

Sayı : 10059539-604.0340383
Konu : İzleme ve Raporlama

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİNE

Yürütücüsü olduğum "**BENZEN SÜLFONAMİD ESASLI YENİ KONJUGATLARIN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ÇEŞİTLİ BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**" isimli ve 2021/3-33 numaralı DOSAP projesinin sonuç raporu ve gerekli diğer belgeler ektedir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Ferhan TÜMER
Öğretim Üyesi

Ek:

- 1- Dilekçe (1 Sayfa)
- 2- BENZEN SÜLFONAMİD ESASLI (DOSAP)
(119 Sayfa)
- 3- Dilekçe 1 (1 Sayfa)
- 4- Dilekçe 2 (1 Sayfa)
- 5- Dosap 1 yayın dilekçesi (1 Sayfa)





T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON
BİRİMİNE

Proje Numarası :	2021/3-33 DOSAP
Projenin Adı :	Benzen Sülfonamid Esaslı Yeni Konjugatların Sentezi, Karakterizasyonu ve Çeşitli Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi
Projenin Türü :	DOSAP (Doktora Sonrası Araştırmacı Projesi)
Proje Yön. Univ.-Adı-Soyadı :	Prof.Dr. Ferhan TÜMER
Görev Yeri :	Fen Edebiyat Fakültesi
Bölümü :	Kimya Bölümü
Sözleşmeye Göre Projenin	
Başlangıç Tarihi :	01-09-2021
Bitiş Tarihi :	01-05-2024
Alınan Ek Süre :	6 Ay
Sonuç Raporu Tarihi :	03-01-2024
Proje Bütçesi :	118.694,18 TL
Alınan Ek Ödenek :	0,00 TL
Projenin Toplam Bütçesi :	118.694,18 TL
Harcanan Miktar :	118.356,80 TL
Proje Kalan Bütçesi :	337,38 TL
İşyeri Telefon Numarası :	
Cep Telefon Numarası :	
Proje Yöneticisinin İş Adresi :	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
Demirbaş Taşınır Alımları	Proje Kapsamında Demirbaş Niteliğinde Taşınır Alınmamıştır.

Projemin sonuç raporunun kabulünü arz ederim. 03.01.2024

Prof.Dr. Ferhan TÜMER
(İmza)

Projemin Sonuç Raporunun, Üniversitemiz BAP/Kütüphane İnternet Sayfasında;

- 1.Yayınlanmasına İzin Vermiyorum. ☐
- 2.Sadece Özetin Yayınlanmasına İzin Veriyorum. ☒
- 3.Tam Metin Yayınlanmasına İzin Veriyorum. ☐
4. Tarihinden İtibaren Tam Metin Yayınlanmasına İzin Veriyorum. ☐

Bu belge, güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.

Evrak sorgulaması <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5637&eD=BSVNT3SPN6&eS=40383> adresinden yapılabilir.

https://bapotomasyon.ksu.edu.tr/?act=vazdir&mode=clear&fType=sonuc_raporu_teslim_dilekcesi&prld=3219&r=6



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ
SONUÇ RAPORU

F-6

Proje Adı

Benzen Sülfonamid Esaslı Yeni Konjugatların Sentezi, Karakterizasyonu ve Çeşitli Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Proje No	Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi	
2021/3-33 DOSAP	01-09-2021	01-05-2024	
Rapor Türü	Raporun Kapsadığı Dönemin Tarihleri		
Sonuç Raporu	03-03-2024	02-05-2024	
Bilimsel Araştırmalar Birimi Tarafından Sağlanan Destek Miktarı	Gelişme Raporu Döneminde Harcanan	Şimdiye Kadar Harcanan	Kalan
118.694,18 TL		118.356,80 TL	337,38 TL
Destek Sağlayan Diğer Kuruluşların Katkısı	Gelişme Raporu Döneminde Harcanan	Şimdiye Kadar Harcanan	Kalan

SAĞLANAN DESTEKTEN ŞİMDİYE KADAR YAPILAN HARCAMALARIN FASILLARA GÖRE DAĞILIMI

Fasıl	Harcanan	Kalan
Laboratuvar Malzemesi İle Kimyevi ve Temrinlik Malzeme Alımları	79.821,10 TL	7,08 TL
Diğer Hizmet Alımları	38.535,70 TL	330,30 TL

RAPOR DÖNEMİNE AİT İLGİLİ YAYINLAR

No	Yayın
1	İrfan Şahin, Mustafa Çeşme, Özge Güngör, F. Betül Özgeriş, Muhammet Köse, Ferhan TÜMER, New sulfonamide derivatives based on 1,2,3- triazoles: synthesis, in vitro biological activities and in silico studies, Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 1, 1 (2023).

