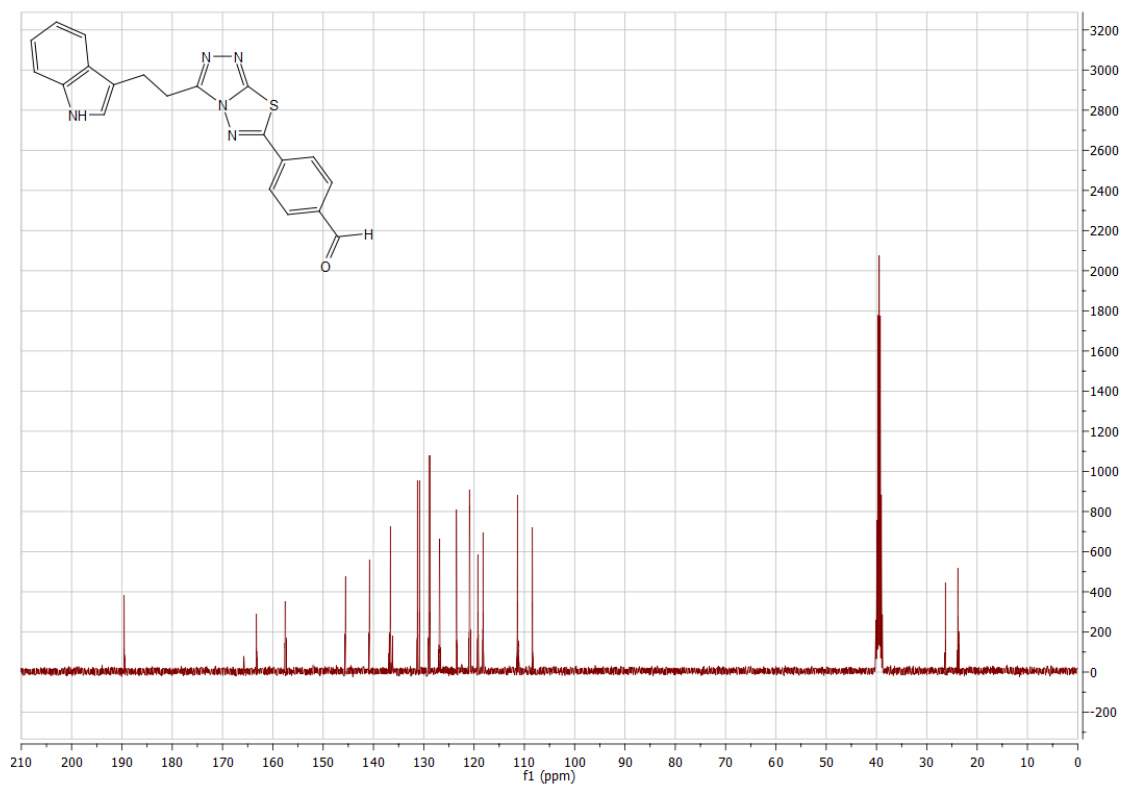


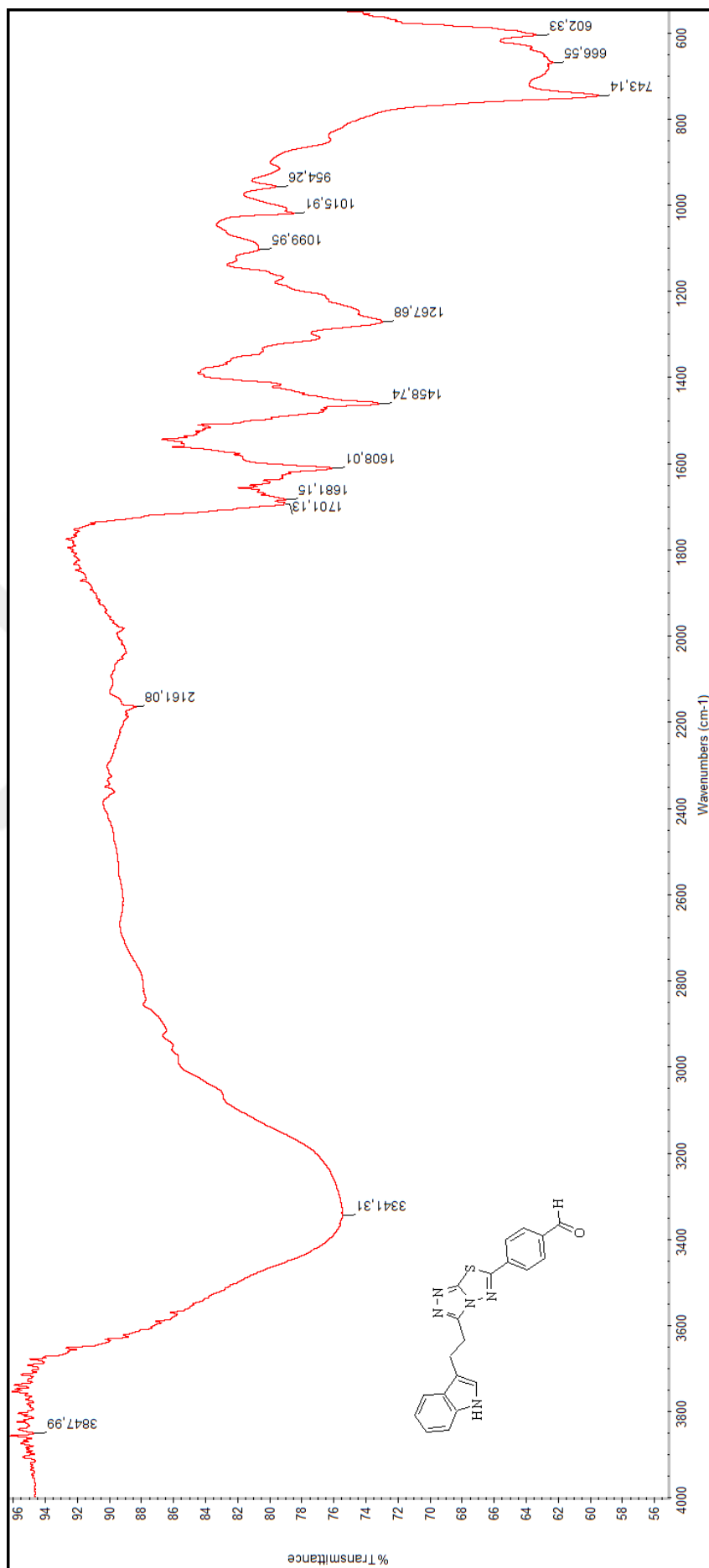


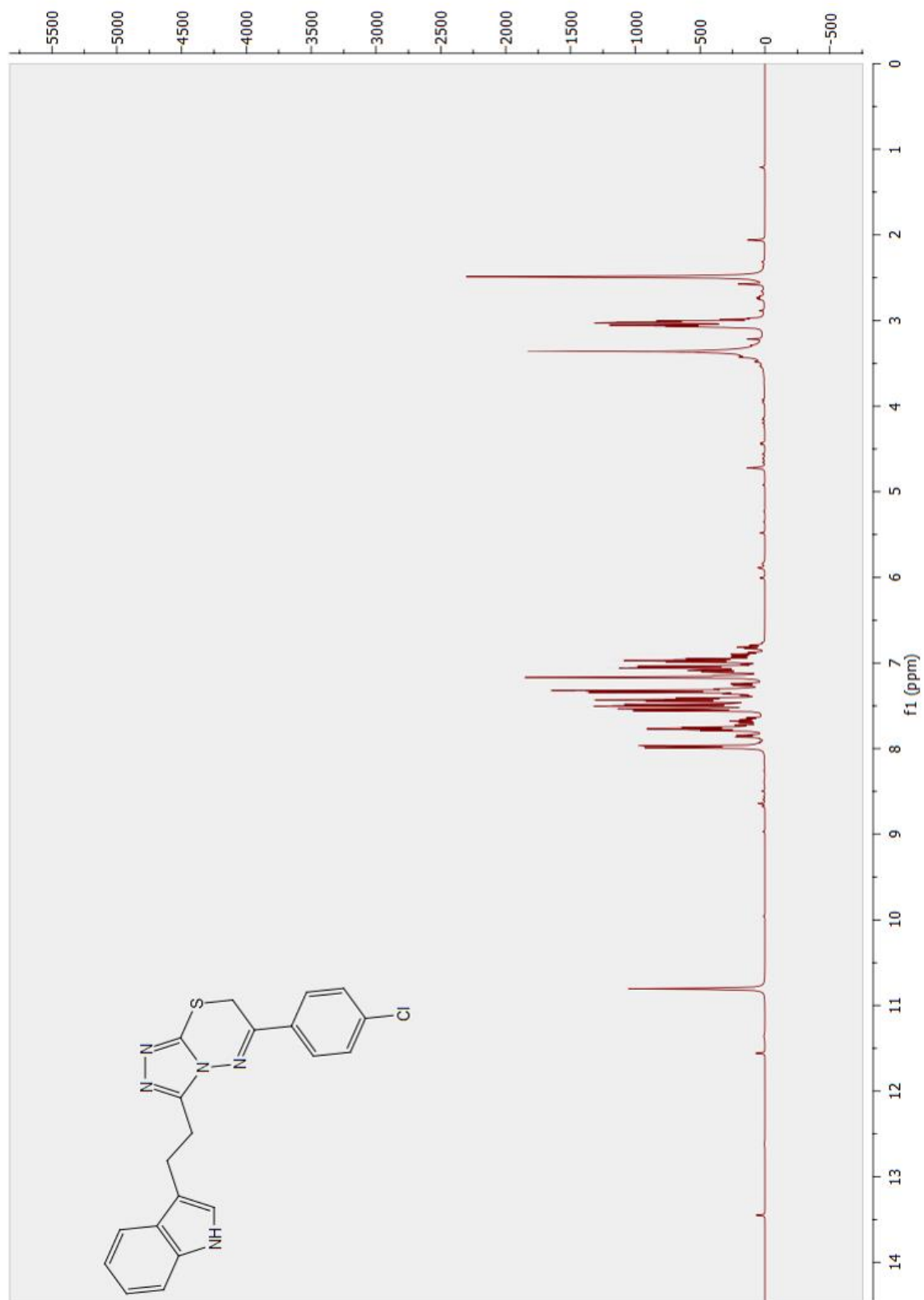




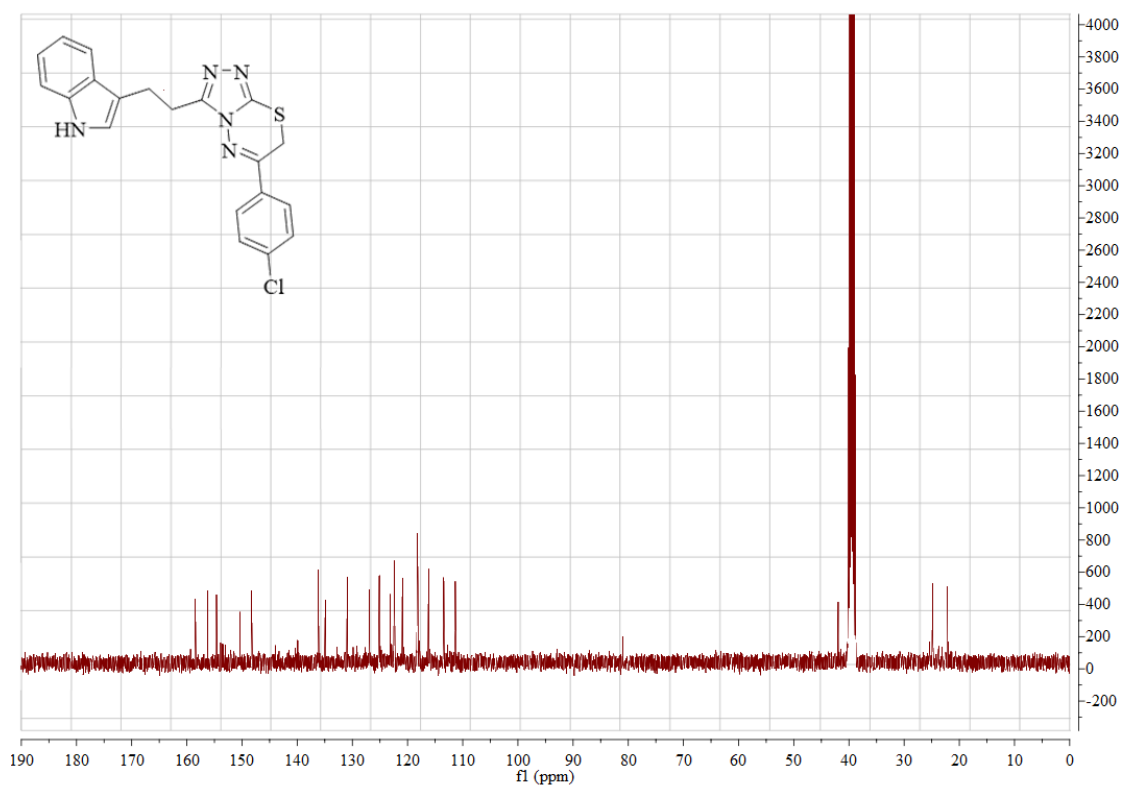


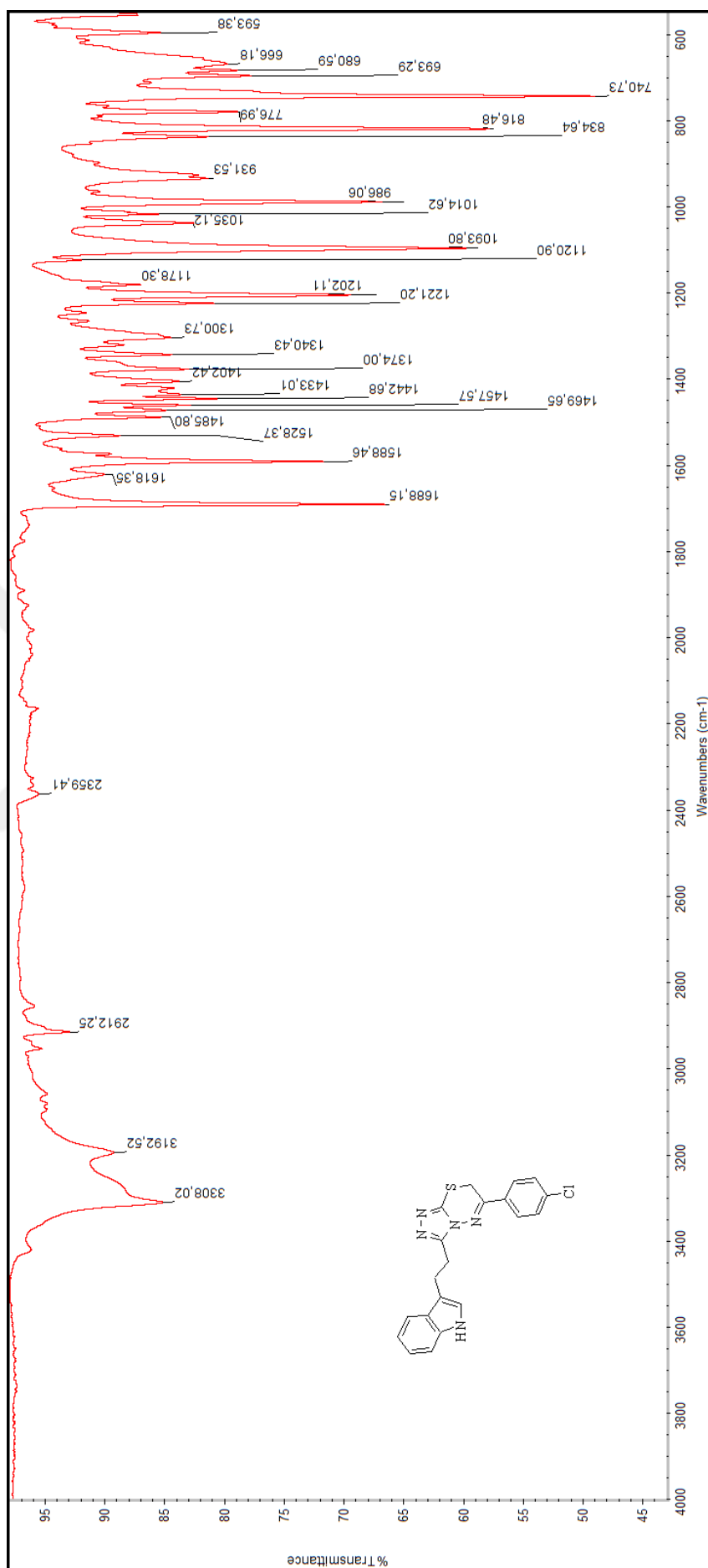


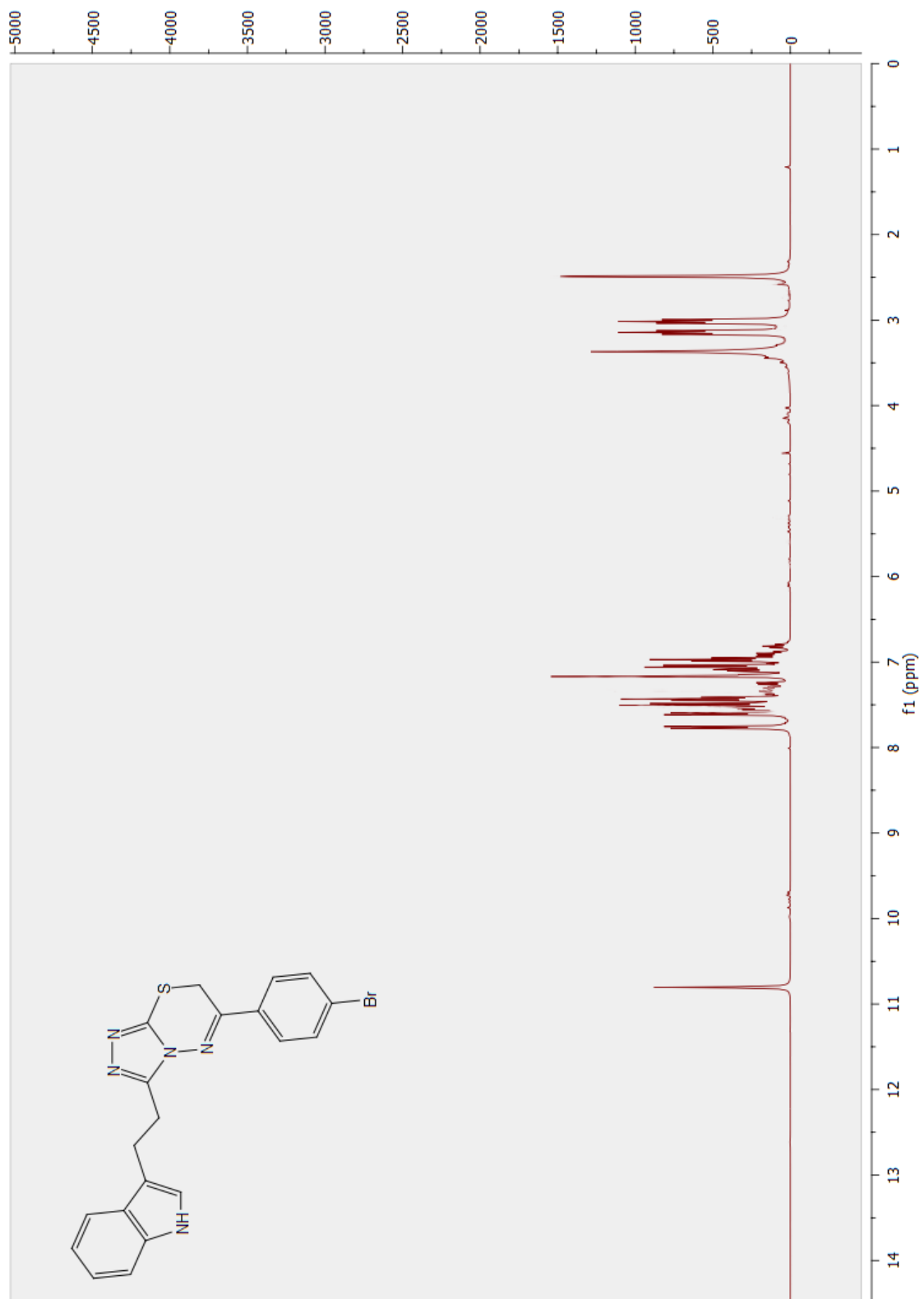


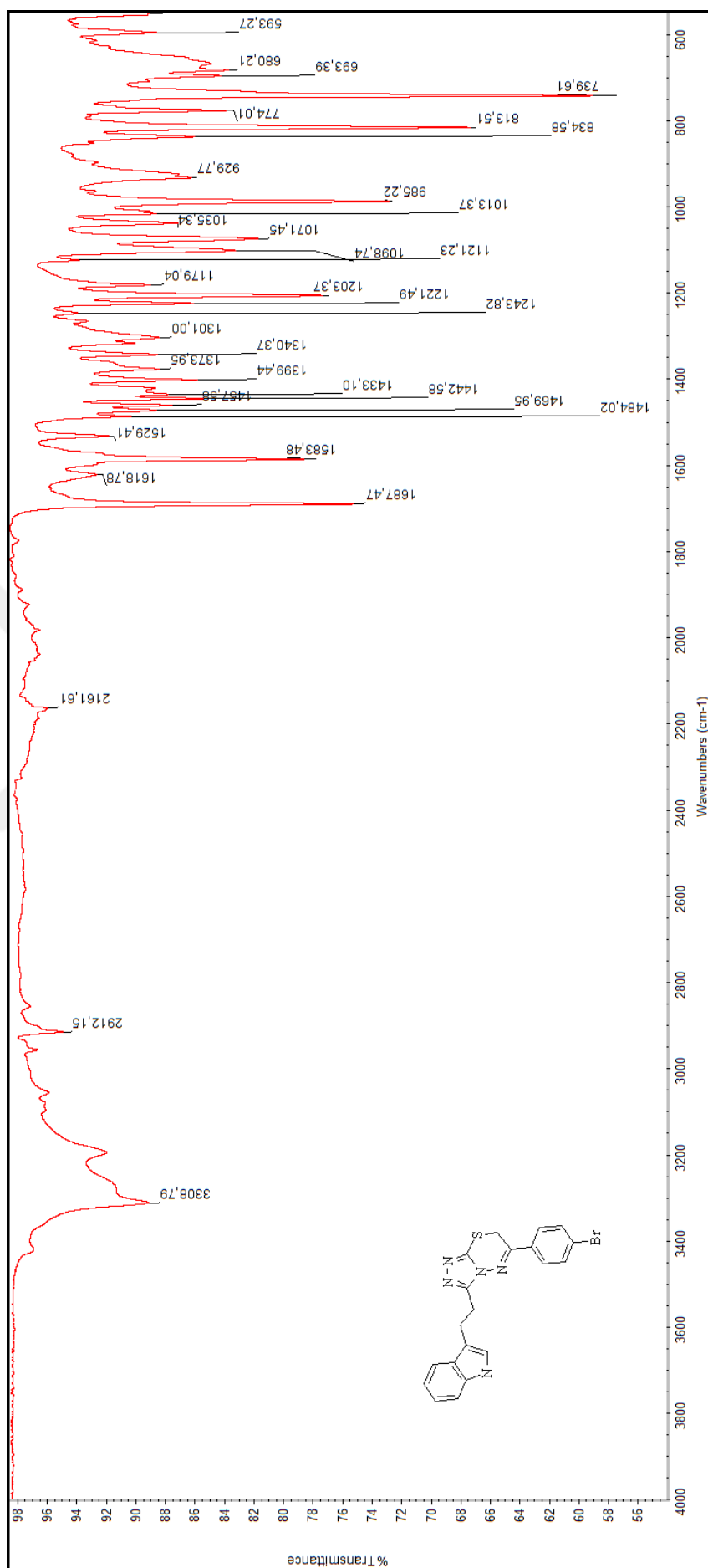


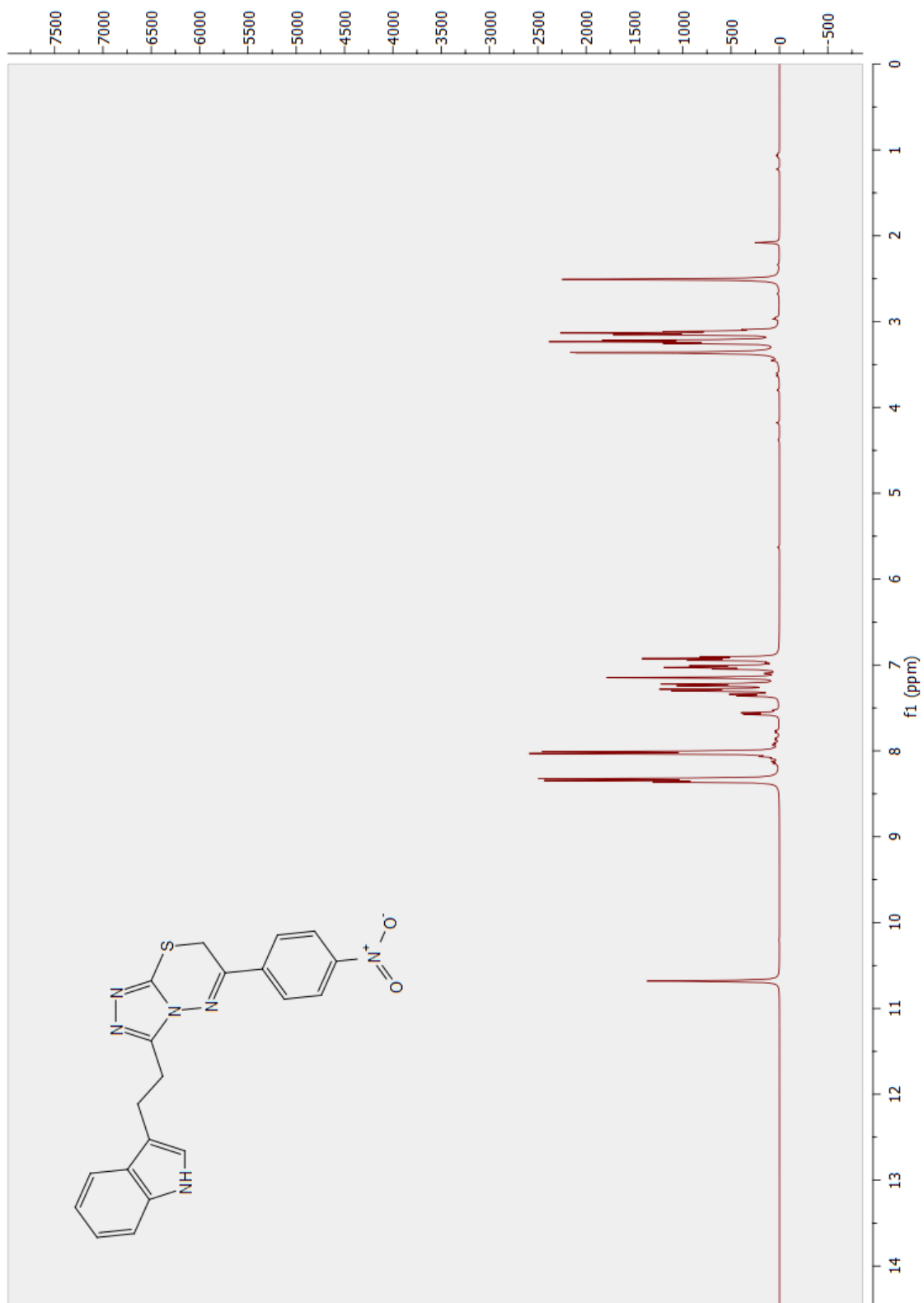