RAPOR DÖNEMİNE AİT İLGİLİ FİKRİ MÜLKİYETLER

No	Fikri Mülkiyet Adı	Fikri Mülkiyet No	Alındığı Ülke	Tescil Tarihi
----	--------------------	-------------------	---------------	---------------

RAPOR DÖNEMİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR VE ELDE EDİLEN SONUÇLAR

Sonuç Rapor Özeti :

Proje çalışmasına, 4-sübstitüe benzensülfonil klorür bileşiklerinin metilamin ile reaksiyonundan N-4-dimetilbenzensülfonamid bileşiklerinin sentezi ile başlanmıştır. Ardından elde edilen bileşikler propargil bromür ile muamele edilerek ilgili propargil bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen propargil bileşiklerinin 8 farklı aril azid bileşikleriyle klik reaksiyonları sonucu hedeflenen 1,2,3-triazol iskeletine sahip moleküller sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları yaygın spektroskopik metotlar ile karakterize edilmiştir. Tüm bileşiklerin enzim inhibisyon, antioksidan ve antikanser aktiviteleri incelenerek ve moleküler yerleştirme çalışmaları ile desteklenmiştir. Bileşikler ayrıca A549, PC3, ve Caco-2 hücre hattına karşı antikanser aktiviteleri açısından tarandı ve elde edilen sonuçlara göre, PC3 hücre hattı üzerinden elde edilen sonuçlar neticesinde 6n bileşiğinin (IC₅₀: 3.82 µM de) standart antikanser bileşiği 5-FU'dan daha yüksek aktivite sergilediği görülmüştür. Sentezlenen bileşiklerden 6d (IC₅₀=3.81 µM) ve 6g (IC₅₀=4.317 µM) bileşikler de A549 hücre hattına karşı standart cis-platine'den daha güçlü, aktivite göstermiştir. 6i bileşiği de IC₅₀= 6.39 µg/mL değeri ile Caco-2'ye karşı oldukça güçlü bir antikanser aktivite gösterdiği belirlenmiştir. DPPH* radikal giderme aktivite sonuçlarına göre; 6f, 6h, 6r, 6t ve 6s bileşikler BHT den daha iyi antioksidan aktivite sergilemiştir. Aynı zamanda 6u, 6v ve 6y bileşikler de α-tokoferol den daha iyi antioksidan aktiviteye sahip bileşiklerdir. ABTS*+ radikalleri üzerindeki süpürücü etkisinde 6i bileşiği α-tokoferol ve BHT den daha iyi, 6t, 6v, 6s, 6u, 6r, 6y ve 6w bileşikler de α-tokoferol'den daha iyi süpürücü etki göstermiştir. Belirlenen enzim inhibisyon aktivitelerine göre, 6o bileşiği (IC₅₀=0.29 µM) değeri ile AChE'ye karşı en aktif bileşik olmuştur ve standart Galantamine'den (IC₅₀=8.054 µM) yaklaşık otuz kat daha iyi aktivite göstermiştir. İkinci en iyi AChE inhibitör bileşik izopropil grubu içeren 6j (IC₅₀ = 0.77 µM) olmuştur. Bu bileşik de Galantamine'den yaklaşık on bir kat daha iyi aktivite sergilemiştir. Benzer şekilde, bileşik 6v (IC₅₀ = 1.35 µM) ve 6w (IC₅₀ = 1.85 ± 0.07 µM) bileşikler de BuChE için en güçlü bileşikler olarak belirlenmiştir. Standart ilaçtan neredeyse 10 kat daha aktif olduğu

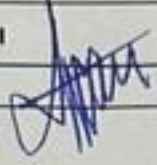
bulunmuştur. Moleküler yerleştirme çalışmalarından elde edilen sonuçlar, bileşiklerin yüksek bağlanma afinitelerine sahip olduğunu ve in vitro enzim aktivitesi deneylerinden elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır. Anahtar Kelimeler: 1,2,3-triazol, antikanser, antioksidan, enzim aktivite.