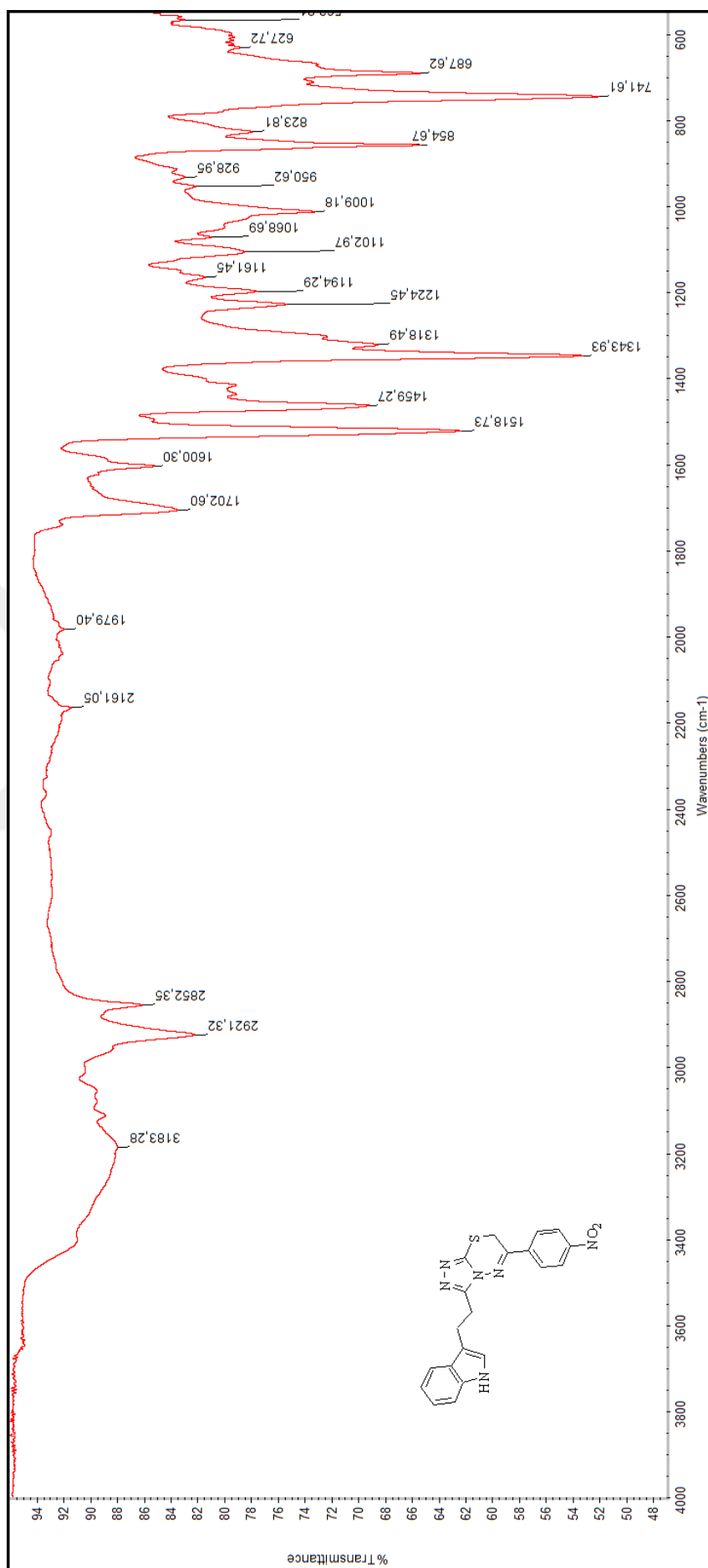


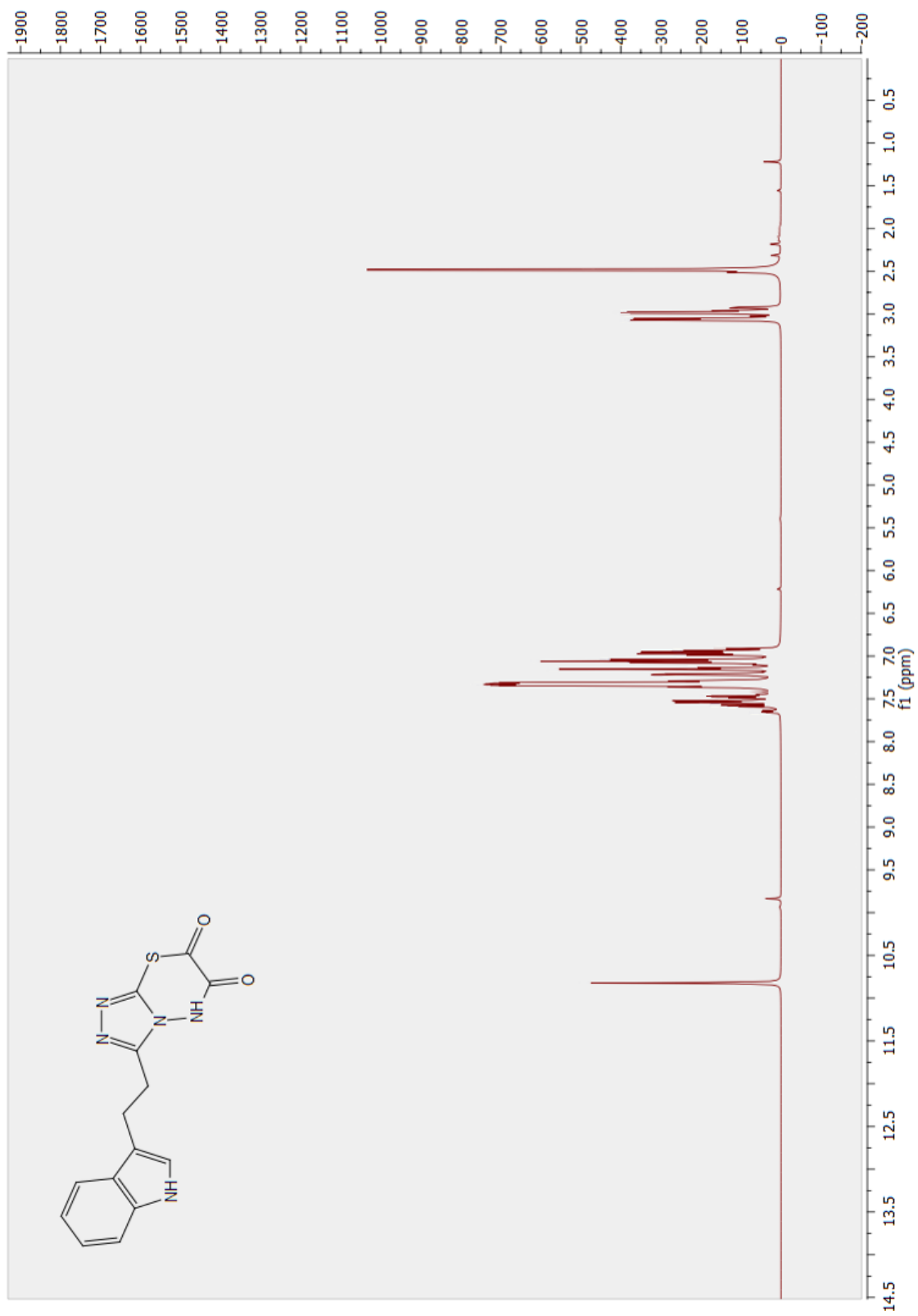


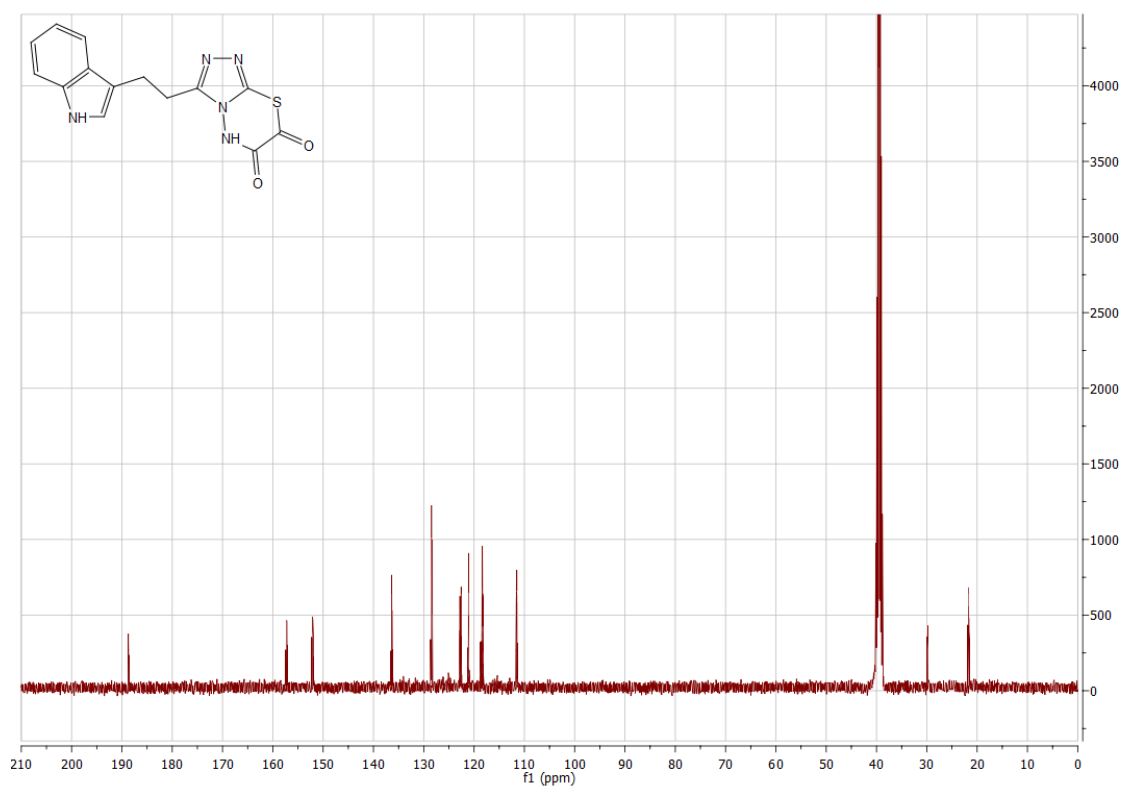




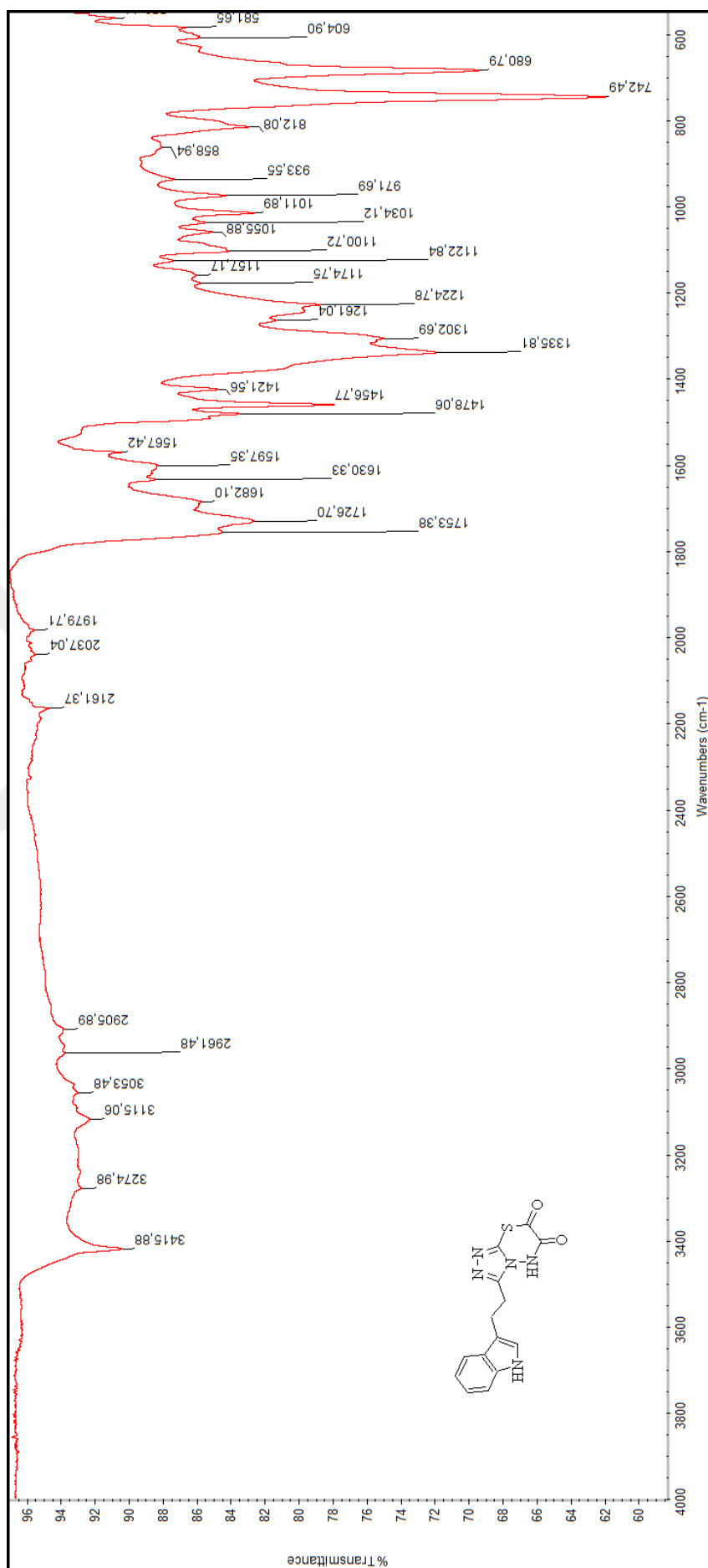


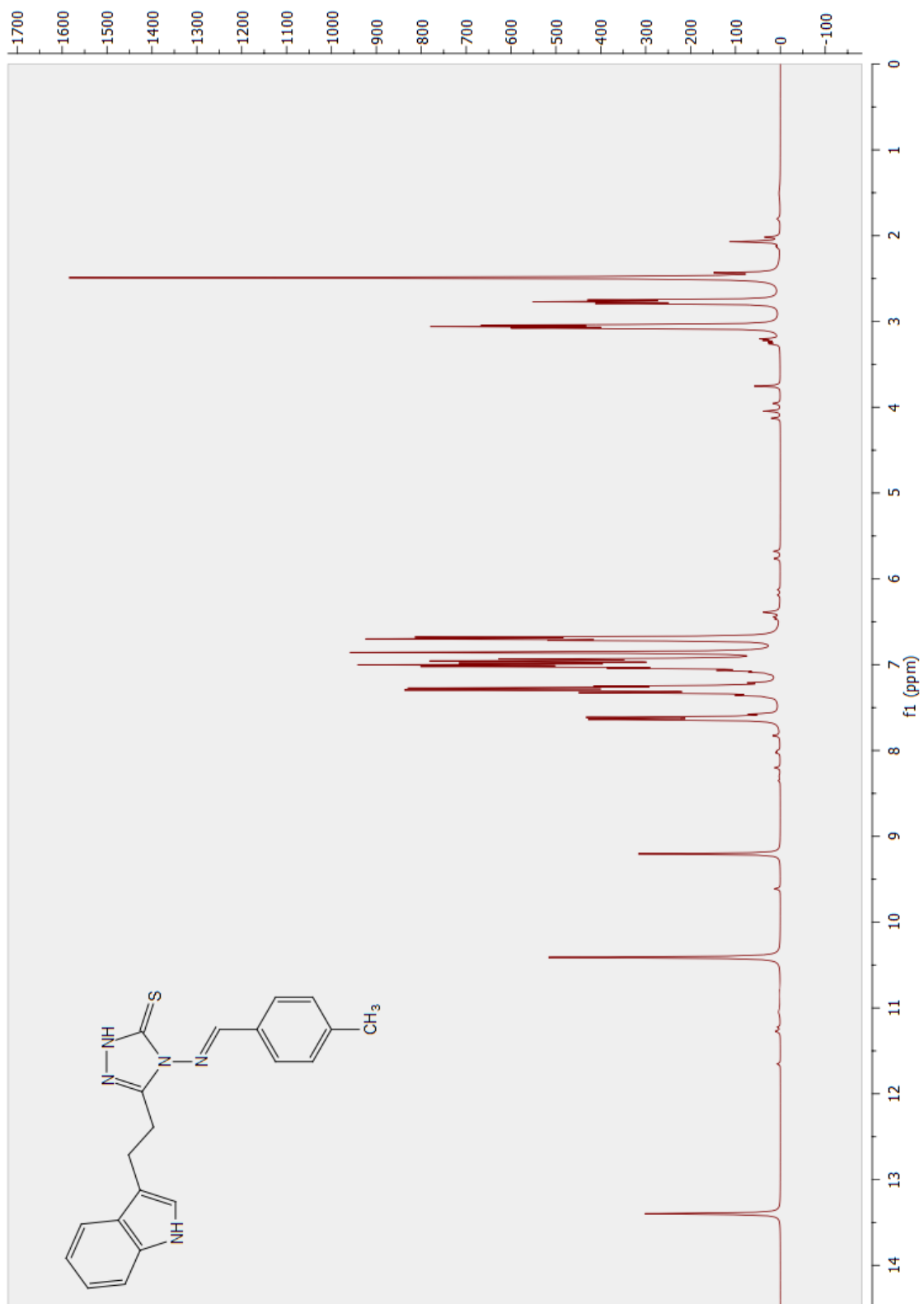


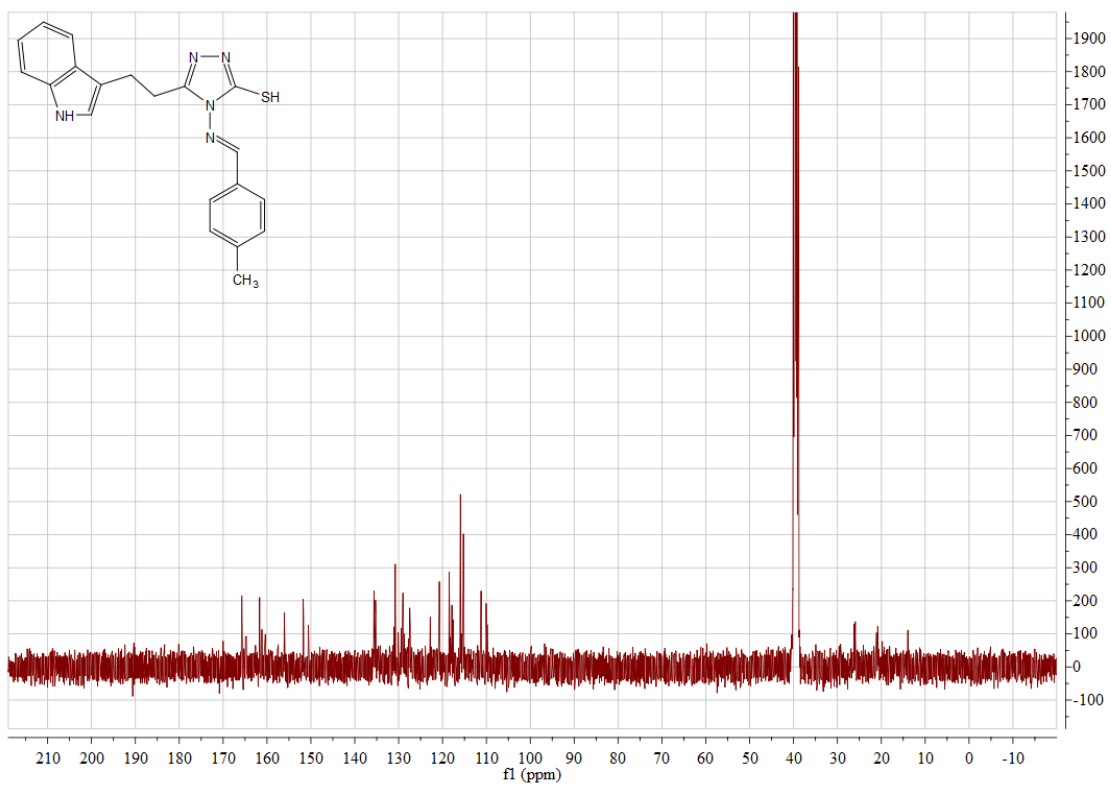


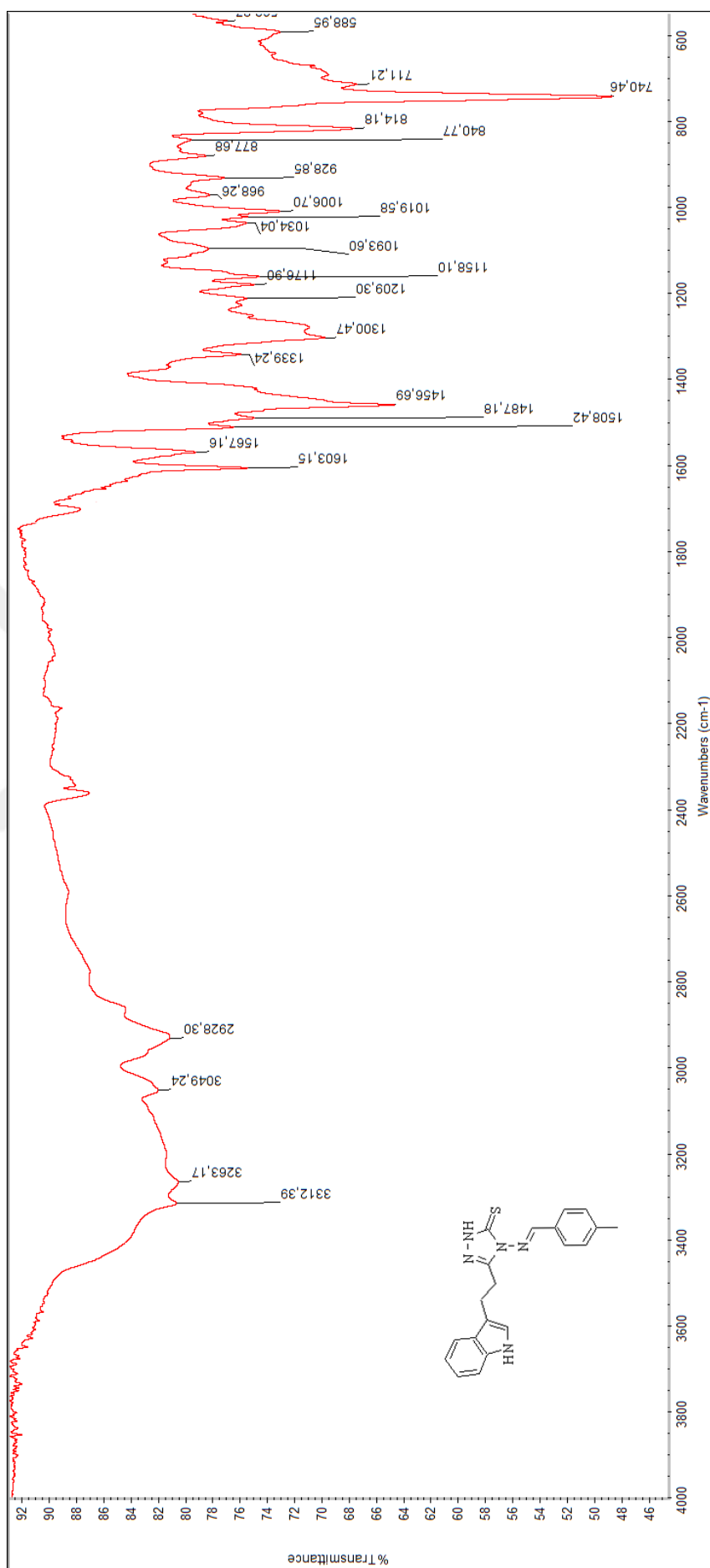


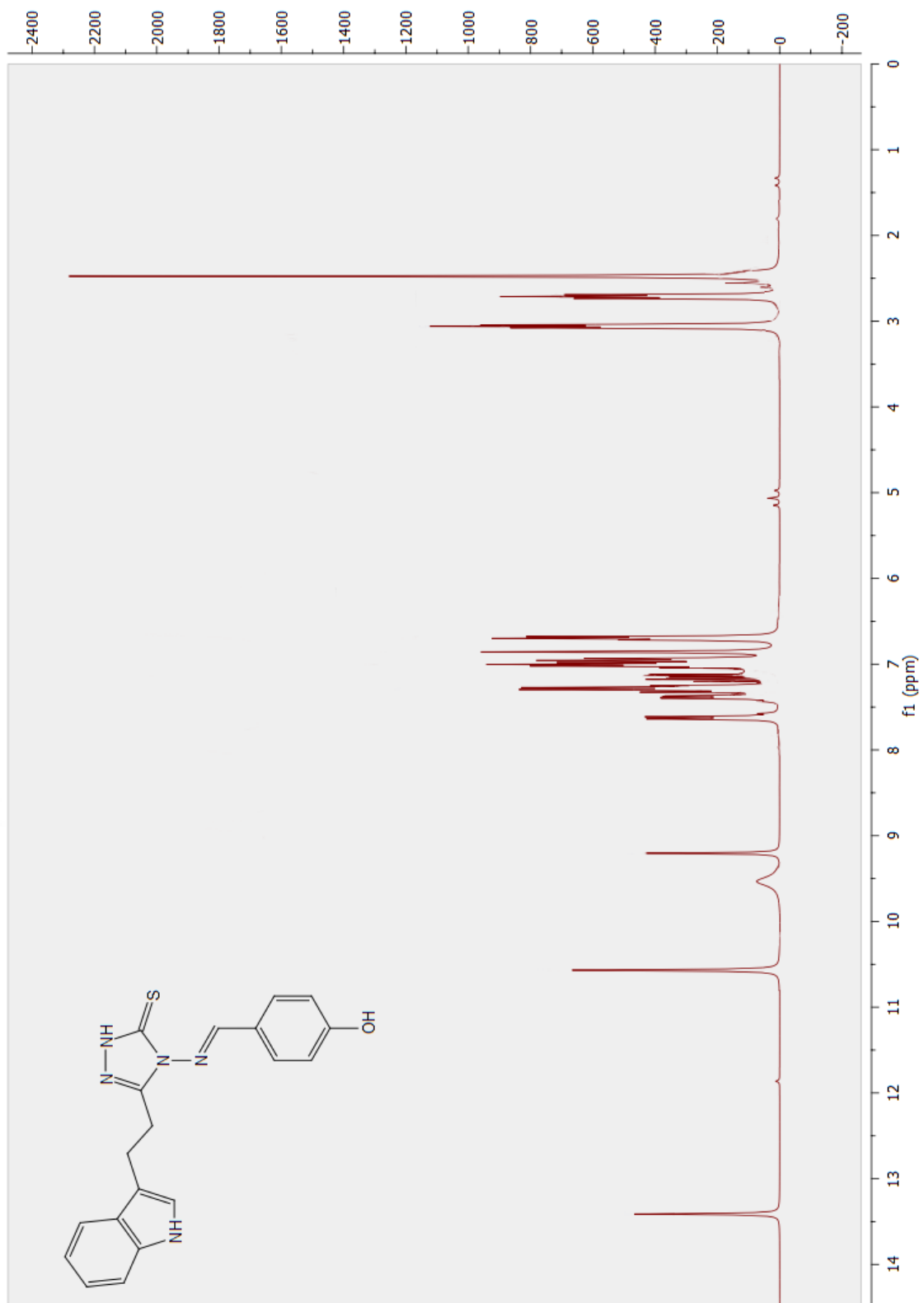


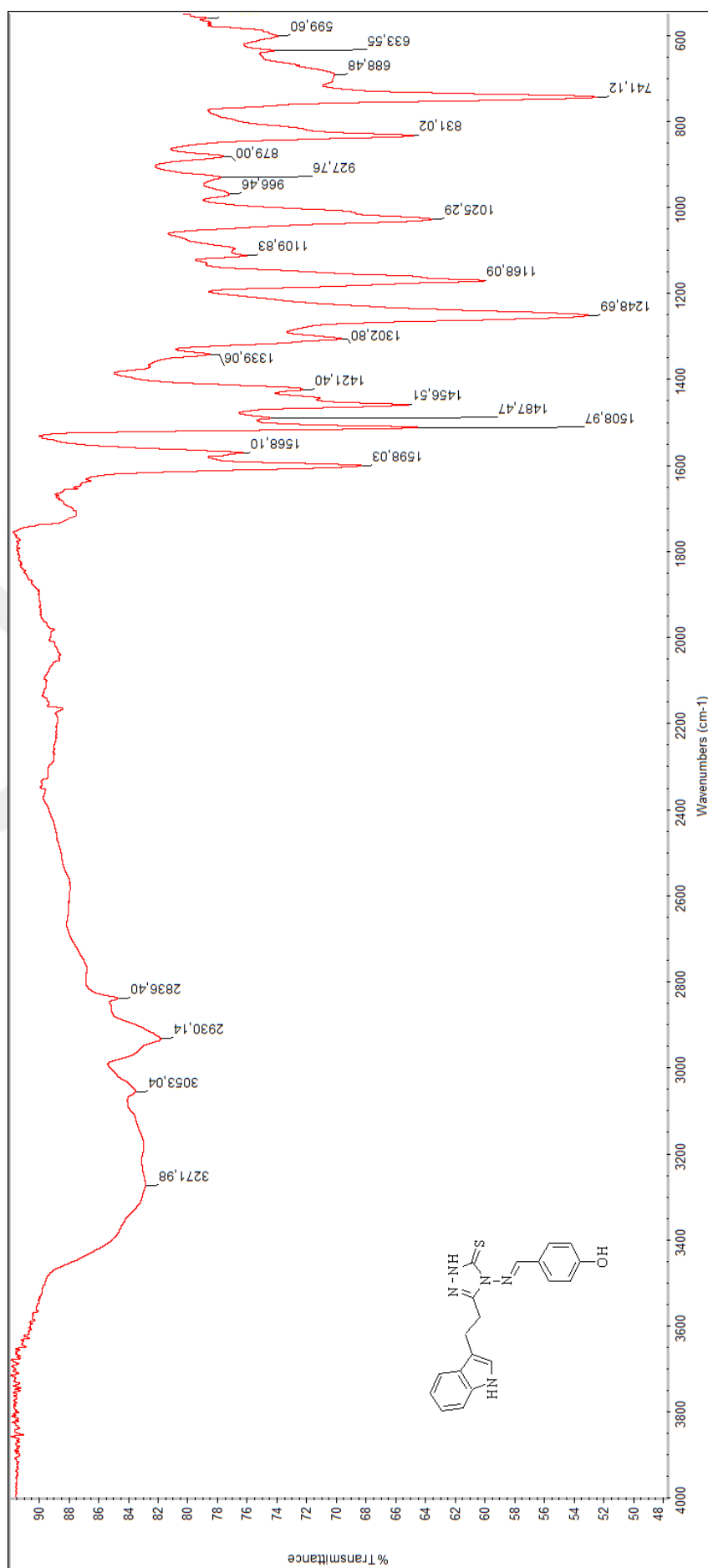


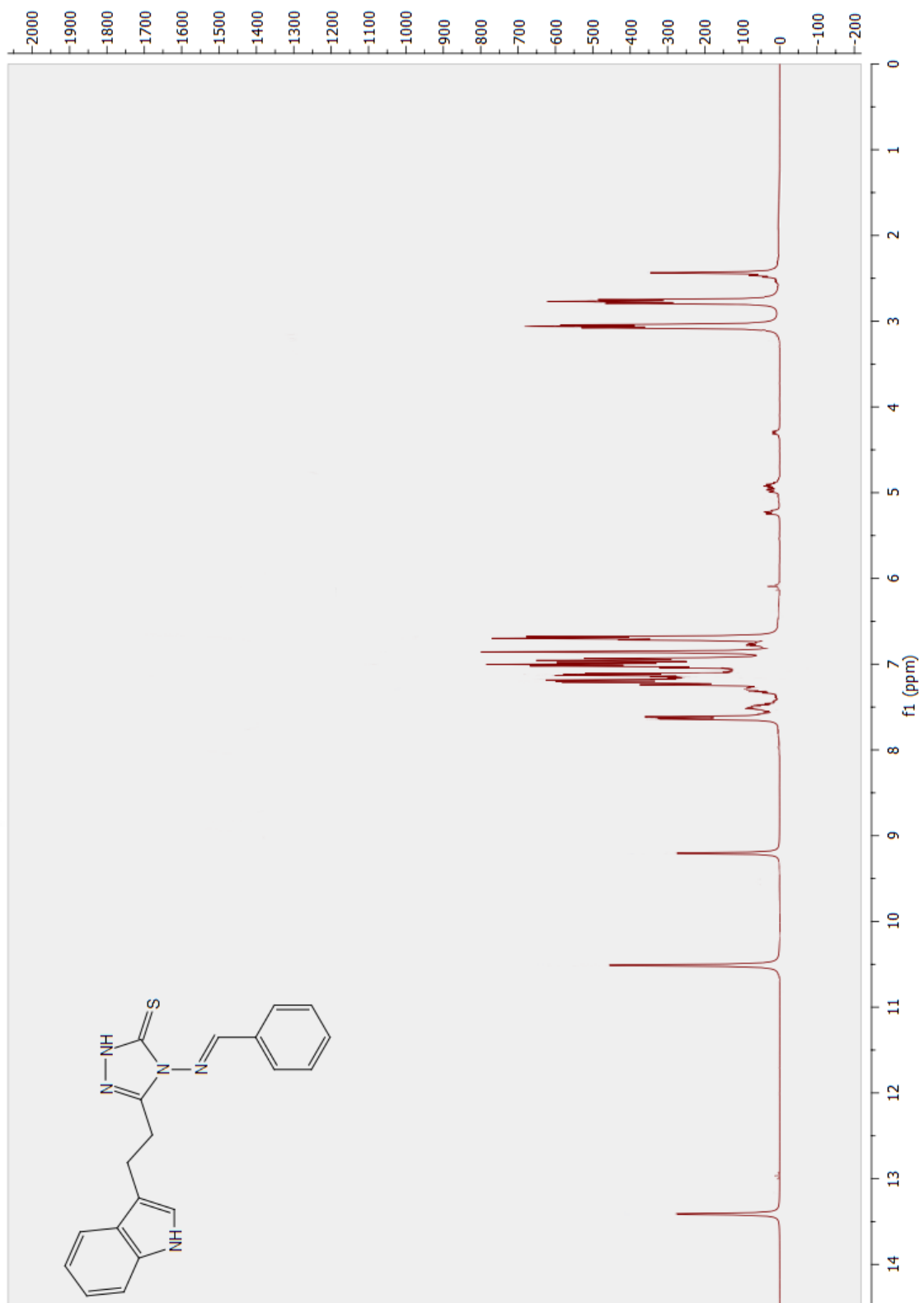


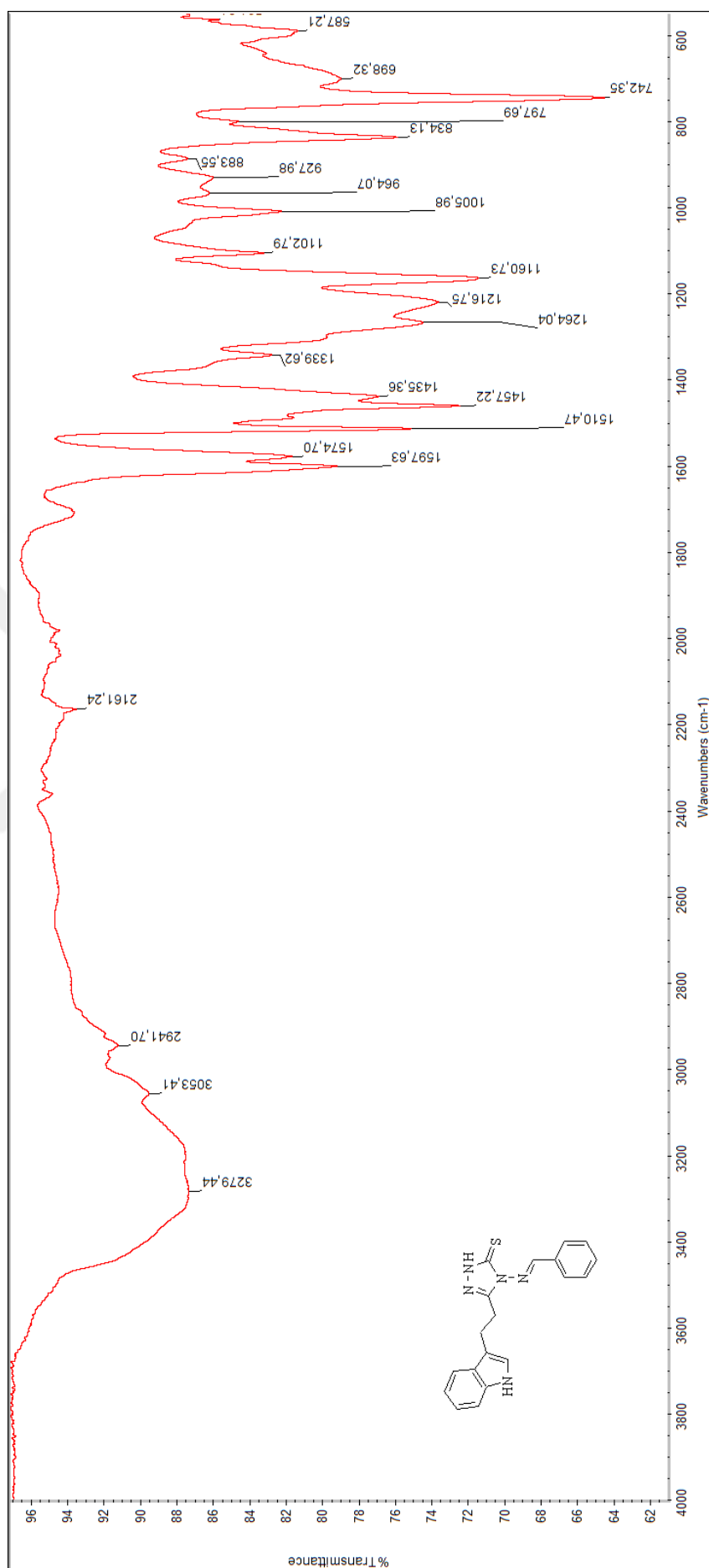




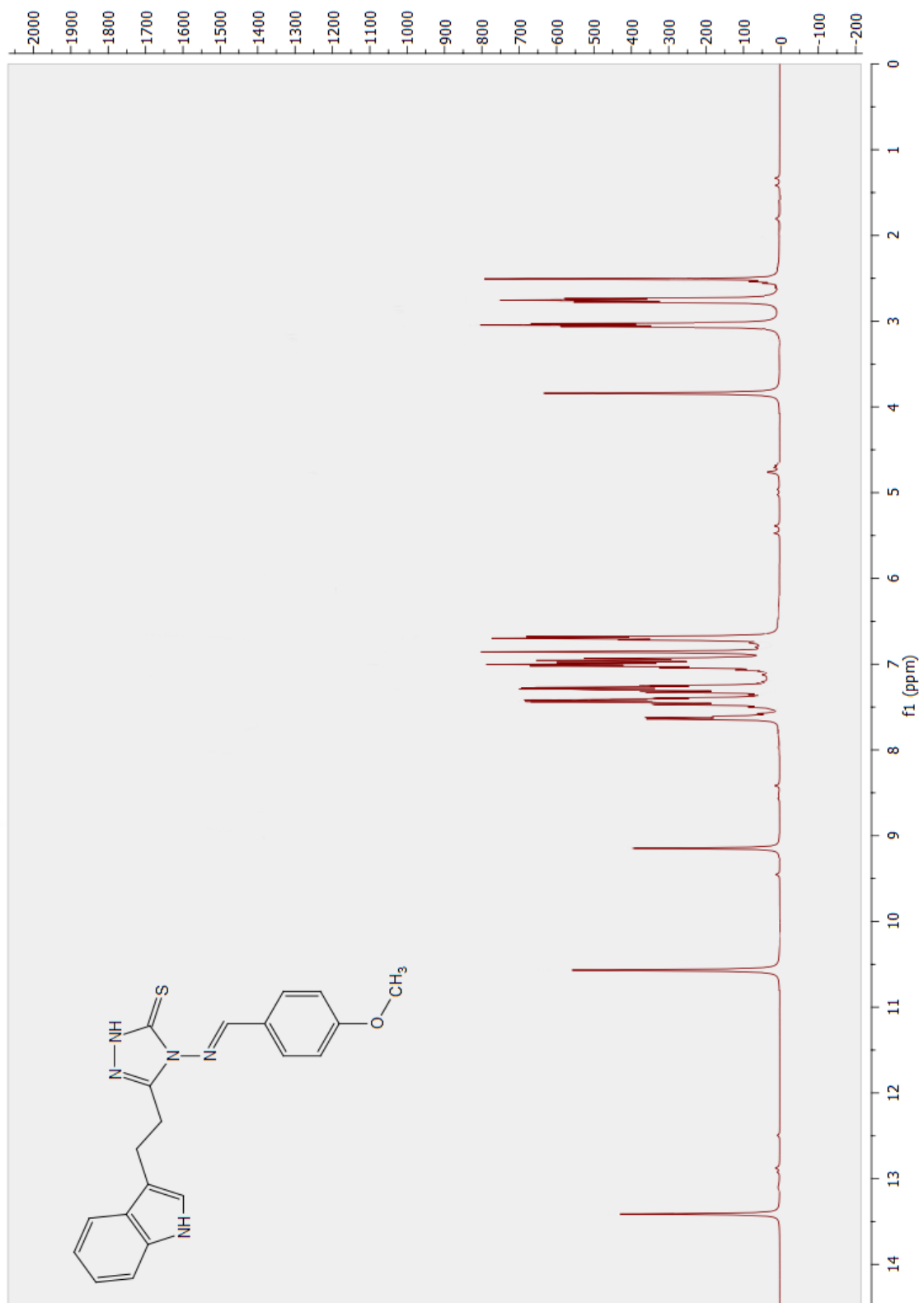


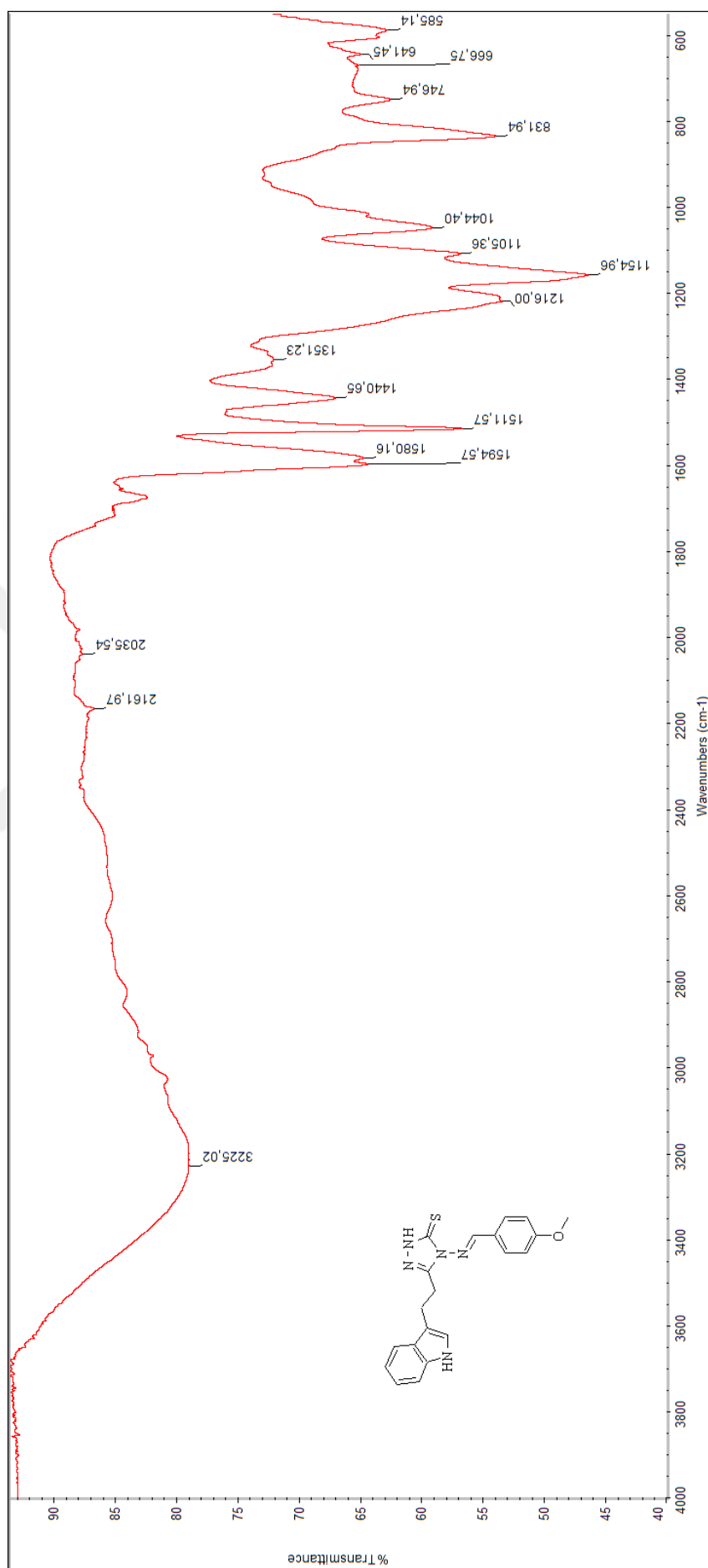












## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : Ahmet Burak Sarıgüney  
**Uyruğu** : T.C.  
**Doğum Yeri ve Tarihi** : İstanbul – 28.10.1986  
**Telefon** : 0533 