Rapor içeriği için lütfen eke bakınız.

EK: BENZEN SÜLFONAMİD ESASLI (DOSAP).pdf

Demirbaş/Taşınır Alımları

Proje Kapsamında Demirbaş Niteliğinde Taşınır Alınmamıştır.

Proje Yürütücü Unvanı, Adı SOYADI	İmzası	Tarih
Prof.Dr. Ferhan TÖMER		03-01-2024



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM
ÜNİVERSİTESİ**

**BENZEN SÜLFONAMİD ESASLI YENİ KONJUGATLARIN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ÇEŞİTLİ BİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ**

2023 KAHRAMANMARAŞ

**BENZEN SÜLFONAMİD ESASLI YENİ KONJUGATLARIN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE ÇEŞİTLİ BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

Proje No: 2021/3-33 D

**Prof. Dr. Ferhan TÜMER
Dr. İrfan ŞAHİN
Doç. Dr. F. Betül ÖZGERİŞ
Dr. Öğr. Üyesi Seyit Ali GÜNGÖR**

2023 KAHRAMANMARAŞ

ÖNSÖZ

Önerilen projenin amacı, tıbbi kimya alanında oldukça dikkat çeken benzen sülfonamid temelli 1,2,3-triazol iskeleti barındıran konjugatların sentezi, yapısal karakterizasyonları ve çeşitli biyolojik aktivitelerinin incelenmesidir. Bünyesinde 1,2,3-triazol grubu bulunduran bileşikler, güçlü yükseltgeyici ve indirgeyici ortamlara karşı yüksek stabilite göstermeleri, hidrojen bağı yapma eğilimleri çözünürlüklerini artırdığından biyomoleküler bölgelere kolay şekilde bağlanabilmeleri sebebi ile tıbbi kimya alanında büyük ilgi görmüştür. Bünyesinde 1,2,3-triazol iskeleti içeren konjugatlar, anti-alzheimer, antifungal, antibakteriyel, anti kanser gibi çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı son yıllarda üzerinde çalışılan en önemli molekül sınıfları içerisinde bulunarak bilim dünyasının dikkatini üzerinde toplayan popüler bir araştırma konusu olmuştur. Bu projenin en önemli yanı, daha önce sentezi yapılmamış C-S-N-C (N-alkil) dizilimine sahip ilk ve özgün moleküllerin sentezinin gerçekleştirilmesidir. Yeni sınıf moleküllerin anti kanser, antioksidan ve enzim aktivite özellikleri incelenmiş ve antioksidan etki ile anti kanser etki arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışılmıştır. Ayrıca, sonuçlar moleküler yerleştirme (Doking) çalışmalarıyla desteklenmiştir.

Bu bilimsel araştırma projesi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi tarafından proje numarası 2021/3-33 D ile desteklenmiştir. Destekleri için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkür ederiz.

Projenin başlama tarihi 04/08/2021 ve bitiş tarihi 02/05/2024'tür.

Proje Yürütücüsü
Prof. Dr. Ferhan TÜMER

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLAR DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
EK ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	1
1. GİRİŞ.....	2
2. MATERYAL VE YÖNTEM (METOD).....	6
2.1. Materyal.....	6
2.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	6
2.1.2. Kullanılan Cihazlar	7
2.2. Metot.....	8
2.2.1. N-metilbenzensülfonamid bileşiklerinin sentezi.....	8
2.2.2. N-süstitüe propargil bileşiklerinin sentezi	9
2.2.3. Azit bileşiklerinin sentezi	11
2.2.4. 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi	14
2.2.5. X ışını kırınım yöntemi kullanılarak yapılarının aydınlatılması.....	27
2.2.6. Antikanser aktivitelerinin belirlenmesi.....	28
2.2.6.1. MTT Testi ile Hücre Büyümesinin Ölçümü	28
2.2.6.2. İstatiksel Analiz	28
2.2.7. Antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi.....	29
2.2.8. Enzim aktivitelerinin belirlenmesi.....	30
2.2.9. ADMET çalışmaları.....	30
2.2.10. Moleküler yerleştirme çalışmaları	31
3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	31
3.1. Sentezlenen bileşiklerin FTIR spektrumlarının incelenmesi	32
3.2. Sentezlenen bileşiklerin ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumlarının incelenmesi.....	33
3.3. Sentezlenen bileşiklerin moleküler yapıları.....	34
3.4. Sentezlenen bileşiklerin antikanser aktivite sonuçları	38
3.5. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivite sonuçları	41
3.6. Sentezlenen bileşiklerin enzim aktivite sonuçları.....	45
3.7. ADMET sonuçları	49
3.8. Moleküler yerleştirme sonuçları	53
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR.....	59
EKLER.....	61