2693933  
**Faks** : -  
**e-mail** : absariguney@gmail.com

### EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: K. S. D. M. P. Anadolu Lisesi, Karatay, Konya	2004
Üniversite	: Selçuk Üniversitesi, Meram, Konya	2009
Yüksek Lisans	: Selçuk Üniversitesi, Meram, Konya	2012
Doktora	: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram, Konya	2018

### İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2011-2013	Selçuk Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2013-	Necmettin Erbakan Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

### UZMANLIK ALANI

Kimya, Organik Kimya, Supramoleküler Kimya, Heterosiklik Kimya, Kimya Eğitimi

### YABANCI DİLLER

İngilizce

### BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

#### YAYINLAR

Kocabaş E., Sarıgüney A.B., Coşkun A., 2010, Rapid and High-Yielding Synthesis of Thiazoles and Aminothiazoles Using Tetrabutylammonium Salts, *Heterocycles*, 81, 2849-2854, 10.3987/COM-10-12067.

Kaykal F., Bingöl H., Sarıgüney A.B., Coşkun A., Akgeçici E.G., 2011, Synthesis and electrochemical properties of a novel calix 4 arene derivative for facilitated transfer of alkali metal ions across water 1 2 dichloroethane micro interface, *Supramolecular Chemistry*, 23, 570-578, 10.1080/10610278.2011.575466.

Sarıgüney A.B., Saf A.Ö., Coşkun A., 2014, A newly synthesized thiazole derivative as a fluoride ion chemosensor Naked eye spectroscopic electrochemical and NMR studies, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 128, 575–582, 10.1016/j.saa.2014.02.032. (Yüksek Lisans Yayını)

Sarıgüney A.B. Kocabaş E., Erci F., Torlak E., Coşkun A., 2018, Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 2-aminothiazole and 2-aminothiadiazine Derivatives, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55, 2107-2110, 10.1002/jhet.3254.