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO 1 KULLANILAN KİMYASAL MADDELER	6
TABLO 2 KULLANILAN CİHAZLAR	7
TABLO 3 A549 VE HDF HÜCRE HATLARINDA 6A-H BİLEŞİKLERİNİN IC ₅₀ DEĞERLERİ.	39
TABLO 4 PC3, CACO-2 VE FİBROBLAST HÜCRE HATLARINDA 6I-P BİLEŞİKLERİNİN IC ₅₀ DEĞERLERİ.	40
TABLO 5 PC3, CACO-2 VE FİBROBLAST HÜCRE HATLARINDA 6R-Z BİLEŞİKLERİNİN IC ₅₀ DEĞERLERİ.	41
TABLO 6 6A-H BİLEŞİKLERİNİN DPPH• VE ABTS• ⁺ RADİKAL GİDERME VE (CU ²⁺) İNDİRGEME KAPASİTE PARAMETRELERİ	42
TABLO 7 6I-P BİLEŞİKLERİNİN DPPH• VE ABTS• ⁺ RADİKAL GİDERME VE (CU ²⁺) İNDİRGEME KAPASİTE PARAMETRELERİ	43
TABLO 8 6R-Z BİLEŞİKLERİNİN DPPH• VE ABTS• ⁺ RADİKAL GİDERME VE (CU ²⁺) İNDİRGEME KAPASİTE PARAMETRELERİ	44
TABLO 9 METİL SERİSİ BİLEŞİKLERİNİN (6A-H) ACHE VE BUCHE ENZİM İNHİBİSYON PARAMETRELERİ.	46
TABLO 10 KLOR SERİSİ BİLEŞİKLERİNİN (6I-P) ACHE VE BUCHE ENZİM İNHİBİSYON PARAMETRELERİ	47
TABLO 11 İYOT SERİSİ BİLEŞİKLERİNİN (6R-Z) ACHE VE BUCHE ENZİM İNHİBİSYON PARAMETRELERİ	49
TABLO 12 METİL SERİSİ BİLEŞİKLERİNİN FİZİKOKİMYASAL, FARMAKOKİNETİK VE İLACA BENZERLİK ÖZELLİKLERİ.	50
TABLO 13 METİL SERİSİ BİLEŞİKLERİNİN TOKSİSİTE TAHMİN SONUÇLARI.	52
TABLO 14 ACHE ENZİM ÖZETİNİN İNHİBİSYONUNDA ROL OYNAYAN ETKİLEŞİM VE AMİNO ASİT KALINTILARI. .	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1.1 KINON TEMELLİ 1,2,3-TRIAZOL BİLEŞİKLERİ.....	4
ŞEKİL 1.2 1,2,3-TRIAZOL SÜLFONAMİD HİBRİT BİLEŞİĞİ.....	4
ŞEKİL 1.3 SÜLFO GRUBU İÇEREN 1,2,3-TRIAZOL BİLEŞİĞİ.....	5
ŞEKİL 1.4 1,4-DİSÜBTİTÜE-1,2,3-TRIAZOL TEMELLİ BİLEŞİKLER.....	5
ŞEKİL 2.1 BENZENSÜLFONAMİD BİLEŞİKLERİNİN (2A-C) SENTEZ ŞEMASI.....	8
ŞEKİL 2.2 N,4-DİMETİLBENZENESÜLFONAMİD (2A) BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	8
ŞEKİL 2.3 4-KLORO-N-METİLBENZENESÜLFONAMİD (2B) BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	9
ŞEKİL 2.4 4-İYODO-N-METİLBENZENESÜLFONAMİD (2C) BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	9
ŞEKİL 2.5 N-SÜBTİTÜE PROPARGİL SÜLFONAMİD BİLEŞİKLERİNİN (3A-C) SENTEZ ŞEMASI.....	9
ŞEKİL 2.6 N,4-DİMETİL-N-(PROP-2-İN-1-İL)BENZENSÜLFONAMİD (3A) BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	10
ŞEKİL 2.7 4-KLORO-N-METİL-N-(PROP-2-İN-1-İL)BENZENSÜLFONAMİD (3B) BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	10
ŞEKİL 2.8 4-İYODO-N-METİL-N-(PROP-2-İN-1-İL)BENZENSÜLFONAMİD (3C) BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	11
ŞEKİL 2.9 AZİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZ ŞEMASI.....	11
ŞEKİL 2.10 1-AZİDO-4-METOKSİBENZEN (5A) BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	12
ŞEKİL 2.11 1-AZİDO-4-İZOPROPİL BENZEN (5B) BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	12
ŞEKİL 2.12 1-AZİDO-4-METİLBENZEN (5C) BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	12
ŞEKİL 2.13 1-AZİDO-4-KLOROBENZEN (5D) BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	12
ŞEKİL 2.14 1-AZİDO-4-FLOROBENZEN (5E) BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	13
ŞEKİL 2.15 1-AZİDO-4-NİTROBENZEN (5F) BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	13
ŞEKİL 2.16 ETİL 4-AZİDOBENZOAT (5G) BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	13
ŞEKİL 2.17 1-(4-AZİDOFENİL)ETHAN-1-ON (5H) BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	13
ŞEKİL 2.18 SÜLFONAMİD ESASLI 1,2,3-TRIAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZ ŞEMASI.....	14
ŞEKİL 2.19 6A BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	15
ŞEKİL 2.20 6B BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	15
ŞEKİL 2.21 6C BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	16
ŞEKİL 2.22 6D BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	16
ŞEKİL 2.23 6E BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	17
ŞEKİL 2.24 6F BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	17
ŞEKİL 2.25 6G BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	18
ŞEKİL 2.26 6H BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	18
ŞEKİL 2.27 6R BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	19
ŞEKİL 2.28 6S BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	19
ŞEKİL 2.29 6T BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	20
ŞEKİL 2.30 6U BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	21
ŞEKİL 2.31 6V BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	21
ŞEKİL 2.32 6W BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	22
ŞEKİL 2.33 6Y BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	22
ŞEKİL 2.34 6Z BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	23
ŞEKİL 2.35 6I BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	23
ŞEKİL 2.36 6J BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	24
ŞEKİL 2.37 6K BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	24
ŞEKİL 2.38 6L BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	25
ŞEKİL 2.39 6M BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	25
ŞEKİL 2.40 6N BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	26
ŞEKİL 2.41 6O BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	26
ŞEKİL 2.42 6P BİLEŞİĞİNİN YAPISI.....	27
ŞEKİL 3.1 SÜLFONAMİD TEMELLİ 1,2,3-TRIAZOL BİLEŞİKLERİNİN GENEL SENTEZ ŞEMASI.....	32
ŞEKİL 3.2 6A, 6B, 6C, 6D VE 6E BİLEŞİKLERİNİN MOLEKÜLER YAPILARI.....	35
ŞEKİL 3.3 6A BİLEŞİĞİNİN EKSEN BOYUNCA C-H.....N ETKİLEŞİMLERİ.....	36
ŞEKİL 3.4 MOLEKÜLER YERLEŞTİRME PROTOKOLÜNÜN DOĞRULANMASI.....	53
ŞEKİL 3.5 ACHE ENZİMİNİN BAĞLANMA BÖLGESİNDE YERLEŞİK DOĞAL LİGAND GALANTAMİNİN ETKİLEŞİMLİ KALINTILARLA (4EY6) BAĞLANMA POZU.....	54
ŞEKİL 3.6 4EY6 İLE MAKSİMUM PUANA SAHİP 6B BİLEŞİĞİNİN 2 BOYUTLU VE 3 BOYUTLU GÖSTERİMİ.....	56

EK ŞEKİLLER DİZİNİ

EK ŞEKİL 1 2A BİLEŞİĞİNİN FTIR SPEKTRUMU.....	61
EK ŞEKİL 2 2B BİLEŞİĞİNİN FTIR SPEKTRUMU.....	61
EK ŞEKİL 3 2C BİLEŞİĞİNİN FTIR SPEKTRUMU.....	62
EK ŞEKİL 4 3A BİLEŞİĞİNİN FTIR SPEKTRUMU.....	62
EK ŞEKİL 5 3B BİLEŞİĞİNİN FTIR SPEKTRUMU.....	63
EK ŞEKİL 6 3C BİLEŞİĞİNİN FTIR SPEKTRUMU.....	63
EK ŞEKİL 7 5A BİLEŞİĞİNİN FTIR SPEKTRUMU.....	64
EK ŞEKİL 8 5B BİLEŞİĞİNİN FTIR SPEKTRUMU.....	64
EK ŞEKİL 9 5C BİLEŞİĞİNİN FTIR SPEKTRUMU.....	65
EK ŞEKİL 10 5D BİLEŞİĞİNİN FTIR SPEKTRUMU.....	65
EK ŞEKİL 11 5E BİLEŞİĞİNİN FTIR SPEKTRUMU.....	66
EK ŞEKİL 12 5F BİLEŞİĞİNİN FTIR SPEKTRUMU.....	66
EK ŞEKİL 13 5G BİLEŞİĞİNİN FTIR SPEKTRUMU.....	67
EK ŞEKİL 14 5H BİLEŞİĞİNİN FTIR SPEKTRUMU.....	67
EK ŞEKİL 15 6A BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	68
EK ŞEKİL 16 6B BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	68
EK ŞEKİL 17 6C BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	69
EK ŞEKİL 18 6D BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	69
EK ŞEKİL 19 6E BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	70
EK ŞEKİL 20 6F BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	70
EK ŞEKİL 21 6G BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	71
EK ŞEKİL 22 6H BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	71
EK ŞEKİL 23 6I BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	72
EK ŞEKİL 24 6J BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	72
EK ŞEKİL 25 6K BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	73
EK ŞEKİL 26 6L BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	73
EK ŞEKİL 27 6M BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	74
EK ŞEKİL 28 6N BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	74
EK ŞEKİL 29 6O BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	75
EK ŞEKİL 30 6P BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	75
EK ŞEKİL 31 6R BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	76
EK ŞEKİL 32 6S BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	76
EK ŞEKİL 33 6T BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	77
EK ŞEKİL 34 6U BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	77
EK ŞEKİL 35 6V BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	78
EK ŞEKİL 36 6W BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	78
EK ŞEKİL 37 6Y BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	79
EK ŞEKİL 38 6Z BİLEŞİĞİNE AİT FTIR SPEKTRUMU.....	79
EK ŞEKİL 39 2A BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.....	80
EK ŞEKİL 40 2B BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.....	81
EK ŞEKİL 41 2C BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.....	82
EK ŞEKİL 42 3A BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.....	83
EK ŞEKİL 43 3B BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.....	84
EK ŞEKİL 44 3C BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.....	85
EK ŞEKİL 45 6A BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.....	86
EK ŞEKİL 46 6B BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.....	87
EK ŞEKİL 47 6C BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.....	88
EK ŞEKİL 48 6D BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.....	89
EK ŞEKİL 49 6E BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.....	90
EK ŞEKİL 50 6F BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.....	91
EK ŞEKİL 51 6G BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.....	92

EK ŞEKİL 52 6H BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	93
EK ŞEKİL 53 6I BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	94
EK ŞEKİL 54 6J BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	95
EK ŞEKİL 55 6K BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	96
EK ŞEKİL 56 6L BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	97
EK ŞEKİL 57 6M BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	98
EK ŞEKİL 58 6N BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	99
EK ŞEKİL 59 6O BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	100
EK ŞEKİL 60 6P BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	101
EK ŞEKİL 61 6R BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	102
EK ŞEKİL 62 6S BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	103
EK ŞEKİL 63 6T BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	104
EK ŞEKİL 64 6U BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	105
EK ŞEKİL 65 6V BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	106
EK ŞEKİL 66 6W BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	107
EK ŞEKİL 67 6Y BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	108
EK ŞEKİL 68 6Z BİLEŞİĞİNİN ¹ H VE ¹³ C NMR SPEKTRUMU.	109

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

°C:	Santigrat derece
v:	Frekans
g:	Gram
δ:	Kimyasal kayma

KISALTMALAR

mL:	Mililitre
mmol:	Milimol
cm:	Santimetre
μL:	Mikrolitre
μg:	Mikrogram
İTK:	İnce tabaka kromatografisi
E.N:	Erime noktası
MA:	Molekül ağırlığı
THF:	Tetrahidrofuran
NaBH ₄ :	Sodyumborhidrür
CH ₂ Cl ₂ :	Diklorometan
DMAP:	4-dimetilaminopridin
DMSO:	Dimetilsülfoksit
NaHCO ₃	Sodyumbikarbonat
NaOH:	Sodyumhidroksit
CDCl ₃ :	Dötero kloroform
d ₆ -DMSO:	Dötero dimetilsülfoksit
¹ H-NMR:	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹³ C-NMR:	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
FT-IR:	Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
IC ₅₀ :	Enzimin %50 sini inhibe eden inhibitör konsantrasyonu
BHT	Bütilhidroksitoluen

ÖZET

Proje çalışmasına, 4-süstitüe benzensülfonil klorür bileşiklerinin metilamin ile reaksiyonundan N-4-dimetilbensensülfonamid bileşiklerinin sentezi ile başlanmıştır. Ardından elde edilen bileşikler propargil bromür ile muamele edilerek ilgili propargil bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen propargil bileşiklerinin 8 farklı aril azid bileşikleriyle klik reaksiyonları sonucu hedeflenen 1,2,3-triazol iskeletine sahip moleküller sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları yaygın spektroskopik metotlar ile karakterize edilmiştir. Tüm bileşiklerin enzim inhibisyon, antioksidan ve antikanser aktiviteleri incelenerek ve moleküler yerleştirme çalışmaları ile desteklenmiştir.

Bileşikler ayrıca A549, PC3, ve Caco-2 hücre hattına karşı antikanser aktiviteleri açısından tarandı ve elde edilen sonuçlara göre, PC3 hücre hattı üzerinden elde edilen sonuçlar neticesinde **6n** bileşiğinin (IC_{50} : 3.82 μ M de) standart antikanser bileşiği **5-FU**'dan daha yüksek aktivite sergilediği görülmüştür. Sentezlenen bileşiklerden **6d** (IC_{50} =3.81 μ M) ve **6g** (IC_{50} =4.317 μ M) bileşikleride A549 hücre hattına karşı standart **cis-platine**'den daha güçlü, aktivite göstermiştir. **6i** bileşiği de IC_{50} = 6.39 μ g/mL değeri ile Caco-2'ye karşı oldukça güçlü bir antikanser aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

DPPH• radikal giderme aktivite sonuçlarına göre; **6f**, **6h**, **6r**, **6t** ve **6s** bileşikleride **BHT** den daha iyi antioksidan aktivite sergilemiştir. Aynı zamanda **6u**, **6v** ve **6y** bileşikleride **α -tokoferol** den daha iyi antioksidan aktiviteye sahip bileşiklerdir. ABTS•⁺ radikalleri üzerindeki süpürücü etkisinde **6i** bileşiği **α -tokoferol** ve **BHT** den daha iyi, **6t**, **6v**, **6s**, **6u**, **6r**, **6y** ve **6w** bileşikleride **α -tokoferol**'den daha iyi süpürücü etki göztermiştir.

Belirlenen enzim inhibisyon aktivitelerine göre, **6o** bileşiği (IC_{50} =0.29 μ M) değeri ile AChE'ye karşı en aktif bileşik olmuştur ve standart Galantamine'den (IC_{50} =8.054 μ M) yaklaşık otuz kat daha iyi aktivite göstermiştir. İkinci en iyi AChE inhibitör bileşik izopropil grubu içeren **6j** (IC_{50} = 0,77 μ M) olmuştur. Bu bileşik de Galantamine'den yaklaşık on bir kat daha iyi aktivite sergilemiştir. Benzer şekilde, bileşik **6v** (IC_{50} =1.35 μ M) ve **6w** (IC_{50} = 1.85 $\pm$ 0.07 μ M) bileşikleride BuChE için en güçlü bileşikler olarak belirlenmiştir. Standart ilaçtan neredeyse 10 kat daha aktif olduğu bulunmuştur.

Moleküler yerleştirme çalışmalarından elde edilen sonuçlar, bileşiklerin yüksek bağlanma afinitelerine sahip olduğunu ve in vitro enzim aktivitesi deneylerinden elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler: 1,2,3-triazol, antikanser, antioksidan, enzim aktivite.

ABSTRACT

The project work started with the synthesis of N-4-dimethylbenzenesulfonamide compounds from the reaction of 4-substituted benzenesulfonyl chloride compounds with methylamine. The resulting compounds were then treated with propargyl bromide to synthesize the corresponding propargyl compounds. As a result of the click reactions of the obtained propargyl compounds with 8 different aryl azide compounds, molecules with the targeted 1,2,3-triazole skeleton were synthesized. The structures of the synthesized compounds were characterized by common spectroscopic methods. The enzyme inhibition, antioxidant and anticancer activities of all compounds were investigated and supported by molecular docking studies. The compounds were also screened for their anticancer activities against A549, PC3, and Caco-2 cell lines and according to the results obtained, compound **6n** (at IC₅₀: 3.82 μ M) exhibited higher activity than the standard anticancer compound 5-FU as a result of the results obtained on PC3 cell line. The synthesized compounds **6d** (IC₅₀=3.81 μ M) and **6g** (IC₅₀=4.317 μ M) also showed stronger activity against A549 cell line than standard cis-platinum. Compound **6i** also showed a very strong anticancer activity against Caco-2 with IC₅₀= 6.39 μ g/mL. According to DPPH-radical scavenging activity results; compounds **6f**, **6h**, **6r**, **6t** and **6s** exhibited better antioxidant activity than BHT. Compounds **6u**, **6v** and **6y** also showed better antioxidant activity than α -tocopherol. In the scavenging effect on ABTS-+ radicals, compound **6i** showed better scavenging effect than α -tocopherol and BHT, while compounds **6t**, **6v**, **6s**, **6u**, **6r**, **6y** and **6w** showed better scavenging effect than α -tocopherol. According to the enzyme inhibition activities determined, compound **6o** (IC₅₀ = 0.29 μ M) was the most active compound against AChE and showed about thirty times better activity than the standard Galantamine (IC₅₀ = 8.054 μ M). The second-best AChE inhibitory compound was **6j** (IC₅₀ = 0.77 μ M) containing isopropyl group. This compound also exhibited about eleven times better activity than Galantamine. Similarly, compounds **6v** (IC₅₀ = 1.35 μ M) and **6w** (IC₅₀ = 1.85 $\pm$ 0.07 μ M) were also identified as the most potent compounds for BuChE. It was found to be almost ten times more active than the standard drug. The results from molecular docking studies revealed that the compounds have high binding affinities and are in agreement with the results obtained from in vitro enzyme activity assays.

Keywords: 1,2,3-triazole, anticancer, antioxidant, enzyme activity.